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を含めて、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。

本年度は組織において、血液・安全性研究部が次世代生物学的製剤研究センターに改組された。人事面では、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、俣野哲朗が副所長に就任した。8 月 23 日、竹田誠がウイルス第三部長を辞職された。11 月 30 日、梁明秀がウイルス第三部長に就任した。令和 5 年 3 月 31 日、村松正道ウイルス第二部長と濱口功次世代生物学的製剤研究センター長が辞職された。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。

新型コロナウイルス感染症の発生と全世界への拡大は、今後も感染症によるリスクはなくならないことが改めて示された。新型コロナウイルス感染症に関するこれまでの取組を振り返り、次の感染症危機に備えることが重要であるとの認識の下、６月 17 日に政府対策本部で決定された、新型コロナウイルス感染症に関するこれまでの取組を踏まえた次の感染症危機に備えるための対応の方向性において、国立感染症研究所と国立国際医療研究センターを統合し、感染症に関する科学的知見の基盤・拠点となる新たな専門家組織を創設することとの方針が盛り込まれた。さらに、９月２日の新型コロナウイルス感染症対策本部決定において、国立感染症研究所と国立研究開発法人国立国際医療研究センターを統合し、感染症等に関する科学的知見の基盤・拠点となる新たな専門家組織を創設する、とされた。今後、令和７年度以降の設置を目指し、必要な作業を進めるとされている。

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。本年度は村山庁舎安全管理検証チームによる検証を実施した。これまでに示されている安全管理対応を検証し向上させることを目的とするとともに、規程に基づく訓練を想定し、職員の対応能

力の向上を図った。その結果は、本年度も開催された村山庁舎施設運営連絡協議会において報告し、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。

令和2年4月に新設された感染症危機管理研究センターでは、本年度は主な危機管理業務として、小児の原因不明急性肝炎およびサル痘のアウトブレイクに対応し、故安倍晋三元総理の国葬儀にも対応した。

本年度も、新型コロナウイルスの流行に対する、公衆衛生対応が継続した。オミクロン株の亜型ウイルスによる流向繰り返された。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・国家検定対応などの全所対応を継続した。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。検査対応能力強化のために、令和4年5月9日に米国疾病対策センターと感染研との間に、ラボラトリー即応体制ネットワーク(LRN)に関する協力覚書を締結することができた。また、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な状況が継続し、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。感染研と台湾CDCによる第19回日台感染症シンポジウム（9月2日）が開催された。10月31日にはシンガポール国立感染症センター(NCID)とCOVID-19リサーチシンポジウムを開催した。また、12月8日には、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16回日中韓感染症フォーラムもオンラインで開催された。さらに令和5年1月13日には、感染研、国立国際医療研究センター、シンガポールNCIDの3機関により、新興感染症対応などに関する合同シンポジウムを開催した。

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。品質保証管理部は生物学的製剤の標準化と評価に関するWHO協力センターとして活動している。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、ベトナム国国別研修「BSL-3実験室/動物管理・検査室管理コース」、「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」、「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」の3研修をオンラインも含めて行った。また、JICA技術プロジェクト等への協力による、海外への職員の派遣が再開され、本年度はベトナム、インドネシア、ブラジル、ガーナへ職員を派遣した。以上の研修への協力と

職員の派遣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 4 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は依然として一部困難であった。令和 4 年 12 月 16 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、3 件の高校見学、1 件のオンライン研修に対応した。また、例年実施している一般公開において、村山庁舎および戸山庁舎の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 5 回、後期 5 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（外来性ウイルス室）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、エムポックスウイルス（モンキーポックスウイルス、サル痘ウイルス）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、ウスツウイルス、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（リケッチア・クラミジア室）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、Q 熱など）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と他機関との共同研究に対して、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、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）事業に参加し、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。

2022 年度には痘そうワクチン、日本脳炎ワクチン、水痘ワクチン、帯状疱疹ワクチン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。これまでの研究で抗 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ている。優れた反応性を示す抗体を産生することで知られるウサギを SFTS ウイルス GP 蛋白質発現ワクシニアウイルス（LC16m8）ベクターで免疫し、脾細胞より GP 蛋白質に反応性を示す単クローン抗体を得た。SFTS ウイルスに対し中和活性を示す単クローン抗体についてマウスモデルで治療効果を評価したところ、Gn 蛋白質を認識するもの2クローンに治療効果が認められた。[下島昌幸、大石康平、吉河智城、黒須剛、海老原秀喜]

(2) 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

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（DDC）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 DDC 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 活性を評価したところ、DDC 阻害剤のカルビドパが顕著に抗 SFTSV 活性を示した。L-DOPA とカルビドパ and/or COMT 阻害剤のエンタカポンを併用すると相乗効果がみられた。L-DOPA 代謝酵素阻害剤は、生体内で L-DOPA の濃度が維持される時間を延長する作用があり、*in vivo* における効果が期待される結果であった。[小川基彦、安藤秀二、下島昌幸、海老原秀喜；村江真奈、水上智晴、玄葉隆太郎、入江拓也、深澤征義（細胞化学部）；西條政幸（札幌市保健所）；野口耕司（東京理科大学・薬）]

(3) 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

マウスの血液細胞をヒト由来の細胞に置換することにより、ヒト化マウスの体内ではヒトの免疫システムが再構築される。ヒト血液細胞への感染が病態形成に重要と考えられる SFTS ウイルスをヒト化マウスに感染させ、ヒト化マウスにおいて患者の感染病態が再現可能かどうかを評価した。移植したヒト造血幹細胞から主にヒトリンパ球が分化・生着する NOJ マウスに異なる SFTS ウイルス 3 株を感染させたが、感染後に体重減少を示したものの、致死的症状は認められなかった。一方、ヒトリンパ球だけでなくヒト血小板も分化・生着する NOG-W41 マウスに SFTS ウイルスを感染させたところ、一部のマウスで致死的症状が観察された。NOG-W41 マウスが死亡患者の病態を再現しているかどうか、詳細な解析を進める予定である。 [中山絵里、柴崎謙一、下島昌幸、林昌宏、海老原秀喜; 手塚健太、濱口功（次世代生物学的製剤研究センター）、逸見拓矢、飯田俊、佐藤由子、鈴木忠樹（感染病理部）; 伊藤亮治、後藤元人、高橋利一（実験動物中央研究所）]

(4) *In vivo* における NF-kappa-B 阻害薬の SFTSV に対する抗ウイルス効果の解析

マクロファージは SFTSV の標的細胞の一つである。これまでに SFTSV がマクロファージに感染することで活性化が起こり、炎症性サイトカインの分泌が起こることが報告されている。炎症性サイトカインの発現を調整している NF-kappa-B の阻害薬である SC75741 は *in vitro* で SFTSV の増殖を抑制することが分かっている。そこで、SC75741 の *in vivo* での効果をインターフェロン受容体ノックアウトマウスを用いて解析した。その結果、有意な治療効果は見られなかった。今後、免疫調整能とウイルス増殖抑制能の両方を期待できる抗炎症作用のある薬剤のスクリーニングを行う予定である。[伊藤（高山）睦代、北浦 慧、Alice Lau Ching Ching、仲山紀子、佐藤正明、海老原秀喜]

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。その重症化の原因の一つは、サイトカインストームなどの過剰な免疫反応であると考えられている。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、これまで血漿漏出を伴う重症化には特殊な T 細胞集団、V4 または V6 ガンマ鎖 TCR を持つガンマ・デルタ T 細胞が関与し、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。さらに本研究を発展させるため、マウスの臓器特異的に馴化したデングウイルスを作成した。これまで用いていたマウスよりも免疫的により野生型に近いと考えられる骨髄系細胞の I 型インターフェロンレセプターノックアウトマウスでは、臨床分離デングウイルスは致死性を示さなかったが、馴化ウイルスでは高い致死性を示した。旧モデルと同じように肝臓、小腸で高度の血漿漏出が確認でき、病原機序の下流のイベントはほぼ同じであることを確認した。また馴化ウイルスは骨髄で増殖しやすくなっていることが明らかになった。新規モデルでも TNF を阻害することによりマウスは生存し、過剰なサイトカイン産生が重要化の原因であることを確認した。これらの観察から、骨髄系細胞への感染が過剰な免疫反応に重要なイベントであると結論つけられた。[黒須剛、下島昌幸、吉河智城、海老原秀喜；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エムポックスウイルス全ゲノム配列決定法の開発

エムポックスを引き起こすエムポックスウイルス（MPXV）株は、アフリカで流行している株と 2022 年に世界的に流行した株では遺伝子型が異なる。遺伝子型によって病原性や致命率も異なることに加えて、日本国内での流行条項を把握する上でもウイルスの全ゲノム配列決定は重要である。MPXV 全ゲノム配列決定に於いて、そのゲノムサイズは約 200kbp と比較的大きいため次世代シークエンシング（NGS）の使用は必須となる。一方で NGS のリファレンスマッピングで正確な配列を得るために最低限必要と考えられる 100x 程度の MPXV 特異的な read depth を得るためには、一般的な方法による検体からのライブラリー調製では大量のホストゲノムが混入するために、金銭的、時間的なコストがかかる。そこで、分離された MPXV から高純度のライブラリー調製を行い、NGS を低コストかつ簡便に行う方法の確立を試みた。本法は我々が確立した NGS 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（Front Microbiol. 2023 Feb 23;14:1137086.）をベースとしている。今回確立した方法により調製したライブラリーの 90%以上が MPXV 由来のシークエンスとなり、ゲノム中のほぼ全ての領域で read depth は＞100x となった。一方でゲノムの 5’と 3’末端部分 3kb 程度のリードが非常に少ないことも判明している。今後はこのリードが少ない部分の配列決定を簡便に行えるように改良していく予定である。[三須政康、黒須剛、吉河智城、下島昌幸、海老原秀喜；西條政幸（札幌市保健所）]

(2) RCA-NGS 法を用いたウイルスストックの品質管理

ウイルスバンク等より分与された昆虫媒介性の分節型 RNA ウイルスである Toscana viurus、Jamestown Canyon virus、LaCrosse virus について、ウイルス第一部で開発された RCA-NGS 法（Misu M et al. Front Microbiol. 2023）を用いて塩基配列の決定を行った。その結果、いくつかの不一致はみられたものの GenBank に登録されているリファレンス配列とほぼ一致した。一方、Toscana virus においては、一部シークエンス深度が浅い領域が確認されたのに加え、L セグメントに複数の不一致が見られた。さらに、古くから保管されていた他のウイルスのストックについて RCA 法で得たデータを用いたメタゲノム解析を行ったところ、1 つでマイコプラズマの汚染が確認された。RCA-NGS 法は配列決定だけではなく品質管理にも有用であることが改めて確認された。[Alice Lau Ching Ching、北浦慧、伊藤（高山）睦代、海老原秀喜]

4.エボラウイルス等の特定一種病原体に関する研究

(1) ウイルス性出血熱のウイルス抗原検出法の改良

整備されていた抗原検出 ELISA ではハイブリドーマより産生された単クローン抗体を材料の1つとして用いているが、ハイブリドーマの維持や管理は労力を要する。検出法を長期にわたりより安定に実施できるよう、単クローン抗体の可変領域をコードする遺伝子の配列決定を行なった。[下島昌幸、大石康平、吉河智城、黒須剛、海老原秀喜]

5.アレナウイルスに関する研究

(1) ガナリトウイルスの遺伝子操作系と Vero 馴化株の性状解析

ガナリトウイルス（Guanarito virus, GTOV）は、 南米出血熱の一つであるベネズエラ出血熱の病因ウイルスである。 本ウイルスの性状解析を目的に遺伝子操作系を確立した。 GTOV S-26764 株の野生株と組換え体株の増殖効率、 病原性をそれぞれ、 Vero 細胞、 Vero E6 細胞、 A549 細胞、 Huh7 細胞を用いて評価した結果、 同等であった。

GTOV S-26764 株は 1997 年にベネズエラ出血熱の患者から分離されたウイルスである。 本ウイルスはプラークが不明瞭であり、 細胞変性効果（CPE）が不明瞭である。 S-26764 株を Vero 細胞で連続継代した結果、 CPE が明瞭化し、 明瞭なプラークを形成するようになった。 Vero 馴化株の遺伝子塩基配列を解明、確立した遺伝子操作系で Vero 馴化株に見られた変異を導入した結果、 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの 1497 番目のアミノ酸に変異が生じることで RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの Vero 細胞における遺伝子転写複製効率の上昇、 CPE の明瞭化が生じることが明らかとなった。[谷口怜；Paessler Slobodan、 Junki Maruyama（University of Texas Medical Branch）]

(2) ガナリトウイルスのモデル動物の探索

ベネズエラ出血熱の流行地はベネズエラの 6 州に限られるが、 今までに 9 種の遺伝子型が報告されている。 そこで本研究では University of Texas Medical Branch に保存されている GTOV のうち 4 株（S-26764, VINH-95551, CVH-950801, CVH-960102）を選定、これらのギニアピッグにおける感受性を評価した。 その結果、VINH-95551、CVH-950801、CVH-960102 感染ギニアピッグは全頭発症、 ウイルス性出血熱様の症状を呈した。 一方で S-26764 感染ギニアピッグは全頭無症状であった。 VINH-95551、CVH-950801、CVH-960102 感染ギニアピッグでは顕著な血小板減少、 白血球減少が観察され、 血中あるいは臓器からウイルスが分離された。 これらの結果は VINH-95551、CVH-950801、CVH-960102 感染ギニアピッグはベネズエラ出血熱の動物モデルとなり得ることを示していた。ギニアピッグにおいて S-26764 株感染が非病原性である原因の解明にはさらなる解析が必要である。[谷口怜；Paessler Slobodan、Junki Maruyama（University of Texas Medical Branch）]

6.モンキーポックスウイルス（エムポックスウイルス）に関する研究

(1) ヒト化マウスにおけるエムポックスウイルス（MPXV）の病原性解析

重度免疫不全マウスにヒト造血幹細胞を移植することでマウス体内にヒトの免疫システムを再構築したヒト化 NOJ マウスを用いて、エムポックスマウスモデルの開発を試みた。MPXV は遺伝子配列によって大きく 3 つの clade に分けられ、clade I、IIa、IIb の順にヒトでの病原性が高いとされている。ヒト化 NOJ マウスに各 clade に属すウイルスを感染させたところ、clade I または IIa に属すウイルスを感染させたマウスは感染 2 週間程度で死亡したのに対し、clade IIb に属すウイルスを感染させたマウスは約 30%が生残した。また、近年分離されたウイルス株（clade IIb）を接種したマウスでは、患者で認められる発疹に類似した皮膚病変が認められた。以上より、ヒトにおける MPXV の病原性の一部をヒト化マウスで再現することができた。次に、遺伝子改変により、従来のヒト化 NOJ マウスと比較してヒト細胞の分化・生着を向上させた改良型ヒト化マウス 4 系統に MPXV を皮下接種したところ、改良型ヒト化マウスは NOJ マウスと比較してエムポックスウイルスへの感染感受性が高く、マウス内に定着しているヒト細胞が感染病態へ関与する可能性が示唆された。[中山絵里、吉河

智城、下島昌幸、柴崎謙一、勝田奈穂子、林昌宏、河原円香、海老原秀喜; 峰宗太郎、鈴木忠樹（感染病理部）; 伊藤亮治、後藤元人、高橋利一（実験動物中央研究所）]

(2)モンキーポックスウイルスの型を迅速に判定するための real-time PCR 系の構築

モンキーポックスウイルス（MPXV）は、ポックスウイルス科オルソポックスウイルス属に分類されるウイルスである。MPXV に感染すると、発熱や頭痛などの症状の後に、発疹が出現する。MPOX は 2022 年 5 月以降、欧米を中心に流行がみられ、日本でも 2022 年 7 月に患者（海外渡航歴あり）の発生が報告され、その後、海外渡航歴の無い患者の報告数が増加した。MPXV は遺伝子配列によって clade I と clade II に分類され、clade II はさらに clade IIa と clade IIb とに細分類される。2022 年 5 月以降に流行したのは clade IIb のうちの A lineage から分岐した B.1 lineage である。B.1 lineage とそれ以外の MPXV を識別する方法は、塩基配列決定しか報告されていない。MPXV のゲノムの全長は 200 kbp あるため、全塩基配列を決定するためには時間と労力、費用を要する。そこで本研究では、B.1 の SNP（single nucleotide polymorphism）を特異的に識別するプライマー及び TaqMan-MGB プローブを設計しリアルタイム PCR 系を確立した。ウイルスから抽出した DNA を用いて検証した結果、確立したリアルタイム PCR 系で MPXV の B.1 lineage とそれ以外を区別できることを確認した。また、同様の方法を用いて、clade IIb の中の lineage A, A.2, A.3 を識別するリアルタイム PCR 系を構築し、それぞれの陽性コントロールに反応することを確認した。[前木孝洋、吉河智城、三須政康、黒須剛、河原円香、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）との間で感染環が形成されている。JEV の血清型は 1 つで、遺伝子型は I 型から V 型の 5 つに分類される。日本でこれまで検出されている株は 1990 年代までは III 型で、1990 年代以降は主に I 型である。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。従って、JE 患者検体から分離された JEV の性状については不明な点が多い。昨年度までに、JE で死亡した患者の剖検脳組織検体から JEV（遺伝子型 I 型株）を分離することに成功した。今年度は、分離された JEV の塩基配列決定および性状解析を行なった。分離された株（22-01 株）は、近年の西日本で検出されている JEV と高い塩基配列の相同性を有していた。また、22-01 株のウイルス学的性状を、本研究室で JEV 遺伝子型 I 型株の代表株として用いている JEV/sw/Mie/41/2002 株（Mie/41 株）と比較したところ、培養細胞におけるプラーク形成能および増殖能は Mie/41 株と同等であった一方で、マウスにおける病原性は Mie/41 株より高いという結果が得られた。今後、マウスでの病原性の違いに関与する領域を同定することを試みる方針である。[前木孝洋、田島茂、谷口怜、勝田奈穂子、 柴崎謙一、林昌宏、海老原秀喜]

(2) 日本脳炎ウイルス遺伝子型 IV 型 19Cx-Ba-83-Cv 株の性状解析

2021 年から 2022 年にかけて、オーストラリアで日本脳炎ウイルス患者および日本脳炎ウイルスに感染したブタが急増した。遺伝子解析の結果、この急増は日本脳炎ウイルスの中でも遺伝子型 IV 型のウイルスにより引き起こされたことが示唆された。一方で、IV 型のウイルスは、I 型から V 型まである日本脳炎ウイルスの中でも、分離株や遺伝子解析された株の数が最も少なく、また増殖性や病原性などのウイルス性状に関する報告もなく不明な点が多い。そこで我々は、2019 年にインドネシア・バリ島で分離された IV 型株 19Cx-Ba-83-Cv（以下 19Cx 株：昆虫医科学部・伊澤室長より分与）を用いて性状解析を行った。株化細胞を用いた増殖

能解析において、19Cx 株は高増殖性を示す I 型 Mie/41 株と低増殖性である V 型 Muar 株との中間的な増殖性を示した。マウスを用いた神経毒性試験では、Mie/41 株、Muar 株と同様に強い毒性を示した。一方、神経浸潤毒性試験では、強毒型の Muar 株と弱毒型の Mie/41 株との中間的な毒性を示した。各ウイルス株接種マウス血清を用いた中和試験において 19Cx 株は、血清学的には Muar 株よりも Mie/41 株に近いことが示された。一方、III 型株由来不活化日本脳炎ワクチンを接種したマウスの血清を用いた中和試験では、Muar 株と同様に 19Cx 株は Mie/41 株よりも中和されにくい傾向がみられた。また、I 型に感染後発症した日本脳炎患者血清を用いた中和試験でも、19Cx に対する中和力価は Muar 株と類似して Mie/41 株よりもやや低かった。以上より、19Cx 株は今回使用した I 型株と V 型株のおおよそ中間的な性状を示すことが明らかとなった。[田島茂、林昌宏、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およびポリ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、および、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。今年度は、精製した NS1 タンパク質をウサギに免疫して血清を採取し、市販のモノクローナル抗体と組み合わせることで、NS1 抗原検出 ELISA 系を構築した。さらに、構築した NS1 抗原検出 ELISA 系が、精製した NS1 抗原、および、JEV 感染細胞の培養上清に反応することを確認した。今後は、JEV NS1 抗原に対するモノクローナル抗体を樹立し、今回作成したポリクローナル抗体（ウサギ血清）と組み合わせることで JEV NS1 抗原検出 ELISA を構築する予定である。[前木孝洋、田島茂、谷口怜、勝田奈穂子、 柴崎謙一、林昌宏、 海老原秀喜； 西條政幸（札幌市保健所）]

2.クンジンウイルスに関する研究

(1) クンジンウイルス OR393 株のリバースジェネティクス法の確立と性状解析

オーストラリアに常在するクンジンウイルスはウエストナイルウイルスの一系統であるが、ヒトに対する病原性は低いとされている。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、そのバックボーンとなるクンジンウイルス OR393 株の性状解析を進めてきた。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、ゲノム配列を比較したところ、E 領域内に 2 か所（156 番目および 332 番目）のアミノ酸配列の差異が見つかった。 LP 亜株を元にしてクンジンウイルスのリバースジェネティクスを確立し、この方法を用いてプラークサイズの差異に関わる部位の特定を試みた。156 番目（Phe）あるいは 332 番目（Thr）のアミノ酸残基を SP 型におけるアミノ酸残基（各々 Ser および Lys）に置換した 2 種類の組換えウイルスを作製し、プラーク形態を比較した。156 番目置換株は、LP 亜株以上に大きいプラークを形成した。一方、332 番目置換株によるプラークは、SP 亜株と非常に類似していた。以上により、SP 亜株のプラーク形態は、332 番目の Lys が関与していることが明らかとなった。さらにこのアミノ酸は、大型プラークの形成に関わる 156 番目の Ser に対しドミナントに作用し、プラークを小型化させていることも明らかとなった。[田島茂、林昌宏、海老原秀喜]

3.ウスツウイルスに関する研究

(1) ウスツウイルスのヨーロッパウイルスアーカイブグローバルからの導入と NGS 解析

ウスツウイルス（USUV）は、1959 年に南アフリカでイエカ属の蚊より初めて分離された。近年ヨーロッパで問題となっており、2009 年にはイタリアの免疫不全患者において USUV 感染による髄膜脳炎例が報告され、さらに 2017 年にはオーストリアの輸血血液の WNV 遺伝子スクリーニングにおいて USUV 遺伝子が検出された。ヨーロッパにおける USUV の主な媒介蚊はわが国に存在するアカイエカ（Culex pipiens pallens）と近縁のトビイロイエカ（Culex pipiens pipiens）であり、USUV が渡り鳥を介してわが国に侵淫する可能性も否定できない。そこでヨーロッパウイルスアーカイブグローバル（EVA-g）より USUV の実験室診断法の確立及び性状解析のため、USUV 2 株、UVE/USUV/1959/ZA/SAAR-1776 (SAAR-1776)株および Usutu virus/Slovenia/Ko208/2018 (Ko208/2018) 株を導入した。これらの株を用いて遺伝子診断系を確立するとともに、本研究では、導入した 2 株の遺伝子解析を次世代シークエンサー（NGS）により解析し、系統樹解析を行なった。その結果 SAAR-1776 株はアフリカ 2 型、Ko208/2018 株はヨーロッパ 2 型の遺伝子型にそれぞれ分類されることが示された。またこれら 2 株の相同性は 96.6％であった。[林昌宏、西山祥子、田島茂、前木孝洋、中山絵里、谷口怜、海老原秀喜；松井清彦、伊藤佑夏、羽田彩夏（麻布大学）]

4.ダニ媒介脳炎ウイルスに関する研究

(1) ダニ媒介脳炎ウイルスの哺乳類感染におけるウイルス由来非コード RNA の機能解析

ダニ媒介脳炎ウイルスを含めたフラビウイルスは感染細胞内にウイルス遺伝子由来の非コード RNA である sfRNA を産生することが知られている。ダニ媒介脳炎ウイルスの sfRNA の機能を解析するために、sfRNA の産生部位に変異が導入されている変異ウイルスを作製した。同ウイルスをマウスに感染させて、ウイルスの病原性を野生株と比較した。その結果、変異ウイルスは野生株より高い病原性を示した。さらに sfRNA の病原性に与える影響を解析するために、野生株または変異ウイルス感染細胞での細胞のインターフェロン応答を解析した。その結果、変異ウイルスのインターフェロンを抑制能は野生株より高かった。このことから sfRNA はウイルスの病原性を制御している可能性が示された。今後、sfRNA とインターフェロン関連蛋白質との結合を詳細に解析し、sfRNA が哺乳類感染における役割を詳細に解析する予定である。[西山祥子；平野港（長崎大学）；伊藤直人（岐阜大学）；小林進太郎、苅和宏明（北海道大学）；好井健太朗（長崎大学）]

(2) ダニ媒介脳炎ウイルス由来非コード RNA のマダニ感染における機能解析

sfRNA のマダニ細胞での機能を解析するため、sfRNA 結合マダニ蛋白質である 2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNP) and F0F1-type ATP synthase, beta subunit (ATPSβ)の機能解析を行った。具体的には CNP と ATPSβ 発現細胞でのダニ媒介脳炎ウイルスのレプリコンの増殖を解析した。その結果、CNP 発現細胞でのレプリコンの増殖が低下した。このため、CNP が抗ウイルス蛋白質であり、sfRNA は CNP に結合することで宿主の抗ウイルス作用を抑制している可能性か示された。今後、CNP と ATPSβ のウイルス増殖抑制作用について更なる解析を行う予定である。[西山祥子；伊藤直人（岐阜大学）、小林進太郎、苅和宏明（北海道大学）、神谷亘（群馬大学）、平野港、好井健太朗（長崎大学）]

5.ヨコセウイルスに関する研究

(1) ベクター不明フラビウイルスウイルスに分類される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には蚊媒介性フラビウイルスに属するものの、他の蚊媒介性フラビウイルスと異なり、蚊由来細胞 C6/36 細胞での増殖性が不明なことから、ベクター不明ウイルスグループに分類される。昨年度我々は、ヨコセウイルスは蚊培養細胞で増殖できるものの、その能力は著しく低いことを示した。この原因を探るため、蚊培養細胞に順化したヨコセウイルスの分離を試みた。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

順化株を得た。順化株ゲノム上に7か所の変異を同定した。リバースジェネティクス法により組換えヨコセウイルスを作製し、順化に関与する変異部位の特定を試みたところ、主に 3'NCR の変異が順化に関与していることが明らかとなった。一方、培養温度とウイルス増殖性との関係を調べるため、蚊培養細胞の培養温度を通常の 28℃から 36℃に変更し、ヨコセウイルスの増殖性を調べた。すると元株および順化株のいずれにおいても顕著な増殖能の上昇が確認された。以上の結果より、ヨコセウイルスは蚊細胞において潜在的増殖能を有していることが確認され、本ウイルスは蚊媒介性フラビウイルスである可能性が高いと考えられた。また本ウイルスの蚊細胞での低増殖性は、低い培養温度下での増殖に 3'NCR 配列が順応していないためと推察された。[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。EDQM より追加で配布された国際標準品及び試験品について抗原 ELISA 試験を行った。結果について CombiStats を用いて解析したところ、前回の結果と比較してばらつきが少ない結果が得られた。今後国際会議を行って最終的な導入に向けた検討を行う。[伊藤(高山)睦代、河原円香、仲山紀子、海老原秀喜]

2.JC ウイルスに関する研究

(1) 進行性多巣性白質脳症(PML)の診断支援および発生動向に関する疫学的研究

PML は免疫抑制等に伴って生じる予後不良の脱髄疾患であり、JC ウイルス(JCV)に起因する。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、PML の診断支援およびサーベイランスを目的として平成 19 年度から当検査を継続している。本年度では 38 名の新規患者が JCV 陽性を呈し、PML と診断された。また、約 20 施設の専門家と共に被検者 139 名の登録研究を実施した。近年では基礎疾患の治療に関連した医原性の PML が増加しており、継続的な動向把握の重要性が示唆された。[中道一生、海老原秀喜]

(2) 進行性多巣性白質脳症(PML)患者の症例研究

PML は JC ウイルス(JCV)に起因する中枢神経系の日和見感染症であり、主に細胞性免疫の低下に伴って発症する。PML の素因となる基礎疾患およびその治療の組み合わせは膨大な数に及ぶため、リスク評価や診療のための臨床情報の集積が必要となる。PML の素因および臨床像を明らかにすることを目的として、11 施設の臨床医(約 100 名)と共に症例研究を実施した。本年度では、新しい種類の治療薬による PML の誘導が示唆された症例、ならびに脳の病変部位や基礎疾患において非典型的であった症例等を解析し、治療歴、神経学的症候、検査所見、および予後等を報告した。[中道一生]

3.昆虫媒介性の脳炎ウイルスに関する研究

(1) 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の媒介により感染する。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。本研究の結果は英文誌

（Antiviral Research）に掲載された。[北浦慧、伊藤（高山）睦代、佐藤正明、加藤博史、河原円香、仲山紀子、海老原秀喜；西條政幸（札幌市保健所）]

(2) 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を行った。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。なお、Time of Addition Assay で宿主細胞に作用する機序が示唆されたため、その他の RNA ウイルスにおいても同様の抗ウイルス効果が得られるか検証を行っている。[北浦慧、伊藤（高山）睦代、佐藤正明、加藤博史、河原円香、仲山紀子、海老原秀喜；西條政幸（札幌市保健所）]

(3) カリフォルニア脳炎ブニヤウイルス感染症に対する陽性血清の作製

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、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）に対する抗血清の作製を試みた。ICR マウスに 104 および 105PFU の LACV を腹腔接種した。接種後 14 日目にもう一度 LACV を腹腔内接種し、初回接種から 35 日後に全採血し、血清を回収した。免疫染色により 40 倍、80 倍希釈の血清で LACV 特異的なシグナルが検出された。また LACV 感染細胞/非感染細胞から作成した抗原で ELISA を行った 30, 100, 300 倍希釈抗原と 100 倍希釈血清で LACV 特異的な反応が観察された。これらの結果より、LACV に対する抗血清を回収することができた。[佐藤正明、伊藤（高山）睦代、海老原秀喜]

(4) Chandipura virus（CHPV）の Vesicular stomatitis virus（VSV）シュードタイプの作製

CHPV は、ラブドウイルス科に属する小児に脳炎を引き起こす病原体である。CHPV のゲノムは一本鎖マイナス RNA であり、5 つの構造遺伝子をコードしている。そのうち G 遺伝子はエンベロープ上のスパイクタンパク質である G タンパク質をコードしており、ウイルスの細胞への侵入に関与し主要な抗原決定因子でもある。我々は CHPV のG発現プラスミドをトランスフェクションした HEK293T 細胞に G 遺伝子欠損 VSV を接種して、CHPV の VSV シュードタイプウイルスを得た。本シュードタイプウイルスは CHPV の中和抗体法、レセプターの解析及び抗ウイルス薬の探索等に有用である。[Alice Lau Ching Ching、北浦慧、伊藤（高山）睦代、福士秀悦、仲山紀子、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) 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

2017 年に運動神経細胞の軸索伸長培養に微小流路を用いる手法が提案された（Kawada et al., Stem Cell Rep）。当該手法により、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し、生体内の神経繊維束と形態が似た軸索束状部分を持つ運動神経オルガノイドの形成が可能となった。運動神経オルガノイドは、 軸索束状部分に細胞体が含まれておらず、軸索束状部分をオルガノイドから切り離すことで、細胞体を含む部分と軸索束状部分を個別に RNA-seq 解析することができる（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。R4 年度は細胞外マトリクスコーテイング条件の検討を行い、EHS マウス肉腫由来ゲルをコーティングした培養皿と I 字型微小流路（幅・高さは 150 μm）を用いて、iPS 細胞の感覚神経細胞への分化誘導培養と軸索伸長培養を行うことで、長さが 6 mm を超える感覚神神経オルガノイドが形成できることと 1 ヶ月に渡ってオルガノイドを培養できることが確認できた。今年度はオルガノイドの侵害受容器の機能解析とヘルペスウイルス感染性の解析ならびに研究成果の論文化に取り組む。[小川卓真（工学院大学）; 山田壮一、原田志津子、福士秀悦、海老原秀喜]

2.ヒトサイトメガロウイルスに関する研究

(1) HCMV 持続感染マウスモデルに関する研究

HCMV は妊婦の（初）感染により胎児に先天性感染を引き起こすことがある。また、移植等により免疫力が低下した状態で初感染または再活性化すると、肺炎、腸炎、網膜炎や脳炎等の重篤な症状を引き起こす。その治療にはガンシクロビルやフォスカルネット等の薬剤が用いられるが、治療は長期に及ぶことが多く、薬剤耐性 HCMV の出現により難治療性になるという問題がある。HCMV の病原性や薬剤耐性に関する研究は、CMV の高い種特異性により動物モデルが存在せず、培養細胞における研究や HCMV に類似した性質を持つ他の CMV とその宿主、例えばモルモット CMV（GPCMV）とモルモットなど、を用いた感染モデルによる研究が行われてきた。一方、近年においては、免疫不全マウスにヒト造血幹細胞を移植したヒト化マウスを用いた HCMV 感染マウスモデルの研究が報告されてきている。これまでの、ヒト化マウスを用いた研究では、主に HCMV の潜伏感染/再活性化に焦点が当てられている。我々は、NOJ マウスにヒト造血幹細胞を移植しヒト化させた後、HCMV 臨床株を接種することにより、HCMV 持続感染マウスモデルを作成し、HCMV の免疫抑制剤や抗ウイルス薬等の投与による HCMV の in vivo における再活性化や薬剤耐性化等、また初感染や重感染時のウイルス動態を解析できる系の構築を試みた。本年度は、同じヒト造血幹細胞を移植された 6 匹のヒト化 NOJ マウスを用いて実験を行った。 6 匹中 2 匹のマウスは、接種前の血液から HCMV が検出されたため、移植されたヒト造血幹細胞が既に HCMV に感染していたことが示唆された。6 匹のマウスに臨床分離株 HCMV（1.12E6pfu/20ul）を経鼻接種した。最初に、継時的に採血及び real-time PCR による HCMV の検出を行い、 HCMV の感染が維持されるかを解析した。1 週間後の血液を用いた real-time PCR において 6 匹中 4 匹から HCMV DNA が検出された。DNA が検出されなかった個体（1 匹）を接種 3 週間後に剖検したところ、諸臓器から HCMV DNA が検出された。接種 10 週後の血液を用いた HCMV DNA 検出において、5 匹中 1 匹で HCMVDNA が検出された。HCMV を接種したヒト化 NOJ マウスは、ヒトでの HCMV 感染と同様な感染状態である持続感染を示していると考えられた。今後、免疫抑制剤等の投与により再活性化を示すかなどを解析していく。 [山田壮一、福井良子、福士秀悦、海老原秀喜]

3.ヘルペス B ウイルスに関する研究

(1) 野生ザルからの B ウイルスの検出に関する研究

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。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。これまで、千葉県に生息する野生のアカゲザル検体を用いた B ウイルスの検出を行ってきた。本年度は、アカゲザルより得られた血漿を用いて、中和抗体価の測定を行い、real-time PCR による遺伝子検出を含めたアカゲザルにおけるBウイルスの保有状況に関して解析及び考察した。メス 86 匹、オス 64 匹

の血液から血漿を分離し、50pfu の HSV-1 と血漿（希釈倍率：10,40,160,640,2560）を 1h,37℃で反応させた後、Vero 細胞に接種し、プラークリダクションアッセイを行い、中和抗体価（IC50）を算出した。中和抗体陽性率は 50.7%であり、中和抗体価（IC50）は主に 10-160 倍であった。これまでの報告にある様に、年齢が上がるにつれ陽性率は高くなっており、Adult（>5 歳）81.1%,Juvenile（1-3 歳）7.8%であった。また、移行抗体によるものと思われるが、Baby（0 歳）で 33.3%陽性であった。以前報告した口腔及び膣スワブの real-time PCR の結果からは、全体としての陽性率は 11.3%であったが、Juvenile で陽性率が最も高く、27.8%であった。これらのことから、サルの B ウイルス感染は、性成熟以前から起こり、初感染と考えられる若い個体においては、抗体陽性率も低く、口腔や膣スワブへのウイルス排出頻度が高い可能性が示唆された。[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（B ウイルス）は、主に東南アジアに生息するマカクザル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。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。また、B ウイルス病患者にアシクロビル、ガンシクロビルを長期投与した場合、これらの薬剤に対する耐性ウイルスが出現するかどうかは不明である。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 を作製した。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（mBVTK）および、ヒト感染事例から検出された B ウイルスの TK（hBVTK）を挿入した組換えウイルスそれぞれ、HSV-1_hBVTK および、 HSV-1_hBVTK を作製することができた。各ヘルペスウイルス薬剤によるウイルス HSV-1_hBVTK および、 HSV-1_hBVTK に対する阻害効果を解析したところ、HSV-1 に比較しアシクロビル、ガンシクロビルへの感受性が低いことが明らかになった。また、 HSV-1_hBVTK のアシクロビルおよび、ガンシクロビル耐性ウイルスを分離し BV TK 遺伝子に耐性変異が生じるかどうか検討予定である。[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、吉河智城、河原円香、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）となる場合がある。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 B 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。令和 4 年度は B ウイルスの糖タンパク質のうち gD に対するモノクローナル抗体を得ることができた。さらに糖タンパク質 gC および、gG に対するモノクローナル抗体作製を予定している。[木下一美、山田壮一、河原円香、福士秀悦]

(4) ヘルペス B ウイルスの糖タンパク質を被った水疱性口内炎ウイルスシュードタイプ開発に関する研究

ヘルペス B ウイルス（以下、B ウイルス）は、は国内の研究所で保管されていない。将来的にウイルスの輸入や、分離培養が可能となった場合でも、その取り扱いはバイオセーフティレベル（BSL）3 実験室での少量培養に限定される。このため、B ウイルスそのものを用いた中和抗体検出法が困難である。本研究では、B ウイルスの外套糖タンパク質を被った水疱性口炎ウイル

ス（VSV）シュードタイプ（BV/VSV シュードタイプ）を新規に作製し、ウイルスそのものを用いずに血清中和抗体測定系を開発することを目的とする。B ウイルスの外套糖タンパク質のうち gB、 gD、 gH、 gL の発現プラスミドを作製し、293T 細胞にトランスフェクション後 VSVΔG-G 種ウイルスを接種し、BV/VSV シュードタイプを作製した。BV/VSV シュードタイプの細胞への感染には受容体 Nectin-1 が必須であった。今後、BV/VSV シュードタイプを用いた B ウイルス中和抗体測定が可能であるかどうか検討する予定である。 [木下一美、山田壮一、原田志津子、 河原円香、福士秀悦]

4.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 と相互作用する細胞性因子の研究

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 の発がん機能に不可欠である。我々はこれまでに、EBNA2 の転写活性化能に対し EBNALP が補因子機能を持つこと、EBNALP 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。そして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。さらに我々は探索の結果、EBNALP と相互作用する細胞性因子 HAX-1（hematopoietic-substrate-1 associated protein X-1）を同定し、HAX-1 が EBNALP との共発現では修飾を受けるがドミナントネガティブ変異体との共発現ではその修飾をうけないことを発見した。EBNALP の蛋白修飾機能を分析している。 [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

近年、日本紅斑熱やつつが虫病などのリケッチア症の患者報告の増加とともに、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。2022 年度は、リケッチア症を取り巻く国内状況に関する更新情報をレファレンスセンター間で共有すると同時に、つつが虫病病原体の標準株についてシード作製と、それらの確実な維持のためレファレンスセンターに配布した。さらに、マニュアルに掲載されているリアルタイム PCR 等の陽性コントロールとなるプラスミドを合成し、評価を開始した。[安藤秀二、邱永晋；藤田翔平（福島県衛生研究所）；鈴木敬（青森県環境保健センター）；太田茉里（千葉県衛生研究所）；原田幸子、長崎真美（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）；佐藤亘（高知県衛生研究所）；成田翼（宮崎県衛生環境研究所）；穂積和佳、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、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令和 3 年度に引き続き行った。また、令和 4 年度は単年度で、ウイルス性疾患の治療用単クローナル抗体の開発の試みとマダニ集団遺伝学解析のための調査・解析を実施した。[安藤秀二、邱永晋、下島昌幸；川端寛樹（細菌第一部）；今内覚、中尾亮（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）]

(3) アナプラズマ科（アナプラズマ属、エーリキア属）細菌の国内分布調査

エーリキア属細菌の日本流行株の取得を目的とし、野鼠を捕獲しエーリキア属細菌の検出を行った。捕獲できた野鼠 3 頭中 2 頭の脾臓からネオエーリキア・ミクレンシスが検出された。引き続き野鼠を捕獲し、エーリキア属細菌の検出・分離を試みていく。[邱永晋、Alice Lau Ching Ching、安藤秀二；川端寛樹、佐藤（大久保）梢（細菌第一部）]

2.リケッチア症の基礎的研究

(1) つつが虫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比較解析を行っている。今回、一部の培養細胞で、強毒株および弱毒株の増殖が異なることを発見した。病原性の違いにつながる現象として捉え、引き続き解析を続けている。[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

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。今後、つつが虫病リケッチアや我々が発見した *Wolbachia* 属細菌など共生細菌の種類と、宿主となるツツガムシの遺伝型との関連について、さらに詳細に解析を進める。[小川基彦；高橋守（埼玉医科大学）；松谷峰之介（東京農業大学）；高田伸弘（福井大学）；野田伸司（鹿児島大学）]

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 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。これまでに、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）遺伝子を保持する組換え m8 を作製し、そのワクチン効果を SARS-CoV-2 に高感受性であるハムスターを用いて確認している。一方で SARS-CoV-2 については数多の変異株が出現しており、ワクチンなどによって誘導された S に対する中和抗体などの液性免疫応答を回避する事が知られている。そこで新たな戦略によるワクチン開発を行う為に、我々は S 以外の遺伝子、マトリックスタンパク質（M）遺伝子とエンベロープタンパク質（E）遺伝子を保持する多価の組換え m8 作製を試みた。まず、S と M 遺伝子、または S、M、E の遺伝子を保持する多価の組換え m8 は野生型と比較して *in vitro* での増殖能が大きく低下することが判明した。そこで、これらの遺伝子を発現するためのワクシニアウイルス特異的なプロモーター配列を検討したところ、少なくとも S と M の遺伝子を保持する組換え m8 については野生型の単価の組換え m8 と同等の発現量を維持しつつ、ウイルスの増殖能も野生型の m8 と遜色ないプロモーターの組み合わせを発見した。今後は引き続き S、M、E の遺伝子を保持する多価の組換え m8 についても同様の検討を行う予定である。[吉河智城、三須政康、黒須剛、下島昌幸、海老原秀喜；西條政幸（札幌市保健所）]

2.新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対する茶由来ポリフェノールの抗ウイルス効果

SARS-CoV-2 は唾液腺中に多量に含まれることから、唾液中における茶由来ポリフェノールの抗ウイルス効果を評価した。テアフラビン 3,3'-ガレート（TF3）と 2 つの紅茶由来のテアフラビン濃縮物（TF35 および TF80）は、武漢株および Omicron 株の感染性を唾液中で低下させた。武漢株に対する抗ウイルス効果は、オミクロン株に対するものよりも強かった。1 mM の TF3 により 10 分間処理すると、武漢株と Omicron 株の感染性がそれぞれ約 0.05% と 3% に減少させることがで

きた。[小川基彦、安藤秀二、下島昌幸、西條政幸、海老原秀喜;村江真奈、水上智晴、玄葉隆太郎、入江拓也、深澤征義(細胞化学部)、野口耕司(東京理科大学)]

3.SARS-CoV-2 のウイルス分離に関する研究

日本の空港検疫で検出された SARS-CoV-2 の新しい系統や変異株について、いち早く分離培養に用いて分離ウイルスを用いた免疫学的・ウイルス学的調査を強化することにより、これらの変異株が国内流行した際に科学的知見に基づく対策の策定に繋げることができる。2021 年 11 月以降、2023 年 3 月末までに検疫により確認された COVID-19 患者等からの臨床検体ついて行われたウイルス分離培養実績について以下に述べる。2021 年 11 月末以降、767 検体について分離培養が実施された。検疫所別では、成田 65.2%(500 検体)、羽田 15.9%(122 検体)、関西 10.8%(83 検体)、ついで中部、福岡、広島、神戸、那覇の順であった。767 検体中、153 検体(19.9%)が分離陽性であった。検体種別(検体種不明 1 検体を除く)の分離陽性率は唾液 14.9%、鼻腔/鼻咽頭拭い液が 65.3%であり、鼻腔/鼻咽頭拭い液からの分離効率が 3 倍以上高かった。ウイルス系統別の分離陽性率はデルタ系統 20.0%(2/10)、BA.1 系統 15.2%(57/374)、BA.2 系統(CH.1, CJ.1, BS.1 等 sub-variant を含む)25.3% (47/186)、BA.4/BA.5 系統(BF.7, BQ.1, DY.1 等 sub-variant を含む)27.7%(18/65)、オミクロン株組換え体(XE, XL 系統を含む) 31.3%(5/16)であった。2023 年 2 月頃から国内外で急速に増えつつあるオミクロン株組換え体 XBB/XBB.1 系統(BA.2 の亜系統の組換え体)は 47.2%(25/53)と高い分離陽性率であった。XBB 系統で高い分離効率が認められたのは、鼻腔/鼻咽頭拭い液検体が多かった 34.0%(18/53)ことに加え、ウイルスの受容体である ACE2 への高い結合力が反映していること考えられた。[木下一美、仲山紀子、山田壮一、福士秀悦、海老原秀喜; 感染症危機管理研究センター;獣医科学部;安全実験管理部;感染病理部共同]

4.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。一方で、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 SARS-CoV-2 そのものを用いずに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、これ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、本方法を用いて、SARS-CoV-2 可溶性受容体結合領域(RBD)によるウイルス感染を阻止する機構について解析した。その結果、 SARS-CoV-2 S タンパク質のアミノ酸 501Y、 452R が RBD による感染阻害に重要であることを明らかにした。[木下一美、山田壮一、福士秀悦、原田志津子、河原円香、海老原秀喜]

5.抗原性の向上を目指したベクターシステムの開発

近年新たなワクチン開発に対する需要が高まっている。新規の感染症が発生した際に迅速に対応可能なシステムの開発を最終目標とし、まず任意のターゲット部位に対する免疫応答を促進する高い抗原性の獲得を目的とした VSV ベクターを作製することとした。エボラウイルス(EBOV)の膜蛋白質 GP は強い免疫原性を持ち、ムチン様ドメイン(MLD)部位に目的抗原部位を挿入することで強力な抗体を誘導する報告がある(Ao Z et al. Plos One, 2019.)。そこで EBOVGP の MLD 部位にワクチン開発候補として SARS-CoV-2 スパイク蛋白質上の受容体結合部位(RBD)を置換し、両蛋白質が発現するプラスミドを作製した。[河原円香、福士秀悦、海老原秀喜]

レファレンス業務

I. 行政検査

1.黄熱ワクチンに対する行政検査

2ロットの黄熱ワクチンの行政検査を実施し、合格と判定した。[中山絵里、前木孝洋、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.リケッチア感染症の行政検査

24症例のリケッチア症疑いに関する行政検査を実施した。[邱永晋、安藤秀二、海老原秀喜]

4.クラミジア感染症の行政検査

3症例のオウム病疑いに関する行政検査を実施した。[邱永晋、安藤秀二、海老原秀喜]

5.Q熱の行政検査

3症例のQ熱疑いに関する行政検査を実施した。[邱永晋、安藤秀二、海老原秀喜]

6.エムポックスの行政検査

8件のエムポックスに関する行政検査を実施した。[下島昌幸、大石康平、吉河智城、黒須剛、海老原秀喜]

II. 病原体および病原体由来RNAの配布

1.エムポックスウイルスの分与

国立感染症研究所ウイルス第一部で所持するエムポックスウイルス(2022年度の国内流行株を含む)の分与を行なった。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:3件。[下島昌幸、大石康平、吉河智城、黒須剛、海老原秀喜]

2.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5か所に配付した。[田島茂、谷口怜、前木孝洋、中山絵里、林昌宏]

III. その他のレファレンス業務

1.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アルボ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標的部位を含むチクングニヤウイルスゲノムおよびジカウイルスゲノムcDNA(300および375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ーコントロール特異的配列領域の合成RNAを作製した。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。[田島茂、谷口怜、前木孝洋、中山絵里、柴崎謙一、勝田奈穂子、林昌宏、海老原秀喜]

2.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]

3.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、前木孝洋; 新井智、森野紗衣子、多屋馨子(感染症疫学センター)]

4.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 3検体、HSV-2 1検体、VZV 1検体及びHCMV 10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1検体行った。[山田壮一、福士秀悦、津田美穂子、福井良子、木下一美、原田志津子、海老原秀喜]

5.リケッチア標準抗原および標準株の分与

リレファレンスセンター等に血清診断用標準抗原の分与を行った。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。

さらに、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*Orientia tsutugamushi*の増殖、地方衛生研究所のリケッチア・レファレンスセンターへの分与、バックアップ保存を進めた。[邱永晋、海老原秀樹、安藤秀二]

サーベイランス業務

I. リケッチアならびにクラミジアに関する検査業務

リケッチア並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。[**邱永晋、**安藤秀二]

品質管理に関する業務

I. 国家検定

1.乾燥細胞培養痘そうワクチンの国家検定

2022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、大石康平、吉河智城、黒須剛、緒方もも子、海老原秀喜]

2.日本脳炎不活化ワクチンの国家検定

2022年度は40ロットの日本脳炎ワクチンの国家検定を実施し、40ロットすべてを合格と判定した。[前木孝洋、田島茂、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、海老原秀喜]

3.水痘ワクチンの国家検定

乾燥弱毒生水痘ワクチン国家検定13ロットを実施し、 全ロットとも合格と判定した。 [山田壮一、原田志津子、福士秀悦、福井良子、木下一美、海老原秀喜]

4.乾燥組換え帯状疱疹ワクチンの国家検定

乾燥組換え帯状疱疹ワクチン15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]

国際協力関係業務

I. 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エムポックス対策及び国際的な脅威となる新興感染症発生時の情報、試料、検体、検査技術等の共有体制構築に関するものであった。[海老原秀喜;前田健（獣医科学部）]

II. 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。EDQMより送付されたサンプルを用いて抗原ELISAを行い、結果を報告した。[伊藤（高山）睦代、河原円香、仲山紀子、海老原秀喜]

III. リフトバレー熱ウイルスに対する抗体の国際標準品制定への貢献

WHO の取り組みとして行われた抗リフトバレー熱ウイルス国際標準抗体の制定プログラムに参加し、感染細胞抗原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、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) Takamatsu Y, Yoshikawa T, Kurosu T, Fukushi S, Nagata N, Shimojima M, Ebihara H, Saijo M, Noda T. 2022. Role of VP30 Phosphorylation in Ebola Virus Nucleocapsid Assembly and Transport. J Virol 2022, 96(17):e0108322

(2) Fujii H, Tani H, Egawa K, Taniguchi S, Yoshikawa T, Fukushi S, Yamada S, Harada S, Kurosu T, Shimojima M, Maeki T, Lim CK, Takayama-Ito M, Komeno T, Nakajima N, Furuta Y, Uda A, Morikawa S, Saijo M. 2022. Susceptibility of Type I Interferon Receptor Knock-Out Mice to Heartland Bandavirus (HRTV) Infection and Efficacy of Favipiravir and

Ribavirin in the Treatment of the Mice Infected with HRTV. Viruses 2022, 14(8):1668

(3) Baba M, Okamoto M, Toyama M, Sakakibara N, Shimojima M, Saijo M, Niwa T, Yagi Y. Amodiaquine derivatives as inhibitors of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) replication. Antiviral Res. 2023, 210:105479.

(4) Shimojima M, Sugimoto S, Umekita K, Onodera T, Kaori S, Tani H, Takamatsu Y, Yoshikawa T, Kurosu T, Suzuki T, Takahashi Y, Ebihara H, Saijo M. Neutralizing mAbs against SFTS virus Gn protein show strong therapeutic effects in an SFTS animal model. Viruses 2022, 14(8), 1665.

(5) Miyake A, Ngo MH, Wulandari S, Shimojima M, Nakagawa S, Kawasaki J, Nishigaki K. Convergent evolution of antiviral machinery derived from endogenous retrovirus truncated envelope genes in multiple species. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022;119(26):e2114441119.

(6) 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. Reverse Genetics System for Heartland Bandavirus: NSs Protein Contributes to Heartland Bandavirus Virulence. J Virol. 2022;96(7):e0004922.

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

(8) Ishijima K, Yokono K, Park E, Taira M, Tatemoto K, Kuroda Y, Mendoza M V, Inoue Y, Harada M, AMatsuu A, Morikawa S, Fukushi S, Maeda K. Simple and rapid detection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in cats by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) assay using a dried reage. J Vet Med Sci. 2023, Mar 1;85(3):329-333.

(9) Uraki R, Iida S, Halfmann P J, Yamayoshi S, Hirata Y, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Ito M, Furusawa Y, Ueki, Sakai-Tagawa H Y, Kuroda M, Maemura T, Kim T, Mine S, Iwamoto N, Li R, Liu Y, Larson D, Fukushi S, Watanabe S, Maeda K, Wang Z, Ohmagari N, Theiler J, Fischer W, Korber B, Imai M, Suzuki T, Kawaoka Y. Characterization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75 clinical isolates. Nat Commun. 2023, Mar 23;14(1):1620.

(10) Yanase T, Hatano M, Bujo C, Tsuji M, Ishida J, Amiya E, Okamoto K, Ando M, Shimada S, Kinoshita O, Fukushi S, Yamada S, Ono M, Komuro I. Successful Treatment with Letermovir in a Heart Transplant Recipient with UL97 Mutation Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Colitis and Viremia. Int Heart J. 2023, Mar 31;64(1):95-99.

(11) Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, Fukushi S, Watanabe S, Suzuki T, Maeda K, Sakai-Tagawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Halfmann P J, Kawaoka T. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. N Engl J Med. 2023, Jan 5; 388(1):89-91.

(12) 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. 2022, Jul 22; 75(4):368-373.

(13) Shibamura M, Yamada S, Yoshikawa T, Inagaki T, Nguyen P H A, 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. 2022, Sep 22;75(5):496-503.

(14) Saso W, Yamasaki M, Nakakita S I, 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. 2022, Jun14; 18(6):e1010590.

(15) Kotaki R, Adach 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, Apr 22;7(70):eabn8590.

(16) Ohashi H, Hishiki T, Akazawa D, Kim K S, Woo J, Shionoya K, Tsuchimoto K, Iwanami S, Moriyama S, Kinoshita H, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Kishida N, Watanabe S, Hasegawa H, Ebihara H, Suzuki T, Maeda K, Fukushi S, Takahashi Y, Iwami S, Watashi K. Different efficacies of neutralizing antibodies and antiviral drugs on SARS-CoV-2 Omicron subvariants, BA.1 and BA.2. Antiviral Res. 2022 Sep;205:105372.

(17) Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo E M, Pekosz A, Fukushi S, Suzuki T, Maeda K, Halfmann P, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Watanabe S, Imai M, Hasegawa H, Kawaoka Y. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. N Engl J Med. 2022 , Aug 4;387(5):468-470 .

(18) Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo E M, Pekosz A, Fukushi S, Suzuki T, Maeda K, Halfmann P, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Watanabe S, Imai M, Hasegawa H, Kawaoka Y. Efficacy of Antiviral Agents against the Omicron Subvariant BA.2.75. N Engl J Med. 2022 Sep 29;387(13):1236-1238.

(19) Iwata-Yoshikawa N, Kakizaki M, Shiwa-Sudo N, Okura T, Tahara M, Fukushi S, Maeda K, Kawase M, Asanuma H, Tomita Y, Takayama I, Matsuyama S, Shirato K, Suzuki T, Nagata N, Takeda M. Essential role of TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infection in murine airways. Nat Commun. 2022 , Oct 15;13(1):6100.

(20) Uraki R, Halfmann P J, Iida S, Yamayoshi S, Furusawa Y, Kiso M, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Mine S, Kuroda M, Maemura T, Sakai-Tagawa Y, Ueki H, Li R, Liu Y, Larson D, Fukushi S, Watanabe S, Maeda K, Pekosz A, Kandeil A, Webby R J, Wang Z, Imai M, Suzuki T, Kawaoka Y. Characterization of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 isolates in rodents. Nature. 2022 , Dec;612(7940):540-545.

(21) Seko K, Uchida Y, Kanamori T, Sakurai K, Usami T, Kuno T, Takada K, Nakamichi K, Matsukawa N. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma associated with daratumumab, lenalidomide and dexamethasone. Neurol Clin Neurosci 10(3):163-166, 2022

(22) Negishi N, Ikeguchi R, So H, Kobayashi M, Nitta M, Masui K, Nakamichi K, Takahashi K, Ishida H, Kawamata T, Shibata N, Shimizu Y, Kitagawa K. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy that developed 21 years after renal transplantation: A case report. Neuroimmunol Rep 2:100113, 2022

(23) Edahiro T, Fukushima N, Otani T, Nakamori M, Nakamichi K, Chishaki R, Fujino K, Mino T, Yoshida T, Sugihara S, Nishizawa M, Ichinohe T. Progressive multifocal leukoencephalopathy in relapsed Ph+ acute lymphoblastic leukemia after cord blood transplantation and blinatumomab treatment: A case report and literature review. Acta Haematol 145(6):655-661, 2022

(24) Funatsu A, Nakamichi K, Araki M, Fukumoto T, Mine H. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multifocal neurological manifestations caused by solitary brainstem involvement. Intern Med 62:787-792, 2022

(25) Sugimoto T, Neshige S, Aoki S, Ochi K, Ishikawa R, Nonaka M, Nakamori M, Nezu T, Nakamichi K, Yamazaki Y, Maruyama H. A case of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy followed by immune reconstitution inflammatory syndrome with difficulty in the timing of immunotherapy. Clin Exp Neuroimmunol 1:1-6, 2022.

(26) Nagahori T, Shiraishi W, Nishikawa M, Matsuyoshi A, Ogura T, Yamada Y, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Hashimoto T, Hatano T. A human T-lymphotropic virus-1 carrier who developed progressive multifocal leukoencephalopathy following immunotherapy for sarcoidosis: a case report. BMC Neurol 23(1):52, 2022

(27) Horiya M, Posadas-Herrera G, Takayama-Ito M, Yamaguchi Y, Iizuka-Shiota I, Kato H, Okamoto A, Saijo M, Lim CK. Genetic Characterization of Human Rabies Vaccine Strain in Japan and Rabies Viruses Related to Vaccine Development from 1940s to 1980s. Viruses. 2022 Sep 29;14(10):2152

(28) Tomita N, Morino E, Terada-Hirashima J, Uemura Y, Shimizu Y, Saito S, Suzuki T, Okumura N, Iwasaki H, Ebihara H, Shimojima M, Sugiura W, Ohmagari N, Ujiie M. Evaluating the Immunogenicity and Safety of a Smallpox Vaccine to Monkeypox in Healthy Japanese Adults: A Single-Arm Study. Life (Basel). 2023 Mar 14;13(3):787.

(29) Misu M, Yoshikawa T, Sugimoto S, Takamatsu Y, Kurosu T, Ouji Y, Yoshikawa M, Shimojima M, Ebihara H, Saijo M. Rapid whole genome sequencing methods for RNA viruses. Front Microbiol. 2023 Feb 23;14:1137086.

(30) Akazawa D, Ohashi H, Hishiki T, Morita T, Iwanami S, Kim KS, Jeong YD, Park ES, Kataoka M, Shionoya K, Mifune J, Tsuchimoto K, Ojima S, Azam AH, Nakajima S, Park H, Yoshikawa T, Shimojima M, Kiga K, Iwami S, Maeda K, Suzuki T, Ebihara H, Takahashi Y, Watashi K. Potential anti-mpox virus activity of atovaquone, mefloquine, and molnupiravir, and their potential use as treatments. J Infect Dis. 2023 Mar 9:jiad058.

(31) Tajima S, Maeki T, Nakayama E, Faizah AN, Kobayashi D, Isawa H, Maekawa Y, Bendryman SS, Mulyatno KC, Rohmah EA, Mori Y, Sawabe K, Ebihara H, Lim CK. Growth, Pathogenesis, and Serological Characteristics of the Japanese Encephalitis Virus Genotype IV Recent Strain 19CxBa-83-Cv. Viruses. 2023 Jan 14;15(1):239.

(32) Yamaoka S, Weisend CM, Swenson VA, Ebihara H. Development of accelerated high-throughput antiviral screening systems for emerging orthomyxoviruses. Antiviral Res. 2022 Apr;200:105291.

(33) 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. 2022 Apr 8;3(4):249-261.e4.

(34) 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. 2023 Mar;44(3):504-506.

(35) Saito T, Reyna RA, Taniguchi S, Littlefield K, Paessler S, Maruyama J. Vaccine Candidates against Arenavirus Infections. Vaccines (Basel). 2023 Mar 13;11(3):635

(36) Wanninger TG, Millian DE, Saldarriaga OA, Maruyama J, Saito T, Reyna RA, Taniguchi S, Arroyave E, Connolly ME, Stevenson HL, Paessler S. Macrophage infection, activation, and histopathological findings in ebolavirus infection. Front Cell Infect Microbiol 12:1023557, 2022

(37) Intaruck K, Itakura Y, Kishimoto M, Chambaro HM, Setiyono A, Handharyani E, Uemura K, Harima H, Taniguchi S, Saijo M, Kimura T, Orba Y, Sawa H, Sasaki M. Isolation and characterization of an orthoreovirus from Indonesian fruit bats. Virology 575:10-19, 2022

(38) Reyna RA, Maruyama J, Mantlo EK, Manning JT, Taniguchi S, Makishima T, Lukashevich IS, Paessler

S. Depletion of CD4 and CD8 T Cells Reduces Acute Disease and Is Not Associated with Hearing Loss in ML29-Infected STAT1-/- Mice. Biomedicines 10(10):2433, 2022

(39) Watanabe Y, Suzuki Y, Emi A, Murakawa T, Hishiki T, Kato F, Sakaguchi S, Wu H, Yano T, Lim CK, Takasaki T, Nakano T. Identification of the corticotropin-releasing factor receptor 1 antagonists as inhibitors of Chikungunya virus replication using a Gaussia luciferase‐expressing subgenomic replicon. Biochemical and Biophysical Research Communications; 637, 181-188, 2022.

(40) Matsui K, Yamaya M, Takase M, Morita K, Tajima S, Lim CK, Saijo M, Daibata M, Nagayasu S, Takasaki T. Isolation of genotypes 1 and 3 of Japanese Encephalitis Virus in Kochi, Japan. Jpn J Infect Dis. 2022, 76(2), 151-154,

(41) Fujii Y, Hirayama M, Nishiyama S, Takahashi T, Okajima M, Izumi F, Takehara K, Masatani T, Sugiyama M, Ito N. Characterization of an avian rotavirus A strain isolated from a velvet scoter (Melanitta fusca): implication for the role of migratory birds in global spread of avian rotaviruses. J Gen Virol, 2022 Feb;103(2).

(42) Nishiyama S, Hirano M, Muto M, Kambara M, Ito N, Kobayashi S, Kariwa H, Yoshii K. Y-shaped RNA secondary structure of a noncoding region in the genomic RNA of tick-borne encephalitis virus affects pathogenicity. Microbiol Immunol. 2022 Feb 23.

(43) Kanda M, Fukuda S, Hamada N, Nishiyama S, Masatani T, Fujii Y, Izumi F, Okajima M, Taniguchi K, Sugiyama M, Komoto S, Ito N. Establishment of a Reverse Genetics System for Avian Rotavirus A Strain PO-13. J Gen Virol . 2022 Jun 24;103(6).

(44) Takahashi T, Inukai M, Izumi F, Fujii Y, Nishiyama S, Masatani T, Sugiyama M, Ito N. Establishment of a Reverse Genetics System for Rabies Virus Strain Komatsugawa. J Vet Med Sci [Internet]. 2022

(45) Kallu SA, Ndebe J, Qiu Y, Nakao R, Simuunza MC. Prevalence and Association of Trypanosomes and Sodalis glossinidius in Tsetse Flies from the Kafue National Park in Zambia. Trop Med Infect Dis. 8(2):80, 2022

(46) Gotoh Y, Takano A, Andoh M, Kasama K, Nakamura K, Ando S, Hayashi T. Phylogenic position and low genomic diversity of '*Candidatus Rickettsia kotlanii*' inferred by complete genome sequences of two Japanese isolates. Microbiology and Immunology, 2023, Online ahead of print

(47) Liu D, Wulantuya, Fan H, Li X, Li F, Gao T, Yin X, Zhang Z, Cao M, Kawabata H, Sato K, Ohashi N, Ando S, Gaowa. Co-infection of tick-borne bacterial pathogens in ticks in Inner Mongolia, China. PLoS Negl Trop Dis. 2023 Mar 9;17(3):e0011121.

(48) Shimada M, Doi K, Yamauchi T, Kawabata H, Ando S, Abe T, Kobayashi Y, Hirose Y, Fujiwara Y, Saitou M, Kikuchi H, Komatsumoto S, Murohisa T, Shimano S. Preliminary report on relationship between recent tick bite cases caused by *Amblyomma testudinarium* and ticks collected from wild boar and deer in Ashikaga City, Tochigi Prefecture, Japan. Journal of the Acarological Society of Japan (in press)

(49) Kobayashi KI, Utatsu N, Kanbe C, Niu T, Terasoma F, Ando S, Kubo K, Komiya N. A cluster of Japanese spotted fever cases associated with cemetery visits in Wakayama City, Japan. Am J Trop Med Hyg. 2023 Jan 30;108(3):513-517.

(50) Su H, Kubo K, Sakabe S, Mizuno S, Komiya N, Akachi S, Fujita H, Sato K, Kawabata H, Nagaoka H, Ando S, Ohashi N. Serologic Evidence of Human Exposure to Ehrlichiosis Agents in Japan. Emerg Infect Dis. 28(11):2355-2357, 2022

(51) Ogawa M, Takada N, Noda S, Takahashi M, Matsutani M, Kageyama D, Ebihara H. Genetic variation of *Leptotrombidium* (Acari: Trombicuidae) mites carrying *Orientia tsutsugamushi*, the bacterial pathogen causing scrub typhus. J Parasitol. (2022) in press

(52) YamamotoY, Nakano Y, Murae M, Shimizu Y, Sakai Y, Ogawa M, Mizukami T, Inoue T, Onodera T,

Takahashi Y, Wakita T, Fukasawa M, Satoru Miyazaki S, Noguchi K. Direct inhibition of SARS-CoV-2 spike protein by peracetic acid. Int J Mol Sci. (2022) in press

(53) 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. (2022) 28, 373-376.

(54) Rawle DJ, Le TT, Dumenil T, Bishop C, Yan K, Nakayama E, Bird PI, Suhrbier A. Widespread discrepancy in Nnt genotypes and genetic backgrounds complicates granzyme A and other knockout mouse studies. Elife. 2022 Feb 4;11:e70207.

2.和文発表

(1) 澤山靖, 加藤丈晴, 渡辺春香, 山田悠一, 藤岡真知子, 佐藤信也, 馬場真紀, 安東恒史, 宮崎禎一郎, 神尾芳幸, 中道一生, 雪竹基弘, 今泉芳孝, 宮﨑泰司. 菌状息肉症に合併した進行性多巣性白質脳症. 臨床血液 63(3):206-210, 2022

(2) 邱永晋, 安藤秀二, 感染症疫学センター. 海外におけるつつが虫病. IASR 43(8), 185-186, 2022

(3) 島田瑞穂, 土井寛大, 川端寛樹, 山内健生, 安藤秀二, 小林由美江, 廣瀬芳江, 周藤史憲, 藤原由佳子, 齊藤美穂 , 菊池広子, 小松本悟, 室久俊光, 島野智之:栃木県足利赤十字病院における 3 年間(2020-2022 年)の マダニ刺症 49 例の検討ータカサゴキララマダニ刺症 40 例の動向(過去 3 年間の続報)ー. 衛生動物学会誌 (in press)

3.書籍

(1) 山田壮一. 皮膚における水痘・帯状疱疹ウイルスの増殖機構. リウマチ科, 69(2):1-8, 2023

(2) 安藤秀二. リケッチア, 中込治監修, 神谷茂・錫谷達夫編集, 標準微生物学 第 15 版 (in press)

(3) 安藤秀二. 第 V 章 病原体の輸送, 日本細菌学会 病原体等安全取扱・管理指針 (in press)

II. 学会発表

1.国際学会

該当なし

2.国内学会

(1) 髙田伸弘, 及川陽三郎, 石畝史, 夏秋優, 矢野泰弘, 佐藤寛子, 小川基彦.邦産カクマダニ属の再検討、taiwanensis は bellulus となる？第 74 回衛生動物学会大会, 京都, 2022 年 4 月

(2) 枝廣太郎, 福島伯泰, 大谷達矢, 中森正博, 中道一生, 樗木錬, 藤野啓太, 美濃達治, 吉田徹巳, 杉原清香, 西澤正俊, 一戸辰夫. 臍帯血移植後再発にブリナツモマブ投与後、進行性多巣性白質脳症を来したPh陽性急性リンパ性白血病の1例. 第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 神奈川, 2022年5月

(3) 穴田麻眞子, 矢口裕章, 布村葉, 石丸誠己, 水島慶一, 工藤彰彦, 佐藤翔紀, 阿部恵, 江口克紀, 長井梓, 脇田雅大, 白井慎一, 岩田育子, 松島理明, 南尚哉, 中道一生, 矢部一郎. 非HIV関連かつ免疫抑制剤を使用していない進行性多巣性白質脳症5例の臨床的検討. 第61回日本神経学会学術大会, 東京, 2022年5月

(4) 杉本太路, 音成秀一郎, 青木志郎, 越智一秀, 石川若芸, 野中恵, 竹中萌, 大谷達矢, 勝間田莉帆, 中森正博, 祢津智久, 中道一生, 山崎雄, 大下智彦, 丸山博文. タリズマブ関連進行性多巣性白質脳症後の免疫再構築症候群治療時期に苦慮した一例. 第61回日本神経学会学術大会, 東京, 2022年5月

(5) 瀬古健登, 打田佑人, 金森貴之, 櫻井圭太, 宇佐美寿彦, 久野智之, 高田幸児, 中道一生, 松川則之. 多発性骨髄腫治療中に併発した進行性多巣性白質脳症の治療戦略について. 第61回日本神経学会学術大会, 東京, 2022年5月

(6) 前坂弘輝, 小西宏史, 廣澤宏昭, 温井孝昌, 道具伸浩, 馬場孝輔, 中道一生, 三浦義治, 中辻裕司. フィンゴリモド関連進行性多巣性白質脳症の自験例および国内症例の検討. 第61回日本神経学会学術大会, 東京, 2022年5月

(7) 前木孝洋, 田島茂, 中山絵里, 勝田奈穂子, 柴崎謙一, 谷口怜, 林昌宏, 西條政幸, 海老原秀喜. 日本で2019年以降に報告された日本脳炎患者から検出された日本脳炎ウイルスの遺伝子型はI型であった. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 神奈川, 2022 年 6 月

(8) 髙田伸弘, 及川陽三郎, 石畝史, 夏秋優, 矢野泰弘, 佐藤寛子, 小川基彦.邦産カクマダニ属は台湾出じゃなく美ら人. 第 29 回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー, 石川, 2022 年 6 月

(9) 小川基彦, 高橋守, 松谷峰之介, 野田伸一, 高田伸弘, 海老原秀喜.ツツガムシにおける共生細菌の探索と今後の展開. 第 29 回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー, 石川, 2022 年 6 月

(10) 島田瑞穂, 土井寛大, 山内健生, 島野智之, 川端寛樹, 安藤秀二, 阿部辰三, 小林由美江, 廣瀬芳江, 藤原由佳子, 齊藤美穂, 菊池広子, 小松本悟, 室久俊光.マダニ刺症患者発生の背景となる動物付着及び環境中マダニの季節消長-2021 年 栃木県足利市の事例. 第 29 回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー, 石川, 2022 年 6 月

(11) 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, 川路英哉, 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.帯状疱疹後神経痛に関連するheparan sulfate glucosamine 3-O-sulfotransferase 4の機能解析. 第35回ヘルペスウイルス研究会,オンライン開催, 2022年7月

(12) 藤井ひかる, 吉河智城, 谷口怜, 福士秀悦, 下島昌幸, 山田壮一, 谷英樹, 宇田晶彦, 前木孝洋, 林昌宏, 原田志津子, 森川茂, 西條政幸. 接種経路の違いによるハートランドウイルスのI型インターフェロン受容体欠損マウスにおける病態の比較解析. 第4回SFTS研究会・学術集会, 山口, 2022年9月

(13) 石嶋慧多, 横野航太, 福士秀悦, 朴ウンシル, 平良雅克, 立本完吾, 黒田雄大, Milagros Virhuez Mendoza, 原田倫子, 井上雄介, 松鵜彩, 森川茂, 前田健. RT-LAMP法の獣医臨床現場での応用に向けた検討. 第4回SFTS研究会・学術集会, 山口, 2022年9月

(14) 石嶋慧多, 横野航太, 福士秀悦, 朴ウンシル, 平良 雅克, 立本完吾, 黒田雄大, Milagros Virhuez Mendoza, 原田倫子, 井上雄介, 松鵜彩, 前田健.RT-LAMP法による猫からの簡易・迅速SFTSウイルス遺伝子検出.第165回日本獣医学会学術集会, オンライン開催, 2022年9月

(15) 宮本翔, 新城雄士, 上野朗, 菅野隆行, 齊藤慎二, 片野晴隆, 飯田俊, 相内章, 森山彩野, 福士秀悦, 高橋宣聖, 鈴木忠樹. 新型コロナワクチンブレークスルー感染者のSARS-CoV-2変異ウイルスに対する抗体応答. 第165回日本獣医学会学術集会, オンライン開催, 2022年9月

(16) 伊関千書, 鈴木佑弥, 猪狩龍佑, 佐藤裕康, 和田学, 中道一生, 鈴木匡子, 太田康之. 多発する皮質下病巣により純粋失構音、右手の肢節運動失行、重度の構成障害を生じた進行性多巣性白質脳症の1例. 第46回日本神経心理学会総会, 北海道, 2022年9月

(17) 山本雄一朗, 村江真奈, 清水芳実, 酒井祥太, 小川基彦, 井上徹哉, 中野義雄, 宮崎智, 深澤征義, 野口耕司.SARS-CoV-2 に対する過酢酸の消毒効果の分子メカニズムの解析.日本防菌防黴学会（第49回年次学会）, 東京, 2022 年 9 月

(18) 増田優介, 銭谷怜史, 松田隼弥, 船田信顕, 枝川俊二, 三ツ矢幸一, 高橋健太, 鈴木忠樹, 中道一生, 三浦義治. 低IgM血症、間質性肺炎、SLEを合併し、メフロキン、ミルタザピン、ヒドロキシクロロキンが有効であったPMLの1例. 第24回日本神経感染症学会学術大会, 鹿児島, 2022年10月

(19) 大岩宏子, 岡本智子, 三浦義治, 中道一生, 天野永一朗, Benjamin Raveney, 佐藤和貴郎, 山村隆, 髙橋祐二. ナタリズマブ関連進行性多巣性白質脳症, 免疫再構築症候群の1例. 第24回日本神経感染症学会学術大会, 鹿児島, 2022年10月

(20) 中道一生. 進行性多巣性白質脳症の臨床と検査. 第24回日本神経感染症学会学術大会, 鹿児島, 2022年10月

(21) 前木孝洋, 田島茂, 中山絵里, 勝田奈穂子, 柴崎謙一, 谷口怜, 林昌宏, 西條政幸, 海老原秀喜.

日本で2019年以降に報告された日本脳炎患者から検出された日本脳炎ウイルスの遺伝子型はI型であった. 第26回日本神経感染症学会学術大会, 鹿児島, 2022年10月

(22) 黒須剛, 奥崎大介, 坂井祐介, Mohamad Al Kadi, 下島昌幸, 吉河智城, 福士秀悦, 永田典代, 鈴木忠樹、海老原秀喜, 西條政幸. 致死性デング出血熱マウスモデルを用いたTNF-シグナル阻害による防御効果の分子機序解明, 第69回日本ウイルス学会学術集会, 長崎, 2022年11月

(23) 梶原将大, Simuunza Martin, Saasa Ngonda, Dautu George, 森亜紀奈, 邱永晋, 中尾亮, Hang'ombe Bernard, 澤洋文, Simulundu Edgar, 福士秀悦, 森川茂, 西條政幸, 有川二郎, 髙田礼人, 吉松組子. ザンビアにおけるクリミア・コンゴ出血熱の疫学調査.Cynomolgus monkeyに感染しているBウイルスの遺伝子型解析. 第69回日本ウイルス学会学術集会, 長崎, 2022年11月

(24) 宮本翔, 新城雄士, 上野朗, 菅野隆行, 齊藤慎二, 片野晴隆, 飯田俊, 相内章, 大園誠也, 逸見拓矢, 平田雄一郎, 森山彩野, 上滝隆太郎, 木下一美, 山田壮一, 福士秀悦, 高橋宜聖, 鈴木忠樹. SARS-CoV-2ブレークスルー感染における免疫応答多様性の決定因子. 第69回日本ウイルス学会学術集会, 長崎, 2022年11月

(25) 関洋平, 野島清子, 百瀬暖佳, 福士秀悦, 森山彩野, 高橋宜聖, 前田健, 鈴木忠樹, 水上拓郎, 吉原 愛雄, 濵口功. SARS-CoV-2 mRNAワクチン(コミナティ筋注)ブースター接種によるSARS-CoV-2オミクロン変異株に対する中和能及び安全性の評価. 第69回日本ウイルス学会学術集会, 長崎, 2022年11月

(26) 安楽佑樹, 小野寺大志, 喜多俊介, 安達悠, 森山彩野, 佐藤彰彦, 野村尚生, 田所高志, 湯本航平, 伊東詩織, 田聡, 福原秀雄, 佐々木道仁, 大場靖子, 志和希, 岩田奈織子, 永田典代, 鈴木干城, 佐々木慈英, 関塚剛史, 登内奎介, 福士秀悦, 里深博幸, 香月康宏, 孫琳, 押村光雄, 黒田誠, 鈴木忠樹, 澤洋文, 橘口隆生, 高橋宜聖, 前仲勝実.強力な中和抗体 NT-108によるSARS-CoV-2スパイクタンパク質認識の構造的基盤. 第69回日本ウイルス学会学術集会, 長崎, 2022年11月

(27) 渡辺俊平, 吉河智城, 加来義浩, 黒須剛, 福士秀悦, 杉元聡子, 西阪祐希, 藤井ひかる, 海老原秀喜, 森川茂, 下島昌幸, 西條政幸. ニパウイルス表面糖蛋白質を発現する組換え痘瘡ワクチンのbilocus投与は、膜融合形成を回避して中和抗体誘導を増強する. 第69回日本ウイルス学会学術集会, 長崎, 2022年11月

(28) 柿崎正敏, 岩田(吉河)奈織子, 志和希, 大倉喬, 田原舞乃, 福士秀悦, 前田健, 冨田有里子, 高山郁代, 松山州徳, 白戸憲也, 鈴木忠樹, 永田典代, 竹田誠.SARS-CoV-2の懸念される変異株(VOCs)の性質解析. 第69回日本ウイルス学会学術集会, 長崎, 2022年11月

(29) 岩田(吉河)奈織子, 柿崎正敏, 志和(須藤)希, 大倉 喬, 田原舞乃, 福士秀悦, 前田健, 川瀬みゆき, 冨田有里子, 高山郁代, 松山州徳, 白戸憲也, 鈴木忠樹, 竹田誠, 永田典代.マウスモデルを用いた SARS-CoV-2感染におけるTMPRSS2の役割についての解析. 第69回日本ウイルス学会学術集会, 長崎, 2022年11月

(30) 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.異なるエピトープを有する分泌型ヒトモノクローナル抗 SARS-CoV-2 IgA抗体の機能解析. 第69回日本ウイルス学会学術集会, 長崎, 2022年11月

(31) 大岡静衣, 山田壮一, 木下一美, 福井良子, 長谷川準子, 西澤大輔, 福士秀悦, 海老原秀喜, 池田和隆.水痘帯状疱疹ウイルスの細胞融合を促進するheparan sulfate glucosamine 3-Osulfotransferase4のSARS-CoV-2感染に及ぼす影響. 第69回日本ウイルス学会学術集会, 長崎, 2022年11月

(32) 木下一美, 山田壮一, 原田志津子, Phu Hoang Anh Nguyen, 小谷治, 宮本翔, 鈴木忠樹, 海老原秀喜, 福士秀悦.可溶性 ACE2による SARS-CoV-2感染阻害に関与するRBD変異. 第69回日本ウイルス学会学術集会, 長崎, 2022年11月

(33) 藤井ひかる, 吉河智城, 谷口怜, 福士秀悦, 下島昌幸, 山田壮一, 谷英樹, 宇田晶彦, 前木孝洋, 林昌宏, 原田志津子, 森川茂, 西條政幸. 接種経路の違いによるハートランドウイルスのI型インターフェロン受容体欠損マウスにおける病態の比較解析. 第69回日本ウイルス学会学術集会, 長崎, 2022年11月

(34) 石嶋慧多, 宇田晶彦, 洲山有美, 宇根有美, 坂井祐介, 山田壮一, 角崎英志, 立本完吾, 黒田雄大, ビルヘスメンドーサミラグロス, 井上雄介, 原田倫子, 西野綾乃, 福士秀悦, 永田良一, 森川茂, 前田健. マルチプレックスビーズアッセイを用いたBウイルス特異的抗体の検出. 第69回日本ウイルス学会学術集会, 長崎, 2022年11月

(35) 前木孝洋, 田島茂, 中山絵里, 勝田奈穂子, 柴崎謙一, 谷口怜, 林昌宏, 西條政幸, 海老原秀喜. 日本で2019年以降に報告された日本脳炎患者から検出された日本脳炎ウイルスの遺伝子型はⅠ型であった. 第 69 回日本ウイルス学会, 長崎, 2022 年 11 月

(36) 上滝隆太郎, 安達悠, 森山彩野, 小野寺大志, 福士秀悦, 長倉貴樹, 新海正晴, 大場邦弘, 中村-内山 ふくみ, 清水秀文, 鈴木忠樹, 松村隆之, 五十川正記, 高橋宜聖.SARS-CoV-2 mRNAワクチンBNT162b2の2回接種によりOmicron株中和活性をもつ記憶B細胞が誘導される.第26回日本ワクチン学会学術集会, 香川, 2022年11月

(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.分泌型ヒトモノクローナル抗SARS-CoV-2 IgA抗体の機能および多量体形成効率の解析. 第26回日本ワクチン学会学術集会, 香川, 2022年11月

(38) 水上拓郎, 野島清子, 関洋平, 百瀬暖佳, 福士秀悦, 森山彩野, 石井美枝子, 今井恵子, 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)ブースター接種によるSARS-CoV-2オミクロン変異株に対する中和能及び安全性に関する研究. 第26回日本ワクチン学会学術集会, 香川, 2022年11月

(39) 宮本翔, 新城雄士, 上野朗, 菅野隆行, 齊藤慎二, 片野晴隆, 飯田俊, 相内章, 森山彩野, 福士秀悦, 高橋宣聖, 鈴木忠樹. ワクチンブレークスルー感染者におけるSARS-CoV-2変異ウイルスに対する中和抗体誘導要因の探索. 第26回日本ワクチン学会学術集会, 香川, 2022年11月

(40) 酒井祥太, 小川基彦, 下島昌幸, 海老原秀喜, 深澤征義.重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の治療薬探索に関する研究.第 95 回日本生化学会大会, 愛知, 2022 年 11 月

(41) 井上徹哉, 山本雄一朗, 村江真奈, 中村優子, 小川基彦, 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 S2 領域を標的とするバイスペシフィック中和抗体の作製.第 45 回日本分子生物学会年会, 千葉, 2022 年 11 月～12 月

(42) 河村優磨, 岩田奈子, 藤井智基, 沼田将弥, 伊藤真, 森川しおり, 後藤実世, 福島庸晃, 河野彰夫, 山田壮一, 福井良子, 福士秀悦, 尾関和貴. T細胞前リンパ球性白血病に対するAlemtuzumab投与後の臍帯血移植例で発生したAcyclovir耐性HSV感染症 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 愛知, 2023年2月

(43) 土井寛大, 島田瑞穂, 川端寛樹, 山内健生, 安藤秀二, 小林由美江, 廣瀬芳江, 周藤史憲, 藤原由佳子, 齊藤美穂, 池広子, 小松本悟, 室久俊光. 栃木県足利市におけるシカとイノシシの寄生マダニとマダニ刺咬症の関係島野智之. 第20回とちぎ野生動物研究交流会. 栃木, 2023年3月

(44) 小川基彦, 村江真奈, 水上智晴, 玄葉隆太郎, 入江拓也, 下島昌幸, 海老原秀喜, 野口耕司, 深澤征義.L-DOPAとその代謝酵素阻害剤の併用は、L-DOPA単剤より重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染を効果的に阻害する.日本薬学会第143年会, 北海道, 2023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４年（2022 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、種々の下痢症ウイルスの検出マニュアル作成や改訂を進める。

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。令和 4 年度は国内 2 社からセービン株由来不活化ポリオワクチンを含む 5 種混合ワクチンの承認申請があり、不活化ポリオワクチン成分のラット免疫原性試験と D 抗原含量試験を実施した。ポリオウイルス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、いずれも令和 2 年 10 月から実施された定期接種の対象のワクチンである。これに伴い、令和 2 年 4 月から開始されたロタウイルス感染症流行予測調査事業では、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っている。

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 13 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、4 月から試験管内力価試験による国家検定が始まった。今年度は 8 ロットについて試験管内力価試験が適用され、すべて問題なく合格した。B 型肝炎ワクチンは、2016 年 10 月から定期接種が開始されたことに伴い、2015 年から B 型肝炎感染症流行予測調査事業が開始された。感受性調査として、健常人を対象とした HBs 抗体の測定を自治体と協力して行なっている。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、第四室に外山政明博士が主任研究官として着任した。外山博士の今後の活躍を期待する。また、村松正道が 3 月一杯の勤務となり、4 月から神戸医療産業都市推進機構へ転出となった。在職中の各方面の協力や支援に、この場を借りて感謝申し上げる。

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

⑴ 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)]

⑵ 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)]

⑶ 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を規定する宿主因子の探索

JAK-STAT 経路非依存的に抗ウイルス活性を有することが報告されている宿主因子の一つである NFKB 遺伝子のヒトノロウイルス増殖への関与を調べた。CRISPR/Cas9 法を用いることで NFKB1 遺伝子が欠損した腸管オルガノイドの樹立に成功したが、当該細胞のヒトノロウイルス増殖は親株と比較して顕著な差は認められなかった。今後、引き続き宿主因子を探索していく予定である。

[林豪士、村上耕介、小林さくら、上野小百合、平野千瑞子、松田麻未、鈴木亮介、村松正道]

⑷ 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、ヒトノロウイルスの増殖を抑制する生薬エキスを探索した。その結果、22 種の生薬エキスのうち、麻黄がヒトノロウイルス増殖を有意に抑制することを明らかとした。化合物の処理時間を変える試験（Time-of-drug addition assay）により、当該生薬はウイルスの細胞への侵入後に抗ウイルス作用を発揮する可能性が示唆された。

[林豪士、谷川尚（城西大・薬）、北村雅史（城西大・薬）、村上耕介、小林さくら、上野小百合、平野千瑞子、村松正道]

⑸ ヒトノロウイルス増殖を阻害する化合物の探索

化合物ライブラリーを用いて、腸管オルガノイド内でのヒトノロウイルス増殖を抑制する化合物を探索した。現在進行中であるが、新規の阻害剤となりうる候補化合物をすでに見出している。

[林豪士、村上耕介、上野小百合、小林さくら、平野千瑞子、村松正道]

(6) ノロウイルスの非構造タンパク質 VPg の機能解析

ノロウイルスの非構造タンパク質 VPg に核移行シグナルと推定される複数の配列が存在することを見出したことから，その機能を免疫蛍光顕微鏡観察により検証した．その結果，培養細胞株の種類により局在が異なること、N 末に存在する核移行シグナルが局在の差に関与する可能性を示唆した．[平石依里、村上耕介、染谷雄一]

(7) ノロウイルスの腸管オルガノイドへの感染性に関与する糞便中因子の探索

成人由来ヒトノロウイルスの低い感染効率は糞便に含まれる免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）が影響していると仮説を立て，ノロウイルス陽性糞便含有免疫グロブリン量を解析した．その結果，腸管オルガノイドにおける増殖効率と total IgA および IgG との間に弱い負の相関が認められたが，ノロウイルス特異 IgA および IgG とは相関がなかった．今後は含有サイトカインに焦点を当てた研究を進める．[村上耕介]

(8) ブタ由来小腸及び肝臓オルガノイドの作製

ブタの小腸及び肝臓からそれぞれのオルガノイドの作製に取り組んだ．その結果，形態学的にオルガノイド構造を有し，継代可能な組織様構造体を作出することに成功した．現在は分化後の機能解析を行うとともに，人獣共通感染症などの研究への応用を検討している．[小林さくら、勝俣昌也(麻布大学) 、村上耕介]

(9) ヒトノロウイルス感染における脂質の関与

ヒト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とを先行研究において示した.胆汁酸は脂質とミセルを形成し，脂質の腸上皮細胞への吸収を促進することから，脂質もヒトノロウイルスの感染に関与している可能性を考えた．そこで，腸管オルガノイドへのヒトノロウイルスの感染時に脂質混合液を添加したところ，ウイルス増殖が有意に増加することが示された．さらに有効成分を探索したところ，脂肪酸の関与が示されたことから，感染時のおける機能解明を目指して引き続き解析を進めている．[小林さくら、村上耕介]

(10) 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）]

(11) 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立体構造の精密化を進め、抗体の結合様式を明らかにした。[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)国内外で検出されるサポウイルス遺伝子型株の変遷

2001-2015 年にかけて国内で検出されたサポウイルスの NGS 解析により 138 株の配列を決定した。さらに 1976-2021 年に検出され公的データベースに登録されたサポウイルスは、GI.1 と GI.2 株の検出が多いこと、2010 年以降 GI.2 の検出が増加傾向にあることを明らかにした。

[Doan Yen Hai（感染症危機管理研究センター)、 四宮博人、山下育孝 （愛媛県立衛生環境研究所)、本谷匠 （茨城県衛生研究所)、左近直美 （大阪健康安全基盤研究所)、鈴木理恵子 （神奈川県衛生研究所)、清水英明 （川崎市健康安全研究所)、八尋俊輔、原田誠也 （熊本県保健環境科学研究所)、富岡恭子 （埼玉県衛生研究所)、坂上亜希恵、植木洋 （宮城県保健環境センター)、駒込理佳 （北海道立衛生研究所)、坂恭平 （青森県環境保健センター)、調恒明、岡本玲子 （山口県環境保健センター)、水越文徳 （栃木県保健環境センター)、有田世乃 （静岡県環境衛生科学研究所)、芳賀慧、片山和彦（北里大学)、木村博一（群馬パース大学)、村松正道、 岡智一郎]

(2)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)を用いて新たなヒトサポウイルスの増殖を行った。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、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)、高木弘隆 （安全実験管理部)]

(3)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 9 株のウイルス精製を行った。ウサギ、モルモットで作成した抗血清を用いたサンドイッチ ELISA と増殖ウイルスにより遺伝子型間の抗原多様性を明らかにした。 [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)、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 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可能性がある細

胞因子を検索した。[岡智一郎、中村優子（細胞化学部）、高木弘隆（安全実験管理部)]

(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
飲料水処理プロセスである凝集沈澱−砂ろ過，凝集−膜ろ過における HuSaV の除去特性，塩素消毒における HuSaV の不活化特性を詳細に評価した。[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）で2020年に採取されたロタウイルス陽性便検体（2検体）について遺伝子解析依頼を受け、次世代シーケンス（NGS）解析を実施した。結果的に、これらの2検体はいずれも非常に珍しい動物ロタウイルスであり、その遺伝子型はG10-P[14]-I2-R2-C2-M2-A3-N2-T6-E2-H3、およびG8-P[14]-I2-R2-C2-M2-A3-N2-T6-E2-H3であった。両者の遺伝子型構成はVP7以外一致しているが、配列は大きく異なっており関連性は無いと考えられた。
[藤井克樹、津川毅（札幌医科大学)]

(2)リバースジェネティクス法による組換えロタウイルスの作製
ロタウイルスの抗体測定法への利用およびロタウイルスの病原性解析に利用するため、リバースジェネティクス法による組換えロタウイルスの作製を試みた。MA104-N*V細胞を用いた回転培養を行うことで、サルロタウイルスSA11株のVP7、VP4、VP6遺伝子をヒトロタウイルスに組換えたウイルスの作製に成功した。得られた組換えウイルスは、元のSA11株と比較して、増殖効率および細胞障害性が著しく低下していることが判明した。
[藤井克樹]

(3)臨床検体からのロタウイルス株の分離
ロタウイルスの基礎的研究に活用するため、臨床検体（便検体）からロタウイルスの分離培養を試みた。リバースジェネティクス法と同様に、MA104-N*V細胞を用いた回転培養を行うことで、ヒトロタウイルスを比較的効率良く分離できることを見出した。結果的にDS-1-like G1P[8]株、DS-1-like G3P[8]株、Wa-lke G9P[8]株の分離に成功した。これらはサルロタウイルスSA11株と比較すると、増殖効率および細胞障害性が低いことが判明した。また、これらの分離効率は、静置培養より回転培養の方が高いことも確認した。
[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
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、手足口病病原体検出マニュアルの改訂を行った。2022 年度は、コントロール用 RNA を1箇所、抗血清を1箇所に分与した。
[吉田弘、喜多村晃一、上野(菊池)みなみ、西村順裕、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
検査部門の自主的な取り組みによるヒューマンエラー予防法（ヒヤリハット報告）について青森県環境保健センター検査担当者の協力による研究を継続した。2019 年 12 月～2022 年 12 月の 3 年間で検査の各工程でどのような予防可能なリスクがあるか情報を収集している。調査期間中、延べ 121 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。研究期間中、2 年目以降報告件数が激減したことから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。事例報告を継続することは検査リスクを軽減する手段として有効であると考えられる。
[筒井理華（青森県健康福祉部保健衛生課)、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。2022 年度は 156 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。
[西村順裕、上野(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、変異解析や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。iVDPV2 は患者体内で複数の株が混在した状態となっており、NGS のショートリードではその全体像を明らかにすることが困難である。そこでナノポアによるロングリードシークエンスを新たに採用し解析を進めた。VP1 領域や capsid 領域の解析を行ったところ、iVDPV は低頻度の変異が非常に多いため、現行のナノポアシークエンスの精度では低頻度変異とシークエンスエラーの明確な区別が困難であることが分かった。近年より精度の高いナノポアフローセルが使用可能になるので、これを使ったさらなる検討を行う予定である。

［喜多村晃一、上野(菊池)みなみ、西村順裕、有田峰太郎］

(2) ポリオ環境水サーベイランスを活用した下水中エンテロウイルス及び新型コロナウイルスの監視

新型コロナウイルスが下水中から検出されることから、既存のポリオ環境水サーベイランスシステムを活用した調査研究を行っている。そのうち、1 地域 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）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。得られた下水中新型コロナウイルス RNA 量と地域の COVID-19 新規陽性者数との間に相関が見られた。また、本研究では COVID-19 パンデミック後のエンテロウイルス関連疾患の減少と同時期に下水中エンテロウイルスの検出頻度も大きく減少していることも確認された。以上のことから既存の環境水サーベイランスシステムを活用した複数ウイルスの監視が効果的であることが示唆された。

［北川和寛(福島県衛生研究所)、喜多村晃一、吉田弘］

(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、測定の半自動化及びハイスループット化に成功した。今回、この系を用いて、2012, 2017, 2018, 2019年度に採取されたヒト血清の抗ポリオウイルス中和抗体価の測定を行った。結果、1型野生株に対する抗体価は高年齢群で高い傾向が示したが、年を追うごとにその程度が弱くなっていた。また、生ワクチン接種世代と不活化ワクチン接種世代で、1型野生株に対する中和抗体価に差がないことが示唆された。

［有田峰太郎、板持雅恵（富山県衛生研究所 ウイルス部）］

(4)宿主因子OSBPの立体構造の解明

これまでにポリオウイルスの複製阻害剤T-00127-HEV2およびその標的である宿主因子OSBPを同定し、その作用機序がウイルスタンパク質3ABの切断にあることを明らかにした。しかし、OSBPの立体構造は解明されておらず、阻害剤との相互作用の様式が不明のままであった。今回、OSBPのリガンド結合ドメインの構造を、X線結晶構造解析によって決定した。同定された構造から、阻害剤との相互作用に必要とされるアミノ酸残基を同定し、阻害剤との相互作用に特異的に干渉しうるアミノ酸変異を発見した。この変異体OSBPを用いて、ポリオウイルスの複製に必要とされるOSBPのアミノ酸残基および領域の同定に成功した。

［有田峰太郎、小林淳（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）、酒井祥太（細胞科学部）、花田賢太郎（細胞科学部）、小島宏建（東大・創薬機構）、千田美紀（高エネルギー加速器研究機構）、千田俊哉（高エネルギー加速器研究機構）、加藤龍一（高エネルギー加速器研究機構）］

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) SCARB2 遺伝子をノックアウトした Jurkat 細胞の樹立

Jurkat 細胞におけるエンテロウイルス 71 受容体は P-selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1)である。PSGL-1 以外のエンテロウイルス 71 の受容体として、RD 細胞の SCARB2 が報告されている。Jurkat 細胞へのエンテロウイルス 71 感染における SCARB2 の役割を解析するために、SCARB2 遺伝子のノックアウトを CRISPR/Cas9 によって試みた。SCARB2 遺伝子を標的とする CRISPR/Cas9 プラスミドを Jurkat 細胞にエレクトロポレーションし、クローン化した。SCARB2 のノックアウトはゲノムシークエンシングとウエスタンブロッティングにより確認し、ノックアウト細胞株（Jurkat-SCARB2-KO 細胞）を樹立した。

［西村順裕、村松正道、有田峰太郎］

(2) Jurkat-SCARB2-KO 細胞への SCARB2 の安定発現
Jurkat-SCARB2-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 の複製が阻害される可能性を否定するために、SCARB2 遺伝子の再発現を試みた。EF1a プロモーターにて SCARB2-mCherry を発現するプラスミドを Jurkat-SCARB2-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。SCARB2-mCherry 蛋白質の発現を蛍光顕微鏡で確認し、Jurkat-SCARB2-KO [+SCARB2-mCherry]細胞を樹立した。
［西村順裕、村松正道、有田峰太郎］

(3) Jurkat-SCARB2-KO [+SCARB2-mCherry]細胞におけるエンテロウイルス 71 感染性の解析
CRISPR/Cas9 のオフターゲット効果を評価するために、Jurkat-SCARB2-KO [+SCARB2-mCherry]細胞に、感染すると EGFP を発現するエンテロウイルス 71 を感染させた。感染翌日には EGFP の発現を蛍光顕微鏡で確認できた。したがって、Jurkat-SCARB2-KO 細胞において、エンテロウイルス 71 感染を阻害するようなオフターゲット効果は起きていないことが示された。
［西村順裕、村松正道、有田峰太郎］

(4) Jurkat-SCARB2-KO 細胞におけるエンテロウイルス 71 感染性の解析
Jurkat-SCABR2-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。SCARB2 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 の増殖はみられなかった。したがって SCARB2 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 SCARB2 も必須であることが確認された。
［西村順裕、村松正道、有田峰太郎］

(5)急性弛緩性麻痺患者の糞便検体を用いたポリオウイルスの直接検出法の検討
WHO により推奨されるポリオウイルス検査法ではウイルス分離法が用いられるが、ポリオ根絶を目指す封じ込めに対して細胞培養によりウイルスを増殖させるリスクや、結果（陰性）判定までに最低 10 日間を要する点に課題がある。近年、糞便検体からウイルス分離を経ずに、直接 RNA を抽出し、RT-PCR 検出と配列解析による同定を行う迅速性の高い直接検出法が報告されている為、従来のウイルス分離法と比較した精度評価を行った。配列解析は、ウイルスゲノムの VP1 領域及び VP4-VP2 領域を標的とし、サンガー法に加えてハイスループット性のあるナノポアシークエンスを用いる手法を用いた。ウイルス分離法と比べた VP1 領域検出法の検出率は 60–80%であったが、VP4-VP2 領域検出法では 100%であり、緊急時のスクリーニングに有用な可能性が示された。一方で、検体中に複数の型が混在する場合の同定には課題が残り、更なる検討の必要があることが示唆された。
［上野（菊池）みなみ、喜多村晃一、西村順裕、有田峰太郎］

(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。2022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い、結果全ての検体でポリオウイルス陰性であった。
［上野（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ィティシステムに関する調査研究
⑴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。2022 年度は、5 地衛研からの計 1,163 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、上野（菊池）みなみ、有田峰太郎、村松正道］

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
⑴ 単回感染型 HAV 粒子抗原の作製
HAV のウイルス構造タンパク質を高発現させるために、HAV

遺伝子のコドン使用バイアスをヒト由来細胞に至適化した配列を合成した。この遺伝子を用いたプラスミドは、オリジナルの HAV 遺伝子配列を用いた場合に比べ、タンパク質の発現レベルが増加した。このウイルス構造蛋白発現細胞に、これまでに構築したサブゲノムレプリコンプラスミドを導入し、単回感染性の HAV の産生が確認された。これらの抗原は、従来の感染性ウイルス粒子と同様の抗原性を有しながら、病原性のない代替抗原としての利用が期待される。
［鈴木亮介、松田麻未、村松正道］

⑵ 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 年は 71 件であり、2022 年も 68 件の報告に留まった。そのうち、4 件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 が2件、遺伝子型 IB が 2 件であった。通年、日本では遺伝子型 IA が大半を占める傾向にあるが、本年は収集された情報が少なく、その傾向は明らかでない。
［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 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: 1 例, B 株: 7 例, C 株: 11 例であった. 1検体については, PCR による増幅が見られず, イムニス HBV ゲノタイプ EIA でも判定保留となり遺伝子型不明であった. 全長配列の確認により, 20 検体中 5 検体で preS2 領域の欠損が見られ, 1 検体で core 領域の欠損が見られた.
［五十嵐仁美、山田典栄、加藤孝宣］

（2）B 型肝炎患者血清中の HBV の全長配列の解析

HBe 抗原陽性, 高ウイルス量で未治療の B 型慢性肝炎患者 2 症例（症例 1, 2）の血清より HBV DNA を抽出しダイレクトシーケンス法にて全長の塩基配列を解析した. いずれの症例も遺伝子型 C のコンセンサス配列と比較し PreS, S 領域に欠失変異や特異的なアミノ酸配列の変異を認めなかった. RT 領域における薬剤耐性変異の解析では, これまでに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. BCP 領域は症例 1 では ntA1762G, ntG1764A の変異を認めたが, 症例 2 は野生型であった. PreCore 領域の nt1896 はいずれの症例も野生型であった.
［山田典栄、安田清美（清川病院）、加藤孝宣］

（3）B 型肝炎患者血清の培養細胞への感染実験

臨床背景および HBV の全長配列が明らかな B 型慢性肝炎 2 症例（症例 1, 2）の患者血清と, 対照として培養細胞で作製した HBV（HBVcc: 遺伝子型 C, PreCore Stop）を PXB 細胞に感染させ, HBs 抗原量と HB コア関連抗原量を測定し感染効率を評価した. 症例 1 の血清と HBVcc の PXB 細胞への感染では, 感染 12 日目の培養上清中の HBs 抗原および HB コア関連抗原が上昇しており, PXB 細胞への感染が確認された. 一方, 症例 2 の血清では症例 1 や HBVcc のような感染は確認できなかった. 以上のことから, 患者検体の PXB 細胞への感染では, 症例によりその感染効率が異なることと考えられた.
［山田典栄、五十嵐仁美、安田清美(清川病院)、加藤孝宣］

（4）B 型肝炎患者血清の培養細胞感染実験における HBV ゲノムの配列解析

B 型慢性肝炎 2 症例（症例 1, 2）の患者血清を PXB 細胞に感染させ感染前の血清と培養 12 日目の感染 HBV の配列解析を行なった. 培養上清中の HBV DNA を抽出し, S 領域をターゲットとしたリアルタイム PCR で HBV DNA 量を確認した後に, HBV ゲノム全長の塩基配列の確認を行なった. 症例 1 は培養前後で HBV DNA 量はほぼ同等であったが, 症例 2 では減少していた. 培養 12 日目の培養上清中の HBV の全長配列は, いずれの症例でも感染に用いた患者検体中の HBV の配列と同じであり変化が見られなかった.
［山田典栄、五十嵐仁美、安田清美(清川病院)、加藤孝宣］

（5）B 型慢性肝炎患者における欠失変異の解析

B 型慢性肝炎遺伝子型 C 株の患者 15 例の保存血清を用いて, HBV 全長の配列解析を行い欠失変異の有無について検討した. 症例の内訳は男性 9 例, 女性 6 例, 採血時の平均年齢は 49.1±10.3 歳であった. 病態はすべて慢性肝炎例であり採血時点で肝癌の既往歴はなかった. 患者血清より HBV DNA を抽出し HBV の全長を 2 領域に分けて PCR で増幅し, ダイレクトシーケンス法にて全長の塩基配列を解析した. 解析の結果, 5 例において preS2 領域に欠失変異, 1 例で Core 領域に欠失変異が確認された.
［山田典栄、安田清美(清川病院)、加藤孝宣］

（6）HBV preS2 領域に欠失変異を認めた症例の臨床像の

解析

B 型慢性肝炎遺伝子型 C の患者の保存血清において HBV preS2 領域に欠失変異を認めた症例 5 例の臨床像について検討した. 欠失変異を認めた症例は男性 4 例, 女性 1 例, 採血時の平均年齢は 51.2±7.3 歳, HBe 抗原陽性 2 例, 陰性 3 例であった. 血液検査値の平均値は AST 30.4±13.4 U/L, ALT 37.0±21.9 U/L, 血小板 18.2±4.1×104/μL, HBV DNA 4.7±2.0 logIU/ml, AFP 2.6±0.7 ng/ml であった. これら preS2 領域に欠失変異を認めた症例は preS2 に欠失のない症例と比較し, 各種検査値に有意な差は認めなかった.

［山田典栄、安田清美(清川病院)、加藤孝宣］

(7) B 型慢性肝炎患者の機能的治癒と腸内細菌叢についての検討

B 型慢性肝炎では機能的治癒が現在の治療目標とされているが, 機能的治癒に寄与する因子については十分な検討がなされていない. B 型慢性肝炎患者の機能的治癒に腸内細菌叢が与える影響について検討したところ, 酪酸を含む短鎖脂肪酸を産生する細菌が機能的治癒に関与している可能性が示された. そこで, HBV の感染増殖系を用いて, 短鎖脂肪酸が HBV 増殖に与える影響について検討した. その結果, 酪酸処理により HBV 感染後の HBs 抗原産生量が減少した. また, 効果的な酪酸処理のタイミングについて検討したところ, HBV 感染後培養時の酪酸処理が, 最も効果的に HBs 抗原産生量を低下させることが分かった.

［山田典栄、五十嵐仁美、本多隆(名古屋大学)、加藤孝宣］

(8) HBV の HBs 抗原分泌量の違いに関わる変異の同定

HBs 抗原の分泌量および感染性ウイルス産生量が異なる 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 抗原の分泌量および感染性ウイルス産生量を増加させるウイルス領域, および減少させ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］

(9) HBV の HBs 抗原分泌量の違いに関わる変異の作用

HBs 抗原の分泌量および感染性ウイルス産生量を増加させる変異の作用について検討した. HBV ゲノムではウイルス蛋白質の ORF がオーバーラップしているため, HBV レポーターウイルスを用いて変異の作用点の同定を試みた. この変異により, HBs 抗原の発現量および細胞外への分泌量, HBV DNA の分泌量が上昇していた.

［村山麻子、加藤孝宣］

(10) FBS が HBV ウイルス産生に及ぼす影響の検討

通常の肝臓由来の培養細胞は 10%FBS 添加で培養するが, HBV レポーターウイルスを用いて FBS が HBV 感染性ウイルス産生に及ぼす影響を検討した. HepG2/NTCP 細胞では, FBS 濃度が 10%の時と比較して 2%, 0%と低下させても HBs 抗原の産生量は影響を受けなかったが, 感染性ウイルスの産生量はそれぞれ 80%, 60%に低下した.

［村山麻子、加藤孝宣］

(11) 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］

(12) 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］

(13) 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］

（14）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］

（15）抗 HBV 作用を持つ抗菌ペプトイドのスクリーニング
抗菌ペプチドを模倣した N 置換グリシンオリゴマーであるペプトイドのライブラリーを用いて抗 HBV 作用を持つペプトイドのスクリーニングを行なった. HBV レポーターウイルス感染系を用いて, 12 種類のペプトイドで処理することにより, HBV 感染を阻害するペプトイドを同定した. その結果, HBV の感染をコントロールペプチドの 50%以下にまで阻害するものとして 3 種類のペプトイドが同定された. これらのペプトイドの細胞障害作用は, 検討した濃度では検出されなかった.
［村山麻子、五十嵐仁美、山田典栄、加藤孝宣］

（16）抗 HBV 作用を持つ抗菌ペプトイドの作用機序の解析
抗 HBV 作用を持つペプトイドの作用機序の解析を行なった. まず, HBV レポーターウイルス感染系で同定された 3 種類のペプトイドが, HepG2.2.15 細胞由来の HBV 感染系においても抗 HBV 作用を示すことを確認した. さらに, これらのペプトイドが最も効果的に抗 HBV 作用を発揮する投与時期について検討したところ, HBV 感染時の処理が最も効果的に抗 HBV 作用を示すことが分かった. そこで, これらのペプトイドの HBV 感染性粒子に対する作用を, 密度勾配超遠心法で解析したところ, これらのペプトイドが直接 HBV 粒子を破壊して HBV 粒子の感染性を損ねている可能性が示唆された.
［村山麻子、五十嵐仁美、山田典栄、加藤孝宣］

（17）HBV capsid 阻害剤トリアジン誘導体の薬物動態解析
HBV 感染マウスによる検討を行う前に, これまでに同定したトリアジン誘導体の中から抗 HBV 効果の高い化合物の薬物動態解析を検討した. その結果, 尾静脈投与では血中濃度が二相性を示し, 半減期 34.7min であったが, 経口投与では血中にトリアジン化合物がほぼ検出されなかった. このことから, 今回検討したトリアジン誘導体は腸管吸収が低いことが考えられた.
［外山政明、鬼束聡明（鹿児島大学）、加藤孝宣、松正道］

（18）HBV capsid 阻害剤トリアジン誘導体と HBV capsid との molecular dynamics を用いた相互作用検討
HBV capsid 阻害作用を持つトリアジン誘導体のさらなる活性向上を目指して, トリアジン誘導体と HBV capsid の結晶構造との molecular dynamics シミュレーションを検討した. その結果, 既存の HBV capsid 阻害剤と比較して, トリアジン誘導体は HBV capsid の疎水性ポケットに浅く入り込んでおり, この状態がさらに深く入るような化学構造をした化合物を合成すれば, 抗 HBV 効果の強い化合物が得られる可能性があることが考えられた.
［外山政明、池口満徳（横浜市立大学）、鬼束聡明（鹿児島大学、加藤孝宣、村松正道］

（19）DHX35 is a new anti-viral host factor.
The stages of the HBV life cycle after cccDNA establishment include Transcription, RNA stability, reverse transcription, reverse transcription, and viral particle release. We started to analyze the effect of DHX35 on every stage separately. regarding transcription, DHX35 gain of function did not show any effect on different HBV promotors. However, DHX35 overexpression highly diminished the level of pgRNA as detected by northern blotting analysis. Our results so far suggest that DHX35 targets pgRNA for HBV restriction. We confirmed this result by analyzing the effect on the HBc level by western blotting. Similarly, we found that the HBV core level is highly diminished upon DHX35 overexpression. Our future plan is to determine the effect of DHX35 silencing or overexpression on pgRNA degradation by using Actinomycin D treatment and then evaluating pgRNA levels by northern blotting.
[Hussein H Aly, Saied A Hussein, Takanobu Kato]

（20）The expression and significance of DHX35 in HBV infection
To evaluate the clinical significance of DHX35 with HBV

infection, the expression level of DHX35 in CHB patients was analyzed. Interestingly, DH35 was upregulated in chronic patients compared to healthy cohorts. This result confirms the correlation between DHX35 and HBV infection. Furthermore, to understand how DHX35 expression is regulated we analyzed DHX35 levels upon different cytokines treatment on hepatoma cell lines (HepG2). Interestingly, interferons especially IFNl highly induced DHX35 expression. Our future plan is to identify the mechanism by which IFNl affect DHX35 expression.
[Hussein H Aly, Saied A Hussein, Takanobu Kato]

(21) RXR agonists as possible anti-HBV drugs

We previously showed 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, inhibited the early stages of HBV infection by suppressing KIF4 levels. Bexarotene suppressed HBV-preS1 and NTCP interaction and blocked HBV entry. In 2022, we identified a novel RXR agonist sc169. This novel RXR agonist had higher solubility, and stability compared to bexarotene, and significantly suppressed KIF4 expression and HBV infection
[Hussein H Aly, Sameh A Gad, Takanobu Kato]

(22) sc169 safety and Pharmakokinetics in mice.

To be able to analyze the in vivo effect of sc169 on HBV in chimeric mice, we first analyzed the tolerability, plasma concentration, and clearance of sc169 in mice. Interestingly we found no toxicity on mice using the dose of 30mg/Kg body weight. There was no disturbance in liver and kidney functions, and no effect on survival or body weight. Cmax was = 90.97 µg/mL and t1/2 was more than 12 hours. These data confirm the possible usability of sc169 in vivo.
[Hussein H Aly, Sameh A Gad, Takanobu Kato]

(23) Mechanistic study for NTCP/KIF4 interaction.

The interaction between NTCP and KIF4 was analyzed. First in 2021 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 end of NTCP which is required for the interaction with KIF4. In 2022, we also analyzed the interaction between KIF4 and other cargo proteins known to be transported by KIF4. We found a common sequence at the c-terminal end of some of these proteins which is like that of NTCP. Other proteins did not have this sequence, these data confirm the presence of different mechanisms by which KIF4 can identify its cargo. We are working on specifically blocking the mechanism requiered for NTCP transport which can minimize the side effect from abrogating the entire KIF4 transport function.
[Hussein H Aly, Sameh A Gad, Takanobu Kato]

(24) 宿主因子 EPN3 を介した抗 HBV 免疫応答機構の解明

IFN α による抗ウイルス免疫応答のエフェエクターとして、EPN3 を同定した。クラスリン結合膜蛋白 EPN3 の発現は HBV pgRNA を負に制御し、IFN α や、p53 の過剰発現による、HBV 増殖抑制を媒介していることを、細胞株およびマウスで示した。
[Xueqian Li(瀋陽医科大学)、李瑩芳、若江亨祥、村松正道、劉光炎(瀋陽医科大学)]

(25) The essential host factors involved in HBV cccDNA formation

Hepatitis B virus (HBV) covalently closed circular DNA (cccDNA) is the reservoir for persistent infection, and eliminating cccDNA is the ultimate goal for HBV eradication. HBV relies on host DNA repair factors for converting relaxed circular DNA (rcDNA) to cccDNA. However, its mechanism remains largely unknown. To discover essential host factors for cccDNA formation, we mined the database and found one key DNA repair factor that was involved in cccDNA biosynthesis. Reduction of this factor`s expression in Hep38.7, NTCP-HepG2-C4 and PXB cells decreases cccDNA levels.
[李瑩芳、闕路晟、若江亨祥、村松正道]

(26) B型肝炎ワクチン国家検定における試験管内力価試験の開始

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、4 月から試験管内力価試験による国家検定が始まった。今年度は 8 ロットについて試験管内力価試験が適用され、すべて問題なく合格した。
[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]

(27) B型肝炎ワクチン試験管内力価試験における次期試験管理検体の値付け

試験管内力価試験(IVRP)では、試験成立条件のパラメータとして「試験管理検体」の力価を同時測定する。国家検定

（マウス力価試験含む）で合格した次期試験管理検体 ヘプタバックスII Lot.T026981 の試験管内力価を 6 回繰り返し測定し、幾何平均（3.377）±3SD の範囲（2.903～3.929）を試験成立条件とした。
［清原知子、鈴木亮介、杉山隆一、村松正道］

（28） B型肝炎ワクチン試験管内力価試験における次々期試験管理検体のマウス力価試験
試験管理検体は、マウス力価試験に適合していることが条件であるが、2022 年度以降に出検された MSD 社のB型肝炎ワクチンは国家検定の力価試験として IVRP が適用されるため、改めてマウス力価の確認をする必要がある。ヘプタバックスII Lot.W025015（国家検定 IVRP 合格）について、マウス力価試験を実施した。相対力価は adr 抗原に対して 3.797、adw 抗原に対して 4.959 であり、いずれも合格基準の 1 以上を満たした。本結果より、W025015 を次々期試験管理検体とした。
［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］

(29)混合ワクチンのマウス力価試験（2 回目）
国内未承認一価B型肝炎ワクチンとB型肝炎ワクチン含有混合ワクチン（GSK: Engerix-B, Infanrix-hexa）のマウス力価を測定した。前回測定したロットと同様に、6 種混合ワクチン Infanrix-hexa は一価の Engerix-B の二倍以上の力価を示し、表示抗原量（どちらも 20μg/mL）とは異なる結果となった。
［清原知子、鈴木亮介、李天成、杉山隆一、佐藤知子］

3． C 型肝炎ウイルス（HCV）に関する研究
（1） 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（次世代生物学的製剤研究センター）、浜口功(次世代生物学的製剤研究センター)、加藤孝宣］

（2） 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、山田典栄、百瀬暖佳(次世代生物学的製剤研究センター)、浜口功(次世代生物学的製剤研究センター)、加藤孝宣]

（3） 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、山田典栄、百瀬暖佳(次世代生物学的製剤研究センター)、浜口功(次世代生物学的製剤研究センター)、加藤孝宣]

（4） 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、山田典栄、百瀬暖佳(次世代生物学的製剤研究センター)、浜口功(次世代生物学的製剤研究センター)、加藤孝宣]

（5） HCV に対する抗ウイルス治療後、SVR 後の病態に関する研究
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た。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、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)、村松正道、脇田隆字]

(6)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。星細胞に HCV レプリコンを導入すると線維化遺伝子群の増加を認め、DAA で HCV を排除後も線維化が亢進していた。
[上田竜大、青柳東代、相崎英樹、村松正道、脇田隆字]

(7)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、村松正道、脇田隆字]

(8)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、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ている。
[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)、村松正道、脇田隆字]

(9)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、村松正道、脇田隆字]

(10)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収集された急性 B 型肝炎の発生動向を調べ報告した。
[菊池みなみ、相崎英樹、田中純子(広島大)、村松正道、脇田隆字]

(11) 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、村松正道、脇田隆字]

(12) 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]

(13)DAA 存在下の長期培養で誘導された HCV アミノ酸変異の解析

JFH-1 感染細胞を DAA(LDV、SOF)存在下で長期間培養を行い、アミノ酸変異を誘導した。100 日後のウイルスゲノムに L31M 変異(NS5A)と E237G 変異(NS5B)を検出した。こ

れらのアミノ酸変異を有する JFH1 変異型（LM、EG、LM/EG）を作製した。合成 RNA トランスフェクション後のウイルス産生に大きな変化はなかったが、LM、LM/EG 変異型において LDV に抵抗性を示した。LM 変異は臨床でも報告があり、細胞培養系においても同様の DAA 耐性変異が誘導されたようだ。
[青鹿礼奈、渡邉則幸、相崎英樹、村松正道、脇田隆字]

(14) E2-Fab ファージライブリを用いた E2 抗体の樹立

E2-ferritin 融合タンパク質抗原を免疫したマウスの B 細胞を用いて E2-Fab ファージライブラリを構築した。E2(384-650)タンパク質を用いて 4 ラウンドのパニング、ELISA アッセイを行い、E2 に結合する 5 クローンの抗体遺伝子（VH、VL）を単離した。これらの遺伝子情報を元に組換え IgG を作製した。5 抗体の内 1 つの抗体については E2 に結合し、更にウイルス培養系で感染阻害活性を示した。
[渡邉則幸、相崎英樹、村松正道、脇田隆字]

(15) RHV-SGR 細胞から作製した cured 細胞の解析

樹立した RH7777-SGR 細胞（#6、#7）から Sofosbuvir を用いてウイルス RNA 排除をすることで cured 細胞（C6、C7 細胞）を樹立した。これらの細胞に全長 RHV RNA を遺伝子導入して長期培養し、上清中のウイルス RNA 量を継時的に測定した。C7 細胞については遺伝子導入後から減少し 14 日で検出感度以下になった。C6 細胞については、一過性に上昇し緩やかに減少した。ウイルス産生は 30 日以降も続いた。C6 細胞についてはウイルス RNA 複製能が高い cured 細胞であった。
[園部円、渡邉則幸、相崎英樹、村松正道、脇田隆字]

(16) 放線菌を用いた C 型肝炎ウイルスの治療薬の開発

放線菌二次代謝物をソースとしてスクリーニングを行い、新規の抗 HCV 治療薬の探索を行った。環境試料から単離・培養された Streptomyces sp. W21-0053、Micromonospora sp. W21-0034 の培養液抽出物を分画した試料をスクリーニングに用いた。ルシフェラーゼマーカーを有する Jc1 キメラウイルス感染時に、各株 30 フラクションを添加しウイルス量を評価した。3 フラクションについてルシフェラーゼ活性が 50%以下に減少した。また、ウイルス RNA 量についても同様に減少した。今後はフラクション中に含まれる分子の同定を試みる。
[阿南美穂、渡邉則幸、中島琢自（早稲田大学）、竹山春子（早稲田大学）、相崎英樹、村松正道、脇田隆字]

(17) 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）、村松正道、脇田隆字]

(18) 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]

(19) 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]

4．E 型肝炎ウイルス（HEV）に関する研究

(1) 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 4 年を経過している時点で、便中にウイルスの排泄が継続しているが、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解析しているが、遺伝子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]

(2) G3 HEV に対するスナネズミの感受性の検討

これまで我々は遺伝子型の異なる 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、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。しかしスナネズミは G3 HEV(subtype 3k、HEV-3k)に対して感受性が低く、G3 HEV 感染動物モデルとしての応用が困難だと考えられたため、他の G3 HEV subtype についてスナネズミにおける増殖性を解析し、動物モデルとしての可能性を再検討した。その結果 HEV-3k より HEV-3f が効率良くスナネズミに感染した。現在、スナネズミにおける HEV-3b, HEV-3e の感染を検討している。

[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]

(3) 日本由来 Rabbit HEV 株、JP-59 の細胞培養

日本由来の Rabbit HEV 株、JP-59 はウサギに持続感染をするが、培養細胞での増殖がまだ確認されていない。JP-59 の細胞培養法を樹立するため、本研究では10％便乳剤を PLC/PRF/5 および A549 細胞に接種したが、ウイルス増殖が認められなかった。さらにウイルスのタイターを高めると同時に便中の夾雑物を除くため、10％便乳剤を超遠心で濃縮し、塩化セシウム密度勾配遠心で精製し、精製した高いタイター($5x10^8$copy/ml)のウイルスを得た。これを接種した PLC/PRF/5 細胞培養上清から JP-59 を回収したが、ウイルスタイターは極めて低かった。JP-59 は PLC/PRF/5 細胞における増殖効率が低く、新たな培養細胞系の開発が必要である。

[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)、前田健(獣医科学部)、李天成]

(4) Genotype 1 Hepatitis E virus (HEV-1)の複製および感染性における ORF4 の必要性の検討

リバースジェネティック法を用いてオリジナル HEV-1 および 4 種類の ORF4 が欠損した HEV-1：A2836T, T2837C, T2855C と T2837C/T2855C を作製した。A2836T には塩基 A を T に置換することにより ORF1 に一個のアミノ酸(Asp737Val)の置換が生じた。T2837C, T2855C と T2837C/T2855C はオリジナル HEV-1 と同じく PLC/PRF/5 で増殖し、スナネズミに感染することが確認された。これに対して培養上清中の A2836T の RNA コピー数が低く、A2836T を接種したスナネズミの感染が見られなかった。ORF4 を欠損させた HEV-1 はオリジナルウイルスと同じように複製し感染精製を有し、ORF4 は HEV-1 の複製および感染に必須ではない。

[白慧敏、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]

(5) イノシシから HEV の検出と分離

2005年から2006年にかけて 179 検体イノシシ血清と 162 検体イノシシ糞便を日本猟友会の協力の下で採集した。イノシシにおける抗体保有率は 21.8%であった。リアルタイム RT-PCR を用いた検査では血清における HEV RNA の検出率は 6.1％、糞便における HEV RNA の陽性率は 3.0％であった。その中の5検体から RT-PCR でORF2領域の 412bp を増幅した。塩基配列解析の結果、検出されたウイルスは全て HEV-3b であった。その中の一つのサンプルから HEV-3b の全長配列の解析に成功した。さらに細胞培養法でこの株を分離することができた。

[張文静、Doan Hai Yen(感染症危機管理研究センター)、村松正道、李天成]

(6) E 型肝炎ウイルスに対するマーモセットの感受性とその病原性の検討

E 型肝炎ウイルス(HEV)は急性 E 型肝炎の原因ウイルスである。カニクイザルをはじめサルは感染モデルとして HEV の研究に使われてきたが、近年マカカ属のサルのコストが急騰したため、より安価な霊長類実験動物を HEV の動物モデルとして検討することが必要となった。本研究はマーモセットに G5 HEV を接種し、マーモセットにおける HEV の感受性と病原性を確認し、E 型肝炎の動物モデルとしての可能性を検討した。途中結果により G5 HEV に対するマーモセットの感受性が確認された。さらに他の遺伝子型 HEV に対するマーモセットの感受性を確認するため G1 HEV-1 と G3 HEV をマーモセットに接種し、観察している。

[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)]

(7) キナーゼ阻害剤による HEV 複製への影響の評価

HEV レプリコンをトランスフェクションした細胞にキナーゼ阻害剤ライブラリーを添加し、一定時間後に Luciferase 活性を測定し、HEV 複製への影響を評価した。その結果、HEV 複製を抑制する化合物および促進する化合物が複数種類得られた。これらの化合物には、同じキナーゼを標的とするものも含まれており、今後はその標的が HEV 複製にどのような作用機序で影響を与えているのかを検討していく予定である。

[杉山隆一、石井孝司(品質保証・管理部)、鈴木亮介、村松正道]

(8) HEV ORF1 がコードする各タンパク質に対する抗血清の作製

HEV の ORF1 にコードされている各タンパク質の発現プラスミドを構築した。構築した発現プラスミドをマウスに免疫し、血清を回収した。回収した血清について、プラスミドをトランスフェクションした細胞に対してウエスタンブロットを行なった結

果、Y ドメインを発現するプラスミドで免疫した血清のみ、特異的バンドが確認された。
[杉山隆一、松田麻未、鈴木亮介]

(9) E 型肝炎の国内分子疫学調査

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。2022 年のE型肝炎報告数428件のうち、40検体の遺伝子情報を収集し、解析を行った。配列は全て遺伝子型 3 であった。得られた遺伝子配列の系統樹解析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、村松正道、鈴木亮介]

(10) E 型肝炎ウイルスの増殖に適した培養環境の検討

E 型肝炎ウイルスを細胞に感染させると緩やかな増殖が認められるものの，十分な感染力価をもつウイルスを回収するまでに2週間以上の期間を要する．特にインド由来株の遺伝子型 G1 ウイルスは G3，G4 に比して増殖速度が遅いため，効率良くウイルスが増殖する細胞，温度，培地の検討を行った．G1 ウイルスは PLC/PRF/5 細胞の亜種の細胞では，親株の PLC/PRF/5 と比較してウイルス増殖が遅くなることが判明した．さらに培地成分の違いにより増殖効率が改善する事が明らかとなった．
[松田麻未、李天成、鈴木亮介]

その他のウイルスに関する研究

1．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

(1)レンチトランスファーベクターにレポーターとして ZsGreen および NanoLuc 遺伝子を挿入したプラスミドを構築し，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．これらの pv を用いた中和試験により，コロナワクチン2回接種後の血清の中和抗体値を調べた．
[松田麻未、渡邉則幸、小野慎子（阪大）、林豪士、政木隆博（慈恵医大）、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）、松浦善治（阪大）、村松正道、鈴木亮介]

2．1回感染性ポリオーマウイルス中和試験系の確立

JC ポリオーマウイルス（JCV）は、健常人の多くが若年期までに感染するものの、ほとんどが不顕性である。一方で免疫抑制状態では、JCV の再活性化により進行性多巣性白質脳症（PML）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。簡 JCV の感染中和抗体を簡便に測定するために、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、PML 発症リスクの高い多発性硬化症や HIV 感染患者血清の JCV に対する中和抗体価を測定した。
[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]

3．新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に関する研究

(1) 環境表面の新型コロナウイルスをオンサイトで検出する手法の検討

ドアノブやテーブルなど物体表面に付着した SARS-CoV-2 は、感染性は比較的速やかに失われるがウイルス RNA としては長期に残ることが報告されている。このような環境表面に存在するウイルス粒子をオンサイトで検出できる技術の開発を行っている。SARS-CoV-2、ポリオウイルス、エンテロウイルス、ノロウイルスの PCR 検査標的配列を搭載した人工的な疑似ウイルス粒子を用いて、拭き取り検体回収溶液からモバイル型リアルタイム PCR 機による検出を行ったところ、定量の直線性では劣るものの、検出感度は一般的なリアルタイム PCR 装置と同等の結果が得られた。さらに、低コピー数の不活化 SARS-CoV-2 の拭き取り検体を用いて、ポータブル遠心機による RNA 抽出とモバイル型リアルタイム PCR 機による検出を試み、500 copies/test で滴下した拭き取り検体を陽性として検出できた。以上のように、物体表面からの拭き取り溶液を直接検査する迅速法とポータブル遠心機を活用した RNA 抽出法でのオンサイト PCR 検査を評価し、オンサイト検査が可能であることを確認した。非侵襲的に迅速な感染者検知手法は検査ラボへのアクセスが困難な施設などでの早期感染対策やリスク評価への活用が期待できる。
[喜多村晃一、上野(菊池)みなみ、吉田弘]

(2) 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

高齢者施設を対象とした排水調査を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 月から継続して実施している。令和 2－3 年度は採水手法の検討を行い、トラップ法による採水手法が施設排水中の新型コロナウイルス検出を高頻度に検出可能なことを示したが、排水構造に即しグラブ法と併用した調査が適当と考えられた。令和 4 年度は両手法により 5 カ所の施設にて採取を行い、試料約 100ml を用いて沈殿物抽出法にてウイルス RNA を精製しリアルタイム PCR 法にてウイルスゲノムを検出した。令和 2 年から令和 4 年 12 月までの調査期間中、施設が所在する自治

体では令和 4 年 3 月下旬に行動制限が緩和され、以後盆、年末年始に市中感染の拡大が報告されている。これに伴い施設職員の持ち込み事例による集団感染が見られた。施設中の感染者の有無と排水中ウイルス陽性結果が一致していることから、市中の感染動向に合わせ調査頻度を増やすことで感染者の早期探知の可能性が示唆された。
［吉田弘］

(3) A 市における下水中の新型コロナウイルス調査について

A 市関連部局の協力により下水処理場（人口の約半分をカバー）にて週 1 回、流入下水を採取し、沈殿物抽出法にて新型コロナウイルス RNA を精製、リアルタイム PCR 法にて N1N2 領域を増幅し定量した。自治体公開分の新規感染者数と採水日のウイルス量を比較したところ、両者には相関関係がみられた。糞便負荷要因（BOD、PMMoV など）、水温、水量等による補正効果は限定的であった。調査結果より、地域の感染動向の把握に活用できる可能性を示唆した。しかし下水採水時に測定されたウイルスゲノム量は、下水処理区に居住、あるいは一時的に滞在する感染者の急性期から回復期に唾液など上気道分泌物、糞便等に排出されたウイルスゲノムの累積を意味すること、また検査手法による感度の違い、下水固有の要因（水温、水量などによるウイルスゲノム量の減衰、PCR 反応阻害物質の有無）が影響することから、測定値から感染者数の推計手法の開発は今後の課題である。なお本研究における流入下水の検査、疫学センサスとの比較解析は各々民間会社に委託を行い実施した。
［吉田弘］

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

2021 年度（2 年度目）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 自治体が参加して行われた。合計で 16 検体が採取され、qPCR によるスクリーニングの結果、兵庫県で 3 例のロタウイルス陽性検体が検出された。その他は、NoV GII が 8 例、すべて陰性が 5 例であった。遺伝子型の判定結果は G2、G3、G4 型であった。患者年齢はそれぞれ 6 歳、7 歳、11 歳であり、患者年齢は昨年度と同様高い傾向が見られた。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かった。
［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

兵庫県で検出されたロタウイルス陽性検体について、感染研において次世代シーケンス（NGS）解析を行った。遺伝子解析の結果、各検体は典型的 G2P[4]株、典型的 Wa-like G3P[8]株、動物ロタウイルスの G4P[6]株 G9-P[8]-I1-R1-C1-M1-A であった。G4 株の遺伝子型構成は G4-P[6]-I1-R1-C1-M1-A8-N1-T7-E1-H1 であり、中国や東南アジアで報告されているブタロタウイルスに類似していた。これは単発の種間伝播例であったと考えられる。
［藤井克樹、染谷雄一］

II. B 型肝炎の感染症流行予測調査事業

(1)B型肝炎ウイルス表面抗原に対する抗体（HBs 抗体）の測定

2021 年度の B 型肝炎の感受性調査は東京都と大阪府の 2 自治体によって行われた。予防接種対象年齢を含む 0～4 歳群の抗体保有率は 2015 年度から順調に増加し、5～9 歳群、10～14 歳群においても増加傾向にあった。定期接種対象年齢群の接種率と抗体保有率は共には高く、定期接種が順調に実施されていることが確認された。
［清原知子、鈴木亮介、新井智（感染症疫学センター）、村松正道］

III. 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 型肝炎の患者検体からウイルス遺伝子配列を決定し、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　4 検体

E 型肝炎　20 検体

［杉山隆一、清原知子、李天成、村松正道、鈴木亮介］

IV. 体外診断薬承認前試験

第三室：

Xpert HCV VL **「セフィエド」（ベックマン・コールター株式会社）**

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Abe T, Marutani Y, Deng L, Matsui C, Fukasawa M, Suzuki R, Wakita T, Matsuura Y, Shoji I. Hepatitis C Virus Disrupts Annexin 5-Mediated Occludin Integrity through Downregulation of Protein Kinase Cα (PKCα) and PKCη Expression, Thereby Promoting Viral Propagation. J Virol.

2023 Jun 29;97(6):e0065523.

2) Ando T, Aizaki H, Sugiyama M, Date T, Hayashi K, Ishigami M, Katano Y, Goto H, Mizokami M, Muramatsu M, Kuroda M, Wakita T. Independent evolution of multi-dominant viral genome species observed in a hepatitis C virus carrier. Biochem Biophys Rep. 2022 Aug 29;32:101327. doi: 10.1016/j.bbrep.2022.101327. eCollection 2022 Dec. PMID: 36072891

3) Arakawa M, Tabata K, Ishida K, Kobayashi M, Arai A, Ishikawa T, Suzuki R, Takeuchi H, Tripathi LP, Mizuguchi K, Morita E. Flavivirus recruits the valosin-containing protein-NPL4 complex to induce stress granule disassembly for efficient viral genome replication. J Biol Chem. 2022;298(3):101597.

4) Baba M, Okamoto M, Toyama M, Sakakibara N, Shimojima M, Saijo M, Niwa T, Yagi Y. Amodiaquine derivatives as inhibitors of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) replication. Antiviral Res. 2023 Feb;210:105479. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105479. Epub 2022 Dec 22.

5)Bai H, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Muramatsu M, Li TC. Open Reading Frame 4 Is Not Essential in the Replication and Infection of Genotype 1 Hepatitis E Virus. Viruses. 2023 Mar 18;15 (3):784.

6) Chen M, Zhang Y, Zhang W, Huang S, Zhu S, Li C, Guo X, Zeng H, FangL, Ke B, Li H, Yoshida H, Xu W, Ke C, Deng X, Zheng H. Dynamic changes in polioviruses identified by environmental surveillance in Guangzhou, 2009-2021. J Med Virol. 2023 Mar;95(3):e28668. doi: 10.1002/jmv.28668. PMID: 36905116.

7) Doan YH, Yamashita Y, Shinomiya H, Motoya T, Sakon N, Suzuki R, Shimizu H, Shigemoto N, Harada S, Yahiro S, Tomioka K, Sakagami A, Ueki Y, Komagome R, Saka K, Okamoto-Nakagawa R, Shirabe K, Mizukoshi F, Arita Y, Haga K, Katayama K, Kimura H, Muramatsu M, Oka T. Distribution of Human Sapovirus Strain Genotypes over the last four Decades in Japan: a Global Perspective. Jpn J Infect Dis. 2023 Mar 31. doi: 10.7883/yoken.JJID.2022.704.

8) Dochi H, Kondo S, Murata T, Fukuyo M, Nanbo A, Wakae K, Jiang WP, Hamabe-Horiike T, Tanaka M, Nishiuchi T, Mizokami H, Moriyama-Kita M, Kobayashi E, Hirai N, Komori T, Ueno T, Nakanishi Y, Hatano M, Endo K, Sugimoto H, Wakisaka N, Juang SH, Muramatsu M, Kaneda A, Yoshizaki T. Estrogen induces the expression of EBV lytic protein ZEBRA, a marker of poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma. Cancer Sci. 2022 Aug;113(8):2862-2877.

9) El-Daly MM, Al-Raddadi R, Alharbi A, Azhar AE, Khallaf AM, Shabouni OI, Alandijany TA, Li TC, El-Kafrawy SA, Zumla A, Azhar EI. Hepatitis E viruse (HEV) in Makkah, Saudi Arabia: A population-based seroprevalence study. Viruses. 2023 Feb 9;15(2):484.

10) Elbahrawy A, Atalla H, Alboraie M, Alwassief A, Madian A, El Fayoumie M, Tabll AA, Aly HH. Recent Advances in Protective Vaccines against Hepatitis Viruses: A Narrative Review. Viruses. 2023 Jan 12;15(1):214. doi: 10.3390/v15010214. PMID: 36680254.

11) Ganganboina AB, Khoris IM, Konno A, Li TC, Okamoto A, Park EY. CdSe-Co3O4@TiO2 nanoflower-based photoelectrochemical platform probing visible light-driven virus detection. Mikrochim Acta. 2023 Jan 6;190(1):46. doi: 10.1007/s00604-022-05623-9.

12) Hayashi T, Yamaoka Y, Ito A, Kamaishi T, Sugiyama R, Estes MK, Muramatsu M, Murakami K. Evaluation of heat inactivation of human norovirus in freshwater clams using human intestinal enteroids. Viruses, 14(5), 1014 (2022)

13) Hemmi T, Ainai A, Hashiguchi T, Tobiume M, Kanno T, Iwata-Yoshikawa N, Iida S, Sato Y, Miyamoto S, Ueno A, Sano K, Saito S, Shiwa-Sudo N, Nagata N, Tamura K, Suzuki R, Hasegawa H, Suzuki T. Vaccine. Intranasal vaccination induced cross-protective secretory IgA antibodies against SARS-CoV-2 variants with reducing the potential risk of lung eosinophilic immunopathology. 2022: S0264-410X(22)01038-6.

14) Hirano J, Murakami K, Hayashi T. CRISPR-Cas9-based technology for studying enteric virus infection. Front Genome Ed, June 8;4:888878 (2022)

15)Huang S, Zhang Y, Zhang W, Chen M, Li C, Guo X, Zhu S, Zeng H, Fang L, Ke B, Li H, Yoshida H, Xu W, Deng X, Zheng H. Prevalence of Non-Polio Enteroviruses in the Sewage of Guangzhou City, China, from 2013 to 2021. Microbiol Spectr. 2023 Mar 30:e0363222. doi: 10.1128/spectrum.03632-22. Epub ahead of print. PMID: 36995241.

16) Kajiya T, Sawayama H, Arima E, Okamoto M, Baba M, Toyama M, Okuya K, Ozawa M, Atsuchi N, Nishi J, Suda Y. Novel RT-PCR Using Sugar Chain-Immobilized Gold-Nanoparticles Correlates Patients' Symptoms: The Follow-Up Study of COVID-19 Hospitalized Patients. Viruses. 2022 Nov 21;14(11):2577. doi: 10.3390/v14112577.

17) Kitamura K, Yoshida H. Monitoring enteroviruses and SARS-CoV-2 in wastewater using the polio environmental surveillance system in Japan. Appl Environ Microbiol. 2023. e0185322. In press 10.1128/aem.01853-22.

18) 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).

19) Kitamura K, Shimizu H. Outbreaks of Circulating Vaccine-Derived Poliovirus in the World Health Organization Western Pacific Region, 2000-2021. Jpn J Infect Dis. 2022. 75:431-444. 10.7883/yoken.JJID.2022.312.

20) Kiyohara T, Ishii K, Satake M, Matsubayashi K, Suzuki R, Sugiyama R, Sunagawa T, Muramatsu M. Seroepidemiology of hepatitis A virus infection in Japan: An area of very low endemicity. Microbiol Immunol. 2023 Jan;67(1):14-21. doi:10.1111/1348-0421.13035.

21) 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. Viruses. Fungal Secondary Metabolite Exophillic Acid Selectively Inhibits the Entry of Hepatitis B and D Viruses.2022 Apr 6;14(4):764.

22) 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. doi: 10.7883/yoken.JJID.2022.127.

23) Li TC, Kataoka M, Doan YH, Saito H, Takagi H, Muramatsu M, Oka T. Characterization of a Human Sapovirus Genotype GII.3 Strain Generated by a Reverse Genetics System: VP2 Is a Minor Structural Protein of the Virion. Viruses. 2022 Jul 27;14(8):1649.

24) Li X, Ito M, Aoyagi H, Murayama A, Aizaki H, Fukasawa M, Kato T, Wakita T, Suzuki T. Development and Use of a Kinetical and Real-Time Monitoring System to Analyze the Replication of Hepatitis C Virus. Int J Mol Sci. 2022 Aug 5;23(15):8711. doi: 10.3390/ijms23158711. PMID: 35955844.

25) Li X, Wang Z, Zhou W, Fu X, Zhang Y, Sun Y, Yang B, Bai Y, Dai C, Xu X, Cui F, Zhao Y, Zhang Y, Wang B, Li Y, Muramatsu M, Wakae K, Liu G. Interferon-alpha responsible EPN3 regulates hepatitis B virus replication. Front Med (Lausanne). 2022 Jul 22; 9:944489.

26) Matsumoto M, Modliszewski JL, Shinozaki K, Maezawa R, Perez VM, Ishikawa Y, Suzuki R, McKnight KL, Masaki T, Hirai-Yuki A, Kohara M, Lemon SM, Selitsky SR, Yamane D. CSNK2B modulates IRF1 binding to functional DNA elements and promotes basal and agonist-induced antiviral signaling. Nuleic Acids Res. 2023 May 22;51(9):4451-4466.

27) Matsumoto T, Iizuka T, Nakamura M, Suzuki T, Yamamoto M, Ono M, Kagami K, Kasama H, Wakae K, Muramatsu M, Horike SI, Kyo S, Yamamoto Y, Mizumoto Y, Daikoku T, Fujiwara H. FOXP4 inhibits squamous differentiation of atypical cells in cervical intraepithelial neoplasia via an ELF3-dependent pathway. Cancer Sci. 2022 Oct;113(10):3376-3389.

28) Miyazaki N, Song C, Oka T, Miki M, Murakami K, Iwasaki K, Katayama K, Murata K. Atomic Structure of the Human Sapovirus Capsid Reveals a Unique Capsid Protein Conformation in Caliciviruses. J Virol. 96(9):e0029822. 2022.

29) 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. IFN-γ–Induced APOBEC3B Contributes to Merkel Cell Polyomavirus Genome Mutagenesis in Merkel Cell Carcinoma. J Invest Dermatol. 2022 Jul;142(7):1793-1803.e11.

30) Saito K, Shimasaki K, Fukasawa M, Suzuki R, Okemoto-Nakamura Y, Katoh K, Takasaki T, Hanada K. Establishment of Vero cell lines persistently harboring a yellow fever virus 17D subgenomic replicon. Virus Res. 2022;322:198935.

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;238:114452.

32) Shiota T, Matsuda M, Zheng X, Nagata N, Ishii K, Suzuki R, Muramatsu M, Takimoto K, Hanaki K, Lemon SM, McGivern D, Hirai-Yuki A. Macrophage depletion reactivates fecal virus shedding following resolution of acute hepatitis A in Ifnar1-/- mice. Journal of Virology. 2022. 96, e0149622.

33) Someya Y, Lewis b antigen is a common ligand for genogroup I norovirus strains. FEBS Open Bio, 2022, 12(9), 1688-1695. doi: 10.1002/2211-5463.13455.

34) Sugiyama R, Takahara O, Yahata Y, Kanou K, Nagashima M, Kiyohara T, Li TC, Arima Y, Shinomiya H, Ishii K, Muramatsu M, Suzuki R. Nationwide epidemiologic and genetic surveillance of hepatitis E in Japan, 2014-2021. J Med Virol. 2023 Jun;95(6):e28886.

35) Takagi H, Oka T, Ami Y, Suzaki Y, Saito H. A Human Intestinal Cell Line Suitable for the Propagation of Human Parechovirus Type 1 to 6 with a Clear Cytopathic Effect. Jpn J Infect Dis. 2022 May 24;75(3): 318-321.

36) Terahara K, Li TC, Matsubayashi K, Sakata H, Kato T, Naganuma A, Ogawa K, Honda K, Itakura J, Akutsu N, Tobita H, Korenaga M, Kanto T, Sugiyama R, Suzuki R, Hamaguchi I, Isogawa M, Takahashi Y. Calibrating Hepatitis E Virus Serological Assays Using Asymptomatic Specimens Obtained in Japan. Microbiol Spectr. 2022 Oct 26;10(5):e0214622. doi: 10.1128/spectrum.02146-22. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36125314.

37) Toyama M, Watashi K, Ikeda M, Yamashita A, Okamoto M, Moriishi K, Muramatsu M, Wakita T, Sharon A, Baba M. Novel Neplanocin A Derivatives as Selective Inhibitors of Hepatitis B Virus with a Unique Mechanism of Action. Antimicrob Agents Chemother. 2022 Jun 21;66(6):e0207321. doi: 10.1128/aac.02073-21. Epub 2022 May 23.

38) Washizaki A, Murayama A, Murata M, Kiyohara T, Yato K, Yamada N, Aly HH, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Goh Y, Ishii KJ, YotsuyanagiH, Muramatsu M, Ishii K, Takahashi Y, Suzuki R, Akari H, Kato T. Neutralization of hepatitis B virus with vaccine-escape mutations by hepatitis B vaccine with large-HBs antigen.Nat Commun. 13(1):5207. 2022.

39) Watanabe K, Oka T, Takagi H, Anisimov S, Yamashita SI, Katsuragi Y, Takahashi M, Higuchi M, Kanki T, Saitoh A, Fujii M. Myeloid-associated differentiation marker is an essential host factor for human parechovirus PeV-A3 entry. Nat Commun. 2023 Mar 31;14(1):1817.

40) Yamanaka A, Rattanaamnuaychai P, Matsuda M, Suzuki R, Matsuura Y, Tatsumi M, Konishi E. Engineered flavivirus vaccines control induction of crossreactive infection-enhancing and -neutralizing antibodies. Vaccine. 2022:S0264-410X(22)01110-0.

41) Yamanaka A, Rattanaamnuaychai P, Matsuda M, Suzuki R, Shimizu J, Shioda T, Miyazaki K. Development of a rapid assay system for detecting antibody-dependent enhancement of dengue virus infection. J Virol Methods. 2022;311:114641.

42) Yamani LN, Utsumi T, Doan YH, Fujii Y, Dinana Z, Wahyuni RM, Gunawan E, Soegijanto S, Athiyyah AF, Sudarmo SM, Ranuh RG, Darma A, Juniastuti S, Rheza Bawono G, Matsui C, Deng L, Abe T, Shimizu H, Ishii K, Katayama K, Lusida MI, Shoji I. Complete genome analyses of G12P[8] rotavirus strains from hospitalized children in Surabaya, Indonesia, 2017–2018. J Med Virol., 95(2):e28485 (2023).

43) Yato K, Matsuda M, Fukano K, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Tamura K, Wakita T, Muramatsu M, Kato T, Suzuki R. Identification of neutralizing epitopes in the preS2 domain of the hepatitis B virus. Virus Res. 2023 Jan 2;323:199014.

44) 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;199:105266.

45) Yokokawa H, Shinohara M, Teraoka Y, Imamura M, Nakamura N, Watanabe N, Date T, Aizaki H, Iwamura T, Narumi H, Chayama K, Wakita T. Patient-derived monoclonal antibody neutralizes HCV infection in vitro and vivo without generating escape mutants. PLoS One. 2022 Sep 22;17(9):e0274283. doi: 10.1371/journal.pone.0274283. eCollection 2022. PMID: 36137152

46) Zhang W, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Muramatsu M, Li TC. Mongolia Gerbils Are Broadly Susceptible to Hepatitis E Virus. Viruses. 2022 May 24;14(6):1125. doi: 10.3390/v14061125.

2. 和文発表

1）相崎英樹、溝上雅史、宮村達男、脇田隆字、ウイルス性肝炎学2023―最新の病態・診断・治療―、ウイルス性肝炎発見の歴史、日本臨床社、東京、2023、7-11.

2）相崎英樹、青柳東代、杉山真也、村松正道、溝上雅史、脇田隆字、ウイルス肝炎制御時代の肝発癌、HCV排除後の肝発癌における課題 HCV駆除後発癌の基礎的考察―形態とゲノムからの考察―、臨床消化器内科Vol.37 No.9、日本メディカルセンター、東京、2022, 914-919.

3）相崎英樹、日本の感染症の発生動向、菅又昌実、日本の感染症―明らかにされたこと残された課題―南山堂、東京、2022、13-34.

4）北川和寛、尾形悠子、藤田翔平、斎藤 望、柏原尚子、木幡裕信、金成由美子、喜多村晃一、吉田弘.下水中から検出される新型コロナウイルス変異株の塩基配列解析について. 病原微生物検出情報. 43 (11) 264-265 2022年11月

5）斉藤淳哉、山島美緒、林田稔也、池田智成、石田智士、浦川立貴、岡村卓真、栗林泰隆、山道忍、矢嶌弘之、宮﨑修、本田徹郎、杉山隆一、清原知子、鈴木亮介、森内浩幸、市川辰樹. 妻の感染を契機に同居家族全員が A 型肝炎ウイルスに感染した症例 (短報). 肝臓. 63(11):500-503. 2022.

6）鈴木亮介 ウイルス性肝炎を見直す A型肝炎・E型肝炎. 小児科. 64(1):7-13. 2023

7）藤井克樹 特集 ウイルス研究に進歩をもたらした新しい技術 ウイルス遺伝子の網羅的解析：1）次世代シークエンサー. 臨床とウイルス, 50(1), 30-36 (2022)

8）桑山信希、野口篤子、土田聡子、田村真通、村上耕介、湯浅光織、但馬剛、高橋勉. ビタミン B1 とケトンフォーミュラを早期導入した PDHC 欠損症の新生児男児例. 日本先天代謝異常学会雑誌 38(1) 2022.

9）桑山信希、野口篤子、高橋勉、土田聡子、田村真通、村上耕介. 感染症を契機に横紋筋融解症を繰り返し診断に至ったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II(CPT2)欠損症の 1 例. 日本小児科学会雑誌 126(8) 1185-1185 2022.

10）吉田弘 環境水サーベイランス総論. 臨床とウイルス. 50 (4) 171-176 2022年

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1)Aly HH, Ibrahim MK, Gad SA, Hussein AS. The identification of host factors affecting HBV infection and its use to develop novel anti-HBV drugs. The 29th International Conference of the Egyptian Society for Medical Microbiology (ESMM) in Association with the American Society for Microbiology (ASM). September 2-3, 2022. Cairo, Egypt.

2)Aoyagi H, Iijima H, Kikuchi M, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Muramatsu M, Wake K, Sugiyama M, Mizokami M, Wakita T, Aizaki H. Hepatocellular organellar abnormalities following elimination of hepatitis C virus. 28th International Symposium on Hepatitis C Virus, Flaviviruses, and Related Viruses. Bergium, 2022. 6. 6-9

3)Fukano K, Wakae K, Nao N, Saito M, Toyoshima T, Tsubota A, Aizaki H, Matsudaira T, Kimura M, Watashi K, Sugiura W, Muramatsu M、Establishment of a novel method for analyzing hepatitis B virus DNA integration、International HBV meeting 202, Novotel Paris Center Tour Eiffel, France 2022 Sep18-22

4)Fukano K, Wakae K, Nao N, Saito M, Toyoshima T, Tsubota A, Aizaki H, Matsudaira T, Kimura M, Watashi K, Sugiura W, Muramatsu M、RAISING sequencing is a high-

performance method for analyzing HBV DNA integration、第 9 回日台韓 HBV 研究シンポジウム、熊本、2023 年 3 月 31 日-4 月 2 日

5)Gad SA, Kato T, Shimotohno K, Shoji I, Chayama K, Hussein AS, Muramatsu M, Wakita T, Aly HH. RXR agonists downregulate FOXM-1 mediated Kinesin motor KIF4 expression which controls HBV/HDV internalization through the regulation of surface NTCP localization in human hepatocytes. 2022 International Meeting, Biology of the Hepatitis B and D Viruses. Sep. 18 - 21, 2022. Paris, France.

6)Gad SA, Kato T, Shimotohno K, Shoji I, Chayama K, Hussein AS, Muramatsu M, Wakita T, Aly HH. HBV/HDV internalization requires kinesin KIF4 expression which regulates surface NTCP localization and can be targeted by RXR agonists in vitro. International Union of Microbiological Societies, (IUMS 2022). July 20 - 22, 2022. Rotterdam, Netherlands.

7)Hemmi T, Ainai A, Hashiguchi T, Ishikawa S, Tobiume M, Kanno T, Iwata-Yoshikawa N, Iida S, Miyamoto S, Ueno A, Sano K, Tamura K, Suzuki R, Hasegawa H, Suzuki T. Intranasal vaccine with ODN2006 as an adjuvant induces cross-protective secretory IgA antibodies against SARS-CoV-2 variants, reducing the potential risk of lung eosinophilic immunopathology. The International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases (isirv) Seattle, USA 2023.3.1-3

8)Mai CTN, Ly LTK, Doan YH, Oka T, Mai LTP, Quyet NT, Mai TNP, Thiem VD, Nhung TTH, Anh LT, Sanh LV, Hien ND, Anh DD, Parashar UD, Tate JE, Trang NV. Prevalence and Characterization of Acute Gastroenteritis Viruses among Hospitalized Children During a Pilot Introduction of Rotavirus Vaccine in Routine Immunization. 14th INTERNATIONAL ROTAVIRUS SYMPOSIUM, MARCH 2023 BALI INDONESIA

9) Que L, Li Y, Wakae K, Muramatsu M. The role of APOBEC3s in Merkel Cell Polyomavirus evolution and Merkel Cell Carcinoma development. DNA Tumour Virus meeting 2022. 英国 ケンブリッジ. 7 月. 2022

10)Shionoya K, Iwamoto M, Wakae K, Aizaki H, Muramatsu M, Watashi K,Role of post-translational modification of epidermal growth factor receptor in hepatitis B virus trafficking and infection、International HBV meeting 2022、Paris in France、2022 年 9 月 18 日- 22 日

11)Shionoya K, Iwamoto M, Wakae K, Aizaki H, Muramatsu M, Watashi K、Role of post-translational modification of epidermal growth factor receptor in hepatitis B virus trafficking and infection、第 9 回日台韓 HBV 研究シンポジウム、熊本、2023 年 3 月 31 日-4 月 2 日

12)Tenge VR, Ayyar BV, Ettayebi K, Murakami K, Yu X, Neill FH, Atmar RL, Estes MK.Role of the sphingosine-1-phosphate receptor 2 in human norovirus infection. The 41st Annual Meeting. American Society for Virology. Wisconsin, USA. 2022 年 7 月.

13)Yang G, Furutani Y, Aoyagi H, Ueda R, Sonobe M, Wakae K, Ogawa K , Niwa T, Kobayashi K, Hosoya T, Kanayama Y, Watanabe Y, Nagoshi S, Matsuura T, Watashi K, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H、Construction of an animal model transplanted with HBV-producing cells for hepatitis B drug discovery、International HBV meeting 2022、Paris in France、2022 年 9 月 18 日- 22 日

14)Yang G, Furutani Y, Aoyagi H, Ueda R, Sonobe M, Wakae K, Ogawa K, Niwa T, Kobayashi K, Hosoya T, Kanayama Y, Watanabe Y, Nagoshi S, Matsuura T, Suemizu H, Higuchi Y, Watashi K, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H、Construction and application of an animal model transplanted with HBV-producing cells for drug discovery、第 9 回日台韓 HBV 研究シンポジウム、熊本、2023 年 3 月 31 日-4 月 2 日

2. 国内学会

1)青柳東代、飯島尋子、松田麻未、若江亨祥、渡士幸一、鈴木亮介、政木隆博、杉山真也、坪田昭人、島田紀朋、加藤慶三、林和彦、榎本大、三又絢子、酒巻有里子、市野瀬志津子、村松正道、溝上雅史、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹. C 型肝炎ウイルス除去後のオルガネラ異常. 第69回日本ウイルス学会学術集会. 長崎. 2022 年 11 月 12 日−15 日

2)伊藤昌彦、李小玉、青柳東代、村山麻子、Kwangsu K、高田徹、鈴木亮介、岩見真吾、渡士幸一、加藤孝宣、相崎英樹、鈴木哲朗. 連続定量測定系を用いたウイルス複製お

よび宿主応答の時間的動態解析.第 45 回日本分子生物学会学術集会，幕張, 2022.11.30-12.2

3)岡智一郎、高木弘隆、斎藤博之． 非胃腸炎症例の咽頭拭い液からの下痢症ウイルス検出 第 63 回日本臨床ウイルス学会学術集会、2022 年 6 月 18-19 日

4)岡智一郎、李天成、米満研三、網康至、須崎百合子、中村（桶本）優子、片岡紀代、団海燕、三田哲朗、小林孝行、斎藤博之、八尋俊輔、佐藤重紀、柴田伸一郎、塚田竜介、高木弘隆．ヒトサポウイルス研究加速のための遺伝子型網羅的リソース確立に向けた取り組み．第 69 回日本ウイルス学会学術集会、2022 年 11 月 13-15 日

5)本多隆、加藤孝宣、石上雅敏．B 型慢性肝炎患者における機能的治癒(Functional Cure)症例の特徴とコア I97L 変異の関係．第 58 回日本肝臓学会総会．2022 年 6 月 2 日 - 3 日、横浜.

6)本多隆、加藤孝宣、石上雅敏．B 型慢性肝炎患者における機能的治癒（Functional Cure）予測因子としてのコア I97L 変異の可能性．第 108 回消化器病学会総会． 2022 年 4 月 21 日 - 23 日、東京.

7)喜多村晃一、吉田弘．環境水中の新型コロナウイルスを検出する手法の検討．第8回デザイン生命工学研究会．東京．2023年3月10日．

8)喜多村晃一、吉田弘．環境中の新型コロナウイルスをオンサイトで検出する手法の検討．第 81 回日本公衆衛生学会総会.甲府、令和 4 年 10 月 7－11 日

9)喜多村晃一、深野顕人、Lusheng Que、Yingfang Li、若江亨祥、村松正道．B型肝炎ウイルスcccDNAの変異頻度に関わるAPOBEC3ファミリーとUNGの解析．第69回日本ウイルス学会学術集会．長崎．令和4年11月13日～15日．

10)喜多村晃一、深野顕人、Lusheng Que、Yingfang Li、若江亨祥、村松正道．B型肝炎ウイルスcccDNAの変異頻度に関わるAPOBECsとDNA修復因子UNGの解析．第45回日本分子生物学会年会．千葉．令和4年11月30日～12月2日．

11)清原知子、鈴木亮介、李天成、杉山隆一、松田麻未、村松正道：B型肝炎ワクチンの試験管内力価試験の検討．第26回日本ワクチン学会学術集会，高松，2022.11.26-27.

12)北川和寛、金成由美子、喜多村晃一、吉田弘.下水中から検出される新型コロナウイルス変異株の塩基配列解析について．第 81 回日本公衆衛生学会総会．甲府、令和 4 年 10 月 7－10 日

13)闕路晟、李瑩芳、大日輝記、柊元巌、西山智明、若江亨祥 、村 松 正 道 ． APOBEC3s mediated Merkel Cell Polyomavirus genome mutagenesis in the development of Merkel Cell Carcinoma．第 69 回日本ウイルス学会学術集会．出島メッセ長崎．11 月．2022

14)小林さくら、染谷雄一、村上耕介．ヒト腸管オルガノイドにおけるヒトロウイルス感染に及ぼす脂質の影響．第 69 回日本ウイルス学会学術集会．長崎．2022 年 11 月 13-15 日

15)塩野谷果歩、岩本将士、若江亨祥、相崎英樹、村松正道、渡 士 幸 一 、Role of post-translational modification of epidermal growth factor receptor in hepatitis B virus trafficking and infection、第 69 回日本ウイルス学会学術会議、長崎、2022 年 11 月 12 日-15 日

16)白崎伸隆、胡秋晗、白川大樹、高木弘隆、岡智一郎、松下拓、松井佳彦．汎用細胞増殖系を活用した下痢症 ウイルスの浄水処理性の評価 ウイルス性下痢症研究会 第 33 回学術集会，2022 年 11 月 12 日

17） 井上雄介、小林大介、松田麻未、加来義浩、石嶋慧多、黒田雄大、立本完吾、Mendoza MV、原田倫子、西野綾乃、下田宙、伊澤晴彦、鈴木亮介、前田健．新規フラビウイルスの遺伝子検出及び血清学的調査．第165回日本獣医学会学術集会，相模原，2022.9.6-8

18） Balingit JC, Suzuki R, Dimamay MP, Matias R, Natividad F, Buerano C, Takamatsu Y, Moi ML, Morita K. The Potential Role of Antigenic Variation in Driving the Dengue Virus Serotype 2 Genotype Shift in the Philippines in the Early 2000. 第63回日本熱帯医学会大会 / 第26回日本渡航医学会学術集会，別府，2022.10.8-9

19） Balingit JC, Suzuki R, Dimamay MP, Matias R, Natividad F, Buerano C, Takamatsu Y, MoiML, Morita K. The potential role of antigenic variation in driving the dengue virus serotype 2 genotype shift in the Philippines in the early 2000．第69回日本ウイルス学会学術集会，長崎，2022.11.13-15.

20)井上雄介、小林大介、松田麻未、加来義浩、石嶋慧多、黒田雄大、立本完吾、Mendoza MV、原田倫子、西野綾乃、下田宙、伊澤晴彦、鈴木亮介、前田健．SRIPを用いた新規フラビウイルスの血清学的調査への試み．第22回 人と動物の

共通感染症研究会学術集会，オンライン開催, 2022.10.29

21)逸見拓矢、相内章、橋口隆生、飛梅実、菅野隆行、岩田（吉河）奈織子、飯田俊、宮本翔、上野朗、佐野芳、齋藤慎二、志和（須藤）希、永田典代、田村浩二、鈴木亮介、長谷川秀樹、鈴木忠樹．ODN2006 をアジュバントとする経鼻 COVID-19 ワクチンは広域中和能を有する IgA 抗体を誘導し、ワクチン関連呼吸器疾患増強のリスクを軽減できる．第 69 回日本ウイルス学会学術集会，長崎, 2022.11.13-15.

22)逸見拓矢、相内章、橋口隆生、石川青空、飛梅実、菅野隆行、岩田（吉河）奈織子、飯田俊、宮本翔、上野、佐野芳、田村浩二、鈴木亮介、長谷川秀樹、鈴木忠樹．経鼻COVID-19組換えタンパク質ワクチンは広域中和能をもつIgA抗体を誘導できる．第26回日本ワクチン学会学術集会，高松，2022.11.26-27.

23)岩重日奈子、奥村レオナルド研、榎本遼子、宮本康太郎、伊藤隼人、藤田創、鈴木亮介、田川陽一．Split-Cre をレポーター遺伝子としたデングウイルス感染血清型検査システムの開発．第 45 回日本分子生物学会学術集会，幕張，2022.11.30-12.2

24)紺野在、小林大介、松田麻未、鈴木亮介、伊澤晴彦、鈴木哲朗．組織透明化法を用いた蚊媒介性ウイルスのイメージング技術開発．第69回日本ウイルス学会学術集会，長崎，2022.11.13-15.

25)須賀原千明、吉田弘、小澤広規．新型コロナウイルス感染動態予測のためのモデル構築に関する研究。 第 81 回日本公衆衛生学会総会．甲府、令和 4 年 10 月 7－12 日

26)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を用いたHEV増殖阻害薬の探索．第69回日本ウイルス学会学術集会，長崎，2022.11.13-15

27)齊藤恭子、島﨑健太朗、深澤征義、鈴木亮介、中村（桶本）優子、加藤薫、高崎智彦、花田賢太郎．黄熱ウイルス 17D 株サブゲノミックレプリコンを持続的に保持する Vero 細胞の特性解析．日本薬学会第 143 年会，札幌, 2023.3.25-28

28)園部円、渡邉則幸、鈴木貴也、小柳円、有村裕、相崎英樹、村松正道、脇田隆宇、RHV RNA 複製の高い cured 細胞の樹立とその評価、第 69 回日本ウイルス学会学術集会 長崎 2022 年 11 月 13-15 日

29)染谷雄一、伊藤英里子、清水咲子、岩瀬陽一郎「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抗原節減効果」第 26 回日本ワクチン学会学術集会、高松、2022 年 11 月 26-27 日

30) Zheng X, Shi S, Suzuki R, Li Z, Wang J, Hirai-Yuki A, Liu Q, Song SJ, Muramatsu M. Development of novel flavonoid hybrids against hepatitis A. 第63回臨床ウイルス学会，東京，2022.6.18-19.

31) Zheng X, Hirai-Yuki A, Shiota T, Suzuki R, Muramatsu M. Identification of New potent anti-hepatitis A virus agents from an Anti-Virus Compound Library. 日本薬学会第 143 年会，札幌, 2023.3.25-28

32)林豪士、村上耕介、小林さくら、上野小百合、松田麻未、鈴木亮介、村松正道．ヒトノロウイルス感染を制御する宿主因子の探索研究．第 8 回デザイン生命工学研究会，東京，2023 年 3 月 9-10 日

33)林豪士、村上耕介、藤井克樹．腸管オルガノイド培養系を利用した新規抗ヒトノロウイルス阻害剤の探索．第 63 回日本臨床ウイルス学会，東京，2022 年 6 月 18-19 日

34)林豪士、村上耕介、平野順紀、松田麻未、鈴木亮介、村松正道．ヒトノロウイルス感染に対する宿主自然免疫応答の解析．第 69 回日本ウイルス学会学術集会，長崎，2022 年 11 月 13-15 日

35)林豪士．ヒト腸管オルガノイドを用いた下痢症ウイルス研究の展開状況．ウイルス性下痢症研究会第 33 回学術集会，長崎, 2022 年 11 月 12 日

36)深野顕人、若江亨祥、直亨則、斎藤益満、豊嶋孝恵、坪田昭人、相崎英樹、松平崇弘、木村基、渡士幸一、杉浦亙、村松正道．B 型肝炎ウイルスゲノム挿入の新規検出法の確立．第 69 回日本ウイルス学会学術集会．長崎．11 月．2022/11/13-15.

37)深野顕人、若江亨祥、直亨則、斎藤益満、豊嶋孝恵、坪田昭人、相崎英樹、松平崇弘、木村基、渡士幸一、杉浦亙、村松正道．肝発癌へ寄与する B 型肝炎ウイルスゲノム挿入の新規検出法の確立．日本薬学会第 143 年会．北海道．2023/3/25-28.

38)深野顕人、渡士幸一、村松正道．NTCP 多量体形成に着

目した B 型肝炎ウイルス内在化機構の解明．第 58 回日本肝臓学会総会．横浜．2022/6/2-3.

39)藤井克樹．ロタウイルスの培養細胞における増殖系の効率化とウイルス分離 ウイルス性下痢症研究会第 33 回学術集会（長崎）2022 年 11 月 12 日

40)藤井克樹、津川毅、村松正道．新規 NSP4 モノリアソータント G1P[8]-E2 ロタウイルス株の分子特性および進化学的解析．第 69 回日本ウイルス学会学術集会（長崎） 2022 年 11 月 13-15 日

41)松田麻未、渡邉則幸、林豪士、政木隆博、宮﨑和雄、松山州徳、松浦知和、村松正道、鈴木亮介．シュードウイルスを用いたヒトコロナウイルス中和抗体測定系の構築．第69回日本ウイルス学会学術集会．長崎．2022.11.13-15.

42)村上耕介、林豪士、山岡曜子、伊藤篤、釜石隆、杉山隆二、Mary K. Estes MK、村松正道．ヒト腸管オルガノイドを用いたシジミ中ヒトノロウイルスの感染性評価．第 69 回日本ウイルス学会学術集会．長崎．2022 年 11 月 13-15 日

43) Doan YH, Takemae N, Suzuki T Ekow F Dennis3, Armah GE, Utsumi T, Shoji I, Yamani LN, Okayama University, Sarkar MC, Oka T, Fujii Y, Shimizu H, Muramatsu M, Kageyama T, Katayama K、 Changes in the distribution of genotype constellations of rotavirus strains after rotavirus vaccine introduction in Asian and African countries 第 69 回日本ウイルス学会学術 集会（長崎） 2022 年 11 月 13-15 日

44)小澤広規、大久保一郎、吉田弘． 横浜市における下水中の新型コロナウイルスのモニタリングについて（第二報）．第 81 回日本公衆衛生学会総会．甲府、令和 4 年 10 月 7－12 日

45)大久保一郎、吉田弘、原本英司、藤沼裕希、濱崎光宏、堀内康孝、佐々木顕、帖佐徹．自由集会 11「環境水中の新型コロナウイルス調査の今後」．第 81 回日本公衆衛生学会総会．甲府、令和 4 年 10 月 7－13 日

46)吉田弘、小澤広規、木田浩司、北川和寛、喜多村晃一、長島真美、濱崎光宏、藤沼裕希．ポリオ環境水サーベイランスを基盤とした下水中の新型コロナウイルス調査．第 81 回日本公衆衛生学会総会． 甲府、令和 4 年 10 月 7－9 日

47)吉田弘．「環境水サーベイランスの活用事例と今後の展望」．第 1 回ワンヘルスフォーラム インダストリアルセミナー4．仙台、令和 4 年 8 月 27 日

48)吉田弘．感染症危機管理における環境水サーベイランスの有用性「環境水サーベイランス総論」．第 63 回日本臨床ウイルス学会 シンポジウム 2．東京、令和 4 年 6 月 18 日

49)吉田弘．教育セミナー3 世界のポリオの現状と不活性化ポリオワクチンめぐる日本の現状について「ポリオ根絶計画と環境水サーベイランス」．第 33 回日本小児科医会総会．高松、令和 4 年 6 月 11 日

50)吉田弘．新型コロナウイルス感染状況把握に向けた下水のサーベイランス．地球環境技術推進懇談会第 4 回水再生・バイオソリッド研究会．大阪科学技術センター、2023 年 2 月 10 日

51)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（続報）.第 81 回日本公衆衛生学会総会．甲府、令和 4 年 10 月 7－8 日

52)楊光、古谷裕、青柳春代、上田竜大、園部円、小川健司、丹羽節、小林カオル、細谷孝充、金山洋介、渡辺恭良、名越澄子、松浦知和、若江亨祥、渡士幸一、村松正道、脇田隆字、相崎英樹、HBV 産生細胞を用いたＢ型肝炎創薬のための動物モデルの構築と応用、第 69 回日本ウイルス学会学術会議、長崎、2022 年 11 月 12 日-15 日

53)楊光、相崎英樹、古谷裕、松浦知和、丹羽節、細谷孝充、渡辺恭良、小林カオル、名越澄子、HBV 産生細胞を用いたＢ型肝炎創薬のための動物モデルの構築と応用、第29回肝細胞研究会、東京、2022 年 8 月 25-26 日

54)李天成、張文静、網康至、須崎百合子、Yen Hai Doan、村松正道．Hepatitis E virus (HEV) はスナネズミに対して遺伝子型依存的な感染性を示す．第69回日本ウイルス学会学術集会．長崎．2022.11.13-15.

55)渡邉則幸、園部円、鈴木貴也、李天成、須崎百合子、網康至、花木賢一、小柳円、有村裕、鈴木亮介、相崎英樹、村松正道、脇田隆字．ラット肝炎ウイルス感染動物モデルを用いた C 型肝炎ウイルスワクチン開発第 26 回日本ワクチン学会学術集会 高松 2022 年 11 月 26-27 日

III. その他

1.　研究会

1）Balingit JC, Suzuki R, Dimamay MP, Buerano C, Takamatsu Y, Moi ML, Morita K. The Potential Role of Antigenic Variation in Driving the Dengue Virus Serotype 2 Genotype Shift in the Philippines in the Early 2000. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 湯河原, 2022.6.10-11

2）井上雄介、小林大介、鈴木亮介、松田麻未、加来義浩、石嶋慧多、黒田雄大、立本完吾、Mendoza MV、原田倫子、西野綾乃、下田宙、伊澤晴彦、前田健. SRIP を用いた新規フラビウイルスの血清学的調査. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 湯河原, 2022.6.10-11

3）松田麻未、渡邉則幸、小野慎子、宮﨑和雄、松山州徳、林豪士、政木隆博、松浦善治、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 8 回デザイン生命工学研究会. 2023. 3.9-3.10.

2.新聞取材

1）相崎英樹、四柳宏、コロナと病、日本経済新聞朝刊、2022 年 4 月 21 日。

2）相崎英樹、新型コロナウイルス感染症流行下での感染症の動向について、感染症 TODAY、メディカル・健康、ラジオ NIKKEI、2023 年 2 月 13 日。

3）有田峰太郎、 サイエンス Report, 読売新聞 2022.12.4

4）鈴木亮介、相崎英樹、E 型が A 型を上回る勢い、肝炎ウイルスなお警戒を、長崎新聞、2022 年 5 月 16 日。

5）鈴木亮介、相崎英樹、肝炎ウイルスなお警戒を、E 型が A 型を上回る勢い、岐阜新聞、2022 年 5 月 23 日。

6）鈴木亮介、相崎英樹、ヘルス、肝炎ウイルス予防徹底を、E 型増加 生肉は十分加熱、山陽新聞、2022 年 5 月 7 日。

7）鈴木亮介、相崎英樹、すこやか、肝炎ウイルスなお警戒、E 型が A 型を上回る勢い、北日本新聞、2022 年 4 月 5 日。

8）鈴木亮介、相崎英樹、はつらつ、肝炎ウイルスなお警戒を、E 型が A 型を上回る勢い、日本海新聞、2022 年 5 月 2 日。

9）鈴木亮介、相崎英樹、医療新世紀、肝炎ウイルス警戒緩めず、対策進め ど性的感染増、新潟新聞、2022 年 4 月 1 日。

10）鈴木亮介、相崎英樹、肝炎ウイルスなお警戒を、E 型感染 A 型上回る勢い、山陰中央新報、2022 年 4 月 4 日。

11）鈴木亮介、相崎英樹、LIFE くらし、E 型肝炎届出増、沖縄タイムス、2022 年 4 月 5 日。

3.市民講座

1）鈴木亮介　口から感染する肝炎ウイルス　令和 4 年度感染研市民講座　第 5 回　2022.11.1

3. ウイルス第三部

部長　梁　明秀

概 要

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））および RS ウイルスなどの呼吸器ウイルスに対するワクチン、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。令和 3 年度に組織が一部再編され、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して編入した。現在は、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 室体制となっている。

人事異動としては、令和 4 年 8 月 31 日付で、竹田誠部長が東京大学医学部教授としてご栄転された。また、第三室の加藤大志室長と第四室の赤堀ゆきこ研究員が、それぞれ、東京大学医学部准教授、助教として転出された。竹田部長は 2009 年より約 14 年間、担当部長として当部を率いてくださり、部の発展に多大なご貢献をいただいたことに心より感謝すると共に、異動された各位の今後の益々のご活躍とご成功をお祈りしたい。

竹田前部長の異動に伴い、令和 4 年 9 月 1 日から同年 11 月 31 日まで、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センターの長谷川秀樹センター長が部長代理として兼務いただいた。令和 4 年 12 月 1 日付で、梁明秀が部長として横浜市立大学医学研究科から着任した。梁は 2007 年から 2009 年まで本所エイズ研究センター第一研究グループ長を歴任した後、2009 年から 2023 年まで約 14 年間、横浜市立大学医学部微生物学の主任教授として、主にヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎ウイルスならびに新型コロナウイルスなどの病原性ウイルスの診断法の開発および基礎研究に従事してきた。ウイルス第三部部長の就任に当たっては、部全体の研究力の向上と室間の連携の強化、さらには人材育成を目的とした、研究インタレストグループを創設した。（後述）

続いて、各所掌業務について概説する。

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を行っている。

風疹に関する研究としては、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、検査法の標準化ならびに精度管理に関する研究を通じて、国内の風疹 CRS 検査・サーベイランス体制の構築に取り組んでいる。また、弱毒生ワクチンの表現系決定の分子基盤の解析から、風疹ワクチンの品質管理の基盤解明に取り組んでいる。さらに風疹ウイルスの病原性基盤の解明のため、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、風疹ウイルス増殖の詳細な細胞内分子機構の解析ならびに風疹ウイル

ス類似ウイルスの性状解析等の基礎的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、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。

インフルエンザに関しては、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。

また、インフルエンザワクチンを除く呼吸器ウイルスについては、ワクチンの検定・検査、並びにその検定に必要な標準品の製造・維持・管理および交付、並びにこれらに関する研究、さらに呼吸器ウイルスの病因および病原の検索、予防診断および治療方法の研究を行っている。新型コロナワクチンについてはアデノウイルスベクターワクチンおよび組換えタンパク質ワクチンについて国家検定を行っている。今年度はさらに RS ウイルスワクチンが申請され、これらの承認前検査を行っている。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。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 Regulatory 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 2021 年までの排除維持が確認されている。2022 年においても麻疹患者の報告は輸入症例を含め 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、長谷川秀樹、梁明秀、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．ヒト SLAM 発現ポリオウイルスレセプター（PVR）ノックアウト Vero 細胞（Vero ΔPVR1/2+hSLAM）の作出

ポリオ根絶に向けて、WHO は研究施設におけるポリオウイルス取り扱いに厳格なルールを求めている。ワクチン株を含めたポリオウイルスは、臨床検体、環境検体中に含まれる可能性がある。そのため、これら検体からのウイルス分離に使用する細胞は、ポリオウイルスに感受性を持たないことが望ましいと考えられる。我々は、細胞化学部との共同研究で作出したポリオウイルスレセプター機能ノックアウト Vero 細胞（Vero ΔPVR1/2）にヒト SLAM 遺伝子を導入した、麻疹、風疹ウイルス分離用 Vero ΔPVR1/2+hSLAM 細胞を作出し、その性状を

Vero/SLAM 細胞と比較した。ポリオウイルスが含まれる麻疹ウイルス、風疹ウイルスをVero ΔPVR1/2+hSLAM、Vero/SLAM 細胞に接種して各ウイルスの増殖を確認したところ、Vero/SLAM 細胞はポリオウイルス感染により細胞が死滅して、麻疹ウイルス、ポリオウイルスは増殖しなかった。一方、Vero ΔPVR1/2+hSLAM 細胞では、ポリオウイルスが増殖することなく麻疹ウイルス、風疹ウイルスが増殖することが確認できた。次に麻疹、風疹臨床検体からのウイルス分離を評価した。同一検体を用いた、麻疹ウイルス、風疹ウイルスの分離率は、Vero ΔPVR1/2+hSLAM 細胞、Vero/SLAM 細胞とも差は認められなかった。本細胞は、JCRB 細胞バンクから購入可能である。［染谷健二、竹田誠：中村優子、花田賢太郎（細胞化学部）］

3. ウイルス感染を容易に判定できる色素発現培養細胞の開発

ウイルス感染により培養細胞に引き起こされる CPE は、ウイルスの感染が成立したことの指標であり、ウイルスと培養細胞の種類により様々な形態をとる。その一方で、鮮明な CPE の形成が不明瞭、または確認できない事象も存在する。そこで、ウイルス感染成立を光学顕微鏡下で容易に視認できる方法が確立できれば、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て、ウイルスの研究に汎用される Vero 細胞に色素遺伝子を導入した。当該細胞にウイルスを感染させて色素発現の発現を観察したが、色素の発現は確認できなかった。現在、色素遺伝子導入細胞の選択、プロモーターの選択、培養液の改良を試みている。［染谷健二、竹田誠、梁明秀］

4. 麻疹ウイルス HNT 株に関する研究

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 タンパク質および M タンパク質のアミノ酸置換により細胞融合活性の上昇と感染性遊離ウイルスの著しい減少という特徴が知られている。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 株について解析した。HNT 株においても SSPE 患者由来株と同様に細胞融合活性の上昇と感染性遊離ウイルスの著しい減少が認められた。発現プラスミドを用いた解析から、HNT 株 F タンパク質は、SSPE 患者由来株と同様に高い細胞融合活性を持つことが示された。また、組換えウイルスを用いた解析から、HNT 株 M タンパク質のアミノ酸置換は齧歯類細胞への感染において感染性遊離ウイルスの産生を上昇させるが、HNT 株 N タンパク質のアミノ酸置換により、感染性の遊離ウイルスが抑制されることが明らかとなった。［關文緒、竹田誠］

5. マウス SLAM 利用能を持つ組換え麻疹ウイルスの研究

麻疹ウイルス(MV) H タンパク質は、マウスの SLAM 利用能を持たないが、鯨類モルビリウイルス（DMV）H タンパク質は利用能を持つ。本研究では、DMV-H に置き換えた組換え MV を作製し、SLAM 陽性マウス血球系細胞に感染可能か検討した。組換え MV を SLAM 陽性マウスミエローマ細胞へ感染させたところ、ウイルス侵入による GFP 陽性細胞は観察されたが、周囲細胞への感染拡大は観察されなかった。このため、齧歯類細胞での増殖に有利な HNT 株由来アミノ酸置換を M タンパク質に導入した組換えウイルスをさらに作成した。M タンパク質アミノ酸置換を持つ組換えウイルスの感染ではマウスミエローマ細胞において周囲細胞への感染拡大が観察された。今後は、より感染するようにマウスミエローマ細胞で継代を試みる予定である。［關文緒、竹田誠、大槻紀之］

6. 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およ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。今後より高精度試験法の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)]

7. HiBiT 標識麻疹ウイルス様粒子を用いた麻疹ウイルス中和抗体の迅速検出法の開発

現在、麻疹ウイルス(MV)の抗体価を簡便に測定する方法として、酵素免疫測定法(EIA)や血球凝集抑制法(HI)が用いられている。一方、抗体のウイルス中和能を測定する方法としては、プラーク減少中和試験が用いられているが、EIAやHIよりも結果が得られるまでに1週間程度の時間を要し、かつ、実験手順も煩雑であるため、多検体の取り扱いには不向きである。この問題を解決するために、MV-Fタンパク質とMV-Hタンパク質を表面に発現したHiBiT付加ウイルス様粒子(hiVLP-MV)を作製し、簡便かつ迅速なMV中和抗体検出系(HiBiT-tagged virus-like particle neutralizing antibody test: hiVNT)の構築を試みた。HiBiTはNanoLuc断片であるLgBiTと会合し、完全なNanoLucを形成するため、hiVLP-MVがVero/hSLAM-LgBiT細胞に感染すると細胞内でNanoLucの発光が確認できる。hiVLP-MV感染後に、NanoLucの発光を確認できるか検討したところ、感染後24時間でNanoLucの発光が認められた。さらに、ウサギ抗MV中和血清とhiVLP-MVを混和・中和し、Vero/hSLAM-LgBiT細胞に感染させたところ、NanoLucの発光量が減少した。感染性MVを用いた中和試験とhiVNTについて50%中和値を比較したところ、ほぼ同等の値を得られたことから、hiVNTは感染性ウイルスを用いた中和試験と同等でありながら既存の方法よりも迅速に中和抗体を定量することが可能であることが示された。[大倉喬、宮川敬(インフルエンザ・呼吸器ウイルス研究センター)、田原舞乃、染谷健二、關文緒、大槻紀之、梁明秀]

II. 風疹ウイルスに関する研究

1. 地方衛生研究所における風疹検査の調査研究

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(陽性率 18.8%)であったが、その後、国内発生の減少に伴い、検査数も減少し、2022 年は 302 件の検査実施と 4 件の陽性数(陽性率 1.3%)であった。検体採取後 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 年にそれぞれ 97.8%ならびに 98.8%であったが、2020 年以降は減少傾向が見られ、2022 年はそれぞれ 85.8%ならびに 94.7%であり、特に検体搬入の遅れが目立っている。これは 2020 年から生じた COVID-19 の流行に伴う医療、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、梁明秀、全国地方衛生研究所]

2. 麻疹風疹ウイルス遺伝子検査法の標準化に関する研究

前年度までに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たことから、本法を病原体検出マニュアルとして公開をおこなった。WHO のラボネットでは麻疹風疹ウイルス遺伝子検査時には、検体の質ならびに RNA 抽出過程のコントロールのために、ヒト内在性遺伝子も併せて検出することを推奨している。そこで麻疹風疹マルチプレックス realtime RT-PCR 法で同時にヒト RNaseP が検出できるような系の開発を試みた。米国 CDC が公開する RNaseP 遺伝子プローブを Cy5-BHQ 標識をし、麻疹風疹マルチプレックス realtime RT-PCR 法に組み入れ、それぞれ特異性、感度を検討したところ、いずれの検出も単独検出法と遜色ない性能を示すことが判明した。また、FastGene RNA Save tube(日本ジ

ェネティクス社）が麻疹風疹参照 RNA の長期保管・室温輸送に使用可能かを検討したところ、本試薬による保管前後で検出感度の低下はみとめられなかった。今後、長期安定性試験を行い、採用を検討する。[森嘉生、大槻紀之、坂田真史、中津祐一郎、竹田誠、長谷川秀樹、梁明秀]

3. 風疹抗体検出迅速診断キットの風疹第5期定期接種への活用に関する研究

風疹抗体検出迅速診断キット（バイオラインルベラ IgG/IgM）が風疹の第5期定期接種の抗体検査に適しているかを実際の臨床現場で検討することとなった。本キットでは感染早期の指標である IgM も測定されることから、健常対象者から風疹 IgM が検出された際の診断検査スキームをデザインしたが、今回 IgM 陽性者は見られなかったため、実証することはできなかった。一方、臨床現場での実際の検査において期待される IgG 陽性率より大幅に低いことが示唆されたことから、健常人血清パネルを用いて、本キットの風疹 IgG 抗体感度調査をおこなった。その結果、HI 試験で接種非対象となる抗体が十分存在する群 252 名のうち 62 名（陽性率 24.6%）しか本キットで陽性にならず、感度が著しく低いことが明らかとなった。本キットを第5期定期接種に利用するには感度の改善が必要であることを厚生労働省ならびにメーカーに報告した。[森嘉生、坂田真史、中津祐一郎、竹田誠、長谷川秀樹、梁明秀：多屋馨子（神奈川県衛生研究所）]

4. 風疹ウイルス様粒子を用いた中和抗体測定方法の開発

風疹ウイルスの構造遺伝子のみを細胞に発現させると培養上清にゲノムを含まないウイルス様粒子（Ru-VLP）が産生される。一方、構造遺伝子領域を薬剤耐性遺伝子とルシフェラーゼ遺伝子に置換した組換え風疹ウイルスゲノム（レプリコン RNA）を細胞へ導入するとゲノム複製依存的にルシフェラーゼ遺伝子を発現する細胞が得られる。その細胞へ構造遺伝子を導入するとレプリコン RNA を内包する VLP レプリコン（Ru-VLP-Rep）が得られる。Ru-VLP-Rep の感染によって発現するルシフェラーゼ遺伝子を指標とした風疹ウイルス中和測定法を検討した。抗風疹ウイルス IgG 陰性並びに陽性のヒト血清と Ru-VLP-Rep と混合した後、Vero 細胞へ接種し、ルシフェラーゼ遺伝子の発現を測定した。陰性血清では、血清濃度に関係なくルシフェラーゼ遺伝子の発現は未添加と同程度だった。陽性血清は、濃度依存的にルシフェラーゼ遺伝子の発現減少が認められた。Ru-VLP-Rep を用いて、中和抗体測定が可能であることを示した。非伝播性ウイルス粒子を用いる本法はプラーク減少中和試験法より安全性が高く短時間で測定出来るため、血清中の中和抗体量を迅速に評価可能であることが示唆された。[坂田真史、中津祐一郎、竹田誠、長谷川秀樹、梁明秀、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

近年、恒常的な抗ウイルス応答に重要であることが報告されている転写因子 IRF1 を欠損させた細胞を作製し、その抗風疹ウイルス応答における意義を解析した。その結果、IRF1 欠損細胞において風疹ウイルスの増殖が 3～10 倍程度良くなることが明らかとなり、風疹ウイルスについても IRF1 が恒常的なウイルス防御に寄与していることが明らかとなった。[中津祐一郎、坂田真史、竹田誠、長谷川秀樹、梁明秀、森嘉生]

6. 風疹ウイルスの受容体探索のための技術開発

近接ビオチン標識による受容体分子探索法の開発を試みた。E2 遺伝子に DogTag 遺伝子を挿入した構造タンパク質遺伝子発現ベクターを用いて発現させたウイルス様粒子（E2DT-VLP）は、DogCatcher と APEX2 の融合タンパク質（DC-APEX2）と結合させても HA 活性を失わないことが示された。DC-APEX2 融合 E2DT-VLP を細胞に感作させた場合、過酸化水素およびビオチン存在下で細胞のタンパク質を効率よく標識することが示された。今後、この実験系を用い、ビオチン標識された細胞の膜タンパク質を質量分析で同定し、受容体分子の探索を行う予定である。[森嘉生、坂田真史、中津祐一郎、竹田誠、長谷川秀樹、梁明秀：井野洋子、木村弥生（横浜市立大学・先端医科学研究センター）]

Ⅲ. ムンプスウイルスに関する研究

1. 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

我々は最近、Treacle（核小体タンパク質）がムンプスウイルス（MuV）や麻疹ウイルスの効率的な増殖に重要な因子であることを明らかにした。さらに、MuV の感染細胞では Treacle を含むいくつかの核小体タンパク質が核小体から核質に移行する

現象を見出した（Wakata et al, JVirol, 2022）。本研究では、MuV の M タンパク質の核局在化の重要性とそれに核小体成分の変化との関連を調べるために、 M の核移行能を欠損させた組換え MuV(MuV-Mbp1/2)を作出した。性状解析の結果、MuV-Mbp1/2 の M タンパク質は細胞質にのみ局在化しており、MuV-Mbp1/2 の増殖性が著しく低下していることがわかった。このことから M タンパク質の核小体への局在化は MuV の増殖性に関わる重要なステップであることが示唆された。[若田愛加、加藤文博、加藤大志、竹田誠、梁明秀]

2. 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おこなった。その結果、従来法に比べて簡便かつ短時間で組換えウイルスの作出が可能になった。全長ゲノムより簡便かつ迅速に構築することは、ムンプス研究においてより有用なツールとなりうるものである。[裵彩元、加藤大志、若田愛加、坂田真史、加藤文博、竹田誠、梁明秀]

3. 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、梁明秀]

4. 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(動物管理室)、網康至(動物管理室)、木所稔(品質保証管理部)、竹田誠、梁明秀]

5. 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した。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した。半数阻害濃度および半数細胞毒性濃度の比(選択域)は 1000 以上のものが複数ヒットし、麻疹ウイルスおよびセンダイウイルスに対しても、ムンプスウイルスと同等の非常に高い抗ウイルス活性を示すことが明らかになった。またこれらの化合物の作用点はウイルスゲノム複製過程であることが明らかになった。[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、梁明秀]

6. 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、梁明秀]

7. Rule of 6 に縛られないムンプスウイルスによる新規ベクターワクチンの開発

Rule of 6 はパラミクソウイルスにおいてウイルスゲノムの塩基数が 6 の倍数でないと複製しないことから、経験的に知られている原則である。NP タンパク質の 202 番目のアミノ酸が Rule of 6 を認識していることが構造的に明らかになった。同箇所にアミノ酸変異を挿入することで、6 の倍数以外のゲノムでも複製することを明らかにした。また、この Rule of 6 に縛られないウイルスは、多量の抗原を発現するとともに、ワクチンとしても免疫原性が高くなり、かつ病原性の減弱が見られることを明らかにした。将来的に、新規ムンプスワクチンとして応用することが期待されるうえ、他のウイルス種に対してもベクターワクチンとして有用であることが期待される。[加藤文博、大倉喬、加藤大志、竹田誠、梁明秀]

Ⅳ. インフルエンザウイルスに関する研究

1. インフルエンザウイルスの増殖に重要な宿主因子の探索

インフルエンザウイルスの宿主細胞内での増殖には、多くの宿主タンパク質が関与すると考えられる。本研究では、インフルエンザウイルスの M2 タンパク質に着目し、M2 タンパク質と相互作用し、インフルエンザウイルスの増殖に重要な宿主因子の同定と機能解析を行う。インフルエンザウイルス M2 タンパク質は、ウイルス粒子上に膜貫通型のタンパク質として存在し、ウイルスの脱殻、ウイルスゲノムのアセンブリ、子孫ウイルス粒子の出芽、インフラマソームの活性化などに関与することが報告されている。近年、宿主細胞タンパク質 MARCH8 が M2 をユビキチン化し、それによって M2 の細胞内局在が変化し、ウイルスの増殖性、病原性にまで影響を及ぼすとこが報告された。現在、当研究室が所有するユビキチン関連の宿主因子ライブラリを用いて、MARCH8 以外の M2 のユビキチン化に関与する宿主因子のスクリーニングを行っている。[桑原朋子、西嶋陽奈、原田勇一、梁明秀]

Ⅴ. インフルエンザワクチンに関する研究

1. 力価試験用抗血清作成方法の改良

インフルエンザ HA ワクチン力価試験で実施している一元放射免疫拡散試験において、試験に用いる抗血清での沈降輪の視認性は試験精度担保のために重要な因子の一つであるが、現行法では必ずしも視認性の高い抗血清を作製することができない。また現行法で用いているアジュバントが動物に対する苦痛度が高いものであることから変更が推奨されている。明瞭な沈降輪を形成する抗血清作製方法の樹立を目指し、抗血清作製時のアジュバントを変更することで沈降輪形成に違いがあるかについて評価した。マウスを用いた評価により、現行法と同じ免疫間隔でアジュバントを変更した場合には、TLR9agonist である K3-SPG を用いたときに沈降輪を形成する抗血清となるとの成績を得た。今後、免疫間隔の違いによる影響やウサギなどの大動物での評価を実施することにより、明瞭な沈降輪を形成する血清作製方法を確立することができると考えている。[佐藤佳代子、村野けい子、原田勇一、竹田誠、長谷川秀樹、梁明秀]

2. 調製方法の異なる抗原により誘導される抗血清の質的解析

力価試験に使用する抗血清は沈降輪の面積を計測することで定量化しているため明瞭な沈降輪を形成するワクチン株の HA 特異的な抗血清が必要になる。HA の精製方法として Triton-X で膜画分を可溶化させる方法（Triton 法）や、Bromelain を用いた酵素処理により遊離させる方法（Bromelain 法）などがある。これまでに 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に質的違いがあるかについて検討したところ、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ていた。そこでこれらの抗血清について性状解析を行ったところ、抗体価、結合親和性などに特徴的な違いは認められなかったものの、抗体エピトープについて、HA1 領域に HA-Bro 由来の抗体でのみ認識される部分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、桑原朋子、西嶋陽奈、原田勇一、竹田誠、長谷川秀樹、梁明秀]

3. 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。両ワクチンで追加免疫を行うことにより Vh2-9、Jh2、 Jh3 の割合が増加していた。さらに[佐藤佳代子; 築地信(星薬科大学)]

4. 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た。抗体価の経時減衰は、両ワクチンで異なった。また、参加者に感染対策に対する簡単なアンケートを行ったところ、医療従事者と非医療従事者でワクチンへの重要視の程度が有意に異なった。更に、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った。今回の参加者の中で、インフルエンザにブレイクスルー感染した人はいなかったが、COVID-19 に感染して自宅療養された方が複数名いたので、任意提供頂いた唾液について調べ、伝播要因について考察した。[嶋崎典子、板村繁之、浜本いつき、村野けい子、桑原朋子、西嶋陽奈、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)]

5. SRD 試験の沈降輪計測自動化に関する研究

不活化インフルエンザワクチンの力価試験として一元放射免疫拡散(SRD)試験が実施されているが、その手法は、ゲル中に抗原抗体反応を利用してタンパク複合体を沈降させ、染色して生成する沈降輪の直径を目視で計測することによる。本計測の精度向上を図る研究の一環として、計測者の労力軽減と計測者間差克服のため、画像解析による沈降輪計測の自動化に取り組んだ。年毎に変わる SRD 試薬と検体により多様な形状を示す沈降輪の高精度検出を試み、一定の成績を得たが、画像解析には更なる精度改善が必要であることが明らかとなった。[原田勇一、嶋崎典子; 鈴木貢(品質保証・管理部); 岩城正昭(安全実験管理部)、竹田誠、長谷川秀樹、梁明秀]

VI. 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オミクロン株に対するミスマッチ検索

2021 年末から SARS-CoV-2 流行はデルタ株からオミクロン株に徐々に移り、徐々に武漢株由来の株を駆逐し、現在はオミクロン株とその派生株が主流となっている。我々の開発したリアルタイム RT-PCR 法による SARS-CoV-2 検出法(感染研法)、すなわち NIID-N2 セットおよび NIID-S2 セットのプライマー・プローブがこれらオミクロン株に対しても機能していたかどうかを in silico 解析により調べた。2022 年 1 月から 8 月の解析期間中では 99%以上の配列でミスマッチがみられず、感染研法はオミクロン株に対して有用であったと考えられる。[白戸憲也、川瀬みゆき、氏家誠(日本獣医生命科学大学)]

2. 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)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ため、VeroE6/TMPRSS2 細胞と Calu-3 細胞を用いて増殖アッセイを行った。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、デルタ株、他のオミクロン株)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。また、BA.1 以降のオミクロン株では TMPRSS2 の利用能が復活していることが示唆された。[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(獣医科学部)、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(東京大学)]

3. RS ウイルスグローバルサーベイランスのための基盤研究

加盟国である日本は WHO の RS ウイルスのグローバルサーベイランスに対応していく必要がある。検査法として 2019 年から始まった 2nd phase パイロットサーベイランスで採用された Duplex-assay の検証を行った。検出感度、特異性は特に問題ないと思われるが、これまでの Pan-assay との検出に齟齬がみられた次世代シークエンサーによる解析により、Duplex-assay 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。以上の結果から Duplex-assay を追記した検出マニュアルの改訂を行った。[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)、橋本浩一(福島県立医科大学)、細矢光亮(福島県立医科大学)、佐藤光(仙台両センター)、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]

4. 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。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検出を行うことも期待されている。本研究では小児の重症急性呼吸器感染(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。R4 年度にはインフルエンザ、メタニューモウイルスの再出現がみられている。[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)]

5. 中東呼吸器症候群コロナウイルスのアフリカ株と中東株における中和反応性の違いについての分子解析

MERS コロナウイルス(MERS-CoV)のアフリカ株(Amibara 株)と中東株(EMC 株)の S タンパク質のおけるアミノの違いは 10 か所であり、両者の間に見られる中和反応性の差をもたらす分子基盤を解明するため、S タンパク質に点変異を導入して組換えウイルスを作出し、解析を行った。受容体結合ドメイン(RBD)に存在する 2 か所の変異のうち、1 点の変異で反応性の入れ替えが可能であることが判明した。[杉元聡子、柿崎正敏、川瀬みゆき、河内健吾(大阪大学微生物業研究所)、氏家誠(日本獣医生命科学大学)、神谷亘(群馬大学医学部)、泉對博(日本大学生物資源科学部)、白戸憲也]

6. 呼吸器ウイルス陽性コントロールパネルの作製

当室ではこれまで臨床検体を用いてヒトコロナウイルス HKU1、OC43、NL63、229E、インフルエンザウイルス A、B、C、ヒトメタニューモウイルス、RS ウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス 1、2、3、4、ヒトライノウイルス A、B、C、ヒトアデノウイルス 2、4、ヒトボカウイルス 1 の臨床分離株の収集を行ってきた。2022 年までに分離された臨床検体由来の呼吸器ウイルスを整理し、19 種 37 株の陽性コントロールパネルを作製した。年度毎のパネルを整備し、遺伝子検出による検査系の開発や評価に活用していく予定である。[杉元聡子、川瀬みゆき、諏訪麗子、白戸憲也]

7. パラインフルエンザウイルスの臨床分離株の継代方法に関する研究

ウイルスの臨床株の元の配列や性質を維持するため、コロナウイルスではより自然感染に近い感染環境でウイルスを分離、継代することの重要性が報告されている。本研究ではヒトパラインフルエンザウイルス 1、2、3、4 の臨床分離株を用い、ヒトプライマリ呼吸器上皮細胞の気液界面培養(HBTEC-ALI)あるいは Vero/TMPRSS2 細胞を用いて継代を行った。その結果、HBTEC-ALI では quasi-species の割合が維持され、全体としての配列の変化は少ないことが示唆された。一方、Vero/TMPRSS2 細胞ではアミノ酸の置換が発生する傾向が認

められた。[杉元聡子、川瀬みゆき、諏訪麗子、白戸憲也]

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 1 (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。そこで本研究では、気相液相境界面(Air-liquid interface: ALI)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した。本研究の結果から、HBoV1 は他のウイルスの増殖に影響を与えにくいウイルスであることが示された。[柿崎正敏、杉元聡子、川瀬みゆき、白戸憲也、梁明秀]

9. ヒトボカウイルス感染による宿主の自然免疫応答

HBoV1 感染後の宿主自然免疫応答は未だに未解明のことが多い。本研究では HBoV1 感染実験系を用いて HBoV1 感染時の宿主自然免疫応答の解析を行なった。本実験では STING を高発現する A549(A549-STING)を作成し、HBoV1 を感染させた。結果として、HBoV1 は STING から IFN 発現に至るカスケードを抑制している可能性が示唆された。[柿崎正敏、中津祐一郎、白戸憲也、梁明秀]

10. 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]

11. MARCH8 による RS ウイルス SH タンパク質のユビキチン化依存的な分解機構の解析

近年、ウイルスの増殖を抑制する宿主因子が数多く見つかっており、E3 ユビキチンリガーゼである Membrane-associated RING-CH(MARCH)ファミリーもその一つである。これまでにインフルエンザウイルス等の感染に拮抗する宿主因子として MARCH8 が報告されている。本研究では、RSV に対して抗ウイルス活性を示す MARCH ファミリーを同定し、その抗ウイルス活性発現の分子メカニズムについて検討した。MARCH1 および MARCH8 発現細胞において、RSV-SH の発現量の低下が見られた。共免疫沈降法により、SH と MARCH8 の相互作用を確認した。SH-K13R と野生型 MARCH8 あるいは野生型 SH とユビキチンリガーゼ活性を失活させた MARCH8-W114A を共発現させると、SH はユビキチン化されず発現量は低下しなかった。SH と MARCH8 共発現細胞をリソソーム阻害剤であるクロロキンで処理した場合、SH の分解が阻害された。さらに、SH と MARCH8 は共局在し、それらは後期エンドソーム/リソソームマーカーの Rab7 とも共局在した。MARCH8 発現 Hep2 細胞に組換え RSV を感染させると、コントロール細胞と比較して有意にウイルス産生量が低下した。これらの結果より、MARCH8 は RSV-SH と特異的に相互作用し、SH-K13 のユビキチン化を介して選択的に分解し、ウイルスの複製を抑制すると考えられた。[大倉喬、大槻紀之、白戸憲也、高橋龍樹(群馬大学大学院医学系研究科生体防御学)、神谷亘(群馬大学大学院医学系研究科生体防御学)、梁明秀]

12. SARS-CoV-2 亜種に対する中和活性の予測モデルの構築

横浜市を対象とした集団ベースの横断研究において、SARS-CoV-2 のオミクロン株を含む各種変異株に対する NT50(中和抗体価)を評価し、日本の一般集団を対象とした予測モデルを作成した。その結果、オミクロン BA.1 およびオミクロン BA.2 に対する NT50 は、D614G やデルタ変異体に対する NT50 よりも大幅に抑制されており、オミクロン変異体に対する集団レベルの体液性免疫が不十分であることが明らかになった。さらに、SP-IgG(指標)は、オミクロン BA.2 に対するよりもオミクロン BA.1 に対する NT50 と強い相関があった。SP-IgG(index)を用いた予測モデルは、オミクロン BA.1 に対する

NT50 に対して十分な性能を示し、検証サンプルにおいても良好な結果を示した。オミクロン BA.2 に対する予測モデルは NT50 に対して中程度の予測性能を示したが、検証サンプルではその予測能力は低かった。開発された予測モデルは、オミクロン変異体に対する体液性免疫を推定する上で有用な指標となることが示された。[梁明秀:宮川敬(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター):中山泉、加藤秀明、後藤温、(横浜市立大学)]

13. 包括的遺伝子発現解析による COVID-19 肺炎の早期病理組織学的変化に関する研究

本研究では、COVID-19 肺炎に関連する最も初期の病理組織学的変化と遺伝子発現プロファイルを調べた。臨床経過の異なる 25 例の剖検例の肺を精査したところ毛細血管の拡張と肺胞隔壁の浮腫性肥厚が、巨視的にはほぼ正常に見える部位において認められた。包括的な遺伝子発現解析により、これらの病変は対照肺と比較して異なるプロファイルを示し、リソソーム経路関連遺伝子の誘導と関連していることが明らかになった。肺胞毛細血管拡張と浮腫性肥厚は、COVID-19 肺炎で検出される最も早い病理組織学的変化である可能性があり、びまん性肺胞障害の開始事象の理解に役立つ可能性がある。[梁明秀、奥寺康司(横浜市立大学)林宏行、立川夏夫(横浜市立市民病院)]

14. 日本人医療従事者における BNT162b2 ワクチン 3 回接種による SARS-CoV-2 に対する液性および細胞性免疫の増強

本研究では、過去に SARS-CoV-2 未感染の医療従事者を対象に、BNT162b2 ワクチンの 3 回目の接種前とブースター接種の 1 ヶ月後の血液サンプルを採取し、液性免疫および細胞性免疫を調査した。未感染者群においてブースター接種により、SP 抗体価および中和抗体価は、それぞれ 29 倍、12.3 倍上昇した。一方、既感染者ではブースター接種後の抗体価はわずかに上昇(平均 3.5 倍)するに留まった。SARS-CoV-2 抗原に対する細胞性免疫は、ブースター接種により、未感染者では 2.6 倍増強された。以上の結果から、ブースター接種は、未感染者の液性免疫と細胞性免疫の強化に有効であることが明らかになった。[梁明秀、宮川敬(インルフエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、加藤英明(横浜市立大学)]

Ⅶ. その他

1. 研究インタレストグループの創設

ウイルス第三部内で室を越えて共同研究する研究インタレストグループを創設し、部員のリソースおよび技術を持ち寄ることで今後流行が懸念される感染症を中心とした先進的な研究を推進している。具体的な活動内容としては、月2回の情報交換会の開催、研究試薬やプロトコールの共有化、バイオインフォマティクスツールの構築と活用、大型研究費の申請などである。[大倉喬、加藤文博、若田愛加、柿崎正敏、梁明秀]

2. 新規ペプチドタグシステムの開発に関する研究

ペプチドタグシステムは、タンパク質の検出や精製に広く用いられている頑健な生物物理学的・生化学的手法である。我々は、従来の 6x ヒスチジンタグ(6xHis-tag)と一部重複する 7 アミノ酸(HHHDYDI)のみをエピトープ配列とする新規タグシステム "HiP4"(histidine plus four amino acids)を開発した。我々は、HiP4 タグに対するモノクローナル抗体を作製し、高い特異性と親和性で複数のイムノアッセイに使用できるようにした。このシステムを用いて、タンデムアフィニティー精製(TAP)および質量分析(TAP-MS)システムを開発し、包括的なタンパク質インタラクトーム解析を行った。ニッケルビーズ精製と HiP4 タグ免疫沈降を統合的に用いることで、非特異的結合を減らし、選択性を向上させることが可能となり、B 型肝炎ウイルス X(HBx)タンパク質や TAR DNA 結合タンパク質 43(TARDBP または TDP-43)と相互作用するこれまで認識されていなかったタンパク質を回収することができた。この結果は、このシステムが、包括的なタンパク質間相互作用解析において、低バックグラウンドかつ高選択性を達成できる TAP-MS のシンプルで強力なツールとして実行可能であることを示している。[畑山靖佳、西真由子、梁明秀:井野洋子、木村弥生(横浜市立大学)]

サーベイランス業務

1. 令和 3 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 4 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。[坂田真史、感染症疫学センター、森嘉生、竹田誠、梁明秀]

3. ムンプスウイルスに関する依頼検査を 4 件、遺伝子解析依頼を 1 件行った。[加藤文博、若田愛加、加藤大志、竹田誠、梁明秀]
4. 中東呼吸器症候群コロナウイルスの行政検査を 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 4 ロット、風しんワクチン中間段階 6 ロット、おたふくかぜワクチン中間段階 2 ロット、乾燥弱毒生麻しんワクチン小分け製品 3 ロット、乾燥弱毒生風しんワクチン小分け製品 1 ロット、乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン 21 ロット、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン小分け製品 18 ロットの検定を行った。[染谷健二、關文緒、田原舞乃、大倉喬、大槻紀之、中津祐一郎、坂田真史、森嘉生、加藤大志、加藤文博、若田愛加、杉元聡子、竹田誠、長谷川秀樹、梁明秀]
2. 人免疫グロブリン製剤 149 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、長谷川秀樹、梁明秀]
3. PHA 用標準抗麻しん血清について2件の製品交付を行った[關文緒、大槻紀之]
4. インフルエンザ HA ワクチンの力価試験の精度管理および規格確認。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/Darwin/9/2021 (SAN-010) (H3N2) 、B/Phuket/3073/2013 、 B/Victoria/1359417/2021 (BVR-26))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、桑原朋子、板村繁之、西嶋陽奈、赤堀ゆきこ、竹田誠]
5. 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施。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(H1N1)pdm09 亜型6株について抗原分析および 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、小栗麻帆、長谷川秀樹、梁明秀]
6. 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 80 ロットの国家検定を行った。[原田勇一、嶋崎典子、中村一哉、佐藤佳代子、桑原朋子、西嶋陽奈、赤堀ゆきこ、村野けい子、板村繁之;渡邉真治、浅沼秀樹、高橋仁、岸田典子、高下恵美、中内美名、有田知子、長谷川秀樹、竹田誠]
7. 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 月および 1 月に hybrid 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、竹田誠、梁明秀]
8. ヤンセンファーマ社 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]

9. 塩野義製薬社 コブゴーズ筋注の承認前検査を行った。［柿崎正敏、白戸憲也、梁明秀］
10. グラクソ・スミスクライン社 アレックスビー筋注用の承認前検査を行った。［柿崎正敏、杉元聡子、白戸憲也、梁明秀］
11. ファイザー社 アブリスボ筋注用の承認前検査を行った。［柿崎正敏、杉元聡子、白戸憲也、梁明秀］
12. アストラゼネカ バキスゼブリア筋注 9 ロットの国家検定を行った。［柿崎正敏、後藤麻子、白戸憲也、竹田誠、長谷川秀樹］
13. ノババックス社(武田薬品工業社) ヌバキソビッド筋注 7 ロットの国家検定を行った。［江川和孝、柿崎正敏、後藤麻子、白戸憲也、竹田誠、長谷川秀樹］

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 5 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. 風疹遺伝子検査に用いる参照 RNA を 10 カ所の地方衛生研究所等に配布した。［森嘉生、永井美智、梁明秀］
3. 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、梁明秀］
4. インフルエン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/Anhui-Lujiang/39/2018-cell (H9N2) [CBER]、A/Darwin/6/2021_rHA (H3) [CBER]、A/Hong Kong/1073/1999 (H9N2) [NIBSC]、A/Sichuan/26221/2014_cell (H5N6) [CBER]、A/Singapore/1/1957_cell (H2N2) [NIBSC]、A/Sydney/5/2021 (CVR-115)_cell (H1N1)pdm09 [CBER]、A/Sydney/5/2021 (IVR-229) (H1N1)pdm09 [TGA]、B/Singapore/WUH4618/2021-cell [CBER]、A/Astrakhan/3212/2020_cell (H5N8) [CBER]、A/chicken/Ohio/494832/2007_cell (H2N3) [CBER]、A/Sydney/5/2021 (SAN-013) (H1N1)pdm09 [CBER]、A/Sydney/5/2021 (SAN-013) (H1N1)pdm09 [NIBSC]、B/Austria/1359417/2021_rHA [NIBSC]、B/Phuket/3073/2013 (BVR-1B) [TGA]、A/Delaware/55/2019 (CVR-45)_cell (H1N1)pdm09 [CBER]、A/Victoria/2570/2019 (IVR-215) (H1N1)pdm09 [NIBSC]、A/Victoria/2570/2019 (IVR-215) (H1N1)pdm09 [TGA]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、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、梁明秀］
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4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/Darwin/9/2021 (SAN-010) (H3N2) 、B/Phuket/3073/2013 、B/Austria/1359417/2021 (BVR-26) 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、およ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、桑原朋子、板村繁之、西嶋陽奈、赤堀ゆきこ、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 15 μg/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4年度のワクチン製造株である A/Victoria/1/2020 (IVR-217) (H1N1)pdm09 、A/Darwin/9/2021 (SAN-010) (H3N2) 、B/Phuket/3073/2013 、B/Victoria/1359417/2021 (BVR-26) 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 価測定およ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、西嶋陽奈、赤堀ゆきこ、村野けい子、小栗麻帆、浅沼秀樹;谷生道一、楠英樹、浜口功(血液・安全性研究部)、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4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4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、桑原朋子、赤堀ゆきこ、西嶋陽奈、村野けい子、原田勇一、竹田誠、長谷川秀樹、梁明秀]
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)を国内に 3 件配布した。[白戸憲也]
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)を国内に 2 件配布した。[白戸憲也]
10. MERS コロナウイルス遺伝子検査用陽性コントロール RNA を国内に 1 件配布した。[白戸憲也]
11. RS ウイルス遺伝子検査用陽性コントロール RNA を国内に 19 件配布した。[白戸憲也]
12. RS ウイルスを国内に 1 件配布した。[白戸憲也]
13. 病原体検出マニュアル ヒトオルソニューモウイルス(RS ウイルス) 第 3.0 版 令和 4 年 8 月改訂。[白戸憲也] https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/RSVirus20220812.pdf

国際協力業務

1. 20th WHO Global Measles and Rubella Laboratory Network Meeting(2022 年 6 月 27 日-7 月 1 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 Measles Rubella Laboratory (2023 年 1 月 30 日～2 月 3 日、米国、ディケーター 市およびオンライン)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。また、研究成果について発表を行った。[大槻紀之、森嘉生]
3. JICA 主催、ベトナム「感染症の予防・対応能力向上のための実験室の機能および連携強化プロジェクト」(2022 年 7 月 4-16 日)に参加し、ベトナム各省 CDC に対し麻疹・風疹の実験室診断の研修および講義を実施した。(ベトナム、ハノイおよびホーチミン)[中津祐一郎、大倉喬]
4. ベトナムハノイの NIHE を訪問し、麻疹の検査診断法について協議した。(2022 年 12 月 4 日～12 月 7 日)[田原舞乃]

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。2022 年 11 月 30 日～12 月 2 日 [森嘉生、岡本貴世子(感染症危機管理研究センター)]
2. 感染症意見交換会において 「RSV 感染症について」の講演を行った。2022 年 4 月 25 日 [白戸憲也]
3. 令和 4 年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部ウイルス研究会において 「RS ウイルスのサーベイランスについて」の講演を行った。2022 年 10 月 13 日 [白戸憲也]
4. 令和 4 年度 希少感染症診断技術研修会 において「RS ウイルス」の講演を行った。2023 年 2 月 15 日 [白戸憲也]

発 表 業 績 一 覧

I. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Ino Y, Yamaoka Y, Tanaka K, Miyakawa K, Nishi M, Hatayama Y, Kimura H, Kimura Y, Ryo A. Integrated tandem affinity protein purification using the polyhistidine plus extra 4 amino acids (HiP4) tag system. Proteomics 23:e2200334, 2023.

2) Goto A, Miyakawa K, Nakayama I, Yagome S, Xu J, Kaneko M, Ohtake N, Kato H, Ryo A. Prediction models for neutralization activity against emerging SARS-CoV-2 variants: A cross-sectional study. Front Microbiol. 14:1126527 2023.

3) Okudela K, Hayashi H, Yoshimura Y, Sasaki H, Miyata N, Iwashita H, Kataoka T, Matsumura M, Mitsui H, Hatayama Y, Yamashiro T, Ryo A, Tachikawa N. Earliest histopathological changes in COVID-19 pneumonia with comprehensive gene expression analyses: A case series study. Histol Histopathol. 2023 Jun;38(6):623-636.

4) Miyakawa K, Kato H, Ohtake N, Jeremiah SS, Ryo A. Enhancement of Humoral and Cellular Immunity Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 by a Third Dose of BNT162b2 Vaccine in Japanese Healthcare Workers. J Infect Dis. 2023 Jan 11;227(2):221-225.

5) Someya K, Okemoto-Nakamura Y, Kurata T, Kanbayashi D, Saito N, Itamochi M, Otsuki N, Hanada K, Takeda M. Establishment of measles virus receptor-expressing Vero cells lacking functional poliovirus receptors. Microbiol immunol. 2023 67(3):166-170. doi: 10.1111/1348-0421.13047.

6) Seki F, Takeda M.Novel and classical morbilliviruses: Current knowledge of three divergent morbillivirus groups. Microbiol Immunol. 2022 Dec;66(12):552-563. Review.

7) Okura T, Tahara M, Otsuki N, Sato M, Takeuchi K, Takeda M.Generation of a photocontrollable recombinant bovine parainfluenza virus type 3. Microbiol Immunol. 2023 Jan 6.

8) Mori Y, Sakata M, Sakai S, Okamoto T, Nakatsu Y, Taguwa S, Otsuki N, Maeda Y, Hanada K, Matsuura Y, Takeda M, Membrane Sphingomyelin in Host Cells is Essentioal for Nucleocapsid Penetration into the Cytoplasm after Hemifusion during Rubella Virus Entry. mBio 2022. doi: 10.1128/mbio.01698-22

9) 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. Soc., 2022 11(9) 400-403. doi: 10.1093/jpids/piac043.

10) 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.

11) Wakata A, Katoh H, Kato F, Takeda M: Nucleolar Protein Treacle is Important for the Efficient Growth of Mumps Virus. J Virol 96(19);e0072222, 2022

12) Bae C, Katoh H, Wakata A, Sakata M, Kato F, Takeda M: Demonstration of bacterium-free very rapid reverse genetics system using mumps virus. Microbiol Immunol 67(1):44-47, 2023

13) Kidokoro M, Shiino T, Yamaguchi T, Nariai E, Kodama H, Nakata K, Sano T, Gotou K, Kisu T, Maruyama T, Kuba Y, Sakata W, Higashi T, Kiyota N, Sakai T, Yashiro S, Nagita A, Watanabe K, Hirokawa C, Hanabata H,Fujii Y, Yamamoto M, Yokoi H, Sakamoto M, Saito H, Shibata C, Inada M, Fujitani M, Minagawa H, Ito M, Shima A, Murano K, Katoh H, Kato F, Takeda M, Suga S:Nationwide and long-term molecular epidemiologic studies of mumps virus that circulated in Japan between 1986 and 2017. Front Microbiol 13;728831, 2022

14) Watanabe Y, Suzuki Y, Emi A, Murakawa T, Hishiki T, Kato F, Sakaguchi , Wu H, yano T, Lim CK, Takasaki T,

Nakano T: Identification of the corticotropin-releasing factor receptor 1 antagonists as inhibitors of Chikungunya virus replication using a Gaussia luciferase-exoressing subgenomic replicon. Biochem Biophys Res Commun 637:181-188, 2022

15) Liu Y, katoh H, Sekizuka T, Bae C, Wakata A, Kato F, Sakata M, Yamaji T, Wang Z, Takeda M: SNAREprotein USE1 is involved in the glycosylation and the expression of mumps virus fusion protein and important for viral propagation. PLoS Pathog 18(12):e1010949, 2022

16) Maeki T, Tajima S, Ando N, Wakimoto Y, Hayasaka K, Kutsuna S, Kato F, Taniguchi S, Nakayama E, Lim CK, Saijo M: Analysis of cross-reactivvity among flavivirus using sera of patients with dengue showed the importance of neutralization tests with paired serum samples for the correct interpretations of serological test results for dengue. J Infect Chemother 29(5):469-474, 2023

17) Nishijima H, Ogawa T, Shirasawa H. Diagnostic significance of lactate dehydrogenase in measles virus reinfection cases. Microbiol Immunol. 2022 Nov;66(11):519-528.

18) Noriko Shimasaki, Junko Ishii, Tomoko Kuwahara, and Haruna Nishijima. A Brief Questionnaire on Healthcare Workers' Awareness toward the COVID-19 Vaccine and Antibody Tests. J. Disaster Res., 18(1), p21-26, 2023.

19) Itsuki Hamamoto, Hitoshi Takahashi, Noriko Shimasaki, Kazuya Nakamura, Katsumi Mizuta, Ko Sato, Hidekazu Nishimura, Norio Yamamoto, Hideki Hasegawa, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Eri Nobusawa. Suitability of NIID-MDCK cells as a substrate for cell-based influenza vaccine development from the perspective of adventitious virus susceptibility. Microbiology and Immunology, 2022 Jul;66(7):361-370.

20) Tomoko Arita, Yasushi Suzuki, Noriko Shimasaki, Hirotaka Kobayashi, Hideki Hasegawa, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Eri Nobusawa. Identification of the properties of H5 influenza vaccine viruses with high hemagglutinin yields. PLoS ONE 18(1): e0280811, 2023.

21) Suwa R, Kume Y, Kawase M, Chishiki M, Ono T, Norito S, Sato K, Okamoto M, Kumaki S, Nagai Y, Hosoya M, Takeda M, Nishimura H, Hashimoto K, Shirato K*. Practical Validation of United States Centers for Disease Control and Prevention Assays for the Detection of Human Respiratory Syncytial Virus in Pediatric Inpatients in Japan. Pathogens. 2022. 11(7):754. doi: 10.3390/pathogens11070754.

22) Egawa K, Kakizaki M, Kume Y, Suwa R, Kawase M, Ono T, Chishiki M, Okabe H, Norito S, Sato M, Sakuma H, Suzuki S, Hosoya M, Takeda M, Hashimoto K, Shirato K*. Nearly Complete Genome Sequences of 12 Types of Human Rhinoviruses Isolated from Pediatric Inpatients in Fukushima, Japan. Microbiol Resour Announc. 2022. 11(8):e0052922. doi: 10.1128/mra.00529-22.

23) Iwata-Yoshikawa N, Kakizaki M, Shiwa-Sudo N, Okura T, Tahara M, Fukushi S, Maeda K, Kawase M, Asanuma H, Tomita Y, Takayama I, Matsuyama S, Shirato K, Suzuki T, Nagata N*, Takeda M*. Essential role of TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infection in murine airways. Nat Commun. 2022 13(1):6100. doi: 10.1038/s41467-022-33911-8.

24) 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. 16(5):837-841. doi: 10.1111/irv.12995.

25) 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. 2022. 28(7):859-865. doi: 10.1016/j.jiac.2022.03.001.

26) Okura T, Shirato K, Kakizaki M, Sugimoto S, Matsuyama S, Tanaka T, Kume Y, Chishiki M, Ono T, Moriishi K, Sonoyama M, Hosoya M, Hashimoto K, Maenaka K, Takeda M*. Hydrophobic Alpha-Helical Short Peptides in Overlapping Reading Frames of the Coronavirus Genome. Pathogens. 2022 Aug 3;11(8):877. doi: 10.3390/pathogens11080877.

27) 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. 2022 Jul 21;11(7):e0041122.

28) Higashimoto Y*, Ihira M, Kawamura Y, Inaba M, Shirato K, Suzuki T, Hasegawa H, Kageyama T, Doi Y, Hata T, Yoshikawa T. Dry loop-mediated isothermal amplification assay for detection of SARS-CoV-2 from clinical specimens. Fujita Med J. 2023 May;9(2):84-89.

29) Shirato K*, Ujike M, Kawase M. Trends of Mismatches in Real-Time RT-PCR Assays Developed by the National Institute of Infectious Diseases, Japan for Omicron Variant of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Jpn J Infect Dis. 2023 May 24;76(3):204-206.

30) Sugimoto S, Kakizaki M, Kawase M, Kawachi K, Ujike M, Kamitani W, Sentsui H, Shirato K*. Single Amino Acid Substitution in the Receptor Binding Domain of Spike Protein Is Sufficient To Convert the Neutralization Profile between Ethiopian and Middle Eastern Isolates of Middle East Respiratory Coronavirus. Microbiol Spectr. 2023 Feb 6;11(2):e0459022.

31) Goto A, Egawa D, Tomishige N, Yamaji T, Shimasaki K, Kumagai K, Hanada K*. (2022). Involvement of a cluster of basic amino acids in phosphorylation-dependent functional repression of the ceramide transport protein CERT. Int J Mol Sci. 23(15): 8576. doi: 10.3390/ijms23158576

32) Goto A, Sakai S, Mizuike A, Yamaji T, Hanada K*. (2022). Compartmentalization of casein kinase 1 γ CSNK1G controls the intracellular trafficking of ceramide. iScience. 25(7): 104624. doi: 10.1016/j.isci.2022.104624

2. 和文発表

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

2) 染谷健二、大槻紀之、竹田誠 (2022) 海外の麻疹―2021 年の流行状況について 病原体検出情報 43: 208.

3) 新井智、林愛、菊池風花、北本理恵、多屋馨子、神谷元、鈴木基、大槻紀之、竹田誠 (2022)、麻疹の抗体保有状況−2021 年度感染症流行予測調査(暫定結果) 病原体検出情報 43:206-207

4) 白戸憲也 RS ウイルスグローバルサーベイランスにおける検査法について(2022 年)病原微生物検出情報(IASR) Vol.43 2022 年 4 月号 (Infectious Agents Surveillance Report) No. 506 p90-92.

5) 白戸憲也 RS ウイルスワクチン開発の現状(2022 年)病原微生物検出情報(IASR) Vol.43 2022 年 4 月号 (Infectious Agents Surveillance Report) No. 506 p94-95.

II. 学 会 発 表

1. 国内学会

1) 大倉喬、白戸憲也、柿崎正敏、杉元聡子、松山州徳、田中智久、久米庸平、知識美奈、小野貴志、森石恆司、園山正史、細矢光亮、橋本浩一、前仲勝実、竹田誠 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 第 69 回日本ウイルス学会学術講集会 出島メッセ(長崎) 2022 年 11 月 13−

15 日

2) 加藤大志、劉亜軽、関塚剛史、裵彩元、若田愛加、加藤文博、坂田真史、山地俊之、竹田誠 SNARE タンパク質 USE1 はムンプスウイルスの F タンパク質の糖鎖付加に重要な宿主因子である 第 69 回日本ウイルス学会学術集会 出島メッセ(長崎) 2022 年 11 月 13-15 日

3) 木所稔、村野けい子、網康至、加藤文博、加藤大志、菅秀 国産おたふくかぜワクチンにおける無菌性髄膜炎発症機構の解明とワクチンの改良 第 69 回日本ウイルス学会学術集会 出島メッセ(長崎) 2022 年 11 月 13-15 日

4) 加藤文博、中津祐一郎、坂田真史、関塚剛史、山地俊之、裵彩元、若田愛加、加藤大志、竹田誠 CDK 阻害剤による新規抗ムンプスウイルス活性 第 69 回日本ウイルス学会学術集会 出島メッセ(長崎) 2022 年 11 月 13-15 日

5) 大草日向子、瓜生瑞貴、藤原伸一、佐藤佳代子、浅沼秀樹、築地信 インフルエンザワクチンにより誘導される抗体のレパトア解析 第 51 回日本免疫学会学術集会 熊本城ホール(熊本) 2022 年 12 月 7-9 日

6) 嶋崎典子、藤崎誠一郎、板村繁之、浜本いつき、浅沼秀樹、長谷川秀樹、竹田誠 ブレイクスルー感染症例に由来する SARS-CoV-2 の解析 第 69 回日本ウイルス学会学術集会 出島メッセ(長崎) 2022 年 11 月 13-15 日

7) 嶋崎典子、石井淳子 自宅療養期の COVID-19 患者から出る唾液中のウイルス調査 2022 年室内環境学会学術大会 江戸川区総合文化センター(東京) 2022 年 12 月 1-2 日

8) 白戸憲也、諏訪麗子、久米庸平、川瀬みゆき、知識美奈、小野貴志、則藤桜子、佐藤光、岡本道子、久間木悟、永井幸夫、細矢光亮、竹田誠、西村秀一、橋本浩一 米国 CDC によって開発されたヒト RS ウイルスのリアルタイム RT-PCR 検出系の国内小児入院患者検体を用いた実際的検証 第 69 回日本ウイルス学会学術集会 出島メッセ(長崎) ポスター 2022 年 11 月 13-15 日

9) 岩田(吉河)奈織子、柿崎正敏、志和(須藤)希、大倉喬、田原舞乃、福士秀悦、前田健、川瀬みゆき、冨田有里子、高山郁代、松山州徳、白戸憲也、鈴木忠樹、竹田誠、永田典代 マウスモデルを用いた SARS-CoV-2 感染における TMPRSS2 の役割についての解析 第 69 回日本ウイルス学会学術集会 出島メッセ(長崎) ポスター 2022 年 11 月 13-15 日

10) 柿崎正敏、岩田(吉河)奈織子、志和希、大倉喬、田原舞乃、福士秀悦、前田健、冨田有里子、高山郁代、松山州徳、白戸憲也、鈴木忠樹、永田典代、竹田誠 SARS-CoV-2 の懸念される変異株(VOCs)の性質解析 第 69 回日本ウイルス学会学術集会 出島メッセ(長崎) 口演 2022 年 11 月 13-15 日

III. そ の 他

1. 国内意見交換会

1) 大槻紀之 麻疹について 感染症意見交換会 オンライン開催 2022 年 10 月 3 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 血清群株に関しては、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。また 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。

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。さらに AMR に関するアジア太平洋ワンヘルス・イニシアチブ（ASPIRE）における薬剤耐性菌ゲノムサーベイランスを実施し、日本を取り巻く各国の薬剤耐性菌の蔓延状況を明らかにすべく海外協力機関との連携を進めている。

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、淋菌等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、赤痢菌や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、カンピロバクター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、G 群レンサ球菌の高病原性化メカニズムの解明やコレラ菌 O 抗原合成遺伝子群に関する研究、細菌膜小胞を利用したワクチン開発研究に進捗を見た。

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。R4 年 4 月より安部公博が治療薬・ワクチン研究開発センターとの併任で、R4 年 11 月より大濱侑季が安全実験管理部との併任で、R4 年 12 月より佐伯歩がそれぞれ研究員として着任した。また主任研究官である前川純子、中山周一は R5 年 3 月末をもって定年退職し、引き続き再任用職員として細菌第一部にて業務に当たっている。

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

2022 年に全国から受け付けた EHEC は 2,399 株であった。頻度の高い O 血清群（O 群）の順に O157（56.9%）、O26（14.7%）、O103（4.5%）、O111（3.8%）で、その他は 94 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 853 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 98.4%を占めた。[伊豫田淳、小澤さお美、中島雪絵、竹本歩、李謙一、泉谷秀昌、明田幸宏]

イ. *astA* 保有大腸菌 O166:H15 の解析

astA を保有する大腸菌のうち、O166:H15 株による食中毒事例は過去に複数発生していることから、集団感染事例由来株（集団事例株）を中心に解析を行った。全ゲノム配列を解読し、系統解析を行った結果、公共データベース上の O166:H15 株の多くは MLST349 に分類されたが、集団事例

株はいずれも MLST2914 に分類されることを明らかにした。さらに、培養細胞への感染実験等から、集団事例株はいずれも CHO 細胞に付着性を示すことを明らかにした。[窪村亜希子、李謙一、伊豫田淳、明田幸宏、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. 非典型的亜テルル酸耐性遺伝子の解析

2018 年に国内で分離された典型的な亜テルル酸（potassium tellurite, PT）耐性遺伝子群（*ter* gene cluster）を保有しない EHEC O157 の全ゲノム配列解析を行った結果、別の PT 耐性遺伝子（*tehA*）上に 1 か所の塩基置換が生じていることが判明した。そこで、定量 RT-PCR 等を行ったところ、同変異が下流の遺伝子(*tehB*)の発現を上昇させることで、PT 耐性を増強させることを明らかにした。[李謙一、伊豫田淳、明田幸宏、大西真、松本裕子（横浜市衛生研究所）、小泉充正（横浜市衛生研究所）、佐藤寿夫（株式会社 日本微生物研究所）]

(2) 分子疫学的解析

ア. MLVA 解析

2022 年に当研究所に送付され分子疫学解析に供試された腸管出血性大腸菌は 2,394 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 2,026 株について MLVA による型別を行った。また 368 株について PFGE による解析を実施した。MLVA については 917 の型が同定された。上位 5 型は 22m0027、22m0036、19m0149、22m0071、21m2116 であった（25～59 株）。22m0027 は 5 月中旬から 10 月中旬にかけて全国的に分離された広域株であった。 [泉谷秀昌、伊豫田淳、李謙一、中島雪絵、齊藤康憲、竹本歩、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）

データセンターの VPN サーバにおいて、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。2022 年に当該システムで処理した件数は延べ 875 件であった。[泉谷秀昌、伊豫田淳、中島雪絵、齊藤康憲、竹本歩、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）、河合央博（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 8 例のうち、大腸菌 O 抗原に対する抗体陽性となったのは 3 事例あった。このうち O157, O121, O165 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 感染による HUS 症例（EHEC-HUS）と確定した。[伊豫田淳、小澤さお美、李謙一、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 6 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 2 例では *stx2* および *eae* 陽性の血清群 O165, O80 の大腸菌がそれぞれの HUS 患者便検体から分離され、EHEC-HUS 症例と確定した。[伊豫田淳、小澤さお美、李謙一、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

2022 年に当研究所に送付された赤痢菌 17 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* 13 株、*S. flexneri* 4 株であった。2 月に国内例で同一 MLVA 型を示す菌株の流行が見られた。[泉谷秀昌、森佳津美、竹本歩、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

2022 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 14 株、パラチフス A 菌は 10 株送付された。チフス菌のファージ型で複数株に検出されたものは D2、E9、E1 であった。パラチフス A 菌ではファージ型 1 が 8 株検出された。[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

2022 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。フルオロキノロン系薬剤 3 薬剤、セフェ

ム系薬剤 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、フルオロキノロン薬耐性チフス菌が 2 株検出された。また、パラチフス A 菌の全株がフルオロキノロン薬に対して非感受性となるナリジクス酸耐性であった。 [森田昌知、泉谷秀昌、明田幸宏]

ウ. サルモネラの血清型別

2022 年に当研究所に国内機関から送付されたサルモネラ株は 457 株であった。主な血清型は Enteritidis、Paratyphi B (Java)、Schwarzengrund であった（次項ゲノム解析による結果を含む）。 [泉谷秀昌、森田昌知、森佳津美、竹本歩、明田幸宏]

エ. サルモネラのゲノム解析

国内及び海外、主にアジア地域で分離されたサルモネラ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。今年度は主にタイ、台湾及び国内で分離された株の全ゲノム解読を行った。[森田昌知、泉谷秀昌、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全ゲノム解読を継続して行っている。今年度はベトナムで分離された *V. parahaemolyticus* 及び *V. vulnificus* の血清型参照株の解読を行った。[森田昌知、荒川英二、泉谷秀昌、明田幸宏]

イ. 令和 4 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 4 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 1 株で、国内例の下痢症由来 *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 が 1 例であった。 [荒川英二、森田昌知、泉谷秀昌]

ウ. コレラ菌

(1) 単一染色体を 2 本に分離した株の解析

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、近年我々の研究等により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［Single Chromosome（SC）株］が同定されつつある。昨年度は染色体数をモニターするためのレポーター系を用いて1本の染色体が2本に分離したバリアント［Two Chromosomes（TC）株］を単離した。本年度はPFGEを行い、TC株の染色体数が実際に2本であることを確認した。また、染色体1と染色体2における複製起点の活性を把握する目的でMFA（Marker Frequency Analysis）を行ったところ、TC株だけでなくSC株においても両染色体由来の複製起点が活性化していることがわかった。[山本章治、東孝真（北里大）、齊藤康憲、李謙一、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、LPS の泳動パターン等から推定される構造に関する情報と合わせて遺伝子検出による O 抗原型の推定に応用することを前年度より引き続き検討している。[荒川英二、森田昌知、泉谷秀昌、大西真、明田幸宏；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。*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、ほぼ全ての O 群で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。また、*wzm-wzt* 輸送系を持つ O 群については、大多数は O1 と同様の泳動パターンであったが、一部にラダー構造の見られるものがあり、これらについてさらに解析を進めている。

[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. カンピロバクターにおける phase variation を網羅的・安定

的に解析するための手法の確立

カンピロバクターは phase variation（PV）によって単一個体から莫大な多様性を形成する。本研究では我々が最近考案した PV 安定化用のゲノム編集法 MuGENT-SSR（Multiplex Genome Editing by Natural Transformation for Simple Sequence Repeats）を用い、カンピロバクターゲノムにコードされた全 PV 遺伝子（ゲノムあたり 15 から 30 個程度）を ON もしくは OFF の phase にロックした PV バリアントのライブラリーを構築・評価するための系を確立した。また、このライブラリーの中から病原性や宿主適応に関連したバリアントをスクリーニングするために、*in vitro*（ヒト血清耐性や細胞侵入性等）と *in vivo*（動物モデル）の実験系について様々な条件検討を行なった。 [山本章治、李謙一、窪村亜希子、明田幸宏、鈴木正太郎（帯広畜産大学）、岡村雅史（帯広畜産大学）、北条史（杏林大学）、大崎　敬子（杏林大学）、三戸部治郎（杏林大学）]

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. エルシニアの血清診断及び分離菌株の血清型別

2022 年に当研究所の送付された血清は 22 名 60 検体であった。このうち 15 名 31 検体が陽性（弱陽性も含む）と判定された。送付された分離菌株は 4 株であった。*Yersinia pseudotuberuculosis* で血清型は O:3、O:4b、O:5a であった。[泉谷秀昌、森佳津美、竹本歩、明田幸宏]

イ.　ペスト菌の核酸検出法

ペスト菌検査のためのリアルタイム PCR 法の開発と検証を行った. 検出可能な genome copy 数は 10 copies で、*Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica* を対照とした場合、その感度、特異性はともに 100%であった。[川端寛樹、佐藤梢、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 2021 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

2021 年に全国の衛生研究所に収集された A 群レンサ球菌 94 株に対して T 型別が行われた。分離頻度の最も高かった T 型は、TB3264 (31/94, 33.0%)であった。昨年最も分離頻度が高かった T1 型は、2016 年以降 20%を超えていたが、2021 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%、2021 年, 11.7%)。TB3264 型の分離比率は、2020 年と比較して増加した (2020 年, 15.6%、2021 年, 33.0%)。[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 2021 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

2021 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 59 症例あった。56 例が *S. pyogenes*、3 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、54.2%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上昇した(2020 年, 14.9%; 2021 年, 20.3%)。T1 型は、分離比率が減少した(2019 年, 39.4%; 2020 年, 13.9%; 2021 年, 10.2%)。

STSS の確定診断例 59 例中、*emm81* 型が 19 例(32.2%)と最も多く、次いで *emm89, emm1, emm49* 型がそれぞれ 13 例(22.0%)、7 例(11.9%)、6 例(10.2%)と多かった。

2020 年と比較し、*emm81* 型は、22.5%から 32.2%に、*emm89* 型は 17.6%から 22.0%に上昇した。*emm1* 型は、12.9%から 11.9%に、*emm49* 型は、12.9%から 10.2%に減少した。[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

2021 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 63 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 7.9% （5/632）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

2021 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 117 例あった。菌種は、116 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 33 例(28.4%)と最も多く、次いで、*stG485* が 27 例(23.3%)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

2021 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 32 例あった。菌種はすべて、*S. agalactiae* であった。血清型は、Ia 型が最も多く 11 例(34.4%)であり、次いで Ib 型が 9 例(28.1%)であった。

2021 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. anginosus* 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、前年度より引き続き日本国内 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前年度より引き続き行った。[常彬;明田幸宏]

(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おり、Host-pathogen interaction の概念に基づいた感染の分子機構解明の重要性が増している。

IPD 発症には肺炎球菌が鼻咽頭上皮細胞をはじめとした宿主細胞への侵入を経て、膜孔形成毒素 Pneumolysin(Ply)がエンドソーム膜を損傷することでエンドソームの酸性化を抑制し細胞内殺菌を回避する必要がある。しかし、過度なエンドソーム膜の損傷は宿主殺菌機構であるオートファジー誘導の引き金ともなる。そこで、我々は肺炎球菌の新たな細胞内生存戦略として Ply によるエンドソーム膜損傷を制御している可能性について解析を行った。バイオルミノアッセイ系を導入し、エンドサイトーシス経路による細胞侵入、およびエンドソーム膜損傷度合いを定量化するアッセイ系の構築を行った。さらに、構築した系を用いて、肺炎球菌感染時にエンドソーム膜損傷を制御する病原因子を探索した結果、Ply 依存的なエンドソーム膜損傷を抑制する病原因子を見出すことに成功した。本結果は、肺炎球菌が自身の病原因子を用いて Ply の強力な膜損傷活性を適切なレベルにまで抑制することで、エンドソーム内での殺菌を回避しつつオートファジー誘導も抑制するという、新たな生存戦略を有していることを示唆していると考えられた。[小川道永、雫石早矢佳、明田幸宏;大西真(沖縄県中部保健所)、梁明秀(横市・医)]

2. レジオネラ属菌に関する研究

(1) *Galleria mellonella* 感染モデルを用いた *Legionella pneumophila* の NaCl 耐性変異株の病原性の評価

L. pneumophila が宿主細胞内で増殖するのに必要なエフェクター分子を放出する IVb 型分泌装置をコードする領域に挿入変異が起こると、病原性が低下し、同時に NaCl に耐性を示すようになったという報告がある。そこで、Lp 80-045 株を 0.6%NaCl 添加 BCYE α 培地で培養し、spontaneous NaCl 耐性変異株を分離して全ゲノムシーケンスを行い、変異箇所を同定するとともに、*G. mellonella*(ハチミツガ)幼虫の腹腔に接種して、その病原性を解析した。NaCl 耐性変異コロニーは約 10^{-5} の頻度で出現した。全ゲノムシーケンスにより、それぞれ異なる部位に変異が同定できた 12 株のうち、8 株は病原性を失っていたが、2 株は中程度の病原性を示し、2 株は病原性を保っていた。病原性の有無にかかわらず、11 株は IVb 型分泌装置を構成する遺伝子上に変異が同定され、1 株は未同定の遺伝子上に変異が生じていた。病原性の低下が見られた 10 株のうち、9 株は(*dotA* 2 株、*dotB*、*dotC*、*dotO* 2 株、*dotG*、*dotI*、*icmF* および機能未知遺伝子)は、1 塩基欠失あるいは 1-10 塩基挿入により、タンパク質が短くなっており、1 株は 3 塩基挿入による 1 アミノ酸挿入が生じていた。NaCl 耐性を示すが、病原性の低下が見られなかった残りの 2 株(*dotO*、*dotB*)は 1 塩基置換による 1 アミノ酸変異が起きていた。[前川純子、森田昌知、明田幸宏; 原田南乃、村井美代(埼玉県立大学)]

(2) 公衆浴場の衛生管理の推進のための研究 2

公衆浴場におけるレジオネラ属菌や自由生活性アメーバ等の病原性微生物による汚染に対応し、衛生管理を推進するため、ア. 培養検査の向上、イ. 分子疫学の高度化の研究を行った(公衆浴場の衛生管理の推進のための研究 1 については寄生動物部に記載)。

ア. レジオネラ培養検査の向上

1:容易ではない培養検査の精度向上を目的に、外部精度管理の情報を整理した。英国 FAPAS（Food Analysis Performance Assessment Scheme）に試験的に参加した結果、選択肢の 1 つになり得ると考えられた。2:レジオネラ属菌の新規検査法であるレジオラート法の前処理法として、酸処理 5 分間が適切との結果を得た。

イ. 分子疫学の高度化

1:全ゲノム解析を行い、各遺伝子型で組換え領域の割合や SNPs 数（一塩基多型、single nucleotide polymorphism）に差異を認めた。疫学的に関連のある事例を解析した結果、患者および患者が利用した入浴施設から分離された菌株間の SNPs は 0～41 であった。2:浴槽水等から分離されたレジオネラ属菌を施設間で比較し、施設へのレジオネラ属菌の定着を確認した。洗浄消毒により除染できておらず、より効果的な対応が必要と考えられた。検出頻度の高い遺伝子型（ST、Sequence-Based Typing）は、状況によっては、より解像度の高い SNPs 解析が推奨された。3:従来の免疫凝集法で判別不能だった菌株が、新しく開発した multiplex-PCR 法により、血清型別できるようになった。SG13（Serogroup）と SG14 の型別能力を向上させる改良を加えた。バンドサイズの判定を容易にするポジティブコントロールを用意した。配布用プロトコルを作成した。4:プライマーのミスマッチにより増幅されない MLVA 領域（反復配列多型解析、Multilocus variable-number tandem-repeat analysis）に修正対応した。レジオネラ感染事例の全ゲノム解析を行い、施設環境由来株と患者株間の SNPs は 4 個以下であった。

［泉山信司（寄生動物部）、枝川亜希子（大阪健康安全基盤研究所）、金谷潤一（富山県衛生研究所）、黒木俊郎（岡山理科大学）、小坂浩司（国立保健医療科学院）、田栗利紹（長崎県環境保健研究センター）、中西典子（神戸市健康科学研究所）、森康則（三重県保健環境研究所）、栁本恵太（山梨県衛生環境研究所）、淀谷雄亮（川崎市健康安全研究所）、前川純子］

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. 侵襲性髄膜炎菌感染症起炎菌株(IMD)の解析

2020 年から新型コロナウイルス感染症(COVID-19）の影響により、国内の IMD 症例も激減していた。しかし、昨年度は 1 症例であった IMD が本年度は少なくとも 8 症例分の IMD 起炎菌株（IMD 株）を回収し、解析することが出来た。まず、その IMD 株の血清学的及び分子疫学的解析を実施した。血清学的解析の結果は Y ; 3 株（38%）、B ; 3 株（38%）、C ; 1 株（12%）、Non-groupable（NG）; 1 株（12%）であった。分子疫学的解析からは血清群 B 株は ST-2057、ST-467 (ST-269 complex)、血清群 Y 株は ST-1655 (ST-23 complex)及びその一塩基多型で新規 ST に分類される ST-17048、血清群 C 株はビルレンス株と世界的に知られている ST-11 の一塩基多型で新規 ST に分類される ST-17239、NG 株は ST-2032 (ST-178 complex)であった。更にアジスロマイシン、シプロフロキサシン(CPFX)、セフトリアキソン、クロラムフェニコール、ペニシリン G (PCG)、ミノマイシン、メロペネム、リファンピシンの 8 剤薬剤感受性を解析した結果、IMD 株 8 株全てに関して薬剤耐性は認められなかった。

イ. 非侵襲性髄膜炎菌感染症起炎菌株 (non-IMD) の解析

non-IMD 株 21 株に関しては、血清学的解析の結果は、Y ; 1 株（5%）、C ; 3 株（14%）、NG; ; 17 株（81%）であった。分子疫学的解析からは血清群 Y 株は ST-23 (ST-23 complex)の一塩基多型で新規 ST に分類される ST-17458、血清群 C 株はビルレンス株と世界的に知られている ST-11、NG 株は日本固有株に認められる ST-11026 (ST-32 complex)であった。更にそれらの薬剤感受性を解析した。その結果、CPFX 耐性が 15 株（71%）、PCG 非感性が 14 株（67%）存在することが明らかとなった。

ウ. 003~2020 年の 17 年間に分離された国内分離髄膜炎菌株の薬剤感受性の解析、及び WGS 分子疫学的分類との相関性の解析

昨年度 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の WGS による分子疫学的解析を血清学的解析と共に実施し、日本固有株の存在を含めた島国日本における髄膜炎菌株の分子疫学的特徴を明らかにした。本年度はさらにそれら 290 株の薬剤感受性試験を実施した。その結果、アジスロマイシン、セフトリアキソン、クロラムフェニコール、ミノマイシン、メロペネム、リファンピシンの 6 剤に対しては 100%感受性を示すことが明らかとなり、それらの薬剤を用いた国内の IMD 治療及び予防は効果的であることを明らかにした。一方でシプロフロキサシン(CPFX)、ペニシリン G(PCG)に対しては昨年度の買う席から一定割合の非感性・耐性株の存在は示唆されていたが、CPFX に関しては 32 株（10.7%）が非感性、23 株（7.9%）が耐性であることが明らかとなった。一方で、PCG は 81 株（27.9%）が非感性、4 株（1.4%）が大勢であることが明らかとなった。以上の結果から、髄膜炎菌ワクチンによる予防法が常用出来ない日本においては CPFX 投与による予防内服が主流となっているが、その予

防内服の効果が危惧されることが明らかとなった。また、その非感性・耐性株の分子疫学的特徴を照らし合わせると、non-IMD 株として分類されやすい ST-11026 が PCG 及び CPFX 非感性及び耐性、日本固有株で日本の主要な B 群髄膜炎菌とされる ST-2057 に CPFX 非感性を示す傾向が非常に強いことが明らかとなった。以上の結果から、保菌者からの分離株の場合には ST-11026 であることを同定することなく、効果の薄い CPFX の予防内服が遂行される危険性が明らかとなったと共に、国内の髄膜炎菌分離株は個々に薬剤耐性を獲得している訳ではなく、薬剤耐性を獲得した髄膜炎菌株がクローナルに伝播している可能性が示唆された。[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）;齋藤良一（東京医科歯科大）]

(2) 病原機構に関する研究

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 の機能解析を行ない、Tsp とそうご作用する機能不明の ResA 因子を同定した。破壊株を作成し、細胞感染実験を行なった結果、ResA も TspA を介した細胞外から細胞内へのシグナル伝達経路系に関与していることが明らかとなった。[高橋英之、志牟田健、明田幸宏、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.回帰熱ボレリアの血清耐性機構に関する研究

ザンビアで発見された回帰熱病原体 *Borrelia fainii* の血清耐性機構に関する研究に着手した。*B. fainii* はヒト血清中で生存すること、実験的にヒト血清と混和した場合、補体系の終末経路因子である C5-C9 が菌体表面に観察されないことから、代替経路から終末経路に進む経路で、なんらかの経路阻害を行うメカニズムを有し補体系に対して抵抗性を示していると考えられた。 現在は代替経路を制御する H 因子との結合能について研究を進めている.[川端寛樹、佐藤梢、榊原志穂(北里大)、明田幸宏]

(2) ライム病ボレリアに関する研究

ア. ライム病ボレリアである *Borrelia afzelii*, *B. bavariensis*, *B. garinii* のアジア株 73 株（内，日本株 57 株），欧州株 68 株の全ゲノム配列解読をドイツ・フランクフルト大学などと共同で実施し，昨年度までに，いずれのボレリア種もアジア起源であることを明らかにした. このうち，近年ワクチン抗原として注目されている，ヒト補体抵抗性因子について解析を行った. 結果として，各々の遺伝子がコードするタンパク質の機能は異なるにもかかわらず，すべての遺伝子はその起源を同一とし，一つの super family を形成することが明らかになった. これらは，Reservoir（宿主動物）への適応進化を反映した結果と推定された. これら情報は，新規のワクチン開発のための基盤情報として活用可能と考えられた. [川端寛樹、佐藤梢、明田幸宏、Robert Rollins (Institute of Avian Research, Germany)、Peter Kraiczy (University Hospital of Frankfurt, Germany)]

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

Leptospira kobayashii E30 の光応答のシグナル伝達系を明らかにするために、CheY 遺伝子破壊株の作製を行い、表現型の解析を行った。E30 ゲノムには *cheY* と相同性がある遺伝子が 3 つ存在するが *cheY1*、*cheY3* の単独破壊株および二重破壊株の光応答性に変化はなかった。また *cheY2* の破壊株を得ることはできなかった。[小泉信夫、明田幸宏：中村修一（東北大院）]

(2) ヒトおよび宿主動物由来レプトスピラの解析

ア. パラオの動物由来レプトスピラの解析

パラオにおけるレプトスピラ症の実態を明らかにするために、臨床的にレプトスピラ症を疑ったイヌおよび健常なブタからレプトスピラの分離を試みた。その結果、イヌ血液 20 検体のうち 5 検体からレプトスピラが分離された（分離率 25%）。分離株は *L. interrogans* serogroup Icterohaemorrhagiae（3）、serogroup Pyrogenes（1）および血清群未同定（1）であった。またブタ腎臓 58 検体のうち 1 検体からレプトスピラが分離され（分離率 1.7%）、*L. interrogans* serogroup Pyrogenes と同定された。イヌとブタから分離された serogroup Pyrogenes は同じ遺伝子型であった。[小泉信夫、森田昌知、明田幸宏:鈴木良（東京都）]

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

引き続き 2022 年 4 月から 2023 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 176 株のうち、死滅した 1 株を除く 175 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 3.4 %, 69.1 %, 100 %, 16.0 %, 81.7%, 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 ceftriaxone が感受性 100 %を回復した。その他の 3 薬剤では感受性は全般に悪化した。感受性株率が 5 %を下回ったままの penicillin G の他、ciprofloxacin での感受性率が悪化し始めたことを昨年度報告したが、今年度はさらにさらに悪化し 16 %となった。azithromycin に関しても感受性率が若干低下している。 [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)]

イ. 淋菌に対する生育阻害活性物質の探索

共同研究者らによってミトコンドリアの呼吸鎖酵素の一つである、シトクロム c 酸化酵素(mtCcO)の新規アロステック阻害剤「P196Q275」が発見された。淋菌株に対する P196Q275 の生育阻害活性の確認を行なった。亜硝酸存在化 (10-20mM)において、MIC 値が 0.06-0.125mg/L を示した。セフトリアキソン耐性淋菌株 (FC428)に対しても同程度の濃度での生育阻害活性が認められた。本化合物が結合する場所は、ヒト細胞のミトコンドリアでは真核生物特有のサブユニットにより覆われており、ヒト細胞には作用しないことが予想され、病原菌特異的な抗菌薬の開発への手がかりとなることが期待される。 [志牟田健、西田優也(国立循環器病研究センター)、新谷泰範(国立循環器病研究センター)、 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 SNP 型別

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 検出を行なった。事後、従前は陽性検体の ECDC 法による分子タイピングを実施していたが、 昨年度報告した通り、2014~2020 年 2 月採取の国内検体群の一部でのゲノム解析成功例のデータをもとに、単一遺伝子 TP_0705 内の3 SNPs の組み合わせがゲノムデータに基づく系統細分同定結果と対応関係にあるという仮説を導いた。この仮説が 2020 年 3 月以降採取の国内検体でも依然、成立しているかを上記3 SNPs 情報とゲノム解析結果とを突き合わせて検証していく作業を開始した。[中山周一、大濱侑季、明田幸宏]

イ. 梅毒トレポネーマ全ゲノム解析では検討領域から除外される繰り返し配列と系統区分との対応関係の検討

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、結果を公表したことは昨年度に報告した。

全ゲノム解析のうち、最も汎用的な Miseq 法では、その方法論上、多コピーの繰り返し遺伝子、及び、単一遺伝子内の繰り返し領域が解析から除外される。これら除外領域の多型がゲノム解析で得られる系統区分結果と対応関係にあるかどうかを上記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の発展型として実施した。

その結果、繰り返し領域をもつ遺伝子 *tp0470* 内の繰り返し単位数は系統と強い相関は認められないものの、*arp* 遺伝子内の同単位数は、繰り返し単位内にみられる SNPs を加味した場合、系統結果と強い相関があることが判明し、報告した。

培養不能な梅毒トレポネーマ全ゲノム解析は成功率が低いため、上記、ア. の結果とともに、特定座位の多型のうち、系統と相関するこのようなものに関しては、簡易的系統決定因子としての役割が期待できる。 [中山周一、李謙一、大西真]

3. *Mycoplasma genitalium* に関する研究

ATCC より標準株である G37 株を入手した。合成培地 SP4 を用いた液体培養による増菌後、菌株保存とした。また、*M.genitalium* は検体からの培養が難しいため、薬剤感受性の情報を得る手段として、核酸増幅検査法 (Nucleic acid Amplification Test)を用いた検査法の開発に着手した。主にマクロライド耐性に関与している 23S rRNA 遺伝子変異、ニューキノロン剤耐性に関与している *gyrA*、*parC* 遺伝子変異の簡易的な検出法の創出を目指した。[志牟田健、高橋英之、明田幸宏]

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) 凍結割断後 FE-SEM 法による歯周病原細菌 *P. gingivalis* (Pg) 菌体と膜小胞の微細構造解析技術の確立

Pg の菌体や膜小胞の微細構造、特にそれらの内部構造を観察する技術として、凍結割断後 FE-SEM 法の確立を目指した。包埋材や固定液の種類・濃度などの条件検討を行った結果、試料を 5%のアガーで包埋後、アガーの外から 2.5%グルタールアルデヒドと 2%パラホルムアルデヒドの混合液により固定することで、多数の菌体、および膜小胞の割断面が得られた。 [高橋葵、小林宏尚(感染病理部)、中村知世 (東京工科大)、中尾龍馬]

(2) Mahanimbine (MB) は Pgの表面にクレーター状の穴を開ける

Pg への抗菌活性を示すカレーリーフ *Murraya koenigii* から単離された MB の抗菌活性について検討した。化学構造−活性相関試験により, MB のベンゼン環の構造が抗菌活性に寄与する事が明らかとなった。MB は、強力な脱分極誘導活性を有し、Pg 菌体表面にクレーター状構造の穴を形成した。MB に対するグラム陰性嫌気性細菌5種 10 株の最小発育阻止濃度(MIC)を調べると、Pg の感受性が最も高かった。 [中尾龍馬、池田剛 (崇城大学)、明田幸宏]

(3) Pg のトランスクリプトーム解析

Pg における遺伝子転写様式の解明は、同菌における病原性の発現を理解する上で必要な知見となる。Pg ATCC33277 株を 1%ヘミン・メナジオン添加 BHI 培地で 37℃、48 時間培養した菌体及び培養上清中の外膜小胞から抽出した total RNA を用いて RNA-seq を行い、OMV を産生する Pg 菌体の遺伝子発現プロファイルを得た。また、Pg ゲノム上の遺伝子間領域から多数の新規 non-coding RNA が転写されていること、そして、これらの RNA 種には OMV に豊富に蓄積されるものがあることが明らかとなった。さらに、Cappable-seq により Pg ゲノム上に存在する転写開始点を網羅的に解析し、2,300 以上の転写開始点を同定した。[安部公博、矢原寛子、矢原耕史、中尾龍馬、明田幸宏]

2. 細菌由来膜小胞に関する研究

(1) キメラ型の外膜小胞 (OMVs) を用いた肺炎球菌ワクチンの投与ルートの検討

肺炎球菌血清型 14 の莢膜多糖体 (CPS14) を発現するプロバイオティクス大腸菌 EcN べん毛欠損株 (EcNΔ*flhD*) の OMVs ワクチンを作製し、当該ワクチンの投与ルートについて検討した。経鼻投与では、皮下投与では誘導できない唾液と鼻腔洗浄液 (NW) の SIgA 産生を誘導し、その産生は 14 ヶ月間維持された。上気道感染実験では、OMVs 経鼻免疫群においてのみ鼻腔内での菌数減少を認めた。また、SIgA を分泌しない *pIgR* KO マウスへ OMVs 経鼻ワクチンを行っても、肺炎球菌の定着を阻止できなかった。以上より、OMVs ワクチンの経鼻投与の優位性が示唆された。 [中尾龍馬、安部公博、山口雄大、木村聡一郎(湘南医療大)、大西真、明田幸宏]

(2) OMVs の生体内イメージングに関する研究

EcNΔ*flhD* が産生する OMVs の生体内での動態を非侵襲で観察するための実験系構築を行った。基質存在下で生物発光共鳴エネルギー移動 (BRET) により長波長の光を発する Antares2 を、同株の外膜タンパク質 OmpA に連結させると膜小胞の発光が確認された。さらに抗生物質の短時間曝露で OMVs 産生を誘発させると、培養上清からは発光が検出され、微量な OMVs の検出にも有効であることが示された。[木本万結、田代陽介(静岡大学)、中尾龍馬]

(3) OMVs ワクチン創製に向けた大腸菌異種抗原輸送システムに関する研究

細菌由来の OMVs を利用したワクチン開発に向け、EcNΔ*flhD* の OMVs に肺炎球菌莢膜多糖 CPS19F を効率良く搭載させる方法を検討した。CPS19F 発現プラスミドを EcNΔ*flhD* に導入したところ、リポ多糖合成に関与する *waaL* あるいは *wbbL* の欠損株で、菌体内における CPS19F の重合が促進された。さらに *wbbL* 欠損株で OMVs 内の CPS19F 量増加が認められた。[竹井奎多、田代陽介(静岡大学)、中尾龍馬]

(4) Pg と Aa の外膜小胞を用いた経鼻ワクチンの研究

Pg と *A. actinomycetemcomitans* (Aa) が放出する外膜小胞 (OMVs) による経鼻ワクチンの効果と安全性について、マウスモデル等で検討を行なった。Pg OMVs は Aa OMVs と較べ内毒素活性・免疫誘導活性が弱く単体ではワクチンとして機能しないが、Pg と Aa の両方の OMVs (二価ワクチン) を経鼻投与することで、両菌に対する特異的な血清 IgG と唾液 IgA が強く誘導された。口腔感染実験では、二価ワクチンを投与すると Pg と Aa の口腔内菌数は有意に減少した。また、二価ワクチンのマウス脳内攻撃による中枢神経系毒性は認められなかった。二価 OMVs ワクチンの経鼻投与で口腔から Pg や Aa を排除できる可能性が示された。[中尾龍馬、平山悟 (新潟大学)、山口雄大、泉福英信、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) 鈴木忠樹 (感染病理部) 明田幸宏、大西真]

(5) ビーグル犬を用いた歯周病 OMVs ワクチンの研究

歯周病を自然発症するイヌに対する OMVs ワクチンの安全性と効果を調査した。8頭のビーグルを PBS 投与群と、Pg と *Treponema denticola* (Td)の OMVs を抗原として、プロバイオティクス大腸菌の OMVs をアジュバントとして、計 3 種の OMVs 混合投与群の 2 群にわけ、マウスの液性免疫応答を 8 ヶ月観察した。3 種混合 OMVs を鼻腔へ 3 回免疫した後、皮下にブースターを施すと、血中と唾液に Pgと Td特異的抗体が誘導された。また、OMVs ワクチンの安全性においては、ビーグルへの副反応が生じない投与量が明らかとなった。 [中尾龍馬、山口雄大、井上智 (獣医科学部)、石原和幸 (東京歯科大

学)、佐伯潤（大阪府獣医師会)、大上厚志（群馬大学)、明田幸宏]

(6) Pg 外膜小胞が含有するタンパク質の解析

PGN_0876 及び PGN_1513 は、Pg が産生する外膜小胞の主要なタンパク質成分であることから、これらのタンパク質が Pg における外膜小胞の形成やその役割に関与することが予想された。まず初めに、これらのタンパク質を検出するための抗体取得を目指した。MBP 融合 PGN_0876 及び PGN_1513 を発現する大腸菌株を作製し、今後動物に免疫するための各精製タンパク質を得た。[安部公博、中尾龍馬、明田幸宏]

(7) *Bacillus* 属細菌由来膜小胞を用いたワクチン開発

Bacillus 属細菌は LPS をもたないことから、これらの細菌種に由来する膜小胞は安全なワクチン担体として利用できると考えられる。*Bacillus* 属細菌から膜小胞を高発現する菌株を 5 株選定し、それらの菌株の培養上清から膜小胞を精製した。テスト抗原と精製した膜小胞をマウスに接種した結果、これらの膜小胞が高いアジュバント活性を有することが明らかとなった。[安部公博、中尾龍馬、明田幸宏]

(8) 歯周病と発癌との連関解明に向けた取り組み

予後不良な癌の一つである膵癌は、大腸癌とともにその発症が歯周病の罹患と相関することが知られている。ヒト膵癌由来細胞を種々の歯周病菌から得た膜小胞により刺激して、癌細胞の遊走・浸潤能を wound healing assay や transwell invasion assay により評価した。膵癌細胞は *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*（Aa）由来の膜小胞で刺激された時にのみ、遊走能、浸潤能が亢進することが確認された。また、Aa 由来の膜小胞で刺激された癌細胞では内皮系のマーカータンパク質の発現が低下、間葉系マーカータンパク質の発現が亢進しており、内皮間葉転換が誘導されていることが確認された。[山口雄大、安部公博、中尾龍馬、明田幸宏]

(9) 歯周病と心血管病発症との連関解明に向けた取り組み

歯周病は心筋梗塞や心不全などの心血管病の罹患とも相関することが知られている。心血管病の病態形成において、歯周病菌由来の膜小胞の関与を明らかにするため、マウスを用いた検討を行なった。種々の菌から得た膜小胞をマウスに経口または皮下投与して心臓の炎症誘導を評価した。膜小胞の皮下投与により、心臓の炎症関連遺伝子の発現が亢進することが確認された。[山口雄大、安部公博、中尾龍馬、明田幸宏]

(10) 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

腸管感染症の原因となる病原細菌である *Clostridioides difficile* が産生する細胞外膜小胞に着目し、その免疫原性に関する検討を行った。まず *C. difficile* の膜小胞生産機構について検討した。グラム陽性菌ではプロファージに由来する溶菌酵素が膜小胞産生に関与することが知られている。そこで *C. difficile* ゲノム中のプロファージ領域にコードされる溶菌酵素遺伝子の誘導発現系を構築し、その株の膜小胞生産量を解析したところ、溶菌酵素遺伝子の発現に応じて膜小胞生産量が向上した。このことより、*C. difficile* においてもプロファージに由来する溶菌酵素が膜小胞生産に寄与することが明らかとなった。また、溶菌酵素を発現させた *C. difficile* から回収した細胞外膜小胞をマウス鼻腔粘膜接種に用いた。細胞外膜小胞を免疫したマウスにおいては、*C. difficile* の腸管への定着および感染が抑制される傾向が得られた。このことより、*C. difficile* の細胞外膜小胞は本菌のワクチン基盤として利用できる可能性が示された。[尾花望、野村暢彦（筑波大学)、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、齊藤康憲、中島雪絵、竹本歩、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（2022 年 10 月)。[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 277 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

1. 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、血清群別を行った。*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。
2. *L. pneumophila* 血清型別マルチプレックス PCR 用プライマーセットおよび市販されていないレジオネラ免疫血清を希望する地方衛生研究所に配布した。
3. 民間が主催する外部精度管理に地方衛生研究所 70 機関が参加し、その取りまとめを行った。[前川純子、レジオネラ・レファレンスセンター]

IV. コレラ菌に関するレファレンス業務

1. 令和 4 年度厚生労働省外部精度管理事業として、コレラ菌の同定について、全国 91 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。[荒川英二、森田昌知、泉谷秀昌、森佳津美、竹本歩、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「コレラ検査・診断マニュアル」を改訂した。[荒川英二、森田昌知、泉谷秀昌、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「メナクトラ」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. 4価髄膜炎菌ワクチン「メンクアッドフィ」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]

III. 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]

IV. 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]

V. 15 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 [池辺忠義、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ている。[川端寛樹、佐藤梢]

II. AMR に関するアジア太平洋ワンヘルス・イニシアチブ（ASPIRE）における薬剤耐性菌ゲノムサーベイランスに関する共同研究

アジア環太平洋における薬剤耐性菌対策のために協力国であるタイ、台湾、ラオスを中心として赤痢菌、サルモネラ、カンピロバクター、肺炎球菌、淋菌のゲノムサーベイランスを実施した。[泉谷秀昌、森田昌知、山本章治、常彬、志牟田健、明田幸宏;飯田哲也、齋藤真人（大阪大学）、児玉年央（長崎大学）、峯岸恭孝（ニッポンジーン）]

III. JICA 調査団派遣

ベトナム「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」、2022 年 7 月、ベトナム[泉谷秀昌]

研修業務

I. 腸管出血性大腸菌、赤痢菌に関する研修

1. 令和 4 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 10 月、東京 [伊豫田淳]
2. 第 34 回地衛研全国協議会 関東甲信静支部細菌研究部会研究会・講演・「重症例由来腸管出血性大腸菌の確定診断法について」、2023 年 2 月、横浜 [伊豫田淳]
3. 第 34 回地衛研全国協議会 関東甲信静支部細菌研究部会研究会・講演・「腸管出血性大腸菌の全ゲノム解析法について」、2023 年 2 月、横浜 [李 謙一]
4. 令和 4 年度 国立保健医療科学院・細菌研修・講義「赤痢総論」2022 年 10 月、東京[泉谷秀昌]
5. 令和 4 年度 北海道・東北・新潟ブロック 腸管出血性大腸菌検査担当者 Web 研修会、2022 年 11 月、オンライン [泉谷秀昌]

II. レジオネラ属菌に関する研修

1. レジオネラ対策、国立保健医療科学院 令和 4 年度 長期研修、専門課程 I 保健福祉行政管理分野分割前期・専門課程 III 地域保健福祉専攻科、2022 年 5 月、オンライン [前川純子]
2. レジオネラ属菌の検査と対策、国立保健医療科学院 令和 4 年度 短期研修 環境衛生監視指導研修、2022 年 11 月. オンライン [前川純子]
3. レジオネラ. 令和 4 年度 希少感染症診断技術研修会、2023 年 2 月. オンライン [前川純子]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Nakamura K, Seto K, Lee K, Ooka T, Gotoh Y, Taniguchi

I, Ogura Y, Mainil JG, Piérard D, Harada T, Etoh Y, Ueda S, Hamasaki M, Isobe J, Kimata K, Narimatsu H, Yatsuyanagi J, Ohnishi M, Iyoda S, Hayashi T. Global population structure, genomic diversity and carbohydrate fermentation characteristics of clonal complex 119 (CC119), an understudied Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) lineage including O165:H25 and O172:H25. 2023, Microb Genom. Mar; 9(3): mgen000959.

2) Miyata T, Taniguchi I, Nakamura K, Gotoh Y, Yoshimura D, Itoh T, Hirai S, Yokoyama E, Ohnishi M, Iyoda S, Ogura Y, Hayashi T. Alteration of a Shiga toxin-encoding phage associated with a change in toxin production level and disease severity in *Escherichia coli*. Microb Genom. 2023 Feb; 9(2): mgen000935.

3) Ogawa A, Kojima F, Miyake Y, Yoshimura M, Ishijima N, Iyoda S, Sekine Y, Yamanaka Y, Yamamoto K. Regulation of constant cell elongation and Sfm pili synthesis in *Escherichia coli* via two active forms of FimZ orphan response regulator. Genes Cells. 2022 Nov; 27(11): 657-674.

4) Harada T, Wakabayashi Y, Seto K, Lee K, Iyoda S, Kawatsu K. Real-time PCR assays to detect 10 Shiga toxin subtype (Stx1a, Stx1c, Stx1d, Stx2a, Stx2b, Stx2c, Stx2d, Stx2e, Stx2f, and Stx2g) genes. Diagn Microbiol Infect Dis. 2023 Mar;105(3):115874.

5) Kotaka Y., Hashimoto M., Lee K., and Kato J. I. Mutations identified in engineered *Escherichia coli* with a reduced genome. 2023. Front. Microbiol. 14:1189877.

6) Monir MM, Hossain T, Morita M, Ohnishi M, Johura FT, Sultana M, Monira S, Ahmed T, Thomson N, Watanabe H, Huq A, Colwell RR, Seed K, Alam M. Genomic characteristics of recently recognized *Vibrio cholerae* El Tor lineages associated with cholera in Bangladesh, 1991 to 2017. Microbiol Spectr. 2022; 10: e0082221.

7) Matono T, Morita M, Nakao N, Teshima Y, Ohnishi M. Genomic insights into virulence factors affecting tissue-invasive *Klebsiella pneumoniae* infection. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2022; 21 :2.

8) Murase K, Arakawa E, Izumiya H, Iguchi A, Takemura T, Kikuchi T, Nakagawa I, Thomson NR, Ohnishi M, Morita M. Genomic dissection of the *Vibrio cholerae* O-serogroup global reference strains: reassessing our view of diversity and plasticity between two chromosomes. Microb Genom. 2022; 8: mgen000860.

9) 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; 77: 102514.

10) Nga TT, Hoang LH, Trang LT, Tram NT, Yen PB, Trung NT, Giang NTH, Duong DTT, Tuan TA, Tho BT, Morita M, Kenri T, Senoh M. First confirmed case of infant botulism caused by *Clostridium botulinum* type A(B) in a 10-month-old infant in Hanoi, Vietnam. IJID Reg. 2022; 5: 18-20.

11) Matono T, Izumiya H, Koga H, Kaku M, Ohnishi M, Morita M. Epidemiologic and genomic investigations of an unusual increase in *Salmonella enterica* serovar Paratyphi A infection among travelers returning from Myanmar in 2015. Int J Infect Dis. 2022; 125: 170-176.

12) Sato R, Yahata Y, Taira H, Saito T, Ishii T, Yamazaki S, Yamamoto K, Kikuchi R, Izumiya H, Iyoda S, Ohnishi M, Takahashi Y. Multijurisdictional Outbreak of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 Caused by Consumption of Ready-to-Eat Grilled Skewered Meat in Niigata, Japan. Foodborne Pathog Dis. 2022 Jun;19(6):400-407.

13) Nishida Y, Yanagisawa S, Morita R, Shigematsu H, Shinzawa-Itoh K, Yuki H, Ogasawara S, Shimuta K, Iwamoto T, Nakabayashi C, Matsumura W, Kato H, Gopalasingam C, Nagao T, Qaqorh T, Takahashi Y, Yamazaki S, Kamiya K, Harada R, Mizuno N, Takahashi H, Akeda Y, Ohnishi M, Ishii Y, Kumasaka T, Murata T, Muramoto K, Tosha T, Shiro Y, Honma T, Shigeta Y, Kubo M, Takashima S, Shintani Y. Identifying antibiotics based on structural differences in the conserved allostery from mitochondrial heme-copper oxidases. Nat Commun. 2022 Dec 8;13(1):7591. doi: 10.1038/s41467-022-34771-y.

14) Shimuta K, Takahashi H, Akeda Y, Nakayama SI, Ohnishi M. Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Identifying Neisseria gonorrhoeae Nonmosaic penA- Targeting Strains Potentially Eradicable by Cefixime. Microbiol Spectr. 2022 Oct 26;10(5):e0233522.

15) Nuradji H, Susanti, Noor SM, NLP Dharmayanti I, Randusari P, Shimizu K, Hirayama K, Koizumi N, Miura K. Serological Surveillance of Zoonotic Pathogens in Rats in Markets in Bogor, Indonesia. Vector Borne Zoonotic Dis. 2022; 22(11):568-570.

16) Kakita T, Yamagishi M, Oshiro S, Oyakawa C, Nagamine T, Kudeken T, Kyan H, Koizumi N. Leptospirosis with multiple organ dysfunction in a mongoose-scat-detection dog infected with *Leptospira interrogans* serogroup Hebdomadis, Okinawa, Japan. J Vet Med Sci. 2022; 84(10): 1324-1327.

17) Suzuki T, Morioka S, Kikuchi T, Sato L, Nomoto H, Yamamoto K, Koizumi N, Hayakawa K, Kutsuna S, Ohmagari N. Leptospirosis by wild rat bite in winter in Tokyo metropolitan area, Japan. Am J Trop Med Hyg. 2022; 107 (1): 100-101.

18) Saito N, Solante RM, Guzman FD, Telan EO, Umipig DV, Calayo JP, Frayco CH, Lazaro JC, Ribo MR, Villarama JB, Salva EP, Dimapilis AQ, Dimapilis VO, Villanueva AMG, Mauhay JL, Suzuki M, Yasunami M, Koizumi N, Kitashoji E, Sakashita K, Yasuda I, Nishiyama A, Smith C, Ariyoshi K, Parry CM. A prospective observational study of community-acquired bacterial bloodstream infections in Metro Manila, the Philippines. PLOS Negl Trop Dis. 2022; 16(5): e0010414.

19) Koizumi N, Morita M, Nuradji H, Susanti, Noor SM, Dharmayanti NLPI, Randusari P, Mu J-J, Solante RM, Saito N, Ariyoshi K, Ha HTT, Wada T, Akeda Y, Miura K. Comparative genomic analysis of *Leptospira* spp. isolated from *Rattus norvegicus* in Indonesia. Infect Gen Evol. 2022; 102: 105306.

20) Koizumi N, Morita M, Pheng V, Wann C, Masuoka H, Higa Y, Wada T, Hirayama K, Ohnishi M, Miura K. Rat trade and leptospirosis: Molecular epidemiology of *Leptospira* species in rats exported from Cambodia to Vietnam. Transboundary Emerg Dis. 2022; 69(3): 1641-1648.

21) Xu J, Koizumi N, Morimoto YV, Ozuru R, Masuzawa T, Nakamura S. Light dependent synthesis of a nucleotide second messenger controls the motility of a spirochete bacterium. Sci Rep. 2022; 12: 6825.

22) Hang NLK, Koizumi N, Trang UTH, Thanh LT, Hirayama K, Hasebe F, Phuong HVM, Tuan KM, Mai LTQ, Miura K. Detection of *Trypanosoma lewisi* DNA from *Rattus norvegicus* and *Rattus rattus* in Hanoi, Vietnam. Vector Borne Zoonotic Dis. 2022; 22(2): 159-161.

23) Athapattu T, Fernando R, Abayawansha R, Fernandob P, Fuward M, Samarakoon N, Koizumi N, Gamage C. Carrier status of *Leptospira* spp. in healthy companion dogs in Sri Lanka. Vector Borne Zoonotic Dis. 2022; 22(2): 93-100.

24) Chang B, Morita M, Nariai A, Kasahara K, Kakutani A, Ogawa M, Ohnishi M, Oishi K. Invasive *Streptococcus oralis* Expressing Serotype 3 Pneumococcal Capsule, Japan. Emerg Infect Dis. 2022, 28:1720-1722.

25) Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K, and the Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. Vaccine. 2022; 40:3338-3344.

26) Isobe Y, Chang B, Endo A, Miyairi I. Recurrent GBS bacteremia despite discontinuing contaminated breast milk. Pediatr Int. 2022, 64:e15274.

27) Takeuchi N, Chang B, Takeshita K, Naito S, Takahashi Y, Hishiki H, Ishiwada N. Epidemiology and bacterial characteristics of invasive group B streptococcus disease: a population-based study in Japan in 2010-2020. Epidemiol Infect. 2022; 150:e184.

28) Ono T, Watanabe M, Hashimoto K, Kume Y, Chishiki M, Okabe H, Sato M, Norito S, Chang B, Hosoya M. Serotypes and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults and children in a rural area in Japan. Pathogens. 2023;12:493.

29) Shinohara K, Fujisawa T, Chang B, Ito Y, Suga S, Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, Ohnishi M, Sugai M, Nakano S. Frequent transmission of *Streptococcus pneumoniae* serotype 35B and 35D, clonal complex 558 lineage, across continents and the formation of multiple clades in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2023; 67:e0108322.

30) Ikebe T, Otsuka H, Chiba K, Kazawa Y, Yamaguchi T, Okuno R, Date Y, Sasaki M, Isobe J, Ohnishi M, Akeda Y. Natural mutation in the regulatory gene (*srrG*) influences virulence-associated genes and enhances invasiveness in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strains isolated from cases of streptococcal toxic shock syndrome. EBioMedicine. 2022 Jun 29; 81:104133.

31) Nicole AP Lieberman, Thaddeus D Armstrong, Benjamin Chung, Daniel Pfalmer, Chris M Hennelly, Austin Haynes, Emily Romeis, Qian-Qiu Wang, Rui-Li Zhang, Cai-Xia Kou, Giulia Ciccarese, Ivano Dal Conte, Marco Cusini, Francesco Drago, Shu-ichi Nakayama, Kenichi Lee, Makoto Ohnishi, Kelika A Konda, Silver K Vargas, Maria Eguiluz, Carlos F Caceres, Jeffrey D Klausner, Oriol Mitja, Anne Rompalo, Fiona Mulcahy, Edward W Hook 3rd, Irving F Hoffmann, Mitch M Matoga, Heping Zheng, Bin Yang, Eduardo Lopez, Lady Ramirez, Justin D Radolf, Kelly Hawley, Juan Salazar, Sheila A Lukehart, Arlene C Sena-Soberano, Jonathan B Parr, Lorenzo

Giacani, and Alexander L Greninger. High-throughput nanopore sequencing of *Treponema pallidum* tandem repeat genes *arp* and *tp0470* reveals clade-specific patterns and recapitulates global whole genome phylogeny. Front. Microbiol. 2022;20;**13:**1007056.doi:10.3389/fmicb.2022.1007056.

32) Yoshino S, Ikeda T, Nakao R. Dual Inhibitory Activity of Petroselinic Acid Enriched in Fennel Against *Porphyromonas gingivalis*. Frontiers in Microbiology. 2022. Jul. 13:816047.

33) Nakao R, Kobayashi H, Iwabuchi Y, Kawahara K, Hirayama S, Ramstedt M, Sasaki Y, Kataoka M, Akeda Y, Ohnishi M. A highly immunogenic vaccine platform against encapsulated pathogens using chimeric probiotic *Escherichia coli* membrane vesicles. npj Vaccines. 2022 26;7(1):153.

34) Sasaki Y, Hirayama S, Nakao R. Scanning Electron Microscopy of *Escherichia coli* Encapsulated in a Spacerized Graphene Sandwich. Microscopy. 2022 Jun 6;71(3):175-180.

35) Yokoe S, Hayashi T, Nakagawa T, Kato R, Ijiri Y, Yamaguchi T, Izumi Y, Yoshiyama M, Asahi M. Augumented O-GlcNAcylation exacerbates right ventricular dysfunction and remodeling via enhancement of hypertrophy, mitophagy, and fibrosis in mice exposed to long-term intermittent hypoxia. Hypertension Res. 2023 Mar;46(3):667-678.

36) Imamiya R, Shinohara A, Yakura D, Yamaguchi T, Ueda K, Oguro A, Minamiyama Y, Ichikawa H, Horiguchi Y, Osada-Oka M. *Escherichia coli*-derived outer membrane vesicles relay inflammatory responses to macrophages-derived exosomes. mBio. 2023 Feb 28;14(1):e0305122.

37) Samukawa N, Yamaguchi T, Ozeki Y, Matusmoto S, Igarashi M, Kinoshita N, Hatano M, Tokudome K, Matsunaga S, Tomita S. An efficient CRISPR interference-based prediction method for synergistic/additive effect of novel combinations of anti-tuberculosis drugs. Microbiology. 2022 Dec;168(12).

38) Geberetsadik G, Inaizumi A, Nishiyama A, Yamaguchi T, Hamamoto H, Panthee S, Tamaru A, Hayatsu M, Mizutani Y, Amina S, Hakamata M, Ilinov A, Ozeki Y, Tateishi Y, Sekimizu K, Matsumoto S. Lysocin E targeting menaquinone in the membrane of Mycobacterium tuberculosis is a promising lead compound for antituberculosis drugs. Antimicrob Agents Chemother. 2022 Sep 20;66(9):e0017122.

39) Nishiuchi Y, Tateishi Y, Hirano H, Ozeki Y, Yamaguchi T, Miki M, Kitada S, Maruyama F, Matsumoto S. Direct attachment with erythrocytes augments extracellular growth of pathogenic mycobacteria. Microbiol Spectr. 2022 Apr 27;10(2):e0245421.

40) Abe K, Kato H, Hasegawa Y, Yamamoto T, Nomura N, Obana N. Visualization and characterization of spore morphogenesis in *Paenibacillus polymyxa* ATCC39564. 2022 Sep 15;68(2):79-

41) Saito R, Nakajima J, Prah I, Morita M, Mahazu S, Ota Y, Kobayashi A, Tohda S, Kamiya H, Takahashi H, Ohnishi M. Penicillin- and Ciprofloxacin-Resistant Invasive *Neisseria meningitidis* Isolates from Japan. Microbiol Spectr. 2022 Jun 29;10(3):e0062722.doi: 10.1128/spectrum.00627-22.

42) Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Nakamura-Miwa H, Shimuta K, Ohnishi M. Genetic characterization of clonal complex sequence type 2057 (cc2057) serogroup B *Neisseria meningitidis* 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.

43) 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 Jan 3;22(1):9.

44) Ogawa M, Shizukuishi S, Akeda Y, Ohnishi M. Molecular mechanism of *Streptococcus pneumoniae*-targeting xenophagy recognition and evasion: Reinterpretation of pneumococci as intracellular bacteria. Microbiol Immunol. 2023; doi: 10.1111/1348-0421.13060.

45) Miyakawa K, Jeremiah SS, Ogawa M, Nishi M, Ohnishi M, Ryo A. Crosstalk between the innate immune system and selective autophagy in hepatitis B virus infection. Autophagy. 2022; 18:2006-7.

46) Su H, Kubo K, Sakabe S, Mizuno S, Komiya N, Akachi S, Fujita H, Sato K, Kawabata H, Nagaoka H, Ando S, Ohashi N. Serologic Evidence of Human Exposure to Ehrlichiosis Agents in Japan. Emerging Infectious Diseases. 2022 28(11) 2355-2357.

47) Lagunova EK, Liapunova NA, Tuul D, Otgonsuren G, Nomin D, Erdenebat N, Abmed D, Danchinova GA, Sato K, Kawabata H, Khasnatinov MA. Co-infections with multiple pathogens in natural populations of *Ixodes persulcatus* ticks in Mongolia. Parasites Vectors, 2022 15(1) 236.

48) Sajiki Y, Konnai S, Okagawa T, Maekawa N, Isezaki M, Yamada S, Ito T, Sato K, Kawabata H, Logullo C, da Silva IV Jr, Murata S, Ohashi K. Suppressive effects of *Ixodes persulcatus* sialostatin L2 against *Borrelia miyamotoi*-stimulated immunity. Ticks and Tick-borne Diseases, 2022 13(4) 101963-101963.

49) Moustafa MAM, Mohamed WMA, Lau ACC, Chatanga E, Qiu Y, Hayashi N, Naguib D, Sato K, Takano A, Matsuno K, Nonaka N, Taylor D, Kawabata H, Na

kao R. Novel symbionts and potential human pathogens excavated from argasid tick microbiomes that are shaped by dual or single symbiosis. Computational and Structural Biotechnology Journal, 2022 20 1979-1992.

50) Yamabe K, Arakawa Y, Shoji M, Miyamoto K, Tsuchiya T, Minoura K, Akeda Y, Tomono K, Onda M. Enhancement of *Acinetobacter baumannii* biofilm growth by cephem antibiotics via enrichment of protein and extracellular DNA in the biofilm matrices. J Appl Microbiol. 2022 Sep;133(3):2002-2013.

51) Hachisu Y, Tamura K, Murakami K, Fujita J, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Kubota T, Oshima K, Maruyama T, Kasahara K, Nishi J, Abe S, Nakamura M, Kubota M, Hirai S, Ishioka T, Ikenoue C, Fukusumi M, Sunagawa T, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IHD Study Group. Invasive *Haemophilus influenzae* disease among adults in Japan during 2014-2018. Infection. 2023 Apr;51(2):355-364.

52) Abe R, Akeda Y, Iida T, Hamada S. Population analysis profiling: is it still the gold standard for the determination of heteroresistance in carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*? Int J Antimicrob Agents. 2022 Oct;60(4):106644.

53) Sakamoto N, Akeda Y, Sugawara Y, Matsumoto Y, Motooka D, Iida T, Hamada S. Role of Chromosome- and/or Plasmid-Located *bla*$_{NDM}$ on the Carbapenem Resistance and the Gene Stability in *Escherichia coli*. Microbiol Spectr. 2022 Aug 31;10(4):e0058722.

54) Abe R, Akeda Y, Takeuchi D, Sakamoto N, Sugawara Y, Yamamoto N, Kerdsin A, Matsumoto Y, Motooka D, Leolerd W, Santanirand P, Suzuki M, Shibayama K, Tomono K, Iida T, Hamada S. Clonal dissemination of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST16 co-producing NDM-1 and OXA-232 in Thailand. JAC Antimicrob Resist. 2022 Aug 16;4(4):dlac084.

55) Matsuda T, Misato K, Tamiya S, Akeda Y, Nakase I, Kuroda E, Takahama S, Nonaka M, Yamamoto T, Fukuda MN, Yoshioka Y. Efficient antigen delivery by dendritic cell-targeting peptide via nucleolin confers superior vaccine effects in mice. iScience. 2022 Oct 10;25(11):105324.

56) Abe R, Akeda Y, Sakamoto N, Takeuchi D, Sugawara Y, Yamamoto N, Kerdsin A, Matsumoto Y, Motooka D, Laolerd W, Santanirand P, Suzuki M, Shibayama K, Tomono K, Iida T, Hamada S. A Nationwide Plasmidome Surveillance in Thailand Reveals a Limited Variety of New Delhi Metallo-β-Lactamase-Producing Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Clones and Spreading Plasmids. J Clin Microbiol. 2022 Dec 21;60(12):e0108022.

57) Mahazu S, Prah I, Ota Y, Hayashi T, Nukui Y, Suzuki M, Hoshino Y, Akeda Y, Suzuki T, Ishino T, Ablordey A, Saito R. *Klebsiella* Species and *Enterobacter cloacae* Isolates Harboring *bla*$_{OXA-181}$ and *bla*$_{OXA-48}$: Resistome, Fitness Cost, and Plasmid Stability. Microbiol Spectr. 2022 Dec 21;10(6):e0332022.

58) Okinaka K, Akeda Y, Inamoto Y, Fuji S, Ito A, Tanaka T, Kurosawa S, Kim SW, Tanosaki R, Yamashita T, Ohwada C, Kurata K, Mori T, Onozawa M, Takano K, Yokoyama H, Koh K, Nagafuji K, Nakayama K, Sakura T, Takahashi T, Oishi K, Fukuda T. Immunogenicity of three versus four doses of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients: a multicentre, randomized controlled trial. Clin Microbiol Infect. 2023 Apr;29(4):482-489.

59) Azuma M, Oishi K, Akeda Y, Morino S, Motoki Y, Hanibuchi M, Nishioka Y. Safety and immunogenicity of sequential administration of PCV13 followed by PPSV23 in pneumococcal vaccine-naïve adults aged ≥ 65 years: Comparison of booster effects based on intervals of 0.5 and 1.0 year. Vaccine. 2023 Jan 27;41(5):1042-1049.

60) Hirai S, Yokoyama E, Ando N, Seto J, Hazama K, Enomoto K, Izumiya H, Akeda Y, Ohnishi M. Another advantage of multi-locus variable-number tandem repeat analysis that can putatively subdivide enterohemorrhagic Escherichia coli O157 strains into clades by maximum a posteriori estimation. PLoS One. 2023 Mar 30;18(3):e0283684.

2. 和文発表

1) 李 謙一、伊豫田 淳、泉谷秀昌、明田幸宏、大西 真. 腸管出血性大腸菌 O156:H-/Hg25 の広域散発発生事例について. 2022. Infectious Agents Surveillance Report 43:109-110.

2) 泉谷秀昌、李謙一、伊豫田淳、明田幸宏. 2021 年に分離された腸管出血性大腸菌の MLVA 法による解析. 2022. Infectious Agents Surveillance Report 43:108-109.

3) 泉谷秀昌. 腸管出血性大腸菌－感染源への指紋を探る. 2022. 日本の感染症、36-43 菅又昌実編、南山堂.

4) 森 康則、永井佑樹、大市真梨乃、佐藤大輝、小林章人、吉村英基、北浦伸浩、枝川亜希子、藤井 明、泉山信司、前川純子. 温泉浴槽水中の *Mycobacterium phlei* に対するモノクロラミンと遊離塩素による消毒効果，2022，温泉科学，72，26−37.

5) 淀谷雄亮、原俊吉、湯澤栄子、小嶋由香、本間幸子、前川純子、森田昌知、大西真、岡部信彦. 川崎市における

レジオネラ症患者からのレジオネラ属菌の分離状況と ST1346 の集積について. 感染症学雑誌 2022, 96 (5), 193-197.

6) 小川道永、雫石早矢佳、梁明秀、明田幸宏. 肺炎球菌が持つ多様な病原因子とその機能、月刊「細胞」、725: 16-19 (2022)

7) 川端寛樹, 佐藤(大久保)梢. 我が国におけるダニ媒介性感染症の現状と今後の課題. 2022. モダンメディア 68(9) 381-389.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Vijeyakumaran P, Karunadasa AKUI, Rathnayake NS, Bandara RMVV, Nakajima C, Suzuki Y, Koizumi N, Gamage CD. Real-time *Bst* DNA polymerase-based assay for expeditious diagnosis of acute leptospirosis. SSM 2022, Sri Lanka, Oct, 2022.

2) Nakaue R, Morita M, Murai M, Amemura-Maekawa J. PCR serotyping of *Legionella pneumophila* based on the diversity of LPS biosynthetic loci. The 10th International Conference on *Legionella.* Sep. 2022. Yokohama.

3) Amemura-Maekawa J, Harada N, Murai M, Morita M, Akeda Y. Evaluating *Legionella pneumophila* NaCl-resistant mutant virulence using *Galleria mellonella* model. The 10th International Conference on *Legionella.* Sep. 2022. Yokohama.

4) Taguri T, Cai G, Nakanishi N, Hiratsuka T, Inoue H, Shimoda T, Shinmichi K, Kura F, Amemura-Maekawa J. Bacterial counts by flow cytometry can determine presence/absence of *Legionella* in bath water. The 10th International Conference on Legionella. Sep. 2022. Yokohama.

5) Kanatani J, Fujiyoshi S, Isobe J, Kimata K, Watahiki M, Maenishi E, Izumiyama S, Amemura-Maekawa J, Maruyama F, Oishi K. Characterization of bacterial microbiome in water from public bath facilities, especially focused on *Legionella*. The 10th International Conference on *Legionella*. Sep. 2022. Yokohama.

6) Akeda Y. Invasive Haemophilus influenzae disease among adults in Japan. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim. Mar. 2023. Manila, Phillipines.

7) Akeda Y. Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) spreading in Asia. 16th Asian Conference on Diarrhoeal Disease and Nutrition (ASCODD 2022). Nov. 2022. Kolkata, India.

2. 国内学会

1) 原田哲也、若林友騎、瀬戸和子、李謙一、伊豫田淳、河合高生. 3 つの Stx1 と 7 つの Stx2 サブタイプ遺伝子を検出するためのリアルタイム PCR 法. 第 43 回日本食品微生物学会学術総会、2022 年 9 月、東京.

2) 高橋七海、原田哲也、瀬戸和子、泉谷秀昌、明田幸宏、伊豫田淳、井口純、赤痢菌を用いた Og:Hg-typing PCR の実用性評価、第 43 回日本食品微生物学会学術総会、2022 年 9 月、東京.

3) 伊豫田淳、李謙一、重症例由来腸管出血性大腸菌の細菌学的特徴について、第 96 回日本細菌学会総会、2023 年 3 月、姫路.

4) 磯部順子、木全恵子、金谷潤一、伊豫田淳、大石和徳、腸管侵入性大腸菌と赤痢菌を鑑別するリアルタイム PCR 法の開発 とその評価、第 96 回日本細菌学会総会、2023 年 3 月、姫路.

5) 中村佳司、勢戸和子、李謙、後藤恭宏、伊豫田淳、林哲也、隠れた志賀毒素産生性大腸菌系統, Clonal complex 119 (CC119)の集団構造と CC119 菌株の糖代謝特性、第 96 回日本細菌学会総会、2023 年 3 月、姫路.

6) 宮田達弥、谷口愛樹、中村佳司、後藤恭宏、平井晋一郎、横山栄二、大西真、伊豫田淳、小椋義俊、林哲也、STEC O157:H7 clade 8 の世界的な集団構造と Stx2 と Stx2a ファージのバリエーション、第 96 回日本細菌学会総会、2023 年 3 月、姫路.

7) 李謙一、伊豫田淳、泉谷秀昌、明田幸宏、大西真、EHEC Working Group. 2021-2022 年に全国的に分離された腸管出血性大腸菌 O156 の系統とゲノム性状解析. 第 165 回日本獣医学会学術集会. 2022 年 9 月、Web 開催.

8) 李謙一、伊豫田淳、泉谷秀昌、明田幸宏、大西真、EHEC Working Group. 2021-22 年に全国的に報告された腸管出血性大腸菌 O156 のゲノム解析. 第 43 回日本食品微生物学会学術総会. 2022 年 11 月、東京.

9) 李謙一、伊豫田淳、泉谷秀昌、明田幸宏、大西真、EHEC Working Group. 国内外における腸管出血性大腸菌 O156 の網羅的ゲノム解析. 第 24 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 2022 年 11 月、神奈川.

10) 本庄颯人、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 における亜テルル酸耐性遺伝子 *tehAB* による耐性機序の究明. 第 24 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 2022 年 11 月、神奈川.

11) 窪村亜希子、李謙一、伊豫田淳、明田幸宏、EHEC Working Group. LEE 非保有の腸管出血性大腸菌における細胞付着性の解析. 第 96 回日本細菌学会総会. 2023 年 3 月、兵庫.

12) 李謙一、本庄颯人、赤坂龍矢、松本裕子、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 における亜テルル酸耐性遺伝子 *tehA* 上の単一塩基置換による耐性の増強機序の究明. 第 96 回日本細菌学会総会. 2023 年 3 月、兵庫.

13) 村瀬一典、森田昌知、荒川英二、泉谷秀昌、中川一路、明田幸宏、大西真. O 抗原合成遺伝子群の比較解析による *Vibrio cholerae* O 血清群の再評価、第 54 回ビブリオシンポジウム、沖縄、2022 年 10 月.

14) 森田昌知、児玉年央、岡田和久、泉谷秀昌、荒川英二、飯田哲也、明田幸宏. Identification of *Vibrio parahaemolyticus* pandemic marker based on whole-genome sequencing、第 96 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月、兵庫

15) 高橋七海、原田哲也、勢戸和子、泉谷秀昌、明田幸宏、伊豫田淳、井口淳:赤痢菌を用いた Og:Hg-typing PCR の実用性評価。第 43 回日本食品微生物学会学術総会、2022 年 9 月、東京都.

16) 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(2021 年). 第 43 回日本食品微生物学会学術総会、2022 年 9 月、東京都.

17) 志牟田健、明田幸宏. LAMP 法による簡易的な淋菌の薬剤感受性予測試験法の開発、第 34 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、横浜、2023 年 2 月.

18) 安田満、志牟田健、高橋英之、中山周一、小林寅喆、大澤佳代、陳内理生、三宅啓文、川端拓也、大西 真. 2020 年にわが国で分離された淋菌の薬剤感受性報告、日本性感染症学会第 35 回学術大会、北九州、2022 年 12 月.

19) 志牟田健、高橋英之、明田幸宏、吉田愛、中山周一、大西真. LAMP 法による淋菌の非モザイク型 *penA* 遺伝子検出とセフィキシムの薬剤感受性予測、日本性感染症学会第 35 回学術大会、北九州、2022 年 12 月.

20) 西田優也、志牟田健、柳澤幸子、森田陸離、伊藤(新澤)恭子、新谷 泰範: 呼吸鎖複合体 IV の新規アロステリック部位を利用した病原菌特異的抗菌薬の発見、第 95 回日本生化学会大会、名古屋、2022 年 11 月.

21) 小泉信夫、森田昌知、Harimurti Nuradji, Susanti, Susan M. Noor, NLP Indi Dharmayanti, Patriantariksina Randusari, Jung-Jung Mu, Rontgene M. Solante, 齊藤信夫、有吉紅也、明田幸宏、三浦こずえ. インドネシアのドブネズミから分離されたレプトスピラの比較ゲノム解析. 第 58 回レプトスピラ・シンポジウム. 東京都. 2022 年 6 月.

22) 阿部圭吾、小泉信夫、中村修一. 背景分離法を利用した培養腎臓細胞上でのレプトスピラの運動解析. 第 58 回レプトスピラ・シンポジウム. 東京都. 2022 年 6 月.

23) 許駿、小泉信夫、森本雄祐、尾鶴亮、増澤俊幸、中村修一. 光活性型アデニル酸シクラーゼによるレプトスピラ・コバヤシイの運動活性化. 第 58 回レプトスピラ・シンポジウム. 東京都. 2022 年 6 月.

24) 新屋惣、芳賀日奈子、佐藤花帆、鳥本亮太、根岸大吾、村岡幸憲、小泉信夫. 奄美大島の野生動物とイヌにおけるレプトスピラの分子疫学解析. 第 58 回レプトスピラ・シンポジウム. 東京都. 2022 年 6 月.

25) Muthusinghe DS, Wijesinghe CG, Pinidiya MA, Nawaratne HMST, Jagatheesan M, Yoshimatsu K, Koizumi N, Gamage CD. Molecular detection of pathogenic *Leptospira* spp. among wildlife in Sri Lanka. 第 58 回レプトスピラ・シンポジウム. 東京都. 2022 年 6 月.

26) Gamage C, Athapattu T, Senarathne P, Fernando R, Abayawansha R, Karunadasa U, Fernando P, Fuward M, Herath T, Samarakoon N, Muthusinghe D, Yoshimatsu K, Koizumi N. Isolation and carrier status of *Leptospira* spp. in healthy companion dogs in Sri Lanka. 第 58 回レプトスピラ・シンポジウム. 東京都. 2022 年 6 月.

27) 大野智裕、北庄司絵美、Patorick Mukadi、小泉信夫、久保嘉直、Christopher Smith、有吉紅也. ベトナム北部に位置するハノイのバクマイ病院において不明熱として 入院した患者におけるレプトスピラ症の検討. 第 63 回日本熱帯医学会大会. 大分県. 2022 年 10 月.

28) Koizumi N, Morita M, Ohnishi M, Akeda Y, Miura K. Comparative genomic analysis of *Leptospira* spp. isolated from rats in East Asian countries. 第 96 回日本細菌学会総会、姫路、2023 年 3 月 17 日.

29) 常彬、森田昌知、成相昭吉、笠原敬、角谷彰、小川道永、大石和徳. *Streptococcus pneumoniae* 血清型 3 型莢膜遺伝子を獲得したムコイド状 *Streptococcus oralis* 株の解析. 第 52 回レンサ球菌研究会. 2022 年 7 月.

30) 常彬. ゲノム解析技術の進歩で見えてきた肺炎球菌感染症の原因菌同定・診断の課題.第 96 回日本細菌学会総会.2023 年 3 月.

31) 森康則、永井佑樹、大市真梨乃、佐藤大輝、小林章人、吉村英基、北浦伸浩、枝川亜希子、藤井明、泉山信司、前川純子、温泉浴槽水中の *Mycobacterium phlei* に対するモノクロラミンと遊離塩素による不活化、日本温泉科学会第 75 回大会、2022 年 9 月、大分県.

32) 前川純子:レジオネラ属菌検査法の現状と今後の展望. 第 34 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. 2023 年 2 月. 横浜市.

33) 前川純子、森中りえか、明田幸宏: *Legionella pneumophila* 血清型別マルチプレックス PCR 法の改良. 第 96 回日本細菌学会総会. 2023 年 3 月. 姫路市.

34) 池辺忠義、大塚仁、千葉一樹、賀澤優、山口貴弘、奥野ルミ、伊達佳美、佐々木麻里、磯部順子、大西真、明田幸宏. *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* において新規発現制御因子 SrrG の変異が劇症型溶血性レンサ球菌感染症を誘導する. 第 52 回レンサ球菌研究会、仙台、2022 年 7 月 30 日.

35) 秋山徹、奥野ルミ、山口雅也、広瀬雄二郎、大野誠之、池辺忠義. 劇症型連鎖球菌感染症原因菌のデータベース構築. 第 96 回日本細菌学会総会、姫路、2023 年 3 月 16 日. 口頭、ポスター.

36) 中山周一. 梅毒:迅速診断の展望とゲノム解析結果から見える国内株の系統、第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、 シンポジウム3、性感染症制圧に向けた新たな取り組み:感染リザーバーを標的にした公衆衛生対策とその課題、2022 年 11 月、浜松

37) 竹井奎多 、高原翠夏人 、今泉昌慶 、二又裕之 、中尾龍馬 、田代陽介. 細菌が放出する膜小胞の免疫誘導とワクチンへの応用. 大腸菌研究会、2022 年 6 月、富山市.

38) 中尾龍馬. 細菌由来メンブレンヴェシクルの医療応用に向けた取組み. 第 29 回内毒素・LPS 研究会、2022 年 7 月、東京.

39) 内山大樹、宮崎英隆、山口雄大、中尾龍馬。マウスにおける *Porphyromonas gingivalis* 由来外膜小胞の血行動態について. 第 64 回歯科基礎医学会、2022 年 9 月、徳島市.

40) 吉野七海、池田剛、中尾龍馬. ポルフィロモナス・ジンジバリスに対するフェンネルの二重阻害活性. 第36回日本香辛料研究会、2022 年 11 月、奈良市.

41) 山口雄大、寒川訓明、中尾龍馬、明田幸宏. BCG 由来細胞外小胞の新規結核ワクチンへの応用. 第 26 回 日本ワクチン学会、2022 年 11 月、高松市.

42) 中尾龍馬、山口雄大、石原和幸、明田幸宏。歯周病ワクチンの研究:細菌由来外膜小胞による優れた粘膜免疫原性の活用. 第 26 回 日本ワクチン学会、2022 年 11 月、高松市.

43) 中尾龍馬。鼻粘膜投与型の細菌由来膜小胞ワクチン. 緑膿菌感染症研究会、2023 年 2 月、つくば市.

44) 中尾龍馬、岩渕佑介、川原一芳、明田幸宏、大西真. プロバイオティクス大腸菌キメラ由来メンブレンヴェシクルによる莢膜保有病原体に対するワクチン. 第 96 回 日本細菌学会総会、2023 年 3 月、姫路市.

45) 山口雄大、寒川訓明、中尾龍馬、明田幸宏. ウシ型結核菌弱毒株 BCG 由来メンブレンヴェシクルを用いた新規結核ワクチン開発. 第 96 回 日本細菌学会総会、2023 年 3 月、姫路市.

46) 木本万結、小根山千歳、中尾龍馬、二又裕之、田代陽介. 生体内イメージングに向けた長波長発光膜小胞の作製. 第 96 回 日本細菌学会総会、2023 年 3 月、姫路市.

47) 寒川訓明、山口雄大、徳留健太郎、本間拓二郎、松永慎司、冨田修平. 非結核性抗酸菌に対する紅参由来サポニンの抗菌作用の機序解明. 第96回日本薬理学会年会、2022 年 12 月、横浜市.

48) Gebremichal Gebretsadik、稲泉茜、西山晃史、山口雄大、浜本洋、田丸亜貴、早津学、Amina Shaban、尾関百合子、松本壮吉. Lysocin E targeting menaquinone is a promising lead compound for anti-tuberculosis drugs. 第 96 回日本細菌学会総会、2023 年 3 月、姫路市.

49) 安部公博、佐藤勉. 有胞子細菌における遺伝子再編成、第 96 回日本細菌学会総会、姫路、2023 年 3 月 18 日.

50) 高橋英之、森田昌知、神谷元、福住宗久、砂川富正、三輪春奈、明田幸宏、志牟田健、大西真. Genomic characterization of Japanese meningococcal strains isolated over a 17-year period between 2003 and 2020 in Japan. 第 96 回日本細菌学会総会、姫路、2023 年 3 月.

51) 雫石早矢佳、小川道永、明田幸宏、梁明秀、大西真. 宿主細胞内に侵入した肺炎球菌によるエンドソーム膜損傷の制御メカニズムに関する解析、第 96 回日本細菌学会総会、姫路、2023 年 3 月 16 日

52) 古屋瑠菜、小川道永、齋藤良一、明田幸宏. 肺炎球菌感染における糖鎖結合タンパクの機能解析、第 96 回日本細菌学会総会、姫路、2023 年 3 月 17 日

53) 雫石早矢佳、小川道永、明田幸宏、梁明秀、大西真. 肺炎球菌の病原性解析へのルシフェラーゼ二分子技術の応用、第 73 回日本細胞生物学会、東京、2022 年 6 月 28 日～30 日

54) 雫石早矢佳、小川道永、明田幸宏、梁明秀、大西真. エンドソーム損傷を制御する肺炎球菌の新規生存戦略、第 95 回日本生化学会大会、名古屋、2022 年 11 月 9 日(ワークショップとポスター)

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。

2022 年度も当部で担当する病原細菌について、基礎的な研究を実施した。百日咳菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマ、*Corynebacterium ulcerans*、類鼻疽菌では、分離株のゲノムを解読し、遺伝子型や系統分類、病原因子の探索などを行うとともに、SNP 分析によって疫学調査に役立つ情報を収集した。また、百日咳菌、バルトネラ菌、*C. ulcerans*、破傷風菌、ボツリヌス菌、ディフィシル菌、類鼻疽菌では、既存の検査法の精度評価や新規の検出検査法の開発を行うとともに、感染状況の調査、血清疫学調査、分離培養・同定法の改良などを実施した。ヘリコバクター属の細菌では病原性に関わる因子の研究と、臨床疫学的な研究が行われた。結核菌では新規の薬剤耐性機構の解明と、新規抗結核薬の開発が進められた。

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、実験動物をできるだけ使用しない代替検査法の開発を進めた。また、BCGワクチンの力価測定を迅速に行うATP 測定法の検討を実施した。

さらに、当部が担当する生物学的製剤の国家検定と関連業務を実施するとともに、5種混合ワクチンをはじめとする、複数のワクチン製剤の承認前検査に対応した。

人事では4月1日付けで林原絵美子が第二室長に着任、木村美幸主任研究官が第三室に着任した。5 月 1 日付けで後藤雅貴研究員が第一室に着任した。3 月 31 日付けで蒲地一成第一室長と佐々木裕子主任研究官が定年退官した。

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. 新規承認された百日咳抗原検査法の精度評価

新規百日咳菌抗原キット「リボテスト百日咳」の精度評価ならびに偽陽性原因の探索を行った。百日咳疑いの患者 34 名に対し、リボテスト百日咳および比較のため百日咳菌特異的遺伝子検査 LAMP 法を実施した。その結果、34 検体中 21 検体がリボテスト陽性かつ LAMP 陰性となった（偽陽性率 61.8%）。リボテストでの偽陽性原因を探索するため、偽陽性を示した 21 検体の検査残液から DNA を精製し、16S rDNA 解析による網羅的な病原体検索に供試した。これにより、百日咳類縁菌を含む *Bordetella* 属細菌や呼吸器感染症を引き起こす可能性のある複数種の細菌が同定された。この他、患者検体中に含まれる抗マウス抗体（HAMA）によるリボテスト百日咳の交差反応が示唆された。[大塚菜緒、小出健太郎、後藤雅貴、蒲地一成、神谷元、塚田敬子（感染症疫学センター）]

2. 一塩基多型解析におけるアウトブレイク株の疫学的閾値の決定

国内アウトブレイク 6 事例から分離された百日咳菌 51 株を全ゲノムシークエンスに供試し、事例ごとに菌株間の一塩基多型（SNP）数を解析した。対照には国内散発株 28 株を供試した。アウトブレイク株の平均 SNP 数は 0.74、散発株の平均 SNP 数は 16.12 を示し、アウトブレイク株では低い SNP 多様性が認められた。また，アウトブレイク株の平均 SNP 蓄積率は 0.21 SNPs/ゲノム/年と算出された。受信者動作特性解析により、アウトブレイク株と散発株を区別するための至適カットオフ値は 3 SNPs であることが示された。アウトブレイク株の菌株同一性を示す指標として、新たに≦3 SNPs/ゲノムという疫学的閾値を得た。[蒲地一成、小出健太郎、大塚菜緒、後藤雅貴]

3. 近年の百日咳菌流行株が持つ *ptxP* のアレル型の解析

百日咳菌の検出に使用される LAMP 法は、百日咳毒

素遺伝子のプロモーター領域である *ptxP* を標的部位とする。現行の LAMP 法が近年の百日咳菌流行株の検出に使用できるかを明らかにするために、百日咳菌流行株が持つ *ptxP* の配列を調べた。2015 年から 2020 年の間に日本国内において百日咳患者より分離された 81 種類の百日咳菌の全ゲノムシークエンスデータを、CLC Genomics Workbench を用いて解析した。その結果、*ptxP* のアレル型は 81 菌株中 11 菌株が *ptxP1* 型、70 菌株が *ptxP3* 型であった。以上の結果より、現行の LAMP 法の標的部位に新たな変異をもつ百日咳菌は検出されず、現行の LAMP 法によって近年の百日咳菌流行株を検出できることが示唆された。[後藤雅貴、蒲地一成]

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

2022 年 4 月から 2023 年 2 月の間、10 道県にて収集された成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症由来菌株 33 株を解析した。莢膜型別解析の結果、29 株（88%）が non-typable *H. influenzae*（NTHi）であり、残りの 3 株は莢膜型 f 型、1 株が e 型であった。β-lactamase 産生菌株は 2 株（6.1%）であった。薬剤感受性は測定を行った 28 株のうち、β-lactamase 産生菌株 2 株を含む 16 株（57.1%）がアンピシリン耐性（低感受性含む）を示した。また 21 株について、ゲノム解析を行い、過去に報告された日本の分離株のゲノム情報と合わせて系統樹を作成したところ、分離株は大きく 5 つの Clade に分類された。[久保田眞由美、林原絵美子、明田幸宏（細菌第一部）]

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。2022-2023 年 3 月は、11 症例（髄膜炎 1 症例、非髄膜炎 10 症例）から分離された 11 株株中、1 株が莢膜型 e 型（Hie）、1 株が f 型（Hif）で、他の 9 株は、Non-typable *H. influenzae* であった。2020-2021 年に分離されていた a 型（Hia）は、この期間中、分離されなかった。薬剤感受性試験結果は、感性株の割合として Ampicillin 感性株が 27%、Meropenem 感性株が 64%, Cefotaxime, Ceftriaxone 感性株が 100%であった。[佐々木裕子、久保田眞由美、林原絵美子、菅秀（国立病院機構三重病院）]

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が、COVID-19 パンデミックの影響によって、マイコプラズマ肺炎の発生が非常に少なく、分離株は得られなかった。過去の分離株について、ゲノム解析による遺伝子型別法の改良を行うとともに、より精度の高い系統分析を行った。

[山崎勉（若葉こどもクリニック）、大屋日登美、陳内理生（神奈川県衛生研究所）、見理 剛]

IV. バルトネラ菌に関する研究

大阪市西成区路上生活者に着目し、服に付着したコロモ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、伊澤晴彦、沢辺京子、小林睦生（昆虫医科学部）、沢辺京子（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

これまでに収集した *C. ulcerans* 117 菌株について、全ゲノム解析を行なった。その多くは二つの MLST タイプを示し、そのうちの 1 つのタイプは国外での報告が稀なタイプであることが判明した。現在、毒素遺伝子などについて解析を継続中である。[木村美幸、岩城正昭：関塚剛史、黒田誠（病原体ゲノム解析研究センター）]

2. 2 つのジフテリア毒素遺伝子を有する *C. ulcerans* の解析

ヒト症例（島根県）から分離された *C. ulcerans*1 菌株のゲノム解析を行ったところ、2 つのジフテリア毒素遺伝子を保有することが判明した。このような例は世界で初めてであった。[木村美幸、岩城正昭：関塚剛史、黒田誠（病原体ゲノム解析研究センター）、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）]

3. カニクイザルのジフテリア抗体保有状況の解析

C. ulcerans はジフテリア毒素を産生する人獣共通感染症菌である。実験用カニクイザルの一部は *C. ulcerans* を保菌していることが知られている。感染研に過去に入荷したカニクイザルの感染状況を調べるために、1961 年以降に感染研に入荷した 384 頭のカニクイザルの保存血清について、ジフテリア毒素に対する抗毒素価を調べたところ 141 頭が陽性と判定された。これが感染の既往を示すものであるかどうか検討中である。[木村美幸、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）]

4. *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。現在、*C. ulcerans* と *C. diphtheriae* の鑑別および毒素遺伝子の有無の判別のため、LAMP 法による迅速診断法の開発を行っている。[木村美幸、岩城正昭、妹尾充敏]

VI. 破傷風に関する研究

1. 破傷風毒素の *in vitro* 検出法の開発

動物愛護の観点などから品質管理試験を含む動物実験の 3Rs：Reduction（動物数の削減）、Refinement（苦痛の軽減）、Replacement（代替法への移行）が強く求められている。本研究では、破傷風毒素無毒化試験の代替法として、蛍光共鳴エネルギー移動法 (FRET)を用いた破傷風毒素（TeNT）活性の *in vitro* 測定系の開発を進めている。本年度は基質蛋白質(CFP-VAMP2-Venus)を構築し、TeNT を作用させることで 2 つの断片を生じ、FRET が消失することを確認した。[金玄、妹尾充敏]

VII. ボツリヌス症に関する研究

1. ボツリヌス毒素の新規 *in vitro* 検出系の開発

ボツリヌス毒素を高感度に検出する *in vitro* 検出系の開発を進めている。本年度はボツリヌス毒素の標的分子である SNARE タンパク質を含む融合タンパク質を作製した。本融合タンパク質はボツリヌス毒素によって切断され、設計どおりのサイズの断片が生じることを確認した。 [油谷雅広、見理剛、妹尾充敏]

2. ベトナム・ハノイでの乳児ボツリヌス症

ハノイにおいて、これまでに乳児ボツリヌス症は一例も報告されていない。本年度、ハノイで乳児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、ハノイにおける乳児ボツリヌス症について、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* 培養法の改良

C. difficile は難培養細菌と言われており、適切な培地が入手できない場合は糞便から単離することは困難であることから、培養法の改良を試みている。本年度、純培養した細菌において、選択性および増殖性の高い方法を見出した。 [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

抗結核薬であるイソニアジド (INH) に対する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、INH 活性化酵素である KatG 上の新規アミノ酸変異と INH 耐性との関連について解析を進めている。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 27 種類の KatG 変異体を大腸菌内で組換え体として発現させて精製を行い、その酵素活性を測定した。その結果、8 種類の変異体では酵素活性が顕著に低下していたことから、この変異体における KatG 上の新規アミノ酸変異が INH 耐性に関わっていることが示唆された。 [森茂太郎、Ruwen Jou (Taiwan CDC)]

2. 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 6 品目の化合物を新規抗結核薬のリード化合物として見出しており、本年度はリード化合物の標的部位について解析を進めた。スクリーニングによってリード化合物に対して低感受性となる株を取得してゲノム解析を行なったところ、一部の株では細胞壁を構成しているタンパク質に変異が認められた。このことから、一部のリード化合物は結核菌の細胞壁を標的としていることが示唆された。 [森茂太郎]

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 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い、*H. suis* 特異的に発現変動する因子を同定した。また *H. suis* 感染マウスの胃粘膜病態を *H. pylori* 感染マウスと比較し、感染4か月では *H. suis* は *H. pylori* に比較し、主細胞マーカーである GS-II の上昇や壁細胞マーカーである H,K-ATPase の減少が顕著であることを見出した。また *H. suis* の菌株間の病原性の違いに着目し、臨床分離株を用いて AGS 細胞に対する Caspase3/7 誘導活性を測定した結果、Caspase3/7 誘導活性の高い臨床分離株を見出した。[林原絵美子、青木沙恵、松井英則、森茂太郎、鈴木仁人（薬剤耐性研究センター）]

2. Non-*H. pylori Helicobacter* 感染に関する臨床研究

H. suis の血清中抗体価測定法を開発し、報告した。感度 100%、特異度 92.5%で *H. suis* 感染を診断できる方法であり、臨床応用が期待される。これまでにヒト胃に感染する NHPH

として最も主要な菌種である *H. suis* のヒト胃からの分離培養に成功したが、本年は *H. suis* 以外の NHPH として猫を自然宿主とする *H. ailurogastricus* のヒト胃からの分離培養に成功した。患者は猫を飼育している難治性胃潰瘍患者であった。日本ヘリコバクター学会と AMED 研究班の共同で NHPH に関する多施設臨床研究を開始しており、健診および保険診療で内視鏡検査を受けた患者について、胃液と血清を用いた感染調査をっている。NHPH 陽性が確認された場合には、菌を分離し、特定臨床研究で除菌治療を行い除菌による病態消褪効果を検証していく。[林原絵美子、松井英則、鈴木仁人（薬剤耐性研究センター）、柴山恵吾（名古屋大学）、徳永健吾（杏林大学）、鈴木秀和（東海大学）]

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、接着因子として機能していることをノックアウト株を用いた細胞感染実験および動物実験で明らかにし論文投稿中である。Reviewer からの指摘で再度動物実験を行い、1 回目の感染実験と同様に、HcaA 欠損株において感染初期の定着菌数に有意な減少が認められた。 [青木沙恵、林原絵美子、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。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解析した結果、環境応答に関連する遺伝子が多く、PT 化修飾標的配列を CDS 内に複数保有していた。[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

1. *B. pseudomallei* スクリーニング法の検討

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検討を引き続き行い、従来 *B. pseudomallei* とされていた株が、*B. pseudomallei* ではないことをスクリーニング法で明らかにした。現在この方法は *B. pseudomallei* の同定検査に併用している。[堀野敦子]

2. *B. pseudomallei* のゲノム解析

B. pseudmallei は特定病原体のため、type strain 株の輸入ができない。このため、現在検査ならびに研究では我々が同定した臨床分離株である *B. pseudomallei* を陽性対照として使用している。この株のゲノム解析を実施した。[堀野敦子、森茂太郎]

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（デンカ EIA）の市販化に向け、最終調整を行った。 [妹尾充敏、岩城正昭]

レファレンス業務

1. インフルエンザ菌の莢膜遺伝子型別用コントロール DNA の供与

インフルエンザ菌の莢膜型について PCR 法で調べるための陽性コントロール DNA を地方衛生研究所 1 施設に供与した。[久保田眞由美、林原絵美子]

2. 肺炎マイコプラズマの同定のための陽性コントロール DNA の供与

肺炎マイコプラズマを PCR 法で調べるための陽性コントロール DNA を地方衛生研究所1施設に供与した。[林原絵美子、見理 剛]

3. ジフテリア毒素遺伝子検出用陽性コントロールの供与

質量分析計などで *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などに供与した。[妹尾充敏]

4. ジフテリアおよびジフテリア類似疾患についての教育講演

令和 4 年度地域保健総合推進事業関東甲信静ブロック専門家会議において、ジフテリアおよびジフテリア類似疾患について、教育講演を行なった。[妹尾充敏]

5. 希少感染症診断技術研修会

1）コリネバクテリウム・ウルセランス感染症　[妹尾充敏]

2）肺炎マイコプラズマ　[見理 剛]

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、林原絵美子、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として ELISA 法を開発した。品質管理法としての普及を目指し、国内各製造所との共同実

験によるバリデーションを行うための調整を行っている。 [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
ウサギを用いて行うジフテリアトキソイド無毒化試験の代替法として、Vero 細胞を用いた方法の開発を試みている。ジフテリア毒素を用いた検討により、ウサギ法に比べ、Vero 細胞法は感度が約 10 倍高いことが示された。[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 4 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. 11 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、森茂太郎、持田恵子、久保田眞由美]

3. 承認前検査
(1) 5 混ワクチンの承認前検査
一般財団法人阪大微生物病研究会および KM バイオロジクス株式会社より承認申請された 5 混ワクチンについて、承認前検査を行った[林原絵美子、久保田眞由美、佐々木裕子、蒲地一成、大塚菜緒、小出健太郎、後藤雅貴、妹尾充敏、金玄、油谷雅広、岩城正昭、見理 剛、そのほか 5 混ワクチン WG メンバー]

(2) ワクチン等の承認前検査の無菌試験について
メーカーより承認申請された 6 件のワクチン等の承認前検査について無菌試験(書類審査)を担当した。[佐々木裕子、林原絵美子、見理 剛]

国際協力関係業務

I. WHO 関係

生物学的製剤のロットリリースにおける実験動物 3Rs の WHO ガイドライン制定に向けたワーキンググループ(英国 National Centre for the Replacement Refinement & Reduction of Animals in Research (NC3Rs)主導)に参加して活動を行なっている。本年度は、国際オンラインシンポジウム" Implementing the 3Rs in WHO guidelines – understanding the impact on quality control and batch release testing of biologicals in Asia" (2022.4.28)の Steering Committee の一員として運営に携わった。 [岩城正昭]

II. Institute of Biological Products (IBP) との協力

IBP(タイ) が主催した BCG 力価試験における ATP 測定法の精度管理に関する検討会に参加した。[堀野敦子、森茂太郎]

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

今年度は希望がなかったことから、ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会は開催しなかった。[妹尾充敏、油谷雅広、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(2022 年 5 月 24 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(5 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) Koide K, Yamaguchi T, Katsukawa C, Otsuka N, Kenri T, Kamachi K. Complete Genome Sequence of a Macrolide-Resistant *Bordetella pertussis* Isolated in Japan. Microbiol Resour Announc. 2022 Oct 20;11(10):e0071822.

2) Koide K, Yao S, Chiang CS, Thuy PTB, Nga DTT, Huong DT, Dien TM, Vichit O, Vutthikol Y, Sovannara S, Samnang C, Takayama I, Ainai A, Nakajima N, Otsuka N, Kamachi K, Saitoh A. Genotyping and macrolide-resistant mutation of *Bordetella pertussis* in East and South-East Asia. J Glob Antimicrob Resist. 2022 Dec;31:263-269.

3) Sasaki T, Matsuoka M, Sawabe K, Isawa H, Shibayama K, Kobayashi M. Detection of *Bartonella quintana* (Hyphomicrobiales: Bartonellaceae) Among Day Laborers in Osaka, Japan, 2009-2010. J Med Entomol. Mar 6;60(2):408-411, 2023.

4) Hachisu Y, Tamura K, Murakami K, Fujita J, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Kubota T, Oshima K, Maruyama T, Kasahara K, Nishi J, Abe S, Nakamura M, Kubota M, Hirai S, Ishioka T, Ikenoue C, Fukusumi M, Sunagawa T, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IHD Study Group. Invasive *Haemophilus influenzae* disease among adults in Japan during 2014-2018. Infection. Jul 28. 2022.

5) Matsui H, Rimbara E, Suzuki M, Tokunaga K, Suzuki H, Sano M, Ueda T, Tsugawa H, Nanjo S, Takeda A, Sasaki M, Terao S, Suda T, Aoki S, Shibayama K, Ota H, Mabe K. Development of serological assays to identify *Helicobacter suis* and *H. pylori* infections. iScience. Mar 29;26(4):106522. 2023.

6) Sano M, Rimbara E, Suzuki M, Matsui H, Hirai M, Aoki S, Kenri T, Shibayama K, Suzuki H. *Helicobacter ailurogastricus* in Patient with Multiple Refractory Gastric Ulcers, Japan. Emerg Infect Dis. Apr;29(4):833-835. 2023.

7) Saito J, Rimbara E, Inaguma S, Hasegawa C, Kamiya S, Mizuno A, Sone Y, Ogawa T, Numata Y, Takahashi S, Asano M. Determining Infected Aortic Aneurysm Treatment Using Focused Detection of *Helicobacter cinaedi.* Emerg Infect Dis. Jul;28(7):1494-1498. 2022.

8) Kenri T. Genetic Manipulation of *Mycoplasma pneumoniae*. Methods Mol Biol. 2646:347-357.2023.

9) Kim H, Mori S, Kenri T, Suzuki Y. Molecular characterization of *Mycobacterium ulcerans* DNA gyrase and identification of mutations reducing susceptibility to quinolones *in vitro*. Antimicrob Agents Chemother. 2022. 19;66(4):e0190221.

10) Kitamura N, Hoan TT, Do HM, Dao TA, Le LT, Le TTT, Doan TTT, Chau TN, Dinh HT, Iwaki M, Senoh M, Efstratiou A, Ho NM, Pham DM, Dang DA, Toizumi M, Fine P, Do HT, Yoshida LM. Seroepidemiology and Carriage of Diphtheria in Epidemic-Prone Area and Implications for Vaccination Policy, Vietnam. Emerg Infect Dis. 2023 Jan;29(1):70-80.

11) Nga TT, Hoang LH, Trang LT, Tram NT, Yen PB, Trung NT, Giang NTH, Duong DTT, Tuan TA, Tho BT, Morita M, Kenri T, Senoh M. First confirmed case of infant botulism caused by *Clostridium botulinum* type A(B) in a 10-month-old infant in Hanoi, Vietnam. IJID Reg. 2022 Aug 18;5:18-20.

2. 和文発表

1) 林原絵美子 ヒトに感染する *Helicobacter* 属菌について. 日本臨床微生物学会雑誌、 33:1-11. 2022.

2) 林原絵美子 Helicobacter Year Book 2022- *Helicobacter* 研究はここまで進展した- *H. pylori* 以外の *Helicobacter* 属細菌の新知見. Helicobacter Research 26(2): 175-180. 2022.

3) 徳永健吾、林原絵美子、柴山恵吾、鈴木仁人、松井英則、太田浩良、井田陽介、三好佐和子、岡本晋、楠原光謹、大野亜希子、久松理一、大崎敬子胃 MALT リンパ腫とNon-*Helicobacter pylori Helicobacter* の関連. 日本ヘリコバクター学会誌、24(2): 154-159. 2023.

4) 徳永健吾、大野亜希子、井田陽介、三好佐和子、神保陽子、林原絵美子、松井英則、柴山恵吾、鈴木仁人、大崎敬子、太田浩良、二階雪野、長濱清隆、柴原純二、岡本晋、久松理一 Non-*H. pylori Helicobacter* 胃炎と周辺疾患. 除菌にて完全寛解した *Helicobacter suis* 感染胃 MALT リンパ腫の 1 例. 胃と腸、58(1): 87-94. 2023.

5) 間部克裕、津田桃子、久保公利、井上和彦、春間賢、加藤元嗣、九嶋亮治、渡辺英伸、林原絵美子、松井英則 Non-*H. pylori Helicobacter* 胃炎と周辺疾患. NHPH 胃炎および関連疾患の内視鏡所見. 胃と腸. 58(1): 53-60. 2023.

6) 松井英則、林原絵美子、鈴木仁人、徳永健吾 ヘリコバクター・スイス感染とその対策. 細胞、54(10): 578-582. 2022.

7) 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. 日本ヘリコバクター学会誌、24(1): 2-9. 2022.

8) 林原絵美子 話題の感染症 ヒト胃に感染する病原細菌 *Helicobacter suis* について. Modern Media、 68(4): 105-113. 2022.

9) 徳永健吾、林原絵美子、柴山恵吾、鈴木仁人、松井英則、井田陽介、三好佐和子、岡本晋、楠原光謹、大野亜希子、久松理一、大崎敬子 Helicobacter Topics!-「旬の Helicobacter」を知り、驚き、理解を深め、楽しむ-non-*Helicobacter pylori Helicobacters*(NHPH)感染症のトピックス Helicobacter Research. 26(1): 62-65. 2022.

10) 金玄（Part 1）DNA gyrase could be a crucial regulatory factor for growth and survival of *Mycobacterium leprae.* 日本ハンセン病学会雑誌. 2022. 91(2):51-53.

11) 金 玄 （ Part 2 ） Molecular characterization of *Mycobacterium ulcerans* DNA gyrase and identification of mutations reducing susceptibility to quinolones *in vitro*. 日本ハンセン病学会雑誌. 2022. 91(2):55-57.

12) 吉盛奈津美、藤本裕子、今井清隆、一幡結、長谷川香織、具芳明、妹尾充敏、加藤はる PCR-ribotype 027 株による *Clostridioides difficile* 感染症アウトブレイクの経験. 日本環境感染学会誌, 2023. 38(3):90-98.

13) 堀野敦子 類鼻疽菌、鼻疽菌 臨床と微生物 Vol.49 No5 53−56 2022

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Rimbara E, Isolation and characterization of non-*Helicobacter pylori Helicobacter* species infecting human stomach. The 21st International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and Related Organisms. 2022, online.

2） Kamachi K. Molecular epidemiology of macrolide-resistant *Bordetella pertussis* in Asia. The 19th Taiwan-Japan Symposium. 2022, online.

2. 国内学会

1) 小出健太郎、内谷友美、山口貴弘、大塚菜緒、後藤雅貴、見理 剛、蒲地一成 Comparative Genomic Analysis of Macrolide Resistant *Bordetella pertussis* Isolated in Japan. 第 96 回日本細菌学会総会、姫路、2023 年 3 月

2) Rimbara E. Genomic and virulence characteristics of non-*Helicobacter pylori Helicobacter* infecting the human stomach. 日韓 *H. pylori* ジョイント・シンポジウム、2022 年 6 月、オンライン開催

3) 青木沙恵、森 茂太郎、松井英則、柴山恵吾、見理剛、林原絵美子 Characterization of novel autotransporter protein HcaA in *Helicobacter cinaedi.* 第 96 回日本細菌学会総会、2023 年 3 月、姫路

4) Matsui H, Rimbara E, Shibayama K, Suzuki M. The world's first simultaneous diagnostic approach of *H. suis* and *H. pylori* infection. 第 96 回日本細菌学会総会、2023 年 3 月、姫路

5) 金玄 らい菌及び結核菌由来 DNA ジャイレースの性状解析. 第 95 回日本ハンセン病学会・総会. 2022 年 6 月. 東京.

6) 金玄 *M. ulcerans* DNA ジャイレースにおけるキノロン耐性への影響. 第 95 回日本ハンセン病学会・総会. 2022 年 6 月. 東京.

7) 朴鐘勲、山口智之、会津（大内）勇樹、小出健太郎、Ruttana Pachanon、Joseph Yamweka Chizimu、森茂太郎、金玄、向井徹、中島千絵、鈴木定彦 新たな置換基を 1 位に保有するキノロン系抗菌薬とらい菌 DNA ジャイレースの相互作用. 第 95 回日本ハンセン病学会・総会. 2022 年 6 月. 東京.

8) 妹尾充敏 ボツリヌス症 -行政の観点から-. 日本防菌防黴学会第 49 回年次大会. 2022 年 9 月. 東京.

9) 妹尾充敏 毒素性細菌感染症の抗毒素製剤とその国際的需給体制の状況 その 1. 日本の抗毒素製剤の必要性を論じる会. 2022 年 10 月. 熊本保健科学大学およびオンライン.

10) 岩城正昭 毒素性細菌感染症の抗毒素製剤とその国際的需給体制の状況 その 2. 日本の抗毒素製剤の必要性を論じる会. 2022 年 10 月. 熊本保健科学大学およびオンライン.

11) 金玄、油谷雅広、見理 剛、妹尾充敏 破傷風毒素の *in vitro* 検出法の開発. 第 96 回日本細菌学会. 2023 年 3 月. 兵庫.

12) 妹尾充敏、岩城正昭、山本明彦、嶋崎典子、見理 剛 ジフテリアトキソイド無毒化試験の *in vitro* 法の開発. 第 96 回日本細菌学会. 2023 年 3 月. 兵庫.

13) Masahiro Yutani, Takashi Kikuchi, Masatomo Morita, Masaaki Iwaki, Tsuyoshi Kenri, Mitsutoshi Senoh. The first report of nontoxgenic tox-bearing *Corynebacterium rouxii.* 第 96 回日本細菌学会. 2023 年 3 月. 兵庫.

14) 木村美幸、岩城正昭、山本明彦、見理 剛、妹尾充敏 Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法による *Corynebacterium ulcerans* 迅速検出法の開発. 第 96 回日本細菌学会. 2023 年 3 月. 兵庫.

15) 森 茂太郎 新規抗結核薬の開発に挑む −標的タンパク質から攻めるか化合物から攻めるか−. 第 66 回日本薬学会関東支部大会、口頭、2022 年 9 月. 神奈川.

16) 堀野敦子. 類鼻疽・鼻疽の現状と問題点. 第 9 回バイオセーフティーシンポジウム、口頭、2022 年 9 月. 茨城.

3. その他（紀要・ホームページ等）

1) 山本明彦、岩城正昭、木村美幸、妹尾充敏、見理 剛
コリネバクテリウム・ウルセランス感染症の発生状況について. 2023. 国立感染症研究所・厚生労働省健康局結核感染症課発行 病原微生物検出情報 Infectious Agent Surveillance Report (IASR). 44:25-27.

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、アニサキス症、肺吸虫症などの食品由来寄生蠕虫症、ならびにエキノコックス症など動物由来寄生蠕虫症を対象とし、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。エキノコックス症に関しては、本州における蔓延状況を明らかにするため、いくつかの現地調査を行った。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、今後問題となりうる、海外からの流入が予測される薬剤耐性膣トリコモナスについても研究に着手した。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。

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。最近の取り組みとして、アニサキスアレルギーモデルをマウスで確立した。

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、客員研究員として杉山広、野崎智義、山﨑浩、山本徳栄、大前比呂志、荒井俊夫、協力研究員として川島亮、Sanjib Kumar Sardar、森稔幸、有末伸子、川合覚、岡本宗裕、吉冨徹、林恭子、花館有希、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、横田伸一、研究生・実習生として、川本亮、村上正樹が在籍し、研究等に従事した。任期付き研究員として荒木球沙、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小林正規、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、立石祐樹、関澤秀斗、吉村比呂、高木綾湖が在籍し、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、保険適用の抗原検出キットが利用可能になったものの依然として増加の傾向はみられない。この問題を打開するため、新たに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保険採用予定の ELISA による抗体検査法の評価を進めている。また赤痢アメーバを含む消化管原虫類の検査について、一般検査室で導入可能な蛍光を利用した高感度検査法（蛍光抗体法、蛍光染色法）の有用性評価も進めている。

[八木田健司、下河原理江子、渡辺恒二（国立国際医療研究センター）]

(2) 河川水からの高濃度なクリプトスポリジウムの検出事例

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。疑い粒子が見つかっても、クリプトスポリジウム等と判定せず、見逃される傾向にあるかもしれない。ある冬季の河川水において、蛍光抗体で染色された粒子が多数認められた。その粒子は完全な状態ではなく壊れたものが多かったので、クリプトスポリジウムとの判断は躊躇された。逆転写 RT-PCR から Nested-PCR を経て、ブタで報告のある *Cryptosporidium suis* の配列が得られた。疑い粒子の判断に苦慮することがあれば、各種相談や別の検査で補うことが大切と考えられた。

[泉山信司、増田貴則、島崎大（国立保健医療科学院）、鎌田智子（神奈川県内広域水道企業団浄水部）、北沢和（川崎市上下水道局）、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（県立広島大学生物資源科学部）、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）、武藤千恵子、梅津萌子（東京都健康安全研究センター薬事環境科学部）、小久保敦啓（（株）江東微生物研究所）、小澤克行（（一財）千葉県薬剤師会検査センター）]

(3) ランブル鞭毛虫から検出された新規の RNA ウイルス様配列

ランブル鞭毛虫からは、これまでに *Giardia lamblia* virus（GLV）と *Giardia duodenalis* RNA virus-2(GdRV-2)の 2 種類の共生ウイルスが報告されている。本研究では、長鎖 dsRNA の完全長シーケンスを得る手法である Fragmented and adaptor-ligated dsRNA sequencing (FLDS)を用いて、国内分離株および ATCC 由来のランブル鞭毛虫内に存在する新規原虫ウイルスの探索を試みた。9 株のランブル鞭毛虫から全核酸を抽出し、セルロースカラムに dsRNA を吸着・単離し、電気泳動法により ISE 株と UPV1285 株で長鎖 dsRNA を観察した。FLDS 法により全長配列を決定し、ISE 株から 1 本、UPV1285 株から 4 本の新規ウイルスゲノム分節様配列を得た。ISE 株由来の配列は全長約 6 Kbp、キャプシドタンパクと RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）の 2 つの ORF を持つ Totiviridae 科と類似したゲノム構造であった。UPV1285 株から検出された配列には、ISE 株由来のゲノム分節様配列に類似したものが 1 本、RdRp と推定される ORF のみを有す構造が 2 本の他、サテライト RNA の可能性がある約 700 bp の構造 1 本が含まれた。ランブル鞭毛虫には、GLV と GdRV-2 以外にも多様な RNA ウイルスが存在することが示唆された。

[風間真（長崎大学）、泉山信司、浦山俊一（筑波大学）、高木善弘、布浦拓郎（海洋研究開発機構）、七戸新太郎（大阪大学）]

(4) 公衆浴場の衛生管理の推進のための研究 1

公衆浴場におけるレジオネラ属菌や自由生活性アメーバ等の病原性微生物による汚染に対応し、衛生管理を推進するため、ア. 消毒洗浄、イ. 迅速検査、ウ. 保健所衛生部局との連携の研究を行った。

ア. 消毒洗浄

1：有機物を含む温泉利用施設の協力を得て、モノクロラミン消毒を行った。レジオネラ属菌を抑制することができた一方で、従属栄養細菌数や、16S rRNA 遺伝子コピー数の増加が確認された。菌叢解析の結果、*Methylococcus capsulatus*、*Thiobacillus* 属菌、*Immundisolibacter* 属菌の増加が確認された。バイオフィルム対策として、洗浄が必要と考えられた。2：高アルカリ温泉水（pH9.6）を用いて、遊離塩素とモノクロラミンの消毒下における消毒効果を比較した。*Mycobacterium phlei* と *Bacillus subtilis* の消毒耐性は、ほぼ同程度であった。これ

らの 1-Log 不活化に必要なモノクロラミンの CT 値（濃度×時間）がおよそ 250 mg/L・min に対し、遊離塩素は 2,000 mg/L・min となり、モノクロラミンの方が遊離塩素よりも消毒効果が高かった。3：遊離塩素によるレジオネラ不活化試験の結果、高 pH で消毒効果が低いことを改めて確認した。汚染が検出された医療機関は水道水の pH が高く、塩素消毒の効果不足が示唆された。4：電解オゾン水（0.8mg/L）を循環式ろ過器の有効容量（200L）となるように供給し消毒した結果、逆洗水中のレジオネラは、途中 1 回検出された以外は、約 10 ヶ月間継続して不検出となった。逆洗前の循環式ろ過器へ電解オゾン水を毎日供給する方法は、設備が単純で操作が簡易であった。

イ. 迅速検査法

1：フローサイトメトリー法等の非培養検査の結果を、衛生管理に反映する方法を整備した。消毒が不完全と判定された循環系に省力化配管洗浄技術を適用し、洗浄後はレジオネラを不検出にできた。別の施設では丁寧な対話により汚染源を特定し、故障への対応、盲管の撤去など、営業施設自身による適切な判断と処置につなげることができた。2：迅速・簡便なモバイル型 qPCR 装置を使用した遺伝子検査法は、プロトコルを改善することで、LAMP（Loop-mediated isothermal amplification）法と同等の感度・特異度を示した。

ウ. 保健所、衛生部局による監視指導の実態把握と連携

1：自治体（2 県、1 市）の衛生部局あるいは保健所職員を対象に、オンラインヒアリングを行った。立ち入り施設の検水がレジオネラ陽性になることがあり、その多くは低濃度であった。消毒や洗浄の不足といった問題に対して、徹底させる指導の方法が課題とされた。保健所職員や営業施設向けの研修、講習が実施されて、マニュアルも整備されていた。患者と施設の菌株の不一致、培養できないことも多くあった。保健所と衛生研究所との連携が取られていた。2：入浴施設の衛生管理の手引きの改定を目的に、ワーキンググループ（WG）と検討会を立ち上げて検討を行った。WG では浴槽水の塩素濃度の測定における問題点等を検討し、関連する Q&A の質問の作成を試みた。検討会では入浴施設において保健所が行う監視指導時に利用する調査票（確認調査票及び記録調査票）の検討を行い、確認調査票案を作成した。

[泉山信司、枝川亜希子（大阪健康安全基盤研究所）、金谷潤一（富山県衛生研究所）、黒木俊郎（岡山理科大学）、小坂浩司（国立保健医療科学院）、田栗利紹（長崎県環境保健研究センター）、中西典子（神戸市健康科学研究所）、森康則（三重県保健環境研究所）、栁本恵太（山梨県衛生環境研究所）、淀谷雄亮（川崎市健康安全研究所）、前川純子（細菌第一部）]

2. 蠕虫症診断法・検出法の開発

(1)有鉤嚢虫症イムノクロマトキットの開発

イムノクロマト法を応用した血中抗体の検出を目的にした有鉤嚢虫症迅速診断キットは、昨年度までに開発したキットが単包虫症患者に 30%程度の割合で非特異的反応が認められることが課題であった。そこで、今年度は、単包虫症患者との非特異的反応を軽減させることを目的に、1）抗原を塗布するイムノクロマト用 device のブロッキング処理の有無、2）単包虫症の血清診断に用いられる Antigen B1 と Antigen B2 と呼ばれる単包虫抗原の吸収剤として効果の有無、計 4 つの組み合せについて比較検討した。評価には健常人プール血清（陰性対照、n=1）、有鉤嚢虫症患者血清（陽性対照、n=3）、それに単包虫症患者（n=24）を用いた。その結果、いずれの組合せにおいても結果は基本的に同じで、単包虫症 24 例中 8 例（33%）では反応強度が 0.5～2 と低レベルではあるが陽性と判定され、device のブロッキングや吸収剤添加の著明な効果は認められなかった。単包虫症の中には一定の割合で非特異的反応を示すものがあると考えられ、最終的にはブロッキング処理無し、吸収剤添加無し仕様のキットを完成させることができた。

[山﨑浩、森嶋康之、杉山広]

(2)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を分離した。これは日本での由来の明らかな初の分離報告である。確立できた分離株の全ゲノム配列を決定し、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。この原因を究明するため、既知の病原因子遺伝子を詳細に解析したところ、ROP16 遺伝子にフレームシフト変位が認められ、この変異がマウスに対する無毒化の原因である可能性が推定された。

[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. 動物園においてパルマワラビーの集団死を引きおこしたトキソプラズマの遺伝型解析

2021 年 5 月から 2022 年 6 月にかけてある動物園で飼育されていたパルマワラビー8 頭が死亡した。いずれの個体も全く臨床症状を示すことなく突然死亡しており、剖検を受けなかった 1 頭を除きすべての個体で肺全体に重度の血腫が認められた。病理学所見からトキソプラズマ感染が疑われ、保存検体に対して 18S rRNA を標的とした PCR を試みたところ、血液サンプル 6 検体中 2 検体、肺組織の 4 検体すべてにおいてトキソプラズマ陽性であった。そこでさらに詳細な解析を行うため、これらの検体中のトキソプラズマの遺伝型を解析した。まず肺組織の 4 検体から、先行研究と同じ 6 座位を PCR により増幅後、塩基配列を決定した。現在までに得られた塩基配列が完全に一致していることから、本件のワラビーに感染したトキソプラズマは同一のクローンである可能性が強く示唆された。また、これらの配列を既知の遺伝型と比較したところ、今回得られた配列は、世界的にも沖縄にしか認められていない独自の遺伝型 A17 である可能性が高いと考えられた。A17 にはマウスに対する病原性が強いものと弱いものとが混在しており、今回の遺伝子解析からは病原性の予測はできなかった。本件が同一のトキソプラズマクローンに由来する可能性から、現場近くには本遺伝型クローンが蔓延している可能性があり、近隣のノネコ等から原虫を分離し解析すればより詳細が判明する可能性が考えられた。

[川原史也、松崎素道、永宗喜三郎、渡辺祐策（みはまアニマルサービス）、宇根有美（岡山理科大学）]

(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では陽性率は 4.2%となった。産婦人科から単離された臨床単離株は、*in vitro* のメトロニダゾール感受性試験では全て感受性であった。国立国際医療センターとの共同研究で、難治療性トリコモナス患者からの検体の採取も開始した。

[中野由美子、梅木優子、下川周子、久枝一、小林正規、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、石金正裕（国立国際医療研究センター）]

2. 蠕虫症等の寄生虫症の分子疫学的研究・調査

(1)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監視する目的で 2015 年度より流行調査を実施している。2022

年度は陽性 3.7%であった。
[森嶋康之、杉山広、八木欣平(北海道大学)、塚田英晴(麻布大学)]

(2)愛知県におけるエキノコックス症コントロール法の検討

これまでの流行モニタリングの結果から、愛知県知多半島のエキノコックス流行には、その生活環が安定維持されるコアエリアと、生活環は存在しないが、宿主の移動等で陽性例が一時的に検出される伝播エリアが存在すると考えられた。そこで生活環への人為的介入によるコントロールを目的に、両エリアへの駆虫薬入りベイト剤の散布を検討した。終宿主動物の生息調査結果に基づいて散布候補地点を選定、自治体から各地点地権者に対して散布作業への使用伺いを送付し、地権者承諾の得られた地点から順次散布を開始した。
[森嶋康之、杉山広、塚田英晴(麻布大学)、八木欣平(北海道大学)]

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 による新興感染症であり、脳炎、角膜炎、消化器疾患等の原因となる、また全身性感染では臓器移植感染の原因となることも知られる。国内ではその実態は明らかではないが、これまで下痢症例より *Encephalitozoon* 、*Enterocytozoon* 、*Pleistophora* sp. また角膜炎症例より *Brachiola algerae* を検出しており、新たに本年度は国外では感染例の多い *Vittaforma corneae* の角膜感染国内第1例を検出した。国内での多様な Microsporidia 感染の実態が想定され、今後感染源、感染経路の解明を進める必要がある。
[八木田健司]

2. 自由生活性アメーバを利用した *Legionella longbeachae* 分離の試み

アカントアメーバ等いくつかの自由生活性アメーバはレジオネラ属菌の自然宿主となっている。人工培地での分離が難しい菌種を、アメーバ類を用いて生きたまま分離する方法は、実際の感染源調査で試みられている。今回、土壌が感染源と疑われた *L. longbeachae* 感染事例において、患者使用の土壌からの菌分離をアメーバ法で試みた。土壌試料からはアメーバ内増殖する菌が多数検出され、その中にはアメーバに致死的なものも存在した。菌とその細胞内増殖の形態また運動性からレジオネラ属菌のアメーバ感染の可能性が示された。しかし感染アメーバ由来の試料は BCYE α 培地培養および遺伝子検査では *L. longbeachae* 陰性で菌分離は不成功であった。
[八木田健司]

3. 赤痢アメーバの肝膿瘍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。肝膿瘍形成における病原性は *in vitro* 培養を長期間繰り返すとともに低下することが報告されており、どのような遺伝的要因により肝膿瘍形成が決定されるのかを探索した。まず、肝膿瘍株を限界希釈によりクローン化し、親株と同程度の肝膿瘍形成能を有するクローンを 3 株単離した。3 ヶ月ごとにハムスターの肝臓に接種を行った結果、2 クローンは 1 年間 *in vitro* 培養を行うと肝膿瘍形成能を失ったが、残りの 1 クローンは病原性を維持していた。今後、詳細なゲノム解析を行い、肝膿瘍形成とリンクした遺伝子を決定していく予定である。
[中野由美子、泉山信司、小林正規、柳川泰昭(国立国際医療研究センター)、渡辺恒二]

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(Fukumoto et al., 2021)。我々はさらにリクルート因子の探索を行った結果、新たに 2 種類のリクルート因子候補の同定に成功した。そこでこれらの因子のうちのひとつ PDIR についてノックアウト原虫の作成を試みたところ、本遺伝子は既報の 2 つのリクルート因子とは異なり、おそらく原虫の生存に必須である可能性が示唆された。この結果は Sidik ら(2016)の CRISPR スクリーニングの結果とよく一致していると思われた。現在 conditional なノックダウンの系を用いてさらなる解析を進めている。

[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（熊本大）、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評価系の確立

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）。さらにトロゴサイトーシス特異的に標的細胞の表面分子を取り込み、アメーバ表面に提示する cross-dress が報告されている。しかし分子基盤は明らかでない。そこで赤痢アメーバ cross-dress 評価方法を確立した。赤痢アメーバと CellTracker Orange で染色した Jurkat 細胞を共培養した後、透過処理を行わず、Jurkat 細胞の MHC class I (MHCI)分子の細胞外領域を認識するモノクローナル抗体で染色した。これをＦＡＣＳで解析した。細胞サイズ(FSC)と複雑性(SSC)から決定した赤痢アメーバ群に MHCI 弱陽性群が出現した。先行論文で示されたように、MHCI 弱陽性群は galactose の添加で有意に減少し mannose では阻害されなかった。以上よりこの細胞群が cross-dress 赤痢アメーバ群と考えられた。今後の解析に用いる。

[津久井久美子、柴田久美子、野崎智義（東京大学）]

イ. 赤痢アメーバにおいてマクロピノサイトーシスを制御する Rac の同定

赤痢アメーバの多様なエンドサイトーシス（ファゴサイトーシス、トロゴサイトーシス、マクロピノサイトーシス）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い、マクロピノサイトーシスに特異的に関与する Rac を同定した。この Rac の遺伝子発現抑制株は死細胞を取り込むファゴサイトーシス、生細胞をちぎり切るトロゴサイトーシス効率は変化しないものの、2μm カルボキシル化ビーズ、液体成分（デキストラン）の取り込みを有意に上昇させた。よってマクロピノサイトーシスを抑制する Rac であると考えられた。HA タグとの融合タンパク質は細胞膜ではなく細胞質または細胞内部の小胞上に存在した。エンドサイトーシスに直接関与する Rac は細胞膜で機能すると考えられることから、典型的な Rac とは異なり、細胞中心部に局在し、シグナル伝達に関与する可能性が考えられた。遺伝子発現抑制株のトランスクリプトーム解析やインタラクトーム解析を行い、シグナル伝達の実態を明らかにする。

[下山真怜（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 PTEN の解析

PTEN は、すべての真核生物において高度に保存されている脂質ホスファターゼである。PTEN を介したホスファチジルイノシトール(3,4,5)-3 リン酸[PtdIns(3,4,5)P_3]シグナル伝達の制御は、モデル生物では確立されているが、赤痢アメーバでは、未解明である。そこで、赤痢アメーバの主要な PTEN である EhPTEN1 の機能解析を行った。GFP-EhPTEN1 発現株のライブイメージングから、主に細胞質内に局在し、仮足や phago-, trogocytic cup の伸長端でより高い濃度を示した。さらに、ファゴサイトーシスおよびトロゴサイトーシスの定量的解析により、EhPTEN1 の過剰発現は両者を負に制御したが、EhPTEN1 遺伝子発現抑制株は逆の表現型となった。これらのデータは、EhPTEN1 がこれらの生物学的プロセスにおいて阻害的な作

用を持つことを示唆する。逆に、EhPTEN1 は赤痢アメーバの液相および受容体を介したエンドサイトーシスには正の制御因子として働いた。さらに、EhPTEN1 は赤痢アメーバの増殖と運動にも必要であることを示した。さらに組換え EhPTEN1 は $PtdIns(3,4,5)P_3$ へのホスファターゼ活性を示したことから、一連の表現型は、EhPTEN1 のホスファターゼ活性と関連している可能性が示唆された。以上より、EhPTEN1 は $PtdIns(3,4,5)P_3$ シグナルを介して、生体の増殖や病原性に重要な多様なエンドサイトーシスを制御していることが示された。
[Samia Kadri（東京大学）、津久井久美子、渡辺菜月（東京大学）、Gram Jeelani（東京大学）、野崎智義（東京大学）]

エ. 赤痢アメーバオートファジーの解析

これまで赤痢アメーバ Atg8 の遺伝子発現抑制により増殖、エンドサイトーシスの遅延、さらにエンドソームとファゴソームの酸性化の減少が起こることを報告してきた。そこで貪食における Atg8 の役割をより深く理解するため、野生型と Atg8 遺伝子発現抑制株(atg8-gs)株から単離したファゴソームの比較プロテオーム解析を行った。その結果、atg8-gs 株から分離したファゴソームでは、対照株と比較して、127 個のタンパク質が 1.5 倍以上減少、107 個のタンパク質が 1.5 倍以上増加していた。atg8-gs 株のファゴソームで存在量が減少した 127 個のタンパク質には、脂肪酸代謝、貪食、小胞体の恒常性に関連するタンパク質が含まれた。様々なリソソーム酵素とその受容体もまた、atg8-gs によってファゴソームから排除される傾向があり、Atg8 がファゴソームの酸性化と消化に関与するという結果と一致した。逆に、atg8-gs 株のファゴソームで存在量が増加した 107 個のタンパク質には、リボソーム関連タンパク質と metabolite interconversion enzymes が含まれていた。さらに、adenylyl cyclase-associated protein や細胞膜カルシウムポンプなど、atg8-gs 株で貪食胞から排除されたタンパク質の局在を検討したところ、貪食胞またはその近傍に局在しており、Atg8 依存的なメカニズムでファゴソームやトロゴソームにリクルートされることが示唆された。以上より *E. histolytica* ファゴソーム／トロゴソーム生合成の Atg8 依存的制御ネットワーク解明に向けたファゴソームプロテオームの基盤を提供した。
[津久井久美子、柴田久美子、野崎智義（東京大学）]

オ. ロングリード rDNA アンプリコンシーケンスを用いたヒト腸内真核生物叢の網羅的同定法の確立

ヒトの腸内真核生物叢解析を目指し、網羅的同定法の確立を試みた。beads beating 法により 2 種類の寄生虫陽性便検体から DNA を抽出し、真核生物特異的な rDNA オペロンに対する primer (forward 14 種類, reverse 8 種類)で PCR を行った。3-5 kb の増幅産物について Nanopore シーケンサーで配列解析を行った。得られた sequence reads を 18S rRNA データベース(SILVA)に対して BLASTN 検索し、真核生物種を同定した。計 65 種類の primer set を用い、特に増幅効率の高かった 14 サンプル(12 primer set)についてシーケンスを行った。品質チェック (quality score ≥ 15)、BLASTN (e value < e^-200, alignment length ≥ 1000)の閾値を最適化し、Blastocystis sp. subtype 1 などの非病原性真核生物や Giardia intestinalis などの病原性真核生物を含む、計 9 種類の真核生物種を検出した。今後独自に作成した真核生物ゲノムの情報を用い、より PCR bias の少ない primer set の作成を目指す。
[谷口傑（東京大学）、渡邊菜月（東京大学）、川野哲郎（東京大学）、高安伶奈（東京大学・理研）、津久井久美子、須田亙（理研）、野崎智義（東京大学）]

カ. 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。ウルソール酸耐性変異を同定するために、独立に作成したミューテーター株から耐性株の作成と、耐性クローン株の単離を行った。その結果、二重変異を発現させたミューテーターでは、138 週間変異型 DNA 複製酵素を発現させることが必要であった。さらに強いウルソール酸耐性クローンは、三重変異を発現させたミューテーターから 94 週間 DNA 複製酵素を

発現させることが必要であったことから、三重変異を発現するミューテーターはウルソール酸耐性変異の作出に適していることがわかった。

[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)]

キ. 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。また、赤痢アメーバ内でのovalicin類似化合物fumaillinの標的を同定するために、ビオチン化fumagillinを用いてプルダウン実験を行った。その結果、メチオニンアミノペプチダーゼEhMetAP2とフォスソリパーゼPLAが質量解析によって単離された。Fumagillinの感受性はEhMetAP2の発現レベルに依存しており、PLAの発現レベルを変化させても感受性には変化を示さなかった。よって、赤痢アメーバのfumagillin標的はMetAP2であることが示された。

[中野由美子、梅木優子、中曽根英子、柴田哲男(名古屋工業大)、柘植聡志、大村智、塩見和朗(北里大)、中野賢太郎(筑波大)、森美穂子(東京大)、渡辺菜月、野崎智義]

(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たため、これらの三次元構造解析を実施した。その結果、各オルガネラの三次元構造を得ることができ、明確な分配様式を観察することができた。今後、各オルガネラの経時的な観察などを検討する。

[案浦健、荒木球沙、梅木優子、荒井絢子、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、さらなる条件検討や基質を同定するために新たなアッセイ系の構築を試みる。

[案浦健、荒木球沙、梅木優子、長谷川早悠里、荒井絢子、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。本原虫を用いた詳細な観察を、*in vitro* あるいは *ex vivo* において実施し、また定量化解析を実施いたところ、非常に良好な結果が得られた。今後、本原虫株を用いた更なる遺伝子改変を試みることで、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、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、これらのマラリア原虫の H3 および H3.3 の生理学的な意義を明確にするため、各遺伝子欠損株の作製を試みた。さらに、これらの分子をタグ付加として発現する原虫の作出、ならびに各種重要なアミノ酸残基に変異を加えた変異株の作出も試みた。今後、これらの解析を詳細に実施することで、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。また、既存のマラリア治療薬を用いて、治療モデルの条件検討を行い、良好な結果を得ることができた。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、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。またこれらの重症化動態を詳細に観察するために、*in vivo* において観察することが可能となる新たなリポーター株の作出を試みた。その結果、新たに 5 原虫株作出することに成功し、それらは既存の重症化動態モニター株よりも高感度に観察できることが明らかとなった。今後、NEWTON などの新たな *in vivo* イメージング機器を用いた観察を行い、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]

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

昨年度までに MPO 欠損マウスを用いた解析で、MPO がマウスの脳マラリアの発症に重要な役割を果たしていることを見出した。すなわち、野生型 C57BL/6 マウスに *Plasmodium berghei* ANKA(PbA)を感染させると、感染後10日程度で痙攣や麻痺などの中枢神経症状を呈し、致死となる。一方、MPO 欠損マウスでは、野生型マウスと同様に血中の原虫血症率は増加していくものの、中枢神経症状を呈することなく感染後20日を経過しても生存する。本年度は、MPO の脳マラリア発症における役割を検討した。脳マラリアの発症メカニズムとしては、マラリア原虫感染赤血球が血管内皮細胞に接着し毛細血管を閉塞させること、血管内皮細胞にダメージが生じ血液脳関門が破綻することが挙げられる。まずは、MPO の酵素活性による生じる次亜塩素酸などの次亜ハロゲン酸が血管内皮細胞に傷害を与える可能性を考慮し、感染した野生型マウスに MPO 阻害剤である、4-アミノベンゾヒドロジドを投与した。阻害剤の有無に関わらずマウスは脳マラリアを発症したことから、MPO の酵素活性、あるいは酵素による基質の減少や産物の増加の関与はなく、MPO 分子自体の物性が重要であることが考えられた。そこで、MPO が感染赤血球と血管内皮細胞の接着に関与する可能性を検討した。マウスの血管内皮細胞株を培養し、感染赤血球を加え、さらにそこに組換え MPO を添加した。感染赤血球のみでもわずかに結合するが、MPO の濃度依存的に感染赤血球の接着が増加することが明らかとなった。以上のことから、MPO は感染赤血球と血管内皮細胞の接着を促進させることで脳マラリアの発症に寄与していることが示された。今後は、MPO と相互作用する分子を、感染赤血球と血管内皮細胞の双方向から同定する。

[伊藤薫平、案浦健、久枝一]

(2)IL-34, IL-28A, Fgf-1 の脳マラリア病態形成への関与

インターロイキン３４(IL-34)、IL-28A、Fibroblast growth factor-1 (Fgf-1)も脳マラリア患者で増加していた分子であり、これらの関与を CRISPR-Cas9 システムを用いて作成した、IL-34 欠損マウス、IL-28A 欠損マウス、Fgf-1 欠損マウスを用いて検討した。野生型マウスに PbA を感染させ、脳マラリアを発症する時期の血清中に、いずれのサイトカインの増加は認めなかった。また、いずれの遺伝子欠損マウスも、野生型マウスと同様に脳マラリアを起こし致死性になることが明らかになった。以上のことから、IL-34、IL-28A、Fgf-1 は脳マラリアのバイオマーカーにはなり得ないこと、脳マラリアの発症にも関わらないことが示された。

[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。さらに、トレハロース存在下での Rg の代謝について GC/MS で測定したところ Rg が産生する酢酸によって CD8Treg が増加していることを明らかにした。

今年度は、CD8Treg に酢酸の受容体があるかどうかを検討した。CD8Treg の受容体には GPR41 と GPR43 が知られているが、リアルタイム PCR とフローサイトメトリーの結果から CD8Treg の表面には GPR43 が発現していることが明らかになった。そこで CD8Treg にだけ GPR43 を欠損させたマウスを作成し Hp を感染させたところ、Rg が増殖しているにも関わらず CD8Treg の増加が認められず、T1D の発症も抑制出来なかった。これらの結果から CD8Treg は GPR43 を介して増殖していることが示唆された。

[下川周子、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 非感染 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、アニサキス虫体の粗抗原(CA)より分泌抗原(ES)で免疫したマウスの方が血中におけるアニサキス特異的 IgE の濃度が高いこと、また、その時の胃の中では 95%以上が *Lactobacillus* に置き換わっていたことを明らかにした。

今年度は *Lactobacillus* が IgE を誘導する細菌かどうかを検証するために、CA で免疫したマウスに *Lactobacillus* を経口投与した。すると CA で免疫したマウスでもアニサキス特異的 IgE が上昇したことから、*Lactobacillus* が IgE を誘導する細菌であることが示唆された。現在は、アニサキスのどの成分が *Lactobacillus* を増加させるのか検討中である。

[下川周子、杉山 広、久枝一]

4. 脳マラリア発症阻止の検討

P. berghei ANKA 株(PbA)に感染した C57BL/6 マウスは、実験的脳マラリア(ECM)により死亡する。一方で CD8T 細胞を除去したマウスでは ECM の発症が阻害され延命することが報告されている。この治療法は他の感染症に対する宿主の防御に悪影響を及ぼすおそれがある。そこで本研究では、他の ECM の予防法の開発を試みた。*P. yoelii* 17XNL は弱毒株の生ワクチンとして用いられ本株を接種したマウスは、同種致死株に対し強力な防御免疫を長期に渡り付与できる。一方で生ワクチン接種マウスは別種致死株 PbA の攻撃感染から ECM および肺障害を防ぎ、対照群よりも延命した。生ワクチン接種は血液臓器バリアを PbA 感染から保護したことが延命の要因と思われる。さらに免疫応答の解析により、PbA 抗原に対する交差反応性の抗体が生ワクチン接種によって生成された。免疫抑制効果を持つ IL-10 はワクチン接種した PbA 攻撃感染マウスでは強く誘導されたが、炎症性サイトカインである IFNγ は誘導されず、対照群では逆の結果すなわち強い炎症状態にあることが示された。これらの結果から、異種生ワクチンによる ECM 発症阻止効果は IL-10 による宿主保護の結果である可能性が示唆された。

[今井孝、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 43 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]

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 4 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 5 例、アメーバ赤痢等消化管寄生原虫症 13 例、アメーバ性脳炎 2 例、その他 1 例(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 3 件(*Acanthamoeba* sp. 2 件、*Balamuthia mandrillaris* 1 件)であった。

[八木田健司、泉山信司、津久井久美子、永宗喜三郎]

III. 蠕虫類のレファレンス活動

令和4年度には計45件の寄生虫症依頼検査があり、うち26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 16 件のうち、単包性エキノコックス症 2 件・多包性エキノコックス症 3 件が陽性と判定された。

[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29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 21 件が寄生虫で、条虫:*Dibothriocephalus nihonkaiensis*（8）、*Taenia saginata*（4）、*Echinococcus multilocularis*（3）、線虫:*Anisakis simplex* sensu stricto（5）、*Pseudoterranova azarasi*（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 4 年度水道クリプトスポリジウム法に係る技術研修」国立保健医療科学院 令和 4 年 5 月

[八木田健司、泉山信司]

「令和 4 年度食肉衛生検査研修」国立保健医療科学院 令和 4 年 6 月

[永宗喜三郎]

「令和4年度生活衛生関係技術担当者研修会」厚生労働省生活衛生課 令和 5 年 2 月

[泉山信司]

「令和 4 年度希少感染症講習会」 令和 5 年 2 月

[八木田健司、永宗喜三郎]

「令和 4 年度レジオネラ属菌検査研修会」静岡県 令和 4 年 11 月

[泉山信司]

「令和 4 年度食中毒講習会」オンライン 令和 4 年 11 月

[永宗喜三郎]

「令和 4 年度 食品衛生危機管理研修」国立保健医療科学院 令和 4 年 10 月

[下川周子]

「令和 4 年度 感染症検査技術研修会―マラリア原虫の検査―」国立感染症研究所村山庁舎, 令和 4 年11月,

[案浦健、中野由美子、荒木球沙, 梅木優子、今井孝]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 原著論文、総説(欧文)

1) Miyauchi E*, Shimokawa C*, Steimle A, Desai MS, Ohno H. The impact of the gut microbiome on extra-intestinal autoimmune diseases. ***Nat. Rev. Immunol.*** 2023 Jan;23(1):9-23. *equal contributed

2) Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, Aoki R, Ishikane M, Iwamoto N, Sugiyama M, Suda W, Nakanishi Y, Terada-Hirashima J, Kimura M, Nishijima T, Inooka H, Miyoshi-Akiyama T, Kojima Y, Shimokawa C, Hisaeda H, Zhang F, Yeoh YK, Ng SC, Uemura N, Itoi T, Mizokami M, Kawai T, Sugiyama H, Ohmagari N, Ohno H. Human Gut Microbiota and Its Metabolites Impact Immune Responses in COVID-19 and Its Complications., ***Gastroenterology.*** 2023 Feb;164(2):272-288.

3) Imai T, Ngo-Thanh H, Suzue K, Shimo A, Nakamura A, Horiuchi Y, Hisaeda H, Murakami T. Live Vaccination with Blood-Stage *Plasmodium yoelii* 17XNL Prevents the Development of Experimental

Cerebral Malaria. ***Vaccines. (Basel.)*** 2022 May 11;10(5):762.

4) Yanagawa Y, Izumiyama S, Saito-Nakano Y, Nakada-Tsukui K, Kobayashi S, Yoshida N, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S, Nozaki T, Watanabe K. Gene expression of axenically-isolated clinical Entamoeba histolytica strains and its impact on disease severity of amebiasis. ***PLoS Pathog***. 2022 Sep 30;18(9):e1010880.

5) Watanabe N, Nakada-Tsukui K, Nozaki T. Molecular Dissection of Phagocytosis by Proteomic Analysis in *Entamoeba histolytica*. ***Genes (Basel)***. 2023 14:379.

6) Kumiko Nakada-Tsukui, Natsuki Watanabe, Kumiko Shibata, Ratna Wahyuni, Eri Miyamoto and Tomoyoshi Nozaki. Proteomic analysis of Atg8-dependent recruitment of phagosomal proteins in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. ***Front.Cell. Infect. Microbiol.*** 2022 12:961645.

7) Kadri S, Nakada-Tsukui K, Watanabe N, Jeelani G, Nozaki T. PTEN differentially regulates endocytosis, migration, and proliferation in the enteric protozoan parasite Entamoeba histolytica. ***PLoS Pathog.*** 2022 18(5):e1010147.

8) Kurotaki D, Kikuchi K, Cui K, Kawase W, Saeki K, Fukumoto J, Nishiyama A, Nagamune K, Zhao K, Ozato K, Rocha PP, Tamura T. Chromatin structure undergoes global and local reorganization during murine dendritic cell development and activation. ***Proc. Natl. Acad. Sci. USA*** 2022 119 (34) e2207009119.

9) Yoshimura M, Shimizu K, Nakura Y, Kawahara K, Katano H, Motooka D, Takeuchi M, Nagamune K, Imamura Y, Nakamura S, Yasukawa K, Hasegawa H, Yoshida Y, Yanagihara I. A fatal case of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with gestational psittacosis without symptoms of pneumonia. ***J. Obstet. Gynaecol. Res***. 2022 48 (12) 3325-3330.

10) Kuroki K, Morishima Y, Dorr L & Cook CR. Alveolar echinococcosis in a dog in Missouri, USA. ***J. Vet. Diagn. Invest.*** 2022 34, 746-751.

11) Wada A, Umeki Y, Annoura T, Saito-Nakano Y. *In Vitro* and *In Vivo* antiamebic activity of iron-targeting polypyridine compounds against enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. ***ACS Infect Dis.*** 2022 8, 457-462.

12) Sardar SK, Das K, Maruf M, Haldar T, Saito-Nakano Y, Kobayashi S, Dutta S, Ganguly S. Molecular Evidence Suggest the Occurrence of *Entamoeba moshkovskii* in Pigs with Zoonotic Potential from Eastern India. ***Folia Parasitol.*** 2022 69:012.

13) Sardar SK, Kobayashi S, Das K, Saito-Nakano Y, Dutta S, Nozaki T, Ganguly S. Development of a simple PCR-RFLP technique for detection and differentiation of *E. histolytica, E. dispar* and *E. moshkovskii*. ***Parasitol. Res.*** 2022 Oct.

14) Saito-Nakano Y, Umeki Y, Shimokawa C, Kobayashi K, Hashimoto K, Takada T, Makii C, Hasebe R, Yoshida Y, Nakajima R, Kobayashi S, Hisaeda H. Prevalence and metronidazole resistance of Trichomonas vaginalis among Japanese women in 2021. ***IJID Reg.*** 2023 7C: 130-135.

15) Lozano-Mendoza J, Ramírez-Montiel F, Rangel-Serrano Á, Páramo-Pérez I, Mendoza-Macías C, Saavedra-Salazar F, Franco B, Vargas-Maya N, Jeelani G, Saito-Nakano Y, Anaya-Velázquez F, Nozaki T*, Padilla-Vaca F*. Attenuation of *in vitro*

and *in vivo* virulence is associated with repression of gene expression of AIG1 gene in *Entamoeba histolytica*. ***Pathogens***. 2023 12(3):489.

16) Nurkanto A, Imamura R, Rahmawati Y, Prabandari EE, Waluyo D, Annoura T, Yamamoto K, Sekijima M, Nishimura Y, Okabe T, Shiba T, Shibata N, Kojima H, Duffy J, Nozaki T. Dephospho-Coenzyme A Kinase Is an Exploitable Drug Target against Plasmodium falciparum: Identification of Selective Inhibitors by High-Throughput Screening of a Large Chemical Compound Library. ***Antimicrob Agents Chemother.*** 2022 Nov. 15;66(11):e0042022.

17) Kolli SK, Molina-Cruz A, Araki T, Geurten FJA, Ramesar J, Chevalley-Maurel S, Kroeze HJ, Bezemer S, de Korne C, Withers R, Raytselis N, El Hebieshy AF, Kim RQ, Child MA, Kakuta S, Hisaeda H, Kobayashi H, Annoura T, Hensbergen PJ, Franke-Fayard BM, Barillas-Mury C, Scheeren FA, Janse CJ. Malaria parasite evades mosquito immunity by glutaminyl cyclase mediated post-translational protein modification. ***Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*** 2022 Aug. 30;119(35):e2209729119.

18) Thieu NQ, Chinh VD, Van Hanh T, Van Dung N, Takagi H, Annoura T, Kawai S, Masuda G, Van Tuan N, Hung VV, Nakazawa S, Culleton R, Binh NTH, Maeno Y. Reduction in Plasmodium falciparum Pfk13 and pfg377 allele diversity through time in southern Vietnam. ***Trop. Med. Health.*** 2022 Mar. 1;50(1):19.

2. 原著論文、総説（和文）

1) 森 康則, 永井佑樹, 大市真梨乃, 佐藤大輝, 小林章人, 吉村英基, 北浦伸浩, 枝川亜希子, 藤井明, 泉山信司, 前川純子. 温泉浴槽水中の *Mycobacterium phlei* に対するモノクロラミンと遊離塩素による消毒効果, 温泉科学, 2022 72: 26-37.

2) 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, 2022 77(2):160-167.

3) 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, 2022 4：14-22.

4) 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 Surveillance Rep.,*** 2022 43: 51-52.

5) 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 Surveillance Rep.***, 2022 43: 54-56.

3. 書籍（和文）

1) 泉山信司. クリプトスポリジウムなどによる食中毒, 臨床検査, 2022 66: 91-97.

2) 泉山信司. 水の塩素消毒－病原微生物の塩素消毒にまつわる誤解への回答例, 環境技術, 2022 51(2):43-48.

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Shimokawa C, Hisaeda H. Intestinal microbiota in mice infected with helminth suppress Type 1 Diabetes by inducing CD8+ Tregs via production of acetic acid., Immunology 2022, Oregon Convention Center, Portland, Oregon. May 2022.

2) Shimokawa C, Hisaeda H. Intestinal microbiota in mice infected with helminth suppress Type 1 Diabetes by inducing CD8+ Tregs via production of acetic acid, ICOPA 2022 The 15th International Congress of Parasitology, Copenhagen, Denmark. August 2022.

3) Shimokawa C, TakeuchiT, Kato T, Sugiyama H, Ohno

H, Hisaeda H. Induction of Anisakis-specific IgE dependent on commensal bacteria in stomach during gastric Anisakis infection., IHMC 2022, Kobe, Hyogo. November 2022.

4) Kanatani J, Fujiyoshi S, Isobe J, Kimata K, Watahiki M, Maenishi E, Izumiyama S, Amemura-Maekawa J, Maruyama F, Oishi K. Characterization of bacterial microbiome in water from public bath facilities, especially focused on Legionella., The 10th International Conference on Legionella. Yokohama, Japan. September 2022.

5) Nakajima N, Jinnai M, Izumiyama S, Kuroki T. Influence of high pH on chlorine disinfection against Legionella spp. The 10th International Conference on Legionella. Yokohama, Japan. September 2022.

6) Nakada-Tsukui K. Molecular mechanisms of phagocytosis and phagosome maturation in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program, 2023 International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim, Metro Manila, Philippines. March 2023.

7) Nakada-Tsukui K, Shibata K, Nozaki T. Identification and Characterization of the Atg5-12/16 Complex and Its Involvement in Phagosomal Recruitment of Atg8 in the Enteric Protozoan Parasite *Entamoeba histolytica.* 2022 ICCB & APOCB joint meeting, 14th International Congress of Cell Biology & 9th Asian Pacific Organization for Cell Biology. Taipei, Taiwan. Novemver 2022.

8) Sardar SK, Saito-Nakano Y, Dutta S, Nozaki T, Ganguly S. *Entamoeba moshkovskii* – new upcoming Entamoeba infection in India. ICOPA 2022. Copenhagen, Denmark. Augast 2022.

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) Shimokawa C, Takeuchi T, Kato T, Sugiyama H, Ohno H, Hisaeda H. Induction of Anisakis-specific IgE dependent on commensal bacteria in stomach during gastric Anisakis infection, 第 91 回日本寄生虫学会学術集会, 2022 年 5 月 帯広市.

2) 下川周子. 寄生虫感染による自己免疫疾患の抑制メカニズム～衛生仮説の科学的証明へ向けて～, 第 29 回日本免疫毒性学会学術年会, 2022 年 9 月 札幌市.

3) Shimokawa C, Takeuchi T, Kato T, Sugiyama H, Ohno H, Hisaeda H. Induction of Anisakis-specific IgE dependent on commensal bacteria in stomach during gastric Anisakis infection, 第 51 回日本免疫学会学術年会, 2022 年 12 月 熊本市.

4) 下川周子. 寄生虫による 1 型糖尿病抑制メカニズム～衛生仮説の科学的証明へ向けて～, 第 2 回日本医学会連合リトリート, 2023 年 3 月 淡路市.

5) Ngo-Thanh H, Sasaki T, Suzue K, Yokoo H, Isoda K, Kamitani W, Shimokawa C, Hisaeda H, Imai T. Blood-cerebrospinal fluid barrier was disrupted in experimental cerebral malaria., 第 15 回寄生虫感染免疫研究会, 2023 年 3 月 神戸市.

6) Ngo-Thanh Ha,佐々木努,鈴江一友,横尾英明,磯田浩二,神谷亘,下川周子,久枝一,今井孝.実験的脳マラリアで血液脳脊髄液関門が破壊された,第 92 回寄生虫学会大会, 2023 年 3 月 金沢市.

7) 小森正人, 住谷敬太, 齋藤利明, 泉山信司, 田栗利紹. 電解オゾン水を用いた温浴施設循環式ろ過器の消毒試験, 日本オゾン協会第 31 回年次研究

講演会, 2022 年 6 月　大阪市.

8) 泉山信司, 小久保敦啓, 小澤克行. 水道原水からの高濃度なクリプトスポリジウムの検出事例、環境技術学会, 2022 年 10 月　京都市.

9) 古川紗耶香, 赤坂遼平, 山崎朗子, 泉山信司. 青森市におけるジアルジア汚染源調査－河川水と野ネズミの *Giardia microti* 検出－, 日本水道協会水道研究発表会, 2022 年 10 月　名古屋市.

10) 風間真, 泉山信司, 浦山俊一, 高木善弘, 布浦拓郎, 七戸新太郎. ランブル鞭毛虫から検出された5種類の RNA ウイルス, 第 92 回日本寄生虫学会大会, 2023 年 3 月　金沢市.

11) 柳本恵太, 植松香星, 望月映希, 鶴田芙美, 山上隆也, 久田美子, 田中慶郎, 杉山寛治, 茶山忠久, 市村祐二, 泉山信司. 有機物が含まれる温泉におけるモノクロラミンの消毒効果, 山梨県公衆衛生研究発表会, 2023 年 2 月　甲府市.

12) 森康則, 永井佑樹, 大市真梨乃, 佐藤大輝, 小林章人, 吉村英基, 北浦伸浩, 枝川亜希子, 藤井明, 泉山信司, 前川純子. 温泉浴槽水中の *Mycobacterium phlei* に対するモノクロラミンと遊離塩素による不活化, 日本温泉科学会第 75 回大会, 2022 年 9 月　豊後高田市.

13) Shimoyama M, Nakada-Tsukui K, Nozaki T. A Rho small GTPase which negatively regulates endocytosis in *Entamoeba histolytica* is involved in vesicular trafficking, 第 92 回日本寄生虫学会大会. 2023 年 3 月　金沢市.

14) 中野由美子, 牧内貴志, 栃倉麻美, 津久井久美子, Carol A Gilchrist, William A Petri Jr., 野崎智義. 赤痢アメーバにおける膜輸送の多様化とアメーバ性肝膿瘍形成に必要なトランスゴルジ輸送を制御する ArfX2 GTPase の役割, 第 92 回日本寄生虫学会大会, 2023 年 3 月　金沢市.

15) 渡辺菜月, 津久井久美子, 野崎智義, 赤痢アメーバにおいて多様化したレトロマー複合体の構成因子 Vps35-1 及び Vps35-2 の機能解析, 第 92 回日本寄生虫学会大会, 2023 年 3 月　金沢市.

16) 津久井久美子, 柴田久美子, 上杉優佳, 黒坂香帆里, 野崎智義. 腸管寄生性原虫赤痢アメーバにおいて生・死細胞は異なる認識過程を経て取り込まれる, 第 92 回日本寄生虫学会大会, 2023 年 3 月　金沢市.

17) 津久井久美子. 貪食・貪食胞成熟の分子機構と細胞間コミュニケーション, 第 2 回日本医学会連合リトリート, 2023 年 3 月　淡路市.

18) 谷口傑, 高安伶奈, 渡邊菜月, 川野哲郎, 津久井久美子, 野崎智義, 須田亙. ロングリード rDNA アンプリコンシーケンスを用いたヒト腸内真核生物叢の網羅的同定法の確立, 第 45 回日本分子生物学会年会 日本生物物理学会 共催, 2022 年 11-12 月　幕張市.

19) 下山真怜, 津久井久美子, 野崎智義. Motile membrane regulation: Rho small GTPases in *Entamoeba histolytica.*, 第 45 回日本分子生物学会年会 日本生物物理学会 共催, 2022 年 11 月-12 月　幕張市.

20) 津久井久美子, 下山真怜, 柴田久美子, 渡辺菜月, 上杉優佳, 野崎智義. 赤痢アメーバにおけるトロゴサイトーシスの分子機構: キナーゼ、PIPs、PIPs 結合タンパク質、Rho/Rac、RhoGEF の重要性, 第 45 回日本分子生物学会年会 日本生物物理学会 共催, 2022 年 11-12 月　幕張市.

21) 下山真怜, 津久井久美子, 野崎智義. 赤痢アメーバにおける Rho 低分子量 G タンパク質による多様な貪食様式の制御, 第 81 回日本寄生虫学会東日本

支部大会・日本共生生物学会第6回大会 合同大, 2022 年 10 月 文京区.

22) 津久井久美子, 下山真怜, 上杉優佳, 渡辺菜月, 柴田久美子, 黒坂香帆里, 野崎智義. 単細胞生物におけるトロゴサイトーシスの分子機構, 第 81 回日本寄生虫学会東日本支部大会・日本共生生物学会第6回大会 合同大会, 2022 年 10 月 文京区.

23) 下山真怜, 津久井久美子, 春名めぐみ, 野崎智義. 腸管寄生原虫 *Entamoeba histolytica* のトロゴサイトーシスおよびファゴサイトーシスを負に制御する Rho 低分子量 G タンパク質の解析, 第 74 回日本細胞生物学会大会, 2022 年 6 月 江戸川区.

24) 渡邊菜月, Pham Hong QUYNH ANH, 津久井久美子, 野崎智義. 多様化したレトロマー複合体の中心分子 Vps29 により制御される赤痢アメーバ病原機構の解明, 第 74 回日本細胞生物学会大会, 2022 年 6 月 江戸川区.

25) 津久井久美子, 渡辺菜月, 柴田久美子, ワユニ ラトナ, 野崎 智義. 腸管寄生性原虫赤痢アメーバにおいて Atg8 依存的に貪食胞へ動員されるタンパク質のプロテオーム解析, 第 74 回日本細胞生物学会大会, 2022 年 6 月 江戸川区.

26) 渡邉菜月, 津久井久美子, 野崎智義. 赤痢アメーバにおいて多様化したレトロマー複合体の構成因子 Vps35-1 及び Vps35-2 の機能解析, 第 91 回日本寄生虫学会大会, 2022 年 5 月 帯広市.

27) 下山真怜, 津久井久美子, 春名めぐみ, 野崎智義. Role of Rho small GTPases in trogo-and phagocytosis in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica.,* 第 91 回日本寄生虫学会大会, 2022 年 5 月 帯広市.

28) 津久井久美子, 柴田久美子, 野崎智義. 腸管寄生性原虫赤痢アメーバにおいて Atg5 の Atg8 化は Atg8 脂質化制御に関与する, 第 91 回日本寄生虫学会大会, 2022 年 5 月 帯広市.

29) 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マウスに対する病原性の解析” 第 91 回日本寄生虫学会大会, 2022 年 5 月, 帯広市.

30) 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 55 回日本原生生物学会大会, 2022 年 9 月 小金井市.

31) 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 81 回日本寄生虫学会東日本支部会, 日本共生生物学会 第 6 回大会合同大会, 2022 年 10 月 文京区.

32) 渡辺祐策, 川原史也, 松崎素道, 宇根有美, 永宗喜三郎. “沖縄県の動物園においてパルマワラビーの集団死を引きおこしたトキソプラズマの遺伝型” 第 92 回日本寄生虫学会大, 2023 年 3 月 金沢市.

33) 長谷川晶子, 土方悠希, 山本奈緒, 海野明弘, 森嶋康之, 佐藤克彦. 愛知県における野犬等のエキノコックス感染状況調査--2019 年 4 月～2022 年 3 月--. 第 165 回日本獣医学会学術集会. 2022 年 9 月 オンライン開催.

34) 村上正樹, 杉山広, 森嶋康之, 常盤俊大, 北海道および東北地方北部のクマ類およびイノシシにおける旋毛虫の感染状況調査, 第 28 回日本野生動物医学会大会, 2022 年 9 月 つくば市.

35) 中野由美子, 梅木優子, 下川周子, 小林浩一, 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, 久枝一, 婦人科におけるトリコモナスの無症侯感染とメトロニダゾール感受性, 第 91 回日本寄生虫学会大会, 2022 年 5 月 帯広市.

36) 大倉優輝, 緒方南海子, 北将樹, 渡辺賢二, 志津怜太, 森美穂子, 中野由美子, 野崎智義, 恒松雄太. ケム・バイオハイブリッド合成を駆使した赤痢アメーバ症治療薬の創製, 日本農芸化学会中部支部大会, 2022 年 10 月 名古屋市.

37) 大倉優輝, 緒方南海子, 北将樹, 渡辺賢二, 吉成浩一, 志津怜太, 森美穂子, 中野由美子, 野崎智義, 恒松 雄太. ケム・バイオハイブリッド合成法に基づく天然物創薬:赤痢アメーバ症治療薬の開発, 日本薬学会 第 143 年会, 2023 年 3 月 札幌市.

38) 中野由美子, 牧内貴志, 栃倉麻美, 津久井久美子, Carol A. Gilchrist, William A. Petri Jr. , 野崎 智義. 赤痢アメーバにおける膜輸送の多様化とアメーバ性肝膿瘍形成に必要なトランスゴルジ輸送を制御する ArfX2 GTPase の役割, 第 92 回日本寄生虫学会大会, 2023 年 3 月 金沢市.

39) 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,「電子顕微鏡を用いたマラリア原虫オルガネラの三次元構造解析」第 28 回分子寄生虫ワークッショップ/第 18 回分子寄生虫マラリア研究フォーラム合同大会, 2022 年 8 月 長崎市.

40) 案浦健, 荒木球沙, 川合覚, 立石祐樹, 関澤秀斗, 吉村比呂, 梅木優子, 中野由美子, 久枝一, 「肝内型マラリア原虫の休眠と増殖の分子基盤: ヒストン制御、電顕、霊長類モデル、フィールド調査・・・は、つながるのか?」第 28 回分子寄生虫ワークッショップ/第 18 回分子寄生虫マラリア研究フォーラム合同大会, 2022 年 8 月 長崎市.

41) 関澤秀斗, 荒木球沙, 梅木優子, 立石祐樹, 中野由美子, 久枝一, 案浦健. 「ヒストン修飾酵素阻害剤を用いた抗マラリア原虫効果とその分子基盤の解明」第 28 回分子寄生虫ワークッショップ/第 18 回分子寄生虫マラリア研究フォーラム合同大会, 2022 年 8 月 長崎市.

42) 荒木球沙, 川合覚, 角田宗一郎, 梅木優子, 立石祐樹, 中野由美子, 岡本宗裕, 保富康宏, 久枝一, 案浦健. 「可視化マラリア原虫を用いた休眠・増殖の分子機構と創薬基盤の構築」帯広畜産大学原虫病研究センター2022 年度共同研究報告会, 2023 年 2 月 帯広市.

43) 荒木球沙, 川合覚, 梅木優子, 立石祐樹, 中野由美子, 岡本宗裕, 保富康宏, 久枝一, 案浦健. 「マラリア原虫・肝臓内休眠体ステージの解析を目的とした可視化原虫株の開発(1)～可視化原虫株の作製、全発育期における確認、in vitro 解析、創薬開発への発展性～」第 92 回日本寄生虫学会大会, 2023 年 3 月 金沢市.

44) 川合覚, 荒木球沙, 梅木優子, 立石祐樹, 中野由美子, 岡本宗裕, 保富康宏, 久枝一, 案浦健. 「マラリア原虫・肝臓内休眠体ステージの解析を目的とした可視化原虫株の開発(2)」第 92 回日本寄生虫学会大会, 2023 年 3 月 金沢市.

45) 関澤秀斗, 荒木球沙, 梅木優子, 立石 祐樹, 吉村比呂, 古谷哲也, 中野由美子, 久枝一, 案浦健. 「ヒストン修飾酵素阻害剤を用いた抗マラリア原虫効果とその分子基盤の解明」第 92 回日本寄生虫学会大会, 2023 年 3 月 金沢市.

46) 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 バリアントの生物学的意義の解明」第 92 回日本寄生虫学会大会, 2023 年 3 月 金沢市.

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 16 名で、内訳は部長 1 名、室長 2 名、主任研究官 5 名、研究員 1 名、任期付主任研究官 3 名、任期付研究員 3 名、再任用職員 1 名となった。戸山庁舎に 12 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。非常勤職員の大園誠也、佐高明子、日置忍が戸山庁舎で、非常勤職員の尾崎みどり、須藤久美子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全体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. 感染症診断に関する感染病理学研究

1. ヒト病理検体におけるレファレンスとしての感染症に関する研究
2. 感染症の検査方法に関する研究
3. 新型コロナウイルス感染症に関する研究
4. 感染症疑い行政解剖症例に関する研究
5. 重症熱性血小板減少症候群に関する研究
6. 進行性多巣性白質脳症に関する研究
7. 細菌感染症の遺伝子学的同定に関する研究
8. 動物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
9. 特定一種病原体によるウイルス性出血熱動物モデルの病理学的解析

Ⅱ. 感染症病態解明に関する感染病理学研究

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. SFTS ウイルスに関する研究
5. 抗ウイルス宿主因子に関する研究
6. アルボウイルスに関する研究

Ⅲ. 感染症予防・治療に関する感染病理学研究

1. インフルエンザワクチンの有効性に関する研究
2. ムンプスワクチンの安全性に関する研究
3. 新型コロナウイルスに対するワクチンおよび治療薬開発に関する研究
4. 新型コロナワクチンの有効性に関する研究
5. 下痢症ウイルスの感染予防に関する研究
6. 百日咳ワクチンの改良に関する研究
7. エムポックス(サル痘)ワクチンの有効性に関する研究

Ⅳ. 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

Ⅴ. 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

Ⅵ. 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

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

感染症流行予測調査事業

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. 感染症診断に関する感染病理学研究

1. ヒト病理検体におけるレファレンスとして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。2022 年度人体由来検体数は 283 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 8 例、SFTSV 3 例、メルケルポリオ―マウイルス、らい菌、サルマラリア、クラミジア、カンジダ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、峰 宗一郎、飯田 俊、平田 雄一郎、高橋 健太、鈴木 忠樹)

2. 感染症の検査方法に関する研究

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法と遺伝子核酸を検出する in situ hybridization(ISH)法がある。免疫組織化学法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 を使用してロタウイルスゲノム等の病原体遺伝子の検出を検討した。(大園 誠也、鈴木 忠樹)

3. 新型コロナウイルス感染症に関する研究

（1）COVID-19 関連疾患の剖検等の病理組織解析

国内の COVID-19 関連疾患の剖検等の病理組織検体についてウイルス検索を行った。2022 年は 27 例の SARS-COV-2 陽性患者の組織を解析した。肺ではびまん性肺胞傷害像を基本的に、肺微小血栓塞栓も見られた。発症から死亡までの期間が2週間を超えると組織からウイルスが検出される頻度は低下した。オミクロン株の流行に伴い、ウイルス陽性細胞は気管支上皮が中心で、肺胞への感染は少ない。ウイルスゲノムの解析では本年の検体はほぼオミクロン株であり、他の株は免疫不全者の長期 COVID-19 患者からまれに検出された。(片野 晴隆、平田 雄一郎、佐藤 由子、飯田 俊、峰 宗太郎、高橋 健太、大園 誠也、片岡 紀代、鈴木 忠樹)

(2) COVID-19 法医解剖症例における病態解析

COVID-19 はその初期より多数の死者を出し、自宅やホテル療養中の死亡事例など、病院死亡ではない症例も多く認められ、これらの症例は警察を介して法医解剖として扱われることとなった。しかしながら、病院死亡事例と異なり、死後変化が認められることなどから評価が困難であり、報告も限られていた。そこで当部では東京大学、千葉大学、国際医療福祉大学にて実施された法医解剖症例を用いて病理組織評価・RT-qPCR による検出・ウイルスゲノム解析を実施した。結果として組織の死後変性が進行した症例においても

ウイルスを検出し、ゲノム解析を実施することが可能であった。(平田 雄一郎、片野 晴隆、飯田 俊、峰 宗太郎、大園 誠也、佐藤 由子、鈴木 忠樹)

(3) COVID-19 パンデミック初期における病理解剖実態調査

COVID-19 の病態解明においては病理解剖が大きく寄与してきた。日本でも当研究所より剖検指針が出されたが、日本におけるパンデミック下での病理解剖実態は不明であった。そこで、日本病理学会の協力の下、全国の病理解剖実施施設に対して病理解剖の実態や剖検時の感染防護体制についてアンケート調査を実施した。結果として多くの施設で感染防護具のリソースが限られており、COVID-19 症例の剖検が困難であることが判明した。さらには潜在的な感染リスクから COVID-19 以外の症例についても剖検が回避される傾向にあったことが示された。(平田 雄一郎、飯田 俊; 新城 雄士[感染症疫学センター]; 片野 晴隆、峰 宗太郎、鈴木 忠樹)

(4) COVID-19 罹患母体より娩出された胎盤を用いた病原体解析

妊婦における新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関して、母体の病態のコントロールだけではなく、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)が胎児へと経胎盤感染するかどうかが問題となる。そこで、日本大学医学部の相澤志保子先生に収集いただいた多施設における妊娠中の COVID-19 罹患症例において、娩出された胎盤を用いて病原体解析を実施した。結果として数症例にて胎盤検体より RT-qPCR にて SARS-CoV-2 が検出され、胎盤組織標本においても免疫組織化学および *in situ* hybridization にて栄養膜細胞および絨毛間のマクロファージに同ウイルスの局在が観察された。一方で HE 組織像のみでは SARS-CoV-2 感染胎盤組織を判別することはできないことが示唆された。(平田 雄一郎、片野 晴隆、飯田 俊、峰 宗太郎、大園 誠也、佐藤 由子、鈴木 忠樹)

(5) COVID-19 に関する抗体保有調査

全世界で多くの感染者、死者を出した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)は今後も変異ウイルスの出現が予想され感染状況を注意深く見守っていく必要がある。国内の新型コロナウイルス感染症累積患者数は2022年10月7日に2,146万人となったが、症状が軽微あるいは無症状であったりすることも多いことから実際の感染者数は報告より多いと推定される。新型コロナウイルス感染症対策の基礎データとすることを目的として、令和2年度より、新型コロナウイルスに対する大規模な抗体保有状況調査を実施しており、令和3年度と同様に令和4年度においても 12 月と翌年 2 月に 2 回調査を行なった。令和 4 年度は国立感染症研究所が厚生労働省と協力し、5都府県(宮城県、東京都、愛知県、大阪府及び福岡県)の住民を対象として無作為抽出による調査を実施した。12 月の調査では 8157 症例が集積されワクチン接種者、既感染者が陽性となる抗 S 抗体陽性者は 97.2～98.4%、既感染者が陽性となる抗 N 抗体陽性者は 17.6～28.2%であった。5 都府県全てにおいて抗 N 抗体保有割合は令和 4 年度 2 月の 1.49～5.65%から上昇した。(新城 雄士[感染症疫学センター]; 菅野 隆行、相内 章、宮本 翔、佐高 明子、鈴木 忠樹)

(6) COVID-19 長期罹患者におけるウイルスゲノム変異の検討

免疫不全患者においては COVID-19 の罹患期間が長期にわたることが報告されており、その過程で SARS-CoV-2 のウイルスゲノムに多数の新規変異が出現しうることが知られている。しかしながら、これらの報告は症例数が少なく散発的となっている。そこで多施設より免疫不全患者における COVID-19 症例を集積し、経時的に採取された鼻咽頭拭いより検出された SARS-CoV-2 について検討を行った。変異や採取期間について、非免疫不全患者における結果と比較を実施した。結果として免疫不全患者症例、中でも液性免疫不全の症例において罹患期間が長く、この期間に多数の変異が入ることが確認された。また、多数の変異を認めた症例では異なる変異をもつウイルスが混在している状態が観察された。(平田 雄一郎、片野 晴隆; 高橋 健一郎[感染症危機管理研究センター]; 宮本 翔、菅野 隆行、飯田 俊、峰 宗太郎、鈴木 忠樹)

4. 感染症疑い行政解剖症例に関する研究

東京都監察医務院において行政解剖を施行された症例のうち、肺炎を中心に感染症が疑われた症例について、病理組織学的及び分子生物学的解析を施行した。解析対象となった 20 症例のうち 14 例で SARS-CoV-2 が検出され、死因への関与が疑われた。その他、Epstein-Barr virus、human herpesvirus 6B、human herpes virus 7、Parvovirus B19、*Staphylococcus*などの病原体の遺伝子断片が検出されたものの、死亡との因果関係は明確でなかった。(片野 晴隆、佐藤 由子、飯田 俊、平田 雄一郎、大園 誠也; 林 紀乃、濱松 明彦[東京都監察医務院])

5. 重症熱性血小板減少症候群に関する研究

(1) 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。2022 年度は 3 例の SFTSV 陽性患者組織を解析した。(峰 宗太郎、片野 晴隆、鈴木 忠樹)

(2) 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染動物の病理組織学的解析

SFTS 患者では二次的に免疫機能の低下が生じ、これによる細菌や真菌の日和見感染が問題となる。この免疫機能の低下の原因を明らかにするために SFTSV に感染しヒトの SFTS に類似した重篤な臨床症状を呈し斃死に至ったネコの病理解剖例のリンパ節の組織標本を用いてリンパ球の変化を組織学的に解析した。この結果、SFTSV に感染したネコではリンパ節において B 細胞の増殖・成熟の場である胚中心の形成が阻害されると共に T 細胞に広範な細胞死が生じることを明らかにした。ヒトの SFTS の臨床的・組織学的な病態を再現する実験動物はこれまでにネコしか知られていなかった。フェレットは SFTSV の致死的感染を示すものの組織病変の詳細な解析がなされておらず、動物モデルとしての妥当性は不明であった。そこで、フェレットに SFTSV を実験感染し、組織学的を行ったところ、壊死性脾炎・リンパ節炎、血球貪食症候群を特徴とし、ヒトの SFTS の病変と同様の変化が認められることを明らかになった。また、感染標的細胞も幼若な形質芽球であり、ヒトの病態を良く再現するモデルであることが明らかとなった。また、SFTS の扱いやすい実験動物モデルの作出を目的として、SFTSV のマウス継代株を得た。本株はマウスに接種すると臨床症状を呈することはないが、マウス体内で一過性の増殖を示す性質を獲得している。この株を使用して BALB/c マウスと C57BL/6 マウスへの感染実験を行ったところ、両系統で感染標的細胞や感受性に差があることがわかった。特に、BALB/c マウスにおける感染標的細胞はヒトと同様に幼若な形質芽球であり、C57BL/6 よりもモデルとして適していることが明らかとなった。(坂井 祐介、岩田 奈織子、永田 典代、須藤 久美子; 米満 研三、網 康至 [安全実験管理部]; 下島 昌幸 [ウイルス第一部]; 前田 健 [獣医科学部]; 鈴木 忠樹)

6. 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 4 年 12 月末までに 98 例の PML の検索を行ってきた。令和 4 年は 14 例の検索依頼があり、7 例で PML とされた。背景疾患は悪性リンパ腫 3 例、慢性関節リウマチ、腎移植後、およびサルコイドーシス各 1 例で、明らかな基礎疾患を有しないものも 1 例あった。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)

7. 細菌感染症の遺伝子学的同定に関する研究

Streptococcus dysgalactiae subsp.equisimilis (SDSE)はβ 溶血性を示す細菌であり、高齢者などに皮膚病変を起こし、ヒトーヒト感染も知られる。今回、streptococcus の家族内感染例を解析し、それぞれから菌の分離、菌種の同定を行った。16srRNA の遺伝子解析からは両菌株ともにSDSEであることが考えられた。次世代シークエンサーで分離された菌遺伝子の全塩基配列決定を行ったところ、両菌株は同一の遺伝子配列を持っており、SDSE の家族内感染であることが証明された。(砂川 恵伸 ; 秋山 徹 [NCGM]; 片野 晴隆)

8. 動物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

公衆衛生上重要な動物由来感染症の動物における発生動向の把握と拡散の防止に寄与するために国内外から検査依頼された公衆衛生上重要な動物由来感染症の可能性のある動物検体を用いて、病原体検査および病理学的解析を行っている。本年度は SARS-CoV-2 に罹患した疑いのある動物 3 例を組織学的に検索し、組織学的検索、免疫組織化学および分子生物学的方法により確定診断を行った。(坂井 祐介; 黒田 雄大 [獣医科学部]; 岩田 奈織子、永田 典代、須藤 久美子、片野 晴隆、峰 宗太郎、平田 雄一郎、佐藤 由子; 前田 健 [獣医科学部]; 鈴木 忠樹)

9. 特定一種病原体によるウイルス性出血熱動物モデルの病理学的解析

令和5年度より特定一種病原体の感染症危機対応医薬品の開発を念頭においた実験動物感染モデルの実験が実施される予定となっているが、その病態を病理組織学的に評価するための評価系の構築に取り組んだ。材料として、フィリピン熱帯医学研究所(RITM)から供与され当研究室で保管している 1996 年にフィリピンの動物実験飼育施設で発生したレストンエボラウイルス感染症の流行の際に採材されたホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた。出血熱ウイルスの感染に特徴的な出血壊死性変化、線維素の析出等の病理組織学的変化をデジタルパソロジーの手法を用いて定量的に評価する手法を確立すると共に、病態の進行と共にストレス応答タンパクである p21 の発現が様々な細胞種で増加することを明らかにした。また、脾臓のリンパ球について解析を行ったところ、抗体産生細胞産生の場である胚中心の萎縮、疲弊 T 細胞の増加が生じることを明らかにした。

(坂井 祐介、永田 典代、岩田 奈織子、須藤 久美子、佐藤 由子; 海老原 秀喜 [ウイルス第一部]; 鈴木 忠樹)

Ⅱ. 感染症病態解明に関する感染病理学研究

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) マウスの気道における SARS-CoV-2 感染における TMPRSS2 の重要な役割

SARS-CoV-2 は培養細胞において複数の経路で感染することが知られており、最近の研究ではフリン/TMPRSS2 経路はオミクロン変異株の感染においてはわずかな役割を果たすことが示されている。本研究では、TMPRSS2 を発現する VeroE6/TMPRSS2 及び Calu-3 細胞での実験により、オミクロンはフリン/TMPRSS2 経路を非効率的に利用し、カテプシン依存のエンドサイトーシスの経路を主に使用して細胞内に侵入することを確認した。また、TMPRSS2 ノックアウトマウスの気道では、オミクロン感染が著しく減少し SARS-CoV-2 のマウス継代株およびヒト臨床分離株のベータ株やガンマ株の増殖も減少した。したがって、TMPRSS2 はオミクロン変異株を含むマウス軌道における SARS-COV-2 感染において重要な役割を果たすことが本研究で示された。(岩田 奈織子; 柿崎 正敏[ウイルス第三部]; 志和 希; 大倉 喬[ウイルス第三部]、田原 舞乃[ウイルス第三部]; 福士 秀悦[ウイルス第一部]; 前田 健[獣医科学部]; 川瀬 みゆき[ウイルス第三部]; 冨田 有里子、高山 郁代、松山 州徳[ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系ｳｲﾙｽ研究ｾﾝﾀｰ]; 白戸 憲也[ウイルス第三部]; 鈴木 忠樹; 竹田 誠[東京大学]; 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。今年度も引き続き、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。ハムスターモデルにおいては、オミクロン株以前の従来株既感染個体におけるオミクロン株再感染の影響とオミクロン株既感染個体におけるオミクロン亜系統再感染の影響を検討した。その結果、初感染により獲得した免疫はいずれも再感染後の肺炎の発症抑制にはたらくことが示唆された。一方で、再感染後のオミクロン亜系統の上気道における感染・増殖は免れず、無症状者におけるウイルス排泄の可能性が示唆された。これらの結果は新型コロナウイルス新規変異株に対する再感染のリスクを理解する上で重要な知見と考えられる。 (志和(須藤) 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])

(3) ハムスターモデルを用いた COVID-19 の病態解析

Omicron 系統の出現以降、様々な亜系統のウイルスが出現した。このうち BA.2、BA.4、BA.5、BA.2.75 の各亜系統について、ハムスターモデルを用いた病原性解析を実施した。その結果、BA.2、BA.4、BA.5 については BA.1 と同様に肺胞上皮への感染はまれであり、肺炎はほとんど観察されなかった。対照的に BA.2.75 については、Delta 系統と比較して軽度ではあるものの肺胞上皮への感染が認められ、局所的な肺炎も観察された。(飯田 俊、平田 雄一郎、峰 宗太郎、佐藤 由子、大園 誠也;浦木 隆太、河岡 義裕 [東大医科研])

2. オルソポックスウイルスに関する研究

(1) 痘そうワクチンおよび組換えワクチンの安全性に関する基礎的研究

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。昨年度に引きつづき、ハムスターモデルを用いて新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の組換えワクチンの有効性と安全性評価を行った。ハムスターにおける肺病変像等の評価結果を数値化することでデータを可視化し結果の明確化を図り、有効性およびワクチン免疫後の疾患増悪のリスク評価のための評価系の構築を試みた。スコアリングによる検証の結果、スパイクタンパク全長を発現する組換えワクチン免疫群では、完全なウイルス排除には至らなかったものの、その免疫効果が明白となった。一方、ワクチン関連疾患増悪に関してはその判断根拠に欠けた。サイトカイン・ケモカインなどの炎症因子や細胞マーカーなど複数の指標を併用することで改善を図る。 (志和(須藤) 希、永田 典代、尾崎 みどり、須藤 久美子; 吉河 智城 [ウイルス第一部])

(2) エムポックス（サル痘）ウイルス感染非ヒト霊長類動物モデルの病理的研究

サル痘ウイルス感染症の病態を明らかにするため国内分離株を経鼻接種したマーモセットの病理学的検討を行った。国内分離株を接種したマーモセットのCT撮像と肉眼観察による病像の経時的変化を検討したところ、接種11日目には鼻腔内の閉塞が観察されその後、体表に明らかな発痘が出現した。一方で肺炎像は判然とせず精査が必要であった。病理学的解析の結果、肺組織、皮膚の発痘部位と全身のリンパ系組織を中心に感染病変が観察された。体表リンパ節や脾組織では多くのリンパ球が脱落し、ウイルス抗原陽性の大型細胞が多数認められた。さらに、中枢神経系を含む殆どの臓器の血管内に感染細胞が存在したことからウイルス血症が示唆された。(永田 典代、坂井 祐介、岩田 奈織子、志和(須藤) 希、須藤 久美子、鈴木 忠樹; 下島 昌幸、海老原 秀喜 [ウイルス第一部]; 前田 健 [獣医科学部])

(3) エムポックス（サル痘）ウイルス感染マウスモデルの病理的研究

ウイルス第一部・獣医科学部と共同し、サル痘ウイルス(MPXV)のマウスモデルを作製し病理学的な解析を実施した。MPXV によってヒト化マウスを含むマウス感染モデル(非致死モデルおよび致死モデル)が作製され、病理学的な評価を実施した。結果、ウイルスの細胞へのトロピズムや感染初期の病理組織像や感染ターゲット細胞などが同定された。死因に直結する病変等についても検討を行った。(峰 宗太郎; 中山 絵里[ウイルス第一部]; 朴 ウンシル[獣医科学部])

3. ピコルナウイルスに関する研究

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

新生仔マウスの脳内接種法によって分離されたエンテロウイルス D68 をヒト由来の培養細胞(H1HeLa 細胞)で十回継代し感染価の高いウイルスストックを作製した。継代後も新生仔マウスに対する感染性と病原性は維持され、これを 5 週齢の ddY マウスの腰髄内に接種したところ、弛緩性麻痺を発症した。免疫組織化学法により脊髄前角の大型の神経細胞にウイルス抗原が検出された。病理学的にはポリオウイルスやエンテロウイルス A71 感染モデルと同様に、感染動物の大型の錐体細胞(神経細胞)に強い親和性を示し、感染後の炎症反応により機能傷害(弛緩性麻痺や運動失調)が引き起こされたと考えられた。(永田 典代、志和(須藤) 希、岩田 奈織子、尾崎みどり; 清水 博之[ウイルス第二部])

4. SFTS ウイルスに関する研究

(1)ヒト SFTS 患者検体を用いた SFTS 病態解明研究

SFTS ではヒト症例において病理組織学的な検討が進められているが、感染病巣における炎症の態様や感染細胞の分布などについては依然として不明なことが多い。そこでヒト SFTS 解剖症例の検体を用いて空間遺伝子発現解析(Visium) を実施し遺伝子発現と病理組織学的な評価を合わせて検討を行った。結果として、リンパ節において感染細胞の多い部分では形質細胞分化のある B 細胞マーカーが有意に多く発現していることや感染細胞の分布はリンパ節の元の構造にある程度の相関がみられることが明らかになった。

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。現在、SFTS ウイルス感染 B 細胞と非感染 B 細胞の遺伝子発現解析から SFTS ウイルス侵入・増殖に必要な B 細胞宿主因子を探索し、SFTS の病態解明を進めている。(宮本 翔、相内 章、片野 晴隆、佐野 芳、峰 宗太郎、鈴木 忠樹)

(2)ヒト化マウス組織検体を用いた SFTS の病態解析

SFTS ウイルスは B 細胞系統のリンパ球に感染することが明らかになっているが、通常の野生型マウスに SFTS ウイルスを感染させてもほとんど症状を生じない。SFTS の病態をより詳細に解析することを目的に、ヒト臍帯血由来造血幹細胞を移植した免疫不全マウスをモデル動物として使用し、SFTS ウイルスの感染実験および病理組織学的解析を実施した。その結果、ヒト臍帯血由来造血幹細胞を移植した免疫不全マウスでは、脾臓やリンパ節における感染細胞の数がヒト症例と比較して少数であった。(飯田 俊、佐藤 由子、大園 誠也; 中山 絵里 [ウイルス第一部])

5. 抗ウイルス宿主因子に関する研究

抗ウイルス膜貫通タンパク質 MARCH8 の更なるキャラクタリゼーション

MARCH8 の抗ウイルス機能における種特異性を検討するため、マカクザルおよびマウス由来の野生型、RING-CH 変異型および YxxΦモチーフ変異型発現ベクターを作製して、抗ウイルス活性を検討した。その結果、MARCH8 の抗ウイルス活性は動物種間でよく保存されており、特に RING-CH ドメインが HIV-1 Env および VSV-G 両方の抑制に、チロシンモチーフが前者の抑制に重要であった。抗ウイルス機能を欠く MARCH3 と MARCH8 のキメラによる機能解析では、MARCH8 の N 末端および C 末端細胞質領域が抗ウイルス活性に重要であることが分かった。さらに MARCH8 は HIV-1 の cell-free 感染の場合とは異なり、cell-to-cell 感染をブロック出来なかった。これは恐らく MARCH8 による Env の不十分なダウンレギュレーションが原因と推察された。(多田 卓哉[NY 大]; 張 延昭 [協力研究員]; 姚 玮彤[深セン研]; 田中 道子、孔 徳川[研究生]; 上野 貴将[熊大]; 亀岡 正典[神戸大]; 徳永 研三)

6. アルボウイルスに関する研究

デングウイルス感染によって生じる重篤な血漿漏出を特徴とするデングショック症候群の病態成立機構の解明を目的として、I 型及び II 型インターフェロンレセプター(IFN-R)ノックアウト(KO)マウスを用いた致死的デングウイルス感染モデルの病理組織学的解析を実施した。本マウスモデルにおいて、デングウイルスは組織常在性マクロファージに感染することを明らかにした。ショック病態の成立には血管・リンパ管内皮の性状変化が重要である。まず、各種炎症性サイトカイン関連シグナル伝達物質の内皮細胞における活性化を調べたところ、特に NFkB の核移行が顕著であることが明らかとなった。また、内皮細胞間の物質透過性を制御する密着結合分子の発現を解析したところ、特に claudin-5 のシグナル減少が著しいことが明らかとなった。このことから、炎症性サイトカインによる NFkB の活性化、これによる claudin-5 の発現減少がショック病態の成立に重要であるものと考えられた。実際に、TNF α 等の炎症性サイトカインに対する中和抗体を接種すると、病態改善と共に NFkB や claudin-5 の染色性は非感染群に近い状態となった。(坂井 祐介、須藤 久美子; 黒須 剛[ウイルス第一部])

Ⅲ. 感染症予防・治療に関する感染病理学研究

1. インフルエンザワクチンの有効性に関する研究

(1) インフルエンザウイルスに対する粘膜抗体の機能解析

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粘膜抗体をモノクローナル抗体レベルで解析するために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、単離した形質芽細胞の抗体遺伝子をクローニングし、IgG 抗体を作製した。さらに、IgG 抗体と同一可変領域を有する粘膜抗体である分泌型 IgA 抗体を作成し、抗ウイルス活性の比較評価を実施している。これまでに複数のウイルス株由来の HA 抗原への結合活性、HI 活性、中和活性、NI 活性を評価した。今後、抗体クローン毎に IgG 抗体から分泌型 IgA 抗体への変換による機能変化を評価する。(佐野 芳[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、齊藤 慎二、相内 章; 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) インフルエンザウイルス広域中和抗体の特性解析

インフルエンザウイルスの広域中和抗体は新型インフルエンザに対する抗体医薬として期待されている。またその抗体のエピトープ情報などは論理的ワクチンデザインに新たな知見をもたらすことができる。インフルエンザウイルスの最も研究されている広域中和抗体である抗ヘマグルチニン(HA)ストーク抗体に対する逃避変異体を単離し、そのウイルスの特性を研究することで、抗 HA ストーク抗体からの逃避機構を検討している。令和 2 年度までに複数の HA ストーク抗体から逃避する一群の逃避変異体を単離した。令和 3 年度は各 HA ストーク抗体と各逃避変異体を網羅的に組み合わせて中和活性を測定し、HA ストーク抗体の変異は単離したクローン以外にも影響を及ぼすことを確認した。(相内 章、齊藤 慎二、鈴木 忠樹; 小谷 治[病原体ｹﾞﾉﾑ解析研究ｾﾝﾀｰ]; 鈴木 康司 [ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系ｳｲﾙｽ研究ｾﾝﾀｰ])

2. ムンプスワクチンの安全性に関する研究

ムンプスウイルスの毒力を評価するための新たな分子マーカーの可能性を模索している。今年度は、弱毒株あるい

は強毒株を脊髄内接種したマーモセットの組織標本を利用し、免疫反応の相違に基づき新たな毒力評価のためのマーカーについて検討した。弱毒株と強毒株を接種した個体の脳室周囲の Iba-1 (Ionized calcium-binding adapter molecule 1)陽性部位(面積)を群間で比較したところ、強毒株では有意に陽性部位の割合が上昇していた。画像認識機械学習システムを活用したヘマトキシリン・エオジン染色組織標本での炎症と正常部位のセグメント解析を併用することで客観性の高い新たな評価方法を確立したい。 (永田 典代、岩田 奈織子、尾崎 みどり、須藤 久美子、鈴木 忠樹; 木所 稔[品質保証・管理部])

3. 新型コロナウイルスに対するワクチンおよび薬剤開発に関する研究

(1) 新型コロナワクチンおよび治療薬開発に必要な動物モデルの評価系の構築とその評価

これまでに構築した COVID-19 に対するワクチンおよび治療薬開発のためのマウスモデルの評価系を用いて、国内で開発中のワクチンおよび治療薬の有効性と安全性に関する評価を行い、報告した。(永田 典代、岩田 奈織子、志和(須藤) 希、尾崎 みどり、須藤 久美子、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]; 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することを明らかにしている。変異ウイルスが次々と出現する現状を踏まえ、変異ウイルス アルファ、ベータならびにガンマに対する感染防御効果を検討した。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 の定量で評価した。いずれの変異ウイルスに対しても、鼻腔ならびに肺において有意な防御効果を示したが、ベータに関しては肺と比較して IgA 抗体が主たる防御抗体である鼻腔において顕著なウイルスの現象が認められた。(相内 章、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)

(4) SARS-CoV-2 をトラップする高親和性変異型 ACE2 デコイ製剤の SARS-CoV-2 感染動物に対する薬効の組織学的評価

SARS-CoV-2 は生体内で ACE2 タンパクを受容体として利用している。本製剤は SARS-CoV-2 が ACE2 に結合する性質を利用して、生体内の SARS-CoV-2 を製剤化した ACE2 にトラップさせることでウイルスを不活化し肺炎を抑えることも目的としてデザインされている。この目的を最大化するために SARS-CoV-2 に対する親和性を高める変異、タンパク分解酵素による有害作用を回避するための酵素活性失活変異を導入した ACE2 を高親和性 ACE2 デコイ製剤として薬効評価に用いた。当研究室は動物モデルの病理組織学的解析を担当し SARS-CoV-2 に感染したハムスターやカニクイザルに同製剤を接種すると薬剤接種群では薬剤非接種群に比べて肺炎部の領域が有意に減少することを明らかにした。(坂井 祐介、須藤 久美子; 星野 温[京都府立医科大学]、高木 淳一 [大阪大学]、岡本 徹 [順

天堂大学]、齊藤 暁 [宮崎大学]、浦野 恵美子 [医薬基盤・健康・栄養研究所])

4. 新型コロナワクチンの有効性評価に関する研究

(1) SARS-CoV-2 に対する血清抗体応答解析

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 回目および 3 回目のワクチンを接種した場合は、2 回目および 3 回目接種の接種情報を取得し、2 回目および 3 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 1 回目と 2 回目の接種間隔を 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 回目接種以降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)

(2) SARS-CoV-2 に対する粘膜抗体の機能解析

呼吸器粘膜上に誘導される粘膜抗体である分泌型 IgA(sIgA)抗体は生体内感染防御の最前線として呼吸器ウイルス感染症である SARS-CoV-2 の感染抑制に重要な役割を果たすと考えられている。本研究では、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性を有する代表的な抗体クローンについてヒトモノクロナール sIgA 抗体を作製し、その抗ウイルス活性の変動を比較評価し、SARS-CoV-2 感染における sIgA 抗体の役割を明らかにすることを試みた。その結果、多量体型の sIgA 抗体では、各抗体クローンの抗ウイルス活性が向上し、SARS-CoV-2 感染防御に対して有利であることが示唆された。本研究の結果から、インフルエンザウイルスと同様に呼吸器上皮を標的とする SARS-CoV-2 の感染防御において、単量体型の IgG 抗体や IgA 抗体よりも多量体型の sIgA 抗体の方が有利であることが示唆された。(上野 朗、宮本 翔、鈴木 忠樹)

(3) ワクチン接種者・感染者の血清学的特徴の解析研究

COVID-19 症例における SARS-CoV-2 オミクロンなどの変異ウイルスに対する免疫応答は、ワクチン接種や感染の有無など様々な要因に影響される。既存の免疫力を有する COVID-19 症例における SARS-CoV-2 に対する中和活性の向上の要因を解明することは、オミクロンなどの抗原性の異なる変異ウイルスに対する幅広い中和抗体を誘導するブースターワクチンの改良に役立つ。ワクチン接種後感染者(ブレークスルー感染者)の血清抗体価と上気道検体中ウイルス量の解析により、ブレークスルー感染後のオミクロンに対する血清中和活性の大きさと幅は、主に上気道ウイルス量とワクチン接種から感染のインターバルによって誘導されることが明らかとなった。抗原性の離れたオミクロン亜系統までカバーする高い血清中和活性は、高ウイルス量かつ長いインターバルの症例で観察された。特に、変異ウイルスに対する中和の幅を広げる上で、インターバルが重要な役割を担っていることを抗原地図により明らかにした。この成果は、変異ウイルスに対する耐性を持つブースターワクチンの開発において、抗原設計と同様に投与間隔の最適化が重要であることを示している。

一方で、2 回目から 3 回目ワクチン(ブースター)接種の間隔は世界保健機関(WHO)で 4〜6 ヶ月と推奨されているものの、科学的な裏付けは限定されている。私達は 2 回ワクチン接種後から感染までの曝露間隔が多様なブレークスルー感染者血清を用いて、交差中和反応の誘導に必要な時間を推定した。曝露間隔が異なるオミクロン流行前と流行期ブレークスルー感染者血清の中和抗体価を用いて交差中和反応の上昇と飽和に至る時間を階層ベイズモデルで推定した。オミクロン系統に対する交差中和反応の飽和には 2 回ワクチン接種後から 2〜4 ヶ月の間隔が必要であると推定され、その日数は祖先株から抗原性が遠い系統ほど延長した。様々な SARS-CoV-2 オミクロン系統を中和する交差中和反応を最大化するためには、2 回目から 3 回目のワクチン接種間隔を 4 ヶ月以上とすることが重要で

あると示唆された。(宮本 翔、新城 雄士、菅野 隆行、齊藤 慎二、片野 晴隆、飯田 俊、相内 章、佐高 明子、小島 朝人、鈴木 忠樹)

5. 下痢症ウイルスの感染予防に関する研究

下痢症ウイルス特異的キメラ四量体 SIgA 抗体医薬開発に資する基盤研究

下痢症感染症を引き起こすウイルスとして、全ての世代で罹患しやすいノロウイルスと、乳幼児の感染が問題となるロタウイルスが 2 大原因ウイルスとして知られている。ロタウイルスに対しては、現在 2 種類のワクチンが使用されているにも関わらず、未だに開発途上国を中心に年間 20 万人の死亡が報告されている。ノロウイルスに至ってはワクチンも治療法もないため、世界中で同様に年間 20 万人の死亡が乳児・高齢者を中心に報告されている。その為、当部が蓄積してきた四量体 SIgA 抗体の知見を活用し、ロタウイルスなどの抗体医薬開発に資する基盤研究を実施している。既報の論文よりロタウイルス特異的な抗体遺伝子を人工合成し、当部で使用している抗体発現システムに組み込み、組換え IgG1 抗体を作製した。その抗体は期待された通りロタウイルス SA11 株に中和活性を示した。作製した抗体 2 種類以上あり、主要抗原である VP4 及び VP7 に対するものを含むため、今後 IgA 化を実施し、下痢症ウイルス特異的キメラ四量体 SIgA 抗体の作製に利用できる。(相内 章、齊藤 慎二、佐高 明子、小島 朝人、鈴木 忠樹)

6. 百日咳ワクチンの改良に関する研究

経鼻百日咳ワクチンの開発に関する基礎的研究

百日咳はワクチン接種により防御可能な感染症とされているが、海外では現行の無細胞ワクチンを導入して以降、感染者が増加傾向にあると指摘されている。我が国でも、近年感染者が増加傾向にあるとされている。また、ヒヒを用いた実験において、無細胞ワクチンの発症予防効果はあるものの感染自体を防御できないことが明らかにされている。百日咳菌が放出する外膜小胞を抗原とし、感染局所に分泌型 IgA 抗体を誘導する経鼻ワクチンの可能性を検討する。そこでワクチンとして使用する外膜小胞に含まれる主要抗原の含量に関してロット間の違いを検討した。3 ロットの外膜小胞を調整し評価したところ、外膜小胞の収量には違いがあるものの、含まれる主要抗原に関しては大きな差は認められなかった。(相内 章、石川 青空; 中尾 龍馬 [細菌第一部])

7. エムポックス(サル痘)ワクチンの有効性に関する研究

エムポックス(サル痘)ワクチン LC16 の免疫原性試験

国立国際医療研究センターと共同し、健常成人 50 人を対象とした、LC16 ワクシニアウイルスワクチン 1 回接種により誘導される免疫原性の確認試験を実施した。RK13 細胞を用いた中和試験 (PRNT) を実施し、MPXV(Zr599, Liberia) およびワクシニアウイルス LC16m8 に対する中和抗体の誘導を確認し、その動態を評価した。LC16 によって MPXV に対して液性免疫が誘導され、168 日後にもある程度維持されることを明らかにした。(相内 章、峰 宗太郎、宮本 翔、菅野 隆行)

Ⅳ. 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 324 検体で、その内訳は感染研内部 299 検体(戸山庁舎:202 検体、村山庁舎:77 検体、ハンセン研:20 検体)、共同研究 25 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 50 件で、樹脂包埋検体数 106 検体、ネガティブ染色数 87 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の対応は 6 回 44 名であった。公務員が 36 名、学生 7 名、一般 1 名であった。(片岡 紀代、小林 宏尚)

Ⅴ. 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 84)であった。検索依頼者は、ウイルス第一部、ウイル

ス第二部、ウイルス第三部、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(須藤) 希、坂井 祐介、岩田 奈織子、永田 典代、鈴木 忠樹)

VI. 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と Mpox 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、峰 宗太郎、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、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。(片野 晴隆、佐藤 由子、鈴木 忠樹; 萩原 健一、中村 優子 [細胞化学部])

(2) 疑似症症例の解析、及び、行政検査の実施

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依頼検査を行った。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、地方自治体等行政からの依頼により、新興再興感染症の PCR 検査、細菌感染症検査等も行なった。2022 年は原因不明感染症例 99 例、行政検査 5 例を行った。(片野 晴隆、飯田 俊、平田 雄一郎、峰 宗太郎、佐藤 由子、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、令和四年度は月 1 回程度開催される Web meeting に参加した。

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

2. エムポックスワクチン LC16 の有効性・免疫原性確認の

国際共同治験実施の準備のため、コロンビア・ボゴタ及びアフリカ一カ国を訪れ、現地調査と意見交換を行った。厚労省・国立国際医療研究センターと共同しプロトコールを作成、2023-2024 年度に本試験を実施する準備を行った。(峰 宗太郎)

感染症流行予測調査事業

令和 3 年度より厚生労働省による新型コロナウイルス感染症 COVID-19 流行予測調査が開始され、当部は当該疾病の担当部門となった。調査目的は、COVID-19 の原因ウイルスである新型コロナウイルス SARS-CoV-2 に対する抗体保有状況を調査し、新型コロナワクチンの効果を推定すると共に、今後の流行予測と予防接種計画策定の資料とすることであった。これにあたり、令和 4 年 9 月 12・13 日に感染症流行予測調査事業 第二回 新型コロナウイルス感染症感受性調査技術研修会を村山庁舎にて開催し、参加予定の地方衛生研究所に当該中和試験術式に関する実習を行った。抗体価の測定に際しては、当所から配布した参照抗血清、細胞およびウイルスを用いて参加自治体において検証された。検証結果は感染症サーベイランスシステム:NESID を用いて報告され、感染症疫学センターにおいて集約・とりまとめられた。なお、抗体価の測定に関する詳細は、「感染症流行予測調査検査術式_新型コロナウイルス感染症(COVID-19)」に準じた。(永田 典代、志和(須藤) 希、坂井 祐介、岩田 奈織子、佐高 明子、宮本 翔、鈴木 忠樹)

発表業績一覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Chiba S, Kiso M, Nakajima N, Iida S, Maemura T, Kuroda M, Sato Y, Ito M, Okuda M, Yamada S, Iwatsuki-Horimoto K, Watanabe T, Imai M, Armbrust T, Baric RS, Halfmann PJ, Suzuki T, Kawaoka Y. Co-administration of Favipiravir and the Remdesivir Metabolite GS-441524 Effectively Reduces SARS-CoV-2 Replication in the Lungs of the Syrian Hamster Model. mBio. 2022. 13(1):e0304421.

2) Uraki R, Kiso M, Iida S, Imai M, Takashita E, Kuroda M, Halfmann PJ, Loeber S, Maemura T, Yamayoshi S, Fujisaki S, Wang Z, Ito M, Ujie M, Iwatsuki-Horimoto K, Furusawa Y, Wright R, Chong Z, Ozono S, Yasuhara A, Ueki H, Sakai-Tagawa Y, Li R, Liu Y, Larson D, Koga M, Tsutsumi T, Adachi E, Saito M, Yamamoto S, Hagihara M, Mitamura K, Sato T, Hojo M, Hattori SI, Maeda K, Valdez R; IASO study team; Okuda M, Murakami J, Duong C, Godbole S, Douek DC, Maeda K, Watanabe S, Gordon A, Ohmagari N, Yotsuyanagi H, Diamond MS, Hasegawa H, Mitsuya H, Suzuki T, Kawaoka Y. Characterization and antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron BA.2. Nature. 2022. 607(7917):119-127.

3) Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, Pekosz A, Fukushi S, Suzuki T, Maeda K, Halfmann P, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Watanabe S, Imai M, Hasegawa H, Kawaoka Y. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. N Engl J Med. 2022. 387(5):468-470.

4) Halfmann PJ, Iida S, Iwatsuki-Horimoto K, Maemura T, Kiso M, Scheaffer SM, Darling TL, Joshi A, Loeber S, Singh G, Foster SL, Ying B, Case JB, Chong Z, Whitener B, Moliva J, Floyd K, Ujie M, Nakajima N, Ito M, Wright R, Uraki R, Warang P, Gagne M, Li R, Sakai-Tagawa Y, Liu Y, Larson D, Osorio JE, Hernandez-Ortiz JP, Henry AR, Ciuoderis K, Florek KR, Patel M, Odle A, Wong LR, Bateman AC, Wang Z, Edara VV, Chong Z, Franks J, Jeevan T, Fabrizio T, DeBeauchamp J, Kercher L, Seiler P, Gonzalez-Reiche AS, Sordillo EM, Chang LA, van Bakel H, Simon V; Consortium Mount Sinai Pathogen Surveillance (PSP) study group; Douek DC, Sullivan NJ, Thackray LB, Ueki H, Yamayoshi S, Imai M, Perlman S, Webby RJ, Seder RA, Suthar MS, García-Sastre A, Schotsaert M, Suzuki T, Boon ACM, Diamond MS, Kawaoka Y. SARS-CoV-2 Omicron virus causes attenuated disease in mice and hamsters. Nature. 2022. 603(7902):687-692.

5) Takahashi K, Ishikane M, Ujiie M, Iwamoto N, Okumura N, Sato T, Nagashima M, Moriya A, Suzuki M, Hojo M, Kanno T, Saito S, Miyamoto 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. Emerg Infect Dis. 2022. 28(5):998-1001.

6) Almamlouk R, Kashour T, Obeidat S, Bois MC, Maleszewski JJ, Omrani OA, Tleyjeh R, Berbari E, Chakhachiro Z, Zein-Sabatto B, Gerberi D, Tleyjeh IM; Cardiac Autopsy in COVID-19 Study Group; Paniz Mondolfi AE, Finn AV, Duarte-Neto AN, Rapkiewicz AV, Frustaci A, Keresztesi AA, Hanley B, Märkl B, Lardi C, Bryce C, Lindner D, Aguiar D, Westermann D, Stroberg E, Duval EJ, Youd E, Bulfamante GP, Salmon I, Auer J, Maleszewski JJ, Hirschbühl K, Absil L, Barton LM, Ferraz da Silva LF, Moore L, Dolhnikoff M, Lammens M, Bois MC, Osborn M, Remmelink M, Nascimento Saldiva PH, Jorens PG, Craver R, Aparecida de Almeida Monteiro R, Scendoni R, Mukhopadhyay S, Suzuki T, Mauad T, Fracasso T, Grimes Z. COVID-19-Associated cardiac pathology at the postmortem evaluation: a collaborative systematic review. Clin Microbiol Infect. 2022. 28(8):1066-1075.

7) Uraki R, Halfmann PJ, Iida S, Yamayoshi S, Furusawa Y, Kiso M, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Mine S, Kuroda M, Maemura T, Sakai-Tagawa Y, Ueki H, Li R, Liu Y, Larson D, Fukushi S, Watanabe S, Maeda K, Pekosz A, Kandeil A, Webby RJ, Wang Z, Imai M, Suzuki T, Kawaoka Y. Characterization of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 isolates in rodents. Nature. 2022. 612(7940):540-545.

8) Horiguchi T, Tsukamoto T, Toyama Y, Sasaki T, Nakamura T, Sakurai A, Kuriyama N, Komatsu S, Shigeyasu Y, Ina T, Sakurai E, Nakajima N, Tsuchimori A, Yamada S, Suzuki T, Imaizumi K. Fatal disseminated mucormycosis associated with COVID-19. Respirol Case Rep. 2022. 10(3):e0912.

9) Takada K, Shimodai-Yamada S, Suzuki M, Trinh QD, Takano C, Kawakami K, Asai-Sato M, Komatsu A, Okahashi A, Nagano N, Misawa T, Yamaguchi K, Suzuki T, Kawana K, Morioka I, Yamada H, Hayakawa S, Hao H, Komine-Aizawa S. Restriction of SARS-CoV-2 replication in the human placenta. Placenta. 2022. 127:73-76.

10) Mizutani M, Nakayama Y, Saitoh Y, Ariga H, Enokida T, Ishihara T, Sano T, Hirata Y, Katano H, Suzuki T, Takao M. Pathologic and Neuropathologic Study of a Case of COVID-19. JMA J. 2022. 5(1):157-160.

11) Halfmann PJ, Nakajima N, Sato Y, Takahashi K, Accola M, Chiba S, Fan S, Neumann G, Rehrauer W, Suzuki T, Kawaoka Y. SARS-CoV-2 Interference of Influenza Virus Replication in Syrian Hamsters. J Infect Dis. 2022. 225(2):282-286.

12) Amemiya K, Kobayashi T, Kataoka Y, Iwai T, Nakagawa S, Morita Y, Ohta-Ogo K, Matsumoto M, Ikeda Y, Katano H, Suzuki T, Izumi C, Noguchi T, Hatakeyama K. Author reply to myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: Correspondence. Pathol Int. 2022. 72(9):469.

13) Okutsu S, Futami M, Arimura T, Ohki K, Hiyoshi T, Sakihara E, Kato Y, Ueda Y, Yano M, Takeshita M, Ishikura H, Suzuki T, Kato S, Miura SI, Nabeshima S. Acute Myocarditis with Severe Fever and Thrombocytopenia Syndrome. Intern Med. 2022. 61(11):1779-1784.

14) Kamegai K, Iwamoto N, Togano T, Maeda K, Takamatsu Y, Miyazato Y, Ishikane M, Mizokami M, Sugiyama M, Iida S, Miyamoto S, Suzuki T, Ohmagari N. A Fatal Breakthrough COVID-19 Case Following Bendamustine-Rituximab Therapy. Int J Infect Dis. 2022.121:85-88.

15) Iwata-Yoshikawa N, Kakizaki M, Shiwa-Sudo N, Okura T, Tahara M, Fukushi S, Maeda K, Kawase M, Asanuma H, Tomita Y, Takayama I, Matsuyama S, Shirato K, Suzuki T, Nagata N, Takeda M. Essential

role of TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infection in murine airways. Nat Commun. 2022. 13(1):6100.

16) Kataoka M, Tsukamoto T, Tajima Y, Sato Y, Katano H, Suzuki T, Nakajima N. Coronavirus hunted in human pneumocytes and alveolar macrophages: a case report. Histopathology. 2022. 80(7):1130-1134.

17) Takashita E, Yamayoshi S, Fukushi S, Suzuki T, Maeda K, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Uraki R, Halfmann P, Watanabe S, Takeda M, Hasegawa H, Imai M, Kawaoka Y. Efficacy of Antiviral Agents against the Omicron Subvariant BA.2.75. N Engl J Med. 2022. 387(13):1236-1238.

18) Ohashi H, Hishiki T, Akazawa D, Kim KS, Woo J, Shionoya K, Tsuchimoto K, Iwanami S, Moriyama S, Kinoshita H, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Kishida N, Watanabe S, Hasegawa H, Ebihara H, Suzuki T, Maeda K, Fukushi S, Takahashi Y, Iwami S, Watashi K. Different efficacies of neutralizing antibodies and antiviral drugs on SARS-CoV-2 Omicron subvariants, BA.1 and BA.2. Antiviral Res. 2022. 205:105372.

19) Amemiya K, Kobayashi T, Kataoka Y, Iwai T, Nakagawa S, Morita Y, Ohta-Ogo K, Matsumoto M, Ikeda Y, Katano H, Suzuki T, Izumi C, Noguchi T, Hatakeyama K. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination in three young adult males: Significance of biopsy in vaccine-associated myocarditis. Pathol Int. 2022. 72(7):385-387.

20) 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. IFN-γ–Induced APOBEC3B Contributes to Merkel Cell Polyomavirus Genome Mutagenesis in Merkel Cell Carcinoma. J Invest Dermatol. 2022. 142(7):1793-1803.e11.

21) Hashimoto M, Nagata N, Homma T, Maeda H, Dohi K, Seki NM, Yoshihara K, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Sakai Y, Shirakura M, Kishida N, Arita T, Suzuki Y, Watanabe S, Asanuma H, Sonoyama T, Suzuki T, Omoto S, Hasegawa H. Immunogenicity and protective efficacy of SARS-CoV-2 recombinant S-protein vaccine S-268019-b in cynomolgus monkeys. Vaccine. 2022. 40(31):4231-4241.

22) 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. Reverse Genetics System for Heartland Bandavirus: NSs Protein Contributes to Heartland Bandavirus Virulence. J Virol. 2022. 96(7):e0004922.

23) Homma T, Nagata N, Hashimoto M, Iwata-Yoshikawa N, Seki NM, Shiwa-Sudo N, Ainai A, Dohi K, Nikaido E, Mukai A, Ukai Y, Nakagawa T, Shimo Y, Maeda H, Shirai S, Aoki M, Sonoyama T, Sato M, Fumoto M, Nagira M, Nakata F, Hashiguchi T, Suzuki T, Omoto S, Hasegawa H. Immune response and protective efficacy of the SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine S-268019-b in mice. Sci Rep. 2022. 12(1):20861.

24) Shimojima M, Sugimoto S, Umekita K, Onodera T, Sano K, Tani H, Takamatsu Y, Yoshikawa T, Kurosu T, Suzuki T, Takahashi Y, Ebihara H, Saijo M. Neutralizing mAbs against SFTS Virus Gn Protein Show Strong Therapeutic Effects in an SFTS Animal Model. Viruses. 2022. 14(8):1665.

25) Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Takaki H, Matsumoto M, Suzuki T, Hasegawa H, Seya T. Prophylactic Vaccine Targeting TLR3 on Dendritic Cells Ameliorates Eosinophilic Pneumonia in a Mouse SARS-CoV Infection Model. Immunohorizons. 2022. 6(4):275-282.

26) Nakatani S, Ohta-Ogo K, Nishio M, Amemiya K, Sato S, Sawano H, Hatakeyama K, Katano H, Suzuki T, Hirooka K. Microthrombosis as a cause of fulminant myocarditis-like presentation with COVID-19 proven

by endomyocardial biopsy. Cardiovasc Pathol. 2022. 60:107435.

27) 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. 2022. 3(4):249-261.e4.

28) 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. 7(70):eabn8590.

29) Tatemoto K, Ishijima K, Kuroda Y, Mendoza MV, Inoue Y, Park E, Shimoda H, Sato Y, Suzuki T, Suzuki K, Morikawa S, Maeda K. Roles of raccoons in the transmission cycle of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. J Vet Med Sci. 2022. 84(7):982-991.

30) Takamatsu Y, Imai M, Maeda K, Nakajima N, Higashi-Kuwata N, Iwatsuki-Horimoto K, Ito M, Kiso M, Maemura T, Takeda Y, Omata K, Suzuki T, Kawaoka Y, Mitsuya H. Highly Neutralizing COVID-19 Convalescent Plasmas Potently Block SARS-CoV-2 Replication and Pneumonia in Syrian Hamsters. J Virol. 2022. 96(4):e0155121.

31) Wada Y, Miyamoto S, Iida S, Sano K, Sato Y, Ainai A, Saito K, Katano H, Hasegawa H, Suzuki T. Propagation of Activated B Cells by In Vitro Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. J Infect Dis. 2022. 225(2):269-281.

32) Takahashi M, Ai T, Sinozuka K, Baba Y, Igawa G, Nojiri S, Yamamoto T, Yuri M, Takei S, Saito K, Horiuchi Y, Kanno T, Tobiume M, Khasawneh A, Paran FJ, Hiki M, Wakita M, Miida T, Suzuki T, Okuzawa A, Takahashi K, Naito T, Tabe Y. Activation of SARS-CoV-2 neutralizing antibody is slower than elevation of spike-specific IgG, IgM, and nucleocapsid-specific IgG antibodies. Sci Rep. 2022. 12(1):14909.

33) Morishita M, Suzuki M, Matsunaga A, Ishizhima 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. 28(7):971-974.

34) Goto R, Kawakami H, Horiuchi Y, Chikada A, Yasuda T, Suzuki T, Miyazato Y, Ishikane M, Kishino Y, Miyazaki H, Igari T, Katano H, Suzuki T, Murayama S, Arai N. An Autopsy Report of a Case with Cerebral Infarction Complicated by Coronavirus Disease 2019 Infection. Intern Med. 2022. 61(22):3439-3444.

35) Ishibashi F, Wada H, Kamata T, Terada J, Tsushima K, Hayashi Y, Shiomi T, Takahashi K, Suzuki T, Yoshida S. Bilobectomy for synchronous multiple lung cancer after COVID-19 pneumonia: a case report. AME Case Rep. 2022. 6:13.

36) Takei S, Ai T, Yamamoto T, Igawa G, Kanno T, Tobiume M, Hiki M, Saito K, Khasawneh A, Wakita M, Misawa S, Miida T, Okuzawa A, Suzuki T, Takahashi K, Naito T, Tabe Y. Performance evaluation of the Roche Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 immunoassays by comparison with neutralizing

antibodies and clinical assessment. PLoS One. 2022. 17(9):e0274181.

37) Utsunomiya Nishimizu R, Shiota S, Ishii T, Sano K, Suzuki T, Hasegawa H, Miyazaki E. Plasma Exchange Did Not Reduce Viral Load in a Recovered Case of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. Intern Med. 2022. 61(2):253-256.

38) Hemmi T, Ainai A, Hashiguchi T, Tobiume M, Kanno T, Iwata-Yoshikawa N, Iida S, Sato Y, Miyamoto S, Ueno A, Sano K, Saito S, Shiwa-Sudo N, Nagata N, Tamura K, Suzuki R, Hasegawa H, Suzuki T. Intranasal vaccination induced cross-protective secretory IgA antibodies against SARS-CoV-2 variants with reducing the potential risk of lung eosinophilic immunopathology. Vaccine. 2022. 40(41):5892-5903.

39) 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 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infections Caused by the Omicron Variant (B.1.1.529 Lineage) in International Travelers to Japan. Clin Infect Dis. 2022. 75(1):e354-e356.

40) 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. 2022. 3(6):406-421.e4.

41) 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. 10(1):e0118121.

42) Moriyama Y, Ishikane M, Ueno M, Matsunaga A, Ishizaka Y, Arashiro T, Kanno T, Suzuki T, Kimura K. A case report of breakthrough infection with the SARS-CoV-2 delta variant and household transmission: Role of vaccination, anti-spike IgG and neutralizing activity. J Infect Chemother. 2022. 28(7):962-964.

43) Sano E, Suzuki T, Hashimoto R, Itoh Y, Sakamoto A, Sakai Y, Saito A, Okuzaki D, Motooka D, Muramoto Y, Noda T, Takasaki T, Sakuragi JI, Minami S, Kobayashi T, Yamamoto T, Matsumura Y, Nagao M, Okamoto T, Takayama K. Cell response analysis in SARS-CoV-2 infected bronchial organoids. Commun Biol. 2022. 5(1):516.

44) Miyamoto Y, Itoh Y, Suzuki T, Tanaka T, Sakai Y, Koido M, Hata C, Wang CX, Otani M, Moriishi K, Tachibana T, Kamatani Y, Yoneda Y, Okamoto T, Oka M. SARS-CoV-2 ORF6 disrupts nucleocytoplasmic trafficking to advance viral replication. Commun Biol. 2022. 5(1):483.

45) Shimbashi R, Shiino T, Ainai A, Moriyama S, Arai S, Morino S, Takanashi S, Arashiro T, Suzuki M, Matsuzawa Y, Kato K, Hasegawa M, Koshida R, Kitaoka M, Ueno T, Shimizu H, Yuki H, Takeda T, Nakamura-Uchiyama F, Takasugi K, Iida S, Shimada T, Kato H, Fujimoto T, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Yamada S, Kuroda Y, Okuma K, Nojima K, Nagata N, Fukushi S, Maeda K, Takahashi Y, Suzuki T, Ohnishi M, Tanaka-Taya K. Specific COVID-19 risk behaviors and the preventive effect of personal protective equipment among healthcare workers in Japan. Glob Health Med. 2023. 28:5-14.

46) Miyamoto S, Arashiro T, Ueno A, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Ozono S, Hemmi T, Hirata Y, Moriyama S, Kotaki R, Kinoshita H, Yamada S,

Shinkai M, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T. Non-Omicron breakthrough infection with higher viral load and longer vaccination-infection interval improves SARS-CoV-2 BA.4/5 neutralization. iScience. 2023. 26:105969.

47) Sonoyama T, Iwata S, Shinkai M, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Hemmi T, Ainai A, Nagata N, Matsunaga N, Tada Y, Homma T, Omoto S, Yokokawa Shibata R, Igarashi K, Suzuki T, Hasegawa H, Ariyasu M. Results from a preclinical study in rodents and a Phase 1/2, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of COVID-19 vaccine S-268019-a in Japanese adults. Vaccine. 2023. 41(11):1834-1847.

48) Koide K, Yao S, Chiang CS, Thuy PTB, Nga DTT, Huong DT, Dien TM, Vichit O, Vutthikol Y, Sovannara S, Samnang C, Takayama I, Ainai A, Nakajima N, Otsuka N, Kamachi K, Saitoh A. Genotyping and macrolide-resistant mutation of Bordetella pertussis in East and South-East Asia. J Glob Antimicrob Resist. 2022. 31:263-269.

49) Kimura S, Yasudo H, Oga A, Fukano R, Matsushige T, Hamano H, Hasegawa H, Nakajima N, Ainai A, Itoh H, Shirabe K, Toda S, Atsuta R, Hasegawa S. Histological characteristics of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in asthmatic murine model during A(H1N1)pdm09 infection. Pathol Int. 2022. 72 (10):506-518.

50) Negishi N, Ikeguchi R, So H, Kobayashi M, Nitta M, Masui K, Nakamichi K, Takahashi K, Ishida H, Kawamata T, Shibata N, Shimizu Y, Kitagawa K. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy that developed 21 years after renal transplantation: A case report.Neuroimmunology Reports. 2022. 2:100113.

51) Thuy Nga DT, Thi Bich Thuy P, Ainai A, Takayama I, Huong DT, Saitoh A, Nakagawa S, Minh Dien T, Nakajima N, Saitoh A. Association Between Real-time Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Value and Clinical Severity in Neonates and Infants Infected With Bordetella pertussis. Pediatr Infect Dis J. 2022. 41(5):388-393.

52) 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. 2022. 3(2):100520.

53) Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Takaki H, Matsumoto M, Suzuki T, Hasegawa H, Seya T. Prophylactic vaccine targeting TLR3 on dendritic cells ameliorates eosinophilic pneumonia in a mouse SARS-CoV infection model. Immunohorizons. 2022. 6(4):275-282.

54) Shiota T, Matsuda M, Zheng X, Nagata N, Ishii K, Suzuki R, Muramatsu M, Takimoto K, Hanaki KI, Lemon SM, McGivern DR, Hirai-Yuki A. Macrophage Depletion Reactivates Fecal Virus Shedding following Resolution of Acute Hepatitis A in *Ifnar1*$^{-/-}$ Mice. J Virol. 2022. 96(23):e0149622.

55) Takamatsu Y, Yoshikawa T, Kurosu T, Fukushi S, Nagata N, Shimojima M, Ebihara H, Saijo M, Noda T. Role of VP30 Phosphorylation in Ebola Virus Nucleocapsid Assembly and Transport. J Virol. 2022. 96(17):e0108322.

56) Ueno M, Iwata-Yoshikawa N, Matsunaga A, Okamura T, Saito S, Ashida S, Yoshida I, Nagashima M, Asakura H, Yaoita Y, Suzuki J, Sadamasu K, Yoshimura K, Kutsuna S, Shiwa-Sudo N, Nagata N, Suzuki T, Suzuki A, Okamoto M, Kimura M, Ohmagari N, Miura R, Ishizaka Y. Isolation of human

monoclonal antibodies with neutralizing activity to a broad spectrum of SARS-CoV-2 viruses including the Omicron variants. Antiviral Res. 2022. 201:105297.

57) 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. 2022. 13(1):101834.

58) 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. 8(1):eabh3827.

59) Sunagawa K, Shirafuji T, Sun G, Arai R, Azuma H, Miyoshi-Akiyama T, Katano H. Intra-familial transmission of Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis (SDSE): A first case report and review of the literature. J Infect Chemother 2022. 28(6):819-822.

60) Satomi H, Katano H, Kanno H, Kobayashi M, Ohkuma Y, Hashidume N, Usui T, Tsukada S, Ito I. An autopsy case of fulminant myocarditis after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccine inoculation. Pathol Int 2022. 72(10):519-524.

61) Saito A, Irie T, Suzuki R, Maemura T, Nasser H, Uriu K, Kosugi Y, Shirakawa K, Sadamasu K, Kimura I, Ito J, Wu J, Iwatsuki-Horimoto K, Ito M, Yamayoshi S, Loeber S, Tsuda M, Wang L, Ozono S, Butlertanaka EP, Tanaka YL, Shimizu R, Shimizu K, Yoshimatsu K, Kawabata R, Sakaguchi T, Tokunaga K, Yoshida I, Asakura H, Nagashima M, Kazuma Y, Nomura R, Horisawa Y, Yoshimura K, Takaori-Kondo A, Imai M; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Tanaka S, Nakagawa S, Ikeda T, Fukuhara T, Kawaoka Y, Sato K. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. Nature 2022. 602(7896):300-306.

62) Kimura I, Kosugi Y, Wu J, Zahradnik J, Yamasoba D, Butlertanaka EP, Tanaka YL, Uriu K, Liu Y, Morizako N, Shirakawa K, Kazuma Y, Nomura R, Horisawa Y, Tokunaga K, Ueno T, Takaori-Kondo A, Schreiber G, Arase H; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Motozono C, Saito A, Nakagawa S, Sato K. The SARS-CoV-2 Lambda variant exhibits enhanced infectivity and immune resistance. Cell Rep. 2022. 38(2):110218.

63) 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. Microbiol Spectr. 2022. 10(1):e0061821

64) Tada T, Zhang Y, Fujit H, Tokunaga K. MARCH8: The tie that binds to viruses. FEBS J. 2022. 289(13):3642-3654

65) Nakamura A, Kotaki T, Nagai Y, Takazawa S, Tokunaga K, Kameoka M. Construction and evaluation of a self-replicative RNA vaccine against SARS-CoV-2 using yellow fever virus replicon. PLoS One. 2022. 17(10):e0274829.

66) Kamegai K, Iwamoto N, Togano T, Maeda K, Takamatsu Y, Miyazato Y, Ishikane M, Mizokami M, Sugiyama M, Iida S, Miyamoto S, Suzuki T, Ohmagari N. A Fatal Breakthrough Coronavirus Disease 2019 Case Following Bendamustine-Rituximab Therapy. Int J Infect Dis. 2022. 121:85-88.

67) Miyamoto S, Muramoto Y, Shindo K, Fujita-Fujiharu Y, Morikawa T, Tamura R, Gilmore JL, Nakano M, Noda T. Contribution of RNA-RNA Interactions Mediated by the Genome Packaging Signals for the Selective Genome Packaging of Influenza A Virus. J Virol. 2022. 96(6) e0164121.

68) Miyamoto S, Nakano M, Morikawa T, Hirabayashi A, Tamura R, Fujita-Fujiharu Y, Hirose N, Muramoto Y,

Noda T. Migration of Influenza Virus Nucleoprotein into the Nucleolus Is Essential for Ribonucleoprotein Complex Formation. mBio. 2022. 13(1): e03315-21.

2. 和文発表

1) 高橋 健太、鈴木 忠樹. 神経感染症の病理. 別冊・医学のあゆみ 脳・神経系の感染症―診断と治療の最前線. 2022. 4-9.
2) 志和(須藤) 希、岩田(吉河) 奈織子、坂井 祐介、永田 典代. COVID-19 研究における動物モデルの役割. 公益社団法人日本実験動物協会誌 LABIO21. 2022. 86:26-29.
3) 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. 神経感染症. 2022. 27:90-98.
4) 志和 希、永田 典代、鈴木 忠樹. 動物モデルによる新型コロナウイルス変異株の病原性評価. IASR. 2022. 43:278-279
5) 高橋 健一郎、齋藤 智也、菅野 隆行、相内 章、宮本 翔、齊藤 慎二、飛梅 実、徳永 研三、飯田 俊、平田 雄一郎、片野 晴隆、鈴木 忠樹、土橋 酉紀、小林 祐介、高橋 琢理、有馬 雄三、鈴木 基、新城 雄士、石金 正裕、大曲 貴夫、高橋 宏瑞、北野 泰斗、熊澤 芽葉恵、杉原 淳. SARS-CoV-2 B.1.1.529 系統(オミクロン)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として実施した The first few hundred 調査について. Infectious Agents Surveillance Report. 2022. 43:288-290.
6) 平田 雄一郎、鈴木 忠樹. ウイルス性心筋炎の病原ウイルス検索手法とその意義. 医学のあゆみ. 2022. 282(11): 977-981.
7) 峰 宗太郎、飯田 俊、鈴木 忠樹. COVID-19 における抗原定性検査キットと PCR の比較. インフルエンザ. 2022. 23(4): 255-260.
8) 平田 雄一郎、鈴木 忠樹. COVID-19 の病理像. 腎と透析. 2022. 92(1): 25-29.
9) 鈴木 忠樹、河岡 義裕、古瀬 祐気. 新型コロナの変異ウイルス. インフルエンザ. 2022. 22(4): 225-230.
10) 多田 卓哉、徳永 研三.COVID-19とACE2. 腎と透析. 2022. 92:1 62-68.

Ⅱ.学 会 発 表

1. 国際学会

1) Hemmi T, Ainai A, Hashiguchi T, Ishikawa S, Tobiume M, Kanno T, Iwata-Yoshikawa N, Iida S, Miyamoto S, Ueno A, Sano K, Tamura K, Suzuki R, Hasegawa H, Suzuki T. Intranasal vaccine with ODN2006 as an adjuvant induces cross-protective secretory IgA antibodies against SARS-CoV-2 variants, reducing the potential risk of lung eosinophilic immunopathology. ISIRV Correlates of Protection for Next Generation Influenza Vaccines Lessons Learned from the COVID Pandemic. 2023.3. (USA)
2) Hemmi T, Ainai A, Hashiguchi T, Tobiume M, Miyamoto S, Kanno T, Ueno A, Sano K, Tamura K, Suzuki R, Suzuki T. Intranasal vaccine with ODN2006 as adjuvant can protect against viral infection and prevent lung eosinophilic immunopathology. Options XI for the Control of Influenza. 2022.9. (UK)
3) Ueno A, Sano K, Miyamoto S, Saito S, Ainai A, Moriyama S, Fukushi S, Hemmi T, Takahashi Y, Takeyama H, Suzuki T. Functional analysis of polymeric monoclonal anti-SARS-CoV-2 IgA antibodies. Options XI for the Control of Influenza. 2022.9. (UK)
4) Miyamoto S. Determinants of humoral immune responses against antigenically distinct SARS-CoV-2 variants in COVID-19 vaccine breakthrough infection. OPTIONS XI for the Control of INFLUENZA. 2022. 9. (UK).
5) Suzuki T. Virological and Serological Characterization of SRS-CoC-2 Omicron Infections. The 19th Taiwan-Japan Symposium. 2022.9. (WEB)

6) Suzuki T. Virological and Serological Characterization of SARS-CoV-2 Omicron Infections. NCID COVID-19 REAEACH SYMPOSIUM(シンガポール CDCミーティング). 2022.10. (WEB)
7) Suzuki T. Pathological research of emerging viral infections. The 21st Federation of Asian Veterinary Associations (FAVA) Congress. 2022.11. (Fukuoka/WEB)

2. 国内学会

1) 鈴木 忠樹. COVID-19 対策における病理学の役割. 第 111 回日本病理学会総会. 2022.4. (神戸/WEB)
2) 鈴木 忠樹. 新興ウイルス感染症の病理学研究. 大阪大学 微生物病研究所 Advanced Seminar Series on Microbiology and Immunology. 2022.7. (大阪/WEB)
3) Kajikawa J, Hirabayashi A, Miyamoto S, Takamatsu Y, Hu S, Nozawa T, Nakagawa I, Urata S, Yasuda J, Yusa K, Nakano M, Muramoto Y, Noda T. Autophagy plays an important role in mammarenavirus persistent infection. 第 23 回日本 RNA 学会年会. 2022.7. (京都)
4) 宮本 翔. 新型コロナワクチンブレークスルー感染者の免疫多様性. ウイルス・情報科学若手研究交流会. 2022.8. (東京)
5) 鈴木 忠樹. ウイルス性心筋炎の病原体検索とその病理学的意義. 第 70 回日本心臓病学会学術集会. 2022.9. (京都/WEB)
6) 鈴木 忠樹. 感染症の免疫染色. 神戸免疫組織診断セミナー(第 11 回いむーのセミナー). 2022.9. (神戸/WEB)
7) 坂井 祐介、武良 千里南、櫻井 優、森本 将弘、前田健、鈴木 忠樹. SFTS 感染ネコのリンパ節における胚中心反応と細胞死の組織学的検索. 第 4 回 SFTS 研究会学術集会. 2022. 9. (山口)
8) 宮本 翔、新城 雄士、上野 朗、菅野 隆行、齊藤 慎二、片野 晴隆、飯田 俊、相内 章、森山 彩野、福士 秀悦、高橋 宣聖、鈴木 忠樹. 新型コロナワクチンブレークスルー感染者の SARS-CoV-2 変異ウイルスに対する抗体応答. 第 165 回日本獣医学会学術集会. 2022.9. (WEB)
9) 増田 優介、銭谷 怜史、松田 隼弥、船田 信顕、枝川 俊二、三ツ矢 幸一、高橋 健太、鈴木 忠樹、中道 一生、三浦 義治. 低 IgM 血症、間質性肺炎、SLE を合併し、メフロキン、ミルタザピン、ヒドロキシクロロキンが有効であった PML の 1 例. 第 26 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 2022.10. (鹿児島/WEB)
10) 永田 典代. COVID-19 研究におけるマウスモデル. 第 50 回日本臨床免疫学会総会. 2022.10. (東京)
11) 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 宣聖、竹山 春子、鈴木 忠樹. 異なるエピトープを有する分泌型ヒトモノクロナール抗 SARS-CoV-2 IgA 抗体の機能解析. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. 2022.11. (長崎)
12) 逸見 拓矢、相内 章、橋口 隆生、飛梅 実、菅野 隆行、岩田(吉河) 奈織子、飯田 俊、宮本 翔、上野 朗、佐野 芳、齋藤 慎二、志和(須藤) 希、永田 典代、田村 浩二、鈴木 亮介、長谷川 秀樹、鈴木 忠樹. ODN2006 をアジュバントとする経鼻 COVID-19 ワクチンは広域中和能を有する IgA 抗体を誘導し、ワクチン関連呼吸器疾患増強のリスクを軽減できる. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. 2022.11. (長崎)
13) Miyamoto S, Arashiro T, Ueno A, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Ozono S, Hemmi T, Hirata Y, Moriyama S, Kotaki R, Kinoshita H, Yamada S, Shinkai M, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T. Determinants of the magnitude and breadth of SARS-CoV-2 neutralization after breakthrough infection. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. 2022.11. (長崎)
14) 柿崎 正敏、岩田 (吉河) 奈織子、志和(須藤) 希、大倉 喬、田原 舞乃、福士 秀悦、前田 健、冨田 有里子、高山 郁代、松山 州徳、白戸 憲也、鈴木 忠樹、永田 典代、竹田 誠. SARS-CoV-2 の懸念される変異株 (VOCs) の性質解析. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. 2022.11. (長崎).

15) 朴 ウンシル、黒田 雄大、加来 義浩、奥谷 晶子、立本 完吾、石嶋 慧多、堀田 明豊、井上 雄介、原田 倫子、網 康至、宇田 晶彦、原田 俊彦、志和(須藤) 希、坂井 祐介、岩田 奈織子、永田 典代、鈴木 忠樹、前田 健. SARS-CoV-2 変異株の猫における病原性比較. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. 2022.11. (長崎).

16) 岩田(吉河) 奈織子、柿崎 正敏、志和(須藤) 希、大倉 喬、田原 舞乃、福士 秀悦、前田 健、川瀬 みゆき、冨田 有里子、高山 郁代、松山 州徳、白戸 憲也、鈴木 忠樹、竹田 誠、永田 典代. マウスモデルを用いた SARS-CoV-2 感染における TMPRSS2 の役割についての解析. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. 2022. 11. (長崎)

17) 志和(須藤) 希、渡邉 真治、岩田(吉河) 奈織子、坂井 祐介、長谷川 秀樹、鈴木 忠樹、永田 典代. 新型コロナウイルス既感染ハムスターにおけるオミクロン株再感染の可能性. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. 2022. 11. (長崎)

18) Tada T, Zhang Y, Yao W, Tanaka M, Kong D, Ueno T, Kameoka M, Fujita H, Tokunaga K. Further Characterization of the antiviral transmembrane protein MARCH8. 抗ウイルス膜貫通タンパク質 MARCH8 の更なるキャラクタリゼーション. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. 2022. 11. (長崎)

19) 木下 一美、山田 壮一、原田 志津子、Hoang P、Nguyen A、小谷 治、宮本 翔、鈴木 忠樹、海老原 秀喜、福士 秀悦. 可溶性 ACE2 による SARS-CoV-2 感染阻害に関与する RBD 変異. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. 2022. 11. (長崎)

20) 永澤 明佳、槇野 陽介、平田 雄一郎、宮本 翔、大園 誠也、秋冨 慎司、鈴木 忠樹、斉藤 久子. 新型コロナウイルス感染症遺体における死後経時的変化の検討. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. 2022. 11. (長崎)

21) 鈴木 忠樹. SARS-CoV-2 変異株のウイルス学的特徴と血清学的特徴の解明を目指した基盤研究. 第 26 回日本ワクチン学会学術集会. 2022.11. (香川/WEB)

22) 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. 分泌型ヒトモノクローナル抗 SARS-CoV-2 IgA 抗体の機能および多量体形成効率の解析. 第 26 回日本ワクチン学会学術集会. 2022.11. (香川/WEB)

23) 逸見 拓矢、相内 章、橋口 隆生、石川 青空、飛梅 実、菅野 隆行、岩田(吉河) 奈織子、飯田 俊、宮本 翔、上野 朗、佐野 芳、田村 浩二、鈴木 亮介、長谷川 秀樹、鈴木 忠樹. 経鼻 COVID-19 組換えタンパク質ワクチンは広域中和能をもつ IgA 抗体を誘導できる. 第 26 回日本ワクチン学会学術集会. 2022.11. (香川/WEB)

24) 宮本 翔、新城 雄士、上野 朗、菅野 隆行、齊藤 慎二、片野 晴隆、飯田 俊、相内 章、森山 彩野、福士 秀悦、高橋 宣聖、鈴木 忠樹. ワクチンブレークスルー感染者における SARS-CoV-2 変異ウイルスに対する中和抗体誘導要因の探索. 第 26 回日本ワクチン学会学術集会. 2022.11. (香川/WEB)

25) 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. 結合型ユビキチンリガーゼ RNF152 によるチロシナーゼのユビキチン化分子機構解明に関する研究. 第 30 回日本色素細胞学会.2022. 11. (WEB)

26) 鈴木 忠樹、峰 宗太郎. サル痘の病態と感染経路、予防法. 日本性感染症学会第 35 回学術大会. 2022.12. (北九州市/WEB)

27) Hosoya T, Oba S, Komiya Y, Kawata D, Kamiya M, Iwai H, Miyamoto S, Kanno T, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H, Yasuda S. The underlying mechanism of the deterioration in obese patients with COVID-19. 第 51 回日本免疫学会学術集会. 2022.12. (熊本)

28) 鈴木 忠樹. Laboratory Response for Pathogen X in Japan. NCID / NIID-NCGM Joint Symposium. 2023.1. (WEB)

29) Miyamoto S. Correlates of humoral immune responses against antigenically distinct SARS-CoV-2 variants in COVID-19 vaccine breakthrough infection. 長崎大学熱帯医学研究所 令和 4 年度 第 70 回 大学

院セミナー. 2023.2. (長崎)

30) 徳永 研三. 新型コロナウイルス変異株の推移と今後のワクチン効果. 東京大学医療工学研究会／ワンヘルス・ワンワールド(OHOW)連携研究機構共催・公開講演会. 2023. 3.（東京）

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4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、オミックス解析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、環境因子がカンジダ属に与える影響、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。

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) 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。一方、無菌マウスを用いた実験では、*C. glabrata* と腸球菌の共感染による播種の増加は認められなかった。

［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）、宮﨑義継］

(2) 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］

(3) 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腟、口腔などの粘膜組織に定着するほか、バイオフィルム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 条件でバイオフィルム形成実験を行い、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バイオフィルム形成が認められた。また、他の環境因子として栄養源 (炭素源) に着目した研究を行い、結果として *C. tropicalis* は低酸素環境においてグルコース濃度依存的にバイオフィルム形成が増加する一方、他のカンジダ属では同様の傾向が認められなかった。現在は *C. tropicalis* の低酸素環境への fitness について更なる解析を進めている。

［阿部雅広、名木稔、篠原孝幸、定本聡太、越川拓郎（聖マリアンナ医科大学）、宮﨑義継］

(4) 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、腸管や腟、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。また、各酸素濃度で *C. albicans* の前培養を行った後に RNA を回収し、RNA-seq にて網羅的に遺伝子解析を実施した結果、微好気環境で発現が亢進する遺伝子が複数抽出された。さらに、病理組織学的解析からは、微好気環境で *C. albicans* 前培養を行った場合に、臓器への播種が多い傾向が確認された。

［阿部雅広、定本聡太、篠原孝幸、永森晶子、名木稔、澁谷和俊（東邦大学）、宮﨑義継］

(5) *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腟、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*EPA6*Δ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*EPA6*Δ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、その接着能の亢進には*EPA6*の関与していることが示唆された。現在は内因性感染を想定して免疫抑制マウスを用いた腸管からの播種実験を行っており、*EPA6*のヒトに対する病原性について解析している。

［篠原孝幸、阿部雅広、白井玲、名木稔、宮﨑義継］

(6)薬剤耐性*Candida auris*にも有効な抗真菌活性化合物の探索

侵襲性真菌感染症は免疫不全患者を中心に主要な死亡原因となっている。現在侵襲性真菌感染症に使用できる薬剤の種類はポリエン系、アゾール系、キャンディン系のたった3系統に限られていて、さらに近年これら3系統全てに耐性の*Candida auris*が出現したことで世界的に大きな問題となっている。そのため新規抗真菌薬に対する期待は非常に高い。

抗真菌活性化合物の新しい薬剤メカニズムとして、最近Nutritional immunityの機序が注目されてきている。Nutritional immunityとは宿主の持つ免疫機構で、病原菌が自身の増殖に必須である鉄や亜鉛などの微量栄養素を利用できないよう、宿主側でこれら栄養素を捕捉してしまう働きである。特に亜鉛は真菌の病原性に重要な役割を果たすことが明らかとなっていて、亜鉛を捕捉・制御できる化合物があれば既存の薬剤に対して耐性の真菌に対しても有効である期待がもたれる。

我々は、理化学研究所との共同研究でこれまでに抗真菌薬の候補として評価されていないアルキルアミン誘導

体12種類を選定し、新たな抗真菌作用を有する化合物を探索した。その結果、既存の抗真菌薬に強い耐性を示すAR 0389株を含め*C. auris*、さらに*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. parapsilosis*など幅広いカンジダ属に対して強い抗真菌活性を発揮するアルキルアミン誘導体APC6を見出した。APC6作用下の*C. albicans*における網羅的な遺伝子発現解析の結果から亜鉛トランスポーター遺伝子の発現亢進がみられ、さらにRT-qPCRで亜鉛関連トランスポーターの発現亢進が確認された。またAPC6の抗真菌活性は亜鉛添加によって打ち消されただけでなく、APC6の濃度依存的にカンジダ細胞内の亜鉛レベルの減少が観測されたことから、APC6は真菌内の亜鉛を捕捉して抗真菌活性を発揮していると決定した。*Galleria mellonella*を用いた*C. auris*感染モデルにおいてもAPC6の治療効果が確認された。現在、APC6の抗真菌活性について特許取得を目指しながら、医薬品のシード化合物としての可能性またはカテーテルなど医療資材への応用について検討している。

［篠原孝幸、和田章（理化学研究所）、阿部雅広、中山靖子、名木稔、宮﨑義継］

(7) *Candida auris*による侵襲性カンジダ症の早期診断を目指した抗体作製

侵襲性カンジダ症はしばしば致死率が高く早期に適切な治療介入が必要とされることから、早期診断する検査手法が求められている。侵襲性カンジダ症における絶対的診断基準は血液培養であるが、結果の判定に日単位での時間を要する上、感度は高くないことが問題である。さらに近年、薬剤耐性傾向が高く且つ病院環境などに容易に定着し海外においてはアウトブレイクが散見される *Candida auris* が問題となっていて、感染対策の観点からも *C. auris* による感染症の早期診断は非常にニーズが高い。実地医療において血清診断法を利用することができれば迅速・簡便に診断できるため早期治療を始めることにつながり、院内感染マネージメントにおいても有用と考える。

侵襲性カンジダ症の早期診断を目指した抗体作製を試み、*C. auris* 抗原に特異的に反応するマウス血清を得た。この血清を元にさらなる検出感度と特異度の改良を進めながら、新規診断法としての応用を目指している。

［篠原孝幸、高塚翔吾、阿部雅広、宮﨑義継］

(8) *C. glabrata* におけるミトコンドリア機能調節因子に関する研究

C. glabrata のミトコンドリア機能調節機構は病原性や宿主体内環境適応に関与しているが詳細は不明である。*C. glabrata* のミトコンドリア機能調節において重要な役割を果たすマイトファジーの活性調節因子の探索を行った結果、候補遺伝子として挙がったエキソリボヌクレアーゼ *XRN1* の機能解析を行った。*XRN1* の遺伝子破壊株を用いた網羅的遺伝子発現解析を行った結果、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認められた。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。

ミトコンドリア量の増加と新規合成が活性化しているにも関わらず、グリセロールや乳酸等の非発酵性炭素源（ATP 合成がミトコンドリア機能に依存する）培地では *XRN1* 破壊株の増殖速度は野生株と比較して顕著に低く、ミトコンドリア機能指標であるミトコンドリア膜電位も破壊株では野生株と比較して顕著に低い事が明らかとなり、*XRN1* 破壊株ではミトコンドリア機能が低下していることが示唆された。

［名木稔、白井玲、大中道麻紀子、阿部雅広、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。

これまでに独自に見出した *A. fumigatus* 抗原を中心にサンドイッチ ELISA 系を構築し、侵襲性アスペルギルス症患者の血清を用いた評価において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ている。この評価系を臨床の場で応用できるよう企業と連携してイムノクロマトキットを作製すべく、検出感度と特異度の改良を進めている。また並行して他の抗原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（国立国際医療研究センター）、梅山隆、宮﨑義継］

(2) *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。Δ*ags1*Δ*gtb3* 株は富栄養培地など培養条件によっては菌糸が塊を形成していた。そこで、未破壊のα-1,3-グルカン生合成遺伝子 *ags2*, *ags3* を追加破壊した Δ*ags1*Δ*ags2*Δ*ags3*Δ*gtb3* 株を作製した。その結果、Δ*ags1*Δ*ags2*Δ*ags3*Δ*gtb3* 株は試験したいずれの培地条件でも菌糸が分散状態を維持した。リアルタイム濁度測定装置を導入することにより、Δ*ags1*Δ*ags2*Δ*ags3*Δ*gtb3* 株の菌糸生長を連続的に計測する手法を確立した。この手法を用いて培地成分や環境の違いによる増殖開始時間や増殖速度、抗真菌薬濃度依存的な定量的かつ経時的な生育抑制が評価できた。

［宮澤拳、梅山隆、高塚翔吾、村長保憲、星野泰隆、宮﨑義継、阿部敬悦（東北大学）］

(3) *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 18 株について栄養菌糸の細胞壁成分を解析し，18 株の平均を算出したところ，β-1,3-グルカンとキチンは菌体重量当たりそれぞれ 8.5 ± 0.6%および 2.9 ± 0.6%で比較的一定に保たれていた一方，α-1,3-グルカン（4.5 ± 1.2%）やガラクトマンナン（1.7 ± 0.6%）については株間でその量に多様性が認められた。特異な表現型や細胞壁成分に変化が認められた株について，その代謝経路や免疫細胞応答，マウスモデルにおける病原性の解析を進めている。

［宮澤拳、梅山隆、高塚翔吾、村長保憲、星野泰隆、阿部雅広、宮﨑義継、阿部敬悦（東北大学）］

(4) *A. fumigatus* の α-1,3-グルカン生合成機構の解析

α-1,3-グルカンは、*Aspergillus* 属には存在するが、*Candida* 属や *Saccharomyces* 属には存在しない細胞壁多糖である。*A. fumigatus* には、*ags1*, *ags2*, *ags3* の三つの α-1,3-グルカン合成酵素（AGS）遺伝子が存在する。*A. fumigatus* において *ags1* が栄養菌糸で主に機能する AGS であること以外、α-1,3-グルカンの詳細な構造や生合成機構については不明であったことから、*ags1*, *ags2*, *ags3* の過剰発現株を作製し、これらの株から α-1,3-グルカンの化学構造を解析した。このうち、*ags3* 高発現株の菌糸は異常な形態を示し、細胞壁の α-1,3-グルカン、β-1,3-グルカン、キチンの露出が増加した。α-グルカン含有画分からのいくつかの細胞壁分析から、*ags3* 高発現株由来の生成物は主に α-1,3-結合グルコースからなるポリマーであることが示唆された。*ags3* 高発現株の当該画分

をα-1,3-グルカナーゼで処理した画分から遊離したオリゴ糖プロファイルは、α-1,3-グルコオリゴ糖以外のユニークなピークを含んでいた。以上の結果から、Ags3 が菌糸の伸長阻害を示す未知の多糖を合成することが示唆された。

［宮澤拳、梅山隆、高塚翔吾、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、C-type レクチン受容体 Dectin-2 が LdpA の *O*-結合型糖鎖を認識し、マウス骨髄由来樹状細胞（BMDCs）による LdpA/キチン複合体の貪食と炎症性サイトカイン/ケモカイン産生を誘導することを明らかにした。また、BMDCs が小粒子キチンを貪食すると細胞死が誘導され、アラーミンとして知られる IL-1α が細胞外に放出され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：*Cryptococcus neoformans*の*TVF1*が熱耐性と病原性に与える影響について

*C. neoformans*の至適生育温度は、25–30°Cであり，37°C以上は熱ストレス環境となる。それ故、熱ストレス応答因子は本菌の病原性因子である。一連の解析で未同定遺伝子が熱耐性や病原性に必要であることを見出しthermotolerance and virulence-related factor-1 (*TVF1*)と命名した。*TVF1*破壊株及び相補株を構築し、表現型を解析した結果、*TVF1*欠損株は37°C以上で分裂不全を示し、39°Cでは生育が完全に停止することが分かった。莢膜の形成、メラニン合成、ウレアーゼ産生など一般的な病原因子の発現には差を認めなかった。マウス経鼻感染実験モデルにおいて、病原性を比較した結果、臓器内における欠損株の菌数は対照群に比べて1000分の1程度まで減少し、感染後の生存率も有意に改善した。欠損株の低病原性は、熱ストレスの脆弱性に起因するのか、この弱毒株を生ワクチンの材料として利用できるか検証を進めている。

［上野圭吾、Kyung J Kwon-Chung・Yun Chang（米国NIH）、宮﨑義継］

4. 新型コロナウイルス感染症

新型コロナウイルス感染症に対するネルフィナビルの無作為化比較臨床試験のうち、唾液からのウイルス検出ならびに NGS によるウイルスゲノム解析を実施した。

［宮澤拳、梅山隆、中山靖子、福田惠子、宮﨑義継、脇田隆字、渡士幸一、宮崎泰可（宮崎大学）］

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* に対する不活化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* 感染症に対する不活化経鼻ワクチンを開発し、このワクチンが $ST2^+$ 肺常在性記憶型 Th2 細胞 (lung TRM2)を誘導することを示した。このサブセットは、抗原再刺激に伴い、IL-4, IL-5, IL-13 を産生する。経鼻ワクチン投与群では，肉芽腫形成を伴い肺内菌数が減少するが、この生体防御作用は、IFNγ 欠損マウス、IL-5 欠損マウスでも同様に観察され、IFNγ 非依存的多核巨細胞が観察された。一方、IL-4/IL-13 二重欠損マウスでは、経鼻ワクチンによる生体防御作用が減弱し、感染後の好酸球、Th2 細胞、多核巨細胞の減少及び肺内菌数の増加を認めた。これらの結果は、当方らが開発した不活化経鼻ワクチンが Th2 サイトカインの中でも IL-4 や IL-13 を必要とすることを示唆している。現在、lung TRM2 が肉芽腫形成に及ぼす影響について解析している。

［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。この病原性成分によって宿主の抗真菌応答が抗ウイルス応答と同時に進行することで過剰な宿主応答が誘導されてしまうメカニズムが明らかとなった。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、梅山隆、村長保憲、星野泰隆、山越智(国立国際医療研究センター)、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。我々はこれまでに *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* ではマウス骨髄由来樹状細胞(BMDCs)による炎症性サイトトカイン TNF-α の産生誘導が低下していることを明らかにしてきた。また、*Pichia pastoris* に発現させた *O*-結合型糖鎖を有する *A. fumigatus* の ChiA 糖タンパク質が BMDCs による炎症性サイトカインの産生を強く誘導することを明らかにした。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)、宮﨑義継]

4. ムーコル症に関する研究:真菌細胞壁多糖の違いがグロコット染色の染色性に与える影響

真菌症の病理診断で最も頻用されるグロコット染色はムーコル症での染色性が弱いことが知られている。組織切片中の真菌細胞壁多糖をターゲットとするグロコット染色において具体的にどの多糖成分が染色されやすいのかは未知の点が多い。細胞壁多糖の違いがグロコット染色の染色性に与える影響についてアスペルギルス症(*Aspergillus fumigatus*)とムーコル症(*Cunninghamella elegans*)を用いて検討している。熱水アルカリ抽出法を用いて細胞壁成分の分画を試みたところ、*C. elegans*は*A. fumigatus*と比較した際、真菌細胞壁に占めるβ-グルカンの含有量が少なく、α-1,3-グルカンもほとんど含まれないことが確認できた。細胞壁多糖成分の分析を行った菌株を用いてカイコ感染実験を行い、病理標本を作製した。グロコット染色の染色性に関しては定量的解析を行える画像解析ツールの開発も行い、*C. elegans*の染色性が*A. fumigatus*と比較して弱いことを証明した。今までの検討から、真菌細胞壁のβ-グルカンの含有量が少ない点やα-1,3-グルカンがほとんど含まれない点がムーコル症のグロコット染色に影響を与えている可能性が考えられた。現在、別のムーコル症の原因菌種(*Rhizopus arrhizus*)および、細胞壁多糖成分を一部欠損したアスペルギルス菌株(α-1,3-グルカン欠損株)を用いて同様の検証を進めている。

[定本聡太、宮澤拳、阿部雅広、栃木直文(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ー）、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。低酸素環境下で生育の評価を行った結果、候補のうち 1 つの遺伝子破壊株では、胞子形成能の低下が認められた。したがって、RiPPs がどのように関与するかを今後明らかにする。

［星野泰隆、梅山隆、村長保憲、宮澤拳、高塚翔吾、山越智（国立国際医療研究センター）、宮﨑義継、石川淳］

2. 薬剤耐性機構に関する研究：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 B 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（国立国際医療研究センター）、梅山隆、石川淳、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 4 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 57 件（菌株数：36 件、臨床検体数：40 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：36 件、行政検査 5 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血清学的陽性は 2 件で病原体 *Coccidioides immitis* の検出は 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* の検出は 0 件、*Cryptococcus gattii* の検出は 0 件であった。

［阿部雅広、篠原孝幸、中山靖子、名木稔、定本聡太、星野泰隆、村長保憲、壇辻百合香、梅山隆、宮澤拳、髙塚翔吾、上野圭吾、村山琮明、藤本嗣人、石川淳、宮﨑義継］

品質管理に関する業務

令和 4 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 4 製剤（注射用剤、細粒、錠剤、カプセル）、合計 37 ロット、46 成分（配合剤を含む）、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、篠原孝幸、村山琮明、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調査を実施した。ベトナム NIHE および Quyhoa National Leprosy & Dermato-Venereology Hospital (NDH)を訪問し、研究打ち合わせおよび真菌同定に関する打合せを行った。Quyhoa NDH では真菌検査技術に関する研修会も実施した。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、宮澤拳、宮﨑義継］

発 表 業 績 一 覧

I. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Yuto Suga, Noriyuki Watanabe, Kaima Suzuki, Sachie Koyama, Yoshitada Taji, Hiroto Hirano, Takahiro Hayashi, Masahiro Abe, Yoshitsugu Miyazaki, Yasutaka Baba, Hiroki Kurita, Kotaro Mitsutake, Yasuhiro Ebihara. Otitis externa caused by *Malassezia slooffiae* complicated with mastoiditis: A case report. J Infect Chemother 2023 Mar. 29(3) 353-356.

2) Shimbashi R, Shiino T, Ainai A, Moriyama S, Arai S, Morio S, Takanashi S, Arashiro T, Suzuki M, Matsuzawa Y, Kato K, Hasegawa M, Koshida R, Kitaoka M, Ueno T, Shimizu H, Yuki H, Takeda T, Nakamura-Uchiyama F, Takasugi K, Iida S, Shimada T, Kato H, Fujimoto T, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Yamada S, Kuroda Y, Okuma K, Nojima K, Nagata N, Fukushi S, Maeda K, Takahashi Y, Suzuki T, Ohnishi M, Tanaka-Taya K. Specific COVID-19 risk behaviors and the preventive effect of personal protective equipment among healthcare workers in Japan. Global Health Med. 2023 Feb 28;5(1):5-14

3) Keigo Ueno, Soichiro Tsuge, Kiminori Shimizu, Yoshitsugu Miyazaki. Promising whole-cell vaccines against cryptococcosis. Microbiol Immunol, Epub 2023 Mar 5.

4) Daisuke Sato, Hirotaka Hasegawa, Hironobu Nishijima, Kyotaro Kawase, Koh Okamoto, Akiko Iwasaki, Yuki Shinya, Masahiro Abe, Yoshitsugu Miyazaki, Nobuhito Saito. Intracranial aspergilloma mimicking metachronous meningioma following transsphenoidal removal of a tuberculum sellae meningioma: illustrative case. J Neurosurg Case Lessons 2023 Jan 30;5(5): CASE22519

5) Ami Koizumi, Ken Miyazawa, Makoto Ogata, Yuzuru Takahashi, Shigekazu Yano, Akira Yoshimi, Motoaki Sano, Masafumi Hidaka, Takanori Nihira, Hiroyuki Nakai, Satoshi Kimura, Tadahisa Iwata and Keietsu Abe. Cleavage of α-1,4-glycosidic linkages by the glycosylphosphatidylinositol-anchored α-amylase AgtA decreases the molecular weight of cell wall α-1,3-glucan in *Aspergillus oryzae*. Frontiers in Fungal Biology. 2023 Jan 10:3:1061841.

6) Chihiro Kadooka, Daisuke Hira, Yutaka Tanaka, Ken Miyazawa, Masaaki Bise, Shogo Takatsuka, and Takuji Oka. Identification of the α-(1→6)-mannosyltransferase contributing to biosynthesis

of the fungal-type galactomannan α-core-mannan structure in *Aspergillus fumigatus*. mSphere. 7(6)e00484-22, 2022.

7) Yoshio Takesue, Yuki Hanai, Kazutaka Oda, Yukihiro Hamada, Takashi Ueda, Toshihiko Mayumi, Kazuaki Matsumoto, Satoshi Fujii, Yoshiko Takahashi, Yoshitsugu Miyazaki, Toshimi Kimura. Clinical Practice Guideline for the Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in Non-Asian and Asian Adult Patients: Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. ClinTher 44(12):1604-1623.2022

8) Kazuki Tanimura, Miho Nakajima, Nami Shirakawa, Kayoko Tao, Masanaka Sugiyama, Yuko Watanabe, Ayumu Arakawa, Miyu Kikuchi, Masamichi Takahashi, Yoshitaka Narita, Mika Shiotsuka, Osamu Kobayashi, Satoshi Iwata, Akihiko Yoshida, Masahiro Abe, Satoshi Yamagoe, Yoshitsugu Miyazaki, Chitose Ogawa. Surgical site infection caused by *Rhizopus caespitosus* after metastasectomy for osteosarcoma: First report of infection in humans. Pediatr Blood Cancer. e30049. .doi: 10.1002/pbc.30049. Epub 2022 Nov 1.

9) Shigeru Kohno, Koichi Izumikawa, Takahiro Takazono, Taiga Miyazaki, Minoru Yoshida, Katsuhiko Kamei, Kenji Ogawa, Shuichi Taniguchi, Koichi Akashi, Kazuhiro Tateda, Hiroshi Mukae, Yoshitsugu Miyazaki, Fumito Okada, Yoshinobu Kanda, Hiroshi Kakeya, Junko Suzuki, Shun-Ichi Kimura, Mitsukazu Kishida, Miyuki Matsuda, Yoshihito Niki. Efficacy and safety of isavuconazole against deep-seated mycoses: A phase 3, randomized, open-label study in Japan. J Infect Chemother 29(2) : 163-170. 2023

10) Naobumi Tochigi, Sota Sadamoto, Shinji Oura, Yasuko Kurose, Yoshitsugu Miyazaki, Kazutoshi Shibuya. Artificial Intelligence in the Diagnosis of Invasive Mold Infection: Development of an Automated Histologic Identification System to Distinguish Between *Aspergillus* and Mucorales. Medical Mycology Journal. 63(4) 91‐97, 2022.

11) Toshiki Kajihara, Koji Yahara, Minoru Nagi, Norikazu Kitamura, Aki Hirabayashi, Yumiko Hosaka, Masahiro Abe, Yoshitsugu Miyazaki, Motoyuki Sugai. Distribution, trends, and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia in Japan, 2010-2019: A retrospective observational study based on national surveillance data. Med Mycol . 2022 Sep 29;60(9)

12) Kazuyoshi Yoshida, Tsuguto Fujimoto, Masamichi Muramatsu, Horoyuki Shimizu. Prediction of hand, foot, and mouth disease epidemics in Japan using a long short-term memory approach. Plos One. 17(7)1‐16, 2022.

13) Takayoshi Shirasaki, Satoshi Yamagoe, Tetsuro Shimakami, Kazuhisa Murai, Ryu Imamura, Kiyo-Aki Ishii, Hiroaki Takayama, Yukako Matsumoto, Natsumi Tajima-Shirasaki, Naoto Nagata, Ryogo Shimizu, Souma Yamanaka, Atsushi Abe, Hitoshi Omura, Kazunori Kawaguchi, Hikari Okada, Taro Yamashita, Tomoki Yoshikawa, Kazuhiro Takimoto, Motoko Taharaguchi, Shogo Takatsuka, Yoshitsugu Miyazaki, Toshikatsu Tamai, Yamato Tanabe, Makoto Kurachi, Yasuhiko Yamamoto, Shuichi Kaneko, Kunio Matsumoto, Toshinari Takamura, Masao Honda. Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is an antiviral regulator acting through the proto-oncogene MET. 2022 Jun 8;13(1):3176.

14) Yuitsu Otsuka, Kai Sasaki, Wasana Suyotha, Hiroyuki Hurusawa, Ken Miyazawa, Hiroyuki Konno, Shigekazu Yano. Construction of fusion protein consisting of α-1,3-glucan-binding domains and tetrameric red fluorescent protein, which is involved in the aggregation of α-1,3-glucan and inhibition of fungal biofilm formation. Journal of Bioscience and Bioengineering. 133(6) 524‐532, 2022.

15) Takuro Koshikawa, Masahiro Abe, Minoru Nagi, Yoshitsugu Miyazaki, Hiromu Takemura. Biofilm-formation capability depends on environmental oxygen concentrations in *Candida* species. J Infect Chemother 28(5) 643-650. 2022.

16) Kenichiro Takahashi, Masahiro Ishikane, Mugen Ujiie, Noriko Iwamoto, Nobumasa Okumura, Testsuro Sato, Maki Nagashima, Ataru Moriya, Michiyo Suzuki, Masayuki Hojo, Takayuki Kanno, Shinji Saito, Sho Miyamoto, Akira Ainai, Minoru Tobiume, Takeshi Arashiro, Tsuguto Fujimoto, Tomoya Saito, Masaya Yamato, Tadaki Suzuki, Norio Ohmagari. Duration of Infectious Virus

Shedding by SARS-CoV-2 Omicron Variant-Infected Vaccinees. Emerging Infectious Diseases. 28 (5) 998-1001, 2022.

17) Tadashi Ishida, Masafumi Seki, Kazunori Oishi, Kazuhiro Tateda, Jiro Fujita, Jun-Ichi Kadota, Akihiko Kawana, Koichi Izumikawa, Toshiaki Kikuchi, Norio Ohmagari, Mitsuhiro Yamada, Takaya Maruyama, Takahiro Takazono, Makoto Miki, Yoshitsugu Miyazaki, Yoshitaka Yamazaki, Hiroshi Kakeya, Kenji Ogawa, Hideaki Nagai, Akira Watanabe. Clinical manifestations of hospitalized influenza patients without risk factors: A prospective multicenter cohort study in Japan via internet surveillance. Clinical manifestations of hospitalized influenza patients without risk factors: A prospective multicenter cohort study in Japan via internet surveillance.J Infect Chemother 28(7) 853-858. 2022.

18) Akira Yoshimi,Ken Miyazawa, Moriyuki Kawauchi, Keietsu Abe. Cell wall integrity and its industrial application in filamentous fungi. Journal of Fungi. 8 (5) 435, 2022.

19) Yamamoto S, Ikeda M, Ohama Y, Sunouchi T, Hoshino Y, Ito H, Yamashita M, Kanno Y, Okamoto K, Yamagoe S, Miyazaki Y, Okugawa S, Fujishiro J, Moriya K. *Aureobasidium melanigenum* catheter-related bloodstream infection: a case report. BMC Infectious Diseases. 2(21) 335, 2022.

2. 和文発表

1) 阿部雅広・宮﨑義継. 薬剤耐性真菌. 医学と薬学. 79 (5) 651‐657, 2022 年.

2) 阿部雅広、宮﨑義継. 特集「薬剤耐性菌感染症」薬剤耐性真菌. 医学と薬学. 79 (5) 651‐657, 2022 年.

3) 阿部雅広. 特集「抗菌薬の使い方」敵はコロナだけにあらず！今こそ基本に立ち返る 「カンジダ属 *Candida* spp.」. 内科臨床誌 medicina. 59(7) 1100‐1103, 2022 年.

4) 阿部 雅広. 微生物 x 薬剤 クロスリファレンス「カンジダ属 *Candida* spp.」. jmedmook, 2022 年.

5) 阿部 雅広. 微生物 x 薬剤 クロスリファレンス「アスペルギルス属 *Aspergillus* spp.」. jmedmook, 2022 年.

6) 阿部 雅広. 微生物 x 薬剤 クロスリファレンス「クリプトコックス属 *Cryptococcus* spp.」. jmedmook, 2022 年.

7) 藤本嗣人. アデノウイルスおよびエンテロウイルスを中心とした夏風邪症候群. 月刊 地域医学. 37(1) 28‐34, 2023 年.

8) 藤本嗣人. アデノウイルス感染症の動向と小児急性肝炎. INFECTION CONTROL, 2023 年.

9) 藤本嗣人. 2022 年に世界各国から報告された原因不明の小児急性肝炎 . 獣医疫学雑誌. 26(2) 132‐133, 2022 年.

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Keigo Ueno, Kiminori Shimizu, Yun Chang, June Kwon-Chung, and Yoshitsugu Miyazaki. Vaccine-inducing lung resident CD4+ memory T cells are protective against *Cryptococcus gattii* infections. 21st Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM)., 2022.

2) Miyazawa K, Umeyama T, Hoshino Y, Takatsuka S, Muraosa Y, Abe K, Miyazaki Y. Quantitative monitoring of *Aspergillus fumigatus* mycelial growth by optical density. 21st Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM)., 2022.

3) Takashi Umeyama, Masahiro Abe, Takayuki Shinohara, Taiga Miyazaki, Yoshitsugu Miyazaki. A unique clinical appearance of *Candida auris* infection in Japan. 21st Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM)., 2022.

4) Yoshitsugu Miyazaki, Takayuki Shinohara. Takuro Koshikawa, Minoru Nagi, Masahiro Abe. .Microaerobic conditions enhance fungal pathogenesis in *Candida* spp. 21st Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM)., 2022.

2. 国内学会等

1) 梅山 隆、高塚翔吾、宮澤 拳、星野泰隆、村長保憲、宮﨑義継. 基礎医学の側面からアスペルギルス症を考える. 第 96 回日本感染症学会総会・学術講演会. 2022 年.

2) 阿部雅広、定本聡太、篠崎稔、篠原孝幸、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 *Candida auris* 膣感染に対する感染防御において Interleukin-17A (IL-17A) が果たす役割解析. 第 96 回日本感染症学会総会・学術集会. 2022 年.

3) 篠原孝幸、阿部雅広、名木稔、知花博治、宮崎義継. *Candida glabrata* の嫌気環境における Caco-2 細胞への接着能の検討. 第 96 回日本感染症学会総会・学術集会. 2022 年.

4) 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. Non-*albicans Candida* による

vulvovaginal candidiasis の病態に関与する因子の解析 - マウスモデルを用いた真菌・宿主因子両面からの評価 -. 第 38 回日本産婦人科感染症学会・学術集会. 2022 年.

5) 阿部雅広、定本聡太、篠原孝幸、永森晶子、名木稔、宮﨑義継. カンジダ属の病原性と酸素濃度の関連性に関する解析. 第 41 回関東医真菌懇話会. 2022 年.
6) 越川拓郎、阿部雅広、篠原孝幸、定本聡太、名木稔、竹村弘、宮﨑義継. *Candida tropicalis* の各酸素濃度におけるバイオフィルム形成能の評価. 第 41 回関東医真菌懇話会. 2022 年.
7) 定本聡太、雨宮和紀、篠崎稔、阿部雅広、村山聡明、梅山隆、栃木直文、宮崎義継、渋谷和俊. 剖検で判明した深在性真菌症の最適な原因真菌の検索方法について. 第 41 回関東医真菌懇話会. 2022 年.
8) 川村 朋子, 花岡 希, 藤本 嗣人, 小長谷 昌未, 佐藤 由子, 中島 典子, 内尾 英一. 3 次元角膜モデルを使用したアデノウイルス 54 型と 37 型の感染実験. 第 58 回 日本眼感染症学会. 2022 年.
9) 今野 瑛之, 花岡 希, 藤本 嗣人, 野尻 直未, 佐渡 一成. 仙台市での流行性角結膜炎関連アデノウイルスの流行状況に関する調査（第 3 報）. 第 58 回 日本眼感染症学会. 2022 年.
10) 髙橋 健一郎, 花岡 希, 藤本 嗣人. 小児科医から見た腸管アデノウイルス. 第 22 回 日本アデノウイルス研究会. 2022 年.
11) 名木 稔、阿部雅広、梶原俊毅、篠原孝幸、定本聡太、梅山 隆、菅井基行、宮﨑義継. 抗真菌薬耐性 overview. 第 66 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2022 年.
12) 藤本 嗣人. 新型コロナウイルスを含む口腔関連ウイルスの流行トレンドとその対策 . 第 32 回日本口腔内科学会・第 33 回日本臨床口腔病理学会・第 35 回日本口腔診断学会 合同学術大会. 2022 年.
13) 阿部雅広、定本聡太、篠原孝幸、名木稔、宮﨑義継. Clinical question から考える真菌研究 ーカンジダ属研究に焦点を当ててー. 第 66 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2022 年.
14) 阿部雅広、定本聡太、篠原孝幸、永森晶子、名木稔、篠崎稔、澁谷和俊、宮﨑義継. 環境中の酸素濃度が *Candida albicans* の病原性に与える影響に関する研究. 第 77 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 69 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 2022 年.
15) 阿部雅広. 本症例から得られる疑問点に関する考察 - *Corynebacterium* 属血流感染症 -. 第 77 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 69 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 2022 年.
16) 定本聡太、阿部雅広、栃木直文、宮崎義継、渋谷和俊. 病理医として深在性真菌症への向き合い方. 第 66 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2022 年.
17) 篠原孝幸、阿部雅広、名木稔、知花博治、宮崎義継.*Candida glabrata* の嫌気環境での接着能の検討. 第 66 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2022 年.
18) 村長 保憲、宮澤 拳、高塚 翔吾、星野 泰隆、亀井 克彦、宮崎 義継. *Aspergillus fumigatus* の O-結合型糖タンパク質による真菌免疫応答の解析. 第 66 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2022 年.
19) 阿部雅広、定本聡太、篠原孝幸、永森晶子、名木稔、宮﨑義継. 生体内の酸素環境と *Candida albicans* の病原性に関する研究. 第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会 合同学会. 2022 年.
20) 宮澤拳, 梅山隆, 高塚翔吾, 村長保憲, 星野泰隆, 阿部雅広, 阿部敬悦, 宮﨑義継. 病原性糸状菌 *Aspergillus fumigatus* の臨床分離株の表現型と細胞壁成分の比較解析. 第 21 回糸状菌分子生物学コンファレンス. 2022 年.
21) 門岡千尋, 平大輔, 田中大, 宮澤拳, 高塚翔吾, 岡拓二. 糸状菌に特徴的な α-(1→6)-マンノース転移酵素 AnpA は *Aspergillus fumigatus* における真菌型ガラクトマンナンの生合成に必須である. 第 21 回糸状菌分子生物学コンファレンス. 2022 年.
22) Keigo Ueno, Yoshitsugu Miyazaki. Two intranasal vaccines against *Cryptococcus gattii* induce protective lung resident memory Th2 cells. The 9th Global Network Forum on Infection and Immunity. 2023 年.
23) Ken Miyazawa, Takashi Umeyama, Shogo Takatsuka, Yasunori Muraosa, Yasutaka Hoshino, Keietsu Abe, Yoshitsugu Miyazaki. Analyses of function and biosynthesis of cell wall alpha-1,3-glucan in *Aspergillus fumigatus*. The 9th Global Network Forum on Infection and Immunity. 2023 年.
24) 名木 稔. 病原真菌 *Candida glabrata* のマイトファジー機構とその役割. 第 2 回日本医学会連合リトリート. 2023 年.
25) 篠原孝幸、阿部雅広、名木稔、片野晴隆、知花博治、宮崎義継 . ヒト体内組織の微酸素環境がカンジダ属の病原性に与える影響について. 第 2 回日本医学会連合リトリート. 2023 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、リピドミクス・メタボロミクスなどのオミックス技術、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。一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）」の国家検定臨時担当として、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新型コロナウイルスに対する mRNA/LNP ワクチンの承認前検査も製剤担当部として担当している。一方、本年度も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または経口接種後 4～6 年間の観察期間を経て解析した結果、脳／脊髄、消化管、主要なリンパ組織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ことが示された。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の樹立に成功していたが、内在性ヒトプリオン蛋白質遺伝子（*PRNP*）を欠失した細胞をゲノム編集により作製し、この PRNP 欠失細胞にカニクイザルの *PRNP* を導入した細胞では、カニクイザルへ馴化した BSE プリオンが持続感染できることも示された。当該細胞群は今後、プリオン研究に非常に有用と考えられる。その他の病原体の研究としては、C 型肝炎ウイルス亜株の研究から、1 アミノ酸置換のみで、受容体依存性が拡大し、組織感染特異性が変化しうることを示すことができた。この結果は、HCV 感染における肝外病変発症の観点からも興味深いと考えている。また、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、SARS-CoV-2）のスパイクタンパク質における Cys-488 は、スパイクタンパク質のゴルジ体局在およびプロセシングに重要であることを示した。

ゲノム編集技術を活用した宿主細胞遺伝子のゲノムワイドな探索等から、感染症に関与する宿主因子に関する研究もさらに進めた。見出した志賀毒素の感受性に必要な宿主脂質代謝関連遺伝子の解析をさらに進め、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）に関与する遺伝子群を同定し、関与する脂質代謝過程を明らかにした。また、ムンプスウイルスはおたふく風邪の原因ウイルスであり、その細胞侵入に関与する宿主因子のゲノムワイドな探索から得られた宿主因子の 1 つが、ムンプスウイルスの細胞膜融合に必要であることを明らかにした。本因子における膜融合に重要なアミノ酸も同定した。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についてもゲノムワイドなスクリーニングを行い、候補分子のノックアウト細胞を作製し解析を進めた。さらに、SFTSV 感染に関わることが示唆されるスフィンゴ糖脂質合成に関わる遺伝子群のノックアウト細胞を用いた解析から、細胞種によって感染へのスフィンゴ脂質の影響が異なる結果が得られた。一方、ゲノムワイドスクリーニングの為の新たな細胞ライブラリーの構築も行った。ヒト遺伝子には機能的に類似した遺伝子ペア（パラログ）が多く存在するため、単一遺伝子の破壊では表現型が現れないことも多い。そこで、パラログを同時にノックアウト出来る CRISPR 細胞ライブラリーを作製した。

クラミジア等の感染・増殖に重要な宿主因子であることを我々が明らかにしている CERT 分子について、その機能制御メカニズムの解析をさらに進めた。CERT のセリンリピートモチーフがリン酸化依存性の機能抑制を受けること、CERT の三

量体形成にコイルドコイル様領域が関わることを明らかにした。また、CERT 分子は、小胞体－ゴルジ体膜接触部位で機能することを明らかにしているが、超解像顕微鏡観察から、この領域にはPI4KB、ACBD3、C10orf76も存在することが明らかとなり、C10orf76 依存的に CERT が局在化する遠位ゴルジ体にはスフィンゴミエリン合成酵素 SMS1 が局在することも分かった。さらに、小胞体において CERT は高確率で VAP の近傍に局在したことから、CERT は C10orf76-PI4KB 軸依存的に小胞体－ゴルジ体膜接触ゾーンにリクルートされることが示唆された。

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等の樹立・解析に加え、他の細胞株についてもさらに検討を進めた。樹立した黄熱ウイルス（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さらに進め、感染に特徴的な小胞体や細胞骨格系の変化を新たに見出した。Vero 細胞に加え、ヒト肝がん由来 Huh7.5.1-8 細胞からも同様の YFV サブゲノミックレプリコン細胞を樹立した。WHO ポリオ根絶グローバル・アクション・プランに対応するために作製したポリオウイルス非感受性 Vero 細胞株について、より有効に活用するために、SLAM 発現細胞株を作製し、ポリオウイルス複製のリスクなしに麻疹・風疹ウイルスを効率的に増幅させられることを確認した。また、ワクチン生産細胞として用いられる Vero 細胞の安全性の検討を目的に、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（SERV）配列の性状解析をさらに進めるべく、SERV 遺伝子導入細胞と薬剤耐性を付与したレシピエント細胞の共培養系を構築した。さらに、Vero 細胞に日本脳炎ウイルスが安定的に持続感染した細胞の樹立に成功し、持続感染細胞内には、ゲノムの一部が欠損した欠損ゲノムが共存することを見出しており、その機能解析を進めている。

抗病原体作用物質に関する研究も引き続き進めた。重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSV）に対しては、抗パーキンソン病治療薬の L-DOPA に抗 SFTSV 活性があることを昨年度示したが、構造類縁体である L-DOPA 代謝阻害剤にも抗 SFTSV 活性があり、併用による相乗効果が見られることがわかった。SARS-CoV-2 感染に対する中分子阻害剤の最適化も進めた。(1*R*,3*R*) -HPA-12 が抗クラミジア活性を有することを発見し、その作用が CERT 阻害でなく、クラミジア感染依存的に出現するスフィンゴミエリン合成活性を阻害していることを明らかとした。新規メカニズムの阻害剤であり、発展性が期待できる。この他にも、日本脳炎ウイルス増殖阻害剤、志賀毒素阻害剤の検索と解析、過酢酸による SARS-CoV-2 の失活、YFV に対する新規モダリティ siRNA/脂質ナノ粒子製剤の開発などで進展が見られた。

最先端機器を用いた感染症研究も進めている。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）を構築し、Vero 細胞の無染色ライブイメージングにおいて、ミトコンドリア、脂肪滴、エンドソーム、小胞体の挙動を、それぞれのオルガネラを区別しながら同時観察できるようになった。さらに、超解像共焦点スキャナシステムも導入し、最適化を図ることで、無染色・非侵襲的条件下、培養細胞の高解像度位相差像および高解像度蛍光標識画像を取得することが可能となった。従来では見えなかった細胞内微細構造群の動態変化をライブ画像で高精細に捉えられるようになり、様々な感染症研究に活用し始めている。また、新規に導入した質量分析装置を用いたメタボロミクスやリピドミクス解析を始めており、所横断的な共同研究を進めている。

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や生物学的製剤の承認前検査を含む品質管理業務についても、計画的に行った。

今後も、臨時に担当している SARS CoV-2 mRNA ワクチンの国家検定業務を優先業務としながら、各部員が進めている研究活動を継続発展させるとともに、最先端の研究技術も導入しながら、新規モダリティ製剤の開発など、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所内外と連携しながら推進していく。

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）のウシからヒトへの伝播リスクを評価するために、H-BSE プリオンに感染したウシから調製した脳乳剤をヒト・モデルとしてのカニクイザルへ接種（脳内または経口投与）した。4～6 年間の経過観察後に安楽殺に処し、本年度は、経口投与ザル 2 頭の脳／脊髄、消化管、主要なリンパ組織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。その結果、PrP^{Sc} は検出限界以下だった（岡山理科大、予防衛生協会、医薬基盤・健康・栄養研、感染病理部との共同研究）。経過観察中にプリオン病を示唆する外見的所見は認められなかった。実験に供した個体数は少ないものの、H 型 BSE プリオンのカニクイザルへの伝播効率は、従来型（C 型）や L 型 BSE プリオンに比べて明らかに低いことがこれまでの研究からわかった。［萩原健一；飛梅実、佐藤由子（感染病理部）；小野文子（岡山理科大）；柴田宏昭（予防衛生協会、医薬基

盤健栄研)、大藤圭子、中野望(予防衛生協会)]

2. 受容体依存性が 1 アミノ酸置換により拡大した C 型肝炎ウイルス株の解析

C 型肝炎ウイルス(HCV)感染は、宿主の CD81、Claudin-1、Occludin が感染に必須の因子であることが報告されている。HCV-JFH1 株より、Claudin-1 欠損肝細胞にも感染できる亜株を分離しこれまで解析を行ってきた。その結果、複数のアミノ酸変異の中で、M706L 変異のみで Claudin-1 欠損肝細胞に感染できることが明らかとなった。この変異導入により、Claudin-1 だけでなく、Claudin-6、9を介しても HCV-JFH1 株は宿主肝細胞に感染できるようになることも分かった。さらに、Claudin-6 を高発現する iPS 細胞(幹細胞)にも本亜株は感染できることがわかり、1 アミノ酸変異により組織感染特異性が変化(拡大)しうることも示唆され、HCV 感染における肝外病変の観点からも興味が持たれた。[深澤征義、白砂圭崇、清水芳実、水上智晴;深澤秀輔、花田賢太郎(品質保証・管理部);脇田隆字(所長);近藤昌夫、長瀬翔太朗(阪大);黒田拓也、安田智、佐藤陽治(国立衛研);鈴木哲朗(浜松医大);谷英樹(富山衛研)]

3. SARS-CoV-2 スパイクタンパク質 Cys-488 は、スパイクタンパク質のゴルジ体局在およびプロセシングに重要である

SARS-CoV-2 の表面に局在するスパイクタンパク質は宿主受容体 ACE2 と相互作用することで、感染初期過程が進行する。スパイクタンパク質-ACE2 相互作用表面に位置する C488 残基は、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の膜融合活性および感染性に重要であることがわかっていた。今回、C488 残基がスパイクタンパク質のゴルジ体および細胞表面への移行に重要であり、S1/S2 プロセシングに関与していることを変異体等を用いて明らかとした。[村江真奈、深澤征義;山本雄一朗、井上徹哉、野口耕司(東京理科大);金子美華、加藤幸成(東北大)]

4. 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構造学的研究

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 によって供給される。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引き起こされる。我々は NMR 解析と変異体解析を用いて、IncD との結合に重要な役割を果たす PH ドメイン上の残基を同定し、両者の結合がたった 1 残基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ていた。本年度は CERT 欠損細胞に当該変異を有する CERT を戻した細胞を樹立し、この変異がクラミジアの増殖に与える影響について解析を進めた。[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. ムンプスウイルスが引き起こす膜融合に関与する宿主細胞因子の探索及び解析

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、受容体はシアル酸を含む糖鎖(シアロ糖鎖)である。一方 MuV は耳下腺や中枢神経特徴的な組織指向性を示すが、それを規定する宿主因子については明らかになっていない。昨年度 MuV が引き起こす細胞膜融合に関与する宿主細胞因子を、CRISPR 遺伝子ノックアウトライブラリーを用いて同定している。本年度は単離された因子の 1 つに関して遺伝子 KO 細胞を作製し、その因子が MuV の細胞膜融合に必要であることを明らかにした。またその因子(糖タンパク質)のアミノ酸配列の 1 箇所に変異を入れることで、細胞膜融合活性を喪失することを明らかにした。[本間悠太、山地俊之;加藤文博(ウイルス第三部);加藤大志、竹田誠(東大)]

2. 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と解析

ヒトノロウイルス(HNoV)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。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。本年度は HNoV の遺伝子型 GII.4 のウイルス様粒子(VLP)を作製し、昨年度作製した血液型糖鎖抗原の 1 つ H1 糖鎖抗原の発現株への結合について検討した。その結果、複数の H1 発現細胞のうち一部においてのみ VLP の結合が見られたことより、結合においては H1 糖鎖抗原に加えてプラスαの因子の必要性が示唆された。[柴田麿、本間悠太、山地俊之;染谷雄一(ウイルス第二部)、鈴木佑典(日大)]

3. 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及び同定された因子の解析

志賀毒素受容体の Gb3 をはじめ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(サルベージ)経路の2経路がある。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。本年度は、以前ゲノムワイドスクリーニングで単離したサルベージ経路関連遺伝子候補群のノックアウト細胞を作製し、それぞれ因子の再利用経路への関与を確認した。また質量分析器を用いた脂質解析を行い、各因子が影響を及ぼすステップを同定した。[朝平凌矢、本間悠太、酒井祥太、山地俊之;鈴木佑典(日大)]

4. パラログ遺伝子 CRISPR ノックアウトライブラリーの作製

CRISPR ノックアウトライブラリーは宿主細胞因子の探索に有用なツールである。一方ヒト遺伝子は進化の過程で遺伝子重複が起きたことで、機能的に類似した遺伝子ペア（パラログ）が多く存在する。これらパラログの中には両遺伝子を破壊することではじめて強い表現系を示す場合がある。このような遺伝子は通常の CRISPR ライブラリーによるスクリーニングでは同定が困難である。そこでこれらの遺伝子もスクリーニングで同定出来るようにするため、パラログを同時にノックアウト出来る CRISPR ライブラリーを作製した。現在ライブラリーの妥当性について検証している。［本間悠太、山地俊之］

5. 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探索と解析

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、前年度までにゲノムワイドノックアウト Huh7.5.1-8 細胞ライブラリーを用いたスクリーニングを行った。本年度は、SFTSV 受容体候補遺伝子のノックアウト細胞を樹立し、解析を進めた。また、SFTSV 感染に関わる可能性が示唆されているスフィンゴ糖脂質の合成に関わる遺伝子群のノックアウト細胞を用いた解析から、細胞種によってスフィンゴ脂質の影響が異なることが示唆された。［入江拓也、水池彩、水上智晴、山地俊之、酒井祥太、深澤征義］

6. CERT のコイルドコイル様領域の研究

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。この抑制には多重リン酸化 SRM と CERT 内の他の領域との相互作用が引き起こすコンフォメーション変化が必要であろうと推測考されている。しかし、当該相互作用領域は未同定であった。CERT 中のコイルドコイル様領域（CCR）は塩基性アミノ酸が片側に並ぶヘリックス構造を形成すると予測される。この度、SRM リン酸化依存性の CERT 機能抑制および CERT の三量体形成に CCR が関わることを明らかにした。［後藤麻子、江川大地、冨重斉生、山地俊之、島﨑健太朗、熊谷圭悟；花田賢太郎（品質保証・管理部）］

7. CERT 機能場である小胞体―遠位ゴルジ体膜接触ゾーンに関する研究

CERT は、PH ドメインを介したゴルジ体 PI4P との相互作用および FFAT モチーフを介した小胞体膜タンパク質 VAP との相互作用により、小胞体－ゴルジ体膜接触部位で機能する。CERT を小胞体－ゴルジ体膜接触ゾーンで適切に機能させることに関わる因子として PI4KB、ACBD3、C10orf76 を見出し、ゴルジ体上での PI4P 生産を担う主要な PI4P 合成酵素である PI4KB は ACBD3、C10orf76 依存的にそれぞれゴルジ体の近位、遠位領域にリクルートされることを昨年度までに示した。本年度は超解像顕微鏡観察から、C10orf76 依存的に CERT が局在化する遠位ゴルジ体にはスフィンゴミエリン合成酵素 SMS1 が局在することを示した。さらに、小胞体において VAP は不均一に分布しており、C10orf76 や CERT は高確率で VAP の近傍に局在する様子が観察された。これらの結果から、CERT は C10orf76–PI4KB 軸依存的に小胞体－ゴルジ体膜接触ゾーンにリクルートされると示唆された。［水池彩、酒井祥太、山地俊之；花田賢太郎（品質保証・管理部）；加藤薫（産業技術総合研究所）］

8. 高浸透圧ストレスにより誘導される CERT のリン酸化に関する研究

CERT の FFAT モチーフ上流に位置する 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、そして、本条件下では、CERT 非依存的な極長鎖スフィンゴミエリン（SM）合成経路が亢進すること、を見出している。本年度は、極長鎖セラミド合成酵素である CERS2 欠損細胞を用いて、高浸透圧ストレス条件下における極長鎖 SM 合成に対する CERS2 の寄与を評価したところ、CERS2 欠損細胞では極長鎖 SM は形成されなかった。以上の結果から、高浸透圧曝露された細胞において、CERS2 により合成された極長鎖セラミドが、CERT 非依存的な経路で極長鎖 SM へと代謝されている可能性が示唆された。［島﨑健太朗、熊谷圭悟、酒井祥太、山地俊之；花田賢太郎（品質保証・管理部）］

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がこれまでに探索されてきたが有用な細胞は少なく、また、これらの細胞に感染するプリオンはマウスに馴化したスクレイピープリオンにほぼ限定される。そこで霊長類プリオンが持続感染可能な細胞を開発すべく細胞のスクリーニングを進め、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。この細胞は内在性ヒトプリオン蛋白質遺伝子（*PRNP*）を有し、これが今後の実験に

干渉する可能性が考えられたため、*PRNP* を欠失させた細胞をゲノム編集により作出した。得られた *PRNP* 欠失細胞にカニクイザルのプリオン蛋白質遺伝子を導入した細胞では、カニクイザルへ馴化した BSE プリオンが持続感染できることがわかり、今後、プリオン研究に活用できると期待される。[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

昨年度までに、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(PV)受容体を欠損させた Vero 細胞由来の新規細胞株を樹立していた。本年度は、本細胞株をもとに SLAM 産生細胞株を新たに作製し、PV 複製のリスクを伴わずに麻疹・風疹ウイルスを効率的に増幅させられることを確認した。これら細胞株のさらなる活用を目指し、以上の成果を誌上発表するとともに、細胞株を公的細胞バンクへ寄託した。[中村優子、齊藤恭子、山地俊之;花田賢太郎(品質保証・管理部);染谷健二(ウイルス第三部);竹田誠(東大)]

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レプリコン細胞の性状解析

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。同様のレプリコン細胞をヒト肝がん由来 Huh7.5.1-8 細胞で樹立した。抗 YFV 効果を有することが知られている Sofosbuvir のレプリコン複製に対する効果を調べたところ、Vero 由来と Huh7.5.1-8 由来のレプリコン細胞で感受性が異なり、前者には効きにくいことがわかった。両レプリコン細胞の薬物代謝等の違いを反映するものと考えられ、今後、薬剤スクリーニング等にレプリコン細胞を使用する際には両方のレプリコン細胞を補完的に使用するのが望ましいと考えられた。[齊藤恭子、島﨑健太朗、中村優子、深澤征義;花田賢太郎(品質保証・管理部)]

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 遺伝子から RNA が転写され、ウイルス粒子の産生・出芽が起こることを支持する結果が得られている。今年度は、SERV の感染性を調べるため、SERV 遺伝子導入細胞と薬剤耐性を付与したレシピエント細胞の共培養系を構築した。[齊藤恭子、山地俊之;花田賢太郎(品質保証・管理部)]

5. 日本脳炎ウイルス持続感染細胞の樹立と解析

日本脳炎ウイルス(JEV)に対して感染感受性を示さない細胞株の樹立を各種細胞株より目指しているが、今の所、そのような細胞株は全く樹立できておらず、一方で、JEV に安定的に持続感染を示す Vero 細胞(持続感染株)が取得できた。JEV 持続感染メカニズムの解明を目指し、持続感染株の性状解析を進めている。持続感染株中にはウイルスゲノム全長を持つ JEV ゲノムに加え、ウイルスゲノムの一部を欠損した JEV ゲノムも存在することが明らかとなった。今後、欠損ウイルスゲノムが JEV 持続感染に寄与するのかを解析する予定である。[玄葉隆太郎、中村優子、水上智晴、島﨑健太朗、染谷友美、深澤征義]

IV. 抗病原体作用物質に関する研究

1. L-DOPA および L-DOPA 代謝阻害剤併用による SFTSV 感染阻害

昨年度までに、抗SFTSV活性に重要な化学構造である*o*-ジヒドロキシベンゼン骨格を持つ抗パーキンソン病薬である L-DOPA が、ウイルス粒子に主に作用することで、SFTSV 感染を培養細胞レベルで阻害すること明らかにしている。L-DOPA は生体内では DOPA 脱炭酸酵素(DDC)とカテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ(COMT)によって代謝される。*o*-ジヒドロキシベンゼン骨格を持つ塩酸ベンセラジドとカルビドパの 2 種類の DDC 阻害薬、エンタカポンとニテカポンの 2 種類の COMT 阻害薬の抗 SFTSV 効果を評価した。その結果 DDC 阻害薬のみがウイルスを前処理することで SFTSV 感染を阻害したが、感染細胞を処理するとすべての薬剤が SFTSV 感染を阻害した。レボドパとカルビドパおよび／またはエンタカポンの併用は、ウイルスの前処理および感染細胞の処理のいずれの条件においても SFTSV 感染を阻害した。感染細胞の処理においては相乗効果が認められた。L-DOPA 代謝阻害剤は *in vivo* で L-DOPA の血中濃度を長く維持する活性もあるため、L-DOPA と L-DOPA 代謝酵素阻害薬の併用は抗 SFTSV 薬として有用な可能性がある。[村江真奈、水上智晴、玄葉隆太郎、入江拓也、深澤征義;小川基彦、下島昌幸、海老原秀喜(ウイルス第一部);野口耕司(東京理科大)]

2. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV)感染に対するダニ由来成分の効果

SFTSV を媒介するダニのだ液腺には、様々な病原性微生物感染に影響する分子が含まれている。これらの分子の中から SFTSV の感染過程に影響を及ぼす分子を探索するために、複数のリコンビナントタンパク質を調製し、SFTSV 感染への影響を調べている。[染谷友美、水上智晴、清水芳実、深澤征義;小川基彦(ウイルス第一部)]

3. SARS-CoV-2 感染に対する中分子阻害剤の探索

樹立した 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

合物ライブラリー等を用いて進めている。用量依存的にSARS-CoV-2 感染を阻害する新規化合物について、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検索を行っている。[酒井祥太、清水芳実、村江真奈、水上智晴、染谷友美、稲森陽子、深澤征義；小川基彦(ウイルス第一部)；小林明日香、祝部真澄、山本雄一朗、野口耕司(東京理科大)；米澤朋起、清水祐吾、池田和由、横川真梨子、大澤匡範(慶應大)]

4. 発酵大豆成分の日本脳炎ウイルス増殖に対する効果

発酵脱脂大豆抽出物による日本脳炎ウイルス(JEV)の増殖阻害効果について解析した。サル腎臓由来 Vero 細胞にJEV を感染させる実験系で、発酵脱脂大豆抽出物を感染前のみ、または感染時のみに添加した場合は JEV 増殖抑制が認められず、感染後に添加した場合に効果が認められたことから、当該抽出物は細胞侵入後の増殖過程を阻害すると示唆された。発酵脱脂大豆抽出物の抗ウイルス活性は、加熱処理およびプロテアーゼ K 処理に対して耐性であったことから、活性本体はタンパク質ではないことが示唆された。今後は抗ウイルス活性を担う成分について詳細に解析する予定である。[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)]

5. (1*R*,3*R*)-HPA-12 による抗クラミジア活性に関する研究

偏性細胞内寄生細菌であるクラミジア・トラコマティスは細胞内で増殖する際に宿主細胞のセラミド輸送タンパク質(CERT)を必要とする。我々は各種CERT 阻害剤によるクラミジア・トラコマティスの増殖抑制効果について調べた際に、CERT 阻害活性をほとんど持たない (1*R*,3*R*)-HPA-12 が強い抗クラミジア活性を示すことを見出し、この化合物による抗クラミジア活性の作用メカニズムについて解析を進めてきた。その結果、(1*R*,3*R*)-HPA-12 は、以前我々が報告したクラミジア感染依存的に出現するスフィンゴミエリン合成活性(cidSM 合成活性)を阻害することが明らかとなった。また、それに伴い、クラミジア菌体を含む封入体内へのセラミド輸送が阻害されていた。HPA-12 の各種立体異性体による抗クラミジア活性は、CERTおよび cidSM 合成活性に対する阻害活性と相関しており、これら二つの過程が HPA-12 による抗クラミジア活性の薬剤標的となっていると考えられた。[熊谷圭悟、酒井祥太；花田賢太郎(品質保証・管理部)；片岡紀代(感染病理部)；上野雅晴(徳島大学)；小林修(東京大学)]

6. 腸管出血性大腸菌感染症阻害剤の開発

志賀毒素は腸管出血性大腸菌感染症の主要な病原因子であり、溶血性尿毒症症候群や脳症などの重症な合併症を引き起こすことがある。この毒素に対するワクチンや治療薬は存在しない。海外の研究グループがスクリーニングで同定した複数の志賀毒素阻害薬候補に関して、共同研究としてその作用点解析を行った。[山地俊之、本間悠太、朝平凌矢、柴田麿、酒井祥太]

7. siRNA と脂質ナノ粒子を用いた抗ウイルス薬開発研究

SARS-CoV-2 パンデミックより、速やかな抗ウイルス薬開発の重要性が再認識された。ウイルスゲノム配列が決定できれば速やかなスクリーニングが可能な siRNA を脂質ナノ粒子で送達するプラットフォーム構築を目指した。黄熱ウイルス 17D 株 (YFV) をモデルウイルスとして Vero 細胞と Huh7.5.1-8 細胞で検討したところ、siRNA-脂質ナノ粒子は両細胞で YFV の増殖を有意に抑制した。今後はマウスにおける YFV 感染実験でも有効かを解析する予定である。[水上智晴、白砂圭崇、齊藤恭子、熊谷圭悟、萩原健一、深澤征義]

8. 過酢酸による SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の失活

過酢酸(PAA)系消毒薬は、細菌、真菌、ウイルスなど幅広い病原性微生物に対して有効であることが知られている。そこで、SARS-CoV-2 に対する PAA の有効性について検討を行った。その結果、PAA が武漢型およびデルタ型、オミクロン型などの各種変異型のウイルス感染を効果的に抑制できることがわかった。また、PAA によって生成されたヒドロキシラジカルがスパイクタンパク質の受容体結合ドメインのジスルフィド結合を切断することが示唆された。ELISA 法により、スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン−ACE2 間相互作用が PAA により阻害されることも示された。以上の結果から、PAA は SARS-CoV-2 の消毒剤として有用であることが示された。[村江真奈、清水芳実、酒井祥太、水上智晴、深澤征義；小川基彦(ウイルス第一部)；小野寺大志、高橋宜聖(治療薬・ワクチンセンター)；山本雄一朗、井上徹哉、中野義雄、宮崎智、野口耕司(東京理科大)]

V. 最先端機器を用いた感染症研究

1. mRNA-脂質ナノ粒子のイオン化脂質に関する研究

次世代のワクチンとして期待されている mRNA-脂質ナノ粒子は接種後に強い副反応を伴うことが知られており、その改良が求められている。免疫原性と副反応はイオン化脂質に起因すると考えられており、副反応の少ないイオン化脂質の開発は急務である。我々は令和4年度中に脂質ナノ粒子の製造を開始し、様々なイオン化脂質を用いた mRNA-脂質ナノ粒子ワクチンの免疫原性と副反応について調べた。現在主流となっている SARS-CoV2 mRNA ワクチンと比べ、副反応を低減させることができるイオン化脂質が見つかりつつある。[熊谷圭悟、水池彩、水上智晴、齊藤恭子、深澤征義；高野智弘、松村隆之、高橋宜聖(治療薬・ワクチンセンター)]

2. ウイルス感染細胞の高解像度ライブイメージング観察システムの構築

無染色・非侵襲的条件下でのライブ観察を可能とするアポ

ダイズド位相差顕微鏡解析システムの導入と改良を行ってきた。本年度はさらに超解像共焦点スキャナシステムを併設導入し、最適化を図った。これにより、無染色・非侵襲的条件下で、培養細胞の高解像度位相差像および高解像度蛍光標識画像を取得することが可能となった。日本脳炎ウイルスを用いた解析において、ウイルス感染に伴う細胞内構造の変化を明瞭な位相差像および蛍光イメージング画像として取得し、経時的な動態変化を明らかにした。[中村優子、島﨑健太朗、齊藤恭子、深澤征義;花田賢太郎(品質保証・管理部);加藤薫(産業技術総合研究所)]

3. アポダイズド位相差像におけるオルガネラの同定

細胞内微細構造を高解像度に観察することができるようにアポダイズド位相差顕微鏡システムの構成を詳細に検討した。そして、本システムを用いた Vero 細胞の無染色ライブイメージングにおいて、厚みの少ない領域であれば、ミトコンドリア、脂肪滴、エンドソーム、小胞体の挙動を、それぞれのオルガネラを区別しながら同時観察できる水準にまで到達した。[島﨑健太朗、中村優子、齊藤恭子;花田賢太郎(品質保証・管理部);加藤薫(産業技術総合研究所)]

4. 黄熱ウイルス 17D 株感染細胞のイメージング

アポダイズド位相差顕微鏡システムを用いて、黄熱ウイルス 17D 株感染 Vero 細胞のライブイメージングを行ったところ、感染に特徴的な小胞体や細胞骨格系の変化を観察することができた。今後はそれぞれのオルガネラ変化を分子レベルで解析する予定である。[齊藤恭子、島﨑健太朗、中村優子、深澤征義;花田賢太郎(品質保証・管理部);加藤薫(産業技術総合研究所)]

5. 質量分析装置を用いた感染細胞における代謝変動の解析

新たに導入された質量分析装置 LC-MS8060NX を用いて、宿主細胞における一次代謝物、脂質、脂質代謝物の測定系を構築した。本技術を用いて、SARS-CoV-2 および SFTSV 感染細胞における経時的な代謝物変動を解析している。SARS-CoV-2 感染後の VeroE6/TMPRSS2 細胞において、経時的に特定の細胞膜リン脂質代謝物が増加することを見出した。現在、これらの代謝物と病態との関わりについての解析を行っている。[酒井祥太、深澤征義]

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4年10月実施)。[萩原健一、中村優子]

品質管理に関する業務

Ⅰ. ワクチン等の生物学的製剤に対する検定検査と承認前検査

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。販売名としては、コミナティ筋注、コミナティ筋注 5〜11 歳用、コミナティ RTU 筋注の 3 製剤に加え、コミナティ筋注 6 カ月〜4 歳用が本年度に加わり 4 製剤を担当した。[深澤征義、萩原健一、齊藤恭子、中村優子、熊谷圭悟、酒井祥太]

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

国家検定として昨年度から引き続き、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。2 年間で約 300 ロットの SLP 審査を行った。[山地俊之、萩原健一、齊藤恭子、中村優子、熊谷圭悟、酒井祥太、深澤征義]

3. KM バイオロジクス社製沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)ヘモフィルス b 型(破傷風トキソイド結合体)混合ワクチンの承認前検査

KM バイオロジクス社が開発した5種混合ワクチンの申請がなされたことに伴い、他部との連携を図り、2つの試験項目についての承認前検査を行った。[萩原健一、酒井祥太、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

生物学的製剤の基準集である生物学的製剤基準(生物基)と、医薬品の規格基準書である日本薬局方(日局)については、関係を整理し、海外局方との国際調和を図っていくことが求められている。生物基の一般試験法で日局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ところ、生物基の試験法の中には、日局の試験法の準用を明記している 9 試験以外に、日局の準用・参照といった対応が可能である試験法が見られたほか、生物基・日局で類似する方法に齟齬も見られた。また、日局の通則および原案作成要領による語句の定義に則り、生物基での語句の使われ方を精査したところ、用法の不統一や誤用が複数見られた。加えて、生物基全体を通して、利用者の利便性向上のための

検討も必要であると考えられた。今後、専門家による詳細な検討によって重複・齟齬・不統一を解消して内容の統一化を進め、生物基と日局の統合化（あるいは各役割の明確化）に向けた検討に着手すべきと思われる。［齊藤恭子、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、昨年度導入した質量分析装置 LC-MS8060NX の保守・運用も行い、当該装置を用いて構築したメタボロミクスやリピドミクス解析系を用いて、所横断的な共同研究を進めた。［酒井祥太、深澤征義；花田賢太郎（品質保証・管理部）］

7．海外 CDC との会議

ナイジェリア疾病対策センター（2022.12.20）及びケニア中央医学研究所（2023.3.6）との会議において、ゲノム編集法の感染症研究への応用に関する発表を行った。「山地俊之、深澤征義］

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ．誌 上 発 表

1．欧文発表

1) Li X, Ito M, Aoyagi H, Murayama A, Aizaki H, Fukasawa M, Kato T, Wakita T, Suzuki T. Development and use of a kinetical and real-time monitoring system to analyze the replication of hepatitis C virus. Int J Mol Sci., 23, 8711, 2022.

2) Saito K, Shimasaki K, Fukasawa M, Suzuki R, Okemoto-Nakamura Y, Katoh K, Takasaki T, Hanada K. Establishment of Vero cell lines persistently harboring a yellow fever virus 17D subgenomic replicon. Virus Res. 322,198935, 2022.

3) Shirasago Y, Fukazawa H, Nagase S, Shimizu Y, Mizukami T, Wakita T, Suzuki T, Tani H, Kondoh M, Kuroda T, Yasuda S, Sato Y, Hanada K, Fukasawa M. A single mutation in the E2 glycoprotein of hepatitis C virus broadens the claudin specificity for its infection. Sci. Rep. 12, 20243, 2022.

4) Yamamoto Y, Inoue T, Murae M, Fukasawa M, Kaneko MK, Kato Y, Noguchi K. SARS-CoV-2 spike protein mutation at cysteine-488 impairs its Golgi localization and intracellular S1/S2 processing. Int J Mol Sci., 23, 15834, 2022.

5) 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, 4025 2022.

6) Goto A, Sakai S, Mizuike A, Yamaji T, Hanada K. Compartmentalization of casein kinase 1 γ CSNK1G controls the intracellular trafficking of ceramide. iScience, 25, 164624 2022.

7) Goto A, Egawa D, Tomishige N, Yamaji T, Shimasaki K, Kumagai K, Hanada K. Involvement of a cluster of basic amino acids in phosphorylation-dependent functional repression of the ceramide transport protein CERT. Int. J. Mol. Sci, 23, 8576, 2022.

8) Kumagai K, Sakai S, Ueno M, Kataoka M, Kobayashi S, Hanada K. Chlamydial Infection-Dependent Synthesis of Sphingomyelin as a Novel Anti-Chlamydial Target of Ceramide Mimetic Compounds. Int. J. Mol. Sci, 23, 14697, 2022

9) Konan KV, Ogbamikael SA, Yager E, Yamaji T, Cerone J, Monaco-Brown M, Barroso M, Hanada K. Modulation of Zika virus replication via glycosphingolipids. Virology, 572, 17–27 2022.

10) Liu Y, Katoh H, Sekizuka T, Bae C, Wakata A, Kato F, Sakata M, Yamaji T, Wang Z, Takeda M. SNARE protein USE1 is involved in the glycosylation and the expression of mumps virus fusion protein and important for viral propagation. PLoS Pathog, 18, e10101949 2022.

11) Mori Y, Sakata M, Sakai S, Okamoto T, Nakatsu Y, Taguwa S, Otsuki N, Maeda Y, Hanada K, Matsuura Y, Takeda M. Membrane sphingomyelin in host cells is essential for nucleocapsid penetration into the cytoplasm after hemifusion during rubella virus entry. mBio 13(6), e0169822, 2022

12) Kobayashi K, Arita M, Sakai S, Kojima H, Senda M, Senda T, Hanada K, Kato R. Ligand Recognition by the Lipid Transfer Domain of Human OSBP Is Important for Enterovirus Replication. ACS infectious diseases 8(6)

1161-1170, 2022.

13) Yamamoto Y, Nakano Y, Murae M, Shimizu Y, Sakai S, Ogawa M, Mizukami T, Inoue T, Onodera T, Takahashi Y, Wakita T, Fukasawa M, Miyazaki S, Noguchi K. Direct inhibition of SARS-CoV-2 spike protein by peracetic acid. Int J Mol Sci., 24, 20, 2023.

14) Yamaji T, Homma Y. Construction of Sphingolipid Remodeled Cells by Genome Editing. Methods Mol Biol, 2613, 111-125, 2023.

15) Someya K, Okemoto-Nakamura Y, Kurata T, Kanbayashi D, Saito N, Itamochi M, Otsuki N, Hanada K, Takeda M. Establishment of measles virus receptor-expressing Vero cells lacking functional poliovirus receptors. Microbiol Immunol, 67 (3), 166-170, 2023

2. 和文発表

1) 山地俊之. ウイルスの増殖において脂質がどのように関与するか. The Lipid, 33, 51-59, 2022.

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

なし

2. 国内学会

1) 山本雄一朗、村江真奈、清水芳実、酒井祥太、小川基彦、井上徹哉、入江拓也、中野義雄、宮崎智、深澤征義、野口耕司 SARS-CoV-2 に対する過酢酸の消毒効果の分子メカニズムの解析、日本防菌防黴学会第 49 回年次大会、2022.9.26-27、東京.

2) 野口耕司、井上徹哉、山本雄一朗、村江真奈、中村優子、小川基彦、深澤征義、金子美華、加藤幸成 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の S2 領域を認識する二重特異性中和抗体の探索、第69回日本ウイルス学会学術集会、2022.11.13-15、長崎.

3) 三好慶太郎、前川正充、菱沼英史、松川直美、小柴生造、深澤征義、眞野成康 ニーマンピック病 C 型モデル細胞内プロテオーム変動解析の基礎検討、第 34 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（BMAS 2022）、2022.9.2-3、千葉.

4) 小林明日香、祝部真澄、山本雄一朗、村江真奈、清水芳実、酒井祥太、深澤征義、米澤朋起、清水祐吾、池田和由、横川真梨子、大澤匡範、野口耕司 新型コロナウイルススパイクタンパク質阻害剤の探索、第 34 回微生物シンポジウム、2022.8.31、オンライン.

5) 井上徹哉、山本雄一朗、村江真奈、中村優子、小川基彦、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 S2 領域を標的とするバイスペシフィック中和抗体の作製、第 45 回日本分子生物学会年会、2022.11.30-12.2、幕張.

6) 村江真奈、酒井祥太、清水芳実、野口耕司、深澤征義 酸化コレステロール類の SARS-CoV-2 感染阻害効果の検討、第 45 回日本分子生物学会年会、2022.11.30-12.2、幕張.

7) 村江真奈、清水芳実、深澤征義、野口耕司、深澤征義 SARS-CoV-2 感染侵入阻害化合物探索のための実験系の構築、第 21 回次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフォーラム 2022、2022.9.3-4、名古屋.

8) 小松谷啓介、菊池紀仁、小倉潔、川島育夫、酒井祥太、深澤征義、花田賢太郎、長田直樹、種子島幸祐、原孝彦、笠原浩二 SARS-CoV-2 の脂質ラフトを介した細胞侵入機構の解明、第 15 回セラミド研究会学術集会・第 16 回スフィンゴテラピィ研究会 合同年会、2022.10.19-21、札幌.

9) 水上智晴、白砂圭崇、深澤秀輔、長瀬翔太朗、清水芳実、脇田隆字、鈴木哲朗、谷英樹、近藤昌夫、黒田拓也、安田智、佐藤陽治、花田賢太郎、深澤征義 iPS 細胞に感染できる C 型肝炎ウイルス亜株の分離と性状解析、日本薬学会第143年会、2023.3.25-28、札幌.

10) 小川基彦、村江真奈、水上智晴、玄葉隆太郎、入江拓也、下島昌幸、海老原秀喜、野口耕司、深澤征義 L-DOPA とその代謝酵素阻害剤の併用は、L-DOPA 単剤より重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染を効果的に阻害する、日本薬学会第143年会、2023.3.25-28、札幌.

11) 古川未悠、山本雄一朗、井上徹哉、村江真奈、深澤征義、野口耕司 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の C488 変異は細胞内局在とプロセシングに影響する、日本薬学会第143年会、2023.3.25-28、札幌.

12) 北谷明大、齊藤恭子、天海智博、高橋勝彦、東伸昭、深澤征義 培養細胞における日本脳炎ウイルス増殖に対する発酵大豆由来成分の効果、日本薬学会第143年会、2023.3.25-28、札幌.

13) 玄葉隆太郎、中村（桶本）優子、水上智晴、島﨑健太朗、染谷友美、青木淳賢、深澤征義 日本脳炎ウイルス持続感染細胞の樹立及び性状解析、日本薬学会第143年会、2023.3.25-28、札幌.

14) 村江真奈、酒井祥太、清水芳実、山本奈々海、野口耕司、深澤征義 オキシステロール類による SARS-CoV-2 感染阻害機構の解析、日本薬学会第143年会、2023.3.25-28、札幌.

15) 齊藤恭子、島﨑健太朗、深澤征義、鈴木亮介、中村

(桶本)優子、加藤薫、高崎智彦、花田賢太郎　黄熱ウイルス 17D 株サブゲノミックレプリコンを持続的に保持する Vero 細胞の特性解析、日本薬学会第143年会、2023.3.25-28、札幌.

16) 井上徹哉、山本雄一郎、村江真奈、中村優子、小川基彦、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 S2 領域を標的とする二重特異性中和抗体の探索、日本薬学会第143年会、2023.3.25-28、札幌.

17) 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インシリコスクリーニング、日本薬学会第143年会、2023.3.25-28、札幌.

18) 横川真梨子、堀内まほろ、金一駿希、大竹帝河、米澤朋起、清水祐吾、池田和由、山本雄一朗、酒井祥太、野口耕司、深澤征義、大澤匡範　NMR を活用した SARS-CoV-2 スパイクタンパク質と hACE2 の相互作用を標的とする SARS-CoV-2 侵入阻害化合物の分子設計、日本薬学会第143年会、2023.3.25-28、札幌.

19) 渡邊真広、三好慶太郎、加藤みどり、深澤征義、前川正充、眞野成康　液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を用いたニーマンピック病 C 型モデル細胞内メタボローム変動解析の基礎検討、日本薬学会第143年会、2023.3.25-28、札幌.

20) 齊藤恭子、佐久間智理、山地俊之、花田賢太郎　Vero 細胞ゲノムにコードされるサル内在性レトロウイルスの特性解析、第69回日本ウイルス学会学術集会、2022.11.13-15、長崎.

21) 山地俊之　ゲノムワイドな遺伝子スクリーニングによるスフィンゴ脂質サルベージ経路の包括的解明、小野医学研究財団第 33 回研究成果報告会、2022.6、オンライン

22) 後藤麻子、酒井祥太、水池彩、山地俊之、花田賢太郎　カゼインキナーゼ 1γ の C 末端脂質修飾に依存した細胞内局在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を制御する、第 64 回脂質生化学会、2022.6.23-24、東京

23) 中山仁志、花房慶、山地俊之、大嶋恵理子、岩渕和久　マンナンコアに対する IgM 抗体の同定ならびにそれらが貪食細胞による抗酸菌の貪食過程へ与える影響、第 41 回日本糖質学会年会、2022.9.29-10.1、大阪

24) 後藤麻子、酒井祥太、水池彩、山地俊之、花田賢太郎　Casein kinase 1γ の分布区画化が小胞体―ゴルジ体間セラミド輸送を制御する、第 15 回セラミド研究会学術集会・第 16 回スフィンゴテラピィ研究会合同年会、2022.10.19-21、札幌

25) 北谷和之、小木曽悠里、山澤龍治、伊藤潔、松田将也、山地俊之、花田賢太郎、坂本渉、Daniel Canals、Yusuf A. Hannun、奈邉 健　極長鎖セラミド依存的なネクロプトーシスの誘導、第 15 回セラミド研究会学術集会・第 16 回スフィンゴテラピィ研究会合同年会、2022.10.19-21、札幌

26) 花房慶、中山仁志、山地俊之、岩渕和久　ヒトマクロファージによる抗酸菌の殺菌機構における極長鎖脂肪酸鎖を有するスフィンゴ脂質の役割について、第 15 回セラミド研究会学術集会・第 16 回スフィンゴテラピィ研究会合同年会、2022.10.19-21、札幌

27) 水池彩、酒井祥太、加藤薫、山地俊之、花田賢太郎　C10orf76-PI4KB 軸によって遠位ゴルジ体への CERT 依存性セラミド輸送が組織化される、第 95 回日本生化学会大会、2022.11.9-11、名古屋

28) 加藤大志、劉亜軽、関塚剛史、裵彩元、若田愛加、加藤文博、坂田真史、山地俊之、竹田誠　SNARE タンパク質 USE1 はムンプスウイルスの F タンパク質の糖鎖付加に重要な宿主因子である、第 69 回ウイルス学会学術集会、2022.11.12-15、長崎

29) 加藤文博、中津祐一郎、坂田真史、関塚剛史、山地俊之、裵彩元、若田愛加、加藤大志、竹田誠　CDK9 阻害剤による新規抗ムンプスウイルス活性、第 69 回ウイルス学会学術集会、2022.11.12-15、長崎

30) 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の場の多様性、第 45 回日本分子生物学会年会、2022.11.30-12.2、千葉

31) 佐々木桂奈江、櫻井香里、養王田正文、山地俊之、花田賢太郎、吉田 秀郎、甲賀 大輔　電子顕微鏡新技術を駆使したゴルジ体ストレス及び細胞死の解析、第 45 回日本分子生物学会年会、2022.11.30-12.2、千葉

32) 水池彩　小胞体－ゴルジ体間セラミド輸送を特徴づける PI4P 関連因子、第 91 回日本寄生虫学会大会、2022.5.28-29、帯広/オンライン

33) 岡智一郎、李天成、米満研三、網康至、須崎百合子、中村(桶本)優子、片岡紀代、団海燕、三田哲朗、小林孝行、斎藤博之、八尋俊輔、佐藤重紀、柴田伸一郎、塚田竜介、高木弘隆　ヒトサポウイルス研究加速のための遺伝子型網羅的リソース確立に向けた取り組み、第 69 回日本ウイルス学会学術集会, 2022.11.13-15、長崎.

34) 酒井祥太　コレステロール代謝物による SARS-CoV-2 感染阻害効果の解析、第 64 回日本脂質生化学会 シンポジウム, 2022.6.23-24、 東京

35) 酒井祥太 SARS-CoV-2 感染による宿主細胞の代謝変動、第 48 回 BMS コンファレンス 招待講演、2022.10.24-26、奈良

36) 酒井祥太、小川基彦、下島昌幸、海老原秀喜、深澤征義 重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の治療薬探索に関する研究、第 95 回 日本生化学会大会，2022.11.9-11、名古屋

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 4 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 2022 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（SNP 解析）を行い，国内集団の遺伝子構成を調べた．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，長崎県諫早市で採集されたサンプルを用いてシーズンを通して集団構成を調べた．マダニの DNA バーコーディングを進めた．62 対のプライマーセットを用いて，日本産ハマダラカの種同定の可否を検討した．レファレンス業務として 5 件の衛生害虫類の同定依頼に対応した．

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継続して行ってきた．本年度は，国内のタカサゴキララマダニから Jingmen tick virus，オオトゲチマダニから新規コルチ様ウイルス，キチマダニから日本脳炎ウイルスをそれぞれ検出した．また，国内調査定点で捕集されたコガタアカイエカより日本脳炎ウイルスとゲタウイルスを分離し，遺伝子解析を行った．また，これら蚊媒介性ウイルスの流行動態を知る目的で，産業動物を対象とした血清疫学調査を行った．当研究部で樹立された西アフリカ産ネッタイシマカ由来培養細胞 AeAe-GH98 に関して，ジカウイルス感染に応答する宿主遺伝子を見出した．独自に確立した蚊の *in vivo* ウイルス感染実験系により，各種蚊における日本脳炎ウイルスとゲタウイルスの感受性と媒介能を調査し，ウイルス伝播と感染リスクの把握につながる新知見を得た．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，蚊体内でのウイルス RNA の常温長期保存法の検討と，蚊の獲得免疫機構に着目したアルボウイルス感染履歴の評価法の開発を継続して進めた．

ネッタイシマカの超殺虫剤抵抗性をもたらす作用点ナトリウムチャネル（VGSC）の L982W+F1534C 二重変異は蚊にとってフィットネスコストとなることを明らかにした．イタリアのトビイロイエカ集団の VGSC 全長解析を行い，いくつかのノックダウン抵抗性変異を見出すとともに，これまで報告がない新たな変異を複数発見した．カンボジア・プノンペン市内で広く採集したネッタイシマカの 98%以上が超殺虫剤抵抗性遺伝子を有しており，この地域でピレスロイド系殺虫剤による防除が極めて困難になっている現状を明らかにした．細菌による低溶存酸素水のネッタイシマカ卵の孵化促進効果は，細菌そのものの物理的刺激によるものではなく，低酸素状態そのものが要因となっていることを明らかにした．国内で採集されたイエバエの VGSC 解析を行い，抵抗性をもたらす L1014F や M918T のみならず，日本から初めて L1014H 変異を見出した．大規模都市公園においてデング熱媒介駆除訓練を行った．インドシナ半島の一部で超殺虫剤抵抗性をもたらす遺伝子変異を有したネッタイシマカが分布し，デング熱をはじめとした蚊媒介性アルボウイルス感染症の制圧に新たな脅威となっていることを示した論文が 2022 年 12 月に Science Advances 誌に掲載され，Editor’s choice としてジャーナルよりプレスリリースされた．世界 103 以上の新聞やネット記事としてニュース配信され，一定のインパクトを与えた．

人事面では，職員 10 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），犬丸瑞枝，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，甲斐　泉（明治大院），実習生として仲川幹映，網干有紗ローズ（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 1－11 月第 2 週までの期間中，2 属 3 種，715 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 99.2%を占めた．ヒトスジシマカは 8～9 月にかけて密度が高く，最高は 8 月の 44 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 7 月の 119 個体/日であった． [比嘉由紀子，谷口ひとみ]

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 2022 年 4 月に諫早市の豚舎において採集を行った．長崎市内の 3 地点（長崎市坂本町，高浜町，野母町）において，2022 年 6 月から週 1～2 回の BG-Mosquitaire トラップ採集を開始した（坂本町ではブラックライトトラップを使用）．高浜町，野母町で 86 個体のコガタアカイエカが採集された．坂本町ではほとんど採集されなかった．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，シーズンを通して採集されたコガタアカイエカはすべて日本型であった．地域によって型の構成が異なっている可能性が高いと考えられた．また，国内の他の地域のサンプルと比較したところ，国内の集団は均一と考えられた．次年度も引き続き調査を行う予定である．[比嘉由紀子，楊超，葛西真治；川田 均，星 友矩，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．2022 年は函館市内の空港周辺，港湾周辺，北斗市の新幹線駅周辺で調査を行ったところ，ヒトスジシマカは確認されなかった．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，楊超，葛西真治；三條場千寿，所司悠希（東京大）]

4. 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 年に続き，2022 年も採集を行った．全部で 320 地点 1,360 サンプルを解析したところ，本年度は海外から侵入したと考えらえる個体は確認できなかった．また，成田国際空港及び周辺地域から海外由来と考えらえる集団は確認されず，2021 年に侵入したと考えられた海外由来集団は国内に定着していないと考えられた．[比嘉由紀子，楊超，前川芳秀，葛西真治，糸川健太郎；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）]

5. 日本におけるヒトスジシマカの分布予測

ヒトスジシマカは日本におけるデング熱ウイルス媒介蚊として最重要種であり，人以外の中間宿主がいないことからその分布は潜在的なデング熱発生地域を意味している．以上のことから，現在及び将来的な分布予測モデルを構築した．その結果，現在においては，北海道を除くすべての都市域で分布することが示された．また，将来的に北海道にも分布することが予測された．人為的要因及び気候要因が空間分布に関係しており，都市の規模及び人口が分布に大きく影響していると考えられた．この予測マップは現時点では分布していない地域への新規の侵入に備えることを可能にし，結果的に日本で発生しうる感染症の脅威を軽減することにつながると考えられる．[比嘉由紀子，楊超，葛西真治]

6. 日本産ハマダラカ属の分類学的解析手法の開発

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. 形態学的にシナハマダラカと同定された個体からエンガルハマダラカが検出され, 他の分子マーカーでも確認された. 北海道, 青森, 島根, 兵庫のシナハマダラカはほぼ同一集団と考えられたが一部遺伝構造が異なる集団が存在する可能性も示唆された. [前川芳秀, 楊超, 比嘉由紀子, 葛西真治, 糸川健太郎]

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 330 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ほ乳類 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 140 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, オナガ,キジ,アライグマ,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検出された. また, キチマダニとフタトゲチマダニの種間で吸血源となった動物種の割合を比較した所, フタトゲチマダニはより鳥類に対して嗜好性が高いことが示唆された. [谷口ひとみ, 比嘉由紀子, 伊澤晴彦, 澤邉京子, 糸川健太郎, 今西（小林）望]

8. 鶏舎内で発生するハエ調査

2022 年度は国内で高病原性鳥インフルエンザウイルスの大きな流行が起こった. 当部では当ウイルスの機械的媒介昆虫としてクロバエ類が関係していることを明らかにしている. そこで 2023 年 3 月から隔週の頻度で埼玉県の鶏舎内で発生ハエ類の調査を開始した. 得られた大型のハエは形態学的及び分子生物学的に種同定を行っている. 2024 年度も引き続き調査を行い, 鶏舎内の発生ハエ類の季節消長を明らかにし, 当ウイルスの媒介に関わる生態学的要因を明らかにする. [比嘉由紀子, 犬丸瑞枝, 楊超, 葛西真治]

9. 日本産マダニ科の DNA および画像データベースの構築

病原体媒介に深く関わるマダニ類のミトコンドリア DNA *COI* バーコーディング解析を進めた. また, 形態に関する文献は古いものが多く, 情報が限られるため, 画像データおよび計測値データの収集を行った. 日本産マダニ科 42 種中 18 種の解析を行い, 内 2 種において国内で初めて *COI* 遺伝子領域が確認された. 各種で同一地域内における遺伝的多様性が見られた他, 広域分布種では地域差も認められた. 形態も同様に個体差が激しく, 従来の判別点が当てはまらない個体が散見された. 引き続き, 各地のマダニ科の遺伝子および画像データを収集し, 種鑑別方法の再検討を検討する. [犬丸瑞枝, 松村　凌, 糸川健太郎, 伊澤晴彦, 比嘉由紀子]

10. フタトゲチマダニの生殖型の鑑別

フタトゲチマダニの NGS 解析および *COI* バーコーディング解析を行い, 先行データと比較したところ, フタトゲチマダニの生殖型（両性生殖および単為生殖型）の鑑別は *COI* 遺伝子領域のみで行うことが可能であることが確認された. 生殖型間で計測値の値は大きく重なり, 形態のみを用いた鑑別は難しいと考えられた. 一方, *COI* 遺伝子領域を標的としたプローブを新たに設計し, リアルタイム PCR 法を用いた簡易鑑別法の開発に成功した. 他地域のフタトゲチマダニを用い, 簡易鑑別法の感度を確認し, 改良を検討するとともに日本全国のフタトゲチマダニにおける生殖型の分布を確認する. ［犬丸瑞枝, 糸川健太郎, 松村　凌, 澤邉京子, 渡辺　護, 比嘉由紀子, 伊澤晴彦］

11. 八重山諸島におけるマゲシマチマダニの確認

これまで馬毛島, トカラ列島, 西表島など一部の離島からのみ報告されていたマゲシマチマダニが石垣島および与那国島で初めて確認された. 本種は近縁種であるフタトゲチマダニと形態学的に酷似しており, フタトゲチマダニと考えられていた個体の *COI* バーコーディング解析の際に確認された. 従来用いられてきた鑑別点である角状体を計測したところ, 有意差が見られず値が重複する個体も多く認められた. しかし, 体サイズを示す背板などは値がほとんど重ならず有意差も確認されたことから, 両種間の鑑別に有用であると示唆された. ［犬丸瑞枝, 糸川健太郎, 比嘉由紀子; 前田　健（獣医科学部）; 中尾聡子, 津波　修（八重山家保）］

12. 島嶼の海鳥コロニーにおけるマダニ採集

国内における海鳥のダニ類寄生状況を調査するために, 渡り鳥であるウミネコおよびオオミズナギドリの繁殖地のある島嶼地域（青森県蕪島, 新潟県粟島, 東京都利島）においてダニ類の採集を実施した. その結果, 蕪島および粟島の

海鳥コロニーからはダニ類は採集されなかったが，利島のオオミズナギドリコロニーでは，幼鳥の頭部に多数のフィリップマダニの寄生を確認した．利島でのフィリップマダニの分布確認は今回が初めてである．また，海鳥の巣材からはサワイカズキダニが採集された．現在，これらダニ類が保有するウイルスの解析を実施中である．[松村　凌，小林大介，伊澤晴彦；糸山　享（明治大）；白井正樹（電中研）；山本誉士（麻布大学）；依田　憲，水谷友一，小山偲歩，武田　航，屋敷智咲，藤谷彰子，神津真一（名古屋大）]

13．対馬におけるニクバエ調査

当部のニクバエの DNA バーコード領域の塩基配列の解析によって，日本産のツシマニクバエに生殖器の形態変異に一致する配列の変異（T タイプ及び C タイプ）があることが明らかになった．しかし，これまで基産地である長崎県の標本がなく，模式標本がどのタイプであるかは不明である．そこで，基産地の個体のタイプを確認するために対馬においてツシマニクバエの標本採集を行った．その結果対馬産のツシマニクバエの生殖器の形態は本州の T タイプと一致した．DNA バーコーディングを行い，模式標本のタイプを決定する予定である．[倉橋弘，葛西真治，比嘉由紀子]

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．関東地方におけるタカサゴキララマダニからの Jingmen tick virus の初検出

神奈川県内で採集されたタカサゴキララマダニから，ヒト病原性が報告されている新興マダニ媒介ウイルス Jingmen tick virus が，関東地方としては初めて検出された．ウイルス遺伝子配列に基づく分子系統解析の結果，これまで日本国内のマダニから検出されている複数の株に極めて近縁であることが判明したことから，日本国内において独立した感染維持サイクルが成立している可能性が示唆された．今後，詳細な地理的分布や野生動物における感染状況を把握する必要がある．[松村　凌，小林大介，伊澤晴彦；糸山　享（明治大）]

2．国内のオオトゲチマダニから検出された新規コルチ様ウイルスの遺伝子解析

神奈川県で実施したマダニ媒介性ウイルスの調査において，オオトゲチマダニ雄成虫のプール検体から，新規のコルチウイルス様配列が検出された．分子系統解析の結果，今回検出されたウイルスは，既知のマダニ媒介性コルチウイルスとは異なるクレードに位置する新規のコルチ様ウイルスであることが判明した．今後は，本ウイルスの脊椎動物における感染性等を解析し，潜在的な感染リスクの評価を行なう予定である．[松村　凌，小林大介，伊澤晴彦；糸山　享（明治大）]

3．キチマダニから検出された日本脳炎ウイルス RNA の解析

愛媛県において植生上から採集した未吸血のキチマダニ *Haemaphysalis flava* 若虫に由来する 4 プール検体から，日本脳炎ウイルス（JEV）の遺伝子が検出された．これらの JEV 株は全て遺伝子型 I 型であり，岡山県・香川県・広島県においてヒトやコガタアカイエカから最近見出された株と最も近縁であった．今回の結果から，キチマダニの体内で JEV が増殖していることは否定できないものの，JEV の自然生態においてマダニが介在する可能性に関しては精査が必要であると考えられた．[小林大介，Astri Nur Faizah，Faustus Akankperiwen Azerigyik，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（愛媛県中予保健所）]

4．国内捕集コガタアカイエカの日本脳炎ウイルス保有状況調査

国内における日本脳炎ウイルス媒介蚊の日本脳炎ウイルス（JEV）保有状況や流行しているウイルス株の遺伝子型と遺伝子変異動向を把握するため，2022 年 8 月中旬に長崎県内の畜舎において蚊の夜間捕集調査行なった．1,079 頭のコガタアカイエカからウイルス分離を試みた結果，2 株の JEV の分離に成功した．エンベロープ蛋白質遺伝子の塩基配列に基づいた遺伝子型の同定および分子系統解析を行なった結果，いずれの分離株も遺伝子型 I 型と判明し，近年西日本で分離された株に近縁であった．これらの結果から，依然として国内では遺伝子 I 型が主流であり，感染サイクルが形成されていることが示唆された．[松村　凌，甲斐　泉，比嘉由紀子，佐々木年則，小林大介，伊澤晴彦；糸山　享（明治大）；二見恭子，皆川　昇（長崎大熱研）；吉川　亮（長崎県環保研セ）；藤田龍介，日野真人，永田康介（九州大）]

5．肥育ブタを対象とした日本脳炎の血清疫学調査

愛媛県の肥育ブタを対象に，日本脳炎ウイルス（JEV；フラビウイルス科フラビウイルス属）の血清疫学調査を実施した．その結果，年度によって JEV に対する抗体陽性率が変化す

ることや，蚊が越冬後の春にも JEV の活動があることが示され，本ウイルスの越冬の可能性が示唆された．[伊澤晴彦; 武石真音，尾形萌音，佐々木旭美，鍬田龍星，吉川泰弘（岡山理科大）；井上有希（愛媛県食衛検セ）；木村俊也（愛媛県中予保健所）；下田　宙（山口大）；前田　健（獣医科学部）]

6. コガタアカイエカからのゲタウイルスの分離と遺伝子解析

2022 年 8 月に，長崎県において蚊媒介性ウイルスの調査を行なった．採集されたコガタアカイエカを対象としてウイルス分離を試みた結果，ゲタウイルス（トガウイルス科アルファウイルス属）の分離に成功した．E2 蛋白質遺伝子の塩基配列に基づく遺伝子解析および分子系統解析を行なった結果，近年中国を中心に流行が確認されている Group 3 型であることが判明した．また，中国で近年分離されている株と近縁であったことから，国外からのウイルス侵入が強く示唆された．今後国内におけるサーベイランスを強化し，ウイルスの拡散をモニタリングしていくことが必要と考えられる．[松村　凌，甲斐　泉，比嘉由紀子，佐々木年則，小林大介，伊澤晴彦；糸山　享（明治大）；二見恭子，皆川　昇（長崎大熱研）；吉川　亮（長崎県環保研セ）；藤田龍介，日野真人，永田康介（九州大）]

7. 日本在来馬におけるゲタウイルス感染症の血清疫学調査

日本在来馬の一つである野間馬について，蚊媒介性のゲタウイルス感染症に関する遡及的な血清疫学調査を実施した．その結果，2012 年から 2014 年の間に，飼育下の野間馬群内でゲタウイルス感染症のアウトブレイクが起こっていた可能性が示された．[伊澤晴彦; 武石真音，尾形萌音，佐々木旭美，鍬田龍星，吉川泰弘（岡山理科大）；井上有希（愛媛県食衛検セ）；木村俊也（愛媛県中予保健所）；下田　宙（山口大）；前田　健（獣医科学部）]

8. Culex tritaeniorhynchus rhabdovirus の遺伝子発現機構の解析

日本脳炎媒介蚊であるコガタアカイエカから分離された Culex tritaeniorhynchus rhabdovirus（CTRV）は，ラブドウイルスのグループでは唯一，ウイルス mRNA 転写の際の RNA スプライシングが確認されている特異なウイルスである．今回，CTRV の遺伝子発現解析を行った．その結果，RNA スプライシングの存在が既に明らかとなっている L 遺伝子に加え，P 遺伝子においても，選択的スプライシングにより複数の P アイソフォームを発現していることを新たに見出した．[伊澤晴彦; 鍬田龍星，吉川泰弘（岡山理科大）；堀江真行（大阪公立大）; Nadine Gillich（University of Freiburg）；前田　健（獣医科学部）]

9. 蚊体内のウイルス RNA を室温条件下で安定的に保存する方法の検討

前年度に引き続き，コールドチェーンに課題にある遠隔地の媒介蚊調査での利用を目的とし，室温条件下において蚊体内のウイルス RNA を安定的に保存する方法の検討を行った．今年度は新たにデングウイルス感染蚊における有効性についても検討し，エタノールやプロピレングリコール，市販の核酸保存試薬による虫体内のウイルス RNA 保存効果を評価した．その結果，時間経過におけるウイルス量の大幅な減少はみられず，本手法がアルボウイルス感染蚊においても有効であることが示された．[甲斐　泉，小林大介，糸川健太郎，伊澤晴彦; 三條場千寿（東京大）; 糸山　享（明治大）]

10. 野外の蚊における Viral DNA の検出

蚊を対象とした RNA ウイルスサーベイランスを行う際に，蚊体内の Viral DNA（vDNA）検知による過去のウイルス感染履歴を知ることで，サーベイランスの効率化が可能かどうかの検討を行っている．今回，鹿児島県採集のコガタアカエイカのサンプルから，日本脳炎ウイルス（JEV）の非構造遺伝子（NS5）領域由来と考えられる vDNA を多数検出した．また，福島県採集のハマダライエカからは，JEV の V 型に近似した遺伝子配列を認めた．以上により，事前のスクリーニングとして野外の蚊から vDNA を検知することの有用性が示唆され，本邦でこれまで確認されていないウイルスの侵入監視手段としても応用できる可能性もある．[佐々木年則，前川芳秀，渡辺　護，小林大介，伊澤晴彦; 室田勝功（動衛研）; 山内健生（帯広畜産大）]

11. ネッタイシマカのジカウイルス感受性に関わる遺伝子解析

当研究部で樹立された西アフリカ産ネッタイシマカ由来培養細胞 AeAe-GH98 のジカウイルス（ZIKV）感受性の分子基盤を解明する目的で，ZIKV 感染細胞のトランスクリプトーム解析を実施した． ZIKV 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結果，合計 32 種の候補遺伝子を特定した．RNA 干渉法により，これら候補遺伝子の中からウイルス感染に関与する遺伝子を一つ特定され，詳細

な解析を進めている[佐々木年則, Michael Amoa-Bosompem, 小林大介, 伊澤晴彦]

12. チカイエカとヒトスジシマカにおける日本脳炎ウイルス媒介能の評価

日本脳炎ウイルス（JEV）の主要な媒介種はコガタアカイエカであるが，ヤマトヤブカなど他の蚊種も媒介能を有することが知られている．今回，チカイエカとヒトスジシマカの JEV 媒介能を *in vivo* 感染実験系により調査した．その結果，コガタアカイエカよりも効率は落ちるものの，両蚊種とも JEV に対し感受性があり，媒介能を有することが明らかとなった．このことから，都市部に多く生息するこれらの蚊種が JEV の二次的な媒介に関与する可能性が示唆された． [Astri Nur Faizah, 小林大介, Faustus Akankperiwen Azerigyik, 糸川健太郎, 松村 凌, 甲斐 泉, 伊澤晴彦; 三浦こずえ, 平山和宏（東京大）]

13. 医学上重要な蚊種におけるゲタウイルス感受性と媒介能の評価

ゲタウイルス（GETV）は，トガウイルス科アルファウイルス属に分類される蚊媒介性ウイルスの一種で，チクングニアウイルスと同じ Semliki Forest virus complex に属する．本ウイルスはアジア地域に広く分布し，獣医公衆衛生上重要なウイルスである．今回，医学的に重要な蚊種を対象に GETV 感受性と媒介能を調査した．その結果，コガタアカイエカが GETV に高感受性で，かつ高い媒介能を示したことから，本蚊種が主要な媒介種であることが強く示唆された．また，ヒトスジシマカやステフェンスハマダラカも感受性と媒介能があることが初めて明らかとなり，これらの蚊種も GETV の伝播に関与する可能性が示唆された．[Faustus Akankperiwen Azerigyik, Astri Nur Faizah, 小林大介, Michael Amoa-Bosompem, 松村 凌, 甲斐 泉, 佐々木年則, 比嘉由紀子, 伊澤晴彦; 岩永史郎（大阪大）; 石野智子（東京医科歯科大）]

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. ピレスロイド系殺虫剤抵抗性ネッタイシマカの *in vivo* 電気生理による殺虫剤応答性

電位依存性ナトリウムチャネル（VGSC）はピレスロイド系殺虫剤の作用点である．VGSC のアミノ酸変異はピレスロイド系殺虫剤に対する抵抗性をもたらす．私たちはこれまで東南アジア各地のネッタイシマカで多くの VGSC 変異を同定した．ピレスロイド系殺虫剤を成虫に塗布する殺虫試験においても強力な抵抗性を示す変異型 FTWC 系統を見出した．しかしながら，FTWC 系統の生理学的知見は現在のところ多くはない．そこで *in vivo* の電気生理学実験を行い，FTWC 系統のもつ変異がピレスロイド剤への応答にどのように影響するかを明らかにしようとしている．電気刺激に対する，飛翔筋神経系の電位変化を細胞外記録するための手法の開発を行い，出力波形が確認できた．今後，再現性を高めると共にピレスロイド系殺虫剤に対する，野生型個体と FTWC 変異個体の応答性を比較検討の予定である．[上村 望, 駒形 修, 葛西真治]

2. 溶存酸素の低下はネッタイシマカ卵の最大のふ化促進刺激となりうる

ネッタイシマカ卵は数か月の乾燥に耐性で，浸水などの条件が整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，決定的な原因は未解明である．その決定要因を探索するため，ふ化促進の条件検討を行った．0.2%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて溶存酸素を除去し，ほぼ酸素濃度を 0 mg/L にしたところ，卵浸水後 3 時間後には約 60%がふ化した．このふ化率は細菌を懸濁した溶液と同様であった．この結果から，細菌が存在しなくても，溶存酸素濃度の低下のみでふ化が促進されることが明らかになった．[上村 望, 駒形 修, 葛西真治]

3. ネッタイシマカ抵抗性遺伝子のフィットネスコストの評価

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，抵抗性の原因となる VGSC のアミノ酸変異（L982W+F1534C）が殺虫剤淘汰のない状況下でどのように変遷するか F1, 3, 5, 8, 10, 15 各世代のアリル頻度を調べた．各世代 200 個体以上の抵抗性アリル頻度を確認した．アリルの判別は蛍光プローブを用いて qPCR で行った．抵抗性アリル（WC）は 15 世代で 20%以下まで減少した．このことは L982W+F1534C 変異により FTWC は生存上何らかの不利益を生じる可能性をもち，フィットネスコストとなることが示唆された．[上村 望, 古谷章悟, 糸川健太郎, 冨田隆史, 駒形 修, 葛西真治]

4. イタリアの *Culex pipiens s.l.* の電位依存性ナトリウムチャンネル遺伝子解析

Culex pipiens s.l.（ウスグロイエカ/チカイエカ）は欧州ではウエストナイル熱ウイルスの媒介者として重要な蚊である．イタリ

アのローマ・ラ・サピエンツァ大学の研究者と共同でイタリア国内で採集された *Cx. pipiens s.l.* について電位依存性ナトリウムチャンネル（VGSC）遺伝子の全長解析を行った．その結果，調査した蚊の個体群の内からこれまでに *Cx. pipiens s.l* では報告の無い抵抗性変異を複数発見した．また，すでに中国やインド等では報告があるが欧州の *Cx. pipiens s.l* では報告の無い変異の存在も明らかになり，本種のピレスロイド系殺虫剤への抵抗性が欧州南部でも広まりつつある現状が示唆された．[糸川健太郎，上村　望，駒形　修，高岡安希，葛西真治]

5．ネッタイシマカ VGSC 変異（L199F，A434T））の抵抗性への関与に関する検討

ネッタイシマカ FTWC は VGSC 上に 4 つのアミノ酸変異 L199F，A434T，L982W，F1534C を有する．分子モデリングの解析で L982W と F1534C がピレスロイド剤抵抗性に関与していることが示唆されているが，そのほかの 2 つのアミノ酸については抵抗性への貢献が不明である．そこで 2022 年 10 月にベトナム，ハノイ市においてヤブカの採集を行い，WC 系統の確立を試みた．4 つの地域から 632 個体を採集した．それぞれの地域から 24 個体ずつ，計 96 個体について NGS による VGSC ゲノムの全長解析を行った結果，L982W と L199F が強くリンクしており，WC のみを有する遺伝子が確認できなかった．一方で，A434T は必ずしもリンクしておらず，この変異については新たな系統（L199F+L982W+F1534C）を確立することで抵抗性への関与について検証可能であることが判明した．W+C である VGSC 遺伝子頻度は 9.7~20.1%と算出され，2016 年に採集された集団（28.4~40.5%）と比べ低かった．コロナ禍でピレスロイド剤の淘汰圧が高くなかったことが推察された．[糸川健太郎，上村　望，比嘉由紀子，駒形　修，高岡安希，葛西真治]

6．熱帯熱マラリア株のゲノム解析

熱帯熱マラリアの培養株計 5 株について，ナノポアシーケンサーおよびショートリードシーケンサーを用いたハイブリッドアセンブリッド法によりゲノム配列を決定した．これらの株はいずれも薬剤耐性等の面で特徴的な性質を有しており，それらの特徴は遺伝的な背景があると考えられる．得られた配列および既に得られている熱帯熱マラリアのレファレンスアセンブリを比較ゲノム解析したところ，その性質の違いを説明すると考えられる変異の候補を見出すことができた．[糸川健太郎，小林大介；案浦　健（寄生動物部）；新澤直明（東京医科歯科大）]

7．ニホンサシチョウバエにおける共生細菌の感染状況

リーシュマニア原虫の媒介者であるニホンサシチョウバエ（*Sergentomyia squamirostris*）に関して，共生細菌であるボルバキアとリケッチアの感染状況について調査した．新潟県，群馬県，石川県，長崎県でニホンサシチョウバエを採集し，PCR 法によりボルバキアとリケッチアの保有率を調査した．ボルバキア保有率は佐渡 62.8%，水上 6.8%，白山 8.6%であり，リケッチア保有率は，佐渡　51.2%，白山　4.3%であった．オスではリケッチアの感染は確認されなかった．佐渡と白山でボルバキアとリケッチアの両方に感染している個体が多かった．共感染の意義や理由は現在のところ不明である．蚊など複数の種で，共生細菌は宿主の生態に大きな影響を与えていることが知られていることから，さらに研究をすすめる必要性を示唆した．[糸川健太郎，駒形　修；皆川夏奈子，黒木章弘，所司悠希，後藤康之，三條場千寿(東京大)]

8．日本の畜舎におけるイエバエのピレスロイド殺虫剤抵抗性遺伝子変異の調査．

イエバエでは古くからピレスロイド抵抗性が知られており，古くは WHO の監視対象となっていたが，現在は公衆衛生の向上でイエバエの被害が減少したこともあり，最近の調査報告は少ない．これは日本でも同様である．そこで，2013 年から 2021 年までの期間に本州 4 地点の鶏舎と北海道の豚舎から採取したイエバエについてピレスロイド抵抗性の状況を調査した．kdr 遺伝子の存在を解析した．その結果，2 つの集団で L1014F だけでなく，強力な抵抗性を持つ super-kdr が見つかり，別の集団では日本のイエバエで初めて L1014H が確認された．[仲川幹映(明治大学)，駒形　修，糸川健太郎，上村　望，葛西真治；富岡康浩，谷川　力（㈱イカリ消毒）；糸山　亨(明治大学)]

9．家庭用殺虫剤のヒトスジシマカに対する野外効力試験

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時に使用できる製品の吸血阻害効果について検討した．2022 年 9 月 13 日と 14 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．昨年度は 10 メートル四方の四隅に，今年度は 5 メートル四方の四隅に蚊取り線香を設置して効果を観察したが，昨年度同様に忌避効果が認められた．1 製品については燃焼中のみならず，消火後も 3 時間，吸血飛来数を大幅に減少させることが確認された．デング熱流行時には個人的防御法としてこれらの薬剤が感染予防に有効であることが

示された. [葛西真治, 糸川健太郎, 犬丸瑞枝, 楊超, 上村望;皆川恵子, 武藤敦彦, 橋本知幸(日本環境衛生センター)]

10. 大規模都市公園におけるデング熱媒介蚊駆除訓練

デング熱等蚊媒介感染性ウイルスに感染した海外からの入国者に端を発した蚊媒介感染症流行時に備え, 媒介蚊駆除訓練を 8 月 29 日に新宿御苑内で行った. 東京都ペストコントロール協会, 日本環境衛生センター及び感染研昆虫医科学部, 新宿御苑が協力して開催した. 事前に連絡網による連絡訓練から始まり, 現地における実施手順の確認, 本訓練の目的周知, 蚊密度調査, 薬剤調製を行った後に対象エリアで殺虫剤の散布を行った. その後, 媒介蚊駆除の効果判定を行った後に訓練の総括を行った. 前回は同様の訓練を 2019 年に行ったが, 定期的に行うことで緊急時に迅速で確実な出動が可能になると考えられた[葛西真治, 駒形 修, 高岡安希, 糸川健太郎, 上村 望, 仲川幹映, 犬丸瑞枝].

11. カンボジアにおけるネッタイシマカのピレスロイド剤抵抗性と VGSC アレル頻度の再検証

2019 年にプノンペン市内採集したネッタイシマカの VGSC 解析の結果, 超抵抗性をもたらす L982W+F1534C と V1016G+F1534C の割合が全体の 90.2%を占めていた. このデータは限られた採集地点由来の 51 個体由来であったため, 2022 年 11 月に再度プノンペン市内で広くヤブカ採集を行い, 検証を行った. 297 個体について NGS による VGSC ゲノム全長解析を行った結果, W+C もしくは G+C のアレル頻度が 98.1%に達した. うち G+C は 5.1~5.4%と算出された. このことは, プノンペン市内で超ピレスロイド剤抵抗性ネッタイシマカが広く分布し, 本薬剤による駆除が著しく困難になっていることを示唆していた. また, これまで注目してきた変異外に複数のアミノ酸変異も検出されたことから, 今後これらの変異の抵抗性への関与も検証する必要があると考察された. [糸川健太郎, 上村 望, 比嘉由紀子, 駒形 修, 高岡安希, 葛西真治]

12. 殺虫剤抵抗性遺伝子解析のための蚊成虫サンプル保存法の検討

感染症流行地など海外のフィールドから媒介蚊を輸送するにあたって, 殺虫剤抵抗性遺伝子等ゲノム解析に影響がないサンプル保存法を見出すために, さまざまな条件下で保存した蚊のゲノム抽出効率を比較した. エタノール, DNA/RNA shield を用い, 常温, マイナス20℃の温度条件下で保存されたヒトスジシマカ成虫について, 抽出されるゲノム DNA の定量解析を経時的に行った. 各条件下で抽出されるゲノム DNA 量に多少のばらつきが見受けられたものの, ①エタノールに保存しても常温保存下では経時的に抽出量が減少し, エタノールの効果が認められないこと, ②エタノール中に保存しなくてもマイナス20℃保存では比較的長期的に安定した量のゲノム DNA が抽出されること, ③DNA/RNA shield に保存すると, 常温であっても無処理もしくはエタノール抽出条件下よりも抽出 DNA 量が多くなることが明らかとなった. 今後はリアルタイム定量 PCR を用いて, 抽出された DNA の定性評価を行う予定である. [高岡安希, 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 4 年 4 月から令和 5 年 3 月までの間に 5 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 2 件(入院患者に寄生したヒロズキンバエ幼虫), マダニ 2 件(タカサゴキララマダニ幼虫 1 件, フタトゲチマダニ雌成虫 1 件), 蚊 1 件(マレーシアサラワク州のサラワク博物館からの依頼)であった. [林 利彦, 比嘉由紀子]

研修業務

1) 第 37 回ペストロジー実習講座 2022 年 5 月 31 日, 日本環境衛生センター開催. [比嘉由紀子]

2) 第 11 回蚊類調査に係る技術研修会 2022 年 6 月 23-24 日, 国立感染症研究所開催. [比嘉由紀子, 犬丸瑞枝, 楊超, 澤邉京子, 葛西真治, 伊澤晴彦, 駒形 修]

3) 実地疫学専門家養成コース(FETP)研修会, 感染症媒介蚊, 2022 年 7 月 27 日, 国立感染症研究所(オンライン). [葛西真治]

4) (公)日本ペストコントロール協会主催感染症対策講習会, 蚊媒介感染症対策, 2022 年 10 月 1-31 日, オンデマンド配信. [葛西真治]

5) 令和 4 年度医師卒後臨床研修プログラム, 蚊媒介感染症について, 2022 年 11 月 9 日, 国立感染症研究所. [佐々木年則]

6) 第 58 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, 2022 年 12 月 12 日, 川崎市(ハイブリッド開催, オンライン参加). [葛西真治]

アウトリーチ活動

1) 令和 4 年度国立感染症研究所研究発表会(若手研究者講演会), 吸血昆虫からのウイルス探索:未知の病原体を先回りして見つけ出すウイルスハンターの仕事, 2022 年 5 月 28 日, オンライン開催. [小林大介]

2) 感染症を媒介する蚊対策 WEB 講習会, 蚊媒介感染症対策, 2022 年 6 月 3 日, ハイブリッド開催及びオンデマンド配信, 東京都健康安全研究センター, ハイブリッド開催(オンライン参加). [葛西真治]

3) エコパークさがみはら NEWS 夏号「知って, 備える, 蚊のはなし」, 病気を運ぶ蚊と温暖化, SDGs とのかかわり. [澤邉京子]

4) 全国環境衛生薬業会講演会, 現在の感染症と最近の衛生害虫について, 2022 年 9 月 2 日, オンライン開催. [澤邉京子]

5) 第 66 回生活と環境全国大会, 気候変動と動物由来感染症, 2022 年 10 月 24 日, 幕張メッセ国際会議場. [澤邉京子]

発 表 業 績 一 覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Inumaru M, Nakamura K, Odagawa T, Suzuki M, Murata K, Sato Y. The first detection of avian haemosporidia from *Culicoides* biting midges in Japan, with notes on potential vector species and the transmission cycle. Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports, 39, 100840, 2023.

2) Honda R, Inumaru M, Sato Y, Sogabe A. Complete mitochondrial genome of the great cormorant *Phalacrocorax carbo hanedae* (Kuroda, 1925) (Suliformes: Phalacrocoracidae). Mitochondrial DNA Part B: Resources, 8(1), 61-63, 2023.

3) Honda R, Inumaru M, Sato Y, Sogabe A. Complete mitochondrial genome of the Japanese Cormorant *Phalacrocorax capillatus* (Temminck & Schlegel, 1850) (Suliformes: Phalacrocoracidae). Mitochondrial DNA Part B: Resources, 7(8), 1577-1578, 2022.

4) Odagawa T, Inumaru M, Tsuda Y, Sato Y. A long-term field study on mosquito vectors of avian malaria parasites in Japan. Journal of Veterinary Medical Science, 84(10), 1391-1398, 2022.

5) Inumaru M, Nishiumi I, Kawakami K, Sato Y. A widespread survey of avian haemosporidia in deceased wild birds of Japan: the hidden value of personally collected samples. Journal of Veterinary Medical Science, 84(9), 1253-1260, 2022.

6) Arai S, Kuwata R, Higa Y, Maekawa Y, Tsuda Y, Roychoudhury S, Bertuso AG, Tran VP, Nguyen TY, Etoh T, Otuka A, Matsumura M, Nabeshima T, Taya KT, Okabe N, Kobayashi M, Sawabe K. Two hidden taxa in the Japanese encephalitis vector mosquito, *Culex tritaeniorhynchus*, and the potential for long-distance migration from overseas to Japan. PLOS Neglected Tropical Diseases. 16(6), e0010543-e0010543, 2022.

7) Gloria-Soria A, Shragai T, Ciota AT, Duval TB, Alto BW, Martins AJ, Westby KM, Medley KA, Unlu I, Campbell SR, Kawalkowski M, Tsuda Y, Higa Y, Indellicato N, Leisnham PT, Caccone A, Armstrong PM. Population genetics of an invasive mosquito vector, *Aedes albopictus* in the Northeastern USA. NeoBiota. 78, 99-127, 2022.

8) Kobayashi D, Kuwata R, Kimura T, Faizah AN, Azerigyik FA, Higa Y, Hayashi T, Sawabe K, Isawa H. Detection of Japanese encephalitis virus RNA in host-questing ticks in Japan, 2019-2020. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 106, 1725-1728, 2022.

9) Takeishi M, Kuwata R, Ono T, Sasaki A, Ogata M, Iwata E, Taji S, Koike M, Nemoto M, Bannai H, Isawa H, Maeda K, Morikawa S, Kitagawa H, Yoshikawa Y. Seroconversion of anti-Getah virus antibody among Japanese native Noma horses around 2012. Journal of Veterinary Medical Science, 84, 1605-1609, 2022.

10) Tajima S, Maeki T, Nakayama E, Faizah AN, Kobayashi D, Isawa H, Maekawa Y, Bendryman SS, Mulyatno KC, Rohmah EA, Mori Y, Sawabe K, Ebihara H, Lim CK. Growth, Pathogenesis, and Serological Characteristics of the Japanese

Encephalitis Virus Genotype IV Recent Strain 19CxBa-83-Cv. Viruses, 15, 239, 2023.

11) Sasaki T, Matsuoka M, Isawa H, Shibayama K, Sawabe K, Kobayashi M. Detection of *Bartonella quintana* (Hyphomicrobiales: Bartonellaceae) among day laborers in Osaka, Japan, 2009-2010. Journal of Medical Entomology, 60, 408-411, 2023.

12) Azerigyik FA, Faizah AN, Kobayashi D, Amoa-Bosompem M, Matsumura R, Kai I, Sasaki T, Higa Y, Isawa H, Iwanaga S, Ishino T. Evaluating the mosquito host range of Getah virus and the vector competence of selected medically important mosquitoes in Getah virus transmission. Parasites & Vectors, 16, 99, 2023.

13) Takahashi K, Saito M, Sekizuka T, Itokawa K, Tanio M, Yoshida-Furihata H, Nojiri N, Hamada Y, Yokota E, Kuroda M, Saito T. Emergence of BS.1 and BS.1.1, highly mutated new SARS-CoV-2 Omicron variants. Journal of Medical Virology 95(3) e28615, 2023.

14) 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 traveler from Nepal at the airport quarantine Facility in Japan. Journal of travel medicine 29(6), taac051, 2022.

15) Sherpa S, Tutagata J, Gaude T, Laporte F, Kasai S, Ishak IH, Guo X, Shin J, Boyer S, Marcombe S, Chareonviriyaphap T, David JP, Chen XG, Zhou X, Després L. Genomic shifts, phenotypic clines, and fitness costs associated with cold tolerance in the Asian tiger mosquito. Molecular Biology and Evolution. 39(5), msac104, 2022.

16) Kasai S, Itokawa K, Uemura N, Takaoka A, Furutani S, Maekawa Y, Kobayashi D, Imanishi-Kobayashi N, Amoa-Bosompem M, Murota K, Higa Y, Kawada H, Minakawa N, Tran CC, Yen NT, Tran VP, Keo S, Kang K, Miura K, Ng LC, Teng HJ, Dadzie S, Subekti S, Mulyatno KC, Sawabe K, Tomita T, Komagata O. Discovery of super-insecticide-resistant dengue mosquitoes in Asia: Threats of concomitant knockdown resistance mutations. Science Advances 8(51), eabq7345, 2022.

2. 和文発表

1) 新妻 淳, 大里早貴, 庄司 寛, 間所加奈, 藤原野乃花, 中川栄代子, 中村恵子, 竹内紫乃, 長島 渡, 鈴木 充, 山内 繁, 林 昭宏, 比嘉由紀子, 津田良夫. 成田国際空港における媒介蚊の調査結果(2021 年):特に日本脳炎ウイルス I 型遺伝子が検出されたコガタアカイエカ *Culex tritaeniorhynchus* の採集および対策について. 衛生動物. 73(2), 43-51, 2022.

2) 比嘉由紀子, 楊超, 前川芳秀, 沢辺京子, 葛西真治, 新井智, 鍬田龍星. コガタアカイエカにおける隠蔽種存在の可能性について. IASR, 43, 133-134, 2022.

3) 伊澤晴彦, Astri Nur Faizah, 小林大介, 佐々木年則, 葛西真治. ヤマトヤブカの日本脳炎ウイルス感受性. Infectious Agent Surveillance Report, 43, 134-135, 2022.

II. 学会発表

1. **国際学会**

1) Kasai S. Hyper pyrethroid-resistant dengue vectors in Indochina Peninsula: threats of concomitant knockdown resistance mutations. Symposium for 2022 ACS International Award for Research in Agrochemicals, Honoring Dr. Jeff Scott, ACS Fall 2022, 2022 年 8 月 22 日, Chicago, USA(ハイブリッド開催, オンライン発表)

2) Komagata S. Pyrethroid resistance surveillance of *Aedes aegypti* in international airport. Collaboration studies between Taiwan CDC and NIID Japan, The 19th Taiwan-Japan Symposium, 2022 年 9 月 2 日, オンライン開催

3) Marzal A, García-Longoria L, Magallanes S, Tsuda Y, Inumaru M, Ferraguti M, Martínez de la Puente J, Figuerola J, Sato Y. Exploring the insecticide effect of uropygial gland secretion on mosquito vectors. 5th International Conference on Malaria and related Haemosporidian Parasites of Wildlife, 2022 年 10 月 5 -8 日, Bielefeld, Germany

4) Faizah AN, Kobayashi D, Higa Y, Azerigyik FA, Itokawa K, Tomita T, Hirayama K, Isawa H. Determining the vector competence of Japanese mosquitoes for Japanese encephalitis virus. American Society of Tropical Medicine & Hygiene 71st Annual Meeting, 2022 年 10 月 30 日-11 月 3 日, オンライン開催

5) Kasai S. Impact of climate change on disease vectors. Symposium on the impact of climate change on urban pest management. FAOPMA Pest Sumit 2022, 2022 年 11 月 8 日, 京都市

2. 国内学会

1) Yang C, Higa Y, Sunahara T, Futami K, Minakawa N, Kasai S. Migration dynamics of *Aedes albopictus* on Kyushu Island. 第 74 回日本衛生動物学会大会, 2022 年 4 月 8-10 日, 京都市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

2) 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 74 回日本衛生動物学会大会, 2022 年 4 月 8-10 日, 京都市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

3) 皆川 恵子, 數間 亨, 武藤 敦彦, 橋本 知幸, 堀口 智博, 橋本 知幸, 比嘉 由紀子, 葛西 真治. 関東以北の 8 県および港湾 8 地区の蚊類のサンプリング結果. 第 74 回日本衛生動物学会大会, 2022 年 4 月 8-10 日, 京都市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

4) 二見恭子, 比嘉由紀子, 楊 超, Nelson Cumba, 皆川昇. モザンビークに侵入したヒトスジシマカのマイクロサテライトを用いた起源推定. 第 74 回日本衛生動物学会大会, 2022 年 4 月 8-10 日, 京都市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

5) 谷口ひとみ, 澤邉京子, 糸川健太郎, 小林(今西) 望, 伊澤晴彦, 比嘉由紀子. 北陸三県におけるマダニの吸血源動物種同定の試み. 第 74 回日本衛生動物学会大会, 2022 年 4 月 8-10 日, 京都市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

6) 松村 凌, 小林大介, ファイザー・アシトリ・ヌー, 糸山 亨, 伊澤晴彦. ハエ目昆虫由来培養細胞株に潜在感染するウイルスの網羅的探索. 第 74 回日本衛生動物学会大会, 2022 年 4 月 8-10 日, 京都市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

7) 佐々木年則, 室田勝功, 小林大介, 二見恭子, 皆川 昇, 伊澤晴彦. アルボウイルスに対する蚊の獲得免疫系を利用した感染履歴. 第 74 回日本衛生動物学会大会, 2022 年 4 月 8-10 日, 京都市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

8) 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. RNA virome determination in *Culex* mosquitoes collected in Bali, Indonesia, reveals putative novel and previously known insect viruses. 第 74 回日本衛生動物学会大会, 2022 年 4 月 8-10 日, 京都市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

9) 上村 望, 駒形修, 葛西真治. 細菌による溶存酸素の低下はネッタイシマカ卵のふ化を促進する刺激になりうる. 第 74 回日本衛生動物学会, 2022 年 4 月 9-10 日, 京都市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

10) 駒形修, 糸川健太郎, 上村望, 高岡安希, 冨田隆史, NGS を用いたターゲットエンリッチメント法によるピレスロイド抵抗性変異 kdr 解析システムの構築. 第 74 回日本衛生動物学会, 2022 年 4 月 9-10 日, 京都市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

11) 中尾勝洋, 駒形修, 澤邉京子. 森林生態学の視点からマダニ媒介感染症の発生リスクを評価する. 第 74 回日本衛生動物学会, 2022 年 4 月 9-10 日, 京都市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

12) 葛西真治, 糸川健太郎, 高岡安希, 冨田隆史, 駒形修. 第 74 回日本衛生動物学会, 2022 年 4 月 9-10 日, 京都市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

13) 皆川恵子, 武藤敦彦, 橋本知幸, 野村美治, 引土知幸, 佐々木智基, 葛西真治. 第 74 回日本衛生動物学会, 2022 年 4 月 9-10 日, 京都市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

14) 杉本夏菜, 小林大介, 大島 茂, 今井優樹, 太田伸生. 次世代シーケンサーによるアニサキス共存ウイルスの網羅的解析. 第91回日本寄生虫学会大会, 2022年5月28-29日, 帯広市

15) Yang C, Higa Y, Itokawa K, Maekawa Y, Osato S, Yamanouchi S, Takeuchi S, Nakamura K, Niizuma J, Kasai S. Conformation of the exotic populations of *Aedes albopictus* at Narita International Airport. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2022 年 6 月 10-11 日, 湯河原町(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

16) 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 続報. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2022 年 6 月 10-11 日, 湯河原町(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

17) 松村 凌, 小林大介, ファイザー・アシトリ・ヌー, 甲斐泉, 比嘉由紀子, 佐々木年則, 二見恭子, 砂原俊彦, 森本康愛, 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 年に長崎県で捕集されたコガタアカイエカ *Culex tritaeniorhynchus* の日本脳炎ウイルス保有状況調査. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2022 年 6 月 10-11 日, 湯河原町(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

18) 小林大介, 鍬田龍星, 木村俊也, Astri Nur Faizah, Faustus Akankperiwen Azerigyik, 比嘉由紀子, 林 利彦, 澤邉京子, 伊澤晴彦. 植生上から採集されたキチマダニからの日本脳炎ウイルス RNA の検出事例. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2022 年 6 月 10-11 日, 湯河原町(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

19) 武石真音, 尾形萌音, 佐々木旭美, 井上有希, 木村俊也, 鍬田龍星, 下田 宙, 伊澤晴彦, 前田 健, 吉川泰弘. 春・秋の肥育ブタ血清における日本脳炎ウイルスならびにゲタウイルスの血清疫学調査. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2022 年 6 月 10-11 日, 湯河原町(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

20) 井上雄介, 小林大介, 鈴木亮介, 松田麻未, 加来義浩, 石嶋慧多, 黒田雄大, 立本完吾, Milagros Virhuez Mendoza, 原田倫子, 西野綾乃, 下田 宙, 伊澤晴彦, 前田 健. SRIP を用いた新規フラビウイルスの血清学的調査. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2022 年 6 月 10-11 日, 湯河原町(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

21) Faizah AN, Kobayashi D, Higa Y, Azerigyik FA, Itokawa K, Tomita T, Isawa H. Assessing the infection and transmission rate of *Aedes albopictus* and *Culex pipiens* form *molestus* after exposure to the Japanese encephalitis virus. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2022 年 6 月 10-11 日, 湯河原町(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

22) 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. ヒトスジシマカおよびネッタイシマカにおけるジカウイルス感染実験系の確立ならびにジカウイルスに対する蚊の獲得免疫機構の解明. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2022 年 6 月 10-11 日, 湯河原町(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

23) 佐々木年則, 室田勝功, 前川芳秀, 渡辺 護, 山内健生, 小林大介, 二見恭子, 皆川 昇, 伊澤晴彦. アルボウイルスに対するヤブカ属やイエカ属の獲得免疫機構. 日本比較免疫学会第 33 回学術集会, 2022 年 8 月 27 日-28 日, オンライン開催

24) 藤田龍介, 小林大介, 伊澤晴彦, 澤邉京子. 今後注視すべきジンメンウイルス. 第 4 回 SFTS 研究会・学術集会, 2022 年 9 月 10 日, 山口市(ハイブリッド開催, オンサイト参加)

25) 宮本かなえ, 犬丸瑞枝, 佐藤雪太, 川上和人. 小笠原諸島の鳥類における住血原虫保有状況. 第 28 回日本野生動物医学会大会, 2022 年 9 月 23 日, つくば市

26) 大島 茂, 杉本夏菜, 小林大介, 今井優樹, 太田伸生. アニサキス属線虫と共生するウイルスの解析. 第 81 回日本寄生虫学会東日本支部大会, 2022 年 10 月 1-2 日, 文京区

27) 葛西真治, 楊超, 糸川健太郎, 前川芳秀, 大里早貴, 山内繁, 竹内紫乃, 中村恵子, 新妻淳, 比嘉由紀子. 感染症媒介節足動物の侵入と拡大. シンポジウム熱帯医学における One Health, 第 63 回日本熱帯医学会大会・第 26 回日本渡航医学会学術集会, 2022 年 10 月 9 日, 別府市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

28) 鍬田龍星, 堀江真行, 伊澤晴彦, Nadine Gillich, 前田健, 吉川泰弘. 昆虫ラブドウイルス Culex tritaeniorhynchus rhabdovirus のユニークな遺伝子発現機構. 第 36 回中国四国ウイルス研究会, 2022 年 10 月 29-30 日, 徳島市

29) 佐々木年則, 室田勝功, 前川芳秀, 渡辺 護, 山内健

生, 小林大介, 二見恭子, 皆川　昇, 伊澤晴彦. コガタアカイエカにおける日本脳炎ウイルス由来 viral DNA 追跡による感染履歴. 第 73 回日本衛生動物学会東日本支部大会, 2022 年 11 月 5 日, 上田市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

30) 甲斐　泉, 小林大介, 糸川健太郎, 三條場千寿, 糸山享, 伊澤晴彦. 蚊体内のウイルス RNA の常温下における安定的な保存法の検討. 第 73 回日本衛生動物学会東日本支部大会, 2022 年 11 月 05 日, 上田市(ハイブリッド開催, オンライン発表)

31) 上村　望, 澤田恵子, 葛西真治, 駒形　修. イエバエ *Musca domestica* の安定した継代飼育法及び個別飼育法の確立. 第 73 日本衛生動物学会東日本支部大会, 2022 年 11 日 5 日, 上田市(ハイブリッド開催, オンライン発表)

32) 仲川幹映, 駒形　修, 糸川健太郎, 上村　望, 富岡康浩, 谷川　力, 高岡安希, 糸山　享, 葛西真治. イエバエ *Musca domestica* の安定した継代飼育法及び個別飼育法の確立. 第 73 日本衛生動物学会東日本支部大会, 2022 年 11 日 5 日, 上田市(ハイブリッド開催, オンライン発表)

33) 皆川夏奈子, 黒木章弘, 所司悠希, 糸川健太郎, 駒形修, 三條場千寿. ニホンサシチョウバエにおける共生細菌リケッチアの保有状況. 第 73 日本衛生動物学会東日本支部大会, 2022 年 11 日 5 日, 上田市(ハイブリッド開催, オンサイト発表)

34) 立石迪照, 小林大介, 伊澤晴彦, 新屋良治. *Bursaphelenchus* 属線虫に感染するウイルスの探索と宿主範囲. 第 79 回昆虫病理研究会, 2022 年 11 月 05 日, 福岡市(ハイブリッド開催, オンライン発表)

35) 新井　智, 菊池風花, 林愛, 山田華蓮, 妹尾佳英, 比嘉由紀子, 葛西真治, Nguyen Truong Son, 神谷　元, 澤邉京子, 鈴木　基. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会, 2022 年 11 月 13-15 日, 長崎市

36) 松村　凌, 小林大介, ファイザー・アシトリ・ヌー, 糸山享, 伊澤晴彦. 節足動物由来培養細胞株に潜在感染するウイルスの網羅的探索. 第 67 回日本応用動物昆虫学会大会, 2023 年 3 月 13-15 日, 枚方市

37) 甲斐　泉, 小林大介, 糸川健太郎, 三條場千寿, 糸山享, 伊澤晴彦. 蚊体内のウイルス RNA を室温条件下で安定的に保存する方法の検討. 第 67 回日本応用動物昆虫学会大会, 2023 年 3 月 13-15 日, 牧方市

38) 杉本夏菜, 小林大介, 大島　茂, 今井優樹, 太田伸生. 次世代シーケンサーによるアニサキス共存ウイルスの網羅的解析(第 2 報): アニサキスのウイルス保有率の調査. 第 92 回日本寄生虫学会大会, 2023 年 3 月 30-31 日, 金沢市

39) 葛西真治. ネッタイシマカの国内侵入と世界的な殺虫剤抵抗性問題. 第 55 回ペストコントロールフォーラム, 2023 年 2 月 9 日, 長野市

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、第一室から第四室の4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、ポックスウイルス感染症およびダニ媒介性の細菌感染症を、第二室は狂犬病を含むリッサウイルス感染症、ヘ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による感染症、B ウイルス病、コロナウイルス感染症、E 型肝炎を、第四室はマダニ媒介感染症を含む新規動物由来感染症を対象として、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。また、得られた情報を関係者、一般飼育者、国民に配信している。SFTSV では、感染が疑われるイヌ・ネコの検査診断ならびに全国のイヌ・ネコにおける疫学調査、また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。さらに病原性の異なる株からキメラウイルスを作製し、マウスで感染実験を行い SFTSV の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* 抗原を作製し、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。猫における SARS-CoV-2 の各種変異株に対する感受性を調査した。エムポックスウイルスを含むオルソポックスウイルスの SCID マウスならびに CAST/Eij マウスでの感染モデルを確立した。マダニ媒介細菌感染症であるアナプラズマ症、エーリキア症のげっ歯類等の野生動物や伴侶動物の疫学調査を実施し、各種菌の分離を試行中である。

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。狂犬病ウイルスを含む 18 種類のリッサウイルスを real-time RT-PCR で同時に検出するためのプライマー設定を行い、感度の高い検出系の開発に成功した。国内で暴露後ワクチンに関する評価の報告はほとんどないため、マウスモデルを用いた国内の市販ワクチンの曝露後免疫の評価を、新規に開発中である mRNA ワクチンとともに実施した。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、変異に関するメカニズムを解明した。最近の街上毒の 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を解析中である。野生動物への狂犬病ワクチンの開発を目的として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。18 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 G 蛋白を免疫したウサギ抗血清も作製した。現在、各種抗血清を用いた交差反応性について検証している。フィリピンのコウモリにおけるニパウイルスに対する中和抗体の保有状況を調査した。中国で 2022 年に報告されたランヤウイルスの遺伝子診断系を確立した。モジアンウイルスに対する抗血清がランヤウイルスのタンパクと反応することを確認した。抗体検出系として各種蛋白感発現細胞を用いた IFA を開発した。ランヤウイルスの各種蛋白に対する抗血清も作製中である。炭疽菌の画法を検出するための蛍光抗体法を確立した。炭疽菌芽胞の発芽抑制および栄養型増殖抑制に働くグリシン等の化学物質の最小芽胞発芽阻止濃度を決定した。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。SARS-CoV-2 の感染研分離株の国内外への分与を担当した。

第三室では、分離例が稀な *Francisella hispaniensis* の性状解析を行い、野兎病菌の検査における本菌との交差反応に関して調査した。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に成功し、市販のヒト血清を用いた解析により B ウイルス特異抗体が高い血清の存在が示唆された。SARS-CoV-2 感染発症猫の経過血清における抗体の持続を検討した。タイの伴侶動物における抗 SARS-CoV-2 抗体の保有状況を調査した。国内の展示動物における COVID-19 の発症に関して診断し、現在疫学調査を継続中である。各種 SARS-CoV-2 変異株の S 蛋白をエンベロープ表面に持つシュードタイプウイルスを用いた簡易診断系を作製した。アメリカで作製されたヒト ACE と TMPRSS2 は発現 Vero 細胞を入手し、その有用性を評価した。レムデシビル耐性 SARS-CoV-2 の分離を行い、性状解析中である。国内の野生動物における SARS-CoV-2 の抗体保有状況を調査した。オミクロン株の治療薬や予防薬の評価のために、マウス馴化株を作製した。E 型肝炎ウイルスの国内の野生動物における疫学調査を継続している。国内コキクガシラコウモリ由来サルベコウイルス Rc-o319 株と各種 SARS-CoV-2 感染猫血清および治療用単クローナル抗体との交差反応性を調査した。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して、野外株に特異的なペプチドならびに抗体を作製し、野外株の検出および野外株特異的抗体の検出を可能にした。オルソポックスウイルスに対する ELISA 系を作製し、ヒト並びに国内の野生動物における抗体保有状況を調査した。国内の野外生息げっ歯類からハンタウイルスの感染状況を調査した。

第四室では、One Health アプローチに関わる新規動物由来感染症の疫学調査を実施している。北海道で検出された Yezo ウイルスに関して、渡り鳥に付着したマダニから検出を行っている。また、昆虫医科学部で新規に発見したオルソブンヤウイルスである Ama ウイルスと Iwanai Valley ウイルスに Yezo ウイルスに対する抗血清を作製するとともに感染動物モデル系を確立した。昆虫医科学部で新規に検出したフラビウイルス Saruyama ウイルスと国内のコウモリから分離された Yokose ウイルスの野生動物での感染状況を調査した。

当該年度は、客員研究員 5 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学部）、下田宙（山口大学共同獣医学部）、武藤淳二（科学警察研究所法科学第一部）、間陽子（東京大学大学院農学生命科学研究科）

協力研究員 12 名： 朴天鎬（北里大学獣医学部）、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）、後飯塚僚（東京理科大学生命医科学研究所）、櫻井雅之（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）、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）、土井寛大（国立研究開発法人森林研究・整備機構森林総合研究所）、THANMAPORN PHICHITRASILP（タイ国カセサート大学獣医学部）、石丸歩（徳島県食肉衛生検査所）

研究生 4 名： 紀熙華（東京理科大学生命医科学研究所）、菅野涼（東京理科大学生命医科学研究所）、BENYAPA KRIEBKAJON（タイ国カセサート大学獣医学部）、TORNTUN CHINARAK（タイ国カセサート大学獣医学部）

実習生 1 名： 祝莉佳（東京大学大学院農学生命科学研究科）が在籍した。

当部は、山口大学共同獣医学研究科（客員教授：前田健）、および岐阜大学大学院連合獣医学研究科（客員教授：前田健、准教授：井上智）、東京理科大学（客員教授：前田健・研究指導教員（博士課程）；前田健）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地点の選定と散布の開始、クラミジア目感染症では野生化愛玩鳥類からオウム病クラミジアの検出、エキゾチックアニマルでは飼育下ニホンザルにおけるトキソプラズマ症の流行、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「種々の動物群から感染する動物由来感染症について」を実施した。概略は 1&2）野生動物由来感染症「野兎病」「ヘニパウイルス感染症」。3&4）愛玩動物由来感染症「イヌブルセラ菌感染症」「サル痘」。5）輸入愛玩動物・展示動物と感染症「輸入愛玩動物の死着事例や展示動物の病性鑑定に見る動物由来感染症リスク」。である。地方衛生研究所 54 施設 186 名、県庁・保健所・動物愛護センター14 施設 18 名、その他の参加があった。[今岡浩一、堀田明豊、加来義浩、朴ウンシル、前田健； 宇根有美（岡山理科大学）]

II. 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（J1、強毒株）と SFTS 発症ネコから分離された Cat#1 株（C5、弱毒株）間では、M 分節が病原性へ関与していることが示唆された。SFTSV の M 分節は GPC 蛋白質をコードし、SPL010 株と Cat#1 株間では 18 ヵ所のアミノ酸が異なっている。そこで、Cat#1 株の GPC 蛋白質に SPL010 株への点変異を導入した 18 種類の infectious clone を reverse genetics により作製し、IFNAR1 KO マウスを用いた感染実験を実施した。その結果、7 種類のウイルス接種マウスにおいて生存率が減少した。特に、192 番目、256 番目、276 番目のアミノ酸に変異が導入されたウイルス接種マウスは 20～60%の生存率を示し、これらのアミノ酸が病原性へ関与している可能性が示唆された。また、Cat#1 株と同様に C5 に属する Ydog70 株も IFNAR1 KO マウスを用いた感染実験で強毒性を示した。こちらにおいても reverse genetics により作製したウイルス感染実験から、M 分節が病原性へ係わっていることが示された。[朴ウンシル、立本完吾、石嶋彗多、前田健； 森川茂（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）]

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 215 例、イヌ 34 例について検査を実施し、ネコ 56 例、イヌ 4 例が SFTS と確定診断された。[石嶋慧多、平良雅克、立本完吾、朴ウンシル、松鵜彩、前田健]

3. タイの伴侶動物における SFTS の調査研究

タイの五つの県で採取された犬血清 458 検体について、血清疫学調査を実施した。ELISA でスクリーニングを実施し、中和試験で最終的な抗体陽性率を決定した結果、458 頭中 76 頭（16.6%）以上の犬が SFTS ウイルスに対する中和抗体を保有することが明らかになった。最も陽性率が高かった地域では 64 頭中 50 頭中（78%）で中和抗体が確認された。この地域の犬血清 1 検体から SFTS ウイルスが検出された。検出された株から全塩基配列の決定した結果、S、M、L 分節全てで中国由来の株と 99.0%以上の相同性が確認され、遺伝子型 J3 であると考えられた。[石嶋慧多、平良雅克、立本完吾、松鵜彩、前田健； Nattakarn Naimon, Preeyaporn Ploypichai, Benyapa Kriebkajon, Torntun Chinara, Thanmaporn Phichitraslip （カセタート大学）]

4. 対馬の動物における SFTS ウイルス浸潤状況についての調査

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）は多くの動物が感染するマダニ媒介性のウイルス感染症である。国内では西日本を中心に人および動物（伴侶動物）の発生が認められているが、長崎県の離島である対馬における SFTS ウイルス浸潤状況は明らかにされていない。本研究では、2013 年から 2022 年までの 10 年間にわたり島内で採材された飼育動物犬（犬、猫）、野生動物（鹿、猪）、および希少な島の固有種であるツシマヤマネコ血清検体を用いて、抗 SFTS ウイルス IgG 抗体を間接 ELISA 法によりスクリーニングした。さらに中和試験を行い各動物種における抗体保有率を決定した。その結果、猫 7/323 頭（2.2%）、犬 2/84 頭（2.4%）、猪 1/50 頭（2.0%）、ツシマヤマネコ 1/7 頭（16.7%）の抗体陽性が確認された。鹿の抗体陽性例は認められなかった（0/72 頭）。11 頭の陽性検体のうち 10 頭が 2019 年以降に採材された検体であった。また陽性はすべて島の南部で確認された。対馬における SFTS ウイルスの浸潤は現時点では限定的であると考えられるが、人、伴侶動物や希少動物の感染を防護するために、今後も SFTS ウイルスの流行を注意深く監視する必要がある。R4 年度は対馬における医療従事者および重量従事者と連絡を取り、さらなるモ

ニタリングのための協力を依頼した。R5 年度以降も人および動物の SFTS について解析を継続する予定である。[松鵜彩、石嶋慧多、立本完吾、前田健]

5. シカ・イノシシにおける SFTSV 疫学研究

我々の研究室では、これまでにイノシシおよびシカの SFTSV 感染状況を継続的に調査してきた。本年度までに検査した検体は、シカ 4399 頭・イノシシ 3062 頭に及んでおり、シカ 4399 頭中 1073 頭が抗 SFTSV 抗体陽性となり陽性率は 24.4%であった。イノシシにおいては 3062 頭中 1117 頭が抗 SFTSV 抗体陽性となり陽性率は 36.5%であった。これまで同様に、関西・中国・四国・九州地方のヒト SFTS 症例が報告されている地域でシカ・イノシシ共に高い陽性率が示される傾向が得られている。SFTSV 遺伝子の検出率はまだ低い。シカは 1294 頭中 1 頭(0.1%)、イノシシ 1350 頭中 3 頭(0.3%)から遺伝子が検出されているのみである。[立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、石嶋慧多、平良雅克、朴ウンシル、前田健]

6. 複数種の野生動物における SFTSV 感染状況の比較

同一地域で捕獲された複数種の野生動物において血清疫学調査を行うことで。SFTSV の感染状況を比較し SFTSV の感染環の解明を試みた。抗 SFTSV 抗体陽性率はアライグマ 33.6%、タヌキ 41.0%、アナグマ 51.0%、ハクビシン 46.3%、ニホンザル 20.8%、シカ 56.8%、イノシシ 59.6%、げっ歯類 2%であった。遺伝子陽性率は、アライグマ 1.8%、タヌキ 2.9%、アナグマ 1.2%、ハクビシン 2.1%、ニホンザル 0.9%、シカ 0%、イノシシ 0.2%、げっ歯類 0%であった。抗体陽性率はげっ歯類を除く、多くの動物種で高い陽性率であり、SFTSV に高い頻度で感染していることが示された。遺伝子陽性率はシカおよびイノシシと比較し、食肉目に属する動物で高い傾向にあった。大型草食動物と比べ、食肉動物がウイルス血症を呈しており、マダニの吸血源となることが考えられる。[立本完吾、石嶋慧多、平良雅克、朴ウンシル、前田健]

Ⅲ. 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 4 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、49 例(*B. melitensis* または *B. abortus* 感染 15 例、*B. canis* 感染 34 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。また、2017、2018 年に長野県内で報告された既存のブルセラ属菌とは異なるブルセラ属菌による感染事例(現在は *B. suis* biovar 5 感染とされている)と同様の症例が長野県内で1例報告された。[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(2020.10～2023.3)計 48 件(2022 年度 23 件)の検査依頼があった。そのうち、*B. canis* 感染例が 4 例(患者の経過観察を含めて、のべ検査数 11 件)、*B. suis* biovar 5 感染と思われる症例が 1 例、認められた。残りの 36 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]

Ⅳ. 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 132 例(うち死亡 26 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 73%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 76 株の莢膜型は A～C 型が約 93%を占め、特定の莢膜型の強毒株の存在が示唆された。イヌ・ネコ由来の *Capnocytophaga* 属菌から計 5 種類のβ-ラクタマーゼが検出され、菌種や莢膜型によって保有するβ-ラクタマーゼの種類には偏りが認められた。ネコ口腔から分離された新規の *Capnocytophaga* 属菌を *C. catalasegens* と命名して報告し、新菌種として正式に認められた。[鈴木道雄、今岡浩一、前田健]

Ⅴ. 国内の野生動物および愛玩動物等のサーベイランスのためのガイダンス作成

動物由来感染症のガイダンスの作成対象として、ウイルス、細菌、真菌、原虫および条虫を病原体とする計 15 種の動物由来感染症を選定した。それぞれの動物由来感染症におい

て、サーベイランスの対象として想定される各種の動物における病原体の検出方法を中心に、病原体の性状、検体の取扱い方法および国内の疫学情報等の記述を含めたガイダンスを部内外、また所外の専門家の協力を得てまとめた。[鈴木道雄、石嶋慧多、今岡浩一、奥谷晶子、立本完吾、藤田修、堀田明豊、松鵜彩; 岩城正昭、山本明彦(安全実験管理部); 安藤秀二(ウイルス第一部); 李天成(ウイルス第二部); 新井智(感染症疫学センター); 泉山信司、森嶋康之(寄生動物部); 小泉信夫(細菌第一部); 木村美幸、妹尾充敏(細菌第二部); 上野圭吾、梅山隆、村長保憲、宮﨑秀継(真菌部); 川瀬遵(島根県保健環境科学研究所); 西川義文(帯広畜産大学); 前田健]

VI. 狂犬病を含むリッサウイルスに関する研究

1. わが国の狂犬病予防体制の推進のための研究

狂犬病に対する獣医師および関係者の意識改革のための対応策について狂犬病予防に係る関係者(国や自治体の関係者、公衆衛生領域の公務員獣医師、市中の臨床獣医師、大学等教育機関の関係専門家等)と、現在の日本の課題に応じた効果的に意識を改革するために必要とされる啓発の方法とこれに必要な教材等資料等について意見収集と教材の開発等について行った。(1)狂犬病の意識改革に係る利害関係者:動物由来感染症に特異な感染源動物とこれを取り巻く環境を反映した多様な利害関係者の意識を同期させて施策を実施することで初めて狂犬病に対する効果的でバランスの取れた対策とその普及啓発が促進されると考えられた。(2)狂犬病対策を効果的に促進するために必要となるフレーム:国で開催される研修および演習では国内を俯瞰した形でグローカルな地域の連携構築が促進されることが望まれ、担当者会議においても「課題の発見と解決に向けて主体的・協働的に学ぶ学習」という学びの質と深さを重視したアクティブラーニングを取り入れることができれば担当者の積極的な参加を促すとともに国と自治体の双方向でのコミュニケーションを強化して多様性に富む自治体の地域性をバランスよく包括できるものと考えられた。また、市中での狂犬病対策の最前線となる臨床獣医師と動物看護師の役割として市民と十分なリスクコミュニケーションをとり自治体担当部局との緊密な連携によって動物由来感染症である狂犬病の公衆衛生における危機管理対応の一翼を担うことが期待された。さらに、大学の獣医公衆衛生学等関係教室と自治体の公衆衛生獣医師職域間での緻密なコミュニケーションが促進されると自治体の公衆衛生領域の課題を踏まえたより現実に近い実践的なカリキュラム等の構築にもつながるものと期待された。(3)狂犬病研修および演習による効果的な意識改革:国が主催した狂犬病予防業務ブロック技術研修会(2015 年より開催)では、動物の狂犬病調査事業等が先行している自治体の関係施設等を利用して近隣自治体と連携した研修会を開催することで、①検体入手方法・解剖・検査に係る実技習熟、②検体の移送・取り扱い・廃棄等の方法習得、③施設・器材・手技・安全確保・関係知見等の理解が促進されて狂犬病の施策に係る意識の改革に良好な成績を上げており、特に、技術研修会に合わせて開催される④グループ演習では、狂犬病の体制整備に関する実例の共有、アクティブラーニング等を利用した体制整備の現状把握と課題等の抽出および対策の検討、ウイルス学や危機管理に必要な科学的知見等の共有によって、参加者の意識改革が促進されると考えられた。また、波及的な効用として、研修中の地域ブロック内自治体間連携強化と、研修後の各自治体内で行う技術の伝達と継続した訓練等も体制整備を効果的に進めるための意識の改革につながると考えられた。(4)狂犬病の体制整備強化を促進するための教材開発:宮崎大学 CADIC と共同で ICT 機器を駆使した技術研修のための教材の開発を行った。野生動物の狂犬病に対するモニタリングやサーベイランスを可能とするために、宮崎大学で開催された第 10 回九州・沖縄地区狂犬病診断研修会を利用して東京都が開発した頭部の簡易解剖法を野生動物で試みるとともに、解剖手技を 3D 映像にして実習生が手元の iPad で 360 度の視野から手技を検証できる映像教材を試作した。[井上智、前田健; 堀田明豊(安全実験管理部); 伊藤睦代(ウイルス一部); 山田健太郎(宮崎大学); 穀内瑶子、薮内園子(徳島県); 岡原恵美(宮崎県); 鍬田龍星(岡山理科大学); 寺嶋淳(岩手大学); 佐伯潤(帝京科学大学); 青木博史、加藤卓也(日本獣医生命科学大学); 篠原克明(信州大学)]

2. 動物由来レファレンスセンター研修会の開催

国内の動物由来感染症である狂犬病および動物の SFTS 診断術の向上を目指して令和4動物年度由来感染症レファレンスセンター研修を、令和 5 年 3 月 6 日(13:00～17:35)と 3 月 7 日(8:50～12:30)の 2 日間、山口大学共同獣医学部 iCOVER 棟にて開催した。事前参加申し込みは 48 名、当日の参加者は 46 名であった。参加者の内訳は、北海道・東北・新潟ブロック1名、関東ブロック3名、東海・北陸ブロック5名、近畿ブロック 9 名、四国ブロック 5 名、中国ブロック 15 名、九

州ブロック 8 名であった。参加者の所属内訳は地方衛生研究所 40 名、保健所 2 名、動物愛護センター3 名、県保健衛生課 1 名であった。

実習当日は、国立感染症研究所獣医科学部から 6 名の職員、山口大学共同獣医学部の下田宙准教授と4名の学生がスタッフとして参加した。当日のスケジュールとして、初日は狂犬病に関する講義(総論、診断方法)、狂犬病の RT-PCR 法についての実習および脳模型を用いた解剖実習を行った。実際の発症動物や動物の解剖について理解を深めるために動画視聴も行った。2 目は狂犬病診断のための蛍光抗体法についての実習を行った後、動物の SFTS に関する講義(総論、診断方法)を行った。

最終日に実施したアンケート調査では、今回の実施内容に対する参加者の満足度は概ね高かった。狂犬病の検査研修を実施している自治体は 1/3 程度であり、今回の研修で初めて狂犬病検査を体験したという声も聞かれた。自治体によっては診断技術を習得する機会は少ない場合もあることから、今回のような実習を繰り返し実施することは国内検査体制維持のために重要であると考えられる。さらに所属自治体で動物の SFTS 検査体制を有すると回答したのは全体の 1/3 程度であった。各自治体によって様々な背景が存在すると思われるが、特に発生状況やプロトコールのアップデートを求めるコメントが得られたことから、これらの情報発信は今後も重要であると思われる。[松鵜彩、石嶋慧多、黒田雄大、Milagros Mendoza、井上雄介、前田健]

3. Real-time RT-PCR 法による汎リッサウイルス遺伝子の検出

LN34 pan-lyssavirus real-time RT-PCR 法は、リッサウイルス属ウイルスを広く検出できる方法として 2017 年に初めて報告されたマルチプレックス解析法である(Wadhawa A. et al., PLoS Negl Trop Dis. 12 e00054258. 2017)。この LN34 probe を用いた real-time RT-PCR 法による検査感度について、狂犬病ウイルス(HEP-Flury 株)および 17 種類のリッサウイルス N 遺伝子配列の人工合成 RNA を用いて検証を行った。その結果すべてのウイルス RNA の検出が可能であったものの、特に Forward primer の 3'側塩基にミスマッチが多く存在するウイルスでは検出感度が低いことが明らかとなった。

続いて改良 LN34 pan-lyssavirus real-time RT-PCR 法の確立を試みた。狂犬病ウイルスおよびリッサウイルス N 遺伝子配列に適合するプライマーを新たに 5 種類作製し、これらを混合し、LN34 probe を用いたマルチプレックス real-time RT-PCR を行ったところ、すべてのウイルスの検出感度が上昇することが明らかとなった。狂犬病ウイルスだけでなく広くリッサウイルスを迅速かつ高感度に検出するために最適な条件の決定を現在行っている。[松鵜彩、前田健]

4. 市販の狂犬病ワクチンを用いた暴露後免疫プロトコールによる抗体誘導能についての解析

マウスを用いて現行の狂犬病暴露後免疫プロトコールの効果について評価を行った。ICR マウスに対して市販の組織培養不活化ワクチン(Rabipur)を、3 種類の暴露後接種プロトコール(Essen 法、Zagreb 法、タイ赤十字法)で接種し、中和抗体価の評価を行った。その結果、いずれの群も接種開始 3 日目から中和抗体の上昇が認められ、56 日目には 3 群は同等の中和抗体価を示した。タイ赤十字法による接種初期の抗体上昇は、他の 2 種類の方法に比べて緩やかであり、早期の抗体上昇、感染防御能を獲得するためには Essen 法および Zagreb 法を用いることが望ましいと考えられた。[松鵜彩、井上雄介、原田倫子、前田健]

5. 狂犬病 mRNA-LNP ワクチンのマウスにおける効果

新規開発中の狂犬病ウイルス G タンパク質 mRNA-LNP ワクチン(mRNA-LNP ワクチン)のマウスにおける抗体誘導能について評価を行った。マウス(C57BL/6)に対して mRNA-LNP ワクチン 0.05μg、0.5μg、5μg、あるいは市販の組織培養不活化ワクチン(Rabipur)を筋肉内に 1 回(0 日目)、あるいは 2 回(0 および 21 日目)接種したところ、いずれの接種群においても 1 回接種後 21 日目には中和抗体の誘導が認められ、2 回接種 21 日後にはさらに高い中和抗体が誘導された。特に mRNA ワクチン 5μg 接種群における中和抗体価は他の群に比べて有意に高く、0.5μg と Rabipur 接種群の中和抗体価は同等であった。

次にマウスにおけるワクチン接種初期の抗体上昇について評価を行った。マウス(C57BL/6)に対して mRNA-LNP ワクチン 5μg あるいは Rabipur を接種し、0、3、7、10、14、21 日後の中和抗体価の推移を評価した。その結果、両群において接種 3 日後から中和抗体が上昇し、mRNA-LNP ワクチン接種群における 7、10、21 日目の中和抗体価は Rabipur 群よりも有意に高かった。このことから mRNA-LNP ワクチンは 1 回の接種により速やかな抗体誘導を誘導することを確認した。また ELISA により狂犬病特異的免疫グロブリンサブタイプについて解析を行ったところ、Rabipur 接種群では IgG_1 の誘導がほとん

ど認められないのに対して、mRNA-LNP ワクチン接種群は IgG_1 の高い誘導が認められた。このことから mRNA ワクチンにより異なる免疫誘導が起こっていることが示唆された。

さらにマウスに対して mRNA-LNP ワクチン 0.05μg、0.5μg、5μg、あるいは Rabipur を筋肉内に 1 回接種し、その 21 日後に狂犬病ウイルス(CSV 株)脳内接種による攻撃試験を行った。mRNA-LNP ワクチン 5μg 接種群の生存率は 100%、0.5μg 接種群と Rabipur 接種群では 60%、0.05μg 接種群および PBS 接種群の生存率は 0%であった。このことから mRNA-LNP ワクチンには狂犬病ウイルスに対する感染防御効果が認められ、市販ワクチンよりも高い感染防御効果があることを確認した。

以上の結果から、mRNA ワクチンは市販ワクチンに比べて速やかかつ強力な感染防御能を有することが期待される。R5 年度以降は狂犬病ウイルス野外株を用いた暴露後ワクチンとしての効果を評価し、さらに効果を高めるために mRNA 配列に変異を挿入した複数の試作品についても検証を行う予定である。[松鵜彩、井上雄介、原田倫子、前田健]

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、30 継代株では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。昨年度、リバースジェネティクス法にて 10 継代株で認められた変異を挿入した組換えウイルスを作製し、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。また、本年度、30 継代株で認められた変異を挿入した組換えウイルスを作製し、Vero 細胞における増殖性への関与を解析したところ、G 蛋白に認められた 3 ヶ所の変異が関与していることが明らかとなった。そして、さらなる解析をしたところ、10 継代で認められた G の変異では Vero 細胞への侵入効率に影響は認められなかったが、30 継代で認められた G 変異では細胞への侵入効率の上昇が認められた。これらのことより、P タンパクの 1 ヶ所の変異と G 蛋白の 4 ヶ所の変異が Vero 細胞への馴化に関与していることが明らかとなった。[原田倫子、松鵜彩、朴ウンシル、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 株を培養細胞と実験動物で継代・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 型糖鎖付加部位が 1 ヶ所増加した。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製

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。また、recLC16m8 をマウスに接種し抗体誘導性を確認したところ、経口接種・皮下接種両方において中和抗体価の十分な上昇が認められず、攻撃試験を実施した結果、全頭発症した。ワクチンとして、生体内で増殖ができず、中和抗体の誘導も得られなかった。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確認するため、ホモロガスリコンビネーションにより、B5R 完全欠損株、B5R 完全長株(mO 型)、B5R 部分発現株(m8 型)を現在作製している。今後解析する予定である。[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

検査系の確立の為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。現在確認されている

18 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。また各リッサウイルスの G 蛋白質に対する抗血清をウサギで作製した。シュードタイプウイルスと抗血清を用いてリッサウイルス間の交差反応性を検証したところ、フィログループ間で交差反応性が変わることが確認された。更にヨーロッパコウモリリッサウイルス 1、ドゥーベンヘイグウイルス、モコラウイルス、ラゴスコウモリウイルス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、松鵜彩、井上智、前田健]

Ⅶ. ヘニパウイルス感染症に関する研究

1. フィリピンのコウモリ類におけるニパウイルス浸潤状況調査

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。自然宿主であるオオコウモリは、熱帯・亜熱帯地域に広く分布しており、。オオコウモリを含むコウモリ類におけるウイルスの浸潤状況を適切に把握することが、周辺地域の人・家畜における感染予防および疑い例の早期発見・早期対応に重要である。本課題では、2014 年に NiV 感染症の流行が報告されたフィリピンにおいて、複数の島から採取されたコウモリ類の血清について、NiV 中和抗体の保有状況を調査した。これまでに 484 検体のコウモリ血清について、SEAP 発現シュードタイプ VSV を用いた中和試験を実施したところ、Siargao 島から採取されたコウモリ血清(80 倍希釈)において、「陽性」(無血清対照から感染効率が 75%以上抑制)を示す検体が1検体が確認されたほか、30%～50%の抑制を示す検体が3検体確認された。今後、これらの検体の感染状況を精査するため、より低希釈の血清を用いた検査を実施したうえで、非特異反応の出現状況を含めた、コウモリ血清における本検査法の感度・特異性の検証を進める。[加来義浩; 渡辺俊平(岡山理科大学); 前田健]

2. 新型ヘニパウイルスの血清診断法の構築

2022 年に中国で、発熱患者より分離された新型ヘニパウイルスであるランヤウイルス(Langya henipavirus [LayV])は、ニパウイルス(NiV), ヘンドラウイルス(HeV)以外で初めて人の健康被害への関与が報告されたヘニパウイルスとして、公衆衛生上のリスクが懸念されている。自然宿主とされるトガリネズミは日本国内にも生息していることから、診断体制の整備が急務である。本年度は LayV の遺伝子診断法および血清診断法の導入・検証を行った。遺伝子診断法については、Zhang *et al.* (2022)によって報告された LayV-L 遺伝子の qRT-PCR 系を導入した。LayV-L 遺伝子の人工合成遺伝子から RNA を合成し、これを陽性対照として qRT-PCR 系の感度の検証を行ったところ、10^1 copy/reaction の感度で検出できることがわかった。血清診断法については、LayV 抗体検出法として、ELISA および IFA を構築した。ELISA については、LayV-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。LayV と遺伝学的に近縁にあたるモジアンウイルス(MojV)F, G 蛋白質に対するウサギ高度免疫血清および免疫前血清、経過血清を導入／非導入細胞ウェルに反応させ、OD 価を比較して陽性／陰性の判定ができることを確認した。IFA 法については、LayV-F, G 遺伝子 cDNA 導入／非導入 HEK293T 細胞をホルマリン固定し、抗原とした。同様に、上述のウサギ高度免疫血清を導入／非導入細胞ウェルに反応させ、蛍光の有無で陽性／陰性の判定ができることを確認した。現在、LayV-F, G, N 蛋白質について、特異的なウサギ高度免疫血清の作製を行っている。[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. 炭疽菌芽胞特異的モノクローナル抗体を用いた蛍光染色解析

炭疽菌の芽胞は長さ 1 μm 幅 0.5 μm と非常に小さいため、通常の芽胞染色に用いるマラカイトグリーンによる染色では芽胞を一つ一つ認識することは困難である。通常の染色剤を用いた染色では検知困難な芽胞一個レベルの観察が蛍光染色で可能であることを明らかにした。抗芽胞抗体による蛍光染色では、蛍光標識された芽胞は油浸 100 倍レンズを用いることで芽胞一個単位での観察が可能であることが検証できた。GFP 発光を観察することで容易に芽胞を検知、観察できることが明らかとなった。また、栄養型菌体は DAPI により染色でき、対比染色も可能であった。環境検体中の芽胞を効率よく検知・観察するための検査手法として芽胞抗体を用いた蛍光標識法は高精度かつ高解像度で観察できることから今後除染効果を確認するうえでも有用な検査法であると思われる。[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を抑制する化学物質として検証を行

っているグリシン、甘草抽出物、グラブリジンを用いて最小芽胞発芽阻止濃度を算出した。最小芽胞発芽阻止濃度はそれぞれ、グリシンは 5.0w/v%、グラブリジンは 12.5 μg/mL、甘草抽出物は 2.5 w/v%であった。[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

ブータン Royal Centre for Disease Control (RCDC)および National Centre of Animal Health(NCAH)とともに、同国における人獣共通感染症の浸潤状況の把握および有効な防疫策の構築を目的とした共同研究を進めている。共同研究を円滑に進め、将来的に上記以外の感染症を対象にすることも視野に入れ、2019年度に感染研・獣医科学部／RCDC／NCAHの3 者で MoU を締結した。本年度の各テーマの実施内容を以下に示す。1) 狂犬病:ブータン国内では国際標準法の中和試験(RFFIT)法が実施できないため、人および犬におけるワクチン接種の効果を十分に検証できなかった。そこで、国内の狂犬病非発生地域のワクチン接種前・接種後の放浪犬の血清を日本に導入し、感染研にて RFFIT を実施し、中和抗体価の測定を行った。ワクチン 1 回接種 60 日後に再捕獲された犬の血清 50 検体では、感染防御に有効とされる IU=0.5 以上の抗体価を有する犬は 1.5%にとどまっており、高い抗体価を賦与するためにはワクチンの複数回接種の必要性が示唆された。2) クリミア・コンゴ出血熱(CCHF):ブータン南部の家畜における CCHFV の浸潤状況を明らかにするため、ヤギ血清 413 検体について、血清検査を実施した。400 倍希釈した血清を用いた IFA の結果、少なくとも 38 検体(9.2%)において特異的な抗体が確認された。より詳細な浸潤状況を把握するためには、低希釈の血清を使用する等、さらなる検証を要するが、同地域に CCHFV が浸潤していることが明らかになったことから、同地域の家畜飼養者における CCHFV の浸潤状況調査の必要性があらためて示された。3) 炭疽:日本側から、炭疽菌の選択培地およびプロトコールをブータン側に提供した。これにより、疑い検体発生時に土壌からの炭疽菌の分離の効率が向上することが期待される。[加来義浩、奥谷晶子、松鵜彩、朴ウンシル、前田健]

Ⅹ. 野兎病に関する研究

1. *Francisella hispaniensis* の性状に関する研究

野兎病菌類似菌である *F. hispaniensis* の標準である Fhsp1 株と国内分離の KUMA-UJP1 株の性状を比較した。両株ともマウスおよびラットに著しい病原性を示さず、BALB/c マウスへの 10^9CFU 腹腔内接種においても、両株接種群とも一過性の体重減少を呈すのみであった。Fhsp1 株は KUMA-UJP1 と異なり、H_2O_2 や補体に抵抗性であった。また Fhsp1 株は野兎病患者血清や感染ラット血清と凝集反応を呈したが、KUMA-UJP1 はこれらの反応を認めず、株間で抗原性相異が示唆された。ウエスタンブロットの反応からこの抗原相異部位はプロテナーゼ K 感受性と考えられたため、認められた交差反応性は野兎病の血清学的検査でリポ多糖体を抗原とする場合は問題とならないと考えられた。*F. hispaniensis* の分離は世界的にもまれであるが、今後、他の株についても性状を比較検討したい。[堀田明豊、藤田修、鈴木道雄、宇田晶彦、前田健]

Ⅺ. 動物由来ヘルペスウイルスに関する研究

1. 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に加えてヒトヘルペスウイルス 1 型および 2 型も(HSV-1, -2)特異抗体が検出できるマルチプレックスビーズアッセイを構築し、その条件を検討した。本年度においては、市販血清 45 検体を用いて反応を確認した。中和抗体陽性の市販ヒト血清において、多数の血清において抗 HSV-1 特異抗体が検出された。また、B ウイルス由来ペプチドと反応する血清も確認された。市販血清では判定が困難だったため、HSV-2 由来ペプチドが抗体を検出できるかどうか、人患者血清によって確認した。[宇田晶彦、洲山有美、石嶋慧多、前田健; 森川茂(岡山理大); 吉川哲史、河村吉紀、東本祐紀(藤田医科大学)]

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

2020 年にデルタ株感染により呼吸器症状を呈した猫の症例を発見した。本年度も継続的な抗体検査を行ったところ、発症してから約 1 年半経過しても Wuhan 型・デルタ株・オミクロン BA.1 株に対して、少ないながらも抗体を維持していることが明らかになった。今後も引き続き抗体価の推移を調査して、自然感染下でどの程度抗体が維持されるか確認する。[黒田雄大、山本つかさ、石嶋慧多、朴ウンシル、前田健]

2. 動物園の大型ネコ科動物における感染

国内動物園の飼育ライオン 2 頭が呼吸器症状を呈して死亡した。COVID-19 簡易検査キットにて抗原陽性となったため、当部にて遺伝子検査・ウイルス分離・抗体検査を行った。その

結果、2 頭から高コピーのウイルス RNA が検出され、BF.7.15 系統のウイルスが分離された。また、どちらも抗体陰性となったことから、COVID-19 の急性期に死亡したことが疑われた。今後は、園内の他の動物における感染状況を調査する予定である。[黒田雄大、山本つかさ、前田健]

3. タイの犬猫における血清疫学調査

2021 年から 2022 年にかけてタイの各地で集められた血清(犬 497 検体、猫 847 検体)に関して、SARS-CoV-2 デルタ株を用いたウイルス中和試験を実施した。その結果、犬 4 検体(0.8%)・猫 43 検体(5.1%)が抗体陽性となった。2022 年に集められた猫血清 263 検体に関しては、オミクロン BA.1 シュードタイプで中和試験を行い、12 検体(4.5%)が抗体陽性となった。SARS-CoV-2 に感染する飼育動物が一定数いることが明らかになったため、今後も抗体疫学調査を継続し、動物の感染リスクの把握に努める。[黒田雄大、山本つかさ、前田健]

4. シュードタイプウイルスの構築

ウイルス第一部の福士先生にプラスミドを分与頂き、SARS-CoV-2(武漢型、デルタ株、オミクロン BA.1 と BA.5)の S 蛋白を外套する G 蛋白質欠損ルシフェラーゼ遺伝子挿入水疱性口内炎ウイルスシュードタイプの作製に成功した。ウイルスの感染効率の評価や中和試験の代替法としての利用が期待される。[黒田雄大、山本つかさ、前田健]

5. hACE2 発現 Vero 細胞の感受性評価

アメリカよりヒト Ace2 および TMPRSS2 発現 Vero 細胞を分与された。TMPRSS2 発現 Vero 細胞に比べて、この細胞には武漢型・オミクロン BA.1・オミクロン BA.5 のシュードタイプウイルスが約 10 倍効率よく感染できることが明らかになった。ウイルス分離への応用が期待される。[黒田雄大、山本つかさ、前田健]

6. 患者由来株のレムデシビル耐性能評価

レムデシビル投薬への反応性が悪くなった COVID-19 患者の臨床検体からウイルスのクローニングに成功した。レムデシビル耐性変異として報告のある変異を持つ株や変異を持たない株が複数分離された。今後は、これらの株を用いてレムデシビルに対する感受性を in vitro および in vivo で評価し、臨床分離株におけるレムデシビル耐性獲得機序を明らかにする。[黒田雄大、宇田晶彦、山本つかさ、前田健]

7. 野生動物における血清疫学調査

2021 年に日本国内で捕獲されたシカ 392 頭、イノシシ 333 頭の血清を用いてデルタ株(TY26-419)に対する中和試験を行った。和歌山県のシカで一頭が中和抗体価 4 倍を示したが他は全検体中和抗体陰性となった。2022 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。[山本つかさ、黒田雄大、前田健]

8. 猫の新型コロナウイルス感染症に関する研究

今まで、1)猫は SARS-CoV-2 感染により重症化はしないが、感染源になり得ること、2)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、注意喚起が必要であることが分かった。本年度は本年度主流となっている SARS-CoV-2 のオミクロン変異株の猫における病原性の変化を確認した。オミクロン株接種ネコは初期株、ガンマ株およびデルタ株接種ネコとは異なり、10^2 $TCID_{50}$ 接種では感染性のあるウイルスを排泄せず、中和抗体力価も検出以下を示し、少量では感染が成立しないことが分かった。10^4 $TCID_{50}$ 接種ネコにおいては、2 匹において慢性的な体重減少が認められたが、1 匹のみにおいて感染後 7 日目に鼻腔から 10^2 $TCID_{50}$/mL の少量のウイルスを排泄していた。また、中和抗体の力価もかなり低く誘導され、オミクロン株は猫に対して感染性が低下していることが考えられた。初期株、ガンマ株、デルタ株、オミクロン株接種ネコ由来の抗血清から様々な変異株に対する中和抗体活性を調べた。その結果、それぞれ接種ウイルスに対しては高い中和抗体が誘導されたが、オミクロン株接種ネコの抗血清は他の変異株に対して中和活性が減少していて、特に、初期株である WK-521 株に対してはほぼ中和できない結果が得られた。これらの結果から、オミクロン株は他の株に比べて、病原性や抗原性に変化が起きていることが示唆された。[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); 高野友美、土岐朋義(北里大学獣医伝染病学研究室)]

9. オミクロン株マウス馴化株の作製に関する研究

オミクロン株は BALB/c マウスにおいて体重変化を示さないが、治療薬開発等の実験に用いるため、オミクロン株のマウス

馴化株作製を試みた。BALB/cマウス 11 週齢オス、リタイヤメスに SARS-CoV-2 オミクロン株(TY38-873)を接種し、マウスでの継代を 11 週齢オスで 20 代目、リタイヤメスで 10 代目まで行った。11 週齢オス 20 代目継代株ではヘテロな部位が多く確認された為、さらに限界希釈によるウイルス精製を行った。限界希釈により得られた 25 株は 4 系統に分類され、そこから 4 株(11w-P20-2,3,9,12)を選択、また、リタイヤマウス 10 代継代株、11 週齢 20 代継代株についてマウスでの病原性の変化を確認した。その結果、限界希釈で得られた 11w-P20-3 株においては力価が低いが、重度の体重減少を示したため、病原性を呈するマウス馴化株が作製できたと考えられる。今後、力価を高くする等、更なる検討や再現性を確認し、治療薬やワクチン開発の実験モデルとしての有用性を検証する。[山本つかさ、朴ウンシル、原田倫子、宇田晶彦、前田健]

ⅩⅢ. E 型肝炎ウイルスに関する研究

1. 国内の野生動物における 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 16 県のイノシシ 3370 頭と 14 道県のシカ 2158 頭を調査した。その結果、イノシシにおいては 448 頭(13.3%)が抗体陽性であった。一方、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 2158 頭中 28 頭(1.3%)、シカ 1349 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、性別における違いは認められなかったが、体重が 30 ㎏以下の個体は有意に陽性率が低かった。一方、遺伝子検出率は 30 ㎏以下の個体が有意に高かった。このことは、30 ㎏以下の個体が E 型肝炎ウイルスに感染していること、すなわち、子豚が HEV を保有しているリスクが高いことが示された。 [Milagros Virhuez Mendoza、立本完吾、前田健]

XIV. コキクガシラコウモリ由来サルベコウイルス Rc-o319 に関する研究

1. 実験感染猫血清を用いた血清学的交差反応性の検討

Rc-o319 の S 蛋白外套シュードタイプを使い、SARS-CoV-2 実験感染猫血清の中和能を評価した。その結果、武漢型を接種した猫血清は Rc-o319 シュードタイプに対する中和能を保有していたが、オミクロン BA.1 接種猫血清は Rc-o319 をほとんど中和できないことが明らかになった。[黒田雄大、朴ウンシル、山本つかさ、宇田晶彦、前田健]

2. Rc-o319 に対して中和活性のある抗体の探索

Rc-o319 の S 蛋白外套シュードタイプを使い、抗 SARS-CoV-2 抗体の中和能を評価した。その結果、抗体医薬として知られるソトロビマブの元となったモノクロ―ナル抗体 S309 が中和能を有することが明らかになった。今後は、実際の Rc-o319 を用いた中和試験で S309 を評価する。[黒田雄大、山本つかさ、宇田晶彦、前田健]

3. コウモリ Ace2 発現 Vero 細胞を用いた増殖性の評価

東京大学大学院農学生命科学研究科の村上先生より、Rc-o319 と、コキクガシラコウモリ ACE2 発現 VeroE6 細胞を分与頂いた。この細胞を用いることで TCID 法並びにプラーク法にて力価測定が可能であることを確認した。今後はこれらの系を用いて、抗体医薬や治療薬の有効性を検討する予定である。[黒田雄大、山本つかさ、宇田晶彦、前田健]

XV. ポックスウイルスに関する研究

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、牛痘やサル痘ウイルスに交差反応した。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。次に、B5R N 末端領域と C 末端領域のペプチドを作製し、Dot-Blot とフローサイトメトリーアッセイを用いてその特異性を検証した。その結果、B5R C 末端領域ペプチドは抗 LC16mO B5R 抗体のみ認識されたが、B5R N 末端領域ペプチドは LC16m8 B5R 抗体とも反応した。これらの結果は、B5R C 末端領域に対するペプチドが弱毒天然痘ワクチン(LC16m8)抗体と他の抗ポックスウイルス抗体を識別できる可能性を示唆した。[Milagros Virhuez Mendoza、朴ウンシル、前田健]

2. 日本における野生動物のオルソポックスウイルス抗体スクリーニング

市販のヒト血清および日本の動物を用いて、オルソポックスウイルスに対する抗体検査を実施した。マウス血清 684 検体（アカネズミ、ヒミズモグラ、ヒメネズミ、ジネズミ、ドブネズミ、クマネズミ）およびペットげっ歯類 7 種 100 検体（チンチラ、モルモット、ヤマネコ、デグー、アメリカスナネズミ、リチャードソンジリス、プレーリードッグ）の血清について ELISA を行った。全検体が陰性であった（0/784）。他の野生動物（イノシシ、シカ、サル、アライグマ）の各 50 頭を検査した結果、オルソポックスウイルス抗体はすべて陰性であった(0/200)。その後、エムポックス抗原を用い、45 名のヒト血清からをスクリーニングした。ELISA の結果、3 人が陽性であり（6.6%）、いずれも 50 歳以上であったことから、天然痘ワクチン免疫との関連性が示唆された。［Milagros Virhuez Mendoza、朴ウンシル、前田健］

3. エムポックスウイルスの感染モデル確立

本年度大流行したサル痘の治療薬およびワクチン開発に向けて感染モデルの確立を試みた。最初に、免疫不全マウス（SCID マウス）を用いて、エムポックスウイルス、牛痘ウイルス、ワクシニアウイルスを感染させた。以前のアフリカで発生した際の株である Zr599 株、Liberia 株の高濃度のエムポックスウイルスを接種した場合は感染後 4，5 日目から体重が減少し、7 日目から死亡していた。中濃度のエムポックスウイルスを接種した場合は慢性的な経過を辿り、舌や尻尾にポックス病変を呈していた。低濃度の 10^1 pfu を接種したマウスにおいては 41 日目までには全頭死亡した。しかし、今回の大流行時、国内で分離された TK006 株は Zr599 株および Liberia 株に比べて LD_{50} が 100 倍程度差を示し、病原性が弱くなっていることが示唆された。続いて、エムポックスウイルスに高い感受性を示す CAST/EiJ マウスを用いた感染実験を実施した。Zr599 株、Liberia 株および TK006 株を 10^5 pfu 接種した。その結果、Zr599 株および Liberia 株接種マウスは感染後 3 日目から体重減少を示し、8 日目には全頭死亡した。しかし、TK006 株接種マウスは 1 匹のみ体重減少を示したが、回復し、TK006 株は病原性が弱くなっていることが示された。二つのマウスを用いた感染実験から、市販の SCID マウスおよび CAST/EiJ マウスはエムポックスウイルスに感受性を示し、治療薬やワクチン開発の感染モデルになり得ることが分かった。［朴ウンシル、Milagros Virhuez Mendoza、原田倫子、立本完吾、井上雄介、山本つかさ、前田健；河原円香、下島昌幸、黒須剛、吉河智城、海老原秀喜（ウイルス第一部）］

4. オルソポックスウイルスの感染モデル確立

牛痘ウイルス、ワクシニアウイルスを SCID マウスに感染させ、エムポックスウイルスを含むオルソポックスウイルス間の病原性を比較した。牛痘ウイルス、ワクシニアウイルス中 WR 株接種 SCID マウスは 10^2 pfu 接種マウスまにおいて全頭死亡した。一方、ワクシニアウイルス中 Lister 株は 10^6 pfu 弱の接種マウスで全頭死亡した。発症マウスにおいてはエムポックスウイルス同様、皮膚病変等も認められた。これらの結果から、牛痘ウイルス、ワクシニアウイルス WR 株は SCID マウスにおいて病原性が強く、オルソナイロウイルスの感染モデルになり得ることが分かった。［朴ウンシル、Milagros Virhuez Mendoza、原田倫子、立本完吾、井上雄介、山本つかさ、前田健；森川茂（岡山理科大学）；河原円香、下島昌幸、黒須剛、吉河智城、海老原秀喜（ウイルス第一部）］

ⅩⅥ.その他の動物由来感染症に関する研究

1. ハンタウイルスに関する疫学研究

国内のハンタウイルス分布調査のため、2002 から 2021 年に捕獲したドブネズミ由来血清 445 検体および 2009 から 2017 年に捕獲したクマネズミ由来血清 26 検体について抗ハンタウイルス抗体の検出を試みた。ソウルウイルス SR−11 株感染 VeroE6 細胞を抗原とした間接蛍光抗体法を実施したところ、3 検体が 40 倍で反応し、陽性と判定した。これら陽性検体の由来は 2002、2009，2010 年に東京都、千葉県および神奈川県で捕獲したドブネズミであった。今後、これらの地域を中心にラット類を捕獲し、現在の国内のハンタウイルスの浸淫状況を精査したい。［堀田明豊； 小泉信夫（細菌第一部）、前田健］

2. 渡り鳥から採取したマダニからの Yezo ウイルス遺伝子検出

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発熱と下肢痛を主訴に受診した患者より検出された新規ウイルスである。本研究では Yezo ウイルスの感染環を明らかにすることを目的として、北海道に 2020 年および 2021 年 10 月に飛来した渡り鳥に咬着していたマダニを採集し、Yezo ウイルス遺伝子の検出を試みた。北海道根室市と浜頓別町でアオジ等の渡り鳥 15 種より採集したマダニ 5 種（*Ixodes persulcatus*, *I. pavlovskyi*, *I. turdus*, *Haemaphysalis*

megaspinosa, *H. concinna*)2534 検体 385 プールから RNA を抽出し Real-time RT-PCR 法により S 分節 RNA を検出した。陽性サンプルからはウイルス塩基配列の決定を試みた。その結果、8 プールから S 分節 RNA を検出した。このうち 7 株の全塩基配列決定に成功し、国内の患者から検出されたウイルスと近縁であることが確認された。［西野綾乃、立本完吾、石嶋慧多、井上雄介、前田健；下田宙、高野愛（山口大学）；仲村昇、森本元（山階鳥類研究所）；松野啓太（北海道大学）］

3. 新規オルソナイロウイルスに関する研究

Yezo ウイルス、Ama ウイルスおよび Iwanai Valley ウイルスはいずれも国内で発見された新規オルソナイロウイルスである。これら 3 種類の新規オルソナイロウイルスの病原性を検討するため、Yezo ウイルス、Ama ウイルスおよび Iwanai Valley ウイルスを様々なウイルス致死的モデルとして知られる IFNAR1 KO マウスにそれぞれ 10^0~10^4、10^0~10^5 および 10^0~10^6 $TCID_{50}$/100 μl の濃度で腹腔内に接種し、接種後 21 日目まで体重測定および症状観察を行い 50%致死濃度（LD_{50}）を算出した。Yezo ウイルス接種群は 3 日目から体重減少が始まり 4～6 日目にかけて死亡した。Ama ウイルス接種群は 6 日目から体重減少が始まり 7～10 日目にかけて死亡した。Iwanai Valley ウイルス接種群は 4 日目から体重減少が始まり 5～16 日目にかけて死亡した。LD_{50} は Yezo ウイルスが 50 $TCID_{50}$、Ama ウイルスが 2.0×10^4 $TCID_{50}$、Iwanai Valley ウイルスが 1.3×10^4 $TCID_{50}$ であった。3種類のオルソナイロウイルスは全て IFNAR1 KO マウスに対して病原性を示し、特に Yezo ウイルスが最も LD_{50} が小さく IFNAR1 KO マウスに対して病原性が強いことが判明した。［西野綾乃、朴ウンシル、立本完吾、井上雄介、前田健；松村凌、小林大介、伊澤晴彦、葛西真治（昆虫医科学部）；松野啓太（北海道大学）］

4. 全国の野生動物におけるフラビ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）および 1971 年に大分県で見つかったヨコセウイルス（YOKOV）について全国の野生動物の血清を用いた疫学調査を行った。ウイルス 2 部が確立したシュードタイプウイルスの系を使用し、SAYAV、YOKOV、日本脳炎ウイルス（JEV）、ランガットウイルス（LGTV）、ダニ媒介性脳炎ウイルス（TBEV）のシュードタイプウイルスを作製し中和試験を行った。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。また山形県のカモシカで YOKOV 特異的な抗体を持つ検体が複数見つかり、初めてコウモリ以外の動物で感染が確認された。［井上雄介；小林大介（昆虫医科学部）；田島茂（ウイルス第一部）；鈴木亮介（ウイルス第二部）；前田健］

5. アナプラズマ症、エーリキア症に関する研究

マダニ媒介感染症であるアナプラズマ症、エーリキア症については国内のマダニからその遺伝子が検出されているものの国内での患者報告は数少なく、その自然界での感染環や浸潤状況は不明な点が多い。獣医科学部ではこれらアナプラズマ症、エーリキア症に関する疫学調査を野生動物やマダニからのアプローチで感染環の解明を目的として調査研究を行っている。

国内に生息する野鼠の脾臓を用いてアナプラズマ属細菌、エーリキア属細菌の遺伝子検出を試みた。西日本のＡ県で採取された野鼠の脾臓からは *Ehrlichia musis*, *Candidatus* Neoehrlichia mikurensis 遺伝子が検出され、伊豆諸島のＡ島で採取された野鼠の脾臓からは *Anaplasma phagocytophilum*, *Candidatus* Neoehrlichia mikurensis の遺伝子が検出された。今後これら遺伝子陽性の脾臓サンプルを用いて、アナプラズマ属細菌、エーリキア属細菌の分離を試みる。［平良雅克、前田健］

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：23 件（行）［今岡浩一］
2) カプノサイトファーガ感染症疑い患者検体または分離菌株の依頼検査：8 件（依）［鈴木道雄］
3) SFTS 疑い犬・猫検体の依頼検査：249 件（依）［石嶋慧多、平良雅克、前田健］
4) 狂犬病疑い患者検体の行政検査：1 件（行）［加来義浩、松鵜彩、原田倫子、井上雄介、井上智、前田健］
5) 野兎病疑い患者検体の行政検査：1 件［堀田明豊］

II. 狂犬病検査技術研修会の実施

これまで各地方ブロックにおいて動物愛護センター職員を中心に狂犬病の脳検体採材研修を行ってきた。しかし毎回異なる場所の開催、関係職員の負担の考慮、動物愛護法への

対応により、継続的な脳の採材技術継承は困難となった。このため継続的に実施可能な研修を目指し、国立感染症研究所村山庁舎において狂犬病の検査研修を実施した。研修参加 19 名に対し、実験犬を用い解剖実習を行った。スタッフは主に感染研職員 7 名で対応し、バイオセーフティ講習、座学、模型による解剖手技確認、犬の解剖、採材、検査を指導した。研修前の犬の安楽殺や準備で課題があったが、参加者からは高評価であったことがアンケート結果からわかった。今後の研修実施方法のオプションの一つとして有効と考えられた。[堀田明豊、井上智、伊藤睦代(ウイルス第一部)、加来義浩、松鵜彩、原田倫子、井上雄介、網康至(安全実験管理部)、永田典代(感染病理部)、前田健]

サーベイランス業務

Ⅰ. 検疫所のサンプルから SARS-CoV-2 の供与

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 67 株について全塩基配列を決定した。変異株はオミクロン株に分類された。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、Guillermo Posadas-Herrera、加来義浩、鈴木道雄、堀田明豊; 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)]

Ⅱ. REBIND 事業

国内の病院で診断した COVID-19 患者や Mpox 患者からの検体を解析する REBIND 事業に参加している。感染研内の多くの部署が関連しているが、獣医科学部では SARS-CoV-2 の分離と Mpox の分離を担当している。[山本つかさ、黒田雄大、井上雄介、朴ウンシル、前田健]

研修業務

1) 前田 健「重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の現状について」滋賀県獣医師会令和 4 年度人獣共通感染症研修会令和 5 年 2 月 1 日(水)14:10-15:00 ボストンプラザ草津 6 階
2) 前田 健「SFTS から One Health について考える」令和 3 年度高知県公衆衛生獣医師協議会研修会、総合あんしんセンター2 回保健所大会議室、令和 4 年 4 月 16 日(土)14:00～16:30(質疑応答含む)
3) 人獣共通感染症の動向とリスク評価について.令和 4 年度農林水産省中央畜産技術研修会(畜産物安全行政)、白河、2022 年 6 月[今岡浩一]
4) 福岡県 動物保健衛生推進に係る外部研修、2022 年 8 月 29 日-9 月 2 日、国立感染症研究所 [獣医科学部員一同]
5) 第 10 回九州・沖縄地区狂犬病診断研修会および令和四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、2023 年 1 月 25 日-27 日、宮崎大学(宮崎県) [井上智、堀田明豊、伊藤睦代(ウイルス一部)]
6) 令和 4 年度 狂犬病ブロック技術研修会(関東ブロック) 2023 年 1 月 17-18 日、国立感染症研究所所村山庁舎 [堀田明豊、井上智; 伊藤睦代(ウイルス一部); 加来義浩、松鵜彩、原田倫子、井上雄介]
7) 令和 4 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) 2022 年 6 月 10 日 [堀田明豊]
8) 家畜疾病診断基礎技術向上研修 「One Health」主催 JICA. 2022 年 8 月 9 日 農研機構. [堀田明豊]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1.欧文発表

1) Uraki R, Iida S, Halfmann PJ, Yamayoshi S, Hirata Y, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Ito M, Furusawa Y, Ueki H, Sakai-Tagawa Y, Kuroda M, Maemura T, Kim T, Mine S, Iwamoto N, Li R, Liu Y, Larson D, Fukushi S, Watanabe S, Maeda K, Wang Z, Ohmagari N, Theiler J, Fischer W, Korber B, Imai M, Suzuki T, Kawaoka Y. Characterization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75 clinical isolates. Nat Commun. 2023 Mar 23;14(1):1620. doi: 10.1038/s41467-023-37059-x. PMID: 36959194; PMCID: PMC10035475.
2) Suzuki M, Imaoka K, Kimura M, Morikawa S, Maeda K. Capnocytophaga catalasegens sp. nov., isolated from feline oral cavities. Int J Syst Evol Microbiol. 2023 Mar;73(3). doi: 10.1099/ijsem.0.005731. PMID: 36951910.
3) Akazawa D, Ohashi H, Hishiki T, Morita T, Iwanami S, Kim KS, Jeong YD, Park ES, Kataoka M, Shionoya K, Mifune J, Tsuchimoto K, Ojima S, Azam AH, Nakajima S, Park H, Yoshikawa T, Shimojima M, Kiga K, Iwami S,

Maeda K, Suzuki T, Ebihara H, Takahashi Y, Watashi K. Potential anti-mpox virus activity of atovaquone, mefloquine, and molnupiravir, and their potential use as treatments. J Infect Dis. 2023 Mar 9:jiad058. doi: 10.1093/infdis/jiad058. Epub ahead of print. PMID: 36892247.

4) Shimbashi R, Shiino T, Ainai A, Moriyama S, Arai S, Morino S, Takanashi S, Arashiro T, Suzuki M, Matsuzawa Y, Kato K, Hasegawa M, Koshida R, Kitaoka M, Ueno T, Shimizu H, Yuki H, Takeda T, Nakamura-Uchiyama F, Takasugi K, Iida S, Shimada T, Kato H, Fujimoto T, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Yamada S, Kuroda Y, Okuma K, Nojima K, Nagata N, Fukushi S, Maeda K, Takahashi Y, Suzuki T, Ohnishi M, Tanaka-Taya K. Specific COVID-19 risk behaviors and the preventive effect of personal protective equipment among healthcare workers in Japan. Glob Health Med. 2023 Feb 28;5(1):5-14. doi: 10.35772/ghm.2022.01060. PMID: 36865900; PMCID: PMC9974228.

5) Amemiya Y, Inoue S, Maeda K, Nishiura H. Epidemiological Associations between Rabies Vaccination and Dog Owner Characteristics. Vaccines (Basel). 2023 Feb 3;11(2):352. doi: 10.3390/vaccines11020352. PMID: 36851229; PMCID: PMC9962917.

6) Kuan CY, Lin TL, Ou SC, Chuang ST, Chan JP, Maeda K, Mizutani T, Wu MP, Lee F, Chan FT, Chang CC, Liang RL, Yang SF, Liu TC, Tu WC, Tzeng HY, Lee CJ, Lin CF, Lee HH, Wu JH, Lo HC, Tseng KC, Hsu WL, Chou CC. The First Nationwide Surveillance of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Ruminants and Wildlife in Taiwan. Viruses. 2023 Feb 5;15(2):441. doi: 10.3390/v15020441. PMID: 36851653; PMCID: PMC9965706.

7) Ishijima K, Yokono K, Park E, Taira M, Tatemoto K, Kuroda Y, Mendoza MV, Inoue Y, Harada M, Matsuu A, Morikawa S, Fukushi S, Maeda K. Simple and rapid detection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in cats by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) assay using a dried reagent. J Vet Med Sci. 2023 Jan 18. doi: 10.1292/jvms.22-0523. Epub ahead of print. PMID: 36653150.

8) Shiwa-Sudo N, Sakai Y, Iwata-Yoshikawa N, Watanabe S, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Shirakura M, Fujisaki S, Miyazaki K, Miura H, Nagata S, Fukushi S, Maeda K, Hasegawa H, Suzuki T, Nagata N. Impact of Reinfection with SARS-CoV-2 Omicron Variants in Previously Infected Hamsters. J Virol. 2023 Jan 12:e0136622. doi: 10.1128/jvi.01366-22. Epub ahead of print. PMID: 36633406.

9) Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, Fukushi S, Watanabe S, Suzuki T, Maeda K, Sakai-Tagawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Halfmann PJ, Kawaoka Y. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):89-91. doi: 10.1056/NEJMc2214302. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36476720; PMCID: PMC9749618.

10) Matsuu A, Doi K, Ishijima K, Tatemoto K, Koshida Y, Yoshida A, Kiname K, Iwashita A, Hayama S-i, Maeda K. Increased Risk of Infection with Severe Fever with Thrombocytopenia Virus among Animal Populations on Tsushima Island, Japan, Including an Endangered Species, Tsushima Leopard Cats. Viruses. 2022; 14(12):2631. https://doi.org/10.3390/v14122631

11) Uraki R, Halfmann PJ, Iida S, Yamayoshi S, Furusawa Y, Kiso M, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Mine S, Kuroda M, Maemura T, Sakai-Tagawa Y, Ueki H, Li R, Liu Y, Larson D, Fukushi S, Watanabe S, Maeda K, Pekosz A, Kandeil A, Webby RJ, Wang Z, Imai M, Suzuki T, Kawaoka Y. Characterization of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 isolates in rodents. Nature. 2022 Dec;612(7940):540-545. doi: 10.1038/s41586-022-05482-7. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36323336.

12) Takeishi M, Kuwata R, Ono T, Sasaki A, Ogata M, Iwata E, Taji S, Koike M, Nemoto M, Bannai H, Isawa H, Maeda K, Morikawa S, Kitagawa H, Yoshikawa Y. Seroconversion of anti-Getah virus antibody among Japanese native Noma horses around 2012. J Vet Med Sci. 2022 Nov 18;84(12):1605-1609. doi: 10.1292/jvms.22-0306. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36310045.

13) Iwata-Yoshikawa N, Kakizaki M, Shiwa-Sudo N, Okura T, Tahara M, Fukushi S, Maeda K, Kawase M, Asanuma H, Tomita Y, Takayama I, Matsuyama S, Shirato K, Suzuki T, Nagata N, Takeda M. Essential role of TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infection in murine airways. Nat Commun. 2022 Oct 15;13(1):6100. doi: 10.1038/s41467-022-33911-8. PMID: 36243815; PMCID: PMC9568946.

14) Takashita E, Yamayoshi S, Fukushi S, Suzuki T, Maeda K, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Uraki R, Halfmann P, Watanabe S, Takeda M, Hasegawa H, Imai M, Kawaoka Y. Efficacy of Antiviral Agents against the Omicron Subvariant BA.2.75. N Engl J Med. 2022 Sep 29;387(13):1236-1238. doi:

10.1056/NEJMc2209952. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36121928; PMCID: PMC9511631.

15) Ishijima K, Tatemoto K, Park E, Kimura M, Fujita O, Taira M, Kuroda Y, Mendoza MV, Inoue Y, Harada M, Matsuu A, Shimoda H, Kuwata R, Morikawa S, Maeda K. Lethal Disease in Dogs Naturally Infected with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. Viruses. 2022 Sep 4;14(9):1963. doi: 10.3390/v14091963. PMID: 36146769; PMCID: PMC9502089.

16) Matsuura R, Maeda K, Hagiwara K, Mori Y, Kitamura T, Matsumoto Y, Aida Y. WO3 Photocatalyst Containing Copper Inactivates SARS-CoV-2 Pango Lineage A and Omicron BA.2 Variant in Visible Light and in Darkness. Pathogens. 2022 Aug 16;11(8):922. doi: 10.3390/pathogens11080922. PMID: 36015043.

17) Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, Pekosz A, Fukushi S, Suzuki T, Maeda K, Halfmann P, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Watanabe S, Imai M, Hasegawa H, Kawaoka Y. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. N Engl J Med. 2022 Aug 4;387(5):468-470. doi: 10.1056/NEJMc2207519. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35857646; PMCID: PMC9342381.

18) 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 Jun 10;3(6):406-421.e4. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.013. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35815933; PMCID: PMC9040508.

19) Ohashi H, Hishiki T, Akazawa D, Kim KS, Woo J, Shionoya K, Tsuchimoto K, Iwanami S, Moriyama S, Kinoshita H, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Kishida N, Watanabe S, Hasegawa H, Ebihara H, Suzuki T, Maeda K, Fukushi S, Takahashi Y, Iwami S, Watashi K. Different efficacies of neutralizing antibodies and antiviral drugs on SARS-CoV-2 Omicron subvariants, BA.1 and BA.2. Antiviral Res. 2022 Sep;205:105372. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105372. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35798223; PMCID: PMC9251960.

20) Mendoza MV, Yonemitsu K, Ishijima K, Kuroda Y, Tatemoto K, Inoue Y, Shimoda H, Kuwata R, Takano A, Suzuki K, Maeda K. Nationwide survey of hepatitis E virus infection among wildlife in Japan. J Vet Med Sci. 2022 Jul 10;84(7):992-1000. doi: 10.1292/jvms.22-0237. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35675975; PMCID: PMC9353082.

21) Tatemoto K, Ishijima K, Kuroda Y, Mendoza MV, Inoue Y, Park E, Shimoda H, Sato Y, Suzuki T, Suzuki K, Morikawa S, Maeda K. Roles of raccoons in the transmission cycle of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. J Vet Med Sci. 2022 Jul 10;84(7):982-991. doi: 10.1292/jvms.22-0236. Epub 2022 May 31. PMID: 35650167; PMCID: PMC9353098.

22) Irie M, Miyoshi T, Hiramoto A, Hirata M, Takanosu M, Park ES, Maeda K. Diagnosis of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in a cat with clinical findings resembling lymphoma. J Vet Med Sci. 2022 May 17;84(5):675-679. doi: 10.1292/jvms.21-0519. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35400672; PMCID: PMC9177391.

23) 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 Apr 8;3(4):249-261.e4. doi: 10.1016/j.medj.2022.02.006. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35261995; PMCID: PMC8894731.

24) Morishita M, Suzuki M, Matsunaga A, Ishizhima 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. doi: 10.1016/j.jiac.2022.02.006. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35184976; PMCID: PMC8828425.

25) Shinohara K, Tsuchido Y, Suzuki M, Yamamoto K, Okuzawa Y, Imaoka K, Shimizu T. 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, doi: 10.2169/internalmedicine.7947-21, 61(14):2233-2237, 2022

26) Itakura Y., Tabata K., Saito T., Intaruck K., Kawaguchi N.,

Kishimoto M., Torii1 S., Kobayashi S., Ito N., Harada M., Inoue S., Maeda K., Takada A., Hall W.W., Orba Y., Sawa H., Sasaki M.. (2022) Morphogenesis of bullet-shaped rabies virus particles requires a functional interplay between the viral matrix protein and ESCRT-I component TSG101. Preprint from bioRxiv, 16 Dec 2022. **doi:** https://doi.org/10.1101/2022.12.16.520694

27) Tatemoto K, Mendoza MV, Ishijima K, Kuroda Y, Inoue Y, Taira M, Kuwata R, Takano A, Morikawa S, Shimoda H. Risk assessment of infection with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus based on a 10-year serosurveillance in Yamaguchi Prefecture. J Vet Med Sci. 2022 Aug 19;84(8):1142-1145.

28) Fujii H, Tani H, Egawa K, Taniguchi S, Yoshikawa T, Fukushi S, Yamada S, Harada S, Kurosu T, Shimojima M, Maeki T, Lim CK, Takayama-Ito M, Komeno T, Nakajima N, Furuta Y, Uda A, Morikawa S, Saijo M. Susceptibility of Type I Interferon Receptor Knock-Out Mice to Heartland Bandavirus (HRTV) Infection and Efficacy of Favipiravir and Ribavirin in the Treatment of the Mice Infected with HRTV. iruses. 2022 Jul 28;14(8):1668. doi: 10.3390/v14081668.

29) Nakamura T, Shimizu T, Ikegaya R, Uda A, Watanabe K, Watarai M. Identification of pyrC gene as an immunosuppressive factor in Francisella novicida infection. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Oct 26;12:1027424. doi: 10.3389/fcimb.2022.1027424.

30) Hiroyuki Matsuyama, Masakatsu Taira, Maki Suzuki. Regional Scale Distribution of Tick is Associated with Wildlife Distribution on the Boso Peninsula, Central Japan *Mammal Study* 47(4), 265-273, (16 September 2022)

2. 和文発表

1) 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

2) 前田 健「伴侶動物における COVID-19」栄研化学モダンメディア 2023. 69; 87-94

3) 前田 健「ペットと感染症」保険の科学 2022. 64(10):664-669

4) 前田 健「重症熱性血小板減少症候群(SFTS)」日本の感染症:明らかにされたこと 残されたこと(菅又昌美編集)(南山堂)2022.10. P237-246

5) 前田 健「新型コロナウイルスはヒト以外の動物にも感染するのでしょうか。」インフルエンザ[その他の呼吸器感染症](メディカルレビュー社)2022.23(3)38

6) 倉井華子、田向健一、前田 健、児玉文宏「見慣れぬ動物由来感染症を診断する」第 4 回動物から学ぶ人の医療 J-IDEO 2022. 6(5):768-773

7) 前田 健「過去最悪!マダニに注意」NHK 出版「今日の健康」2022.10 p64-67

8) 前田 健「野生鳥獣における病原ウイルスの保有状況に関する研究」食品衛生研究 2022.9. 72(9)11-20

9) 倉井華子、田向健一、前田 健「動物と人の SFTS」第 3 回動物から学ぶ人の医療 J-IDEO 2022. 6(4):571-575

10) 前田 健「SARS-CoV-2 の起源について考える」クリーンテクノロジー 2022. 32(10):21-25

11) 前田 健「新型コロナウイルスの起源を考える」特集知られざるウイルスの素顔 ～生物の進化や多様性に関与するウイルス～ 国立科学博物館発行『milsil(ミルシル)』15 号 4 巻:15-17(2022 年 7 月発行)

12) 前田 健「One Health: 動物の感染症から考える」特集―ワンヘルスの実践と今後の可能性 ～動物・人・自然環境(Ⅰ)―日獣会誌 75 242～245(2022)

13) 今岡浩一. 身近なペットによる感染症ーリスクから予防まで. in:日本医事新報社 Web オリジナルコンテンツ, 2022 [https://jmedj.net/items/63646c21f3de5c3abdc29321]

14) 今岡浩一. 愛玩動物由来感染症. in:日本の感染症ー明らかにされたこと、のこされた課題(菅又昌実 編), 南山堂, pp.201-206, 2022

15) 加藤亮介, 今岡浩一. この病原体, 備えておくべき微生物検査:ブルセラ. in:臨床と微生物, 近代出版, 49(5): 404-408, 2022

16) 宮原雅澄, 大崎慶子, 今岡浩一. 遷延する発疹と発熱を呈し血液から *Brucella canis* が分離されたブルセラ症. 日本小児科学会雑誌, 126(5):808-813, 2022

17) 石嶋慧多、平良雅克、松鵜 彩、朴 ウンシル、立本完吾、木村昌伸、藤田 修、前田 健、森川 茂、岡林環樹、井上真吾、高松由基、桃井康行、水谷哲也、松野啓太、山岡弘二「国内のネコ・イヌにおける重症熱性血小板減少症候群の発生状況」病原微生物検出情報

(IASR)(速報掲載日　2023/2/28)(IASR)

Ⅱ. 学 会 発 表

1.国際学会

1) Fuka Kikuchi 1,2, Kae Senoo 2,3, Mami Oba 1, Ai Hayashi 2, Karen Yamada 2,3, Nguyễn Trường Sơn 4,5, Vuong Tan Tu 4,5, Schuyler W. Liphardt 6, Joseph A. Cook 6, Luis A. Ruedas 7, Amanda Grunwald 7, Akio Shinohara 8, Hajime Kamiya 2, Shigeru Morikawa 9, Motoi Suzuki 2, Ken Maeda 10, Richard Yanagihara 11, Tetsuya Mizutani 1, Satoru Arai 2Molecular Phylogeny of Gammaherpesviruses in Bats and Moles in Vietnam and Japan. International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2022. The Hybrid Edition, 20-22 July 2022, Rotterdam, Netherlands & Online

2) Inoue S., Yano S., Yabuuchi S. One health approach with shelter medicine for rabies control in Japan. Workshop and conference 2022. Chiang Mai model for rabies control and human dog management using one health approach. 3 October, 2022. CMU SteP – Science and Technology Park, Chiang Mai University. Chiang Mai, Thailand.

2. 国内学会

1) 井上雄介、加来義浩、井上智、野口章、石嶋慧多、黒田雄大、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、原田倫子、西野綾乃、前田健「リッサウイルス属のシュードタイプウイルス及び感染性ウイルスを用いた交差反応性の検証」第 6 回獣医微生物学フォーラム、2023 年 3 月 4 日、東京大学中島薫一郎記念ホール

2) 原田倫子、松鵜彩、朴ウンシル、加来義浩、井上雄介、黒田雄大、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、井上智、前田健「リバースジェネティクス法による狂犬病ウイルスの細胞馴化機序の解明」第 6 回獣医微生物学フォーラム、2023 年 3 月 4 日、東京大学中島薫一郎記念ホール

3) 夏秋 優、佐藤 梢、前田 健、川端寛樹「マダニ刺症に伴う Tick-associated rash illness における抗ライム病ボレリア抗体に関する検討」第 74 回日本衛生動物学会大会、2022 年 4 月 8-10 (Web)

4) 立本完吾、石嶋慧多、朴ウンシル、平良雅克、黒田雄大、Milagros Virhuez Mendoza、原田倫子、井上雄介、Ngo Thuy Bao Tran、西野綾乃、下田 宙、鈴木和男、森川 茂、前田 健「国内の野生動物における SFTSV の疫学研究 2021」第 74 回日本衛生動物学会大会、2022 年 4 月 8-10 (Web)

5) 石嶋慧多、平良雅克、朴ウンシル、立本完吾、木村昌伸、藤田修、黒田雄大、Milagros Virhuez Mendoza、井上雄介、原田倫子、森川 茂、前田 健「猫・犬における SFTS（初発から 5 年間）」第 74 回日本衛生動物学会大会、2022 年 4 月 8-10 (Web)

6) 平良雅克、立本完吾、石嶋慧多、朴ウンシル、前田健「千葉県内の野生動物における重症熱性血小板減少症候群（SFTS）血清疫学調査」第 74 回日本衛生動物学会大会、2022 年 4 月 8-10 (Web)

7) 朴ウンシル、立本完吾、石嶋慧多、下島昌幸、吉河智城、宇田晶彦、西條政幸、森川 茂、前田 健「重症熱性血小板減少症候群ウイルス分離株間の病原性の比較」第 74 回日本衛生動物学会大会、2022 年 4 月 8-10 (Web)

8) 井上雄介、小林大介、鈴木亮介、松田麻未、加来義浩、石嶋慧多、黒田雄大、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、原田倫子、西野綾乃、下田 宙、伊澤晴彦、前田 健「SRIP を用いた新規フラビウイルスの血清学的調査」第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会、神奈川県足柄下郡湯河原町、2022 年 6 月 10 日～11 日

9) 鍬田龍星、 鳥井 駿、杉山弘樹、Supriyono、Ngo Thuy Bao Tran、米満研三、南 昌平、黒田雄大、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、石嶋慧多、寺田 豊、下田宙、津田良夫、 前田 健「越冬コガタアカイエカが活動を再開する環境要因の解析」第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会、神奈川県足柄下郡湯河原町、2022 年 6 月 10 日～11 日

10) 武石真音、尾形萌音、佐々木旭美、井上有希、木村俊也、鍬田龍星、下田 宙 、伊澤晴彦、前田 健、吉川泰弘「春採血の肥育ブタ血清から検出された日本脳炎ウイルスおよびゲタウイルス抗体」第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会、神奈川県足柄下郡湯河原町、2022 年 6 月 10 日～11 日

11) 黒田雄大、宇田晶彦、朴ウンシル、山本つかさ、石嶋慧多、立本完吾、Virhuez Mendoza Milagros、井上雄介、原田倫子、西野綾乃、前田 健「培養細胞馴化 SARS-CoV-2 の性状解析」第 165 回日本獣医学会学術集会、神奈川県相模原市・麻布大学、2022 年 9 月 6 日～8 日

12) 西野綾乃、立本完吾、井上雄介、石嶋慧多、黒田雄大、Milagros Virhuez Mendoza、原田倫子、朴ウンシル、下

田 宙、高野 愛、仲村 昇、森本 元、松野啓太、前田健「渡り鳥から採集したマダニ中の Yezo ウイルス遺伝子解析」第 165 回日本獣医学会学術集会、神奈川県相模原市・麻布大学、2022 年 9 月 6 日～8 日

13) 朝倉 宏、山本詩織、壁谷英則、杉山 広、髙井伸二、前田 健「アナグマ食肉における衛生実態の探索」第 165 回日本獣医学会学術集会、神奈川県相模原市・麻布大学、2022 年 9 月 6 日～8 日

14) 堀田明豊、鈴木道雄、武藤(細川)淳二、奥谷晶子、藤田 修、森川 茂、花木賢一、宇田晶彦、前田 健「野兎病菌の長期継代によるゲノム変化」第 165 回日本獣医学会学術集会、神奈川県相模原市・麻布大学、2022 年 9 月 6 日～8 日

15) 鈴木道雄、今岡浩一、前田 健「*Capnocytophaga canimorsus* 国内ヒト患者由来株の莢膜遺伝子型の解析」第 165 回日本獣医学会学術集会、神奈川県相模原市・麻布大学、2022 年 9 月 6 日～8 日

16) 平良雅克、石嶋慧太、立本完吾、朴ウンシル、西嶋陽奈、太田茉里、佐藤重紀、高松由基、吉河智城、黒須 剛、下島 昌幸、西條政幸、前田 健「千葉県の不明熱患者における重症熱性血小板減少症候群遡及調査とシカでの血清疫学調査」第 165 回日本獣医学会学術集会、神奈川県相模原市・麻布大学、2022 年 9 月 6 日～8 日

17) 立本完吾、石嶋慧多、朴ウンシル、平良雅克、黒田雄大、ビルヘスメンドーサ ミラグロス、井上雄介、原田倫子、西野綾乃、山本つかさ、鈴木和男、森川 茂、前田 健「野生動物種における重症熱性血小板減少症候群ウイルスの感染状況の比較」第 165 回日本獣医学会学術集会、神奈川県相模原市・麻布大学、2022 年 9 月 6 日～8 日

18) 松鵜 彩、越田雄史、石嶋慧多、平良雅克、立本完吾、前田 健「対馬における動物の重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルス特異的抗体保有状況の調査」第 165 回日本獣医学会学術集会、神奈川県相模原市・麻布大学、2022 年 9 月 6 日～8 日

19) 石嶋慧多、横野航太、福士秀悦、朴ウンシル、平良雅克、立本完吾、黒田雄大、ビルヘスメンドーサ ミラグロス、原田倫子、井上雄介、松鵜 彩、森川 茂、前田 健「RT-LAMP 法による猫からの簡易・迅速 SFTS ウイルス遺伝子検出」第 165 回日本獣医学会学術集会、神奈川県相模原市・麻布大学、2022 年 9 月 6 日～8 日

20) 原田倫子、朴ウンシル、加来義浩、井上雄介、黒田雄大、立本完吾、Virhuez Mendoza Milagros、松鵜 彩、井上智、前田 健「国産ヒト用狂犬病ワクチンの改良に向けた基礎研究」第 165 回日本獣医学会学術集会、神奈川県相模原市・麻布大学、2022 年 9 月 6 日～8 日

21) 井上雄介、小林大介、松田麻未、加来義浩、石嶋慧多、黒田雄大、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、原田倫子、西野綾乃、下田 宙、伊澤晴彦、鈴木亮介、前田健「新規フラビウイルスの遺伝子検出及び血清学的調査」第 165 回日本獣医学会学術集会、神奈川県相模原市・麻布大学、2022 年 9 月 6 日～8 日

22) ビルヘスメンドーサ ミラグロス、朴ウンシル、石嶋慧多、黒田雄大、立本完吾、井上雄介、原田倫子、西野綾乃、山本つかさ、吉河智城、下島昌幸、海老原秀喜、森川茂、前田 健「Differentiation of smallpox live attenuated vaccine (LC16m8) from the other orthopoxviruses」第 165 回日本獣医学会学術集会、神奈川県相模原市・麻布大学、2022 年 9 月 6 日～8 日

23) 朴ウンシル、立本完吾、下島昌幸、吉河智城、石嶋慧多、平良雅克、西條政幸、森川 茂、前田 健「SFTSV の病原性関連遺伝子」第 4 回 SFTS 研究会、山口大学及び Web、2022 年 9 月 10 日

24) 石嶋慧多、横野航太、福士秀悦、朴ウンシル、平良雅克、立本完吾、黒田雄大、Milagros Virhuez Mendoza、原田倫子、井上雄介、松鵜 彩、森川 茂、前田 健「RT-LAMP 法の獣医臨床現場での応用に向けた検討」第 4 回 SFTS 研究会、山口大学及び Web、2022 年 9 月 10 日

25) 平良雅克、石嶋慧多、立本完吾、朴ウンシル、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、前田 健「千葉県の不明熱患者における重症熱性血小板減少症候群遡及調査とシカでの血清疫学調査」第 4 回 SFTS 研究会、山口大学及び Web、2022 年 9 月 10 日

26) 松鵜 彩、土井寛大、越田雄史、石嶋慧多、立本完吾、吉田彩子、羽山伸一、前田 健「対馬の動物における重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルス特異的抗体保有状況調査」第 4 回 SFTS 研究会、山口大学及び Web、2022 年 9 月 10 日

27) 立本完吾、石嶋慧多、朴ウンシル、平良雅克、黒田雄大、ミラグロスビルベスメンドーサ、井上雄介、原田倫子、西野綾乃、山本つかさ、鈴木和男、前田 健「野生動物に

おける重症熱性血小板減少症候群ウイルスの感染状況の動物種間比較」第 4 回 SFTS 研究会、山口大学及び Web、2022 年 9 月 10 日

28) 坂井祐介、武良千里南、櫻井 優、森本将弘、鈴木忠樹、前田 健「SFTS 感染ネコのリンパ節における胚中心反応と細胞死の組織学的検索」第 4 回 SFTS 研究会、山口大学及び Web、2022 年 9 月 10 日

29) 朴ウンシル、立本完吾、石嶋慧多、下島昌幸、吉河智城、宇田晶彦、西條政幸、森川 茂、前田 健「SFTSV 分離株間の病原性の比較」第22 回 人と動物の共通感染症研究会学術集会、オンライン、2022 年 10 月 29 日

30) 井上雄介、小林大介、松田麻未、加来義浩、石嶋慧多、黒田雄大、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、原田倫子、西野綾乃、下田 宙、伊澤晴彦、鈴木亮介、前田健「単回感染性粒子を用いた新規フラビウイルスの血清学的調査への試み」第22 回 人と動物の共通感染症研究会学術集会、オンライン、2022 年 10 月 29 日

31) 鈴木道雄、亀山光博、梅田 薫、今岡浩一、前田 健「*Capnocytophaga canimorsus* 国内分離株の莢膜型の解析」第 22 回 人と動物の共通感染症研究会学術集会、オンライン、2022 年 10 月 29 日

32) 岩田(吉河) 奈織子、柿崎正敏、志和(須藤) 希、大倉 喬、田原舞乃、福士秀悦、前田 健、川瀬 みゆき、冨田有里子、高山郁代、松山州徳、白戸憲也、鈴木忠樹、竹田 誠、永田典代「マウスモデルを用いた SARS-CoV-2 感染における TMPRSS2 の役割についての解析」第 69 回日本ウイルス学会学術集会、長崎県及び Web、2022 年 11 月 13 日～15 日

33) 黒田雄大、山本つかさ、朴ウンシル、宇田晶彦、石嶋慧多、立本完吾、Virhuez Mendoza Milagros、井上雄介、原田倫子、西野綾乃、成相絵里、倉本早苗、関塚剛史、黒田 誠、前田 健「SARS-CoV-2 の ORF7 蛋白の機能解析」第 69 回日本ウイルス学会学術集会、長崎県及び Web、2022 年 11 月 13 日～15 日

34) 石嶋慧多、宇田晶彦、洲山有美、宇根有美、坂井祐介、山田壮一、角崎英志、立本完吾、黒田雄大、ビルヘスメンドーサ ミラグロス、井上雄介、原田倫子、西野綾乃、福士秀悦、永田良一、森川 茂、前田 健「マルチプレックスビーズアッセイを用いた B ウイルス特異的抗体の検出」第 69 回日本ウイルス学会学術集会、長崎県及び Web、2022 年 11 月 13 日～15 日

35) 朴ウンシル、黒田雄大、加来義浩、奥谷晶子、立本完吾、石嶋慧多、堀田明豊、井上雄介、原田倫子、網康至、宇田晶彦、原田俊彦、志和 希、坂井祐介、岩田奈緒子、白倉雅之、鈴木康司、永田典代、鈴木忠樹、長谷川秀樹、前田 健「SARS-CoV-2 変異株の猫における病原性比較」第 69 回日本ウイルス学会学術集会、長崎県及び Web、2022 年 11 月 13 日～15 日

36) 関 洋平、野島清子、百瀬暖佳、福士秀悦、森山彩野、高橋宜聖、前田 健、鈴木忠樹、水上 拓郎、吉原愛雄、濵口 功「SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コミナティ筋注)ブースター接種による SARS-CoV-2 オミクロン変異株に対する中和能及び安全性の評価」第 69 回日本ウイルス学会学術集会、長崎県及び Web、2022 年 11 月 13 日～15 日

37) 菊池風花、大場真己、林 愛、山田華蓮、妹尾佳英、篠原明男、前田 健、神谷 元、鈴木 基、水谷哲也、新井智「日本のモグラから分離されたγヘルペスウイルスの系統解析」第 69 回日本ウイルス学会学術集会、長崎県及び

38)

39) Web、2022 年 11 月 13 日～15 日

40) 松浦遼介、Lo Chiew-Wen、前田 健、染井潤一、落合平八郎、和田智之、村上武晴、斉藤徳人、小川貴代、中川 優、武井正美、萩原恭二、森 陽介、松本安喜、間 陽子「光技術を用いた SARS-CoV-2 の制御法の開発」第 69 回日本ウイルス学会学術集会、長崎県及び Web、2022 年 11 月 13 日～15 日

41) 柿崎正敏、岩田(吉河)奈織子、志和 希、大倉 喬、田原舞乃、福士秀悦、前田 健、冨田 有里子、高山郁代、松山州徳、白戸憲也、鈴木忠樹、永田典代、竹田 誠「SARS-CoV-2 の懸念される変異株(VOCs)の性質解析」第 69 回日本ウイルス学会学術集会、長崎県及び Web、2022 年 11 月 13 日～15 日

42) 鈴木大介、中西幸音、杉浦康行、今岡浩一、三鴨廣茂、原徹. MALDI-TOF MS にて *Ochrobactrum anthropi* と誤同定された *Brucella canis* 菌血症. 第 34 回日本臨床微生物学会総会・学術集会会, 横浜, 2023 年 2 月

43) 梅田薫、鈴木道雄、河原隆二、今岡浩一. 犬・猫由来の *Capnocytophaga* 属菌における薬剤耐性遺伝子の分布と新規 β-ラクタマーゼの同定. 第 34 回日本臨床微生物学会総会・学術集会会, 横浜, 2023 年 2 月

44) 今岡浩一、鈴木道雄、岡田邦彦、嶋崎剛志、前田健. 国内患者より分離された新規ブルセラ属菌の解析. 第 96 回日本感染症学会総会・学術講演会, 川越(Web), 2022 年 4 月

45) 雨宮優理、井上 智、前田 健、西浦 博. 狂犬病の予防接種と犬の飼い主の特性に関する関連解析研究. 第 92 回日本衛生学会学術総会. 2023 年 3 月 2 日-4 日, 大田区産業プラザ PiO、大田区、東京都.

46) 武藤淳二、堀田明豊、藤浪良仁、中原弘明. ナノポアシーケンサーを用いた各種法科学的試料からの微生物配列の検出. 日本法科学技術学会第 28 回学術集会 2022 年 11 月 10 日−11 日、オンライン開催

47) 仲村岳真、西中間菜穂、清水隆、渡邉健太、宇田晶彦、度会雅久. 野兎病菌感染におけるビオチンリガーゼの解析.

48) 亘 悠哉、土井寛大、徳吉美国、森嶋佳織、小木万布、平良雅克 御蔵島におけるミナミネズミマダニ *Ixodes granulatus* の新記録と、ネズミ類、ノネコ、ヒトへの刺咬事例 第 29 回ダニと疾患に関するインターフェイスに関するセミナー(SADI)2022 年 6 月 25 日～26 日

49) 平良雅克 「マダニ媒介性ブニヤウイルス感染症:千葉県における SFTS の確」第 22 回 人と動物の共通感染症研究会学術集会教育講演 2021 年 10 月 29 日オンライン開催

50) 西野綾乃、立本完吾、井上雄介、石嶋慧多、黒田雄大、Milagros Virhuez Mendoza、原田倫子、朴ウンシル、下田 宙、高野愛、仲村昇、森本元、松野啓太、前田健 渡り鳥から採取したマダニ中の Yezo ウイルスの遺伝子解析 2022-09-6～8 第 165 回日本獣医学会学術集会 DV2A-09 オンライン開催

3.セミナー・講演等

1) Ken Maeda"Recent Occurrence of Zoonosis in Japan" Joint symposium: Infectious Disease Control and One Health Approach. The 16th China-Japan-Korea Forum for Communicable Disease Control and Prevention (WEB) December 8, 2022 9:20-18:00

2) 前田 健「マダニが媒介する重症熱性血小板減少症候群(SFTS)」日本医師会・日本獣医師会・厚生労働省による連携シンポジウム「COVID-19 時代をペットとともに乗り切る－COVID-19 だけじゃない人と動物の感染症－」令和 4 年 11 月 13 日 13:00-15:30

3) 前田 健「Emerging Tick-Borne Viral Infectious Diseases In Asia」Special symposium Part II"One Health Approach from Asia 〈Zoonosis and One Health〉"November 11, 2022

4) 前田 健、西浦 博、伊藤直人、西園 晃、井上 智「国内の狂犬病対策について」第 63 回日本熱帯医学会大会・第 26 回日本渡航医学会学術集会シンポジウム 2 熱帯医学における One Health、2022 年 10 月 9 日(日)別府ビーコンプラザ

5) 前田 健「動物由来感染症の蔓延:One Health アプローチの重要性」第 6 回獣医微生物学フォーラム特別講演 2023 年 3 月 4 日東京大学中島薫一郎記念ホール

6) 前田 健「マダニ媒介感染症:東北でも注意！」山形県公衆衛生学会特別講演 令和 5 年 3 月 1 日(金)13:10-14:30 山形県立保健医療大学

7) 前田 健「マダニ媒介感染症 SFTS の感染拡大」神戸大学大学院医学研究科メディカルトランスフォーメーション研究セ ンター令和 5 年 2 月 10 日(金)10:25-11:55 淡路夢舞台国際会議場

8) 前田 健「動物と楽しく暮らすために知っておきたい動物由来感染症」感染症市民公開講座 知らなかった感染症の「へぇー、そうなんだ！」2023/1/10(火)18:30～20:00 Zoom Webinar によるオンライン

9) 前田 健「新型コロナウイルスの変異と病原性」日本バイオセーフティ学会 第 21 回総会・学術集会特別講演 1 我が国における新型コロナ感染症対策 I 戸山サンライズ(東京都新宿区)令和 4 年 12 月 6 日 15:15～16:00

10) 前田 健「感染症対策における One Health アプローチの重要性」第 69 回日本ウイルス学会学術集会教育セミナー2(共催:アドテック株式会社)令和 4 年 11 月 14 日 12:40-13:40

11) 前田 健「研究費獲得に向けた試行錯誤の連続:これまでも、これからも」山口大学教職員のための大型資金獲得セミナー 2022 年 9 月 22 日(木)16:00～18:00 山口大学常盤キャンパス

12) 前田 健「動物由来感染症の情報と気を付けるべき対応」ペストコントロールフォーラム 東京都ペストコントロール協会と武蔵野市の共同開催 2022 年 9 月 WEB 開催

13) 前田 健「新興感染症の現状とその発生要因:One Health approach の重要性」日本バイオセーフティ学会

設立 20 周年記念講演 令和 4 年 9 月 9 日(金)11 時から 14 時ホテル プリンセスガーデン

14) 前田 健「動物由来感染症からペットを守り、自分を守る」獣医学術中国地区学会市民公開講座山口グランドホテル 2 階孔雀令和 4 年 9 月 3 日 14:20-15:30

15) 前田 健「人と動物の共通感染症」ワンヘルス サマーセミナー飯田高原ボスコ: 2022 年 8 月 27 日(土)15～16 時

16) Ken Maeda“One Health Approach” The 4th international summer course on sustainability of tropical animal production. 8th July, 2022 11:00-12:00(JP) (WEB)

17) 前田 健「SFTS の発生から 10 年と今後の課題」衛生微生物技術協議会第 42 回研究会 令和 4 年 6 月 30 日(木)15:10-16:10(質疑応答含む)

18) 前田 健「日本・アジアにおける動物由来感染症の広がり(経緯や現状の概観)とワンヘルスの観点からの対策・研究にあたっての課題や留意点」第 3 回 IDE ワンヘルス研究会 2022 年 6 月 17 日(金)15～18 時アジア経済研究所 C21 会議室＋Zoom オンライン

19) 前田 健「One Health の時代:基礎研究の蓄積と多分野連携へ」第 9 回筑波大学・東京理科大学合同リトリート 2022 年 5 月 29 日(日) 13:00～18:00 東京理科大学生命医科学研究所 2 階大講義室ハイブリッド開催(オンライン開催)

20) Ken Maeda “Back to its roots: JEV in people and animals in Japan” Japanese Encephalitis Virus - International One Health perspectives - 21 April, 3:00-4:30 pm AEDT, 2022

21) 前田 健「人獣共通感染症」FETP Introductory Course 2022 2022/04/26 会場 感染研(飯田橋オフィス)

22) 今岡浩一. 「イヌブルセラ菌感染症」令和 4 年度 動物由来感染症レファレンスセンター「種々の動物群から感染する動物由来感染症について」令和 4 年 11 月 18 日(WEB ミーティング)

23) 今岡浩一. ブルセラ症について. 令和 4 年度地域保健総合推進事業に係る関東甲信静ブロック地域専門家会議, 千葉(Web), 2022 年 11 月

24) 今岡浩一. ブルセラ症とバイオセーフティ. 第 9 回バイオセーフティシンポジウム, つくば(Web), 2022 年 9 月

25) 松鵜 彩「伴侶動物の SFTS」 関東・東京合同地区獣医師大会・三学会「市民公開講座」2022 年 9 月 4 日 14:30-16:30 レンブラントホテル海老名

26) 松鵜 彩「動物由来感染症について」2022 年度国立感染症研究所・医師卒後臨床研修プログラム 2022 年 11 月 9 日 13:00-13:55 国立感染症研究所戸山庁舎感染研第二会議室

27) 堀田明豊. 野兎病. 令和 4 年度感染研オンライン一般公開 2022 年 10 月 22 日、オンライン開催

28) 堀田明豊. 野兎病:野生動物の疫学など. 令和 4 年度動物由来感染症レファレンスセンター「種々の動物群から感染する動物由来感染症について. 2022 年 11 月 18 日、オンライン開催

29) 堀田明豊. 野兎病について. 関東甲信静ブロック地域専門家会議. 2022 年 11 月 8 日、オンライン開催

１２．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、水池彩(令和 5 年 1 月より))、再任用職員 3 名(深澤秀輔、前山順一、花田賢太郎)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。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)、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、中川尚志(令和 4 年 7 月より)、森田優(令和 5 年 3 月より))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。

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 ISO/IEC 17025 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 4 年 10 月 11 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 4 年 11 月 17 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。

第三室は、室長(鈴木貢)、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)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）の管理運営を研究情報運営委員会と共同で行った。なお、総務部所属の 3 名の非常勤職員（髙橋信彦、氏原正敏、上石浩一）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に携わっている。

NIH-NET の管理運用業務としては、NIH-NET 利用に関する各種申請の受付･処理業務、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･研究費の効率的運用に寄与している。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。また、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。

テレワークのセキュリティ強化やニーズへの柔軟な対応等を考慮して、所内向け VPN の整備と共に、Microsoft 365 を令和 4 年度から所内全体で導入し、研究企画調整センターと共に、その仕様調整や、感染研に特化したマニュアル類等の整備を行った。さらに Microsoft 365 では Intune 搭載によるさらなるセキュリティ強化を目指して、その概念実証を行った。

最後に人事面では、水池彩が第一室主任研究官として令和 5 年 1 月に着任した。放射線管理業務にとどまらず、研究面での活躍も期待したい。

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。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、結果をまとめて投稿した論文をリバイスし、受理された。[藤本浩文、石井孝司；小池学(量研機構)]

本研究を通して、分子シミュレーションによって生体分子間の結合力を比較的高い精度で推定可能であることが示された。そこで、本手法が脂質輸送タンパク質の新たな阻害剤の探索に適用可能か検討を進めている。[藤本浩文、花田賢太郎、石井孝司]

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。そこで、抗活性酸素物質カロテノイドの細胞内動態に異常があるモデル生物の突然変異体を用いて研究を行っている。

カロテノイドの細胞外搬出を担う遺伝子の突然変異体では、同一のトランスポゾンが10個連結した配列が挿入し、その挿入部位から多種のsmall RNAを含むアンチセンスRNAが作られ、それがカロテノイドの輸送を担う膜タンパク質の発現を抑制していると考えられた。このようなトランスポゾン連結配列の挿入により遺伝子抑制が起きている例が他にあるのかどうかを調査した。数多く存在するものではないことが示唆されたが、ゲノム配列のアセンブリが向上した後に現在の未読領域から見つかる可能性は残っている。

同一のトランスポゾンが10個連結した配列の配列を詳細に解析し、トランスポゾン間を区別できる一塩基多型を取得した。small RNAの元となっていると思われる配列を解析したところ、変異体でも系統によってsmall RNAの産出部位の差が認められた。[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. タンパク質間相互作用の可視化手法を用いたチロシンキナーゼアッセイ

タンパク質間相互作用を細胞内の蛍光輝点として検出する手法 Fluoppi (Fluorescent based technology detecting Protein-Protein Interactions)を用いて、チロシンキナーゼのリン酸化チロシンと SH2 ドメインの相互作用を可視化し、チロシンキナーゼ阻害剤の評価系への応用を図った。チロシンキナーゼとして HER2、SH2 として GRB2 を選び、チロシンキナーゼと SH2 ドメインの相互作用を視覚化できるか検討した。HER2 の細胞質(キナーゼ)領域に四量体蛍光タンパク Azami Green を付加し、HEK293T 細胞に発現させると、蛍光は細胞内全体に均一に分布した。GRB2 の SH2 ドメインに多量体形成 PQB1 を付加し、共発現させると蛍光の分布は変化し、輝点が形成された。阻害剤存在下では輝点形成は阻害され、ウエスタンブロットによる解析で、輝点形成の抑制とリン酸化チロシンレベルの低下が相関することが確認された。[深澤秀輔]

Ⅳ. 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

CERT は小胞体で合成されたセラミドをゴルジ体へ運ぶ脂質輸送タンパク質である。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。この抑制には多重リン酸化 SRM と CERT 内の他の領域との相互作用が引き起こすコンフォメーション変化が必要であろうと推測考されている。しかし、当該相互作用領域は未同定であった。CERT 中のコイルドコイル様領域(CCR)は塩基性アミノ酸が片側に並ぶヘリックス構造を形成すると予測される。この度、SRM リン酸化依存性の CERT 機能抑制および CERT の三量体形成に CCR が関わることを明らかにした。[花田賢太郎；後藤麻子

(ウイルス三部)；江川大地、冨重斉生、山地俊之、熊谷圭悟(細胞化学部)]

2. 先天性精神発達遅滞の原因となる常染色体ドミナント遺伝性 *CERT1* 変異の解析

CERT をコードする遺伝子 *CERT1* 上のミスセンス変異が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であることが最近分かってきた。我々は、精神発達遅滞に連関する *CERT1* 変異の数例を解析した結果から、これら変異を持つ CERT は、SRM 多重リン酸化の不全による恒常的活性化、および、細胞内で斑点状に分布するという共通した生化学的･細胞生物学的特徴を示すことを明らかにしていた。この度、国際コンソーシアム研究により、先天性精神発達遅滞と連関する *CERT1* ミスセンス変異50例を解析した。その結果、我々が以前報告していた特徴が確認された。さらに、これら *CERT1* 変異を持つ細胞ではジヒドロ型のスフィンゴミエリンが顕著に増える特徴を新たに見出した。[花田賢太郎；山地俊之(細胞化学部)；Charlotte Gehin, Giovanni D'Angelo (スイス国 Institute of Bioengineering)；Museer A. Lone, Thorsten Hornemann (スイス国チューリッヒ大学)；Winston Lee, Vincenzo A. Gennarino (米国コロンビア大学)]

3. CERT を小胞体―遠位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、その PH ドメインを介してゴルジ体の PI4P と結合しつつ、FFAT モチーフを介して小胞体膜タンパク質 VAP と結合することで、小胞体ーゴルジ体膜接触部位で機能する。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*)を見出し、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昨年度までに示していた。本年度は、C10orf76 依存性に CERT が分布する遠位ゴルジ体にはスフィンゴミエリン合成酵素 SMS1 が局在すること、さらに、その部位の近傍に VAP が高い頻度で分布することを超解像顕微鏡観解析によって明らかにした。これらの結果は、C10orf76―PI4KB 軸依存性に CERT は小胞体―遠位ゴルジ体接触部位にリクルートされることを示している。[水池彩、花田賢太郎；酒井祥太、山地俊之(細胞化学部)；加藤薫(産総研)]

Ⅴ. 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. CERT 阻害剤の立体異性体による抗クラミジア活性

セラミド輸送タンパク質 CERT は、クラミジア感染増殖に必要な宿主因子である。セラミドをスフィンゴミエリンに変換する酵素(SMS)の遺伝子を欠失してもクラミジア感染は成立するが、その際、感染に依存して遺伝子的に未同定の SMS 活性が出現する。一方で、セラミド輸送タンパク質 CERT の阻害剤として、セラミド類似構造を持つ(1*R*,3*S*)-HPA-12 と類似構造を持たない(1*S*,2*R*)-HPCB-5 を我々は開発していた。そして、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るが、CERT 阻害活性がほぼ無い異性体(1*R*,3*R*)-HPA-12 に強いクラミジア増殖抑制活性のあることを昨年度までに見出していた。本年度は、(1*R*,3*R*)-HPA-12 がクラミジア感染依存性 SMS 活性を抑制すること、さらに、本化合物が当該 SMS 活性によってホスホコリン付加物へと代謝されることを明らかにした。これらの結果は、(1*R*,3*R*)-HPA-12 は CERT の機能を阻害せず感染細胞選択的にクラミジア増殖を阻害するという新規機序の抗クラミジア化合物であることを意味している。[花田賢太郎；熊谷圭悟、酒井祥太(細胞化学部)；片岡紀代(感染病理部)；上野雅晴(徳島大学)；小林修(東京大学)]

2. ウイルス感染細胞のアポダイズド位相差顕微鏡解析

高解像度の位相差顕微鏡観察が可能となるアポダイズド位相差顕微鏡システムを導入し、本年度は、日本脳炎ウイルスまたは黄熱ウイルスを感染させた Vero 細胞を経時的にアポダイズド位相差顕微鏡観察し、各ウイルスに特徴的な細胞内構造変化を予備的に見出した。[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)]

3. アポダイズド位相差像におけるオルガネラの同定と挙動観察

細胞内構造を高解像度で観察することができるようにアポダイズド位相差顕微鏡システムの細部の条件まで検討し、最適化した。その結果、本システムを用いた Vero 細胞の無染色ライブ観察において、Z 軸方向の構造が込み入っていない領域であれば、ミトコンドリア、脂肪滴、エンドソーム、小胞体の挙動をそれぞれのオルガネラ

を区別しながら同時観察できるレベルにまで到達した。[花田賢太郎；島﨑健太朗、(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)]

Ⅵ. 感染症対策に資する培養宿主細胞の改良･開発研究

1. 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細胞の樹立

昨年度に引き続き、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)を得る作業を継続した。そして、種々の性状解析の結果から、YFV感染細胞におけるゲノム複製に疑似した事象を持つレプリコン細胞の樹立に成功した。[花田賢太郎；齊藤恭子、島﨑健太朗、中村優子、深澤征義(細胞化学部)；鈴木亮介(ウイルス二部)；高崎智彦(神奈川県衛生研究所)；加藤薫(産業技術総合研究所)]

Ⅶ. 生物学的製剤等の品質管理に関する研究

1. 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へのリスク評価に基づく一部ロット試験の導入に向けて、リスク評価シートを見直し、過去のリスク評価結果を考慮した上で直近(令和4年9月末まで)の実績等に基づき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。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)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。そこで、エンドトキシン試験を認定対象の試験として(公財)日本適合性認定協会に認定のための審査を依頼し、第一段階審査までが完了した。認定取得の過程で見いだされた課題等への取組みは、品質システムの強化と向上にも資すると期待できる。[石井孝司、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；高橋宜聖、寺原和孝 、道坂瑛(治療薬･ワクチン開発研究センター)、草柳秀雄(総務部)]

3)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自動的にウエルとその中心を認識し、沈降輪部にノイズを含む画像から有効な直径を選択し計測できるシステムの試作を完了した。[鈴木貢、石井孝司; 嶋崎典子、原田勇一(ウイルス三部)]

2. 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)］

3. SARS-CoV-2 RNA国内参照パネルの制定に対する統計解析支援

感染研を含む計4施設が参加した核酸増幅検査用SARS-CoV-2 RNA国内参照パネル(変異株5種類)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、核酸増幅検査用SARS-CoV-2 RNA国内参照品(一般用)に対する相対評価により単位(参考値)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(次世代生物学的製剤研究センター)］

4. 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。また、おたふくかぜワクチンの有効性を高めるために、新規の接種ルートを検討した。その結果、新規ルートでTmj株を接種したカニクイザルでは、従来の皮下接種群に比べて中和抗体価では有意差は無いものの若干低いにもかかわらず、攻撃後の抗原陽性細胞増加率は皮下接種群よりも更に低く、ワクチンの有効性が向上していることが示唆された。［木所稔、湯浅磨里、石井孝司；網康至(安全実験管理部)、村野けい子、加藤文博(ウイルス第三部)、須崎百合子(安全実験管理部)］

5. 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。生物基で定められている試験項目について製剤間の比較を行ったところ、特性や製法が類似している製剤であっても、一定程度のバラツキが一部の製剤(群)で認められた。また、現在の科学的知見を踏まえると、今後も必須要件として維持する必要性に疑義がある試験項目も存在した。さらに、一部の製剤について欧州薬局方で設定されている試験との比較を行った結果、試験項目や試験方法に差異が認められた。日本薬局方に収載されている試験法の中で生物基の試験法と類似している試験法について比較を行ったところ、生物基と日本薬局方との間で細かな差異や齟齬が認められたほか、用字用語、表記法等の不統一が見いだされた。また、長年にわたって製剤の均一性を確認する重要な試験として生物基に設定されていた異常毒性否定試験の必要性について検討を行い、国際調和の観点から、生物基から削除する方針を提案し、検定検査業務委員会で審議、承認された。［石井孝司、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;深澤征義、齋藤恭子(細胞化学部)、浜口功、倉光球(次世代生物学的製剤研究センター)］

Ⅷ. 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質に高頻度に見出されるドメインを指標として、放線菌および真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98,607回の利用があり、前年度より13%増加した。［石川淳］

Ⅸ. 国内で流行するムンプスウイルスの分子系統学的解析に関する研究

1. 広域かつ長期間にわたる国内流行株の分子系統学的解析

全国の地方衛生研究所および病院(25道府県)との共同研究により1986年から2017年までに国内で流行したムンプスウイルス1064株についてSH遺伝子の塩基配列を決定し系統解析を行った。またその一部の株については次世代シーケンサを用いて全ゲノム配列を決定し、より精度の高い系統解析を行った。SH遺伝子に基づく系統解析の結果、国内では、6種類(B,F,G,H, J, L)の遺伝子型が検出され、80年代まではB、90年代はBとJ、2000年代にはGと、1980年代以降はほぼ10年間隔で遺伝子型の大きな入れ替わりが起きており、2000年以降はGによる寡占的な流行が現在まで継続していることが明らかとなった。遺伝子型Gの国内流行株は単一の系統ではなく、全ゲノム配列情報に基づく系統解析の結果では5つの系統に分類された。また、国内で分離された遺伝子型JとLはいずれも海外で報告された分離株とは系統を異にしており、その由来については不明である。国内におけるこれだけ広域かつ長期にわたるムンプスウイルス流行株の系統解析は初めての報告となる。[木所稔;村野けい子、加藤文博、加藤大志、竹田誠(ウイルス第三部)]

X. SARS CoV-2の変異進化に関する研究

１．ワクチン接種者血清からのエスケープ抗原変異SARS CoV-2の解析

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS CoV-2)は2019年からCOVID-19パンデミックを引き起こしており、2022年5月末時点で5億人以上の感染者と600万人以上の死亡者を占めている。SARS CoV-2に対するワクチンは、重症化、入院、死亡から身を守るための強力な対策となる。ヒトの間で感染が拡大し続け、抗原変異したウイルスが出現している。変異ウイルスがどのようにして出現し、パンデミックを継続させているのか、解明すべき重要な課題である。本研究では、中和試験を実施している過程で、偶然ワクチン接種を受けたヒトの血清から変異ウイルスを発見し、その抗原性及び遺伝子配列を解析した。抗原性に変化は認められたが大きな変化ではなかった。一方、Sタンパクの NTDと呼ばれるドメインに9アミノ酸残基の欠損が認められた。この欠損は野外株にも認められ、ウイルスが漸進的に変異して抗原性を変化させる機構のひとつになり得る可能性があることが分かった。[板村繁之、嶋崎典子(ウイルス第三部);藤崎誠一郎、浜本いつき、浅沼秀樹、長谷川秀樹(インフルエンザ･呼吸系ウイルス研究センター)]

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(下記参照)。[作道隆、水池彩、深澤秀輔、前山順一、藤本浩文、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　38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(オンデマンドで実施)

対象者	受講者数	備　考
新規者	10	
継続者	132	
合　計	142	

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

2. 外国語講習会

実施されず

3. 特別講習会(オンデマンドで実施)

戸山TBS、防災センター、排水設備担当業者 等	29	
村山TBS、警備室 等	35	
合　計	64	

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。[作道隆、藤本浩文、深澤秀輔、水池彩、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	1394.424	20.350	14.500
^{14}C	115.541	1.850	2.271

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
^{14}C	32.860	18.500	33.230

保管量下限数量比合計 1.8

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4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 17件、修正 2件、改訂 78件、廃止 21件、有効SOP数 583通。検査SOP:新規作成3件、修正 0件、改訂 4件、廃止 1件、有効SOP数 59通。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、湯浅磨里、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、湯浅磨里、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4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58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、湯浅磨里、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. 検定･検査に係る変更管理に関する確認業務

「検定･検査に係る変更管理に関する手順書」に従い、担当部署から提出された「変更申請書」(2件)、「変更実施後の評価報告書」(4件)を確認し、コメントを提出した。[石井孝司、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、内田孝子]

4. 検定･検査に係る逸脱管理に関する確認業務

「検定･検査に係る逸脱管理に関する手順書」に従い、担当部署から提出された「逸脱発生報告書、逸脱レベル評価等報告書」(3件)、「逸脱処理完了報告書」(2件)を確認し、コメントを提出した。[石井孝司、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、内田孝子]

5. 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4年10月11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、湯浅磨里、内田孝子]

6. 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4年11月17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4年12月20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、湯浅磨里；草柳秀雄、安藤逸人(総務部)他]

7. 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、湯浅磨里；富樫祐子(総務部)、石井孝司]

8. 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、湯浅磨里、内田孝子、石井孝司]

9. 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、湯浅磨里、落合雅樹、石井孝司]

10. 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、および継続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]

11. 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20版案、第21版案を作成するのに協力し、それぞれ令和4年6月1日、令和5年3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、湯浅磨里、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･検査業務に係る変更管理に関する手順書」第3版案、「検定･検査業務に係る逸脱管理に関する手順書」第4版案、「検定･検査業務に係る苦情等の処理に関する手順書」第4版案、「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」第8版案、「検定･検査の実施に関わる標準作業手順書(検定等SOP)の取扱要領」第5版案、「製造･試験記録等要約書の審査に関する実施要綱」第5版案、「SLP様式作成及び変更に係る手順書」第5版案、第6版案及び「ワクチン類のSLP様式作成指針」第4版案、第5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、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、石井孝司]

12. 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。令和5年度以降の管理体制については、標準品保管室を利用している部･センターの代表者よりなるワーキンググループにおいて検討することが、検定検査業務委

員会にて決定された。[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]

13. 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が中心となって開発した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ダッシュボードの改良を進めた。[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、森田優、石井孝司；神谷元、新井智、森野紗衣子、高梨さやか、三輪晴奈、柴村美帆、奥山舞、鈴木基(感染症疫学センター)]

14. 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、湯浅磨里；富樫祐子(総務部)、中川尚志、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、湯浅磨里、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、湯浅磨里、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、湯浅磨里、石井孝司；草柳秀雄、加藤邦司(総務部)]

5. 検定コンピュータシステムの更新

政府方針に従いクラウドを基盤としたWebアプリケーション化及び国家検定への常時並行検定の導入に対応するための機能追加等の向上を図った新システムを構築するため、システム開発業者と定例会議を開催し、システム設計、開発の進捗状況等について情報共有及び調整を行った。令和5年3月末にシステム切り替えを行い、新システムの運用を開始した。[落合雅樹、藤田賢太郎、湯浅磨里、中川尚志;安藤逸人、富樫祐子(総務部)、鈴木貢;検定検査コンピュータ小委員会]

信頼性保証に係る国際協力関係業務

I. 国際会議参加

1. 第75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4年4月、Web)[石井孝司、落合雅樹;浜口功(次世代生物学的製剤研究センター)、高橋宜聖(治療薬･ワクチン開発研究センター)]

2. 第11回Meeting of the Western Pacific Regional Alliance of NRAs for Medical Products: Focus on Regulatory Preparedness during Public Health Emergencies(令和4年8～9月、Web)[石井孝司、落合雅樹;松岡隆介(国際協力室)、脇田隆字(所長)]

3. 第7回 WPR-NCLワークショップ韓国医薬品食品安全庁主催(令和4年9月、Web)[落合雅樹、石井孝司、湯浅磨里;倉光球、水上拓郎、浜口功(次世代生物学的製剤研究センター)]

4. 第76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4年10月、Web)[石井孝司、落合雅樹;浜口功(次世代生物学的製剤研究センター)、高橋宜聖(治療薬･ワクチン開発研究センター)]

5. 第77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5年3月、Web)[石井孝司、落合雅樹;浜口功(次世代生物学的製剤研究センター)、高橋宜聖(治療薬･ワクチン開発研究センター)]

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、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 4 年度の登録件数は、ユーザ登録 398 件、ホスト登録 1,281 件、その他の登録処理 1,187 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4年5月31日	106
2	令和4年7月28日	14
3	令和4年9月28日	15
4	令和4年11月25日	24
5	令和5年1月26日	18
6	令和5年3月27日	11
	合 計	188

II. 今年度の活動内容

令和 4 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、氏原正敏、金井英統(総務部)]

1. Microsoft 365 の令和 4 年度からの所内全体での本格的な導入を行った。そして端末の外部ネットワークでの利用時のセキ

ュリティ向上に向けて、Microsoft Intune の導入のための概念実証を行った。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)

2. 各種の申請をウェブ上で行うためのオンライン申請システムを構築した。
3. NISC(内閣セキュリティセンター)による NIH-NET のマネジメント監査に対応した。

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（令和5年2月8日)を受講した。[藤本浩文]

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4年11月30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。[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)]

3. 戸山庁舎の安全連絡協議会(第59回令和4年9月28日、第60回令和5年3月15日)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、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25回令和4年12月19日、第26回令和5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、前山順一]

5. 国立健康･栄養研究所の移転に伴い、管理区域と関係書類の整理を行なった。[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)]

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、1 機関(国外:0 機関、国内:1 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、湯浅磨里、内田孝子；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。[水池彩、作道隆、藤本浩文、深澤秀輔、花田賢太郎、石井孝司]

発 表 業 績 一 覧

I. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) 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). Doi: 10.3390/ijms23074025
2) Konan K, Ogbamikael SA, Yager E, Yamaji T, Cerone J, Monaco-Brown M, Barroso M, Hanada K. Modulation of Zika virus replication via glucosylceramide synthase and glycosphingolipids, Virology, 572, 17-27 (2022). Doi: 10.1016/j.virol.2022.03.014
3) Hanada K. Dysregulation of a lipid transfer protein linked to brain disorders, LIPID NEWS, ASBMB TODAY, April 12, 2022 (2022). (invited news article, non-peer-reviewed) Open access: https://www.asbmb.org/asbmb-today/science/041222/dysregulation-of-a-lipid-transfer-protein-linked-t
4) Kobayashi J, Arita M, Sakai S, Kojima H, Senda M, Senda T, Hanada K, Kato R. Ligand recognition by the lipid transfer domain of human OSBP is important for enterovirus replication, ACS Infect Dis, 8, 1161–1170 (2022) (M.A., R. K. are co-correspondence authors) Doi:10.1021/acsinfecdis.2c00108
5) Goto A, Sakai S, Mizuike A, Yamaji T, Hanada K. Compartmentalization of casein kinase 1 γ CSNK1G controls the intracellular trafficking of ceramide, iScience, 15, article 104624 (2022) Open access: https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104624.

6) Goto A, Egawa D, Tomishige N, Yamaji T, Kumagai K, Hanada K. Involvement of a cluster of basic amino acids in phosphorylation-dependent functional repression of the ceramide transport protein CERT, Int J Mol Sci, 23, article 8576 (2022) (A.G. and D.E. are co-first authors, N.T. and K.H. are co-correspondence authors) Open access: https://doi.org/10.3390/ijms23158576

7) Saito K, Shimasaki K, Fukasawa M, Suzuki R, Okemoto-Nakamura Y, Katoh K, Takasaki T, Hanada K. Establishment of Vero cell lines persistently harboring a yellow fever virus 17D subgenomic replicon, Virus Res, 322, article 198935 (2022) doi: 10.1016/j.virusres. 2022.198935

8) Mori Y, Sakata M, Sakai S, Okamoto T, Nakatsu Y, Taguwa S, Otsuki N, Maeda Y, Hanada K, Matsuura Y, Takeda M. Membrane sphingomyelin in host cells is essential for nucleocapsid penetration into the cytoplasm after hemifusion during rubella virus entry, mBio, 13, e01698-22 (2022) Open access: https://doi.org/10.1128/mbio.01698-22

9) Shirasago Y, Fukazawa H, Nagase S, Shimizu Y, Wakita T, Suzuki T, Tani H, Kondoh M, Kuroda T, Yasuda S, Sato Y, Hanada K, Fukasawa M. A single mutation in the E2 glycoprotein of hepatitis C virus broadens the claudin specificity for its infection, Sci Rep, 12, article 20243 (2022) Open access: https://doi.org/10.1038/s41598-022-23824-3

10) Kumagai K, Sakai S, Ueno M, Kataoka M, Kobayashi S, Hanada K. Chlamydial infection-dependent synthesis of sphingomyelin as a novel anti-chlamydial target of ceramide-mimetic compounds, Int J Mol Sci, 23, article 14697 (2022)（K.K. and K.H. are co-correspondence authors）Open access: https://doi.org/10.3390/ijms232314697.

11) Fujimoto H, Ikuta T, Koike A, Koike M. Acetylation of the nuclear localization signal in Ku70 diminishes the interaction with importin-α. Biochem Biophys Rep. 33:101418 , 2023

12) Okuyama M., Morino S., Tanaka K., Nakamura-Miwa H., Takanashi S., Arai S., Ochiai M., Ishii K., Suzuki M., Oka A., Morio T. and Tanaka-Taya K. Vasovagal reactions after COVID-19 vaccination in Japan. Vaccine 40: 5997-6000 (2022) doi: 10.1016/j.vaccine.2022.08.056

13) 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 4922-4928 (2022) doi: 10.1016/j.vaccine.2022.05.055

14) Kidokoro M, Shiino T, Yamaguchi T, Nariai E, Kodama H, Nakata K, Sano T, Gotou K, Kisu T, Maruyama T, Kuba Y, Sakata W, Higashi T, Kiyota N, Sakai T, Yahiro S, Nagita A, Watanabe K, Hirokawa C, Hamabata H, Fujii Y, Yamamoto M, Yokoi H, Sakamoto M, Saito H, Shibata C, Inada M, Fujitani M, Minagawa H, Ito M, Shima A, Murano K, Katoh H, Kato F, Takeda M, Suga S; Surveillance Team for Mumps Virus in Japan. Nationwide and long-term molecular epidemiologic studies of mumps viruses that circulated in Japan between 1986 and 2017.Front Microbiol. 2022 Oct 28;13:728831. doi: 10.3389/fmicb.2022.728831. eCollection 2022.

15) Suzuki F, Maeyama J, Kubota A, Nishimune A, Horiguchi S, Takii T, Urasaki Y, Shimada I, Iho S, Effect of cigarette smoke on mucosal vaccine response with activation of plasmacytoid dendritic cells: The outcomes of in vivo and in vitro experiments Vaccine 2023 Feb 17;41(8):1447-1456.

16) Yamamoto T, McFarland C, Ly L, McMurray D N, Haga S., Yamazaki T., Maeyama J, Ami Y, Suzaki Y, Honda I, Seki M, Hayashi D, Goto Y and Yamamoto S, Immunological characteristics of two subpopulations from BCG Tokyo 172 with different RD16 regions in a Guinea pig model of pulmonary tuberculosis. In :Takii T, Maeyama J, Yamamoto S, editors. BCG 2nd ed –TB vaccine- Application against tuberculosis and other diseases, 2022/8/31 Tokyo JATA, 112-127, ISBN: 9784874513224.

17) Maeyama J, Administration methods of BCG vaccine and adjuvants, In :Takii T, Maeyama J, Yamamoto S, editors. BCG 2nd ed –TB vaccine- Application against other diseases, 2022/8/31 Tokyo JATA, 267─275, ISBN: 978487451322

18) Sugiyama R., Takahara O., Yahata Y., Kanou K., Nagashima M., Kiyohara T. Li T.-C., Arima Y., Shinomiya H., Ishii K., Muramatsu

M. and Suzuki R. Nationwide epidemiologic and genetic sureveillance of hepatitis E in Japan, 2014-2021. Journal of Medical Virology 95: e28886 (2023) doi: 10.1002/jmv.28886

19) Yamani L.N., Utsumi T., Doan Y.H., Fujii Y., Dinana Z., Wahyumi R.M., Gunawan E., Soegijanto S., Athiyyah A.F., Sudarmo S.M., Ranuh R.G., Darma A., Soetjipto, Juniastuti, Bawono R.G., Matsui C., Deng L., Abe T., Shimizu H., Ishii K., Katayama K., Lusida M.I. and Shoji I. Complete genome analysis of G12p[8] rotavirus strains from hospitalized children in Surabaya, Indonesia, 2017-2018. Journal of Medical Virology, 95: e28485 (2023) doi: 10.1002/jmv.28485

20) Kiyohara T., Ishii K., Satake M., Matsubayashi K., Suzuki R., Sugiyama R., Sunagawa T. and Muramatsu M. Seroepidemiology of hepatitis A infection in Japan: an area of very low endemicity. Microbiology and Immunology, 67: 14-21 (2023) doi: 10.1111/1348-0421.13035

21) Shiota T., Matsuda M., Zheng X., Nagata N., Ishii K., Suzuki R., Muramatsu M., Takimoto K., Hanaki K., Lemon S., McGivern D. and Hirai-Yuki A. Macrophage depletion reactivates fecal virus shedding following resolution of acute hepatitis A in *Ifnar1*$^{-/-}$ mice. Journal of Virology, 96: e0149622 (2022) doi: 10.1128/jvi.01496-22

22) Ishigaki H., Yasui F., Nakayama M., Endo A., Yamamoto N., Yamaji K., Nguyen C.T., Kitagawa Y., Sanada T., Honda T., Munakata T., Higa M., Yohama S., Kono R., Takagi A., Matsumoto Y., Koseki A., Hayashi K., Shiohara M., Ishii K., Saeki Y., Itoh Y. and Kohara M. An attenuated vaccinia vaccine encoding the SARS-CoV-2 spike protein elicits broad and durable immune responses, and protects cynomolgus macaques and human ACE2 transgenic mice from SARS -CoV-2 and its variants. Frontiers in Microbiology, 13: 967019 (2022) doi: 10.3389/fmicb.2202.967019

23) Washizaki A., Murayama A., Murata M., Kiyohara T., Yato K., Yamada N., Aly H., Tanaka T., Moriishi K., Nishitsuji H., Shimotohno K., Goh Y., Ishii K., Yotsuyanagi H., Muramatsu M., Ishii K., Takahashi Y. Suzuki R., Akari H. and Kato T. Neutrarization of hepatitis B virus with vaccine-escape mutations by antibodies induced by novel hepatitis B vaccine with large-HBs antigen. Nature Communications 13: 5207 (2022) doi: 10.1038/s41467-022-32910-z

24) Nomura Y., Noda K., Ohhashi Y., Okuda S., Matsumoto J., Nakano T., Tsuchida N., Ishii K., Hayashi K., Iiyama T., Onodera H., Ishii K., Shikano M. and Okabe N. Proposal for the revision of guidelines for clinical trials of vaccines to prevent infectious diseases in Japan. Vaccine 40: 6295-6304 (2022) doi: 10.1016/j.vaccine.2022.09.036

25) 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) doi: 10.1016/j.vaccine.2022.03.043

2. 和文発表

1) 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: 26-31 (2022)

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会等

1) Hanada, K.: How does lipid transport between organelles in the cell occur, and how is it regulated? A lesson from the ceramide transport protein CERT, Centenary Institute Tuesday Seminar, the University of Sydney, May 3, 2022. (Invited oral lecture at WEB)

2. 国内学会等

1) 後藤麻子、酒井祥太、水池彩、山地俊之、花田賢太郎:カゼインキナーゼ 1γ の C 末端脂質修飾に依存した細胞内局在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を制御する、第 64 回日本脂質生化学会, 2022.6.23-24, 東京（口頭）

2) 後藤麻子、酒井祥太、水池彩、山地俊之、花田賢太郎:Casein kinase 1γ の分布区画化が小胞体―ゴルジ体間セラミド輸送を制御する、第 15 回セラミド研究会学術集会・第 16 回スフィンゴテラピー研究会合同年会、2022.10.19-21,札幌（口頭）

3) 小松谷啓介、菊池紀仁、小倉潔、川島育夫、酒井祥太、深澤征義 、花田賢太郎、長田直樹、種子島幸祐、原孝彦、笠原浩二:

SARS-CoV-2 の脂質ラフトを介した細胞侵入機構の解明、第 15 回セラミド研究会学術集会・第 16 回スフィンゴテラピー研究会合同年会、2022.10.19-21,札幌(口頭)

4) 北谷和之、小木曽悠里、山澤龍治、伊藤潔、松田将也、山地俊之、花田賢太郎、坂本 渉、Daniel Canals、Yusuf A. Hannun、奈邉 健:極長鎖セラミド依存的なネクロプトーシスの誘導、第 15 回セラミド研究会学術集会・第 16 回スフィンゴテラピー研究会合同年会、2022.10.19-21,札幌(口頭)

5) 水池彩、酒井祥太、加藤薫、山地俊之、花田賢太郎: C10orf76―PI4KB 軸によって遠位ゴルジ体への CERT 依存性セラミド輸送が組織化される、第 65 回日本生化学会大会, 2022.11.9-11, 名古屋(ポスター)

6) 島﨑健太朗、熊谷圭悟、酒井祥太、山地俊之 、花田賢太郎: 高浸透圧ストレスにより誘導されるリン酸化を介したセラミド輸送タンパク質 CERT の小胞体への局在化亢進に関する解析、第 65 回日本生化学会大会, 2022.11.9-11, 名古屋(ポスター及び口頭)

7) 小松谷啓介、菊池紀仁、小倉潔、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 の脂質ラフトを介した細胞内取り込み、第 65 回日本生化学会大会, 2022.11.9-11, 名古屋(ポスター及び口頭)

8) 齊藤恭子、佐久間智理、山地俊之、花田賢太郎:Vero 細胞ゲノムにコードされるサル内在性レトロウイルスの特性解析、第 69 回日本ウイルス学会,2022.11.13-15,長崎(ポスター)

9) 花田賢太郎:SARS CoV-2 mRNA/LNP ワクチンの製造と品質情報について日本薬学会関東支部会、第 47 回学術講演会「COVID-19 の予防薬、治療薬の開発～基礎から臨床まで～」、2022.11.26, 東京(口頭、招待講演)

10) 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の場の多様性、第 45 回日本分子生物学会年会, 2022.11.30-12.2, 千葉(ポスター)

11) 佐々木桂奈江、櫻井香里、養王田正文、山地俊之、花田賢太郎、吉田秀郎、甲賀大輔:電子顕微鏡新技術を駆使したゴルジ体ストレス及び細胞死の解析、第 45 回日本分子生物学会年会, 2022.11.30-12.2, 千葉(ポスター)

12) 藤井汐美、児玉高志、杉木俊彦、花田賢太郎、藤原敏道、児嶋長次郎:セラミド結合能を有する CERT START ドメインの凝集とその抑制、日本化学会第 103 春季年会(2023)、2022.3.22-25、千葉(ポスター)

13) 水上智晴、白砂圭崇、深澤秀輔、長瀬翔太朗、清水芳実、脇田隆宇、鈴木哲朗、谷英樹、近藤昌夫、黒田拓也、安田智、佐藤陽治、花田賢太郎、深澤征義:iPS 細胞に感染できる C 型肝炎ウイルス亜株の分離と性状解析、第 143 回日本薬学会年会、2023.3.25-28、札幌(ポスター)

14) 齊藤恭子、島﨑健太朗、深澤征義、鈴木 亮介、中村(桶本)優子、加藤薫、高崎智彦、花田賢太郎:黄熱ウイルス 17D 株サブゲノミックレプリコンを 5 続的に保持する Vero 細胞の特性解析、第 143 回日本薬学会年会、2023.3.25-28、札幌(ポスター)

15) 前山順一、鈴木史子、久保田あゆみ、西宗敦史、堀口里美、瀧井猛将、 浦崎芳正、伊保澄子 形質細胞様樹状細胞活性化アジュバントを取り入れた粘膜ワクチンの反応性に及ほす喫煙の影響:第 26 回日本ワクチン学会学術大会、2022.11.26-27、高松

16) 木所稔、村野けい子、網康至、加藤文博、加藤大志、菅秀:国産おたふくかぜワクチンにおける無菌性髄膜炎発症機構の解明とワクチンの改良、第 69 回日本ウイルス学会学術集会、2022.11.13-15、長崎(口頭)

17) 板村繁之、藤崎誠一郎、嶋崎典子、浜本いつき、浅沼秀樹、長谷川秀樹:ワクチン接種者血清からのエスケープ抗原変異 SARS CoV-2 の解析、第 69 回日本ウイルス学会学術集会、2022.11.13-15、長崎(口頭)

18) 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を用いた HEV 増殖阻害薬の探索、第 69 回日本ウイルス学会学術集会、2022.11.13-15、長崎(ポスター)

19) 深澤秀輔:ヒト培養細胞で発現させた大腸菌チロシンキナーゼの解析、第 143 回日本薬学会年会、2023.3.25-28、札幌

20) Islam A. Abdelhakim, Naoko Kito, Sachiko Masuda, Ken Shirasu, Jun Ishikawa and Shunji Takahashi: Identification of elasnin derivatives by expression of regulatory gene. 第 36 回日本放線菌学会大会、2022.9.14-16、福井

１３．安全実験管理部

部長　　花木　賢一

概　要

当部は 7 室から成り、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行っている。各室の業務と室員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リスク管理に関する規則、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、戸山庁舎の封じ込め（BSL-3/ABSL-3）施設の管理運営並びに各部・センターの BSL-2 実験室の安全キャビネットの定期点検の調整等を行っている。室員は河合室長、伊木主任研究官、三木祥治研究員、再任用職員である澤邉主任研究官、棚林主任研究官、木村主任研究官、非常勤職である渡邉研究員と Posadas 研究員である。

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 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野口章主任研究官（前獣医科学部）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（ポリオウイルス基幹施設、ABSL-3 実験室を含む）と高度封じ込め（BSL-4/ABSL-4）施設の管理運営並びに各部・センターの 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。室員は原田主任研究官、有海康雄主任研究官（令和 4 年 4 月 1 日採用、令和 5 年 2 月 28 日退職）、村上悠二研究員である。

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 ABSL-3 及び 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、酒井宏治主任研究官（令和 4 年 12 月 1 日付で獣医科学部より異動）、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（昆虫医科学部併任）、芳田剛主任研究官（エイズ研究センター併任）、邱永晋主任研究官（令和 4 年 6 月 1 日採用;ウイルス第一部併任）、杉元聡子研究員（ウイルス第三部併任）、平賀孔研究員（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。室員は堀田室長（獣医科学部併任）、鳥越祥太研究員（令和 4 年 4 月 1 日採用;ハンセン病研究センター感染制御部併任）、大濵侑季研究員（令和 4 年 11 月 1 日採用;細菌第一部併任）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。室員は高木主任研究官、武田主任研究官、奥村主任研究官である。

業　績

調査・研究

Ⅰ．病原体の生残性、消毒及び不活化に関する研究

1. エムポックス（サル痘）ウイルスの生残性及び消毒剤による不活化効果の検討

2022 年に世界的アウトブレイクを起こしたエムポックスの原因ウイルス（MpoxV）について、これまで生残性や消毒剤による不活化効果に関する詳細について報告はなかった。そこで、MpoxV の生残性について 2022 年より流行している国内分離株（TK006 株）、それ以前に分離された Liberia 株と Zr599 株を用いて検討した。それぞれのウイルス株をプラスチック、不織布、紙、金属上に接種して生残性を経時的に解析した結果、いずれの株もプラスチック上でのみ解析開始 24 時間後までウイルスの生残性が確認された。一方、その他の素材上のウイルスの生残性は 24 時間未満であった。次に、液相及び固相での MpoxV に対する消毒剤の不活化効果を検討した。その結果、80%エタノール、50%イソプロパノール、2%次亜塩素酸ナトリウム、2%クエン酸ナトリウム入り酸性洗剤が、いずれのウイルス株に対しても十分な不活化効果を示した。［三木祥治、河合康洋］

2. 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）変異株における塩素感受性変化に関する研究

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行初期に、いわゆる prototype としての Wuhan 株を用いた各種化学製剤の不活性化効果を検討したが、度重なる変異を経て、化学製剤に対する感受性も変えているかについて塩素剤（NaClO）を基準として検証した。現行の流行株である BA.5 とそれ以前に分岐した BA.2 を用いて、NaClO と電解次亜水に対する不活性化効果を調べた結果、100ppm の NaClO と有効塩素 50ppm の電解次亜水（pH6-7）に対し、反応 20 秒で検出限界以下となった。この劇的な感受性変化がどの時期の変異株から認められるかを引き続き検討する。［高木弘隆］

3. 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

界面活性剤 A：0.1% 直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、B：0.0125%ヘキサデシルピリジニウムクロリド、C：0.05% 塩化ベンゼトニウム、及び D：0.05%ドミフェン臭化物について、SARS-CoV-2 への消毒効果が報告されている濃度及び時間を変化（各々1～10 倍）させて季節性インフルエンザウイルス［A（H1N1）型、A（H3N2）型及び B 型］を処理し、不活化効果を検討した。A は濃度や時間に関係なく A（H1N1）型と B 型に対して 10^6 $TCID_{50}$ 程度、A（H3N2）型に対して 10^5 $TCID_{50}$ 程度の減少が確認され、処理時間を 0.5 倍に短縮しても効果は維持された。B～D は 10 倍の処理時間でも最大で 10^2 $TCID_{50}$ 程度の減少に留まった。しかし、10 倍濃度で処理することにより B は B 型に対して 10^5 $TCID_{50}$ 程度、C は A（H1N1）型に対して 10^6 $TCID_{50}$ 程度、B 型に対して 10^4 $TCID_{50}$ 程度、D はすべての型に対して 10^4 $TCID_{50}$ 程度の減少が確認された。［伊木繁雄、髙木弘隆、花木賢一］

4. 重力置換式オートクレーブの滅菌効率に関する研究

重力置換式オートクレーブを用いた汚物滅菌において汎用される、筒型滅菌缶の中にオートクレーブバッグをセットする方法における効率よい滅菌条件について、オートクレーブバッグのセットの仕方［条件①：滅菌缶の蓋を閉めるまたは条件②：オートクレーブバッグの口を付属のワイヤーで軽く縛る（いずれも密閉しない）］及び滅菌缶内やオートクレーブバッグ内への水の添加の有無で検証した。被滅菌物には 50mL プラスチック製遠心管（キャップは開放）及びニトリル製グローブ（二枚重ねて丸めた状態）を、検証にはバイオロジカルインジケーターとケミカルインジケーターを使用した。その結果、いずれのセットの仕方でも水の添加がなければ 121℃,20 分設定で滅菌されることはなかったが、温度を 132℃に設定した場合、あるいは時間を 80 分（条件①）または 60 分（条件②）に設定することで滅菌された。また、条件②を選択して滅菌缶とオートクレーブバッグの両方に少量の水を加えることにより、50mL 遠心管は 121℃,20 分処理での滅菌が達成された。一方、ニトリル製グローブは同条件で滅菌されず、処理時間を 40 分に延長することで滅菌された。［伊木繁雄、三木祥治、村上悠二］

Ⅱ．バイオリスク管理に関する研究

1. 病原体取扱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とバイオセキュリティ対策（＝バイオリスク管理）を要求する BSL-4 施設を対象として、実践的なバイオリスク管理の方策を検討する。さらに、得られた知見を基に BSL-3、BSL-2 を含めた病原体取扱施設全般に応用できるバイオリスク管理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、三木祥治、村上悠二、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と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. 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」を公表したが、全国的な取り組みは行われていない。そのため、2021 年 12 月に公表された Global Health Security (GHS) Index において、日本の DURC への取り組みに対する評価は 0 であった。この評価は国の施策に対する評価であるが、研究者レベルでも DURC に対する認識が低く、意識を高める必要がある。そのためには教育教材が必要で、本研究では DURC 問題に対して先進的に取り組む国々について文献等を調査して整理し、また、DURC が指摘されている学術論文を調査し、それらを紹介する動画教材を制作する。なお、教材の視聴対象は、令和 5 年度に開催するバイオリスク講習会（継続者向け）の受講義務がある所内外約 600 名の研究者を想定している。［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た。ボツリヌス抗毒素力価試験において、マウス背部皮下にデータロガーを埋め込み、毒素接種後経時的に体温と運動量の変化を測定した。10 LD_{50} の毒素を接種したマウスは接種後 5 時間前後から 6℃以上の急速な体温低下と著しい運動量の減少を示した。今後は、接種から死亡までの時間が異なる様々な接種濃度における体温変化について情報を得るとともに、データロガーにより測定された体温と非接触型体温計により測定された体温との相関を確認する予定である。［田原口元子、岩城正昭、網康至、米満研三、滝本一広、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。そこで、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* 保菌状況の調査を継続して行っている。令和 4 年度は 1961 年以降に感染研へ搬入された 384 頭のカニクイザルの保存血清について、ジフテリア毒素に対する抗毒素価を測定した（本年報細菌第二部の項を参照）。［米満研三、網康至、須崎百合子、岩城正昭、結城明香；木村美幸、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

ムンプスウイルス野外株である大館株 10^6PFU を約7歳齢のカニクイザルに経鼻接種すると、感染後約 2 週に末梢血中にウイルス感染細胞が認められ、また、血中アミラーゼあるいはリパーゼが上昇し、病原性を示すことがわかっている。今後のワクチンによる感染防御試験に用いる約 3 歳齢のカニクイザル 3 頭について同様の実験を行い、接種動物のムンプスウイルスに対する感受性の年齢依存性について検討を行った。接種した 3 頭のカニクイザルではウイルス血症は観察されず、観察期間中の血清中アミラーゼとリパーゼの変動は観察されなかった。この結果から、カニクイザルのムンプスウイルスに対する感受性が年齢依存性であ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（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） 肝臓に長期間持続するウイルス RNA に関する研究

A 型肝炎は典型的な急性ウイルス性肝炎である。多くは一過性で数か月以内に寛解するが、患者の 20%で糞便中へのウイルス排出の再開を伴う症状の再燃が報告されている。HAV に対する肝臓での免疫応答や肝臓からのウイルス排除機構は大部分が不明である。そこで、マウスモデルを用いて、急性肝炎の終息後も肝臓で長期間維持されるウイルス RNA の実態とそれを制御する免疫細胞について調べた。その結果、急性期を過ぎて肝炎とウイルス排出が消失した後も肝細胞内でウイルス RNA が複製し続け、この感染後期のウイルス制御には $CD4^+$や $CD8^+$T 細胞ではなくマクロファージが必須であることが明らかになった。［結城明香、滝本一広、花木賢一；塩田智之、松田麻未、鄭シン、鈴木亮介、村松正道（ウイルス第二部）；石井孝司（品質保証・管理部）；永田典代（感染病理部）］

（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。その一として A 型肝炎の治療用ヒトモノクロ―ナル抗体について、マウスモデルを用いて評価している。急性肝炎の開始時あるいはピーク時に候補抗体を投与し、抗ウイルス効果および肝炎抑制効果を比較した結果、開始時に投与することでより強力な効果が得られることが明らかになった。また、定常領域をマウス型とする抗体（2 種のサブクラス）を作製し、抗ウイルス効果と肝炎抑制効果についてサブクラス間あるいはヒト型抗体と比較した結果、いずれも同程度の効果を示すことが明らかになった。［結城明香、滝本一広；鄭シン、松田麻未、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）］

3. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSV）のフェレットにおける病原性解析

4 歳齢以上のフェレットに SFTSV を感染させると致死的な感染を引き起こすことが報告されている。そこで、高齢フェレット 6 頭に SFTSV を感染させ、臨床症状の観察、血液凝固系パラメータの測定、組織病理学的、臨床病理学的検索を行った。経時的に採血、解剖を行った結果、SFTSV 感染により体重減少、発熱、白血球数の減少、血小板数の低下、PT 延長、APTT 延長が引き起こされることが解った。現在ウイルス標的細胞の同定に向けて解析を行なっている。［米満研三、網康至；坂井祐介（感染病理部）；下島昌幸（ウイルス第一部）］

4. TMPRSS2 遺伝子欠損マウス連続継代による季節性インフルエンザウイルスの経時的なウイルス変異解析

A 型インフルエンザウイルスが感染性を獲得するには、膜蛋白質 HA が宿主プロテアーゼにより蛋白質分解性の修飾

(HA の開裂)を受け、膜融合能を獲得する過程が必須である。これまで、季節性 H1N1 や H3N2 のマウス生体内 HA 開裂プロテアーゼが TMPRSS2 であること、季節性 H3N2 は TMPRSS2 遺伝子欠損マウス連続継代により TMPRSS2 以外の新たなプロテアーゼ利用能を獲得することを明らかにした。本研究では、TMPRSS2 遺伝子欠損マウスでの季節性 H3N2 のウイルス変異導入過程を明らかにした。1 つ目の HA8 位糖鎖欠損は、2 継代目に変異導入が始まり、4 継代目に完全置換し、その後 20 継代目まで高度に保存された。2 つ目の HA 開裂部位配列の変異は、12 継代目に変異導入が始まり、13 継代目に完全置換し、その後 20 継代目まで高度に保存された。TMPRSS2 遺伝子欠損マウス連続継代で得られた2つ変異ウイルス(糖鎖欠損変異ウイルス、糖鎖欠損＆開裂変異ウイルス)は、野生型マウスだけでなく、TMPRSS2 遺伝子欠損マウス肺でも HA 開裂した。糖鎖欠損＆開裂変異ウイルスは、親株や糖鎖欠損変異ウイルスと異なり、MDCK 細胞において、トリプシン非依存的なプラック形成能を有していた。生体内のプロテアーゼ環境の変化がウイルス変異を誘導すること、TMPRSS2 阻害剤を抗ウイルス薬として使用した場合、耐性ウイルスが容易に出現することが考えられた。[酒井宏治、網康至、永田直也、花木賢一;竹原一明(東京農工大学);茂木祐李香、福住悠太朗、前花祥太郎、久保誠、北里英郎(北里大学)]

5. H3N2HA の HA8 位糖鎖解析と変異型 H3N2 の性状解析

TMPRSS2 の研究で、HA8 位糖鎖欠損が新たなプロテアーゼ利用能に関与していたことが明らかとなり、自然界での H3 ウイルスの HA8 位糖鎖の有無について、データベースに登録されている配列情報を用いて網羅的な解析を実施した。季節性 H3N2 では HA8 位糖鎖付加は高度に保存され、HA8 位糖鎖欠損は約1%であった(約 15 万株のうち、約 8 万株の解析途中結果)。鳥でも HA8 位糖鎖付加は高度に保存され、HA8 位糖鎖欠損は約7%であった。一方、豚では HA8 位糖鎖付加は17%、HA8 位糖鎖欠損は約 83%、その分布はヒトや鳥と全く異なった。HA8 位糖鎖欠損は、ヒトでは、H1N1pdm09 のマトリックス遺伝子を持ち、季節性 H3N2 とは異なる抗原性を持つ亜種ウイルスである変異型 H3N2(2010 年に米国の豚で初めて確認され、その後、2011 年 7 月に初めて人から検出され、散発的な発生を繰り返している)と、その起源である北米豚系統において、特徴的に認められ、自然界にも HA8 位糖鎖欠損株が集団として存在することが明らかになった。更に、変異型 H3N2 の性状解析において、トリプシン非存在下の MDCK 細胞では、季節性 H3N2 は効率的な多段増殖ができないが、変異型 H3N2 は効率的に多段増殖し、TMPRSS2 遺伝子欠損マウスでは、季節性 H3N2 は HA 開裂ができないが、変異型 H3N2 は効率的な HA 開裂が認められた。TMPRSS2 阻害剤が開発されても、変異型 H3N2 に対する TMPRSS2 阻害剤の有効性が低いことが考えられた。[酒井宏治、網康至、永田直也、花木賢一;竹原一明(東京農工大学)]

6. 新規ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1)感染モデルマウス作出のための胚操作体制整備

HTLV-1 ヒト感染受容体を発現するモデルマウスの作出を実施するため、村山庁舎 4 号棟処置室(2)を胚操作室として運用できるよう整備を行った。これまでに必要物品(例:実体顕微鏡、CO_2 インキュベーター、電子式遺伝子導入装置)の設置を完了した。また、次世代生物学的製剤研究センターが保有するモデルマウスの効率的な維持管理のため、BALB/c 系統のマウスを用いて、体外受精、受精卵の凍結保存、胚移植を実施し、産仔を得ることに成功した。[平賀孔]

Ⅴ. その他の研究

1. iPS 細胞から分化・誘導した呼吸器細胞を用いた SARS-CoV-2 の研究基盤の構築と病原性発現機序の解明

ヒト iPS 細胞の長所を最大限活用し、株化細胞や初代培養細胞では再現できない呼吸器細胞コンテクストで、SARS-CoV-2 やインフルエンザウイルスによって引き起こされる病原性発現機序の解明のためのウイルス学的研究基盤の構築を試みた。正常な iPS 細胞から分化・誘導した野生型の気道上皮細胞(ALI 培養)、肺胞上皮細胞(ALI 培養)において、変異株を含めた SARS-CoV-2 と A 型インフルエンザウイルス(FluA)は効率的なウイルス増殖を示した(子孫ウイルスの放出は管腔側であり、基底膜側への効率的な放出は観察されなかった)。一方、立体培養の肺胞オルガノイドでは、FluA の効率的なウイルス増殖は認められたが、SARS-CoV-2 では認められなかった。ただし、ウイルス吸着前に一時的に肺胞オルガノイドの立体構造を解体することで、SARS-CoV-2 の効率的なウイルス増殖は観察可能となった。ACE2 遺伝子欠損 iPS 細胞から分化・誘導した ACE2 欠損気道上皮細胞、肺胞上皮細胞、心筋細胞では、FluA は効率的なウイルス増殖が認められたが、変異株を含む SARS-CoV-2 ではウイルス増殖は認められなかった。SARS-CoV-2 変異株では、肺胞上皮細胞の基底膜側への子孫ウイルスの効率的なウイルス放出を予測したが、株間での有意な差は認められなかった。本研究で用いた気道上皮細胞は繊毛細胞を、肺胞上皮細胞はⅡ型肺胞上皮細胞を含め本来の組織の細胞集団の多様性を再現しており、それら細胞で SARS-CoV-2 と FluA の感染モデルを構築した。また、肺オルガノイドでは、ACE2 を発現している上皮細胞が立体構造の内側へ配置しているため、ウイルス吸着前に、一時的にその構造を解体・再構築することで、SARS-CoV-2 が細胞侵入できる感染モデルを構築した。今

後、遺伝子発現を詳細に解析することで、感染後の細胞間相互作用の解明を試みる。本研究は、実験動物と異なり、動物種差の問題がなく、かつ株化細胞とは異なり、生体と同様に組織細胞の多様性を再現しているため、動物実験の新たな代替法としても有用であると考えられた。［酒井宏治、網康至、花木賢一；鈴木仁人（薬剤耐性研究センター）；竹原一明（東京農工大学）；茂木祐李香、福住悠太朗、前花祥太郎、久保誠、北里英郎（北里大学）；後藤慎平（京都大学 iPS 細胞研究所）］

2. ウイルス性心筋炎の病原性発現機序の解明のためのウイルス学的研究基盤の構築

ヒト iPS 細胞の長所を最大限活用し、株化細胞や初代培養細胞では再現が困難な心臓細胞コンテクストで、SARS-CoV-2 を含むウイルス性心筋炎の病原性発現機序の解明のためのウイルス学的研究基盤の構築を試みた。野生型の心筋細胞においても、外来性プロテアーゼの添加なしに、変異株を含めた SARS-CoV-2、FluV、及びエンテロウイルスの効率的なウイルス増殖が観察された。ウイルス感染後、エンテロウイルスでのみ細胞死や自律的心筋収縮能の著しい低下が観察されたが、SARS-CoV-2 と FluV では細胞死、自律的心筋収縮能の低下は観察されなかった。また、複数の変異株を用いた SARS-CoV-2 の解析では、病原性が高いと報告のあるアルファ株、ガンマ株、デルタ株では、発生初期の武漢株やオミクロン株（BA.1 や BA.5）に比べ、心筋細胞でのウイルス増殖効率が有意に高かった。このことが病原性の違いと直接関連しているかは現時点で不明であるが、今後、遺伝子発現を詳細に解析することで、感染後の細胞間相互作用の解明を試みる。本研究は、ヒト心臓細胞集団を再現した研究材料を用いることで、動物実験の新たな代替法としても有用であると考えられた。［酒井宏治、網康至、花木賢一；茂木祐李香、福住悠太朗、前花祥太郎、久保誠、北里英郎（北里大学）；吉田善紀（京都大学 iPS 細胞研究所）］

3. サブタイプの違いに有効な SIV ワクチンの防御免疫に関する研究

SIVmac239 を野生株とする糖鎖欠失 SIV ワクチンは、HIV-1 サブタイプと同レベルの違いがある SIVsmE543-3 に対しても有効な防御免疫応答を惹起する。ワクチン投与は SIVsmE543-3 感染アカゲザルの 2/3 の感染を制御した。サブタイプの違うウイルスにも有効な防御免疫を明らかにするため、感染制御ザルと非感染制御ザルについて免疫応答を比較解析した。感染制御ザルに抗 CD8 α 抗体を投与して CD8 陽性細胞を一時的に枯渇させたところ、感染制御が一時的に阻害されたことから、CD8 陽性細胞は防御免疫応答に必要であることが確認された。しかし、SIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞レベルの感染制御ザルと非感染制御ザルにおける有意な違いは見られなかった。一方、IL-15 に応答する CD8 陽性細胞（CD8 陽性 T 細胞と NK 細胞）の割合は、感染制御群において有意に高かった。IL-15 のシグナル伝達は、単球、マクロファージ、樹状細胞上の IL-15R α と複合体化した IL-15 が、CD8 陽性 T 細胞および NK 細胞上に発現した IL-15 R β / γ と結合する「トランスプレゼンテーション」を介して起こる。上記感染制御と相関する IL-15 応答性における単球の関与について検討したところ、PBMC から単球を除去することにより IL-15 応答性は有意に低下した。これらの結果は IL-15 のシグナル伝達自然免疫細胞の重要な役割を示唆するものである。また、本来備わっている IL-15 応答性のエフェクター機能が、サブタイプの違いにも有効な防御免疫を決定する可能性を示唆している。本知見は、幅広い多様性を有する HIV に有効な HIV ワクチン開発に貢献すると期待される。［藤野真之、森一泰、花木賢一］

4. 季節性コロナウイルス培養系開発に関する研究

SARS-CoV-2 と比較し、未だ汎用性の高い培養・増殖系が確立されていない季節性コロナウイルスについて、山形衛研との共同研究により、特に OC43 臨床株を用いた培養・増殖系の確立を目指すこととした。臨床検体より ARI 培養した上清を分与していただき、6-8 種類のサブクローンを含む細胞株へ接種し、7-10 日間培養後の上清中のコロナウイルス RNA シグナルを RT-PCR にて確認した。現在、OC43 株の細胞指向性、至適温度、trypsin の有無により数種類の細胞株にて、良好な増殖シグナルが確認されている。引き続き条件を整理しつつ、serial-passage によるストック作製と大量培養化を試みる。［高木弘隆；駒林賢一、水田克己（山形衛研）］

5. 臨床例からのパレコウイルス検出・分離に関する研究

2022 年春から夏にかけて、計 3 件の新生児敗血症症候群例でのパレコウイルス検査の依頼を受けた。いずれのケースも髄液では陰性となり、血清・咽頭ぬぐい・便サンプルにてパレコウイルス陽性となり、すべて A3 型であった。2022 年 11 月に FilmArray キットにおいて、脳炎・髄膜炎パネルの中にパレコウイルスが採用されているが、新生児例に関しては、便・陰嚢ぬぐい・血清を対象に当該キットでの検査が可能となるよう検証が必要と考える。培養分離に関しては 3 件すべてウイルス分離に成功しているが、血清からの分離における前処理の必要性と培養温度の適正化については、引き続き検証する必要がある。［高木弘隆；有田峰太郎（ウイルス第二部）］

6. キチマダニから検出された日本脳炎ウイルス RNA の解析

愛媛県において植生上から採集した未吸血のキチマダニ *Haemaphysalis flava* 若虫に由来する 4 プール検体から、日

本脳炎ウイルス（JEV）の遺伝子が検出された。これらの JEV 株は全て遺伝子型 I 型であり、岡山県・香川県・広島県においてヒトやコガタアカイエカから最近見出された株と最も近縁であった。今回の結果から、キチマダニの体内で JEV が増殖していることは否定できないものの、日本脳炎ウイルスの自然生態においてマダニが介在する可能性は、さらなる精査が必要であると考えられた。［小林大介、澤邉京子；Astri Nur Faizah、Faustus Akankperiwen Azerigyik、比嘉由紀子、林利彦、伊澤晴彦（昆虫医科学部）；鍬田龍星（岡山理科大学）；木村俊也（愛媛県）］

7. 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出すために、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、生存す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。そこで、それら候補遺伝子をノックアウトした細胞の作製を試み、1 種類の遺伝子についてはノックアウト細胞を樹立した。引き続き細胞の作製を続けるとともに、樹立したノックアウト細胞の結核菌感受性を調べる予定である。［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 の技術協力プロジェクトの一環として、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。7 月にホーチミン・パスツール研究所（PI）を訪問し、完成した新規 BSL-3 実験室の視察、PI 職員が作成した標準作業手順書に対する助言、及び実験室の試験的なホルムアルデヒドガス燻蒸実施について助言を行った。また、11 月には PI 職員が来日し、約 1 か月間の本邦研修を行った。その中でバイオセーフティに関する講義や関連する施設の見学を行った。3 月にはプロジェクト終了に伴い、Closing Seminar が行われて総括を発表した。［原田俊彦、河合康洋、伊木繁雄、三木祥治、滝本一広、結城明香、網康至、米満健三、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た。［河合康洋、原田俊彦、花木賢一］

3. ガーナ共和国：野口記念医学研究所安全・質管理向上プロジェクト

JICA 技術協力プロジェクトとしてガーナ共和国野口記念医学研究所における質及び安全管理活動を活性化し、研究所の研究成果の信頼性を高めることをめざし、2022 年 7 月より安全・質管理向上プロジェクトがスタートした。9 月に現地へ赴いて現状を確認し、バイオリスク管理に関するアドバイスを行うとともに、今後のプロジェクトの進め方について協議を行った。また、11 月に日本の技術者による大型オートクレーブの遠隔点検を実施した。［河合康洋；原田恵嘉、石川晃一（エイズ研究センター）］

Ⅱ. WHO 関係

生物学的製剤のロットリリースにおける実験動物 3Rs の WHO ガイドライン制定に向けたワーキンググループ［英国 National Centre for the Replacement,Refinement & Reduction of Animals in Research （NC3Rs）主導］に参加して活動を行なっている。本年度は、国際オンラインシンポジウム “Implementing the 3Rs in WHO guidelines – understanding the impact on quality control and batch release testing of biologicals in Asia” （2022.4.28）の Steering Committee の一員として運営に携わった。［岩城正昭］

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、例年新規の病原体等取扱者

を対象として 2 ヶ月毎に開催していたが、COVID-19 パンデミックに対応して一回の受講者数を制限する代わりに毎月の開催(繁忙月は 2 回)とした。また、これまで全ての講習会は対面で行っていたが、オンデマンドで提供できる講習は所内限定のバイオリスク管理 HP 上で提供し、対面講習ではデモンストレーションと体験型実習を充実させた。オンデマンドを含む講習会の講義内容と担当については表 1 に示した。今年度は 156 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、8 回開催して 14 名の受講者があった(表 3)。[河合康洋、伊木繁雄、原田俊彦、三木祥治、村上悠二、棚林清]

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	オンデマンド
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	オンデマンド
組換え生物等実験の進め方の基本	オンデマンド
リスク評価	オンデマンド
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、三木、村上
PPE の選択と着脱(デモンストレーション)、手洗い実習	河合、三木、村上
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
バイオセーフティの実践 (病原体等の輸送について)	原田
バイオセーフティの実践 (消毒・不活性化の実践)	オンデマンド

表 2 令和 4 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
4 月 19 日	23
4 月 20 日	26
5 月 10 日	14
6 月 7 日	9
7 月 5 日	5
7 月 6 日	1
8 月 2 日	7
9 月 6 日	8
10 月 4 日	21
11 月 8 日	22
12 月 13 日	7
1 月 10 日	5
2 月 7 日	8
計	156

表 3 令和 4 年度外国人対象講習会受講者数

実施日	受講者数
4 月 6 日	4
4 月 13 日	1
5 月 17 日	1
5 月 24 日	1
5 月 31 日	1
8 月 1 日	4
2 月 6 日	1
3 月 8 日	1
計	14

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)」における特定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。一種病原体等の取扱者及び高度封じ込め施設関係者を対象として、病原体や施設に関する座学とグローブボックスのグローブ交換の実習を行った。[河合康洋、原田俊彦、花木賢一;下島昌幸、海老原秀喜(ウイルス第一部)]

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、バイオリスク管理と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、バイオリスク管理についての講義、正しい安全キャビネットの使用方法と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、ミャンマー、イラン、ケニア、ナイジェリア、ザンビア、ガーナ、

ガボン、スーダンの研修生に対して、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 2022 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、オンライン視聴により実施した。[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 2 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とオンラインの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 2 回及び第 3 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]

(3) 生物安全実践講習会「実践コース B」

「病原体の梱包と輸送の安全対策」に関する講義と実技指導を行った。((公財)ルイ・パストゥール医学研究センター・(一財)機能水研究振興財団 共同公益事業)[伊木繁雄]

(4) 特定病原体等の運搬に関する講習会

「病原体等の輸送時の梱包について」の講義と「特定病原体の運搬における緊急時対応」の実技指導を行った。(厚生労働省主催)[伊木繁雄、河合康洋]

(5) 第 86 回ウォーター研究会セミナー

抗ウイルス作用のある身近な溶液で不織布マスクを処理した場合の捕集効率への影響に関する講演を行った。(一般財団法人機能水研究振興財団主催)[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対面で解説し、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た。しかし、令和 4 年 12 月からは 4 部構成の動画を視聴する方式(オンサイトまたはオンデマンド)に変更した。令和 4 年度新規講習受講者は 85 名(DVD 新規講習受講者 6 名、動画視聴による新規講習受講者 22 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 512 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、結城明香、野口章、深谷裕子、藤森麻衣;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 5 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 329 人、村山庁舎 344 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、結城明香、網康至、武田哲]

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			動物実験(全所)
		戸山	村山	ハンセン	
4 月 1 日	ハンセン			1	
4 月 11 日	*DVD*	*1*			*1*
4 月 12 日	戸山	6			10
4 月 13 日	戸山	8			9
4 月 19 日	ハンセン			1	
4 月 21 日	村山		3		
5 月 10 日	*DVD*				*1*
5 月 17 日	村山		3		
5 月 30 日	*DVD*	*1*			*1*
6 月 14 日	戸山	5			11
6 月 15 日	*DVD*	*1*			*1*
7 月 13 日	*DVD*	*1*			*1*
8 月 8 日	ハンセン			1	
8 月 9 日	戸山	9			14
8 月 16 日	ハンセン			1	
8 月 23 日	村山		3		
9 月 1 日	ハンセン			1	
9 月 27 日	村山		1		
10 月 11 日	戸山	9			13
10 月 14 日	村山		1		
11 月 16 日	ハンセン			1	
11 月 22 日	村山		2		
12 月 12 日	戸山	7			7

12 月 12 日	Web				3
12 月 16 日	村山		2		
12 月 27 日	Web				1
1月 19 日	村山		1		
1 月 27 日	ハンセン			2	
2 月 1 日	ハンセン			2	
2 月 9 日	*DVD*				*1*
2 月 14 日	戸山	10			7
2 月 14 日	Web				1
2 月 15 日	Web				1
2 月 16 日	Web				1
2 月 21 日	戸山	*1*			
2 月 28 日	Web				1
2 月 28 日	村山		1		
合計		59	17	10	85

（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；開催場所欄の「Web」はオンデマンド動画視聴（4 部構成）による動物実験講習）

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

（1） JICA 来日研修「動物管理コース」において、ベトナム国ハノイ・国立衛生疫学研究所（NIHE）とホーチミン・パスツール研究所（PIHCM）の研修員に対し、「施設概要紹介」「動物実験の倫理」「実験動物飼養保管」「動物実験施設管理」に関する講義と戸山庁舎動物実験施設見学を実施した。［滝本一広、田原口元子、結城明香］

（2） 東京大学農学部獣医学専修 4 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た。［花木賢一、滝本一広、田原口元子、結城明香］

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注射針により負傷し、意識を失った曝露事故が発生したとの想定の下、実際に曝露者を実験室から担架により搬出し、国立国際医療研究センター病院へ公用車にて搬送して、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、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。［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。［伊木繁雄、三木祥治、村上悠二、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 として新型コロナウイルス、コレラ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、三木祥治、村上悠二、河合康洋]

6. SARS-CoV-2 の分与

感染研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 5 年 3 月末日までの実績は 162 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. ポリオウイルス基幹施設の認証に係る業務

現在、ポリオは全世界で根絶が進んでいる。ポリオウイルスを所持する機関から環境中へウイルスが漏出し、再度蔓延することを防ぐため、WHO は世界的行動計画第三版(GAP III)に策定し、国がポリオウイルスを保有する施設(Poliovirus Essential Facility: PEF)を認証し、定期的な監査を行うよう定めた。感染研は村山庁舎 6 号棟 BSL-3 区域内のポリオウイルス実験室の PEF 認証を受けるため、令和元年 11 月に参加申請を行っている(令和 5 年 1 月に延長申請を実施)。PEF 認証のためには、GAP III で定められた組織、施設、運用等のバイオリスク管理の要件を満たす必要があることから、これらを精査し、対応が必要な要件の洗い出しを行った。[原田俊彦、有海康雄、村上悠二;有田峰太郎、染谷雄一、西村順裕、喜多村晃一(ウイルス第二部)]

8. 研究所一般公開

令和 4 年度の感染研一般公開は、COVID-19 の流行を鑑みオンラインにて実施され、サイエンスカフェの演者としてバイオセーフティについて発表した。[原田俊彦;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 4 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(6,519 匹)、ラット(196 匹)、モルモット(99 匹)、ウサギ(76 羽)、スナネズミ(4 匹)、ハムスター(44 匹)、フェレット(51 匹)、霊長類(176 頭)、ニワトリ(4 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. 生殖工学技術支援

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 4 年度は 20 系統の依頼があり、受精卵と精子の凍結保存並びに個体復元を実施した。[田原口元子、花木賢一]

Ⅲ. バイオバンク関係

感染研バイオバンクの設置・運営に向けて必要となる情報を収集するため、国内の主要なバイオバンク機関である独立行政法人製品評価技術基盤機構(NITE)バイオテクノロジーセンター(NBRC)の視察を行った。NBRC では実務担当者や責任者と面談し、NBRC の現状や今後の展開、あるいはバンク事業の運営管理に関する情報交換を行なった。さらに、バイオバンクに関連する機材等を広く取り扱う企業による所内セミナーの開催を依頼し、実際の管理業務等に関する情報を収集し、ディスカッションを実施した。[奥村香世、藤野真之、武田哲]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Bai H, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Muramatsu M, Li TC. Open Reading Frame 4 Is Not Essential in the Replication and Infection of Genotype 1 Hepatitis E Virus. Viruses. 15(3):784, 2023

2) Hu X, Shui Y, Hirano H, Kusano K, Guo WZ, Fujino M, Li XK. PD-L1 antibody enhanced β-glucan antitumor effects via

blockade of the immune checkpoints in a melanoma model. Cancer Immunol Immunother. 72(3):719, 2023

3）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. 195:106454, 2022

4）Kitamura N, Hoan TT, Do HM, Dao TA, Le LT, Le TTT, Doan TTT, Chau TN, Dinh HT, Iwaki M, Senoh M, Efstratiou A, Ho NM, Pham DM, Dang DA, Toizumi M, Fine P, Do HT, Yoshida LM. Seroepidemiology and Carriage of Diphtheria in Epidemic-Prone Area and Implications for Vaccination Policy, Vietnam. Emerg Infect Dis. 29(1):70-80, 2023

5）Kobayakawa T, Yokoyama M, Tsuji K, Fujino M, Kurakami M, Onishi T, Boku S, Ishii T, Miura Y, Shinohara K, Kishihara Y, Ohashi N, Kotani O, Murakami T, Sato H, Tamamura H. Low-molecular-weight anti-HIV-1 agents targeting HIV-1 capsid proteins. RSC Adv. 13(3):2156, 2023

6）Li T-C, Kataoka M, Doan YH, Saito H, Takagi H, Muramatsu M, Oka T. Characterization of a Human Sapovirus Genotype GII.3 Strain Generated by a Reverse Genetics System: VP2 Is a Minor Structural Protein of the Virion. Viruses. 14(8):1649, 2022

7）Mendoza MV, Yonemitsu K, Ishijima K, Kuroda Y, Tatemoto K, Inoue Y, Shimoda H, Kuwata R, Takano A, Suzuki K, Maeda K. Nationwide survey of hepatitis E virus infection among wildlife in Japan. J Vet Med Sci. 84(7):992-1000, 2022

8）Sasaki Y, Iwata T, Uema M, Yonemitsu K, Igimi S, Asakura H. *Campylobacter* spp. prevalence and fluoroquinolone resistance in chicken layer farms. J Vet Med Sci. 84(6):743-746, 2022

9）Sasaki Y, Nozawa-Takeda T, Yonemitsu K, Asai T, Asakura H, Nagai H. Characterization of *Campylobacter jejuni* in large-billed crows (*Corvus macrorhynchos*) in Tochigi prefecture, Japan. J Vet Med Sci. 84(7):1029-1033, 2022

10）Sasaki Y, Yonemitsu K, Uema M, Asakura H, Asai T. Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* and *Salmonella* in layer flocks in Honshu, Japan. J Vet Med Sci. 84(11):1502-1507, 2022

11）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. 238:114452, 2022

12）Iki S, Sekiguchi K, Kurata Y, Shimizu E, Sugiura A, Yuasa H, Hanaki K-I. Effects of various physical and chemical disinfection methods on the fine particle collection efficiency of N95 respirators and surgical masks. Jpn J Infect Dis. 75(4):341-346, 2022

13）Shiota T, Matsuda M, Zheng X, Nagata N, Ishii K, Suzuki R, Muramatsu M, Takimoto K, Hanaki K, Lemon SM, McGivern DR, Hirai-Yuki A. Macrophage depletion reactivates fecal virus shedding following resolution of acute hepatitis A in *Ifnar1*$^{-/-}$ mice. J Virol. 96(23):e01496-22, 2022

14）Shirasaki T, Yamagoe S, Shimakami T, Murai K, Imamura R, Kiyo-Aki Ishii, Takayama H, Matsumoto Y, Tajima-Shirasaki N, Nagata N, Shimizu R, Yamanaka S, Abe A, Omura H, Kawaguchi K, Okada H, Yamashita T, Yoshikawa T, Takimoto K, Taharaguchi M, Takatsuka S, Miyazaki Y, Tamai T, Tanabe Y, Kurachi M, Yamamoto Y, Kaneko S, Matsumoto K, Takamura T, Honda M. Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is an antiviral regulator acting through the proto-oncogene MET. Nat Commun. 13(1):3176, 2022

15）Sugimoto S, Kakizaki M, Kawase M, Kawachi K, Ujike M, Kamitani W, Sentsui H, Shirato K. Single Amino Acid Substitution in the Receptor Binding Domain of Spike Protein Is Sufficient To Convert the Neutralization Profile between Ethiopian and Middle Eastern Isolates of Middle East Respiratory Coronavirus. Microbiol Spectr. 11(2):e0459022, 2023

16）Takagi H, Oka T, Ami Y, Suzaki Y, Saito H. A Human Intestinal Cell Line Suitable for the Propagation of Human Parechovirus Type 1 to 6 with a Clear Cytopathic Effect. Jpn J Infect Dis. 75(3):318-321, 2022

17）Tamai K, Sakai K, Yamaki H, Moriguchi K, Igura K, Maehana S, Suezawa K, Takehara K, Hagiwara M, Hirai T, Gotoh S. iPS cell-derived mesenchymal cells that support alveolar organoid development. Cell Rep Methods. 2:100314, 2022

18） Uema M, Hyuga M, Yonemitsu K, Hyuga S, Amakura Y, Uchiyama N, Mizoguchi K, Odaguchi H, Goda Y. Antiviral Effect of Ephedrine Alkaloids-Free Ephedra Herb Extract against SARS-CoV-2 In Vitro. Microorganisms. 11(2):534, 2023

19）Uema M, Yonemitsu K, Sasaki Y, Asakura H. Detection of hepatitis E virus RNA from pig bile collected at a slaughterhouse in Japan. AIMS Microbiol. 8(4):566-574, 2022

20）Watanabe K, Oka T, Takagi H, Anisimov S, Yamashita SI, Katsuragi Y, Takahashi M, Higuchi M, Kanki T, Saitoh A, Fujii M. Myeloid-associated differentiation marker is an essential

host factor for human parechovirus PeV-A3 entry. Nat Commun. 14(1):1817, 2023
21）Yoshizawa N, Yamada M, Fujino M, Oda T. Nephritis-Associated Plasmin Receptor (NAPlr): An Essential Inducer of C3-Dominant Glomerular Injury and a Potential Key Diagnostic Biomarker of Infection-Related Glomerulonephritis (IRGN). Int J Mol Sci. 23(17):9974, 2022
22）Zhang W, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Muramatsu M, Li TC. Mongolia Gerbils Are Broadly Susceptible to Hepatitis E Virus. Viruses 14(6):1125, 2022

2. 和文発表

1）市川智恵, 河合康洋, 佐藤一郎, 村山琮明, 谷口貴志. 真菌のバイオセーフティレベル分類. 真菌誌 第 63 巻、101-104 , 2022
2）山本明彦, 岩城正昭, 木村美幸, 妹尾充敏, 見理剛. コリネバクテリウム・ウルセランス感染症の発生状況について. 2023. 国立感染症研究所・厚生労働省健康局結核感染症課発行 病原微生物検出情報 Infectious Agent Surveillance Report (IASR). 44:25-27.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

なし

2. 国内学会

1）松村凌, 小林大介, ファイザー・アシトリ・ヌー, 糸山享, 伊澤晴彦. ハエ目昆虫由来培養細胞株に潜在感染するウイルスの網羅的探索. 第 74 回日本衛生動物学会大会. 2022 年 4 月. 京都
2）永田直也, 網康至, 酒井宏治. インフルエンザウイルスと細菌の混合感染による二次性感染型肺炎解明のためのマウス系統の確立. 第 69 回日本実験動物学会. 2022 年 5 月. 仙台
3）茂木祐李香, 前花祥太郎, 永田直也, 網康至, 竹原一明, 北里英郎, 酒井宏治. TMPRSS2 遺伝子欠損マウスを用いたインフルエンザウイルス連続継代に伴うウイルス変異の経時的な解析. 第 69 回日本実験動物学会. 2022 年 5 月. 仙台
4）岡智一郎, 高木弘隆, 斎藤博之. 非胃腸炎症例の咽頭拭い液からの下痢症ウイルス検出. 第 63 回日本臨床ウイルス学会学術集会. 2022 年 6 月. 東京／オンライン
5）小林大介, 鍬田龍星, 木村俊也, Astri Nur Faizah, Faustus Akankperiwen Azerigyik, 比嘉由紀子, 林利彦, 沢辺京子, 伊澤晴彦. 植生上から採集されたキチマダニからの日本脳炎ウイルス RNA の検出事例. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 2022 年 6 月. 神奈川
6）松村凌, 小林大介, ファイザー・アシトリ・ヌー, 甲斐泉, 比嘉由紀子, 藤田龍介, 糸山享, 皆川昇, 沢辺京子, 伊澤晴彦. 2019 年に長崎県で捕集されたコガタアカイエカ *Culex tritaeniorhynchus* の日本脳炎ウイルス保有状況調査. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 2022 年 6 月. 神奈川
7）井上雄介, 小林大介, 鈴木亮介, 松田麻未, 加来義浩, 石嶋慧多, 黒田雄大, 立本完吾, Milagros Virhuez Mendoza, 原田倫子, 西野綾乃, 下田宙, 伊澤晴彦, 前田健. SRIP を用いた新規フラビウイルスの血清学的調査. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 2022 年 6 月. 神奈川
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. ヒトスジシマカおよびネッタイシマカにおけるジカウイルス感染実験系の確立ならびにジカウイルスに対する蚊の獲得免疫機構の解明. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 2022 年 6 月. 神奈川
9）山根大典, 結城明香. 肝炎ウイルス複製を抑制する肝細胞内シグナル伝達の解析と創薬への応用. 第 10 回 TOBIA 研究交流フォーラム. 2022 年 6 月. 東京
10）福住悠太朗, 前花祥太郎, 西川美里, 茂木祐李香, 北里英郎, 竹原一明, 吉田善紀, 北里英郎, 酒井宏治. iPS 由来心筋細胞を用いた心筋炎モデルのウイルス増殖性評価. 第 16 回日本臨床検査学教育学会学術大会. 2022 年 7 月. 埼玉
11）茂木祐李香, 前花祥太郎, 福住悠太朗, 永田直也, 網康至, 竹原一明, 北里英郎, 酒井宏治. TMPRSS2 遺伝子欠損マウス連続継代による季節性インフルエンザウイルスの HA 変異とウイルス学的性状変化. 第 16 回日本臨床検査学教育学会学術大会. 2022 年 7 月. 埼玉
12）佐々木年則, 室田勝功, 前川芳秀, 渡辺護, 小林大介, 二見恭子, 皆川昇, 伊澤晴彦. アルボウイルスに対するヤブカ属やイエカ属の獲得免疫機構. 日本比較免疫学会第 34 回学術集会. 2022 年 8 月. オンライン
13）Xin Hu, Hiroshi Hirano, Kisato Kusano, Masayuki Fujino, Xiao-Kang Li. PD-L1 antibody enhanced β-glucan antitumor effects via blockade of the immune checkpoints in a melanoma model. 第 81 回日本癌学会学術総会. 2022 年 9 月. 横浜
14）Kuai Ma, Weitao Que, Xin Hu, Masayuki Fujino, Xiao-Kang Li. Combinations of anti-GITR antibody and CD28 superagonist induce permanent allograft acceptance by generating Type 1 regulatory T cells. 第 58 回日本移植学会総会. 2022 年 10 月. 名古屋
15）岩城正昭. 毒素性細菌感染症の抗毒素製剤とその国際的需給体制の状況 その 2. 日本の抗毒素製剤の必要性を論じる会. 2022 年 10 月. 熊本/オンライン
16）Xin Hu, Weitao Que, Masayuki Fujino, Xiao-Kang Li.

Supercooling preservation prolonged cold ischemia time in mouse heart transplantation. 第48回日本臓器保存生物医学会学術集会. 2022年11月. 広島

17）佐々木年則, 室田勝功, 前川芳秀, 渡辺護, 山内健生, 小林大介, 二見恭子, 皆川昇, 伊澤晴彦. コガタアカイエカにおける日本脳炎ウイルス由来viral DNA追跡による感染履歴. 第73回日本衛生動物学会東日本支部大会. 2022年11月. 長野

18）Zheng X, Zhang H, Shi S, Suzuki R, Shiota T, Hirai-Yuki A, Liu Q, Song SJ, Muramatsu M. Novel flavonoid hybrids as potent antiviral agents against hepatitis A and hepatitis C. 第69回日本ウイルス学会学術集会. 2022年11月. 長崎

19）酒井宏治, 前花祥太郎, 三河隆太, 玉井浩二, 西川美里, 茂木祐李香, 福住悠太朗, 網康至, 竹原一明, 北里英郎, ウォルツェン・クヌート, 吉田善紀, 後藤慎平. iPS細胞から分化・誘導した呼吸器細胞及び心筋細胞を用いたSARS-CoV-2の研究基盤の構築と病原性発現機序の解明. 第69回日本ウイルス学会学術集会. 2022年11月. 長崎

20）岡智一郎, 李天成, 米満研三, 網康至, 須崎百合子, 中村（桶本）優子, 片岡紀代, 団海燕, 三田哲朗, 小林孝行, 斎藤博之, 八尋俊輔, 佐藤重紀, 柴田伸一郎, 塚田竜介, 高木弘隆. ヒトサポウイルス研究加速のための遺伝子型網羅的リソース確立に向けた取り組み. 第69回日本ウイルス学会学術集会. 2022年11月. 長崎

21）茂木祐李香, 前花祥太郎, 福住悠太朗, 永田直也, 網康至, 竹原一明, 北里英郎, 酒井宏治. TMPRSS2遺伝子欠損マウス連続継代による季節性インフルエンザウイルスの経時的なウイルス変異解析. 第69回日本ウイルス学会学術集会. 2022年11月. 長崎

22）NIWA Ryo, Kouji Sakai, LUNG Mandy, MATSUMOTO Tomoko, MIKAWA Ryuta, TAKAHASHI Senye, KANAMOTO Yuki, KANAMUNE Jun, MOTEKI Yurika, OceguerаYanez JoseFabian, MAURISSEN Thomas, MAEHARA Shotaro, TAKEHARA Kazuaki, Gotoh Shimpei, WOLTJEN Knut. ACE2 knockout hinders SARS-CoV-2 entry in iPSC-derived airway and alveolar epithelial cells. 第45回日本分子生物学会年会. 2022年 11月. 千葉

23）Koji Tamai, Kouji Sakai, Haruka Yamaki, Keita Moriguchi, Koichi Igura, Shotaro Maehana, Takahiro Suezawa, Kazuaki Takehara, Masatoshi Hagiwara, Toyohiro Hirai, Shimpei Gotoh. Development of human iPS cell-derived mesenchymal cells capable of producing alveolar organoids and their application to models of infectious diseases. 第45回日本分子生物学会年会. 2022年 11月. 千葉

24）伊木繁雄, 髙木弘隆, 花木賢一. 新型コロナウイルスの不活化に有効な界面活性剤のインフルエンザウイルスに対する不活化効果. 第 21 回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会. 2022年12月. 東京

25 ）Xin Hu, Masayuki Fujino, Xiao-Kang Li. Liver mononuclear cells-derived NK cells for treatment of hepatocellular carcinoma. 第51回日本免疫学会学術集会. 2022年12月. 熊本

26）鄭シン, 平井-結城明香, 塩田智之, 鈴木亮介, 村松正道. 既存抗ウイルス薬ライブラリーを用いたA型肝炎ウイルス阻害剤の同定. 日本薬学会第 143 年会. 2023 年 3 月. 札幌

3. その他

1）小林大介. 吸血昆虫からのウイルス探索：未知の病原体を先回りして見つけ出すウイルスハンターの仕事. 令和4年度国立感染症研究所研究発表会（若手研究者講演会）. 2022年5月. オンライン

2）高木弘隆. ヒト腸管系ウイルスの汎用培養系確立の試み. 第 63 回日本臨床ウイルス学会学術集会シンポジウム 5. 2022年6月. 東京

3）高木弘隆. 各種電解水の各種ウイルス不活性化効果の評価と衛生管理への活用に関する基礎研究. 日本機能水学会第20回学術大会 特別講演. 2022年10月. 東京／オンライン

4）花木賢一. 感染症研究におけるデュアルユース性に関する教材の必要性. 第34 回日本生命倫理学会年次大会 公募シンポジウム（6）生命科学と感染症との接合及びそのガバナンスに関する検討. 2022年11月. 西宮／オンライン

5）花木賢一. 新型コロナウイルスに対する消毒薬等の効果. 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会-共催シンポジウム1「抗菌薬以外の抗微生物物質の評価と位置付け」-. 2023年2月. 横浜

6）花木賢一. 感染症研究におけるデュアルユース問題をどのように意識させるか. デザイン生命工学研究会第8回大会 ELSI特別シンポジウム-3. 2023年3月. 東京

7）高木弘隆. コロナ禍における腸管ウイルス感染症 -アストロウイルスとサポウイルスについて-. 第 24 回日本口腔機能水学会学術大会市民公開講座. 2023年3月. 倉敷

8）高木弘隆. 新型コロナウイルス（nCoV）変異株での塩素剤/次亜塩素酸水感受性変化について. 第24回日本口腔機能水学会学術大会-特別講演-. 2023年3月. 倉敷

9）河合康洋. 新規マウス固定器（マグネット式固定具）の開発（夏目製作所との共同）

（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	0/253	0/2		0/192	0/72	0/72	0/22
ティザー菌	*Clostridium piliforme*	血清反応	0/253	0/2		0/192	0/72	0/72	0/22
緑膿菌	*Pseudomonas aeruginosa*	培養	0/253	0/11		7/192	0/72	0/72	0/22
黄色ブドウ球菌	*Staphylococcus aureus*	培養	0/253	0/11		38/192	3/72	51/72	0/22
腸粘膜肥厚菌	*Citrobacter rodentium*	培養	0/253			0/192			0/22
肺パスツレラ	*Pasteurella pneumotropica*	培養	0/253			0/192			0/22
ネズミコリネ菌	*Corynebacterium kutscheri*	培養	0/253			0/192			0/22
肺マイコプラズマ	*Mycoplasma pulmonis*	培養･血清反応	0/253			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	0/253	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	0/253			0/192			0/22
エクトロメリア	Ectromelia virus	血清反応	0/92			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	0/92			0/64			0/8
ジアルジア	*Giardia muris*	鏡検	0/253						0/22
スピロヌクレウス（ヘキサミタ）	*Spironucleus muris* (*Hexamita muris*)	鏡検	0/253						0/22
ネズミ盲腸蟯虫	*Syphacia* spp.	鏡検	0/253						0/22
ネズミ大腸蟯虫	*Aspiculuris tetraptera*	鏡検	0/253						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	0/253						0/22

（令和４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。）

１４．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。特に2020 年以降の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）については、世界中でパンデミックが起こり、その影響が続いている。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 4 年 4 月から令和 5 年 3 月までに、29 カ国・地域から 123 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 4 年 4 月から令和 5 年 3 月までに、34 カ国・地域に 186 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及び国際協力・研修業務については、令和 4 年 4 月から令和 5 年 3 月までにそれぞれ延べ 394 会議等に 911 名及び 18 会議等に 123 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MOC の締結、国際シンポジウムの開催等を行っており、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 MOC の締結

米国疾病対策センター及び国立感染症研究所との間におけるラボラトリー即対応体制ネットワーク（LRN）に関する協力覚書（令和 4 年 5 月 9 日）

イ シンポジウム開催

(ア) 令和 4 年 9 月 2 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 19 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 4 年 10 月 31 日　シンガポールの感染症機関であるシンガポール国立感染症センター（シンガポール NCID）とCOVID-19 リサーチ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）

(ウ) 令和 4 年 12 月 8 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（韓国 DCA）〕のシンポジウム及び、第 16 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、感染症のコントロールとワンヘルスアプローチについて発表と討議を行った）

(エ) 令和 5 年 1 月 13 日　シンガポールの感染症機関であるシンガポール国立感染症センター（シンガポール NCID）、国立国際医療研究センター（NCGM）と合同シンポジウムを開催（オンライン会議にて、新興感染症等に対する取り組みについて意見交換を行い、情報を共有した）

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 4 年 11 月 7 日-29 日 ベトナム国国別研修「BSL-3 実験室/動物管理・検査室管理コース」（ベトナム・6 名・安全実験管理部）

(イ) 令和 5 年 1 月 23 日-3 月 3 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」（11 カ国・13 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）

(ウ) 令和 5 年 2 月 13 日-17 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 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

①令和 4 年 7 月 4 日-9 日、令和 4 年 7 月 11 日-16 日 調査団員としてウイルス第三部職員 2 名を派遣

②令和 4 年 7 月 24 日-27 日 調査団員として安全実験管理部職員 1 名を派遣

③令和 4 年 7 月 31 日-8 月 13 日 調査団員として細菌第一部職員 1 名を派遣

(イ)その他

令和 4 年 8 月-12 月 ベトナム・ラオス・カンボジア 3 か国合同外部精度管理評価(EQA)実施に係る協力

イ インドネシア国における JICA 協力
「感染症早期警戒対応能力強化プロジェクト」

(ア)派遣

①令和 4 年 6 月 19 日-7 月 2 日 調査団員として実地疫学研究センター職員1名を派遣

②令和 5 年 1 月 2 日-10 日 調査団員として実地疫学研究センター職員 2 名を派遣

③令和 5 年 2 月 12 日-16 日 調査団員として実地疫学研究センター職員 1 名を派遣

ウ ブラジル国における JICA 協力
「新型コロナウイルス感染症にかかるゲノム・モニタリング・ネットワーク強化プロジェクト」

(ア)派遣

令和 4 年 7 月 16 日-24 日、令和 4 年 7 月 10 日-24 日 調査団員として病原体ゲノム解析研究センター職員 2 名を派遣

エ ガーナ国における JICA 協力
「野口記念医学研究所安全・質管理向上プロジェクト」

(ア)派遣

①令和 4 年 9 月 3 日-11 日 調査団員として安全実験管理部職員 1 名、エイズ研究センター職員 2 名を派遣

②令和 4 年 10 月 30 日-11 月 20 日 調査団員としてエイズ研究センター職員 1 名を派遣

③令和 4 年 11 月 12 日-21 日 調査団員としてエイズ研究センター職員 1 名を派遣

④令和 5 年 2 月 23 日-3 月 6 日 調査団員としてエイズ研究センター職員 1 名を派遣

⑤令和 5 年 2 月 25 日-3 月 3 日 調査団員としてインフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター職員 1 名を派遣

(3) 国際緊急援助隊への協力
令和 4 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 4 年 5 月 30 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 4 年 4 月 1 日 WHO Advisory Group on Critically Important Antimicrobials（オンライン・1 名）
2) 令和 4 年 4 月 4-7 日 第 75 回 WHO Expert Committee on Biological Standardization（ECBS）会議（オンライン・3 名）
3) 令和 4 年 4 月 5-7 日 Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization（オンライン・1 名）
4) 令和 4 年 4 月 6 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）
5) 令和 4 年 4 月 6 日 NH2022/23 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
6) 令和 4 年 4 月 7-8 日 Polio Research Committee (PRC) Meeting（オンライン・1 名）
7) 令和 4 年 4 月 8 日 AMR Asia Meeting（オンライン・1 名）
8) 令和 4 年 4 月 20 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）
9) 令和 4 年 4 月 20 日 NH2022/23 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
10) 令和 4 年 4 月 21 日 CFWG PIVR monthly call（オンライン・1 名）
11) 令和 4 年 4 月 21 日 CFWG call（オンライン・1 名）
12) 令和 4 年 4 月 21 日 pre-TAG meeting（オンライン・1 名）
13) 令和 4 年 4 月 26 日 Investing in the Promise of a Polio Free World（オンライン・1 名）
14) 令和 4 年 4 月 26 日 WHOCCC 連携会議（オンライン・1 名）
15) 令和 4 年 4 月 28 日 Implementing the 3Rs in WHO guidelines – understanding the impact on quality control and batch release testing of biologicals in Asia（オンライン・2 名）
16) 令和 4 年 4 月 28 日 生物学的製剤の Lot release における動物実験の 3Rs に関するアジア地域ワークショップ（オンライン・2 名）
17) 令和 4 年 4 月 28 日 pre-TAG meeting（オンライン・1 名）
18) 令和 4 年 5 月 4 日 ポリオラボネットワーク SWG 会議（オンライン・1 名）
19) 令和 4 年 5 月 5 日 pre-TAG webinar as preparation for the 31st TAG meeting, 21-24 June 2022（オンライン・3 名）
20) 令和 4 年 5 月 10 日 AMR ワンヘルス打ち合わせ（オンライン・1 名）
21) 令和 4 年 5 月 11 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）
22) 令和 4 年 5 月 12 日 pre-TAG webinar as preparation for the 31st TAG meeting, 21-24 June 2022（オンライン・3 名）
23) 令和 4 年 5 月 13 日 WHO-ERL technical meeting for ID-MS（オンライン・1 名）
24) 令和 4 年 5 月 18 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）
25) 令和 4 年 5 月 18 日 NH2022/23 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
26) 令和 4 年 5 月 19 日 pre-TAG webinar as preparation for the 31st TAG meeting, 21-24 June 2022（オンライン・3 名）
27) 令和 4 年 5 月 19 日 CFWG PIVR monthly call（オンライン・1 名）
28) 令和 4 年 5 月 20 日 AMR サーベイランスについてのミーティング（WPRO 主催）（オンライン・4 名）
29) 令和 4 年 5 月 25 日 TAG-CO-VAC（Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition）会議（オンライン・1 名）
30) 令和 4 年 5 月 26 日 pre-TAG webinar as preparation for the 31st TAG meeting, 21-24 June 2022（オンライン・3 名）
31) 令和 4 年 5 月 31 日 2nd meeting of the SAGE working group on smallpox vaccines（オンライン・1 名）
32) 令和 4 年 6 月 1 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）
33) 令和 4 年 6 月 1 日 NH2022/23 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
34) 令和 4 年 6 月 2-3 日 WHO Health Emergencies programme Meeting on Monkeypox Research Priorities（オンライン・1 名）
35) 令和 4 年 6 月 9 日 Monkey pox virus lab experts' call（オンライン・1 名）
36) 令和 4 年 6 月 9 日 Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA)会議（オンライン・1 名）
37) 令和 4 年 6 月 12-25 日 フィリピンにおける新型コロナワクチン有効性評価および新型コロナウイルス感染リスク因子解析のための調査研究にお

ける運用、実施　他（フィリピン・1 名）

38) 令和 4 年 6 月 13-17 日　11th Meeting of the WHO Working Group on Surveillance of Antiviral Susceptibility ofInfluenza Viruses for GISRS (AVWG)　への出席および情報収集・意見交換（トルコ・1 名）
39) 令和 4 年 6 月 13 日　12th WHO Working Group Meeting for the Molecular Detection and Subtyping of Influenza Viruses and the use of Next Generation Sequencing (NGS) in GISRS（オンライン・2 名）
40) 令和 4 年 6 月 14 日 Monkeypox virus Meeting with NIID（オンライン・1 名）
41) 令和 4 年 6 月 15 日　ポリオラボネットワーク SWG 会議（オンライン・1 名）
42) 令和 4 年 6 月 15 日　WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）
43) 令和 4 年 6 月 15 日　NH2022/23 influenza vaccine WHO technical call　（オンライン・1 名）
44) 令和 4 年 6 月 20 日　ロットリリース（検定）に関する動物実験の 3Rs（オンライン・1 名）
45) 令和 4 年 6 月 21 日-24 日 The 31st meeting of the technical advisory group on immuniization and vaccine-preventable diseases in the western pacific region（オンライン・14 名）
46) 令和 4 年 6 月 22 日 bi-weekly MNG WGS meeting（オンライン・1 名）
47) 令和 4 年 6 月 23 日 WHO Internataional Health Regulations Emergency Committee regarding the Multi-country monkeypox outbreak（オンライン・1 名）
48) 令和 4 年 6 月 27 日-7 月 1 日 WHO 世界麻しん風しん実験室ネットワーク会議（オンライン・3 名）
49) 令和 4 年 6 月 28 日 PIP AGWG consultation with WHOCCs ERLs/GISRS（オンライン・1 名）
50) 令和 4 年 6 月 29 日　WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）
51) 令和 4 年 6 月 29 日　NH2022/23 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
52) 令和 4 年 6 月 30 日　Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA)会議（オンライン・1 名）
53) 令和 4 年 6 月 30 日　SAGE ad-hoc working group on smallpox and monkeypox vaccines（オンライン・1 名）
54) 令和 4 年 7 月 6 日 APSED TAG: Pre-meeting with TAG Members（オンライン・1 名）
55) 令和 4 年 7 月 7 日 WHO Advisory Group on Critically Important Antimicrobials（オンライン・1 名）
56) 令和 4 年 7 月 11 日 WHO VCM serology WG 会議（オンライン・1 名）
57) 令和 4 年 7 月 12 日 TAG-CO-VAC（Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition）会議（オンライン・1名）
58) 令和 4 年 7 月 13 日　ポリオラボネットワーク SWG 会議（オンライン・1 名）
59) 令和 4 年 7 月 13 日　WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）
60) 令和 4 年 7 月 13 日　NH2022/23 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
61) 令和 4 年 7 月 14 日 WHO Advisory Group on the Bacterial Priority Pathogen List Meeting（オンライン・1 名）
62) 令和 4 年 7 月 19-21 日　APSED TAG（オンライン・1 名）
63) 令和 4 年 7 月 20-22 日　34th NIBSC meeting between WHO ERLs, CCs and influenza vaccine manufacturers（オンライン・2 名）
64) 令和 4 年 7 月 21 日　SAVE the DATE_Second meeting IHR Emergency Committee regarding the multi-country outbreak of monkeypox（オンライン・1 名）
65) 令和 4 年 8 月 2-3 日 WHO Blueprint 会議 サル痘ワクチン研究に関する知識のギャップと優先的な研究課題の議論（オンライン・2 名）
66) 令和 4 年 8 月 2-23 日 PATH 主催 AMR/IPC Joint Coordination Partner Meeting 参加　他（ベトナム・1 名）
67) 令和 4 年 8 月 3-7 日　PATH 主催 AMR/IPC Joint Coordination Partner Meeting 参加　他（ベトナム・2 名）
68) 令和 4 年 8 月 3 日 WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for the Southern Hemisphere 2023（2023 南半球用インフルエンザワクチン株選定会議）TC1（オンライン・2 名）
69) 令和 4 年 8 月 9 日　WHO Serology TC2（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・2 名）
70) 令和 4 年 8 月 10 日　NH2022/23 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）

71) 令和 4 年 8 月 16 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）
72) 令和 4 年 8 月 19 日 Smallpox & Monkeypox vaccines Working Group meeting（オンライン・1 名）
73) 令和 4 年 8 月 24 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）
74) 令和 4 年 8 月 24 日 NH2022/23 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1名）
75) 令和 4 年 8 月 24-25 日 不活化ポリオワクチンの品質管理試験に用いる共通試薬の開発に関する国際会議（オンライン・1 名）
76) 令和 4 年 8 月 29-31 日 Fifteenth 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・1 名）
77) 令和 4 年 8 月 29-30 日 WHO R&D Blueprint Scientific strategies from recent outbreaks to help us prepare for Pathogen X（オンライン・2 名）
78) 令和 4 年 8 月 29-30 日 WPRO Influenza Bi-regional meeting（オンライン・1名）
79) 令和 4 年 8 月 30 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）
80) 令和 4 年 8 月 30 日 WHO Zoonotic TC（オンライン・1 名）
81) 令和 4 年 8 月 30 日-9 月 1 日 11th MEETING OF THE WESTERN PACIFIC REGIONAL ALLIANCE OF NATIONAL REGULATORY AUTHORITIES FOR MEDICAL PRODUCTS: FOCUS ON REGULATORY PREPAREDNESS DURING PUBLIC HEALTH EMERGENCIES（オンライン・4 名）
82) 令和 4 年 8 月 31 日 WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for the Southern Hemisphere 2023（2023 南半球用インフルエンザワクチン株選定会議）TC2（オンライン・2 名）
83) 令和 4 年 9 月 1 日 PIVR ERL meeting（オンライン・1 名）
84) 令和 4 年 9 月 1 日 AMR Meeting with GB（オンライン・1 名）
85) 令和 4 年 9 月 1 日 Global AMR R&D Hub（オンライン・1 名）
86) 令和 4 年 9 月 2 日 Smallpox & Monkeypox vaccines Working Group meeting（オンライン・1 名）
87) 令和 4 年 9 月 6 日 Pandemic Influenza Preparedness Advisory Group WG consultation with CCs/ERLs（オンライン・2 名）
88) 令和 4 年 9 月 6 日 International Trends and Policy Directions for Quality Control of Biological Products such as Vaccines and Plasma Derivatives（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・5 名）
89) 令和 4 年 9 月 7 日 ポリオラボネットワーク SWG 会議（オンライン・1 名）
90) 令和 4 年 9 月 7 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）
91) 令和 4 年 9 月 7 日 NH2022/23 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
92) 令和 4 年 9 月 8 日 PIVR CFWG（オンライン・1 名）
93) 令和 4 年 9 月 13 日 TAG-CO-VAC（Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition）会議（オンライン・1 名）
94) 令和 4 年 9 月 13 日 GISRS Plus - one hour update with WHO CCs/ERLs before VCM and Global NIC meeting（オンライン・2 名）
95) 令和 4 年 9 月 14 日 WHO 麻疹・風疹遺伝子データベースに関する運営会議（オンライン・1 名）
96) 令和 4 年 9 月 14 日 ベトナム MOH Health Policy Adviser 正林督章先生との面談（ベトナムにおける ASIARS-Net 推進のため）（オンライン・1 名）
97) 令和 4 年 9 月 17 日-23 日 WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for the Southern Hemisphere 2023（2023 南半球用インフルエンザワクチン株選定会議）（アイルランド・2 名）
98) 令和 4 年 9 月 22 日-10 月 1 日 Meeting of The Global Influenza Surveillance and Response System: From 70th Anniversary to 100 Years および OPTIONS XI for the Control of Influenza への参加（英国・1 名）
99) 令和 4 年 9 月 23 日-10 月 9 日 WHO GISRS 会合、 OPTIONS XI for the Control of Influenza への参加 他（英国、スイス・1 名）
100) 令和 4 年 9 月 24-25 日 Meeting of The Global Influenza Surveillance and Response System: From 70th Anniversary to 100 Years（英国・2 名）
101) 令和 4 年 9 月 26-30 日 Poliovirus outbreak simulation exercise of a containment breach for countries with poliovirus-essential facilities in the

Western Pacific Region（フィリピン・1 名）

102) 令和 4 年 9 月 26 日-10 月 1 日 OPTION XI for the Control of Influenza（英国・2 名）

103) 令和 4 年 9 月 30 日 Smallpox & Monkeypox vaccines Working Group meeting（オンライン・1 名）

104) 令和 4 年 10 月 4 日 Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization（オンライン・1 名）

105) 令和 4 年 10 月 5 日 WPRO Tricycle Meeting (29th ICAM-R Meeting)（オンライン・1 名）

106) 令和 4 年 10 月 11 日 21st Consultation between GPEI, Polio Vaccine Manufacturers, NACs, and NRAs（オンライン・1 名）

107) 令和 4 年 10 月 11 日 ポリオ根絶計画に関するワクチン製造企業を交えた会議（オンライン・1 名）

108) 令和 4 年 10 月 12 日 Global Vaccine and Immunization Research Forum Correlates of Protection: Learnings from COVID and Applications for Other Global Health Challenges（オンライン・1 名）

109) 令和 4 年 10 月 12-13 日 The 6th Annual Consultation with National Authorities for Containment (NACs) and the Global Certification Commission-Containment Working Group Meeting（オンライン・1 名）

110) 令和 4 年 10 月 12-13 日 ポリオ根絶計画に関する各国事務局会議（オンライン・1 名）

111) 令和 4 年 10 月 13 日 Mongolia WPRO Workshop（オンライン・3 名）

112) 令和 4 年 10 月 18 日 ポリオラボネットワーク SWG 会議（オンライン・1 名）

113) 令和 4 年 10 月 19 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）

114) 令和 4 年 10 月 19 日 SH2024 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）

115) 令和 4 年 10 月 21 日 PIVR CFWG（オンライン・1 名）

116) 令和 4 年 10 月 24-27 日 第 76 回 WHO Expert Committee on Biological Standardization（ECBS）会議（オンライン・2 名）

117) 令和 4 年 10 月 24-27 日 生物学的製剤の標準化に関連する会議（オンライン・1 名）

118) 令和 4 年 10 月 24-26 日 WHE Strategic & Technical Advisory Group on Infectious Hazards with Pandemic and Epidemic Potential (STAG-IH)（オンライン・3 名）

119) 令和 4 年 10 月 24-28 日 76th WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICALS STANDADIZATION, 24 TO 28 OCTOBER 2022 AND ALL PREPARATORY MEETINGS（電話・1 名）

120) 令和 4 年 11 月 2 日 ポリオラボネットワーク SWG 会議（オンライン・1 名）

121) 令和 4 年 11 月 2 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）

122) 令和 4 年 11 月 2 日 SH2023 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）

123) 令和 4 年 11 月 8 日 WPRO 西島先生との個別会議（オンライン・1 名）

124) 令和 4 年 11 月 10 日 Meeting with APSED TAG Members on the development of new health security action framework（オンライン・1 名）

125) 令和 4 年 11 月 11-12 日 Smallpox & monkeypox working group meeting（オンライン・1 名）

126) 令和 4 年 11 月 14-15 日 ハンセン病薬剤耐性サーベイランス（オンライン・1 名）

127) 令和 4 年 11 月 15-16 日 GHSAG BioWG in Tokyo（対面・1 名）

128) 令和 4 年 11 月 15-17 日 28th meeting of the regional commission for the certification of poliomyelitis eradication（オンライン・6 名）

129) 令和 4 年 11 月 15-17 日 ロタウイルスワクチンに関する会議（ロタウイルスワクチンに関するガイドラインの改訂について）（オンライン・2 名）

130) 令和 4 年 11 月 16 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）

131) 令和 4 年 11 月 16 日 SH2023 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）

132) 令和 4 年 11 月 18 日 GOARN 感染症対策チームの役割やその展開における重点目標についてのパネルディスカッション（対面・1 名）

133) 令和 4 年 11 月 23 日 SWOT analysis of ERLs as learnt from COVID-19 response（オンライン・1 名）

134) 令和 4 年 11 月 23 日-12 月 1 日 フィリピンにおける新型コロナワクチン有効性評価および新型コロナウイルス感染リスク因子解析のための調査研究の現地における運用・実施。WHO のカウンターパートとの西太平洋地域

における新型コロナワクチン有効性評価の相談および地域で運用するためのプロトコル作成相談（フィリピン・1 名）

135) 令和 4 年 11 月 27 日-12 月 1 日「第 4 回西太平洋 WHOCC 地域フォーラ」参加。地域の感染症対策やセンター間の協力体制等について協議（カンボジア・1 名）

136) 令和 4 年 11 月 27 日-12 月 1 日 「第 4 回西太平洋 WHOCC 地域フォーラム」および「inormal consultation on the development of a new Asia Pacific health security action framework」に参加（カンボジア・1 名）

137) 令和 4 年 11 月 27 日-12 月 2 日 「第 4 回西太平洋 WHOCC 地域フォーラム」および「Asia Pacific health security action framework 」に WHOCC 日本代表として参加。メンバーとの意見・情報交換（カンボジア・1 名）

138) 令和 4 年 11 月 27 日-12 月 18 日 日本を含む西太平洋地域各国において新型コロナウイルス感染症がその他のワクチン予防可能疾患（VPD）に及ぼした影響を評価し、WHO の支店から日本の VPD のサーベイランスのあり方を評価する（フィリピン・1 名）

139) 令和 4 年 11 月 28-29 日 The Fourth Regional Forum of WHO Collaborating Centres in the Westren Pacific（対面・1 名）

140) 令和 4 年 11 月 29-30 日 Save the Date - Advisory Committee on Variola Virus Research meeting（オンライン・1 名）

141) 令和 4 年 11 月 30 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）

142) 令和 4 年 11 月 30 日 SH2023 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）

143) 令和 4 年 11 月 30 日-12 月 1 日 24th ACVVR meeting（オンライン・1 名）

144) 令和 4 年 12 月 1 日 WHO Subgroup of Technical Advisory Group on SARS-CoV2 virus evolution（オンライン・1 名）

145) 令和 4 年 12 月 2 日 WHO-ERL technical meeting for ID-MS（オンライン・1 名）

146) 令和 4 年 12 月 6 日 Webinar to introduce newly published “Responding to outbreaks of antimicrobial-resistant pathogens in health-care facilities: guidance for the Western Pacific region”（オンライン・1 名）

147) 令和 4 年 12 月 7 日 実験動物 3Rs に関する会議（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）

148) 令和 4 年 12 月 12-13 日 ポリオラボネットワーク SWG 会議（オンライン・1 名）

149) 令和 4 年 12 月 13 日 TAG-CO-VAC（Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition）会議（オンライン・1 名）

150) 令和 4 年 12 月 13 日 WPRO 西島先生との個別会議（オンライン・3 名）

151) 令和 4 年 12 月 13 日 Informal discussion for tricycle project among Philippines government, WHO and WHO Collaborating Centre for AMR surveillance and research（オンライン・5 名）

152) 令和 4 年 12 月 14 日 2023/2024 年北半球インフルエンザワクチン株選定に関する（事前）会議（オンライン・1 名）

153) 令和 4 年 12 月 14-15 日 ポリオラボネットワーク会議（オンライン・1 名）

154) 令和 4 年 12 月 14 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）

155) 令和 4 年 12 月 14 日 SH2023 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）

156) 令和 4 年 12 月 15 日 Cross Functional Working Group for Pandemic Influenza Vaccine Response monthly call（オンライン・1 名）

157) 令和 5 年 1 月 8 日-3 月 5 日 日本を含む西太平洋地域における新型コロナウイルス感染症がその他ワクチンの予防可能疾患（VPD）に及ぼした影響の評価／WHO の視点から日本の VPD サーベイランスのあり方の評価（フィリピン・1 名）

158) 令和 5 年 1 月 11 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）

159) 令和 5 年 1 月 11 日 SH2023 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）

160) 令和 5 年 1 月 12 日 Cross Functional Working Group for Pandemic Influenza Vaccine Response monthly call（オンライン・1 名）

161) 令和 5 年 1 月 17 日 WPRO outbreak response workshop に関する事前打ち合わせ（オンライン・3 名）

162) 令和 5 年 1 月 18-20 日 35th MHRA (NIBSC) meeting between WHO ERLs, CCs and influenza vaccine manufacturers（オンライン・2 名）

163) 令和 5 年 1 月 19 日 Global Country-level variant surveillance (WHO)（オンライン・1 名）
164) 令和 5 年 1 月 25 日 Teleconference for the WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2023-2024 Northern Hemisphere Influenza Season（オンライン・1 名）
165) 令和 5 年 1 月 26 日 WHO Zoonotic TC（オンライン・1 名）
166) 令和 5 年 1 月 26 日 WHO consultation on the composition of influenza vaccines for the northern hemisphere 2023-2024 Zoonotic Influenza TC（オンライン・1 名）
167) 令和 5 年 1 月 26 日 Smallpox & monkeypox working group meeting（オンライン・1 名）
168) 令和 5 年 1 月 29 日-2 月 5 日 WHO 麻疹風疹世界実験室ネットワーク会議への参加（米国・1 名）
169) 令和 5 年 2 月 8 日 ポリオラボネットワーク SWG 会議（議題：ポリオサーベイランスの新規手法に対する評価について）（オンライン・1 名）
170) 令和 5 年 2 月 8 日 WHO TAG-CO-VAC meeting（オンライン・1 名）
171) 令和 5 年 2 月 9 日 2023 Information Sharing Meeting with COs and TAG members (WPRO)（オンライン・1 名）
172) 令和 5 年 2 月 9-10 日 Fourth meeting IHR Emergency Committee regarding the multi-country outbreak of mpox（オンライン・1 名）
173) 令和 5 年 2 月 11-15 日 AMR outbreak response workshop in WPRO において、ワークショップの支援（カンボジア・3 名）
174) 令和 5 年 2 月 14-16 日 WHO INFORMAL CONSULTATION WITH EXPERTS FOR SCIENCE AND KNOWLEDGE TRANSLATION IN HEALTH EMERGENCIES（オンライン・1 名）
175) 令和 5 年 2 月 15 日 WHO Advisory Group meeting on Updating WHO Bacterial Priority Pathogen List (BPPL)（オンライン・1 名）
176) 令和 5 年 2 月 16 日 Cross Functional Working Group for Pandemic Influenza Vaccine Response monthly call（オンライン・1 名）
177) 令和 5 年 2 月 16 日 Global country-level variant surveillance（オンライン・1 名）
178) 令和 5 年 2 月 17 日 Tokyo AMR One-Health Web-Conference での WG2 座長と発表（オンライン・1 名）
179) 令和 5 年 2 月 17 日 Tokyo AMR One-Health Web-Conference への参加（オンライン・2 名）
180) 令和 5 年 2 月 18-24 日 「WHO 北半球用インフルエンザワクチン株選定会議」・「インフルエンザ世界的監視・対応システム (GISRS) の WHOCC および ERL 会議」に参加（スイス・1 名）
181) 令和 5 年 2 月 18-25 日 「WHO 北半球用インフルエンザワクチン株選定会議」・「インフルエンザ世界的監視・対応システム (GISRS) の WHOCC および ERL 会議」に参加（スイス・2 名）
182) 令和 5 年 2 月 24 日 WHO information meeting on the composition of influenza virus vaccines for use in the 2023-2024 northern hemisphere influenza season and round-table discuttion with influenza vaccine manufacturers（オンライン・1 名）
183) 令和 5 年 2 月 28 日 CLC MCM small group meeting - WHO Smallpox Exercise（オンライン・1 名）
184) 令和 5 年 3 月 8 日 ポリオ small working group 会議（オンライン・1 名）
185) 令和 5 年 3 月 8 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）
186) 令和 5 年 3 月 8 日 NH2023/24 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
187) 令和 5 年 3 月 10 日 EIOS の課題抽出（オンライン・1 名）
188) 令和 5 年 3 月 15-19 日 WHO COVID-19 ワクチンの組成に関する技術諮問グループ（TAG－CO－VAC）会議に出席（オマーン・1 名）
189) 令和 5 年 3 月 19-25 日 4th Meeting of the WHO AMR Surveillance and Quality Assessment Collaborating Centres に参加、WHOCC 日本代表 、日本代表の一員として意見交換・情報収集（アルゼンチン・2 名）
190) 令和 5 年 3 月 20-23 日 第 77 回 WHO Expert Committee on Biological Standardization（ECBS）会議（オンライン・3 名）
191) 令和 5 年 3 月 20-24 日 SAGE meeting of March 2023（オンライン・1 名）
192) 令和 5 年 3 月 22 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）
193) 令和 5 年 3 月 22 日 NH2023/24 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
194) 令和 5 年 3 月 23 日 Cross Functional Working

Group for Pandemic Influenza Vaccine Response monthly call（オンライン・1 名）

195) 令和 5 年 3 月 25 日-4 月 1 日 ジュネーブの WHO（世界保健機関）で開催される Skin NTDs（皮膚疾患に関わる顧みられない熱帯病）に関する会議に出席、討議および協議を行う（スイス・1 名）

196) 令和 5 年 3 月 26 日-4 月 1 日 ジュネーブの WHO（世界保健機関）で開催される Skin NTDs（皮膚疾患に関わる顧みられない熱帯病）に関する会議に出席、討議および協議を行う（スイス・3 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

なし

(2) 外国政府機関との関連調整

ア 令和 5 年 1 月 12 日 日中韓 COVID-19 会議（オンライン・中国 CDC11 名、韓国 DCA2 名他）

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 4 年 5 月 25 日 デンマーク International Centre for Antimicrobial Resistance (ICARS) Scientific Director・他 2 名意見交換（オンライン）

イ 令和 4 年 6 月 23 日 デンマーク Statens Serum Institut（SSI） CEO・他 8 名意見交換（オンライン）

ウ 令和 4 年 8 月 5 日 米国笹川平和財団 理事長・他 11 名意見交換（対面）

エ 令和 4 年 8 月 29 日 タイ保健省 副次官・他 8 名意見交換（対面）

オ 令和 4 年 8 月 31 日 デンマーク Statens Serum Institut（SSI） CEO・他 2 名意見交換（対面）

カ 令和 4 年 9 月 28 日 米国保健福祉省事前準備・対応次官補局長・他 4 名表敬訪問、意見交換 （対面）

キ 令和 4 年 11 月 2 日 ダカール・パスツール研究所長・他 3 名意見交換（対面）

ク 令和 4 年 11 月 8 日 在京シンガポール大使館 首席公使・他 2 名意見交換（対面）

ケ 令和 4 年 11 月 9 日 欧州委員会保健緊急事態準備・対応総局（DG HERA） 総局長・他 2 名意見交換（対面）

コ 令和 4 年 11 月 11 日 デンマーク Statens Serum Institut（SSI） Director of the Vaccine Research Center・他 5 名意見交換（オンライン）

サ 令和 4 年 12 月 20 日 ナイジェリア CDC Director, Administration and Human Resources・他 2 名表敬訪問、意見交換（対面）

シ 令和 5 年 1 月 17 日 英国保健省国際局長・他 7 名表敬訪問、意見交換（対面）

ス 令和 5 年 2 月 20 日 シンガポール保健省 上席課長・他 2 名表敬訪問、意見交換（対面）

セ 令和 5 年 3 月 6 日 ケニア中央医学研究所微生物学センター 副主任研究員・他 1 名表敬訪問、意見交換（対面）

(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（NCGM）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4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〕		
アフガニスタン		4
インドネシア	2	
ウズベキスタン		1
カンボジア		1
キルギス		1
シンガポール	6	25
スリランカ	1	
タイ	12	1
中国		1
パレスチナ	1	
フィリピン	1	
東ティモール	1	
ブータン	2	
ベトナム	9	
マレーシア	1	1
ミャンマー	2	2
モンゴル		1
ラオス		3
ヨーロッパ　〔3国〕		
英国	5	
デンマーク	3	
EU	3	

国　名　等	人数（人）	
	対面	オンライン
北米地域〔1国〕		
米国	17	
中南米地域〔1国〕		
ブラジル	2	
アフリカ地域　〔6国〕		
エスワティニ	2	
ガーナ	1	
ケニア	2	
セネガル	4	
ナイジェリア	4	
マラウイ	1	

国数計	29
人数計（対面）	82
人数計（オンライン）	41
人数合計	123

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※	令和4※
アイルランド	1			1	2	4	2			2
アルゼンチン			1							2
イタリア	11	1	10	4	2	18	5			
インド	8	7	9	14	8	8	7			5
インドネシア	2	12	4	15	9	8	15			7
ウガンダ		1								2
英国	13	9	11	21	15	18	12			13
エクアドル	1	1	1	2	1	1				
エジプト		3	1		9	3	1			
エチオピア					2					
オーストラリア	13	3	3		12	7	14			2
オーストリア	1	5	2	13	3		1			
オマーン										1
オランダ	2		7	12	1	15	8			1
ガーナ	3	2	2	6	8	9	8	1	2	10
カナダ	7	24	13	2	4	4	1			2
韓国	12	13	15	35	16	13	21			
カンボジア		4	10	12	1	3	6			10
ギリシャ					1	3	1			
グルジア		1								
クロアチア	1				1					
ケニア				4		1				2
コートジボアール						3				
コスタリカ						1				
コロンビア	1						1			1
コンゴ民主共和国			3	5	2	10	2			1
サウジアラビア				2	2		2			
ザンビア	1		3	3	5	8	9			
シエラレオネ		3	1							
シンガポール	8	4	1	3	15	2	13			
ジンバブエ							2			
スイス	30	35	22	37	18	14	20			9
スウェーデン	4	2		4	4	2	3			1
スペイン	15	6	2		4	6	3			
スリランカ	1	1				2	1			1
スロバキア					1					
スロベニア	2		1			1				
ソロモン諸島										
タイ	30	28	19	21	18	9	24			9
台湾	12	39	12	28	11	34	6			2
タジキスタン										
タンザニア						1	1			
チェコ		1	1							
中国（香港）	40	14	21	31	39	34	32	1		
チュニジア										
チリ	1			1						
デンマーク			2	1		1	3			2
ドイツ	15	4	8	5	4	4	2			5
トルコ		5	1							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			3		3				
ノルウェー				1						
パナマ										3
ハンガリー						4				
バングラデシュ	5									
ブータン					5	2	2			5
フィリピン	14	23	29	35	29	20	24			13
フィンランド	2						2			3
ブラジル	2	3	4	11	6	2	2			3
フランス	12	4	7	2	16	7	14			7
ブルネイ										
米国	48	55	70	55	53	51	35			19
ベトナム	54	52	69	62	56	68	46			37
ベナン										
ペルー							1			
ベルギー	17			1	1		3			2
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	11	4			4		1			2
南アフリカ	10	4		1	1		4			
ミャンマー	3	2	1		4	1	3			
メキシコ		6	3		3	1	4			
モザンビーク	1				2					
モンゴル	5	3	2	4	5	5	6			1
ヨルダン		1				1				
ラオス	1	2	3	1	1	2	3			
ラトビア		2			1					
リトアニア	1									
ルクセンブルグ										
ロシア	7	2		1	1	2				
合　計	430	391	384	463	415	424	380	2	2	186

※　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

１５.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、他省庁及び国内の国立研究開発法人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。

また、国立感染症研究所における所外業務の増加等を踏まえた対応として ICT 化を推進しているほか、令和5年度公開に向け機関リポジトリ事業の検討を行った。

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4年４月１日付で、情報管理専門官　田代　充（総務部及び品質保証・管理部併任）、主任　森重　優子（総務部併任）、係員　矢野　葵（総務部及び品質保証・管理部併任）が着任した。同年８月１日付で、主査　星野　健一が（国立社会保障・人口問題研究所）に出向した。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）　佐々木秀悟、小川憲人、柴田和香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、森重優子、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、森重優子、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.　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機関の協力を得て、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。民間検査機関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分析を行った。また弊所ホームページ掲載にて、情報発信を行った。

[竹下望、石原朋子、森重優子；鈴木基、小林祐介、有馬雄三（感染症疫学センター）；黒田誠、関塚剛史、谷津弘仁（病原体ゲノム解析研究センター）]

2. 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対する治療薬の効果に影響を及ぼす可能性があるウイルスゲノム変異によるアミノ酸置換に関する研究

新型コロナウイルス感染症の治療薬の効果に影響を及ぼす可能性のあるアミノ酸置換は多数報告されており、それらの発生動向をゲノムサーベイランスによって把握し、臨床的効果への影響を評価する。本研究では、日本国内で検体採取され COG-JP（COVID-19 Genomic SurveillanceNetwork in Japan）システムに登録された遺伝子配列情報の解析をおこない、現状国内で伝播しているウイルスのアミノ酸置換が、抗体治療薬と抗ウイルス薬の効果に影響を及ぼす可能性を評価した。また、弊所ホームページ掲載にて、情報発信を行った。

[竹下望、石原朋子、森重優子、佐々木秀吾、小川憲人、柴田和香；長谷川秀樹、渡邉真治、松山州徳、冨田有里子（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）；鈴木基、神垣太郎、有馬雄三、小林祐介（感染症疫学センター）；齋藤智也、横田栄一、濵田優一（感染症危機管理研究センター）；鈴木忠樹（感染病理部）；砂川富正、島田智恵（実地疫学研究センター）；前田健（獣医科学部）；高橋宜聖、渡士幸一、森山彩野（治療薬・ワクチン開発研究センター）；黒田誠、関塚剛史、佐々木直文、谷津弘仁（病原体ゲノム解析研究センター）；俣野哲郎（副所長）、脇田隆字（所長）]

Ⅲ. 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）]

3. 新興・再興感染症のリスク評価とバイオテロを含めた危機管理機能の実装のための研究

生物テロ対応（人為的な希少感染症への対応）の強化を目的に、細菌による生物テロ対応を想定した検査技術ガイダンスの総括を行う。令和 4 年度においては、生物テロに使われる可能性がある細菌感染症のうち、ペスト、炭疽、野兎病、類鼻疽について、既存の診断法や技術的資料をもとに、細菌による生物テロ対応を想定した検査技術ガイダンスに沿う形でアップデートを行い、ガイダンス総括に向けて取りまとめや、課題の抽出及び整理を実施した。

[石原朋子；齋藤智也、嶋田聡（感染症危機管理研究センター）；奥谷晶子、堀田明豊（獣医科学部）；堀野敦子（細菌第二部）；片野晴隆（感染病理部）]

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. 民間検査機関の検体を用いたゲノムサーベイランス

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、全国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、感染症疫学センターならびにインフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンターと協力し、亜系統検出の推定、各株・系統別検出割合の推定について発生状況の把握等サーベイランスを実施した。7 月から感染症危機管理研究センターと協力し、弊所ホームページ掲載にて、情報発信を行った。

[竹下望、石原朋子、森重優子、佐々木秀吾、小川憲人、柴田和香；黒田誠、関塚剛史、谷津弘仁（病原体ゲノム解析研究センター）；鈴木基、有馬雄三、小林祐介（感染症疫学センター）；長谷川秀樹、高山郁

代、冨田有里子（インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター）；齋藤智也、横田栄一、濱田優一、信田勝美（感染症危機管理研究センター）］

2. サーベイランス結果の還元（民間検査機関検体）

民間検査機関（国の委託先）から弊所に提出された検体のゲノム解析結果は、民間検査機関（国の委託先）を介して、検査委託元の自治体及び検査委託元の医療機関等に情報還元された。

［竹下望、石原朋子、森重優子；黒田誠、関塚剛史、谷津弘仁（病原体ゲノム解析研究センター）］

3. 国内のゲノム解析データを用いたサーベイランス

弊所および地方衛生研究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、全国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、病原体ゲノム解析研究センターならびにインフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンターと協力し、全国ならびに都道府県別のPANGO 系統別検出状況の把握等サーベイランスを実施した。7月から感染症危機管理研究センターと協力し、弊所ホームページ掲載にて、情報発信を行った。

［竹下望、石原朋子、森重優子、佐々木秀吾、小川憲人、柴田和香；黒田誠、関塚剛史、谷津弘仁（病原体ゲノム解析研究センター）；長谷川秀樹、高山郁代、冨田有里子（インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター）；齋藤智也、横田栄一、濱田優一、信田勝美（感染症危機管理研究センター）］

4. 国内および検疫におけるゲノム解析データに関する情報発信

6月から翌年3末までの期間において、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（都道府県ごとの全ゲノム解析数、都道府県別検疫の累積解析数）を集計し、感染症危機管理研究センターと協力し、弊所ホームページにて情報を公開し、最新動向を国民に向けて発信した。

［竹下望、石原朋子、森重優子、佐々木秀吾、小川憲人、柴田和香；黒田誠、関塚剛史、谷津弘仁（病原体ゲノム解析研究センター）；齋藤智也、横田栄一、濱田優一、信田勝美（感染症危機管理研究センター）］

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令和4年度国立感染症研究所・医師卒後臨床研修プログラム

11 月 8 日から 10 日まで 3 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。

［俣野哲朗（副所長）；砂川富正（実地疫学研究センター）；齋藤智也、吉見逸郎（感染症危機管理研究センター）；鈴木忠樹（感染病理部）；小林祐介（感染症疫学センター）；松鵜彩（獣医科学部）；佐々木年則（昆虫医科学部）；菅井基行（薬剤耐性研究センター）星野仁彦（感染制御部）；町田宗仁（国立保健医療科学院）；竹下望、石原朋子、田代充、谷美雪］

Ⅱ. 厚生労働省による研修

1. 令和4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）
8 月	1
10 月	1
3 月	1

［竹下望、石原朋子、田代充］

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；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調整業務

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および支援を実施した。
［竹下望、石原朋子、森重優子］

2. 行政検査等に係る対応

自治体等により実施され、弊所へ収集された新型コロナウイルス変異株のゲノム解析結果等について、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、情報共有ならびに調整を実施した。
［竹下望、石原朋子、森重優子］

3. 「新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置づけについて（案）」に関する対応業務

新型コロナウイルスに対するゲノムサーベイランスについて、感染症法上の位置付けのあり方を検討するために必要な情報を、弊所関係部署（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター、感染症疫学センター、感染症危機管理研究センター、感染病理部、実地疫学研究センター、獣医科学部、治療薬・ワクチン開発研究センター、病原体ゲノム解析研究センター）と連携の上、集約した。
［竹下望、石原朋子、佐々木秀吾、小川憲人、柴田和香］

4. 政府への情報共有、及び情報発信

オミクロン株各亜系統の置き換わりに関する分析結果等は、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 79 回（令和 4 年 4 月 6 日）～第 120 回（令和 5 年 4 月 5 日）資料として情報発信された。
［竹下望、石原朋子、森重優子］

5. 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。また、政府のこれまでの取り組みとして、関係機関の間で正確な情報共有が行われたことを確認した。
［竹下望、石原朋子、滝澤真理］

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「Microsoft 365」を導入した。導入後には、品質保証・管理部とともに、「Microsoft 365」の各種操作手順書やQ＆A等を作成し、その普及に努めつつ、「Microsoft 365」の更なる利用促進・利便性向上、情報セキュリティの強化のため、Outlookを活用した会議室予約システムの構築、機器管理アプリケーション Intune の導入を図った。

また、弊所において、「Microsoft 365」を使用するにあたり、次年度のライセンスについて、不足することなく適正な数を確保できるよう、職員数の確認を行う等の所内調整を実施した。
［竹下望、石原朋子、田代充、金井英統、矢野葵；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、田代充；俣野哲朗（副所長）］

3. 国立感染症研究所機関リポジトリの推進に関する業務

政府の方針により、2025 年までに機関リポジトリの構築・整備を行う必要があることから、総務部総務課図書室とともに、機関リポジトリを事業化し、その推進を図るため「国立感染症研究所リポジトリ構築に向けたWG」を立ち上げ、運用方法及び登録する研究成果物等の検討を行った。

当該WGの検討により、「国立感染症研究所リポジト

リ運用指針」を策定及び国立情報科学研究所が運用するの「JAIRO Cloud」の使用を前提としたシステム構築を行う等、令和5年度に運用開始出来るよう準備を進めた。
［竹下望、立川愛、田代充；松村達司、神尾信、谷口哲也（総務部総務課図書室）］

4. 感染症等に関する新たな専門家組織の機能検討に係る対応業務

第71回厚生科学審議会感染症部会（令和5年2月9日、厚生労働省）の議題において、次の感染症危機に備えた感染症対応能力を強化するための感染症等に関する新たな専門家組織の創設が示された。対応の方向性として挙げられた具体的事項である「国立感染症研究所と国立国際医療研究センター（NCGM）の統合」に関連する対応ならびにその支援等を行った。
［竹下望、石原朋子、田代充、滝澤真理、金井英統］

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

国立研究開発法人国立国際医療研究センター等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、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、疾患基礎研究事業部疾患基礎研究課、先進的研究開発戦略センター（SCARDA）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、石原朋子］

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ．誌 上 発 表

1. 欧文発表

1） Yusuke Kobayashi, Takeshi Arashiro, Miyako Otsuka, Yuuki Tsuchihashi, Takuri Takahashi, Yuzo Arima, Yura K Ko, Kanako Otani, Masato Yamauchi, Taro Kamigaki, Tomoko Morita-Ishihara, Hiromizu Takahashi, Sana Uchikoba, Michitsugu Shimatani, Nozomi Takeshita, Motoi Suzuki, Makoto Ohnishi. Replacement of SARS-CoV-2 strains with variants carrying N501Y and L452R mutations in Japan: an epidemiological surveillance assessment. Western Pacific Surveillance and Response Journal. 2022; 13:1-10.

2. 和文発表

1）齋藤智也、横田栄一、吉見逸郎、太田雅之、加藤美生、山本朋範、小林望、吉松芙美、齋藤益満、高橋健一郎、濱田優一、影山努、竹前喜洋、久場由真仁、島田智恵、山岸拓也、土橋酉紀、福住宗久、池上千晶、錦信吾、髙橋賢亮、小林美保、田畑早季子、砂川富正、小林祐介、有馬雄三、神垣太郎、新井智、新城雄士、多屋馨子、鈴木基、黒田誠、関塚剛史、佐々木直文、鈴木忠樹、永田典代、飯田俊、宮本翔、志和希、峰宗太郎、平田雄一郎、高橋宜聖、森山彩野、竹下望、石原朋子、森重優子、高橋宏瑞、内木場紗奈、島谷倫次、七松優、桝永萌、江原玲欧奈、日尾野宏美、北野泰斗、佐々木秀悟、小川憲人、長谷川秀樹、渡邉真治、松山州徳、冨田有里子、高山郁代、宮崎かや．国立感染症研究所における新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）変異株のモニタリングと評価．病原微生物検出情報(IASR)．2022; 43: 276-278.

Ⅱ．学 会 発 表

1．国内学会

1）石原朋子、森重優子、斎藤益満、齋藤智也、黒田誠、有馬雄三、小林祐介、鈴木基、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．新型コロナウイルスの変異株等の対応に係る施策導入・推進に向けた取り組み．第36回公衆衛生情報研究協議会研究会．オンライン、2023年1月．

１６．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と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。これらの情報は感染症疫学センターホームページ（https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-idsc.html）、感染症サーベイランス（National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: NESID）システム、病原微生物検出情報（Infectious Agents Surveillance Report: IASR）、感染症週報（Infectious Diseases Weekly Report: IDWR）、予防接種情報などで、情報の還元や提供を行っている。

令和3年度の組織再編に伴い、感染症疫学センターは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（Health Center Real-time information-sharing System on: 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（神谷元総括研究官）

第八室（予防接種政策室：高梨さやか室長）

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、解析、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ェブサイトの作成、予防接種に関する情報提供、啓発のための資材の作成、研修会の講師等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：米岡大輔室長）

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。特に、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の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。

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費補助金「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」を組織し、令和4年度は厚生労働行政推進調査事業「今後の新興感染症の発生時に備えたサーベイランス戦略と枠組みの開発」として、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た。具体的には、既存サーベイランスの見直し、サーベイランスシステムの在り方・関連システムとの連携に関する検討、疫学調査支援システムの構築に関する検討を行い、新興感染症の発生に備えてサーベイランス戦略を整理し立案した。

なお令和 3 年度から、次期（新）NESID に関する検討・整理も行い、令和4年度は厚生労働省等と連携し実装を開始した。

［有馬雄三、高橋琢理、小林祐介、新橋玲子、新城雄士、笠松亜由、高原理、神垣太郎、神谷元；土橋酉紀、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費補助金「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4年度厚生労働行政推進調査事業「今後の新興感染症の発生時に備えたサーベイランス戦略と枠組みの開発」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、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し、2019年以前のデータをベースラインとして精査した。

［有馬雄三、高橋琢理、小林祐介、新橋玲子、大塚美耶子、新城雄士、笠松亜由；土橋酉紀、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

2021/22 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」をまとめて還元した。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、実地疫学研究センター 、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。新型コロナウイルス感染症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、前シーズンと同様に、注意点も追記した。

［有馬雄三、高橋琢理、駒瀬勝啓、小林祐介、新橋玲子、神谷元、新井智、菊池風花、高原理、大塚美耶子、新城雄士、笠松亜由、鈴木基；砂川富正、八幡裕一郎、島田智恵、加納和彦（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）、今川正紀 、竹下望、植竹隼平、仲居亮（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

NESID 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、令和4年度10月には一次リリースのサービスインを行い実装を開始した。

［有馬雄三、高橋琢理、小林祐介、新橋玲子、新城雄士、大塚美耶子、笠松亜由、駒瀬勝啓、高原理、加藤信子、徳永真里子、赤塚昌江、新井智、菊池風花、林愛、北本理恵、鈴木基；加納和彦、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り、次年度以降の更新予定と整理された。

［高橋琢理、有馬雄三、小林祐介；土橋酉紀、加納和彦、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

FETP23 期が、第四室の担当者の助言も得ながら、群馬県における麻疹、千葉県における RS ウイルス感染症、つつが虫病、大分県におけるバンコマイシン耐性腸球菌感染症、E 型肝炎、長崎県における日本紅斑熱、富山県における感染性胃腸炎について、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、小林祐介、新橋玲子、新城雄士、大塚美耶子、神谷元、笠松亜由；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ウイルス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、新型コロナウイルス感染症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 の運用を行っている。新型コロナウイルス感染症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、重層的なサーベイランスの一環から、情報源の一つとして継続的に活用された（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）、西藤成雄（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（第二版）－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、質の高いサーベイランス維持のために検査の精度、有用性の評価等も行っている。これらの背景をもとに就学時前の追加接種の必要性について提言するとともに、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、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、神谷元；砂川富正（実地疫学研究センター）、塚田敬子、大森俊、高橋賢亮（FETP）、蒲地一成、大塚菜緒，小出健太郎（細菌第二部）］

10. インフルエンザの患者情報・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4年度(2022/23 シーズン)については、新型コロナウイルス感染症を用いて定点サーベイランス評価を実施した。

[高橋琢理、小林祐介、神谷元;砂川富正、(実地疫学研究センター)、中下愛実(FETP)、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

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、オミクロンによって大きく患者数が増加した流行波では HER-SYS で登録された報告数よりも自治体公開情報での報告数が多いことが明らかとなり、やはり報告遅れの影響が考えられた。また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」の分担研究として、自治体へ HER-SYS を用いた地域でのリスクアセスメントの活用について、HER-SYS に関する評価や自治体での新型コロナウイルス感染症対策と共にインタビュー調査を行った。

[北村則子、大谷可菜子、閻芳域、滝沢木綿、神垣太郎、鈴木基]

12. 侵襲性肺炎球菌感染症および侵襲性インフルエンザ菌感染症の疫学情報解析

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強化のための研究」(研究代表者:明田幸宏)において、侵襲性肺炎球菌感染症(Invasive Pneumococcal Disease: IPD)と侵襲性インフルエンザ菌感染症(Invasive Haemophilus Influenzae Disease: IHD)の疫学情報の記述と解析を行った。IPD においては、ワクチン含有血清型分布の推移、検出割合の高い血清型や髄膜炎の原因血清型、各ワクチン含有血清型による IPD 患者の特徴を示した。2013 年 4 月～2022 年 12 月に研究班 10 道県から登録された IPD 症例は、新型コロナウイルス感染症流行後も、23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン、沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン含有血清型の検出割合は経年的な減少がみられた。また、新型コロナウイルス感染症出現前後の IPD と IHD の発生動向の変化について評価した。IPD に関しては、感染症発生動向調査と厚生労働省院内感染対策サーベイランスのそれぞれの報告数(2014 年第 1 週～2021 年第 35 週)が、新型コロナウイルス感染症出現前から連動しており、出現後も同様な減少を認めた。IHD においても、新型コロナウイルス感染症流行後は、感染症発生動向調査に基づく届出数、研究班 10 道県報告数は共に同等に減少した。また、年齢・性別・病型・基礎疾患・血清型等の分布についても、緊急事態宣言後で大きく変化しなかった。新型コロナウイルス感染症流行後は、複数の情報源を用いて、IPD、IHD の発生は大きく減少したと評価され、両疾患を継続して注視する重要性と共に、新規ワクチンを導入する際には重要なベースライン情報となることが示唆された。

[有馬雄三、新橋玲子、笠松亜由、竹田早希、塚原万葵 、高橋理恵子;枡谷真貴 (FETP)、福住宗久、砂川富正(実地疫学研究センター)]

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 Pandemic Influenza Severity Assessment (PISA)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。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。新型コロナウイルス感染症パンデミック以降解釈には注意を要するが、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、鈴木基]

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)、令和4年度からは研究代表者・明田幸宏により、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。

[高橋琢理、高原理、有馬雄三;加納和彦、土橋酉紀、砂川富正(実地疫学研究センター)、大西真、明田幸宏(細菌第一部)]

3. 感染症疫学情報の解析・評価に関する研究

特定の感染症等について、患者情報と病原体情報の両面から総合的に解析を行った。本年度の IASR 特集記事のテーマは、2022 年 4 月号:RS ウイルス感染症、5 月号:腸管出血性大腸菌感染症、6 月号:蚊媒介感染症、7 月号:マスギャザリングイベント(東京 2020 大会)と感染症対策 、8 月号:つつが虫病、9 月号:麻疹、10 月号:HIV/AIDS、11 月号:インフルエンザ、12 月号:新型コロナウイルス感染症(COVID-19)、2023 年 1 月号:肺炎球菌感染症、2 月号:動物由来感染症、3 月号:急性 B 型肝炎である。

[高原理、高橋理恵子、徳永真里子、赤塚昌江、有馬雄三、高橋琢理、駒瀬勝啓、新橋玲子、小林祐介、新城雄士、大塚美耶子、笠松亜由、新井伸一、梅下伸介、神谷元、神垣太郎、鈴木基;阿戸学(感染制御部)、伊豫田淳、常彬、池辺忠義、明田幸宏(細菌第一部)、見理剛(細菌第二部)、安藤秀二、海老原秀樹(ウイルス第一部)、相崎英樹、村松正道、鈴木亮介(ウイルス第二部)、竹田誠、大槻紀之(ウイルス第三部)、渡邉真治、長谷川秀樹(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)、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)、藤本嗣人、宮﨑義継(真菌部/ハンセン病研究センター)、菊地正 (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)、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)、平井晋一朗、岡本貴世子、影山努、齋藤智也(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(研究企画調整センター長)俣野哲朗(副所長)、脇田隆字(所長)、今川正紀、杉原淳、堤俊太郎、長江翔平、金川弦暉、東良俊孝、福島和子、吉原尚喜、高橋亨 、山崎勇貴、谷口大樹(厚生労働省)(特集記事執筆者、IASR 委員、IASR 事務局)]

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費補助金「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、感染症発生動向調査における性器クラミジア感染症及び尖圭コンジローマの定点報告が国内のトレンドを把握できているかを評価した。感染症発生動向調査における性器クラミジア感染症のトレンドは、男性では発生数をある程度捉えていたが、女性、特に若年女性ではトレンドを十分に把握できてなかった。尖圭コンジローマでは、感染症発生動向調査における報告数は、ある程度発生状況を把握できていたことがわかった。

[高橋琢理、大塚美耶子、笠松亜由、有馬雄三、鈴木基;伊東花江、越湖充也(FETP)、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 4 年度厚生労働科学研究費補助金「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:高梨さやか)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実地疫学研究センターと共に行った。

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、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実地疫学研究センターと共に集計解析をするとともに、WHO への報告を行った。

[高梨さやか、三輪晴奈、新井智、森野紗衣子、奥山舞、北本理恵、新橋玲子、神谷元;砂川富正、千葉紘子、大竹正悟、越湖允也、枡谷真貴、池上千晶、島田智恵、(実地疫学研究センター)、藤本嗣人、花岡希(感染症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)、多屋馨子(神奈川県衛生研究所)、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。新型コロナウイルス感染症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。

[笠松亜由、有馬雄三、鈴木基;伊東花江、皐月由香、千葉紘子、枡谷真貴、大森俊、二見茜(FETP)、加納和彦、福住宗久、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費補助金「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、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、新型コロナウイルス感染症の際には、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、新型コロナウイルス感染症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、神谷元;砂川富正、土橋酉紀、(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(国立病院機構三重病院)、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。

［笠松亜由、高橋琢理；宮﨑彩子（FETP）、松井祐亮、加納和彦、光嶋紳吾、土橋酉紀、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. 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）］

11. 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、全国での実効再生産数、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、大谷可菜子、滝沢木綿、福島紘平、閻芳域、北村則子、神垣太郎、鈴木基］

12. 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 2020 年から 2022 年までに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、流行株時期別の濃厚接触者の特徴や2次感染率について解析し、変異株別の感染伝播性について検討を行った。

［宮原麗子、大谷可菜子、鈴木基; 田村恒介、谷英樹、大石和徳（富山県衛生研究所）、髙勇羅（東北大学）］

13. 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、有馬雄三、神垣太郎、鈴木基；加納和彦（実地疫学研究センター）］

14. オミクロン流行下における保健所による接触者調査の効果推定に関する研究

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」分担研究として、新型コロナウイルス・オミクロンの流行下、国内の自治体では疫学調査（感染源の遡りおよび接触者調査）の実施がほぼ不可能になっているなかで、オミクロン流行初期の保健所による古典的な接触者調査（症例への直接的なコンタクト（連絡））が患者報告数に及ぼした影響および方法やウイルス特性を変化させた場合の接触者調査への影響の推定を行った。

［小林祐介; 原國政直、高良武俊（FETP）; 砂川富正（実地疫学研究センター）; 国吉秀樹、宮里義久、森近省吾、喜屋武向子（沖縄県））

15. 感染症発生動向調査データと国立病院機構 診療情報集積基盤(NCDA)データとの比較解析

厚生労働科学研究費補助金「新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスクマネジメントに資する感染症のリスク評価及び公衆衛生的対策の強化のため研究」（研究代表者：谷口清州、研究分担者：高橋琢理）において、季節性インフルエンザを題材として、パンデミック下を想定し、経時的変化を伴う Transmissibility, Seriousness of the disease, Impact 等の詳細な評価を行う方法論の構築を目的として、感染症発生動向調査から得られるデータをベースに、国立病院機構のデータを補完する情報ソースとして活用し、両者を併せて適切に評価を行う体制を整えるための検討を行った。

［新城雄士、高原理、笠松亜由、有馬雄三、高橋琢理、鈴木基;砂川富正（実地疫学研究センター）］

16. フィリピンにおけるデング熱サーベイランス体制の整備と発生予測モデルの構築

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「アジア各国の感染症研究機関との共同研究推進によるラボラトリーレスポンス ネットワーク構築に関する研究」（研究代表者：大西真、研究分担者：鈴木基) の分担研究として、長崎大学との共同研究の中で、フィリピンマニラ市においてデング熱の発生動向をモニタリングするサーベイランス体制を整備し、デング熱症例のデータの収集とデング熱診断検査の精度管理を行った。

[鈴木基、宮原麗子；Chris Smith (長崎大学)]

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 4 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：高梨さやか）の研究の一貫として、麻疹、風疹、水痘に関する疫学情報をまとめた。

［高梨さやか、森野紗衣子、新井智、神谷元、小林祐介、高橋琢理、鈴木基；砂川富正、加納和彦、土橋酉紀、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 3（2021）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

［高梨さやか、新井智、森野紗衣子、奥山舞、三輪晴奈、柴村美帆、神谷元、高橋琢理、有馬雄三、鈴木基；砂川富正、土橋酉紀、加納和彦、八幡裕一郎、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・風疹排除に関する文書作成

国の麻疹・風疹排除認定委員会の一員として、わが国の麻疹排除状態の維持、風疹の排除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、有馬雄三、神谷元、新井智、高梨さやか、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費補助金「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生労働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、神谷元；砂川富正、（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 4 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：高梨さやか）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。

［高梨さやか、熊田萌、森野紗衣子、新井智、林愛、菊池風花、神谷元、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（ウイルス第三部）、島田智恵、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（報告数が減少した 2022 年第 29 週からは 3 か月ごと）、風疹に関する疫学情報を作成し、ホームページに公表した。

［高梨さやか、森野紗衣子、奥山舞、三輪晴奈、柴村美帆、新井智、菊池風花、熊田萌、浅野彩香、田中佳織、林愛、神谷元、鈴木基；砂川富正、加納和彦（実地疫学研究センター）］

7. 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。

［神谷元、新井智、高梨さやか、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、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 4 年度日本医療研究開発機構「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、新規ワクチンの導入における説明効果に及ぼす影響を調査した。

［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。

［神谷元、新井智、高梨さやか、森野紗衣子、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4年度日本医療研究開発機構「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、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実施している。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、体系化された全国規模のサーベイランスを構築し、2007 年から 2017 年にかけて、国内ワクチン承認前、および承認後の期間別にサーベイランスを実施・集計解析してきた。R4 年度は、2020 年 10 月のロタウイルスワクチンの定期接種化以降の腸重積症の発生頻度を評価することを目的に、サーベイランスを再開した。

［柴村美帆、神谷元、鈴木基；砂川富正、八幡裕一郎（実地疫学研究センター）］

（5） 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 4 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、神谷元、新井智、森野紗衣子、高梨さやか、三輪晴奈、三上純子、菊池風花、鈴木基；多屋馨子（神奈川県衛生研究所）、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）］

（6） 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）、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い、WHO のホームページに掲載された。また、内容について第 81 回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（令和 4 年 7 月 8 日開催）において研究代表者より報告を行った。

［奥山舞；岡部信彦（川崎市健康安全研究所）、三﨑貴子（川崎市健康安全研究所）、多屋馨子（神奈川県衛生研究所）、中島一敏（大東文化大学）］

8. 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 4 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。

［林愛、新井智、菊池風花、森野紗衣子、神谷元、鈴木基；浦川明久（対馬家畜保健所）］

9. 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。

［神谷元、森野紗衣子、高梨さやか、新井智、三輪晴奈、奥山舞、柴村美帆、田中佳織、浅野彩香］

10. 令和4年度一般住民における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 都府県において血清疫学調査を実施した。令和 4 年 11 月 26 日～令和 4 年 12 月 27 日）及び令和 5 年 2 月 3 日～令和 5 年 3 月 4 日に採血を実

施し、一般住民における抗体保有調査を実施した。

［木下諒、米岡大輔、新城雄士、新井智、林愛、菊池風花、鈴木基；鈴木忠樹、宮本翔（感染病理部）、堤俊太郎、杉原淳（厚生労働省）］

11. 令和4年度献血検体における新型コロナウイルス感染症に対する血清疫学調査

献血時の検査用検体の残余血液を用いた血清疫学調査を実施した。全国 47 都道府県において、令和 4 年 11 月 6 日～令和 4 年 11 月 13 日及び令和 5 年 2 月 19 日～令和 5 年 2 月 27 日に検体を収集し献血者における抗体保有調査を実施した。献血検体を用いた調査は以下の報告書にまとめた。

・https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/11729-covid19-82.html

・https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/12061-covid19-84.html

［新城雄士、新井智、木下諒、米岡大輔、林愛、菊池風花、鈴木基；鈴木忠樹、宮本翔（感染病理部）、堤俊太郎、杉原淳（厚生労働省）］

12. 令和 4 年度検診残余血清を用いた新型コロナウイルス感染症に対する血清疫学調査

継時的な抗体価の変動による、感染状況の変化把握の為、岩手県および東京都の施設の協力のもと、検診残余血清を用いた血清疫学調査を行った。

［菊池風花、林愛、新井智、神谷元、木下諒、米岡大輔、鈴木基；鈴木忠樹（感染病理部）、吉山崇、加藤誠也（結核研究所）、武内健一, 腰山真（岩手県予防医学協会）、中西好子（総合健診推進センター）］

13. 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 4 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。

［森野紗衣子、新井智、高梨さやか、北本理恵、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）；多屋馨子（神奈川県衛生研究所）、他所外協力者］

14. 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）］

15. 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)]

16. 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 4 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運用を実際に実施された医療機関においてアンケート調査を行い、課題の抽出と改善策の検討を行った。

[森野紗衣子、森嘉生(ウイルス第三部);多屋馨子(神奈川県衛生研究所)、大竹文雄(大阪大学)、堀愛(筑波大学)]

17. 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 4 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。

[菊池風花、林愛、北本理恵、新井智;清水博之(ウイルス第二部)、多屋馨子(神奈川県衛生研究所)]

18. 国保レセプトデータとワクチン台帳の情報を活用した高齢者における季節性インフルエンザワクチンの迅速な有効性の推定

厚生労働科学研究費補助金「ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究」(研究代表者:廣田良夫、研究分担者:神谷元)の分担研究として、埼玉県川口市における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たデータを用い、2017/18 シーズンの高齢者における有効性を推定した。リアルワールドデータは受診行動や検査方針を制御できないなどの制限の影響が大きい可能性があり、その影響を最小限にする体制の整備や解析上の工夫が課題と考えられた。

[笠松亜由、柴村美帆、奥山舞、神谷元;八幡裕一郎、福住宗久、土橋酉紀、砂川富正(実地疫学研究センター)、坂本博文、菊地薫(川口市保健部国民健康保険課)]

19. 国内における vaccine safety database (VSD)構築に関する研究

厚生労働科学研究費補助金「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、研究分担者:神谷元)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 構築を進めた。

[笠松亜由、神谷元;八幡裕一郎、砂川富正(実地疫学研究センター)、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)、坂本博文、菊地薫(川口市保健部国民健康保険課)、清信大樹(合同会社 Calux)]

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、林愛、神谷元、鈴木基;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 4 年度評議員として活動を行った。

[神谷元]

令和 4 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

令和 4 年度理事として活動を行った。

[神谷元]

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 4 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。

［神谷元］

英文誌編集委員会委員として活動した。

［高梨さやか］

4. 日本小児感染症学会

令和 4 年度評議員として活動を行った。

［神谷元］

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、学会会員のメーリングリストを用いて、感染症の流行状況などの発信を行なった。

［奥山舞］

教育委員会委員として活動した。

［森野紗衣子］

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、協力者として活動した。

［高梨さやか、柴村美帆］

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］

5. 日本外来小児科学会

予防接種・感染症対策委員会委員

［神谷元］

6. 日本ウイルス学会

評議員として活動した。

［新井智］

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. 日本獣医学会

評議員として学会活動を行った。

［新井智］

9. 日本環境感染学会

マスギャザリング関連感染症対策委員会委員として学会活動を行った。

［笠松亜由］

10. 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、IDWR や 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。

［高橋琢理、有馬雄三、笠松亜由、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、下之段謙二、宮間浩史、赤塚昌江、徳永真里子、鈴木基; FETP 一同、加納和彦、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

感染症法の主旨のもとに、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 年度から令和 4 年 7 月迄、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。

年報の編集として令和 3 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、デング熱、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 4 年度）
（https://www.niid.go.jp/niid/ja/chumoku.html ）
2022 年第 42 号梅毒
https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-idwrc/11612-idwrc-2242.html
2023 年第 3 号インフルエンザ
https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-idwrc/11789-idwrc-2303.html

［高橋琢理、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、笠松亜由、大竹由里子、新井伸一、高原理、赤塚昌江、徳永真里子、加藤信子、中里篤、鈴木基;FETP 一同、加納和彦、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

感染症法の主旨のもとに、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、山内祐人、閻芳域、福島紘平、滝沢木綿、北村則子、有馬雄三、小林祐介、高橋琢理、新城雄士、大塚美耶子、新橋玲子、笠松亜由、神垣太郎、鈴木基;加納和彦（実地疫学研究センター）］

4. 病原体情報に関する業務

病原体検出情報システムへ登録された報告票について、以下の業務を行った。

（1） 情報処理:

病原体検出情報システムに登録された報告票の確認、問い合わせ、公開処理を行った。2022 年 4 月～2023 年 3 月に登録された報告票は、以下の通りである（2023 年 7 月 14 日時点）。

・病原体個票（ウイルス 98,878 件、細菌 4,293 件、リケッチア・クラミジア 408 件、原虫・寄生虫 8 件）
・集団発生病原体票:557 件
・ヒト以外からの病原体検出票:96 件
・地方衛生研究所・保健所からの病原菌検出状況報告:249 件
・医療機関からの病原菌検出状況報告:413 件

［高原理、新橋玲子、赤塚昌江］

（2） 病原体検出情報システムに報告された病原体に関する図表作成

ア. 以下の図表を作成した。

・インフルエンザウイルス分離・検出報告数 2022/23 シーズン
https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/1974-idsc/iasr-flu/9147-iasr-influ201920.html
・ノロウイルス等検出報告数 2022/23 シーズン
https://www.niid.go.jp/niid/ja/norovirus-m/2082-idsc/iasr-

noro/5701-iasr-noro-150529.html
・麻疹ウイルス分離検出状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-measles.html
・風疹ウイルス分離検出状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-rubella.html
・アデノウイルス分離検出状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/510-graphs/1535-iasrgv-adeno.html
・RS ウイルス/ムンプスウイルス/EV68/パレコウイルス/A 型肝炎ウイルス
https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr/510-surveillance/iasr/graphs/4563-iasrgtopics.html
・EHEC/VTEC 分離状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr/510-surveillance/iasr/graphs/4701-iasrgvtec.html
・夏の疾患(ヘルパンギーナ/手足口病他)
https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr/510-surveillance/iasr/graphs/4892-iasrgnatus.html

イ. 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を、検体採取月別に病原微生物検出情報月報に掲載した(IASR2023 年1月号まで)。

［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 2022 年度の患者報告件数(感染症発生動向調査)は、全数が 44,158 件、定点が 1,837,667 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。2021/22 シーズンは、前シーズンと同様に、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、笠松亜由、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. 麻疹および風疹動向の WPRO への報告

感染症発生動向調査により得られた麻疹および風疹の報告数をもとに、報告内容の精査を行い、WHO の報告形式に適合した集計表を月毎に作成し、WPRO に報告した。

［小林祐介］

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、小林祐介、大塚美耶子、新橋玲子、新城雄士、笠松亜由、大竹由里子、赤塚昌江、新井伸一、高原理、神谷元、鈴木基;砂川富正、福住宗久、山岸拓也、八幡裕一郎、加納和彦、土橋酉紀、島田智恵(実地疫学研究センター)、FETP 一同］

9. 麻疹および風疹速報(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疹および風疹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。麻疹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(2023 年 3 月現在 10 種類のグラフ・マップ)。

風疹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(2023 年 3 月現在 9 種類のグラフ・マップ)。

[高梨さやか、新井智、森野紗衣子、奥山舞、柴村美帆、北上悦子、田中佳織、熊田萌、浅野彩香、林愛;加納和彦(実地疫学研究センター)]

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、2018～2021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(ホームページ掲載)、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;砂川富正(実地疫学研究センター)、高橋賢亮、大森俊(FETP)、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

感染症発生動向調査に基づき HER-SYS へ入力された新型コロナウイルス感染症の情報分析を行い、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。2022 年 9 月より切り替わった 4 類型のみ発生届により届け出る全数報告と性別年齢群別の症例数を報告する全数把握について、厚生労働省との検討及び調整等を行った。また、新型コロナウイルス感染症の 5 類感染症への位置づけに向け、重層的な発生動向の把握について厚生労働省との検討及び調整等を行った。

[高橋琢理、有馬雄三、小林祐介、新城雄士、大塚美耶子、笠松亜由、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、大谷可菜子、神垣太郎、鈴木基;土橋酉紀、加納和彦、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。

[駒瀬勝啓、高橋琢理、新城雄士、有馬雄三、鈴木基;土橋酉紀(実地疫学研究センター)]

13. 民間検査会社データにおける新型コロナウイルス変異株・亜系統検出割合推定に係る業務

新型コロナウイルスの変異株・亜系統について、民間検査会社の協力の元で集められたデータを基に、検出割合の将来推定を実施し、報告した。

[小林祐介、有馬雄三、鈴木基; 森重優子、石原朋子、竹下望(研究企画調整センター)]

14. 緊急時対応センター(EOC)に関わる業務

EOC がアクティベートされた小児の原因不明肝炎、エムポックス、国葬儀等の対応に際し、感染症発生動向調査のサーベイランス精査を行い、関係者へ情報共有した。また、感染症危機管理研究センターが中心となってホームページ上

で発信した情報資料の作成、更新、確認作業に協力・連携し、取り組んだ。

［有馬雄三、高橋琢理、笠松亜由、新城雄士、大塚美耶子、小林祐介、高原理、新橋玲子、駒瀬勝啓、鈴木基;他 EOC 関係者］

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、高橋琢理、小林祐介、新城雄士、大塚美耶子、笠松亜由、新橋玲子、加藤信子、赤塚昌江、下之段謙二、宮間浩史、山内祐人、大谷可菜子、神垣太郎、鈴木基;加納和彦、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、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

感染症サーベイランスシステム更改に伴い感染症流行予測調査システムの更新、機能強化を進めた。ロタウイルス感染症、水痘、インフルエンザ菌、肺炎球菌の感染源調査、新型コロナウイルス感染症感受性調査の機能強化を行った。

［北本理恵、林愛、菊池風花、新井智、神谷元、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、高橋琢理、加藤信子、大塚美耶子、笠松亜由、有馬雄三、鈴木基;加納和彦、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. 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。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）。

エ. 地方衛生研究所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。

オ. 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）。

カ. 地方衛生研究所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。

［徳永真里子、高原理、髙橋理恵子、新井伸一、赤塚昌江、小林祐介、新橋玲子、大塚美耶子、新城雄士、有馬雄三、

鈴木基]

(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の有効性を検討した症例対照研究の暫定報告(第四報):オミクロン株(BA.1/BA.2 および BA.5)流行期における有効性
- 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(第五報):オミクロン対応 2 価ワクチンの有効性
- 新型コロナワクチンの接種意向と相関する社会・行動因子

[新城雄士、有馬雄三、鈴木基]

2.　IASR 月報の編集

IASR 月報 12 号(第 432 巻)を編集・印刷発行した。特集記事を英訳し、ホームページに掲載した。

[高原理、高橋理恵子、赤塚昌江、小林祐介、駒瀬勝啓、新橋玲子、徳永真里子、高橋琢理、新城雄士、大塚美耶子、笠松亜由、有馬雄三;深澤英輔(品質保証・管理部)、加納和彦(実地疫学研究センター)]

3.　IASR 月報記事の執筆

以下の IASR 記事を執筆した。

・2022 年 4 月 RS ウイルス感染症特集号 特集記事
https://www.niid.go.jp/niid/ja/rs-virus-m/rs-virus-iasrtpc/11081-506t.html

・2022 年 6 月 蚊媒介感染症特集号 特集記事
https://www.niid.go.jp/niid/ja/route/arthlopod/1770-idsc/iasr-topic/11199-508t.html

・2022 年 11 月 インフルエンザ特集号 特集記事
https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrtpc/11625-513t.html

・2022 年 12 月 新型コロナウイルス感染症特集号 特集記事
https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2547-idsc/iasr-topic/11695-514t.html

・2023 年2月 動物由来感染症特集号 特集記事
https://www.niid.go.jp/niid/ja/route/vertebrata/1481-idsc/iasr-topic/11810-516t.html

・インフルエンザ病原体サーベイランス:NESID 病原体検出情報システムに報告されたシーズン別のインフルエンザウイルス陽性例・陰性例の動向とその情報の有用性
https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrd/11091-506d02.html

・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, 2021 年
https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2565-related-articles/related-articles-507/11142-507r04.html

・コガタアカイエカにおける隠蔽種存在の可能性について
https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2566-related-articles/related-articles-508/11203-508r04.html

・寝屋川市保健所管内における高齢者通所施設における新型コロナウイルスオミクロン株感染事例
https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2502-idsc/iasr-in/11210-508c03.html

・東京 2020 オリンピック・パラリンピック競技大会中の強化サーベイランス活動とリスク評価について
https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2567-related-articles/related-articles-509/11332-509r01.html

・東京 2020 オリンピック・パラリンピック競技大会期間中の国立感染症研究所 Emergency Operations Center(EOC)での部門横断的な活動について
https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2567-related-articles/related-articles-509/11336-509r05.html

・東京 2020 大会聖火リレー関連新型コロナウイルス感染症(COVID-19)事例
https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2567-related-articles/related-articles-509/11337-509r06.html

・東京 2020 大会開催期間中に選手団等の滞在施設で探知された複数の COVID-19 症例の発生事例
https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2567-related-articles/related-articles-509/11338-509r07.html

・感染症発生動向調査における東京 2020 大会およびその前後の期間に診断された輸入感染症例のまとめ
https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2567-related-articles/related-articles-509/11339-509r08.html

・海外におけるつつが虫病

https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2568-related-articles/related-articles-510/11423-510r08.html

・麻疹の抗体保有状況―2021 年度感染症流行予測調査（暫定結果）

https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2569-related-articles/related-articles-511/11513-511r03.html

・新型コロナウイルス感染症流行下における世界の麻疹発生状況

https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2569-related-articles/related-articles-511/11515-511r05.html

・本邦における麻疹サーベイランスの実施状況

https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2569-related-articles/related-articles-511/11518-511r07.html

・カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE）病原体サーベイランス, 2020 年

https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-iasrd/11520-511d01.html

・2021/22 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/2571-related-articles/related-articles-513/11626-513r01.html

・2021 年度感染症流行予測調査におけるインフルエンザ予防接種状況および抗体保有状況

https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2571-related-articles/related-articles-513/11629-513r03.html

・定点サーベイランスにおける重層的な指標の有用性検討: 季節性インフルエンザにおける NESID での定点当たり報告数と国立病院機構での検査数・陽性数・陽性率を含めたトレンド（傾向）とレベル（水準）

https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrs/11585-513p01.html

・新型コロナウイルス感染症の変異株流行期別二次感染率の推移

https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2502-idsc/iasr-in/11636-513c03.html

・日本における新型コロナウイルス感染症の流行波ごとの性別・年齢的特徴の疫学的検討

https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2605-related-articles/related-articles-514/11696-514r01.html

・国立感染症研究所における新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）変異株のモニタリングと評価

https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2605-related-articles/related-articles-514/11698-514r03.html

・新型コロナウイルス感染症の発生動向に対する重層的モニタリングの取り組み

https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2605-related-articles/related-articles-514/11701-514r06.html

・東京都における新型コロナウイルス感染症の重層的モニタリング項目の活用と全数届出の変更にともなうモニタリング項目の見直し

https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2605-related-articles/related-articles-514/11702-514r07.html

・新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行状況の把握・評価の一助としての主要駅・繁華街等の人流および一般市民の不安やリスク行動のモニタリング

https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2605-related-articles/related-articles-514/11704-514r09.html

・SARS-CoV-2 B.1.1.529 系統（オミクロン）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として実施した The first few hundred 調査について

https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2605-related-articles/related-articles-514/11706-514r11.html

・本邦における風疹サーベイランスの実施状況

https://www.niid.go.jp/niid/ja/rubella-m-111/rubella-iasrd/11707-514d01.html

・今後期待される新規肺炎球菌ワクチン

https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2606-related-articles/related-articles-515/11765-515r01.html

・侵襲性インフルエンザ菌感染症発生動向: 2018 年 1 月～2021 年 12 月

https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2606-related-articles/related-articles-515/11771-515r06.html

・新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行後の成人侵襲性肺炎球菌感染症の血清型別罹患率と臨床像

https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2606-related-articles/related-articles-515/11772-515r08.html

・基幹定点医療機関と JANIS におけるペニシリン耐性肺炎球菌感染症報告の推移

https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2606-related-articles/related-articles-515/10039-515r10.html

4. 感染症発生動向調査の届出情報のまとめ

梅毒、百日咳、RSウイルス感染症、輸入感染症、輸入デング熱についての届出情報をまとめ、以下の記事を掲載した。

・感染症発生動向調査に基づく梅毒の届出における妊娠症例と女性性風俗産業従事者の症例、2019-2021 年
https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m/syphilis-trend/1626-infectious-diseases/disease-based/ha/syphilis/idsc/idwr-sokuhou.html?layout=blog

・全数報告サーベイランスによる国内の百日咳報告患者の疫学（更新情報）－2021 年疫学週第 1 週～第 52 週－
https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs.html

・感染症発生動向調査からみる 2018 年～2021 年の我が国の RS ウイルス感染症の状況
https://www.niid.go.jp/niid/ja/rs-virus-m/rs-virus-idwrs.html

・ 日本の輸入感染症例の動向について
https://www.niid.go.jp/niid/ja/route/transport/1709-idsc/8045-imported-cases.html

・日本の輸入デング熱症例の動向について
https://www.niid.go.jp/niid/ja/dengue-imported.html

・日本の梅毒症例の動向について
https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m/syphilis-trend.html

［笠松亜由、大塚美耶子、有馬雄三、髙橋琢理、小林祐介、新橋玲子、駒瀬勝啓、新城雄士、高原理、新井伸一、徳永真里子、南須原亮、神谷元、鈴木基；枡谷真貴、伊東花江、大森俊、二見茜（FETP）、加納和彦、福住宗久、砂川富正（実地疫学研究センター）、蒲地一成（細菌第二部）］

5. 新型コロナワクチンについての情報提供

新型コロナワクチンに関する知見について「新型コロナワクチンに関する資料」としてまとめ、ホームページに掲載した。また、特例臨時接種に用いられている新型コロナワクチン一覧を作成し、制度変更に合わせて更新情報をホームページにて提供した。

［神谷元、新井智、森野紗衣子、高梨さやか、三輪晴奈、奥山舞、柴村美帆、菊池風花、林愛、鈴木基］

6. 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、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。

［高橋琢理、有馬雄三、大竹由里子、新井伸一、新井智、鈴木基；土橋酉紀、加納和彦（実地疫学研究センター）］

7. 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、麻疹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。

［北上悦子、浅野彩香、神谷元、有馬雄三、高梨さやか］

8. エイズ発生動向年報の作成と公開

感染症発生動向調査における後天性免疫不全症候群の届出をまとめ、令和 3 年エイズ発生動向年報を作成し、エイズ予防情報ネットに公開した。
https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/nenpo.html）

［笠松亜由、大塚美耶子、有馬雄三、髙橋琢理、鈴木基；加納和彦（実地疫学研究センター）、秋山季奈、菊地正、松岡佐織、俣野哲朗（エイズ研究センター）］

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 4 年度報告書を作成した。

［北本理恵、林愛、菊池風花、浅野彩香、新井智、神谷元、鈴木基］

2. 感染症流行予測調査結果の発信

令和 4（2022）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 2022 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 2022 年 7 月から 2022 年 10 月まで計 12 回、速報結果をホームページに掲載した。

［林愛、菊池風花、北本理恵、新井智、神谷元、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 5 年度版の案を作成した。

［林愛、菊池風花、新井智、神谷元、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 4 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3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、林愛、菊池風花、新井智、神谷元、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。

［北本理恵、林愛、菊池風花、新井智、神谷元、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。

［三浦藍実、北本理恵、林愛、菊池風花、新井智、神谷元、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。

［菊池風花、林愛、新井智、神谷 元、鈴木基］

3. 事務局業務

令和 4 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。

［菊池風花、林愛、北本理恵、新井智、神谷元、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。

［神谷元、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］

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］

2. 国際的なルーモア・サーベイランスネットワーク Epicore（2013 創設）の認定メンバーとして、新規サーベイランス手法により検知された日本国内の感染症や疾病の大規模発生や、新たな病原体の特定や分離等国際的な関心事に関する確認問い合わせに対し、情報のバリデーション、Epicore 及び ProMed へ公開情報とソースの提供を実施した (https://endingpandemics.org/projects/epicore/)。

［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。

［有馬雄三、高橋琢理、小林裕介、笠松亜由、新城雄士、駒瀬勝啓、新橋玲子、神垣太郎、神谷元、鈴木基；砂川富正、島田智恵、山岸拓也、福住宗久、池上千晶、土橋酉紀、八幡裕一郎、（実地疫学研究センター）］

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。

［神谷元、森野紗衣子、高梨さやか、奥山舞、柴村美帆；砂川富正、島田智恵、池上千晶（実地疫学研究センター）］

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。

［神谷元、森野紗衣子；砂川富正（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、有馬雄三、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・指導を行った（ウイルス研修講義、地方感染症情報センター担当者会議、全国保健所長会等）。

［高橋琢理、有馬雄三、小林祐介、高原理、新井智、神垣太郎］

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。

［神谷元、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。

［神谷元、新井智、森野紗衣子、砂川富正、高橋琢理、有馬雄三、笠松亜由、新橋玲子、新城雄士、大塚美耶子、小林祐介、宮間浩史、下之段謙二、鈴木基；FETP 一同、土橋酉紀、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、特に新型コロナウイルス感染症、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、梅毒、等の流行に伴い、メディアからの取材対応を行った。

［神谷元、有馬雄三、高橋琢理、新城雄士、小林裕介、笠松亜由、新橋玲子、宮間浩史、下之段謙二、鈴木基；砂川富正、島田智恵、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。当センターホームページ予防接種情報のページを更新した。

［高梨さやか、熊田萌、浅野彩香、北上悦子、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］
- 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［神谷元］
- 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［神谷元］
- 大阪市感染症発生動向調査委員会 委員［神谷元］
- 日本ポリオ根絶会議 構成員［神谷元］
- エイズ予防財団エイズ動向委員会 委員［有馬雄三］
- 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
大塚美耶子	協力研究員	第四室
高勇羅	協力研究員	第六室
仁宮洸太	協力研究員	第六室
奥野英雄	協力研究員	第十一室
小野洋平	協力研究員	第十二室
佐々美保	協力研究員	第十二室

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. Vaccine. 2022;40(24):3338-44.

2) Ko, Y. K, Kinoshita, R, Yamauchi, M, Otani, K, Kamigaki, T, Kasuya, K, Yoneoka, D, Arima, Y, Kobayashi, Y, Arashiro, T, Otsuka, M, Shimbashi, R, Suzuki, M. Impact of the Coming-of-Age Day and ceremony on the risk of SARS-CoV-2 transmission in Japan: A natural-experimental study based on national surveillance data. Influenza and other respiratory viruses. 2022;16(6):1026-32.

3) Shimbashi R, Shiino T, Ainai A, Moriyama S, Arai S, Morino S, Takanashi S, Arashiro T, Suzuki M, Matsuzawa Y, Kato K, Hasegawa M, Koshida R, Kitaoka M, Ueno T, Shimizu H, Yuki H, Takeda T, Nakamura-Uchiyama F, Takasugi K, Iida S, Shimada T, Kato H, Fujimoto T, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Yamada S, Kuroda Y, Okuma K, Nojima K, Nagata N, Fukushi S, Maeda K, Takahashi Y, Suzuki T, Ohnishi M, Tanaka-Taya K. Specific COVID-19 risk behaviors and the preventive effect of personal protective equipment among healthcare workers in Japan. Global health & medicine. 2023;5(1):5-14.

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, Miyamoto 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 diseases. 2022;28(5):998-1001.

5) Arashiro T, Arima Y, Muraoka H, Sato A, Oba K, Uehara Y, Arioka H, Yanai H, Kuramochi J, Ihara G, Chubachi K, Yanagisawa N, Nagura Y, Kato Y, Ueda A, Numata A, Kato H, Ishii K, Ooki T, Oka H, Nishida Y, Stucky A, Smith C, Hibberd M, Ariyoshi K, Suzuki M. Coronavirus Disease 19 (COVID-19) Vaccine Effectiveness Against Symptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection During Delta-Dominant and Omicron-Dominant Periods in Japan: A Multicenter Prospective Case-control Study (Factors Associated with SARS-CoV-2 Infection and the Effectiveness of COVID-19 Vaccines Study). Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2023;76(3):e108-e15.

6) Arashiro T, Arima Y, Muraoka H, Sato A, Oba K, Uehara Y, Arioka H, Yanai H, Yanagisawa N, Nagura Y, Kato Y, Kato H, Ueda A, Ishii K, Ooki T, Oka H, Nishida Y, Stucky A, Miyahara R, Smith C, Hibberd M, Ariyoshi K, Suzuki M. Behavioral factors associated with SARS-CoV-2 infection in Japan. Influenza and other respiratory viruses. 2022;16(5):952-61.

7) Arashiro T, Arima Y, Stucky A, Smith C, Hibberd M, Ariyoshi K, Suzuki M. Social and Behavioral Factors Associated with Lack of Intent to Receive COVID-19 Vaccine, Japan. Emerging infectious diseases. 2022;28(9):1909-10.

8) 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 (New York, NY). 2022;3(4):249-61.e4.

9) Hirata Y, Iida S, Arashiro T, Nagasawa S, Saitoh H, Abe H, Ikemura M, Makino Y, Sawa R, Iwase H, Ushiku T, Suzuki T, Akitomi S. Impact of the COVID-19 pandemic on pathological autopsy practices in Japan. Pathology international. 2023;73(3):120-6.

10) Kobayashi Y, Arashiro T, Otsuka M, Tsuchihashi Y, Takahashi T, Arima Y, Ko YK, Otani K, Yamauchi M, Kamigaki T, Morita-Ishihara T, Takahashi H, Uchikoba S, Shimatani M, Takeshita N, Suzuki M, Ohnishi M. Replacement of SARS-CoV-2 strains with variants

carrying N501Y and L452R mutations in Japan: an epidemiological surveillance assessment. Western Pacific surveillance and response journal : WPSAR. 2022;13(3):1-10.

11) Arashiro T, Arai S, Kinoshita R, Otani K, Miyamoto S, Yoneoka D, Kamigaki T, Takahashi H, Hibino H, Okuyama M, Hayashi A, Kikuchi F, Morino S, Takanashi S, Wakita T, Tanaka-Taya K, Suzuki T, Suzuki M. National seroepidemiological study of COVID-19 after the initial rollout of vaccines: Before and at the peak of the Omicron-dominant period in Japan. Influenza and other respiratory viruses. 2023;17(2):e13094.

12) Miyamoto S, Arashiro T, Ueno A, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Ozono S, Hemmi T, Hirata Y, Moriyama S, Kotaki R, Kinoshita H, Yamada S, Shinkai M, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T. Non-Omicron breakthrough infection with higher viral load and longer vaccination-infection interval improves SARS-CoV-2 BA.4/5 neutralization. iScience. 2023;26(2):105969.

13) Arashiro T, Arima Y, Kuramochi J, Muraoka H, Sato A, Chubachi K, Oba K, Yanai A, Arioka H, Uehara Y, Ihara G, Kato Y, Yanagisawa N, Nagura Y, Yanai H, Ueda A, Numata A, Kato H, Oka H, Nishida Y, Ooki T, Nidaira Y, Stucky A, Suzuki T, Smith C, Hibberd M, Ariyoshi K, Suzuki M. Letter to the editor: Importance of considering high-risk behaviours in COVID-19 vaccine effectiveness estimates with observational studies. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2023;28(4).

14) Moriyama Y, Ishikane M, Ueno M, Matsunaga A, Ishizaka Y, Arashiro T, Kanno T, Suzuki T, Kimura K. A case report of breakthrough infection with the SARS-CoV-2 delta variant and household transmission: Role of vaccination, anti-spike IgG and neutralizing activity. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2022;28(7):962-4.

15) Kanayama A, Tsuchihashi Y, Otomi Y, Enomoto H, Arima Y, Takahashi T, Kobayashi Y, Kaku K, Sunagawa T, Suzuki M; Association of severe COVID-19 outcomes with radiological scoring and cardiomegaly: findings from the COVID-19 inpatients database, Japan. Japanese journal of radiology. 2022;40(11):1138-47.

16) Tabata S, Yamagishi T, Tsuchihashi Y, Sunagawa T, Suzuki N, Asari G, Abo R, Yamamoto H, Yasutomi K, Tsukasa O, Tachibana Y, Kazuhiro O, Yuta O, Fujiya Y, Kobayashi Y, Kamiya H. Hidden Outbreak of COVID-19 in a Nursery School Among the Children's Family Members and Nursery Workers. The Pediatric infectious disease journal. 2022;41(10):e451-e2.

17) Reiner RC, Jr., LBD Triple Burden Collaborators, Hay SI. The overlapping burden of the three leading causes of disability and death in sub-Saharan African children. Nature communications. 2022;13(1):7457. ［重松 美加］

18) GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet (London, England). 2022;400(10369):2221-48. ［重松 美加］

19) GBD 2019 Healthcare Access and Quality Collaborators. Assessing performance of the Healthcare Access and Quality Index, overall and by select age groups, for 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Global health. 2022;10(12):e1715-e43. ［重松 美加］

20) Local Burden of Disease Household Air Pollution Collaborators. Mapping development and health effects of cooking with solid fuels in low-income and middle-income countries, 2000-18: a geospatial modelling study. The Lancet Global health. 2022;10(10):e1395-e411. ［重松 美加］

21) GBD 2019 LRI Collaborators. Age-sex differences in the global burden of lower respiratory infections and risk factors, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Infectious diseases. 2022;22(11):1626-47. ［重松 美加］

22) GBD 2020 Alcohol Collaborators. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. Lancet (London, England). 2022;400(10347):185-235. ［重松 美加］

23) GBD 2019 Diabetes and Air Pollution Collaborators. Estimates, trends, and drivers of the global burden of type 2 diabetes attributable to PM(2·5) air pollution, 1990-2019: an analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Planetary health. 2022;6(7):e586-e600. ［重松 美加］

24) 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 severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) in healthcare settings in Japan, 2020-2021. Infection control and hospital epidemiology. 2022;43(9):1296-8.

25) Yanagawa M, Lorenzo JC, Fukusumi M, Shimada T, Kasamatsu A, Ota M, Nakashita M, Kobayashi 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, Sunagawa T, Saito T, Biaukula V, Metcalf T, Saulo D, Matsui T, Olowokure B. Use of Epidemic Intelligence from Open Sources for global event-based surveillance of infectious diseases for the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games. Western Pacific surveillance and response journal : WPSAR. 2022;13(3):1-7.

26) Sakai K, Nakayama E, Yoneoka D, Sakata N, Iijima K, Tanaka T, Hayashi K, Sakuma K, Hoshino E. Association of Oral Function and Dysphagia with Frailty and Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cells. 2022;11(14).

27) Yoneoka D, Rieck B. A Note on Cherry-Picking in Meta-Analyses. Entropy (Basel, Switzerland). 2023;25(4).

28) Ghaznavi C, Kawashima T, Tanoue Y, Yoneoka D, Makiyama K, Sakamoto H, Ueda P, Eguchi A, Nomura S. Changes in marriage, divorce and births during the COVID-19 pandemic in Japan. BMJ global health. 2022;7(5).

29) Ghaznavi C, Sakamoto H, Kawashima T, Horiuchi S, Ishikane M, Abe SK, Yoneoka D, Eguchi A, Tanoue Y, Hashizume M, Nomura S. Decreased incidence followed by comeback of pediatric infections during the COVID-19 pandemic in Japan. World journal of pediatrics : WJP. 2022;18(8):564-7.

30) Ghaznavi C, Yoneoka D, Tanoue Y, Gilmour S, Kawashima T, Eguchi A, Kawamura Y, Miyata H, Nomura S. Inter-prefectural Travel and Network Connectedness During the COVID-19 Pandemic in Japan. Journal of epidemiology. 2022;32(11):510-8.

31) Yoneoka D, Omae K, Henmi M, Eguchi S. Area under the curve-optimized synthesis of prediction models from a meta-analytical perspective. Research synthesis methods. 2023;14(2):234-46.

32) Sugimoto T, Mizuno A, Yoneoka D, Matsumoto S, Matsumoto C, Matsue Y, Ishida M, Nakai M, Iwanaga Y, Miyamoto Y, Node K. Hospitalizations for Cardiovascular Diseases During the Early Stage of the COVID-19 Pandemic in Japan. Circulation reports. 2022;4(8):353-62.

33) Ghaznavi C, Tanoue Y, Kawashima T, Eguchi A, Yoneoka D, Sakamoto H, Ueda P, Ishikane M, Ando N, Miyazato Y, Nomura S. Recent changes in the reporting of STIs in Japan during the COVID-19 pandemic. Sexually transmitted infections. 2023;99(2):124-7.

34) Kinoshita R, Sassa M, Otake S, Yoshimatsu F, Shi S, Ueno R, Suzuki M, Yoneoka D. Impact of airline network on the global importation risk of mpox, 2022. Epidemiology and infection. 2023;151:e60.

35) Rahman MO, Yoneoka D, Murano Y, Yorifuji T, Shoji H, Gilmour S, Yamamoto Y, Ota E. Detecting geographical clusters of low birth weight and/or preterm birth in Japan. Scientific reports. 2023;13(1):1788.

36) Fujita R, Endo T, Takahata M, Haraya K, Suzuki H, Oda I, Kanayama M, Asano T, Shigenobu K, Iwata A, Yamada K, Takeuchi H, Ohura H, Yoneoka D, Iwasaki N. Real-world persistence of twice-weekly teriparatide and factors associated with the discontinuation in patients with osteoporosis. Journal of bone and mineral metabolism. 2022;40(5):782-9.

37) Nomura S, Eguchi A, Yoneoka D, Murakami M, Ghaznavi C, Gilmour S, Kaneko S, Kawashima T, Kunishima H, Naito W, Sakamoto H, Maruyama-Sakurai K, Takahashi A, Takayama Y, Tanoue Y, Yamamoto Y, Yasutaka T, Miyata H. Characterising reasons for reversals of COVID-19 vaccination hesitancy among Japanese people: One-year follow-up survey. The Lancet regional health Western Pacific. 2022;27:100541.

38) Nomura S, Tanaka S, Eguchi A, Kawashima T, Nakamura H, Lwin KS, Yamasaki L, Yoneoka D, Tanoe Y, Adachi M, Hayabuchi H, Koganemaru S, Nishimura T, Sigel B, Uneyama H, Shibuya K. Salt intake reduction using umami substance-incorporated food: a secondary analysis

of NHANES 2017-2018 data. Public health nutrition. 2022:1-8.

39) Shoji H, Murano Y, Saitoh Y, Ikeda N, Ohkawa N, Nishizaki N, Hisata K, Kantake M, Obinata K, Yoneoka D, Shimizu T. Use of Head and Chest Circumference Ratio as an Index of Fetal Growth Retardation in Preterm Infants. Nutrients. 2022;14(22).

40) Mizuno A, Kusunose K, Kishi T, Rewley J, Matsumoto C, Sahashi Y, Ishida M, Sanada S, Fukuda M, Sugimoto T, Hirano M, Yoneoka D, Sata M, Anzai T, Node K. Impact of Tweeting Summaries by the Japanese Circulation Society Official Account on Article Viewership - Pilot Trial. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 2022;86(4):715-20.

41) Tanoue Y, Ghaznavi C, Kawashima T, Eguchi A, Yoneoka D, Nomura S. Changes in Health Care Access during the COVID-19 Pandemic: Estimates of National Japanese Data, June 2020-October 2021. International journal of environmental research and public health. 2022;19(14).

42) Ghaznavi C, Eguchi A, Tanoue Y, Yoneoka D, Kawashima T, Suzuki M, Hashizume M, Nomura S. Pre- and post-COVID-19 all-cause mortality of Japanese citizens versus foreign residents living in Japan, 2015-2021. SSM - population health. 2022;18:101114.

43) Nomura S, Eguchi A, Ghaznavi C, Tanoue Y, Kawashima T, Yoneoka D, Yamasaki L, Suzuki M, Hashizume M. Excess deaths from non-COVID-19-related causes in Japan and 47 prefectures from January 2020 through May 2021 by place of death. SSM - population health. 2022;19:101196.

44) Tanaka S, Yoneoka D, Ishizuka A, Adachi M, Hayabuchi H, Nishimura T, Takemi Y, Uneyama H, Nakamura H, Lwin KS, Shibuya K, Nomura S. Modelling of salt intake reduction by incorporation of umami substances into Japanese foods: a cross-sectional study. BMC public health. 2023;23(1):516.

45) Yoneoka D, Eguchi A, Fukumoto K, Kawashima T, Tanoue Y, Tabuchi T, Miyata H, Ghaznavi C, Shibuya K, Nomura S. Effect of the Tokyo 2020 Summer Olympic Games on COVID-19 incidence in Japan: a synthetic control approach. BMJ open. 2022;12(9):e061444.

46) Ghaznavi C, Yoneoka D, Kawashima T, Eguchi A, Murakami M, Gilmour S, Kaneko S, Kunishima H, Naito W, Sakamoto H, Maruyama-Sakurai K, Takahashi A, Takayama Y, Tanoue Y, Yamamoto Y, Yasutaka T, Miyata H, Nomura S. Factors associated with reversals of COVID-19 vaccination willingness: Results from two longitudinal, national surveys in Japan 2021-2022. The Lancet regional health Western Pacific. 2022;27:100540.

47) Yoneoka D, Kawashima T, Tanoue Y, Nomura S, Eguchi A. Distributed lag interrupted time series model for unclear intervention timing: effect of a statement of emergency during COVID-19 pandemic. BMC medical research methodology. 2022;22(1):202.

48) Ghaznavi C, Sakamoto H, Yamasaki L, Nomura S, Yoneoka D, Shibuya K, Ueda P. Salaries, degrees, and babies: Trends in fertility by income and education among Japanese men and women born 1943-1975-Analysis of national surveys. PloS one. 2022;17(4):e0266835.

49) Asano T, Ono M, Dai Z, Saito A, Kanie T, Takaoka Y, Mizuno A, Yoneoka D, Komiyama N. Temporal trends in clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a systematic review of 66,327 patients from 25 all-comers trials. EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. 2022;17(16):1318-29.

50) Yamada D, Matsusako M, Yoneoka D, Oikado K, Ninomiya H, Nozaki T, Ishiyama M, Makidono A, Otsuji M, Itoh H, Ojiri H. Ex-vivo 1.5T MR Imaging versus CT in Estimating the Size of the Pathologically Invasive Component of Lung Adenocarcinoma Spectrum Lesions. Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine. 2022.

51) Nakamura H, Kawashima T, Yamasaki L, Lwin KS, Eguchi A, Hayabuchi H, Tanoe Y, Tanaka S, Yoneoka D, Ghaznavi C, Uneyama H, Shibuya K, Nomura S. Reducing salt intake with umami: A secondary analysis of data in the UK National Diet and Nutrition Survey. Food science & nutrition. 2023;11(2):872-82.

52) Ghaznavi C, Ishikane M, Yoneoka D, Tanoue Y, Kawashima T, Eguchi A, Nomura S. Effect of the COVID-19 pandemic and state of emergency declarations on the relative incidence of legionellosis and invasive pneumococcal disease in Japan. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2023;29(1):90-4.

53) Rahman MO, Yamaji N, Sasayama K, Yoneoka D, Ota E. Technology-based innovative healthcare solutions for improving maternal and child health outcomes in low- and middle-income countries: A network meta-analysis protocol. Nursing open. 2023;10(1):367-76.

54) Kinoshita R, Jung SM, Kobayashi T, Akhmetzhanov AR, Nishiura H. Epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Japan during the first and second waves. Mathematical biosciences and engineering : MBE. 2022;19(6):6088-101.

55) Ko YK, Murayama H, Yamasaki L, Kinoshita R, Suzuki M, Nishiura H. Age-Dependent Effects of COVID-19 Vaccine and of Healthcare Burden on COVID-19 Deaths, Tokyo, Japan. Emerging infectious diseases. 2022;28(9):1777-84.

56) Miyahara R, Piboonsiri P, Chiyasirinroje B, Imsanguan W, Nedsuwan S, Yanai H, Tokunaga K, Palittapongarnpim P, Murray M, Mahasirimongkol S. Risk for Prison-to-Community Tuberculosis Transmission, Thailand, 2017-2020. Emerging infectious diseases. 2023;29(3):477-83.

57) Kitamura N, Hoan TT, Do HM, Dao TA, Le LT, Le TTT, Doan TTT, Chau TN, Dinh HT, Iwaki M, Senoh M, Efstraciou A, Ho NM, Pham DM, Dang DA, Toizumi M, Fine P, Do HT, Yoshida LM. Seroepidemiology and Carriage of Diphtheria in Epidemic-Prone Area and Implications for Vaccination Policy, Vietnam. Emerging infectious diseases. 2023;29(1):70-80.

58) Kitamura N, Abbas K, Nathwani D. Public health and social measures to mitigate the health and economic impact of the COVID-19 pandemic in Turkey, Egypt, Ukraine, Kazakhstan, and Poland during 2020-2021: situational analysis. BMC public health. 2022;22(1):991.

59) Okuyama M, Morino S, Tanaka K, Nakamura-Miwa H, Takanashi S, Arai S, Ochiai M, Ishii K, Suzuki M, Oka A, Morio T, Tanaka-Taya K. Vasovagal reactions after COVID-19 vaccination in Japan. Vaccine. 2022;40(41):5997-6000.

60) Aizawa Y, Takanashi S, Ogimi C. Updates on Coronavirus Disease 2019 in Children in Japan. The Pediatric infectious disease journal. 2022;41(11):e461-e7.

61) 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 and environmental virology. 2022;14(1):94-100.

62) Morino S, Satoh H, Arai S, Suzuki M, Tanaka-Taya K. A seroepidemiological study across age groups before and after the 2010-2011 mumps epidemic in Japan. Journal of medical virology. 2022;94(11):5385-91.

63) Kikuchi F, Arai S, Hejduk J, Hayashi A, Markowski J, Markowski M, Rychlik L, Khodzinskyi V, Kamiya H, Mizutani T, Suzuki M, Sikorska B, Liberski PP, Yanagihara R. Phylogeny of Shrew- and Mole-Borne Hantaviruses in Poland and Ukraine. Viruses. 2023;15(4).

64) 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).

65) Tetsuhara K, Akamine S, Matsubara Y, Fujii S, Kashimada W, Marutani K, Torio M, Morooka Y, Hanaoka N, Fujimoto T, Nakamura-Miwa H, Arai S, Tanaka-Taya K, Furuno K, Mizuno Y, Kira R. Severe encephalopathy associated with SARS-CoV-2 Omicron BA.1 variant infection in a neonate. Brain & development. 2022;44(10):743-7.

66) Okuno H, Satoh H, Morino S, Arai S, Ochiai M, Fujita K, Naito S, Kato A, Ishii K, Oishi K, Suzuki M, Tanaka-Taya K. Characteristics and incidence of vaccine adverse events after Bacille Calmette-Guérin vaccination: A national surveillance study in Japan from 2013 to 2017. Vaccine. 2022;40(33):4922-8.

67) Fujiwara K, Ranorosoa MC, Ohdachi SD, Arai S, Sakuma Y, Suzuki H, Osada N. Whole-genome sequencing analysis of wild house mice (Mus musculus) captured in Madagascar. Genes & genetic systems. 2022;97(4):193-207.

68) Arai S, Kuwata R, Higa Y, Maekawa Y, Tsuda Y, Roychoudhury S, Bertuso AG, Phong TV, Yen NT, Etoh T, Otuka A, Matsumura M, Nabeshima T, Taya KT, Okabe N, Kobayashi M, Sawabe K. Two hidden taxa in the Japanese encephalitis vector mosquito, Culex tritaeniorhynchus, and the potential for long-distance migration from overseas to Japan. PLoS neglected tropical diseases. 2022;16(6):e0010543.

69) Saito R, Nakajima J, Prah I, Morita M, Mahazu S, Ota Y, Kobayashi A, Tohda S, Kamiya H, Takahashi H, Ohnishi

M. Penicillin- and Ciprofloxacin-Resistant Invasive Neisseria meningitidis Isolates from Japan. Microbiology spectrum. 2022;10(3):e0062722.

70) 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. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2022;11(9):400-3.

71) Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Fukusumi M, Sunagawa M, Nakamura-Miwa H, Akeda Y, Shimuta K, Ohnishi M. Genomic characterization of Japanese meningococcal strains isolated over a 17-year period between 2003 and 2020 in Japan. Vaccine. 2023;41(2):416-26.

72) Katsuta T, Aizawa Y, Shoji K, Shimizu N, Okada K, Nakano T, Kamiya H, Amo K, Ishiwada N, Iwata S, Oshiro M, Okabe N, Korematsu S, Suga S, Tsugawa T, Nishimura N, Hishiki H, Fujioka M, Hosoya M, Mizuno Y, Miyairi I, Miyazaki C, Morishima T, Yoshikawa T, Wada T, Ouchi K, Moriuchi H, Tanaka-Taya K, Saitoh A. Acute and Postacute Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in Children in Japan. The Pediatric infectious disease journal. 2023;42(3):240-6.

73) Kamiya H, Kamidani S, Saitoh A. An Introduction to the Japanese Immunization Program: Past, Present, and Future Perspectives. The Pediatric infectious disease journal. 2023;42(5):e154-e7.

74) Kasamatsu A, Fukushima K, Igarashi Y, Mitarai S, Nagata Y, Horiuchi M, Sekiya N. Vertebral Osteomyelitis Caused by Mycobacterium arupense Mimicking Tuberculous Spondylitis: First Reported Case and Literature Review. Open forum infectious diseases. 2023;10(1):ofad019.

75) Kasamatsu A, Fukushima K, Horiuchi M, Sekiya N. Streptococcus gallolyticus subspecies pasteurianus bacteremia accompanied by acute pancreatitis. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2022;28(12):1663-6.

76) Imamura T, Watanabe A, Serizawa Y, Nakashita M, Saito M, Okada M, Ogawa A, Tabei Y, Soumura Y, Nadaoka Y, Nakatsubo N, Chiba T, Sadamasu K, Yoshimura K, Noda Y, Iwashita Y, Ishimaru Y, Seki N, Otani K, Imamura T, Griffith MM, DeToy K, Suzuki M, Yoshida M, Tanaka A, Yauchi M, Shimada T, Oshitani H. Transmission of COVID-19 in Nightlife, Household, and Health Care Settings in Tokyo, Japan, in 2020. JAMA network open. 2023;6(2):e230589.

77) Hayashi K, Kayano T, Anzai A, Fujimoto M, Linton N, Sasanami M, Suzuki A, Kobayashi T, Otani K, Yamauchi M, Suzuki M, Nishiura H. Assessing Public Health and Social Measures Against COVID-19 in Japan From March to June 2021. Frontiers in medicine. 2022;9:937732.

78) Kayano T, Sasanami M, Kobayashi T, Ko YK, Otani K, Suzuki M, Nishiura H. Number of averted COVID-19 cases and deaths attributable to reduced risk in vaccinated individuals in Japan. The Lancet regional health Western Pacific. 2022;28:100571.

2. 和文発表

1) 笠松亜由, 新城雄士, 小林裕介, 高橋琢理, 有馬雄三, 鈴木基.【第 7 章サーベイランス】令和 4 年度地域保健総合推進事業「新型コロナウイルス感染症対応記録」一般財団法人日本公衆衛生協会. 166-172, 2023.

2) 新城雄士, 有馬雄三, 鈴木基. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19)パンデミック下における季節性インフルエンザの日本と世界の流行状況. 臨床とウイルス. Vol. 50(5):2022.

3) 高梨さやか, 多屋馨子. 病気のはなし「乳児下痢症」. 検査と技術. 50(5);488-494, 2022

4) 森野 紗衣子, 多屋 馨子.【発熱をもう一度考える】発熱と疾患　発疹を伴うウイルス感染症にまつわる発熱. 小児看護. 45(4); 399-406, 2022.

5) 森野 紗衣子.【医療従事者のためのワクチン接種アップデート】麻疹・風疹ワクチン. 臨床検査. 66(8); 940-947, 2022

6) 森野 紗衣子. All about　日本のワクチン(第 1 回)　風疹含有ワクチン　成人を中心に. 公衆衛生. 87(1); 60-64, 2023

7) 岡部信彦, 奥山舞, 多屋馨子, 中島一敏, 三﨑貴子.予防接種ストレス関連反応（ISRR）予防接種プログラム責任者及び医療関係者のための予防接種ストレス関連反応（ISRR）の予防、発見及び対応の実施マニュアル https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330277/9789241515948-jpn.pdf

8) 神谷元.【COVID-19 流行下における他の流行性疾患の疫学変化】麻疹・風疹・ムンプス. 臨床とウイルス. 50(3)：119-122, 2022.

9) 神谷元.【成人が必要とするワクチン-生涯を通した予防接種の重要性】成人を予防する代表的なワクチン. Medicina. 59(3):504-508, 2022.
10) 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(1):18-22, 2022.
11) 北村則子, 神垣太郎, 大谷可菜子, 鈴木基.【第 3 章新型コロナウイルス感染症の特徴】令和 4 年度地域保健総合推進事業「新型コロナウイルス感染症対応記録」一般財団法人日本公衆衛生協会. 28-32, 2023.

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Shimbashi R, Arima Y, Tsuchihashi Y, Takahashi T, Otsuka M, Komase K, Kobayashi Y, Arashiro T, Takahara O, Kasamatsu A, Suzuki M. Changes in notifications of legionellosis vs. IPD in Japan during the COVID-19 pandemic. The 10th International Conference on Legionella. Yokohama, Japan. Sep 20-24, 2022.
2) Arima Y. Legionella in Japan: recent trends and distributions based on national surveillance data. The 10th International Conference on Legionella. Yokohama, Japan. Sep 20-24, 2022.
3) Arashiro T, Arima Y, Muraoka H, Sato A, Oba K, Uehara Y, Arioka H, Yanai H, Kuramochi J, Ihara G, Chubachi K, Yanagisawa N, Nagura Y, Kato Y, Ueda A, Numata A, Kato H, Ishii K, Ooki T, Oka H, Nishida Y, Stucky A, Smith C, Hibberd M, Ariyoshi K, Suzuki M. COVID-19 vaccine effectiveness against symptomatic SARS-CoV-2 infection during Delta-dominant and Omicron-dominant periods in Japan (FASCINATE study): implications for studies of influenza and other respiratory viruses. OPTIONS for the Control of Influenza XI. Belfast, Northern Ireland. Sep 29-Oct 2, 2022.
4) Arima Y, Arashiro T, Takahashi T, Shimbashi R, Tsuchihashi Y, Otsuka M, Kobayashi Y, Takahara O, Komase K, Kanou K, Sunagawa T, Horiguchi H, Taniguchi K, Suzuki M. Lack of influenza activity during the 2020-21 and 2021-22 seasons in Japan: a pluralistic assessment utilizing multiple information sources. OPTIONS for the Control of Influenza XI. Belfast, Northern Ireland. Sep 29-Oct 2, 2022.
5) Otsuka M, Arima Y, Takahashi T, Arashiro T, Komase K, Shimbashi R, Tsuchihashi Y, Kobayashi Y, Takahara O, Kasamatsu A, Kanou K, Sunagawa T, Suzuki M. Description and assessment of the unusual and unseasonal increase in RSV activity in Japan, 2021. 12th International RSV Symposium (RSV2022). Belfast, Northern Ireland. Sep 29-Oct 2, 2022.
6) Kikuchi F, Senoo K, Oba M, Hayashi A, Yamada K, Sơn NT, Tu VT, Liphardt S, Cook J, Ruedas L, Grunwald A, Shinohara A, Kamiya H, Morikawa S, Suzuki M, Maeda K, Yanagihara R, Mizutani T, Arai S. Molecular Phylogeny of Gammaherpesviruses in Bats and Moles in Vietnam and Japan. The International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2022. Jul 20-22, 2022. Hybrid.
7) Kikuchi F, Senoo K, Oba M, Hayashi A, Yamada K, Sơn NT, Tu VT, Shinohara A, Kamiya H, Morikawa S, Suzuki M, Maeda K, Yanagihara R, Mizutani T, Arai S. Molecular phylogeny of bat-borne gammaherpesviruses in Vietnam. 3rd International. Infectious Diseases of Bats Symposium. Jul 24-27, 2022. Fort Colins, CO, USA.
8) Nakashita M, Kobayashi Y, Kamiya H, Watanabe R, Koshida R, Nariai E, Arima Y, Yamagishi T, Shimada T, Sunagawa T. Estimated burden of mumps patients based on clinical and laboratory-based data from sentinel surveillance, 2015 – 2017, Japan. Training Programs in Epidemiology and Public Health Interventions Network (TEPHINET) Conference. Sep 4-9, 2022. Panama.

2. 国内学会

1) 小林祐介. 臨床での疫学調査データの使い方～医療機関におけるアウトブレイク対応から～. 第 8 回日本感染管理ネットワーク関東支部総会. 2022 年 12 月 10 日. 東京都
2) 小林祐介. 保健所による医療施設の現状に応じた体制整備状況等把握と支援のポイント～疫学調査とリスク評価～. 第 11 回日本公衆衛生看護学会学術集会. 2022 年 12 月 18 日. 宮城県仙台市
3) Arima Y, Arashiro T, Kasamatsu A, Takahashi T, Takahara O, Komase K, Kobayashi Y, Shimbashi R, Kamigaki T, Horiguchi H, Taniguchi K, Suzuki M. Assessing influenza activity in Japan: multiple indicators to counter surveillance biases. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 1～3 日. ウェブ参加
4) 大塚美耶子, 高橋琢理, 笠松亜由, 田畑早季子, 錦信吾, 新城雄士, 山岸拓也, 砂川富正, 有馬雄三, 鈴木基, 感

染症発生動向調査における女性梅毒症例、及び妊婦、女性性風俗産業従事者の症例の動向と疫学的特徴: 2019～2021 年. 日本性感染症学会第 35 回学術大会. 2022 年 12 月 3～4 日. 福岡県北九州市

5) 有馬雄三, 高橋琢理, 小林祐介, 笠松亜由, 新城雄士, 新橋玲子, 高原理, 駒瀬勝啓, 鈴木基. COVID-19 の流行下における他の感染症の発生動向:感染症発生動向調査からの状況把握. 第 26 回日本ワクチン学会学術集会シンポジウム. 2022 年 11 月 26～27 日. ウェブ参加
6) 笠松亜由, 島田智恵, 砂川富正. 東京 2020 大会における感染症イベントベースサーベイランス（EBS）の実際. 第 37 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2022 年 6 月 16～18 日. 神奈川県横浜市
7) 木下諒, 佐々美保, 吉松芙美, 大竹正吾, 鈴木基, 米岡大輔. 航空ネットワークが 2022 年におけるサル痘の世界的な輸入リスクに与える影響. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 1～3 日. 静岡県浜松市
8) 北村則子, タン・ホアン, 岩城正昭, 妹尾允敏, ドゥック・ファム, 樋泉道子, ポール・ファイン, フン・ド, 吉田レイミント. ベトナムのジフテリア流行地域における血清保有率と保菌率に基づく予防接種政策の提言. 第 33 回日本疫学会学術総会. 2023 年 2 月 1～3 日. 静岡県浜松市
9) 閻芳域, 高梨さやか, 新井智, 森野紗衣子, 奥山舞, 三輪晴奈, 柴村美帆, 高橋琢理, 有馬雄三, 砂川富正, 多屋馨子, 鈴木基, 神谷元. Descriptive analysis of the Rubella Vaccine Catch-up Campaign conducted among Japanese adult men born between the fiscal years 1962 and 1978 from June 2019 to March 2022. 第 26 回日本ワクチン学会学術集会. 2022 年 11 月 26～27 日. 香川県
10) 三輪晴奈. 高橋奨励賞受賞講演. ワクチン課題への取り組みー 抗体価の推移やムンプスワクチン接種後の液性免疫・細胞性免疫の検討. 第 26 回日本ワクチン学会学術集会. 2022 年 11 月 26～27 日. 香川県
11) 森野紗衣子. 特別企画　新型コロナワクチン　新型コロナワクチンの安全性と副反応. 第 63 回日本臨床ウイルス学会学術集会. 2022 年 6 月 18～19 日. 東京都
12) 奥山舞.ランチョンセミナー. 我が国のおたふくかぜ（流行性耳下腺炎）の現状と対策. 第 31 回日本外来小児科学会年時集会. 2022 年 8 月 27 日. 福岡県
13) 林愛, 菊池風花, 森野紗衣子, 奥山舞, 柴村美帆, 高梨さやか, 新井智, 神谷元, 鈴木基. オープンデータを用いた日本脳炎ワクチン接種後の副反応疑いデータの記述疫学（2016～2021）. 第 26 回日本ワクチン学会学術集会. 2022 年 11 月 26～27 日. 香川県
14) 菊池風花, 大場真己, 林愛, 山田華蓮, 妹尾佳英, 篠原明男, 前田健, 神谷元, 鈴木基, 水谷哲也, 新井智. 日本のモグラから分離されたγヘルペスウイルスの系統解析. 第69回日本ウイルス学会学術集会. 2022 年 11 月 13～15 日. 長崎県
15) 新井智, 菊池風花, 林愛, 山田華蓮, 妹尾佳英, 比嘉由紀子, 葛西真治, Nguyen Truong Son, 神谷元, 澤邉京子, 鈴木基. 日本脳炎ウイルスを媒介する蚊の系統解析. 第69回日本ウイルス学会学術集会. 2022 年 11 月 13～15 日. 長崎県
16) 神谷元. ワクチン接種の副反応に対する対応と課題 ~ISRR という概念~. 第 125 回日本小児科学会学術集会. 2022 年 4 月 15～17 日. 福島県郡山市
17) 神谷元. 髄膜炎菌感染症について. 第 96 回日本感染症学会総会・学術講演会. 2022 年 4 月 22～23 日. ウェブ開催
18) 神谷元. COVID-19 のこれまでの疫学のまとめと現状. 第 69 回日本小児保健協会学術集会. 2022 年 6 月 24～26 日. 三重県津市
19) 大谷可菜子, 神垣太郎, 髙勇羅, 押谷仁, 鈴木基. 日本における新型コロナウイルス感染症の性別・年齢の推移と波別の特徴. 第 81 回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 7～9 日. 山梨県

１７．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、40年余り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3900万人、年間約130万人が新たにHIVに感染し、約63万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、本邦においては、エイズ動向委員会によると、2022年のHIV感染者数・エイズ患者数をあわせた新規報告数は884件で、総感染者数の増大は続いている。特にエイズ発症で感染判明の比率が高く（2022年：252件[29%]）、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年の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行以降、HIV検査数減少も問題となっている。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感染拡大阻止に向け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、多様性の高いEnv抗原非依存性のワクチンによる粘膜感染防御効果を示す結果が得られ、今後の進展が期待される。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を含む各種感染症の診断技術・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、さらには慢性感染症、性感染症を含む「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、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。また 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い、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 年度は応答の持続を見出した。本年度は、NAb 受動免疫群の特異的 CTL 集団における RNA 発現動態の予備的解析を行うと共に、T 細胞応答の持続性に関わる薬理学的介入の in vitro 試験を行った。また nNAb 受動免疫群における CTL 選択圧パターン解析を行い、NAb 受動群と異なり、主要な標的エピトープにおける逃避変異蓄積が対照群と同様に進行することを見出した。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による機能的ウイルス複製制御の持続性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た。さらに 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い、連動して 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。今年度はそれらに統合的に立脚し、新規の定量的シングルセル画像解析の基礎となる測定手法を新たに開発した。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; 阿部淳(University of Fribourg)]

(3) 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、2 匹の長期サル馴化 HIV 感染カニクイザルを用いて、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および経時感染ポイントにおける自己血清を用いた包括的解析を行い、ウイルス制御液性免疫と細胞性免疫に関する新規知見を得ることが出来た。同時に、評価モデルとしての潜伏・持続感染状態のサル馴化 HIV 感染カニクイザルに対するウイルス制御液性免疫に関する基盤的情報も集積することができた。これらの成果は、無症候性キャリアやエリートコントローラーにおけるウイルス制御液性免疫機構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 において多様性の高い Env を抗原に用いない 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、本抗原デザインをベースにワクチン抗原およびデリバリーツールの更なる最適化を進めている。

[石井洋、中村碧、関紗由里、山本浩之、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)、野村拓志(熊本大学)、阪脇廣美、三浦智行(京都大学)、田畑寿晃、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、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た。EnvF 抗原ワクチンを接種したカニクイサルへの低用量 SHIV 経直腸反復接種実験では、ワクチン接種による有意な感染防御効果は認められなかった一方で、ワクチン接種個体では SHIV 感染後早期に抗 HIV 中和抗体の誘導が確認され、EnvF 抗原ワクチンが中和抗体反応のプライミング能を有し、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、俣野哲朗;田畑寿晃、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) 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。

[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) HIV のウイルス RNA を標的とした新規抗ウイルス戦略の構築

ウイルスゲノムは子孫ウイルスへ引き継がれる遺伝情報の実体であり、これをなくしてウイルス複製は成立しない。ウイルスゲノムとなる、スプライシングを受けていない HIV RNA は「Gag や Gag-Pol をコードする mRNA」としての役割も担うが、実はその役割決定のメカニズムには不明な点が多い。興味深いことに、感染細胞において転写開始点が異なる複数種の HIV RNA が存在することが知られており、これまでに私達は、特定の転写開始点 X から転写された RNA が実際の HIV 感染において逆転写の鋳型として優先的に使われていることを見いだしている。多様な機能を持つ HIV RNA の機能的分業のメカニズムを解明することにより、新規抗ウイルス戦略の構築への貢献を目指している。

[芳田剛、山本浩之、俣野哲朗;花木賢一(安全実験管理部)、増田貴夫(千葉工業大学)]

(3) ヒトの抗ウイルスタンパク質を基盤とした新規抗ウイルス戦略の構築

ウイルスは宿主に感染して複製する際、宿主の感染抑制因子から逃避する必要がある。実際、HIV の感染標的であるヒト T 細胞は、HIV を潜在的に抑制する Tetherin(別名 BST2)を発現しているが、HIV-1 はウイルスタンパク質 Vpu を発現することで Tetherin の抗ウイルス活性を不活化することが知られている。これまでにヒトの Tetherin を不活化できるウイルスタンパク質は HIV-1 Vpu と HIV-2 Env しか報告されていなかったが、私達は 2020 年にサル免疫不全ウイルスのある株(SIVgsn71 株)がヒト Tetherin を不活化することを見いだした。2022 年には、この SIV Vpu が自然宿主サルの Tetherin とヒト Tetherin を一部異なるアミノ酸を介して不活化していることを見いだした。現在、この SIV Vpu と HIV-1 Vpu がヒト Tetherin を不活化する際、同じ分子メカニズムを用いているかを評価している。

[芳田剛、山本浩之、俣野哲朗;花木賢一(安全実験管理部)、Klaus Strebel(NIH)]

(4) HIV 感染細胞動態と関連する新規先天免疫疾患の解析

HIV 感染細胞は、宿主免疫シグナル動態と関連して挙動を変化させる。その解明への基盤的知見として、CD4 陽性 T 細胞の抗細胞ストレス生残性を左右する新規先天免疫疾患（Inborn Error of Immunity, IEI）を発見し、機序と共に報告した。本研究は、新規 HIV 制御手法開発への基盤的知見群となりうる。

[山本浩之、関紗由里、西澤雅子、宮内浩典、原田繁嘉；田中麻理子、山本一樹（東京大学）、阿部淳（University of Fribourg）、Mike Recher（University Hospital Basel）]

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を進めている。本年度は、まず CD4mc に関して、リンカー結合活性強化誘導体、ピリジン置換水溶性向上誘導体、および HR1 阻害剤結合誘導体の 3 つのリード化合物を見出し、報告することが出来た。同時に、トリテルペン誘導体に関しても有用リード化合物を見出し、報告することが出来た。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）、小早川拓也、玉村啓和（東京医科歯科大学）、鳴海哲夫（静岡大学）]

(2) 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 (SIV-iPS-T) を作製し、SIV 感染アカゲザルへの移植実験を実施した。感染急性期での移植において、SIV-iPS-T による一定のウイルス複製効果が確認されており、in vivo での有効性を示唆するデータを得た。

[立川愛、俣野哲朗、石井洋、田部亜季、鮎川洋子；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）、鹿島幸恵（東京大学）]

(3) 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。ウイルス特異的 T 細胞を用いた臨床試験の開始に向けて、準備を進めている。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、HPV 特異的 T 細胞の機能解析をおこなった。

[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）]

(4) Gag disordered 領域の計算科学と阻害剤の設計

小谷が構築した HIV-1 $Pr55^{Gag}$ 全長構造モデルは折り畳まれることで粒子形成初期に機能する部位は露出し、後期に機能する部位は遮蔽することが判明した。$Pr55^{Gag}$ の折り畳みにより、順序だった HIV 粒子形成の秩序形成を制御している可能性が示唆された。そこで、$Pr55^{Gag}$ 折り畳みが順序だった HIV 粒子形成過程に果たす役

割を解明するため、$Pr55^{Gag}$ 全長構造モデルの網羅的 *in silico* 変異導入解析から $Pr55^{Gag}$ Fold 制御部位を 11 箇所予測した。その変異情報を元に村上は変異導入クローンの作製し、変異導入クローンの複製能、粒子形成能等ウイルス学的機能に対する影響を検討した。その結果、$Pr55^{Gag}$ の2つの折畳み様式(Fold A と Fold B)が一定の割合(4:1)で存在することの HIV-1 粒子過程における役割については、今回検討した MACA linker および MHR の変異株の解析からは明確な結論は得られなかった。しかし、Fold B の比率が WT より高い、MACA linker の CA 部分の欠失変異体において、合成された $Pr55^{Gag}$ の安定性の低下という興味深い結果が示唆された。
[村上努;佐藤裕徳、横山勝、小谷治(病原体ゲノム解析研究センター)、野間口雅子(徳島大学)]

(5) 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。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。今年度も、木村らが新たに合成した Seleno A の核酸塩基誘導体等についてその抗 HIV-1 活性を村上が評価した。その結果、これまで提唱してきた不可逆阻害活性の実証が困難であることが明らかになり、今後は切断の化学反応を伴う新規核酸構造化合物の構造活性相関という形で論文をまとめることとした。
[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では、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。今年度は、液性免疫の解析としては、当該コホート感染者における B 細胞受容体の利用動態に関する基礎的な検討を行った。またハノイ地域における HLA ハプロタイプの防御相関と選択圧由来変異体 HIV のウイルス学的表現型を包括的に解明し、報告した。昨年度までと継続して、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、Dang Thi Thu Thao、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継続している。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。薬剤耐性株の流行状況に加え、詳細な発生動向分析にむけ血清学的手法を用いて新規診断者に占める早期感染者割合の評価研究も積極的に進めている。
[石川晃一、Parbie Prince Kofi、Runtuwene Lucky Ronald、Theodore Asigbee、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)、Mildred Amoa-Bosompem、William Ampofo、Evelyn Yayra Bonney、Christopher Zaab-Yen Abana、Dorothy Yeboah-Manu、Abraham Kwabena Anang(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

19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: 2003-2022 年に新規 HIV/AIDS 診断例 11461 件が登録された。2022 年(1 月~12 月)は 364 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 41.8%であった。2022 年は日本国籍男性 81.6%、外国国籍男性 14.1%、日本国籍女性 1.6%、外国国籍女性 2.7%であった。2022 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 38 例(10.4%)に確認され、4 年ぶりに 10%を超えた。薬剤クラス別内訳では NRTI: 23 例(6.3%)、PI: 7 例(1.9%)、NNRTI: 4 例(1.1%)、INSTI:6 例(1.7%)であった。3 例以上に検出された TDR は RT_T215X:12 例, M184V/I: 3 例, K219N/Q/R: 5 例,PR_M46I/L:3 例, IN_E138K: 6 例であった。2020 年以降、RT_M184V が毎年 3 件以上検出されていること、2022 年に IN_E138K が 6 件に検出され過去最多であったことに注意が必要である。また、未治療例で RPV 耐性判定(Stanford database で Low-level resistance 以上)となる割合は 2.3%であった。

(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: 79.3%,CRF01_AE: 10.1%, CRF07_BC: 2.2%, C: 2.0%, G または CRF02_AG: 1.4%, A: 0.3%, 他の CRF・URF: 4.7%であった。近年サブタイプ B 以外が増加傾向である。特に中国の MSM において近年増加している CRF07_BC は北海道や関東で複数の国内伝播クラスタを形成している。全世界の CRF07_BC の系統樹解析において、prototype 株を含む静注薬物使用に関連する lineage 1 と MSM が多くを占める lineage 2 の大きく二つの系統に分かれ、近年の国内での検出はほとんどが lineage 2 であることを明らかにした。国内伝播クラスタの迅速判定プログラム(SPHNCS)を用いた国内伝播クラスタ解析の結果、東京都の MSM が多くを占める CRF01_AE のクラスタの急成長、沖縄での急性感染が約半数を占める急増クラスタ等、各地域で特徴的なクラスタが多数同定された。2022 年の診断時 CD4 値<350 の割合は 71.5%であり 2 年連続で増加した。診断時 CD4 値 350/μL 未満の割合は諸外国と比較し高く、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)、仲村秀太(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。国内のより詳細な HIV 動向把握に向け、地域別血清学的調査を実施し早期診断率の把握に努めるとともに、その観測値を基に日本国内HIV感染者数の推定研究を推進している。我々はこれまでに東京都・大阪府・福岡県を中心とする大都市圏において 2006 年以降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者の割合を HIV incidence assay を用いて評価した。更にこの血清学的調査から得られた早期診断者割合と、エイズ発生動向調査から得られる AIDS 患者の割合を基に統計学的手法を用いて HIV 感染後の期間と診断までの期間を推定した。その結果、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を示した。さらに日本国内の COVID-19 の流行の影響を受け、HIV 感染後の診療の遅れが生じていることを明らかにした。この診断の遅れが、中長期的に日本国内の新規 HIV 発生数にどのように影響するのか分析を進めるため、研究を推進中である。

[松岡佐織、Mark de Souza、秋山季菜、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)、松山亮太(酪農学園大学)]

3. 検査・研究技術の開発・確立に関する研究

(1) HIV-2 RNA 検出・定量検査に資する RNA 精製法についての検討

1994 年に国内で初めての HIV-2 感染例が報告されて以降、日本人・外国人の別を問わず、国内の様々な地域で散発的に HIV-2 感染例が報告されている。HIV-2 感染者血漿は HIV-1 抗原と交差反応を示しやすく、最新の抗体確認検査法を用いても鑑別診断が難しいことがある。また国内には抗HIV 薬による治療効果を確認するための HIV-2 RNA 量をモニタリングする体外診断薬が無い。これらの行政検査依頼に備え検査法を準備しておく必要がある。

HIV-2 感染例では HIV-1 と異なり、未治療であっても末梢血中の HIV-2 RNA 量が少ないため、汎用のスピンカラムを用いた RNA 精製法では検出下限以下となることが多く、長時間遠心によるウイルス粒子濃縮、精製 RNA 濃縮など煩雑な操作が必要であった。管理検体を用いた RNA 精製法の検討を行い、汎用の冷却遠心機で使用可能な、ファンネルカラムを使用するキット(NucleoSpin RNA Virus F)を使用することにより、より簡単に従来法と同等の感度の RNA 検出・定量検査を行えることを確認した。
[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

近年日本国内の年間 HIV 新規報告数は 1000 件前後を推移している。このうち初回診断時にすでに AIDS 指標疾患を発症し「AIDS 患者」として診断される感染者が約 30%、AIDS 関連疾患を伴わない「HIV 感染者」が約 70%であり、HIV 感染者の約半数は保健所等の行政検査で診断されている。すなわち日本国内の HIV 感染者の約 3 割が保健所が実施する HIV 検査で診断に至っている。地方衛生研究所の 90%以上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国内の HIV 診断薬に関する情報収集、新規診断薬に関する基礎検討を実施した。令和4(2022)年度は特に多くの地方衛生研究所において HIV 確定診断法が Western blot(WB)法からイムノクロマト法を原理とする確認 IC 法への切り替わりが進んでいることと想定された。そのため臨床検体および市販参照検体を用いて新規確認 IC 法に関する基礎実験を実施し、レファレンスセンターコアメンバーで協議した。また基礎実験データは衛生微生物協議会、ブロック協議会、感染研 HP 等で広く公開した。
[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、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、その感染免疫動態および感染防御・制御機序解明に基づく、感染・発症防御・制御法の開発は重要課題である。まず、感染動物モデルとして、サル経静脈 HTLV-1 産生細胞チャレンジモデルを構築した。本感染モデルにおいて、抗CD8 抗体接種による CD8 陽性細胞枯渇実験を行い、HTLV-1 増殖制御に CD8 陽性細胞が重要な役割を担っていることを明らかにした。

次に、HTLV-1 ワクチン開発研究を推進した。HTLV-1 Env 抗原を発現するウイルスベクターワクチンを構築し、マウスで免疫誘導能を確認した後、サルでの免疫誘導能を明らかにした。HTLV-1 チャレンジ実験では、本抗体誘導ワクチンの有意な感染防御効果を示すとともに、感染防御がワクチン誘導中和抗体によるものであることを示す結果を得た。cell-to-cell 感染により伝播する HTLV-1 感染を、ワクチン誘導抗体で防御できるかどうかは、未解決の大きな課題であったが、本研究はワクチンによる抗 Env 抗体誘導が HTLV-1 感染防御に結びつくことを初めて明らかにしたものであり、予防 HTLV-1 ワクチン開発において、抗 Env 抗体誘導ワクチン開発を推進する合理性を示すものとして重要である。一方、Env 特異的 T 細胞反応の解析から、T 細胞反応は感染防御に中心的役割を担っていないと考えられた。さらに、Tax 発現ウイルスベクターワクチンを用いた実験でも、ワクチンによる Tax 特異的 T 細胞誘導が感染防御に結びつかないことが示された。

一方、HTLV-1 感染免疫動態解明に向け、HTLV-1 感染者検体を用いて抗 HTLV-1 抗体反応および HTLV 抗原特異的 T 細胞反応解析等を行い、データを蓄積している。
[中村碧、久世望、Theodore Asigbee、野村拓志、石井洋、菅野芳明、岡﨑みどり、西澤雅子、芳田剛、山本浩之、俣野哲朗;網康至、須﨑百合子、米満研三(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

HTLV 一次検査用診断薬としてイムノクロマト法の診断薬が上市された。日本赤十字社から譲渡を受けた検体を用いた HTLV-1 陽性・陰性検体パネルを用い、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行った。本品は唯一の用手法既承認診断薬であるゼラチン粒子凝集法より優れた感度・特異度を示した。多検体を簡便に一定の品質で処理をすることが可能な点で、化学発光の検出を原理とする全自動試薬には譲るが、検査数の少ないクリニック等の施設における検査法として有用であることが確認できた。
[草川茂、立川愛;浜口功(次世代生物学的製剤研究センター)、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レトロ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 11 年間の累積検査頭数は 338 頭に上り、うち FV 陽性は 171 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感染が疑われる事例が数例見つかっており、昨年はアカゲザルFVの同事例の詳細な解析について報告した。本年はカニクイザルFV で見出された同様の事例のうち1例の詳細な解析を行った。本例では同一個体の血液および唾液より分離した FV 株間に大きな遺伝子型の相違が見られた。現在までに両株ウイルスゲノム全長の約60%のダイレクトシーケンスが完了し、その相同性は93%であった。これは感染後に1個体内で生じた変異の蓄積にしては大きな差であるように思われ、個体間感染を繰り返すたびに変異が蓄積したか、あるいは複数個体由来の FV の重感染の可能性があると推定している。

[阪井弘治、俣野哲朗;網康至、須崎百合子(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

(1) 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。SARS-CoV-2 特異的T 細胞応答の解析を進め、日本人回復者において、多様なSARS-CoV-2 特異的T細胞がメモリーT 細胞として長期間維持されていることを明らかにした。また、COVID-19 患者の免疫細胞を単細胞レベルで解析し、その性状をあきらかにした。これらの研究成果は、COVID-19 における感染免疫病態の理解に貢献している。

[立川愛、Dang Thi Thu Thao、Alitzel Anzurez、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)、鈴木穣、鹿島幸恵(東京大学)、立川夏夫(横浜市立市民病院)、古賀道子(東京大学)、山下和男(KOTAI バイオテクノロジーズ)]

(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。また、プラズマ乳酸菌刺激により pDC から IFN-a が産生されるとともに、SARS-CoV-2 増殖抑制において IFN-a が主要な役割を担っていることが示唆された。このプラズマ乳酸菌による pDC 活性化を介した SARS-CoV-2 複製抑制効果は、武漢株のみならずデルタ株やオミクロン株に対しても有効であり、変異株を含めた SARS-CoV-2 に有効な自然免疫反応活性化による新規ウイルス感染制御戦略として期待される。

[石井洋、山本浩之、西澤雅子、Hau Thi Thu Trang、原田恵嘉、関紗由里、宮内浩典、中村碧、金田大樹、岡崎みどり、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)、須崎百合子、網康至(安全実験管理部)、野村拓志(熊本大学)、草野好司、島崎竜太郎(ID ファーマ)、城内健太、大塩木乃実、辻亮平、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

2022 年度に2 品目の抗HTLV 抗体一次検査用診断薬の承認前試験依頼があった。書類審査、評価用パネル検体を用いた実地での測定を行い、試験成績報告書を提出した。

[草川茂]

2. HIV 行政検査

2022 年 10 月に 2 例の HIV-2 感染例の検査相談を受け打ち合わせを行った。HIV-2 RNA モニタリングのため、年度内にそれぞれ3 回の行政検査依頼があり対応した。

[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。2022 年度は、承認前試験のため 2021 ロット HTLV-1 陽性検体パネルを 1 セット使用した。さらに診断薬企業から HIV-1 陽性検体パネル使用についての相談があり、次年度に譲渡が行われる見込みである。
[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

2022年度、日本赤十字社から新たなHTLV-1陽性20検体の譲渡を受け、検体整備と複数の既承認診断薬による測定を行った。一次検査用診断薬を用いた測定でカットオフ値近傍から高値まで幅広く分布、抗体確認検査で1検体がHTLV陽性、残り19検体がHTLV-1陽性と判定された。次年度に、現行ロットのHTLV-1陽性検体パネルを66検体から80検体に変更、運用を開始する予定である。
[草川茂、立川愛;加藤孝宣(ウイルス第二部)、浜口功、百瀬暖佳(次世代生物学的製剤研究センター)、高橋宜聖、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抗体検出用診断薬で抗原としてよく用いられる*env* TM周辺領域の配列情報を提供する目的で、現行の2ロットのHIV-1陽性検体パネルを含む173検体の当該領域の塩基配列解析を試みた。167検体の解析が終了し、大半の検体で*gag-pol*領域のタイピング結果と一致していたが、2検体で異なっていた。組換点の解析が現在進行中である。さらに今回樹立したRT-nested-PCR法は、gag-pol領域のRT-PCRと同一チューブで実施可能なことが確認され、準備中の新規ロットHIV-1陽性検体パネルの塩基配列解析に活用する計画である。
[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。-80℃ 保存 5 年目まで測定を実施してきたが、結果は規格(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。抗 HIV 抗体確認検査用診断薬の置き換わりで HIV 検査にあらためて関心が高まっている状況であり、レファレンス関連会議等を通じ、標準物質「18-00」譲渡と試験法の確立および試験担当者の教育訓練用 HIV-1 陽性・陰性検体セットの配布について呼びかけを行った。
[草川茂、松岡佐織、立川愛]

国際協力関係業務

I. 令和 4 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 23 日-3 月 3 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。2020年以降、SARS-CoV-2流行のため、オンサイトでの講習開催ができていなかったが、本年度は、課題別研修の2件の来日研修に選ばれ、3年ぶりに本邦研修が開催された。コロナ禍によりオンライン研修開催だったR3年度研修員のうち来日可能な4名も参加し、合計11か国13名の研修員に対して、新規実習・講義・施設見学を増やして、6週間で23の講義、11の実習、および7箇所の施設見学を実施し、HIV・各種関連感染症に関する基礎・診断・モニタリング・サーベイランス・バイオセーフティー・マネイジメントおよび質管理に必要な理論的背景・知識・技術の習得および強化を進め、研修員から本研修について改めて非常に高い評価を頂いた。帰国後は所属機関で習得した知識・技術の普及を図ると同時に、策定アクションプランを実行し、HIV・各種関連感染症のグローバルコントロールに寄与することを目指している。
[原田恵嘉、村上努、立川愛、菊地正、宮内浩典、芳田剛、関紗由里、Lucky Ronald Runtuwene、草川茂、松岡佐織、石川晃一、久世望、中村碧、田部亜季、阪井弘治、小島潮子、石井洋、西澤雅子、

山本浩之、俣野哲朗; 神谷元(感染症疫学センター)、棚林清、伊木繁雄(安全実験管理部)、石井孝司(品質保証・管理部)、阿戸学(感染制御部)、照屋勝治、田沼順子(国立国際医療研究センター)、鹿島幸恵(東京大学)、貞升健志(東京都健康安全研究センター)、櫻木淳一(神奈川県衛生研究所)、森治代(大阪健康安全基盤研究所)、吉田レイミント(長崎大学)、津野寛和(日本赤十字社)、三室直樹(トレス・コンサルティング)、夛田祥春(SRL)、浜岡真紀(FASID)]

II. JICA 技術協力プロジェクト「野口記念医学研究所 安全・質管理向上プロジェクト」

ガーナ国野口記念医学研究所は、生物医学研究、教育、感染症および非感染性疾患の診断において、高品質で専門的かつ効率的な成果を提供することに尽力している。他方、QMS(質管理システム)は、高度に品質が保証された環境下で、世界レベルの生物医学研究を実現する。加えて、近年、世界的に公衆衛生検査機関や研究機関がISO15189等の外部認証を取得する動きが活発化しており、野口記念医学研究所も、QMSの枠組みに沿って、継続的な改善と品質目標の設定に着手している。そこで、JICAとエイズ研究センターの共催により、野口記念医学研究所における質管理システムの運用と継続的改善が行われることを目標とした技術協力プロジェクトを開始した。本年度は、現地にも赴きながら、1) 質管理室及び安全管理室の設立、定められた業務内容に従う運営、2) 野口記念医学研究所全体に質管理システムの構築、質管理活動の実施、3) 野口記念医学研究所全体のバイオセーフティ・バイオセキュリティの強化、および 4) ARLならびにBSL-2およびBSL-3実験室の施設・機材の維持管理の強化、を進めることが出来た。
[原田恵嘉、石川晃一、俣野哲朗; 河合康洋(安全実験管理部)、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)、半田祐二朗(国際テクノ・センター)]

研修業務

1. 令和 4 年度エイズ対策研修講義 国立保健医療科学院 (令和 4 年 10 月 18-21 日)[松岡佐織]
2. 令和 4 年度 JICA 課題別研修講義 結核研究所 (令和 5 年 3 月 23 日)[村上努]

発 表 業 績 一 覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Ishii H, Nakamura-Hoshi M, Shu T, Matano T. Sendai virus particles carrying target virus glycoproteins for antibody induction. Vaccine 40:2420-2431, 2022.
2) 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.
3) 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.
4) Tomiaki C, Miyauchi K, Ki S, Suzuki Y, Suzuki N, Morimoto H, Mukoyama Y, Kubo M. Role of FK506-sensitive signals in asthmatic lung inflammation. Front Immunol 13:1014462, 2022.
5) Matsuoka S, Adusei-Poku MA, Abana CZ, Duker EO, Bonney EY, Ofori SB, Parbie PK, 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. Jpn J Infect Dis 75:395-397, 2022.
6) 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.
7) 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.
8) Afum T, Asandem DA, Asare P, Asante-Poku A, Mensah GI, Musah AB, Opare D, Taniguchi K, Guinko NM, Aphour T, Arhin D, Ishikawa K, Matano T, Mizutani T, Asiedu-Bekoe F, Kiyono H, Anang AK, Koram KA, Yeboah-Manu D. Diarrhea-Causing Bacteria and Their Antibiotic Resistance Patterns Among Diarrhea Patients From Ghana. Front Microbiol 13:894319, 2022.
9) 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 H, 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:e0269390, 2022.
10) Adachi M, Taniguchi K, Hori H, Mizutani T, Ishizaka A, Ishikawa K, Matano T, Opare D, Arhin D, Asiedu FB, Ampofo WK, Yeboah DM, Koram KA, Anang AK, Kiyono H. Strengthening surveillance in Ghana against public health emergencies of international concern.

Trop Med Health 50:81, 2022.

11) Saso W, Yamasaki M, Nakakita SI, 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.
12) Ode H, Saito A, Washizaki A, Seki Y, Yoshida T, Harada S, Ishii H, Shioda T, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari H, Iwatani Y. Development of a novel Macaque-Tropic HIV-1 adapted to cynomolgus macaques. J Gen Virol 103:001790, 2022.
13) 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.
14) Tanaka M, Kunita A, Yamagishi M, Katoh H, Ishikawa S, Yamamoto H, Abe J, Arita J, Hasegawa K, Shibata T, Ushiku T. KRAS mutation in intrahepatic cholangiocarcinoma: Linkage with metastasis-free survival and reduced E-cadherin expression. Liver Int 42:2329-2340, 2022.
15) Parbie PK, Abana CZY, Kushitor D, Asigbee TW, Ntim AAA, Addo-Tetebo G, Ansong MRD, Ofori SB, Mizutani T, Runtuwene LR, Nishizawa M, Ishikawa K, Kiyono H, Ampofo WK, Matano T, Bonney EY, Kikuchi T. High-level resistance to non-nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor based first-line antiretroviral therapy in Ghana; A 2017 study. Front Microbiol 13:973771, 2022.
16) 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.
17) Runtuwene LR, Sathirapongsasuti N, Srisawat R, Komalamisra N, Tuda JSB, Mongan AE, Aboge GO, Shabardina V, Makalowski W, Nesti DR, Artama WT, Nguyen-Thi LA, Wan KL, Na BK, Hall W, Pain A, Eshita Y, Maeda R, Yamagishi J, Suzuki Y. Global research alliance in infectious disease: a collaborative effort to combat infectious diseases through dissemination of portable sequencing. BMC Res Notes 15:1-6, 2022.
18) 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 5:1-16, 2022.
19) Ma K, Chai Y, Guan J, Tan S, Qi J, Kawana-Tachikawa A, Dong T, Iwamoto A, Shi Y, Gao GF. Molecular Basis for the Recognition of HIV Nef138-8 Epitope by a Pair of Human Public T Cell Receptors. J Immunol 209:1652-1661, 2022.
20) Wang R, Tsuji K, KobayakawaT, Liu Y, Yoshimura K, Matsushita S, Harada S**, Tamamura H**. Hybrids of small CD4 mimics and gp41-related peptides as dual-target HIV entry inhibitors. Bioorg Med Chem 76:117083, 2022. **Equal contribution
21) Terahara K, Sato T, Adachi Y, Tonouchi K, Onodera T, Moriyama S, Sun L, Takano T, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Matano T, Matsumura T, Shinkai M, Isogawa M, Takahashi Y. SARS-CoV-2-specific CD4+ T cell longevity correlates with Th17-like phenotype. iScience 25:104959, 2022.
22) Takeuchi R, Ogihara K, Fujimoto J, Sato K, 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 69:128768, 2022. **Equal contribution
23) 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. Bioorg Med Chem 56:116616, 2022. **Equal contribution
24) Kusagawa S, Hamaguchi I, Tatsumi M. Development of quantified HIV-1 antigen panel for evaluating HIV Ag/Ab combination tests using the RT-qPCR method. Pract Lab Med 32:e00301, 2022.
25) Ishii H, Jounai K, Tsuji R, Ohshio K, Kaneda D, Okazaki M, Harada S, Fujiwara D, Matano T. Plasmacytoid dendritic cells stimulated with Lactococcus lactis strain Plasma produce soluble factors to suppress SARS-CoV-2 replication. Biochem Biophys Res Commun 662:26-30, 2023.
26) Jauch AJ, Bignucolo O, Seki S, Ghraichy M, Delmonte OM, von Niederhäusern V, Higgins R, Ghosh A, Nishizawa M, Tanaka M, Baldrich A, Köppen J, Hirsiger JR, Hupfer R, Ehl S, Rensing-Ehl A, Hopfer H, Prince SS, Daley SR, Marquardsen FA, Meyer BJ, Tamm M, Daikeler TD, Diesch T, Kühne T, Helbling A, Berkemeier C, Heijnen I, Navarini AA, Trück J, de Villartay JP, Oxenius A, Berger CT, Hess C, Notarangelo LD, Yamamoto H, Recher M. Autoimmunity and immunodeficiency associated with monoallelic LIG4 mutations via haploinsufficiency. J Allergy Clin Immunol 152:500-516, 2023.
27) Minh TTT, Hikichi Y, Miki S, Imanari Y, Kusagawa S, Okazaki M, Thu TDT, Shiino T, Matsuoka S, Yamamoto H, Ohashi J, Hall WW,

Matano T, Thi LAN, Kawana-Tachikawa A. Impaired protective role of HLA-B*57:01/58:01 in HIV-1 CRF01_AE infection: a cohort study in Vietnam. Int J Infect Dis 128:20-31, 2023.

28) Otani M, Shiino T, Hachiya A, Gatanaga H, Watanabe D, Minami R, Nishizawa M, Teshima S, Ito T, Hayashida T, Koga M, Nagashima M., Sadamasu K, Kondo M, Kato S, Uno S, Taniguchi T, Igari H, Samukawa S, Nakajima H, YoshinoY, Horiba M, Moro H, Watanabe T, Imahashi M, Yokomaku Y, Mori H, Fujii T, Takada K, Nakamura A, Nakamura H, Tateyama M, Matsushita S, Yoshimura K, Sugiura W, Matano T, Kikuchi T. Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network, Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and genetic clustering with late HIV diagnosis: a retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. J Int AIDS Soc 26:e26086, 2023.

29) Kashima Y, Mizutani T, Nakayama-Hosoya K, Moriyama S, Matsumura T, Yoshimura Y, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Miyazaki K, Tachikawa N, Takahashi Y, Suzuki T, Sugano S, Matano T, Kawana-Tachikawa A, Suzuki Y. Multimodal single-cell analyses of peripheral blood mononuclear cells of COVID-19 patients in Japan. Sci Rep 13:1935, 2023.

30) Duran-Castells C, Llano A, Kawana-Tachikawa A, Prats A, Martinez-Zalacain I, Kobayashi-Ishihara M, Oriol-Tordera B, Peña R, Gálvez C, Silva-Arrieta S, Clotet B, Riveira-Muñoz E, Ballana E, Prado JG, Martinez-Picado J, Sanchez J, Mothe B, Hartigan-O'Connor D, Wyss-Coray T, Meyerhans A, Gisslén M, Price RW, Soriano-Mas C, Muñoz-Moreno JA, Brander C, Ruiz-Riol M. Sirtuin-2, NAD-Dependent Deacetylase, Is a New Potential Therapeutic Target for HIV-1 Infection and HIV-Related Neurological Dysfunction. J Virol 97:e0165522, 2023.

31) Tanabe A, Tsumoto K. Analytical Method for Experimental Validation of Computer-Designed Antibody. Methods Mol Biol 2552:409-433, 2023.

32) Kobayakawa T, Yokoyama M, Tsuji K, Fujino M, Kurakami M, Onishi T, Boku S, Ishii T, Miura Y, Shimohara K, Kishihara Y, Ohashi N, Kotani O, Murakami T, Sato H, Tamamura H. Low-molecular-weight anti-HIV-1 agents targeting HIV-1 capsid proteins. RSC Adv 13:2156-2167, 2023.

33) Meyer BJ, Kunz N, Seki S, Higgins R, Ghosh A, Hupfer R, Baldrich A, Hirsiger JR, Jauch AJ, Burgener AV, Lötscher J, Aschwanden M, Dickenmann M, Stegert M, Berger CT, Daikeler T, Heijnen I, Navarini AA, Rudin C, Yamamoto H, Kemper C, Hess C, Recher M. Immunologic and Genetic Contributors to CD46-Dependent Immune Dysregulation. J Clin Immunol, in press.

34) Nakamura-Hoshi M, Nomura T, Nishizawa M, Hau TTT, Yamamoto H, Okazaki M, Ishii H, Yonemitsu K, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. HTLV-1 Proliferation after $CD8^+$ Cell Depletion by Monoclonal Anti-CD8 Antibody Administration in Latently HTLV-1-Infected Cynomolgus Macaques. Microbiol Spectr, in press.

2. 和文発表

1) 石井洋. 効果的な HIV ワクチン開発戦略. Precision Medicine 5:530-533, 2022.

2) 村上努. カプシド蛋白質(CA)を標的とした抗 HIV-1 薬の最近の進歩. 日本エイズ学会誌 24:83-88, 2022.

3) 松岡佐織. エイズ発生動向調査における診断時 CD4 数の分析. 病原微生物検出情報(IASR) 43:224, 2022.

4) 田沼順子, 松岡佐織. 新型コロナウイルス感染症流行後のHIV感染の発生動向とエイズ流行終結に向けた戦略. 保健医療科学 72:80-89, 2023.

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Nakamura-Hoshi M, Ishii H, Okazaki M, Suzaki Y, Ami Y, Nomura T, Matano T. $CD8^+$ cell depletion results in an increase in proviral loads in HTLV-1-infected cynomolgus macaques. 20th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, May 8-11, 2022, Virtual.

2) Yao W, Strebel K, Yamaoka S, Yoshida T. Vpu from an SIV may antagonize human and monkey BST2 by different mechanisms. Retroviruses (Cold Spring Harbor Meeting), May 23-28, 2022, New York, USA/Virtual.

3) Otani M, Shiino T, Nishizawa M, Hachiya A, Gatanaga H, Watanabe D, Minami R, Yoshimura K, Sugiura W, Matano T, Kikuchi T. Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network: Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes, and non-clustering in a molecular transmission network with late HIV diagnosis. 24th International AIDS Conference, July 29-Aug 2, 2022, Montreal, Canada.

4) Shiino T, Otani M, Nishizawa M, Hachiya A, Gatanaga H, Watanabe D, Minami R, Imahashi M, Yoshimura K, Sugiura W, Matano T, Kikuchi T. Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance. The association of HIV-1 subtypes and transmission clustering with late diagnosis: the first nationwide study in Japan Network. 24th International AIDS Conference, July 29-Aug 2, 2022, Montreal, Canada.

5) Shiino T, Otani M, Kikuchi T, Yoshimura K, Sugiura W. Japanese HIV Drug Resistance Surveillance Network, Viral sequence-based

near real-time cluster monitoring of HIV-1 reveals the impact of the COVID-19 Pandemic on HIV testing in Japan, 24th International AIDS Conference, July 29-Aug 2, 2022, Montreal, Canada.

6) Ishii H. Protective efficacy of a vaccine selectively inducing antigen-specific CD8$^+$ T cells against intrarectal SIV challenge. HIV Vaccine Trial Network (HVTN) Translational HIV Vaccine Early Stage Investigator (ESI) Conference, Sep 12-13, 2022, Portland, USA.
7) Ishii H, Nakamura-Hoshi M, Nomura T, Okazaki M, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Protective efficacy of a vaccine inducing anti-Env antibodies against HTLV-1 challenge in cynomolgus macaques. 39th Annual Symposium on Nonhuman Primate Model for AIDS. Sep 13-16, 2022, Portland, USA.
8) Runtuwene LR. Application of sequencing technology for zoonosis research. Entomology Lecture for Doctoral Course. Sam Ratulangi University, Oct 20, 2022, Manado, Indonesia/Virtual.
9) Nomura T, Ntim NAA, Yamamoto H, Ishii H, Matano T. Order of mutation selection in CD8$^+$ T-cell epitopes in SIVmac239 infected rhesus macaques possessing a protective MHC-I haplotype. 23rd Kumamoto AIDS Seminar, Oct 31-Nov 2, 2022, Kumamoto.
10) Ishii H. Anti-Env antibody induction by vaccination can result in protection against HTLV-1 challenge in cynomolgus macaques. 2nd France-Japan symposium on HIV/AIDS and Infectious Disease Basic Research, Nov 4-6, 2022, Tokyo.
11) Seki S. Enhancement of Vif CD8$^+$ T-cell epitope presentation by Vif-APOBEC3G interaction. 2nd France-Japan symposium on HIV/AIDS and Infectious Disease Basic Research, Nov 4-6, 2022, Tokyo.
12) Kawana-Tachikawa A. T cell immunology in viral infection based on TCR repertoire analysis. 2nd France-Japan symposium on HIV/AIDS and Infectious Diseases Basic Research, Nov 4-6, 2022, Tokyo.
13) Runtuwene LR. Advances in sequencing technology ~How it helps in HIV management~. Bioinformatics & Omics Lecture Gyeongsang National University, Nov 23, 2022, South Korea /Virtual.
14) Yao W, Chennuru A, Moore P, Strebel K, Izumi T, Yoshida T. Vpu of an SIV isolate can target human BST-2. 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2023), Feb 19-22, 2023, Seattle, USA.
15) Ishii H, Nakamura-Hoshi M, Nomura T, Okazaki M, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Protection against HTLV-1 challenge by vaccination inducing antibodies in macaques. 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2023), Feb 19-22, 2023, Seattle, USA.
16) Shiino T, Otani M, Kikuchi T, Yoshimura K, Sugiura W. Signs of late diagnosis and outbreaks in transmission networks in Japan. 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Feb 19-22, 2023, Seattle, USA.
17) Kuse N. Effective priming of functional CD8$^+$ T cells specific for HIV protective epitopes from naïve T cells. Oxford-Kumamoto Universities Joint Annual Symposium 2023, Mar 15-16, 2023, Oxford, UK.

2. 国内学会

1) 石井洋. 気道粘膜親和性センダイウイルスベクターの COVID-19 ワクチンへの応用. 第 24 回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE (SRC2022), 2022 年 7 月 14-15 日, Web 開催.
2) 中村碧. HTLV-1 感染カニクイザルにおける免疫反応の解析. 第24回SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE (SRC2022), 2022 年 7 月 14-15 日, Web 開催.
3) 中村碧, 石井洋, 野村拓志, 岡﨑みどり, 相内章, 長谷川秀樹, 須崎百合子, 米満研三, 網康至, 俣野哲朗. 抗体誘導 HTLV-1 ワクチンのカニクイサルでの感染防御効果. 第8回日本HTLV-1 学会学術集会, 2022 年 11 月 4-6 日, 東京.
4) 草川茂. HTLV 体外診断薬性能評価用検体パネルの整備と HTLV 一次検査用診断薬の性能評価. 第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2022 年 11 月 4-6 日, 東京.
5) 田部亜季, 高橋良明, 那須智博, 由井杏奈, 中木戸誠, 内丸薫, 渡邉俊樹, 津本浩平, 中野和民. 新規抗 CADM1抗体を用いた成人 T 細胞白血病･リンパ腫細胞に対する抗体薬物複合体の開発. 第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2022 年 11 月 4-6 日, 東京.
6) 石井洋, 岡崎みどり, 金田大樹, 城内健太, 辻亮平, 大塩木乃実, 藤原大介, 俣野哲朗. プラズマ乳酸菌刺激 pDC 培養上清による SARS-CoV-2 増殖抑制効果の解析. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会･総会, 2022 年 11 月 13-15 日, 長崎.
7) 粕谷優帆, 増田貴夫, 俣野哲朗, 芳田剛. 転写開始点が異なる複数種の HIV-1 RNA による機能的分業の分子メカニズム解明. 第69回日本ウイルス学会学術集会･総会, 2022 年 11 月 13-15 日, 長崎.
8) 宮内浩典, 俣野哲朗. SARS-CoV-2 の細胞侵入におけるエンドサイトーシスの関与. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会･総会, 2022 年 11 月 13-15 日, 長崎.
9) 松岡佐織. STI と HIV 感染症の発生動向. 第 36 回日本エイズ学会学術集会･総会, 2022 年 11 月 18-20 日, 浜松/Web ハイブリッド開催.
10) 石井洋, 野村拓志, 中村碧, 岡崎みどり, 俣野哲朗. カニクイサルにおける Env 抗原発現ワクチン接種が SHIV 感染急性期

に及ぼす影響の解析. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会, 2022年11月18-20日, 浜松/Webハイブリッド開催.

11) Weitong Yao, 芳田剛. HIV-1が進化の中で抗ウイルスタンパク質ヒトBST2を不活化する機能を獲得したメカニズム. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会, 2022年11月18-20日, 浜松.

12) 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, 潟永博之, 豊嶋崇徳, 杉浦亙, 吉村和久, 菊地正. 2021年度HIV-1薬剤耐性検査外部精度評価の報告. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会, 2022年11月18-20日, 浜松/Webハイブリッド開催.

13) 菊地正. 日本における伝播性薬剤耐性HIVサーベイランス. 特別シンポジウム 1、第36回日本エイズ学会学術集会・総会 2022年11月18-20日, 浜松/Webハイブリッド開催.

14) 菊地正. 薬剤耐性を考慮した抗HIV薬選択、薬剤耐性を考慮した薬学的管理と服薬支援の実践. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会, 2022年11月18-20日, 浜松/Webハイブリッド開催.

15) 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, 岡崎玲子, 岩谷靖雅, 横幕能行, 渡邊大, 阪野文哉, 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, 仲村秀太, 健山正男, 藤田次郎, 吉村和久, 杉浦亙. 2021年の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36回日本エイズ学会学術集会・総会, 2022年11月18-20日, 浜松/Webハイブリッド開催.

16) 松田昌和, 今橋真弓, 重見麗, 岡崎玲子, 山村喜美, 羽柴知恵子, 蜂谷敦子, 菊地正, 横幕能行, 岩谷靖雅. 東海地方におけるCRF01_AE感染動向の解析. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会, 2022年11月18-20日, 浜松/Webハイブリッド開催.

17) Lucky Ronald Runtuwene, 菊地正, 西澤雅子, 小島潮子, 俣野哲朗, 竹内(柴田)潤子, 中田浩智, 松下修三, 杉浦亙. PacBio HiFiによるHIV-1準全長シークエンス. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会, 2022年11月18-20日, 浜松/Webハイブリッド開催.

18) Prince Parbie Kofi, Theodore Asigbee Worlanyo, Christopher Abana, Dennis Kushitor, Nana Afia Ntim, Gifty Addo-Tetebo, Maclean Ansong, Sampson Ofori, Taketoshi Mizutani, Lucky Ronald Runtuwene, Masako Nishizawa, Koichi Ishikawa, Hiroshi Kiyono, William Ampofo, Tetsuro Matano, Evelyn Bonney, Tadashi Kikuchi. Genotypic resistance mutations in ART naiive and experienced HIV-1 infected adults in Ghana. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会, 2022年11月18-20日, 浜松/Webハイブリッド開催.

19) 大谷眞智子, 今橋真弓, 南留美, 蜂谷敦子, 松田昌和, 西澤雅子, 椎野禎一郎, 俣野哲朗, 横幕 能行, 岩谷 靖雅, 菊地正. オランダで流行するHIV-1 virulent subtype Bの国内近縁株に関する報告. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会, 2022年11月18-20日, 浜松/Webハイブリッド開催.

20) 大谷眞智子, 椎野禎一郎, 西澤雅子, 林田庸総, 潟永博之, 豊嶋崇徳, 渡邊大, 今橋真弓, 俣野哲朗, 菊地正. 薬剤耐性HIV調査ネットワーク. 国内HIV-1 CRF07_BCの流行動向に関する研究. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会, 2022年11月18-20日, 浜松/Webハイブリッド開催.

21) 椎野禎一郎, 大谷眞智子, 菊地正, 吉村和久, 杉浦亙. 国内HIV-1伝播クラスタ動向(SPHNCS分析)年報—2021年. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会, 2022年11月18-20日, 浜松/Webハイブリッド開催.

22) Dang Thi Thu Thao, Alitzel Anzurez, 細谷(中山)香, 山下和男, 俣野哲朗, 立川(川名)愛. Identification of SARS-CoV-2-specufic T cell targets in COVID-19 convalescent individual. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会, 2022年11月18-20日, 浜松/Webハイブリッド開催.

23) Alitzel Anzurez, 細谷(中山)香, Thi Thu Thao Dang, 古賀道子, 立川夏夫, 俣野哲朗, 立川(川名)愛. HIV感染者でのSARS-CoV-2特異的T細胞応答の解析. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会, 2022年11月18-20日, 浜松/Webハイブリッド開催.

24) 村上努, 横山勝, 佐藤裕徳, 野間口雅子, 小谷治. Gag蛋白質前駆体(Pr55Gag)の折畳み制御機構の予測と検証. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会, 2022年11月18-20日, 浜松/Webハイブリッド開催.

25) 石井洋, 野村拓志, 西澤雅子, 中村碧, 黒川理世, 岡崎みどり, 須崎百合子, 網康至, 俣野哲朗. 改変HIV Env抗原発現・搭載SeVワクチンの抗HIV中和抗体誘導能の解析. 第26回日本ワクチン学会学術集会, 2022年11月26-27日, 高松.

26) 俣野哲朗. COVID-19ワクチンに関する最新の知見について. 特別講演. 令和4年度赤十字血液シンポジウム, 2023年1月21日, 広島.

１８．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-Jシステムで解析・データベース化したgGENEPIDを運用している。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実施している。薬剤耐性細菌のワンヘルスアプローチの一環として、下水処理放流水のメタゲノム解析、薬剤耐性菌の分離およびゲノム解析も進めている。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、感染拡大を阻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おり、実地疫学解析とゲノム分子疫学解析を同時に解析することが可能なソフトウェア開発も実施した。

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

HPV18の細胞侵入に関わる宿主タンパク質を同定するため、ゲノムワイドなCRISPR-Cas9ノックアウト(KO)スクリーニングを実施した。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に加え、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、プロテアソームが新たに同定された。mTORシグナル関連タンパク質のうち、Rag GTPaseのGTPase-

activating protein であるフォリクリン(FLCN)に焦点を当て解析を進めた。子宮頸部腺癌細胞(HeLa)、ヒト表皮角化細胞(HaCaT)および子宮外頸部上皮細胞(Ect1)への FLCN sgRNA の導入は、HPV18 偽ウイルス(18PsV)および HPV16 偽ウイルス(16PsV)に対する感受性の低下をもたらした。FLCN KO HeLa 細胞は 18PsV および 16PsV の感染に対して強い抵抗性を示したが、組換えレンチウイルスおよび組換えアデノ随伴ウイルス2型の感染に対して高い感受性を維持していた。免疫染色法およびウエスタンブロット解析から FLCN KO 細胞に侵入した 16PsV は速やかに分解され、これはリソソーム阻害剤である bafilomycin A1 や E64d/pepstain A で抑制された。さらに、この分解は RagC KO 細胞でも観察された。FLCN は RagC を活性化させ、リソソームによる HPV 粒子の分解を抑制することで、HPV 感染の効率を高めていると考えられた。(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) HPV の持続感染機構の解明

毛包に多く発現する転写因子 HOXC13 は、HPV ゲノム保持能を有するヒト角化細胞(NIKS)にもわずかに発現しており、siRNA によるノックダウンで HPV16 および HPV18 の初期遺伝子の発現が低下する。また HOXC13 は HPV16/18 ゲノムの転写調節領域(LCR)に結合する。CRISPR-Cas9 により HOXC13 をノックアウトした NIKS 細胞(HOXC13 KO)を作成し、HPV ゲノム複製保持における HOXC13 の役割を検討した。HOXC13 KO 細胞の分裂速度とトランスフェクション効率は親株とほぼ同程度であった。HPV16 ゲノムをトランスフェクションした場合、親株のウイルスゲノム数は1細胞当たり 200 コピーであったのに対し、HOXC13 KO 細胞では 50 コピーに減少した。また、それぞれ 4 継代(分裂回数 14)まで培養した場合、親株は1細胞当たり 200 コピーを維持したが、HOXC13 KO 細胞では 0.3 コピーまで低下した。HOXC13 は HPV16 ゲノムの複製と保持に極めて重要な転写因子であることが示唆された。(石井克幸)

(3) HPV E1 タンパク質による PTEN の分解機構

HPV16 ゲノムを保持する U2OS/HPV16 細胞では、親株 U2OS 細胞と比べて細胞内 PIP3 レベルが低下したことから、HPV タンパク質がホスホイノシチド代謝酵素に影響を与える可能性を検討した。HEK293 細胞に HPV16 の複製タンパク質 E1 を一過性に過剰発現させると、PIP3 ホスファターゼである PETN の発現レベルが減少した。一方、ATPase 活性を欠失した E1 変異体(K483A)では PTEN レベルに変化は見られなかった。内在性 PTEN を発現していないヒト子宮頸癌細胞 C33A で FLAG-PTEN を発現させて E1 の効果を調べたところ、HPV16、HPV18、HPV58 の E1 発現によって、FLAG-PTEN の発現がほぼ完全に消失した。E1 による PTEN 分解が示唆されたことから、プロテアソーム阻害剤(MG132)及びオートファジー阻害剤(bafilomycin A1)の添加を検討したところ、いずれの阻害剤の処理下でも E1 による FLAG-PTEN の消失が認められた。*PTEN* は多くの癌種で欠失している癌抑制遺伝子であり、E1 による新規の PTEN 分解機構が示唆された。(田中恒成、柊元巌)

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 211 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) COVID-19 パンデミック期における HPV 型分布

COVID-19 パンデミック期(2020～2022 年)における HPV 遺伝子型分布について、慶應大学病院・産婦人科を受診した患者から収集した子宮頸部細胞検体の HPV タイピングデータを解析した。高頻度に検出された HPV 型は上位から、CIN1 では HPV16/52(19%)、HPV58(16%)、HPV51(14%)、CIN2 では HPV16(35%)、HPV52(25%)、HPV58(21%)、CIN3 では HPV16(48%)、HPV52(23%)、HPV58(17%)、浸潤性子宮頸癌では HPV16(54%)、HPV18(12%)、HPV52/58(11%)であった。これらの HPV 型分布はパンデミック前と比べて大きな違いは認められなかった。(中村浩美、柊元巌、岩田卓[慶應大学])

(3) HPV ワクチン効果を検証するための疫学研究

子宮頸癌及び前癌病変と診断された 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。また HPV ワクチンの免疫賦与効果を検討するために、子宮頸癌・前癌病変と診断された HPV ワクチン接種者から血清検体を採取して、HPV16/18 抗体価の測定を開始した。(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) HPV31 ゲノム配列解析

日本人の子宮頸部上皮内腫瘍または子宮頸癌の患者から子宮頸部擦過細胞を採取し、DNA を抽出後、HPV31 特異的プライマーを用いて全長 HPV31 ゲノム DNA を PCR 増幅

し、次世代シークエンスにより全長 HPV31 ゲノム配列を解読した。HPV31 陽性の 52 検体のうち、43 検体から約 7900 塩基対の全長ゲノム配列、9 検体から一部が欠失したゲノム配列が得られた。系統樹解析の結果、HPV31 のバリアント分布は、lineage A が 19 検体(37%)、lineage B が 28 検体(54%)、lineage C が 5 検体(10%)であった。HPV31 ゲノム配列の欠失は *E1* から *L1* 遺伝子領域に認められたが、全ての検体は *E6/E7* 遺伝子配列を保持していた。患者内での HPV31 ゲノム変異は C-to-T が最も多く、ついで T-to-C、C-to-A だった。子宮頸癌検体での 10%以上の高頻度変異は *E1/E2/E7* 遺伝子に検出され、全てが非同義置換だった。患者内ゲノム変異の C-to-T 置換は、宿主の抗ウイルス因子であるシトシン脱アミノ化酵素 APOBEC3 の作用によるものと考えられた。*E1/E2/E7* 遺伝子の高頻度変異はアミノ酸置換を伴っていたことから、子宮頸癌への進展に伴って病変内で positive selection により濃縮された可能性が示唆された。(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])

(5)日本と中国の HPV16 ゲノム配列の比較解析

日本人女性の子宮頸部病変から決定した HPV16 の全長ゲノム配列(n=73)と、中国・湖南省から報告されている HPV16 の全長ゲノム配列(n=82)(Genomics 113 (2021) 3895-3906)を用いて、最尤法による分子系統解析を行った。その結果、日本株に特異的なクラスター(sublineage A4 及び A5)の存在が確認された。また中国株に特異的なクラスターも認められた。これらの日本及び中国特異的な HPV16 ゲノムは、特徴的なアミノ酸残基の E2 タンパク質をコードしていた。E2 タンパク質は HPV の持続感染に関わることから、HPV16 が各民族に適応する形で進化してきたことが示唆された。(柊元巌、Yanping Zhao[BGI-Shenzhen])

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 の癌遺伝子である *E6/E7* は、ウイルスゲノムの転写調節領域(LCR)により発現が制御される。LCR に結合する細胞の転写因子 TEAD1 を介して *E6/E7* の発現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プロテオーム解析によって比較し、変異導入により結合が減少する炎症性サイトカイン S100A9 を同定した。これまでに、子宮頸癌細胞内で S100A9 が LCR に結合し、炎症刺激によってその結合が増加すること、また siRNA により S100A9 を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することを明らかにしている。今年度は、S100A9 が LCR には直接結合しないが TEAD1 と結合すること、また S100A9 を核内で過剰発現させると子宮頸癌細胞の増殖が促進し、抗癌剤に対する感受性が低下することを明らかにした。これらの結果から、S100A9 は TEAD1 の転写共役因子として HPV 癌遺伝子の発現を活性化し、子宮頸癌細胞の悪性化に寄与することが示唆された。S100A9 は炎症とウイルス発癌を結び付ける重要な宿主因子と考えられる。(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 の転写調節領域(LCR)のキメラを作成し、ルシフェラーゼによるレポーターアッセイから、HPV18 プロモーターの高活性化を担う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。ただし、この HPV18 の領域を HPV16 の LCR に挿入した場合、HPV16 のプロモーター活性はほとんど変化がなく、反対に、この HPV18 の領域に相当する HPV16 の領域を HPV18 LCR に挿入した場合、HPV18 プロモーター活性の著しい低下が観測された。この結果から、HPV18 初期プロモーターの高活性化は HPV16 が有する活性抑制領域の欠如が原因であると推測された。(石井克幸)

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。FANTOM5(理研)の粘膜角化細胞トランスクリプトームデータを edgeR を用いて統計学的に解析した。まず粘膜角化細胞、表皮角化細胞、各種扁平上皮系株化細胞の遺伝子発現を主成分分析したところ、株化細胞は大きく異なったパターンを示したため表皮角化細胞を比較対象とした。miRNA は粘膜角化細胞で発現上昇するもの 2 個、表皮角化細胞で発現上昇するもの 26 個(FDR<0.05)であった。これらの標的となる遺伝子を miRPathDB から抽出し STRING および Metascape でパスウェイ解析を行ったが明確に意味のあるものは得られなかった。mRNA は粘膜角化細胞で発現上昇するもの 10 個(FDR<0.05)であった。有意水準を変更し転写因子に限定すると粘膜角化細胞で発現上昇するもの 14 個、表皮角化細胞で発現上昇するもの 7 個($p<0.01$)であった。表皮角化細胞では HOXC9、HOXC13、HOXC11、HOXC10 がネットワークを形成し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。これらの転写因子が HPV の持続感染に影響を与える可能性がある。(竹内隆正)

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) HIV-1エンベロープ糖タンパク質三量体の中和感受性を決める構造

HIV-1には、中和抵抗性株と中和感受性株があるが、その違いがEnvのどのような性質に起因するかは、未だ明らかではない。本研究では、HIV-1 Env三量体の平衡状態での、中和抵抗性株と中和感受性株の違いを明らかにするために、拡張アンサンブル法の一つであるGaussian Accelerated Molecular Dynamics (GaMD) シミュレーションを実行した。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Amber Tools 17のcpptrajにより解析した。中和抵抗性株であるJR-FLのEnv三量体は、それぞれのプロトマーが三回対称を保っていた。一方、中和感受性株であるNL4-3のEnv三量体は、それぞれのプロトマーが非対称であり、時間とともに変化していた。さらに、JR-FLとNL4-3では、Env-gp120構造に配置が異なる部位が観測された。これは、CD4結合部位の構造が異なることを意味する。これらの構造の違いが中和感受性を決定していることが推定される。（横山勝、小谷治、中村浩美、佐藤裕徳）

(2) HIV-1 エンベロープgp41変異体に関する研究

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）は、ウイルス粒子が産生しているにも関わらず、ウイルスの感染性が消失する。しかしながら、このgp41変異体は、CD4結合能を有すること、安定的な三量体を形成すること、粒子産生量、粒子内エンベロープタンパク質量、および糖鎖修飾は野生株と同等であることを明らかにした。以上より、このgp41変異体が中和抗体産生のための免疫原として有効である可能性が示唆された。（横山勝、小谷治、土肥直哉[徳島大学]、駒貴明[徳島大学]、野間口雅子[徳島大学]、佐藤裕徳）

(3) HIV-1 Gag二量体化制御機構の構造生物学的研究

HIV-1粒子形成は、Gag前駆体タンパク質を軸に細胞質で開始し、細胞膜で進行する。細胞膜で進行する後期過程は、構造レベルでの理解が進んでいる。しかし、細胞質で進行する前期過程は、構造レベルでの理解が全く進んでない。本研究では、粒子形成前期過程のGag二量体化の分子間相互作用とその制御部位を構造レベルで理解することを目的とした。これまで、インシリコ技術を用いてGag二量体モデルを構築した。今年度は、その予測した二量体モデルの相互作用とその制御部位について解析した。二量体モデルにおいて、既知の二量体責任領域（CA_{CTD} W184M185）は疎水性界面に相対して配置された。また、CA、SP1、NCの疎水性領域も相対して配置された。これによりGag単量体の露出した疎水性表面は減少した。未知の二量体化要因として、Gag MA_{NTD}とCAの相互作用を確認した。この相互作用情報を共同研究者に提供し、変異導入解析からその領域に変異を入れるとGag二量体能とウイルス粒子産生能が低下することを見出した。したがって、Gag MA_{NTD}がGag二量体化の制御部位であることを見出した。（小谷治、横山勝、駒貴明[徳島大学]、神庭圭佑[京都大学]、森田泰基[京都大学]、野間口雅子[徳島大学]、片平正人[京都大学]、佐藤裕徳）

(4) HIV-1インテグラーゼによる逆転写反応制御機構の構造生物学的研究

HIV-1インテグラーゼ（IN）は、ゲノム組み込み機能以外にHIV複製機構の様々な素過程で機能する多機能性分子である。しかし、多機能発現を制御するINの構造基盤は不明である。共同研究者らは、INの多機能はGag-Pol前駆体由来の逆転写酵素（RT）とINの融合タンパク質（RTIN）であることを明らかにした。さらに、RTINの機能解析から、IN融合により、(i)RTのdNTP親和性が亢進すること、(ii)RT阻害剤感受性が低下することを見出した。本研究では、インシリコ構造解析により、IN融合がRTの構造に与える影響を解析した。AI駆動型タンパク質構造予測プログラム[AlphaFold2]を用いて、RTIN単量体モデルを構築した。そのモデルを用いて、分子動力学シミュレーションを実施し、溶液中に安定なRTIN構造

を構築した。得られたRTとRTIN安定構造を比較したところ、IN融合により、RT サブドメインの立体配置が変化した。さらにRTINはRT酵素活性機能部位が揺らぎ安い構造特性をもたらすことを確認した。したがって、INはRT活性中心の構造特性を変えて逆転写反応の効率と阻害剤抵抗性を変化させるシス制御機能を持つことを見出した。（小谷治、横山勝、河合剛太[千葉工業大学]、佐藤裕徳、増田貴夫[東京医科歯科大学]）

III-2. インフルエンザウイルスの構造生物学研究

(1) 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。ウイルス粒子表面にあるHAタンパク質は、ウイルスの感染力と抗体感受性を規定することから、伝播リスクを規定する主要因と考えられる。本研究では、機械学習による集団免疫の影響を取り入れた、ヒト集団で残存する可能性の高いインフルエンザウイルスHA配列の予測法の開発を行う。今年度は、機械学習によるインフルエンザウイルス流行株予測法開発の基盤構築を進めた。直近のHAアミノ酸配列群が与えられたときに、深層強化学習を用いて、その中に今後残存する可能性の高いHA配列を抽出する方法を考案した。我々が考案した深層強化学習は、集団免疫や感染伝播能を報酬表で表現する。その報酬表の最適化により、ヒト集団で残存する可能性の高いHA配列を予測する手法を検討している。（横山勝、小谷治、中村浩美、藤崎誠一郎[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]、佐藤裕徳）

(2) パンデミックリスクの高い変異株の早期検出系開発

季節性インフルエンザウイルスの流行においては、数年おきに新種の抗原変異株への置換が起こる。次に流行する株を早期に検出する *in silico* 予測系の開発に取り組んだ。ヒト集団に新たな抗原変異株が出現し、その勢力が増して従来の変異株と置き換わるとき、抗原部位のアミノ酸多様性は一時的に増減する。そこで、個々のアミノ酸残基（*i* 番目の残基）の多様性を定量的に評価できる Shannon 情報エントロピー *H(i)*に着目し、2012.10-2015.10 の間に世界で報告されたA/H1N1pdm の HA タンパク質全長配列を1月ごとに分別収集し、*H(i)*の経時変化を解析した。その結果、*H(i)*を用いれば、系統樹解析により判明する時期より数ヶ月以上前に拡大傾向にある新種抗原変異株を把握できることがわかった。次いで、抗原変異は HA エクトドメイン三量体の構造安定を低下させること、他の変異とセットで生じることで構造安定性が回復することを見出した。すなわち、抗原変異と補償変異を同時に獲得した変異株はパンデミックリスクが高まると考えられた。（佐藤裕徳、小谷治、横山勝、中村浩美、藤崎誠一郎[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]）

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 E タンパク質を特徴づける部位の推定

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、デングウイルス感染症の重症化や流行のリスク予測系の開発、およびワクチン開発のための基礎研究を行う。デングウイルス E タンパク質を特徴づける部位の推定するために、アミノ酸配列を用いて、Shannon の情報エントロピーを調べた。それぞれの血清型と血清型全体で、エントロピーを求めた。それぞれの血清型の情報エントロピーは、いずれの血清型においても多くのアミノ酸残基は保存されていたが、変異を許容する残基もあった。一方、血清型全体では、それぞれの血清型よりも全体的にエントロピーが大きく、多様性に富むことが明らかになった。しかしながら、一部に高度に保存されているアミノ酸残基もあった。E タンパク質構造に、高度に保存されているアミノ酸残基を表示すると、Protomer 間の境界や Fusion loop が高度に保存されていることが明らかになった。（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 次世代シークエンサーを用いた網羅的病原体探索における Standard Operating Procedures (SOP)の作成

感染症が疑われるが既存の検査では原因が明らかにできない不明症例において、次世代シークエンサー（NGS）を用いた網羅的病原体探索は症例の解明に有用な手法であると考えられる。第三室では、これまでに複数の不明症例に対して NGS を用いた網羅的病原体探索を実施し、臨床現場と探索結果の共有を行ってきた。加えて、各症例への対応を通して、網羅性を維持しつつ正確性・迅速性の向上を目指し検体からの核酸抽出および NGS ライブラリ作製方法の改良を行った。本年度は、これまでに蓄積した結果を基に NGS を用いた網羅的病原体探索に対する SOP を作成した。SOP の作成では、検体の取扱いを含めた各種臨床検体からの核酸抽出方法と NGS ライブラリ作製方法の 2 編に分け作成した。また、作成した SOP に準じて自治体より協力依頼を受けた不明

症例 2 例に対応した。（橋野正紀、染野里紗、黒田誠）

V. 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、黒田誠）

VI. 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 50 万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、橋野正紀、佐々木直文、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、高毒素産生株では特徴的な変異が存在することが明らかとなった。（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]）

VII. 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。（小神野明紀奈、佐々木直文、関塚剛史、橋野正紀、田中里奈、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。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、lineage 集計及び GISAID への登録の自動化プログラムを作成及び運用を開始した。（関塚剛史、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）

VIII. 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 800 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、国内及び国外の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）

IX. 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、TGS-TB を多様なサーバにて運用できるように、プログラムの大幅な改修を行なった。（佐々木直文、大石祥己、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]、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] ）

X. 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、病原性解析を実施した。本年度は、皮下膿瘍モデルマウスを用いて in vivo における T7SS および ESAT-6 like protein の機能解析に取組んだ。皮下膿瘍モデルマウスに対して TYG1620 株、ESAT-6 like protein 欠損変異株、T7SS machinery protein の変異株をそれぞれ皮下に投与し、膿瘍誘導能を比較した。親株である TYG1620 株投与群では高率に皮下膿瘍が誘導されるのに対して、ESAT-6 like protein 欠損変異株投与群では皮下膿瘍形成個体数が顕著に減少した。つまり、ESAT-6 like protein 欠損変異株では、膿瘍形成能が減弱していることが考えられた。ESAT-6 like protein は、生体内においても *S. intermedius* の病原性に関与することが示唆された。（橋野正紀、関塚剛史、黒田誠）

XI. 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、ムンプスウイルスの出芽および複製の両方に関連する宿主因子をプロテオーム解析から抽出し、インタラクトーム解析によりそれらの関係性を明らかにした。さらに、ムンプスウイルスが細胞に感染時に形成する封入体内に存在する RNAseq 解析を実施し、液-液相分離に関与する宿主由来 RNA の特徴を明らかにした。（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]）

XIII. 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。

保健所や行政が取得した感染症疫学情報（患者特性、採取日等）のガントチャートと患者から検出された病原体ゲノム情報を並列して描画できる web ツール Pomegraph (https://nasasaki.github.io/Pomegraph_web/) を開発し公開した。双方の情報源を統合して院内クラスターの発生状況を可視化して、実地疫学のみでは不確かな感染リンクの発見等に活用されることを期待して運用を始めている。現在、病原体ゲノム情報を取得する地方衛生研究所の担当者に利便性の状況確認を依頼して、さらなる改善を続ける予定である。（佐々木直文、大石祥己、黒田誠）

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)

XIV. 病院排水のオゾン処理による環境 AMR 対策としての社会実装実験

病院排水中の薬剤耐性菌及び抗菌薬に対してオゾン処理を実施し、不活化効果を検討して高度排水処理装置の社会実装に向け検証した。病院排水を継続的に受け入れて連続フロー式浄化法(1ヶ月間)を検証したところ、汚水原水と比べて数日以内に細菌数(ESBL 産生腸内細菌含む)を 10%以下にまで低減することに成功した。さらに、メタゲノム解析により薬剤耐性遺伝子も 20%以下に減少していることが確認でき、LC-MS/MS 法により残留抗菌薬(レボフロキサシン、アジスロマイシン、バンコマイシン)も 10%以下に不活化できていた。1ヶ月間の継続的な排水浄化の検証実験により、病院運営に影響を与えること無く、病院排水に含まれる AMR 因子(菌、遺伝子、抗菌薬)を 10%程度にまで低減することが実証された。今後、さらなる改良を施した連続フロー式・排水浄化システムを構築できれば、病院排水が有する汚染度の高い AMR 因子を元から浄化して環境負荷軽減に貢献できると考える。(黒田誠、片桐美和[東邦大学医療センター大橋病院]、渡邉学[東邦大学医療センター大橋病院]、東剛志[大阪医科薬科大学])

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 2022 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) Kukimoto I, Onuki M, Yamamoto K, Yahata H, Aoki Y, Yokota H, Konnai K, Nio A, Takehara K, Kamiura S, Tsuda N, Takei Y, Shimada M, Nakai H, Yoshida H, Motohara T, Yamazaki H, Nakamura K, Okunomiya A, Tasaka N, Ishikawa M, Hirashima Y, Shimoji Y, Mori M, Iwata T, Takahashi F, Yoshikawa H, Yaegashi N, Matsumoto K; MINT Study Group. Regional differences in human papillomavirus type 52 prevalence among Japanese women with cervical intraepithelial neoplasia. ***Jpn J Clin Oncol***. 2022 Oct 6;52(10):1242-1247.
2) Kotani K, Iwata A, Kukimoto I, Nishio E, Mitani T, Tsukamoto T, Ichikawa R, Nomura H, Fujii T. Nomogram for predicted probability of cervical cancer and its precursor lesions using miRNA in cervical mucus, HPV genotype and age. ***Sci Rep***. 2022 Sep 28;12(1):16231.
3) Kogure G, Onuki M, Hirose Y, Yamaguchi-Naka M, Mori S, Iwata T, Kondo K, Sekizawa A, Matsumoto K, Kukimoto I. Whole-genome analysis of human papillomavirus 67 isolated from Japanese women with cervical lesions. ***Virol J***. 2022 Oct 7;19(1):157.
4) Chen G, Iwata T, Sugawara M, Nishio H, Katoh Y, Kukimoto I, Aoki D. Evaluation of CD4+ cells infiltration as a prognostic factor in cervical intraepithelial neoplasia 2. ***J Gynecol Oncol***. 2023 Jan;34(1):e2.
5) Kusakabe M, Taguchi A, Tanikawa M, Hoshi D, Tsuchimochi S, Qian X, Toyohara Y, Kawata A, Wagatsuma R, Yamaguchi K, Yamamoto Y, Ikemura M, Sone K, Mori-Uchino M, Matsunaga H, Tsuruga T, Nagamatsu T, Kukimoto I, Wada-Hiraike O, Kawazu M, Ushiku T, Takeyama H, Oda K, Kawana K, Hippo Y, Osuga Y. Application of organoid culture from HPV18-positive small cell carcinoma of the uterine cervix for precision medicine. ***Cancer Med***. 2023 Apr;12(7):8476-8489.
6) Kobayakawa T, Yokoyama M, Tsuji K, Fujino M, Kurakami M, Onishi T, Boku S, Ishii T, Miura Y, Shinohara K, Kishihara Y, Ohashi N, Kotani O, Kotani O, Murakami T, Sato H, Tamamura H. Low-molecular-weight anti-HIV-1 agents targeting HIV-1 capsid proteins. ***RSC Adv***, 13(3), 2156-2167, 2023.
7) Masuda T, Kotani O, Yokoyama M, Abe Y, Kawai G, Sato H. *Cis*-Allosteric Regulation of HIV-1 Reverse Transcriptase by Integrase. ***Viruses***, 15(1), 31, 2022.
8) Izumida M, Kotani O, Hayashi H, Smith C, Fukuda T, Suga K, Iwao M, Ishibashi F, Sato H, Kubo Y. Unique Mode of Antiviral Action of a Marine Alkaloid against Ebola Virus and SARS-CoV-2. ***Viruses***, 14(4):816, 2022.

9) Liu Y, Katoh H, Sekizuka T, Bae C, Wakata A, Kato F, Sakata M, Yamaji T, Wang Z, Takeda M. SNARE protein USE1 is involved in the glycosylation and the expression of mumps virus fusion protein and important for viral propagation. ***PLoS Pathog.*** 2022 Dec 8;18(12):e1010949.
10) Takahashi K, Saito M, Sekizuka T, Itokawa K, Tanio M, Yoshida-Furihata H, Nojiri N, Hamada Y, Yokota E, Kuroda M, Saito T. Emergence of BS.1 and BS.1.1, highly mutated new SARS-CoV-2 Omicron variants. ***J Med Virol***. 2023 Feb 24.
11) Goto K, Komatsu K, Sekizuka T, Ebisawa H, Ootake M, Honda M, Nagata N, Yoshida D, Yanaoka T, Kimura H, Kuroda M. Detection of SARS-CoV-2 Genome for over 100 Days after COVID-19 Onset. ***Jpn J Infect Dis.*** 2022 Nov 22;75(6):620-622.
12) Sekizuka T, Tanaka R, Hashino M, Yatsu K, Kuroda M. Comprehensive Genome and Plasmidome Analysis of Antimicrobial Resistant Bacteria in Wastewater Treatment Plant Effluent of Tokyo. ***Antibiotics (Basel)***. 2022 Sep 21;11(10):1283.
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 Sep 17;29(6):taac051.
14) Sekizuka T, Itokawa K, Tanaka R, Hashino M, Yatsu K, Kuroda M. Metagenomic Analysis of Urban Wastewater Treatment Plant Effluents in Tokyo. ***Infect Drug Resist.*** 2022 Aug 23;15:4763-4777.
15) Sekizuka T, Itokawa K, Saito M, Shimatani M, Matsuyama S, Hasegawa H, Saito T, Kuroda M. Genome Recombination between the Delta and Alpha Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). ***Jpn J Infect Dis.*** 2022 Jul 22;75(4):415-418.
16) Azuma T, Katagiri M, Sekizuka T, Kuroda M, Watanabe M. Inactivation of Bacteria and Residual Antimicrobials in Hospital Wastewater by Ozone Treatment. ***Antibiotics (Basel).*** 2022 Jun 27;11(7):862.
17) 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.
18) 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.
19) 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.
20) Ando T, Aizaki H, Sugiyama M, Date T, Hayashi K, Ishigami M, Katano Y, Goto H, Mizokami M, Muramatsu M, Kuroda M, Wakita T. Independent evolution of multi-dominant viral genome species observed in a hepatitis C virus carrier. ***Biochem Biophys Rep.*** 2022 Aug 29;32:101327.
21) Sasaki Y, Ikeda T, Yonemitsu K, Kuroda M, Ogawa M, Sakata R, Uema M, Momose Y, Ohya K, Watanabe M, Hara-Kudo Y, Okamura M, Asai T. Antimicrobial resistance profiles of Campylobacter jejuni and Salmonella spp. isolated from enteritis patients in Japan. ***J Vet Med Sci.*** 2023 Apr 22;85(4):463-470. Epub 2023 Mar 3.

2. 和文発表

1) なし

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Que L, Li Y, Dainichi T, Kukimoto I, Nishiyama T, Wakae K, Muramatsu M. The role of APOBEC3s in Merkel Cell Polyomavirus evolution and Merkel Cell Carcinoma development. DNA Tumour Virus meeting (2022 年 7 月、ケンブリッジ)
2) Samune Y, Saito A, Sasaki T, Koketsu R, Yokoyama M,

Phadungsombat J, Kotani O, Sato H, Nakayama EE, Shioda T. Structural analysis of dengue virus type 2 strains with different proliferative capacity. JITMM 2022 (2022 年 12 月、タイ、バンコク) .

3) Hajime Kanamori, Tsuyoshi Sekizuka, Hiroaki Baba, Koichi Tokuda, Yumiko Takei, Makoto Katsumi, Masateru Nishiyama, Toru Watanabe, Makoto Kuroda. Comparative genomic analysis of clinical and wastewater isolates of carbapenemase- and extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacterales from a tertiary care hospital in northeast Japan. 32nd ECCMID (2022 年 3 月、リスボン)

4) Miho Kobayashi, Kensaku Kakimoto, Yuichiro Yahata, Yusuke Kobayashi, Tomoe Shimada, Taro Kamigaki, Tsuyoshi Sekizuka, Makoto Kuroda, Tomimasa Sunagawa. Effectiveness of Enhanced Active Case Finding and Self-isolation in the Early Phase of SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) variant Transmission - Osaka, Japan, December 2021-January 2022. 11th Global Scientific Conference (2022 年 9 月，パナマ)

2. 国内学会

1) 柊元巖、岩田卓、松本光司、日本人に特異的なヒトパピローマウイルスの分子進化解析、第 19 回生命科学研究会(2022 年 7 月、東京)

2) 我が国における HPV ワクチンの直接予防効果と集団免疫効果 MINT スタディ 10 年の軌跡、小貫麻美子、渡利英道、島田宗昭、藤原寛行、佐藤豊実、吉田裕之、横田治重、岩田卓、石川光也、金尾祐之、森繭代、加藤久盛、平嶋泰之、万代昌紀、松村謙臣、上浦祥司、山口聡、中村圭一郎、竹原和宏、矢幡秀昭、岡留雅夫、津田尚武、本原剛志、青木陽一、柊元巖、高橋史朗、吉川裕之、八重樫伸生、松本光司、第 74 回日本産科婦人科学会学術集会(2022 年 8 月、福岡)

3) 柊元巖、小暮剛太、小貫麻美子、八重樫伸生、松本光司、子宮頸部上皮内腫瘍における HPV52 検出率は日本の東西で異なる、第 81 回日本癌学会学術総会(2022 年 10 月、横浜)

4) 森清一郎、柊元巖、核内炎症性サイトカイン S100A9 による HPV 初期遺伝子の転写活性化、第 69 回日本ウイルス学会学術集会(2022 年 11 月、長崎)

5) 石井克幸、山地俊之、本間悠太、関塚剛史、フォリクリンはヒトパピローマウイルスの細胞侵入に不可欠な宿主因子である、第 69 回日本ウイルス学会学術集会(2022 年 11 月、長崎)

6) 柊元巖、ヒトパピローマウイルス感染による発がんと APOBEC 変異導入の関連、第 51 回日本環境変異原ゲノム学会(2022 年 11 月、広島)

7) 實宗由浩、横山勝、佐々木正大、纐纈律子、中山英美、小谷治、佐藤裕徳、塩田達雄. Effects of point mutations in putative epitopes of dengue virus E protein on human monoclonal antibody binding. 第 20 回あわじ感染と免疫国際フォーラム. (2022 年 9 月、オンライン開催)

8) 小谷治、駒貴明、神庭圭佑、森田泰基、横山勝、土肥直哉、近藤智之、永田崇、足立昭夫、片平正人、野間口雅子、佐藤裕徳. 未知の HIV-1 Gag 二量体化制御単位の同定と構造生物学的性質決定. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. (2022 年 11 月、長崎)

9) 横山勝、中山英美、小谷治、塩田達雄、佐藤裕徳. 分子動力学シミュレーションによるデングウイルス E タンパク質とヒト単クローン抗体の結合様式の解析. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. (2022 年 11 月、長崎)

10) 駒貴明、小谷治、土肥直哉、近藤智之、横山勝、足立昭夫、佐藤裕徳、野間口雅子. HIV-1 Gag-MA における Gag 前駆体二量体化部位のウイルス学的解析. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. (2022 年 11 月、長崎)

11) 實宗由浩、横山勝、佐々木正大、纐纈律子、中山英美、小谷治、佐藤裕徳、塩田達雄. デングウイルス E タンパク質の点変異導入によるヒト単クローン抗体結合への影響. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. (2022 年 11 月、長崎)

12) 木下一美、山田壮一、原田志津子、Phu Hoang Anh Nguyen、小谷治、宮本翔、鈴木忠樹、海老原秀喜、福士秀悦. 可溶性 ACE2 による SARS-CoV-2 感染阻害に関与する RBD 変異. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会. (2022 年 11 月、長崎)

13) 駒貴明、小谷治、土肥直哉、近藤智之、横山勝、足立昭夫、佐藤裕徳、野間口雅子. HIV-1 Gag-MA の Gag 二量体化における役割の解明. 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会 (2022 年 11 月、浜松)

14) 村上努、横山勝、佐藤裕徳、野間口雅子、小谷治. Gag 蛋白質前駆体(Pr55Gag)の折り畳み制御機構の予測と検証. 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会. (2022 年 11 月、浜松)

15) 片桐美和、黒田誠、関塚剛史、東剛志、渡邉学. オゾンマイクロバブル処理による病院汚水の薬剤耐性菌、残留抗菌薬の低減. 第 70 回日本化学療法学会総会 (2022 年 6 月、岐阜市)

16) 池田徹也、大野祐太、落合崇浩、黒田誠. 患者・家畜・

食品・環境由来サルモネラの SNVs 解析. 第 43 回日本食品微生物学会学術総会（2022 年 9 月　東京）

17) 黒田誠　新型コロナウイルスの世界的な変異追跡と公衆衛生への利活用　～何を理解し何が分からないのか～　第 3 回　愛媛ワンヘルス研究会（2022 年 10 月　松山市）

18) 黒田誠　原因不明疾患を感染症として理解するためのゲノミクス研究. 第 26 回日本神経感染症学会総会・学術大会　（2022 年 10 月　鹿児島市）

19) 黒田雄大、山本つかさ、朴ウンシル、宇田晶彦、石嶋慧多、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、井上雄介、原田倫子、西野綾乃、成相絵里、倉本早苗、関塚剛史、黒田誠、前田健. SARS-CoV-2 の ORF7 蛋白の機能解析. 第 69 回ウイルス学会学術集会（2022 年 11 月　長崎市）

20) 栗村尚子、泉和生、松永展明、椎野禎一郎、石井雅通、平野勝治、徳永勝士、溝上雅史、竹内(柴田)潤子、岩元典子、山本圭一郎、長谷川秀樹、黒田誠、前田健、海老原秀喜、花木賢一、鈴木忠樹、竹下望、大曲貴夫、杉浦亙. 新興・再興感染症データバンク事業　ナショナル・リポジトリの構築：COVID-19 患者の生体試料と臨床情報の収集・保管・利活用の現状. 第 36 回エイズ学会学術集会（2022 年 11 月　浜松市）

21) 橋野正紀、関塚剛史、黒田誠. ESAT-6 like protein secreted via T7SS contributes to cytotoxicity of *Streptococcus intermedius*. 第 96 回日本細菌学会総会（2023 年 3 月　姫路市）

III. 学会等（財団等を含む）の学術賞受賞者

なし

IV.研究助成金等（財団等の競争的資金）獲得者

なし

１９．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、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保健機関インフルエンザ協力センター（WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza） として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（インフルエンザ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 4 年 10 月 1 日、宮川敬が第五室室長として採用された。これに伴い、長谷川秀樹の第五室事務取扱が免じられた。令和 5 年 1 月 1 日、佐野芳が第五室研究員として採用された。令和 4 年 11 月より宮川敬がエイズ研究センターと併任となり、品質保証・管理部の加納和彦が当センターと併任となった。

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感染症（COVID-19）対策として、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）変異株に対する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5年度のワクチン株の選定を行った。国内各地において、環境中、家禽、野鳥及び野生動物からの H5 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、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。第二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。国立三重病院と協力し急性呼吸器感染症の網羅的ウイルス検出を行った。

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から組織改編しインフルエンザ・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. COVID-19 とインフルエンザの同時流行の検証

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。COVID-19 とインフルエンザの同時流行が危惧されたことから、COVID-19 の流行とインフルエンザの流行の関係を調べた。WHO の全 6 地域(アフリカ地域、東地中海地域、ヨーロッパ地域、アメリカ地域、東南アジア地域、西太平洋地域)を代表する 22 ヶ国(南アフリカ、エジプト、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン、イギリス、ブラジル、カナダ、メキシコ、アメリカ、インド、タイ、オーストラリア、中国、日本、フィリピン、韓国、ベトナム)について、2019 年第 1 週から 2022 年第 45 週までの COVID-19 およびインフルエンザの陽性例数を比較した。その結果、COVID-19 とインフルエンザは同じ地域において同じ時期に同じ規模では流行していないことが示された。[高下恵美、渡邉真治、長谷川秀樹、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. C 型・D 型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

C 型・D 型インフルエンザウイルスは A 型・B 型インフルエンザウイルスと同様に人獣共通感染症を引き起こすと考えられているが、抗インフルエンザ薬の有効性に関する情報は極めて限定的である。そこで、C 型・D 型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。6 系統(C/Taylor、C/Yamagata、C/Sao Paulo、C/Aichi、C/Kanagawa、C/Mississippi)の C 型インフルエンザウイルスおよび 4 系統(D/OK、D/660、D/Yama2016、D/Yama2019)の D 型インフルエンザウイルスの代表株について、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害薬(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、バロキサビルおよびファビピラビルは C 型・D 型インフルエンザウイルスに対して有効である可能性が示唆された。[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、村上晋*、片山美沙*、堀本泰介*(*東京大学)、松嵜葉子(山形大学)、水田克巳(山形県衛生研究所)、西村秀一(仙台医療センター)]

3. 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 オミクロン変異株(BA.2、BA.2.12.1、BA.4、BA.5、BA.2.75、BA.4.6)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、ベブテロビマブ)が変異株の感染を阻害するかどうかを調べた結果、ベブテロビマブのみがすべての解析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、すべての解析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(東京大学)、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. SARS-CoV-2 のハムスターを用いた伝播性実験系の確立

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の検討を行なっている。昨年度、個体間で直接接触しない非接触型の専用ケージを設計し、武漢株、欧州由来株、Alpha 株及び Delta 株のハムスターを用いた伝播実験を行い、全ての株での伝播が確認できた。本実験により、ハムスターを用いた伝播実験系が構築できたため、今年度はオミクロン系統株について伝播能の検討を行った。その結果、株間で伝播能が大きく異なることが明らかとなった。オミクロン株以

前の株では全ての株でハムスターでの伝播が認められていたが、オミクロン株では全く伝播を示さない株も認められており、ハムスターに対する感染性や伝播性に変化が生じていることが示唆された。［白倉雅之、鈴木康司、有田知子、渡邉真治、長谷川秀樹］

5. SARS-CoV-2 のフェレットへの感染性の検討

ヒトでの SARS-CoV-2 の病原性や伝播性等の性状を理解するために、種々のモデル動物での感染実験が実施されているが、本研究では、種々のオミクロン亜系統の性状についてフェレットを用いて解析し、その結果をヒトや感受性動物における感染対策に役立てることを目的とした。種々のオミクロン亜系統株（BA.1.1［BA.1 様株］、BA.2、BA.5 および BQ.1.1）のフェレットの呼吸器（鼻甲介、気管および肺）での増殖性について調べた。それぞれの株を 4 頭のフェレットに感染させ、感染後 1 日目および 3 日目に 2 頭ずつ解剖した。対照として従来株とデルタ株を感染させた。肺においては、ウイルス力価は低かったが、デルタ株を感染させたフェレットの感染 3 日目の肺の一部でウイルスが検出された。気管においては、ウイルス力価は低かったが、デルタ株のみすべてのフェレットで検出された。一方で鼻甲介では、BA.2 株は検出されなかったが、BA.1.1 は感染 1 日後の2頭のフェレットにおいて、BA.5 株および BQ.1.1 株はすべてのフェレットにおいて、ウイルス力価は低かったが検出された。従来株とデルタ株は高いウイルス力価であった。以上の結果から、オミクロン亜系統のフェレットでの増殖は主に鼻であり、従来株やデルタ株と比較して低いが、オミクロン亜系統によって違いがあることが明らかとなった。［渡邉真治、浅沼秀樹、白倉雅之、鈴木康司、有田知子、岸田典子、高山郁代、西吉恵美、前田健（獣医科学部）、福士秀悦（ウイルス第一部）、鈴木忠樹（感染病理部）、長谷川秀樹］

6. キタキツネ分離 H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスのフェレットを用いた伝播性評価

キタキツネから分離された H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルス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フェレットを用いて、ウイルス飛沫伝播性を検討した。本実験系の構築のため、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準備した。A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1)株をフェレットに経鼻接種し、感染 1 日後に、感染個体に隣接するケージに naïve なフェレットを収納し、継時的に鼻腔洗浄液を採取し、ウイルス力価を測定した。その結果、感染群では、鼻腔洗浄液中に非常に高いウイルス力価が検出されたが、曝露群では、ウイルスは検出されなかった。さらに採取した血清中の抗体を検出した結果、感染群では抗体が検出されたが、曝露群では検出されなかった。以上の結果から、本株は、哺乳動物において、効率良くウイルスが伝播する性質を有していないことが示唆された。しかしながら、海外においても、哺乳動物からの H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスの分離例が多数報告されている。従って、引き続き、野鳥を含めたサーベイランスの強化並びに、分離株の性状解析が必要であると思われる。［白倉雅之、有田知子、鈴木康司、高山郁代、岸田典子、浅沼秀樹、迫田義博（北海道大学）、渡邉真治、長谷川秀樹］

7. SARS-CoV-2 の抗原性解析法の開発

現在の SARS-CoV-2 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。SARS-CoV-2 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 SARS-CoV-2 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、SARS-CoV-2 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

SARS-CoV-2 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。我々はウイルスの生化学的性質の解析をおこない、ウイルスのスパイク蛋白の安定性や温度感受性の解析し、実験データを元に感染メカニズムの推定をおこなっている。また抗ウイルス薬によるウイルス変異の発生について、ゲノムデータベース解析をおこない、吸入薬が原因で発生する変異の頻度について論文報告した。［土井昭宏、小林淳、宮﨑かや、冨田有里子、高山郁代、松山州徳］

9. インフルエンザウイルスとの *in vitro* 共培養によるヒトパラインフルエンザウイルス 3 型の増殖抑制作用

世界規模でのサーベイランスの調査結果によると、年間を通してパラインフルエンザウイルス(HPIV)の検出率は、インフルエンザウイルスと比較して低く、両ウイルスの流行時期のピークは重ならない。また、呼吸器ウイルス間におけるウイルス干渉現象についての報告もあるため、インフルエンザウイルスと HPIV3 においても、ウイルス間の干渉の可能性が示唆される。本研究では、インフルエンザウイルスと HPIV3 の感受性の高い細胞を用いて、*in vitro* での共培養によるウイルス間の干渉作用について検討を行った。NIID-MDCK 細胞に、インフルエンザウイルスと HPIV3 を単独感染、同時感染、時間差で連続感染させた場合の細胞内と培養上清中のウイルスゲノム量をリアルタイム PCR 法で定量した。共感染時における吸着阻害については、氷上で両ウイルスを吸着させた後、細胞表面に吸着したウイルスのゲノム量をリアルタイム PCR 法で定量した。さらに、共感染後の各ウイルスの核タンパク質(NP)を免疫染色法で検出し、NP の発現を蛍光顕微鏡で観察した。その結果、A 型あるいは B 型インフルエンザウイルスと HPIV3 を同時に共感染させた場合、HPIV3 単独感染時に比べて培養上清中に放出される HPIV3 ゲノム量が約 100 分の 1 まで減少した。また、HPIV3 を感染させて、その後 A 型あるいは B 型インフルエンザウイルスを連続感染させた場合、HPIV3 単独感染時に比べて細胞内と培養上清中へ放出される HPIV3 ゲノム量は 10～100 分の 1 まで減少した。一方、インフルエンザウイルスのゲノム量は HPIV3 との共感染による影響はなかった。この時、インフルエンザウイルスによる HPIV3 の細胞への吸着に対する阻害は認められなかったが、HPIV3 のゲノム量、mRNA 量及びタンパク質発現の有意な抑制が認められた。これらの結果から、インフルエンザウイルスは、HPIV3 の細胞表面への吸着は干渉しないが、細胞内で HPIV3 のゲノム量、mRNA 量及びタンパク質発現量を抑制することから、HPIV3 が増殖する過程において HPIV3 の複製を抑制することが示された。従って、インフルエンザ流行時期においては、HPIV3 は増殖しにくいことが示唆された。［浜本いつき、長谷川秀樹、浅沼秀樹］

10. Vero E6 細胞における SARS-CoV-2 の増殖効率の比較検討

Vero E6 細胞と Vero-E6/TMPRSS2 細胞における SARS-CoV-2 (武漢株、デルタ株、オミクロン株)感染後のウイルスの増殖性変化について検討を行った。ウイルスを感染させて 24、48、72 時間後に培養上清を回収し、ウイルス感染力価測定及びリアルタイム PCR 法によるウイルスゲノム量の定量を行った。両細胞において、武漢株は感染後 48 時間、デルタ株は感染後 72 時間で細胞変性効果(CPE)が出現したが、オミクロン株は CPE が観察されなかった。また、TMPRSS2 の発現による SARS-CoV-2 の増殖性への影響を調べた結果、TMPRSS2 を発現していない Vero E6 細胞に比べて TMPRSS2 を発現した Vero E6 細胞で高いウイルス増殖能を持つことが示された。［浜本いつき、嶋崎典子*、板村繁之*(*ウイルス第三部)、浅沼秀樹］

11. 腸管オルガノイドを用いた SARS-CoV-2 性状解析

SARS-CoV-2 は主に呼吸器疾患を引き起こすだけでなく脳や腸など様々な臓器に感染することも知られているが、変異ウイルスの腸管指向性についての知見は少ない。そこで、ヒトの腸管組織に近い腸管オルガノイドを用いて、SARS-CoV-2 変異株の増殖効率や細胞傷害性につい

て検証した。腸上皮細胞では SARS-CoV-2 受容体 ACE2 が多く発現しており、武漢株やデルタ株では顕著なウイルス増殖と、それに伴う細胞傷害性および炎症性サイトカインの分泌が認められた。オミクロン株では腸管における感染・増殖効率は極めて低く、炎症性サイトカインの上昇もほとんど見られなかった。[宮川敬、阿久津英憲(国立成育医療研究センター)、木村弥生(横浜市立大学)、梁明秀(ウイルス第三部)、長谷川秀樹]

12. 疑似粒子を用いた迅速中和抗体検出法の開発

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質を有する疑似粒子を作成し、これを用いた迅速中和抗体検出法を構築中である。現在までに 22 種類の疑似粒子を作成し、今年度は新たに BQ.1.1 および XBB.1.5 系統のスパイクをもつ疑似粒子を作成し、これらのウイルス株に対する中和抗体を測定できることを確認した。また、インフルエンザウイルス HA, NA タンパク質を搭載した疑似粒子の作成に取り組んでいる。[宮川敬、佐野芳、百瀬文隆(感染症危機管理研究センター)、佐藤佳代子*、大倉喬*、梁明秀*(*ウイルス第三部)、長谷川秀樹]

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、2022/23 シーズン(令和 4 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/Austria/1359417/21 (BVR-26)(ビクトリア系統)株に対して、成人層は 160HI 価以上を、高齢者層は 80HI 価以上を示した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、抗原部位 Ca のアミノ酸置換(P137S と K142R)を持つ 5a.2a.1 クレードに属する株 A/Norway/25089/2022 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、抗原部位の P137S と K142R のアミノ酸置換が影響を及ぼしている可能性があり、K142R は特にレセプター結合部位近傍に位置するため影響が大きいと考えられた。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、遺伝子クレード 2a のワクチン株 A/Darwin/6/21(細胞分離)を基準とする解析においては、ワクチン接種者血清は異なるクレードの流行株ともよく反応したが、卵分離株 A/Darwin/9/21 を基準にするといずれの流行株とも反応性は極めて悪かった。B ビクトリア系統流行株については、クレード 1A.3a.2 のワクチン株 Austria/1359417/21(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.2 の株と比較的よく反応したが、1A.3 クレードの株に対しては反応性が低下した。A(H1N1)pdm09 と B ビクトリア系統も、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なる傾向にはあるが、特に A(H3N2)は、卵分離のワクチン株を基準にすると流行株との反応性が際立って低く、ワクチン製造株の卵順化による抗原性の変化が大きく影響していると考えられた。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. 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

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。続いてハムスターを用いて本アジュバントの免疫増強効果、ならびに防御効果を検討したところ、筋肉内投与、経鼻投与ともに一定の免疫増強効果と防御効果が認められた。またサルにおいても同様の免疫誘導増強効果が認められた。［浅沼秀樹、白倉雅之、渡邉真治、長谷川秀樹、前山順一（次世代生物学的製剤研究センター）、佐々木永太（治療薬・ワクチン開発研究センター）、宮崎隆（東興薬品工業）］

3. 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。2021/22 シーズンも 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。そのため、海外の臨床検体から NIID-MDCK 細胞を用いて 3 株の A/H3N2、4 株の B ビクトリア系統（B/Vic）ウイルスを分離し、抗原解析、遺伝子解析を行った。抗原解析は、当該シーズンの WHO 基準株 A/Darwin/6/2021 (H3N2), B/Austria/1359417/2021(B/Vic)に対するフェレット抗血清を用いて行い、いずれも当該シーズンの WHO 基準株と抗原性が類似することを確認した。ウイルスはメーカーに分与し、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ている。一方、2019/20 シーズン用として作製したワクチン株(A/H1N1pdm09)と、当該シーズンの市中流行株との抗原性を比較した。ワクチン 株に対するフェレット抗血清を用いて流行株 5 株に対して抗原性解析を行った結果、いずれもワクチン株と類似の抗原性を示すことが確認された。［信澤枝里、高橋仁、中内美名、長谷川秀樹、ワクチン製造所（BIKEN）］

4. 細胞培養インフルエンザワクチンのワクチン製造株の共用化検討

細胞培養ワクチン株の開発研究の一環として、ワクチン製造所間でのワクチン製造株の共用化が可能かの検討を行った。季節性ワクチンについて、各製造所で作製した各亜型、各系統のワクチン製造株について、NIID-MDCK 細胞、各製造所細胞での増殖性、抗原性について評価した。結果、それぞれのワクチン製造株の NIID-MDCK 細胞、各製造所細胞での増殖性はほぼ同等であり、継代株の抗原性についてもほぼ同等であることを確認した。次に A/H2N2 亜型および A/H9N2 亜型ウイルスの増殖性、抗原性についての評価を、NIID-MDCK 細胞、各製造所細胞を用いて行った。結果、それぞれの細胞での増殖性はほぼ同等であり、継代株の抗原性についてもほぼ同等であることを確認した。以上の結果により、ワクチン製造株の共用化はおおむね可能であると考えられる。［中内美名、高橋仁、信澤枝里、浜本いつき、長谷川秀樹、ワクチン製造所（BIKEN、武田薬品工業）］

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。α2,3 シアル酸に結合する抗体(HYB4)を添加した細胞へのウイルス感染を行い、HA や NA のアミノ酸変異が抑えられるか検討を行った。その結果、以前に検討を行なったレクチン（MAL-II）ほどではないが、HA のアミノ酸変異が抑えられることが示された。［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、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。結果、宿主細胞において RNA 修飾、転写、翻訳、また細胞内小胞輸送などに関与する、NS1 と相互作用する複数の宿主因子を同定した。ウイルス増殖に影響していることが明らかとなった宿主因子のうち、解析を進めた宿主因子は、ウ

イルスの mRNA や細胞由来の RNA を介してウイルスの増殖に関与していることが示唆された。［中内美名、井野洋子*、木村弥生* （*横浜市立大学･先端医科学研究センター）、梁明秀** （**ウイルス第三部）、高橋仁、信澤枝里、長谷川秀樹］

7. インフルエンザウイルスの増殖に関与する宿主因子の探索

細胞培養季節性インフルエンザワクチンの種株分離用新規細胞株を樹立することを目的として、ヒト shRNA 発現プラスミドライブラリーから精製したプラスミド DNA を A549 細胞に導入後、インフルエンザウイルスを感染させて、ウイルスタンパク発現量を ELISA 法で測定し、ウイルスの増殖に影響を及ぼす宿主因子をスクリーニングした。その結果、コントロール shRNA 発現プラスミドに比べて、ウイルスタンパク発現量の増強及び抑制が認められ、複数の候補となる宿主因子が得られた。［浜本いつき、高橋仁、長谷川秀樹］

8. 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、モノクローナル抗体(mAb)を用いた一元放射免疫拡散(SRD)試験法の検討を行った。検討に使用したモノクローナル抗体群が既存試薬(ヒツジ抗血清)と同質であることを熱加速度安定試験により確認し、今回用いた mAb 群は、最近のワクチン製造株由来の標準抗原やワクチンの HA 抗原量測定にも使用可能であることを確認した。また、SRD 試薬である一次標準品(PLS)の HA 含有率測定法として、SDS-PAGE 法の代わりに IDMS 法(同位体希釈質量分析法)を用いた検討を行った。IDMS 法による細胞由来 PLS の HA 含有率測定を行うことはできたが、得られた HA 含有率は SDS-PAGE 法で得られた値の半分以下であった。［高橋仁、中内美名、信澤枝里、長谷川秀樹、ワクチン製造所（BIKEN）］

9. 経鼻ワクチンの有効性評価法に関する研究

鼻粘膜に抗原を噴霧する経鼻ワクチンが国内外で実用化されつつある。経鼻ワクチンは血清 IgG 抗体に加え、鼻腔/唾液分泌型 IgA 抗体と細胞性免疫を誘導するため、これらを定量する手法の確立は、経鼻ワクチンの有効性評価のうえで重要である。経鼻ワクチンで誘導される鼻腔/唾液分泌型 IgA 抗体は通常 2 量体であるが、4 量体以上の多量体も存在し、2 量体型と比べ優れた中和活性を示すこと、さらに、ウイルス変異株に対する感染防御において有効性が高いことが分かっている。そこで 4 量体型 IgA 抗体量を簡便に定量可能な手法の開発を目指している。これまでに多量体型 IgA 抗体を特異的に測定する技術を確立し、そこに含まれる 4 量体 IgA 抗体量を算出する手法を開発中である。加えて、鼻腔内の細胞性免疫について定量 PCR を用いて測定する技術についても検討を行っている。［佐野芳、宮川敬、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、本年度は関東・甲・信・静岡地区および東海・北陸の地方衛生研究所を主として 33 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］

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、2022 年 4 月から 2023 年 3 月までに報告された A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B ビクトリア系統について、抗原性解析を行った。B 山形系統について収集できた株はなく、世界的にも分離株の報告は無かった。A(H1N1)pdm09 分離株はいずれも 2022/23 シーズン WHO ワクチン推奨株の A/Victoria/2570/19 類似株に対するフェレット感染血清とよく反応した。A(H3N2)分離株について、2022/23 シーズンの WHO ワクチン推奨株 A/Darwin/6/21（2a 遺伝子グループ）に対するフェレット感染血清に対して、解析した株はいずれも概してよく反応した。サブグループ 2b に属するウイルスのみサブグループ 2a.1a に属するウイルスに対するフェレット感染血清と低い反応性を示した。B ビクトリア系統分離株は 2022/23 シーズン WHO ワクチン推奨株 B/Austria/1359417/21 のフェレット感染血清とよく反応した。以上から 2022/2023 シーズンの A(H1N1)pdm 09、A(H3N2)および B ビクトリア系統のワクチン株と国内の流行株の抗原性は一致していると推測された。これらの解析結果は、全国の地方衛生研究所へ還元され、WHO インフルエンザワクチン株選定と国内のワクチン選定に活用された。また、解析結果を感染症疫学センターの IASR ウェブサイトに公開した。［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 2022 年 4 月から 2023 年 3 月の間に提供を受けた 69 株（ネパール 14 株、ラオス 45 株、台湾 10 株）について、抗原性解析を行なった。B 山形系統は分離株が無かった。ネパールの A(H1N1)pdm09 の 4 株はいずれも 2022/23 シーズン WHO ワクチン推奨株である A/Victoria/2570/19 類似株のフェレット感染血清とよく反応した。A(H3N2)分離株は、ラオス分離株の 1 株だけは 2022/23 シーズンの WHO ワクチン推奨株 A/Darwin/6/21（2a 遺伝子グループ）に対するフェレット感染血清とは反応性が低かったが、他のラオス、ネパール、台湾分離株はいずれもよく反応した。反応性の低かったラオス株はアミノ酸置換 N53S を持っており、この置換が影響していると考えられたが、N53S を持つウイルスの流行は見られなかった。ラオスとネパールの B ビクトリア系統分離株は 2022/23 シーズン WHO ワクチン推奨株 B/Austria/1359417/21 のフェレット感染血清とよく反応した。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. 2022/2023 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 35 株、A(H3N2)亜型 244 株、B 型ビクトリア系統 38 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、クレード 6B.1A.5a.1、または 6B.1A.5a.2 に属した。6B.1A.5a.2 の中に、K54Q, A186T, Q189E, R259K, K308R を持つクレード 6B.1A.5a.2a (略称: 5a.2a) 、さらに P137S, K142R, E224A, D260E, T277A, E356D, I418V, N451H を持つクレード 6B.1A.5a.2a.1 (略称: 5a.2a.1) が分岐し流行の中心となった。解析した国内株の 91%は 5a.2a に、9%は 5a.2a.1 に属した。最近の A(H3N2)亜型ウイルスはクレード 3C.2a1b.2a に属しており、3C.2a1b.2a 内には 3C.2a1b.2a.1、および 3C.2a1b.2a.2 が分岐している。流行の中心である 3C.2a1b.2a.2 内には更に、H156S を持つ 3C.2a1b.2a.2a (略称: 2a)、E50K, F79V, I140K を持つ 3C.2a1b.2a.2b (略称: 2b)、S205F, A212T を持つ 3C.2a1b.2a.2c (略称: 2c)、G62R, H156Q, S199P を持つ 3C.2a1b.2a.2d (略称: 2d)が分岐している。また 2a 内では 2a.1 (D53G, D104G, K276R), 2a.1a (2a.1 + L157I, S262N), 2a.1b (2a.1 + I140K, R299K), 2a.2 (2a + I25V, D53G, R201K, S219Y), 2a.3 (2a + D53N, N96S, I192F, N378S) , 2a.3a (2a.3 + E50K), 2a.3a.1 (2a.3a + I140K, I223V), 2a.3b (2a.3 + I140M)が分岐している。2022/23 シーズンに解析した国内株も遺伝子的に多様性に富んでおり、46%が 2b、27%が 2a.3a、10%が 2a.3a.1 に属した。最近の B 型ビクトリア系統は、HA に 3 アミノ酸欠損（162～164 番目）をもつクレード V1A.3 に属する。クレード V1A.3 内に V1A.3a (G184E, N197D, R279K) が派生し、さらに V1A.3a.1 (V220M, P241Q) および V1A.3a.2 (A127T, P144L, K203R)が派生している。解析した国内株は全て V1A.3a.2 に属した。B 型山形系統については、昨年に続き全世界から野生株の報告がなかった。解析した株のほとんどはデータベース充実化のため、全セグメントの遺伝子解析を実施している。なお、得られ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 ウェブサイトに公開した。［藤崎誠一郎、三浦秀佳、永田志保、森田博子、白倉雅之、岸田典子、中村一哉、高下恵美、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］

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 4 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、A(H3N2)および B 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、野鳥及びキタキツネから分離された H5N1 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 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。さらに、国内において初めて、哺乳動物から高病原性鳥インフルエンザウイルスの検出が報告された。これら報告があった中から分離株 3 株 A/white-tailed eagle/Hokkaido/22-RU-WTE-2/2022 (H5N1) 、A/crow/Hokkaido/0103B065/2022 (H5N1) 及び A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1)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、2021/22 シーズンに欧州において分離された株と類似していた。北海道においてキタキツネから分離された A/Ezo red

fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1)株は、哺乳動物に適応したレセプター結合性に関する変異、哺乳動物体内において増殖性に関与する変異及び抗ウイルス薬の感受性に影響を及ぼす変異などの既知のアミノ酸変異は認められなかった。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 株に対するフェレット抗血清は、すべての受入株に良く反応した。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、迫田義博（北海道大学）、渡邉真治、長谷川秀樹］

6. 2022/23 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H5N2 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

2022/23 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 H5N2 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 6 株 A/hooded crane/Kagoshima/KU-2/2022 (H5N1) 、 A/peregrine falcon/Kanagawa/1409C001T2/2022 (H5N1) 、 A/chicken/Okayama/22A8T/2022 (H5N1) 、 A/chicken/ Kagawa/22A9T/2022 (H5N1) 、 A/Eurasian wigeon /Hokkaido/Q71/2022 (H5N1) 及び A/large-billed crow/Hokkaido/B003/2022 (H5N2)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、2022/23 シーズンに欧州及び北米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 6 株全てに対して良好な反応性を示した（反応性低下 4 倍以内）。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。今後、2022/23 シーズン分離株のフェレット抗血清を作製し、より詳細な解析を行う。［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）、迫田義博（北海道大学）、渡邉真治、長谷川秀樹］

7. 家禽から分離された H7N9 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスの抗原性解析

2021 年に中国で鶏から分離された H7N9 株の HA と NA の遺伝子配列情報をもとに、HA と NA のセグメントを野生株由来、その他のセグメントを PR8 株由来にしたリアソータントウイルスを作製し、抗原性解析を行った。その結果、作製したリアソータントウイルスの抗原性は既存のワクチン株候補（CVV）である IDCDC-RG64A（A/Gansu/23277/2019-like）株の抗原性と異なることが示された。これらの性状解析結果は 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。［鈴木康司、有田知子、浅沼秀樹、渡邉真治、長谷川秀樹］

8. 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４ 年度の対象疾患は 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、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、望月理加、高山郁代、松山州徳、渡邉真治、長谷川秀樹］

9. 空港検疫の患者由来SARS-CoV-2 分与用ウイルスのゲノム解析

空港検疫から提供される SARS-CoV-2 の検体について、国立感染症研究所ではウイルス分離を行い、一部を増やして所内や他研究機関へ分与している。当センターではその一端を担うべく、分与用ウイルスのゲノム解析を担当し、ゲノム配列を決定した。その情報をデータバンクに登録した。［宮﨑かや、望月理加、三浦秀佳、永田志保、高山郁代、藤崎誠一郎、松山州徳、渡邉真治、長谷川秀樹］

10. 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。SARS-CoV-2 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と共同研究をおこない、インフルエンザ様症状を示した患者検体の収集と解析を進めている。2022 年度は計 539 検体を受領し、そのうち 520 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、望月理加、高山郁代、松山州徳、渡邉真治、長谷川秀樹］

11. SARS-CoV-2 のアミノ酸置換の解析

COVID-19 の重症患者や重症化リスクのある患者の治療には、ウイルス特異的治療薬が用いられており、治療薬の作用を逃避する変異ウイルスの発生が懸念されている。変異ウイルスの存在については多数報告があり、それらの発生動向をゲノムサーベイランスによって把握し、臨床的効果への影響を評価することは、治療薬の使用判断において必要な知見となる。我々は、日本国内で検体採取され、COG-JP （COVID-19 Genomic Surveillance Network in Japan）システムに登録された遺伝子配列情報の解析をおこない、現状国内で伝播しているウイルスの変異が、抗体治療薬と抗ウイルス薬の効果に影響を及ぼす可能性を評価している。［冨田有里子、高山郁代、松山州徳、渡邉真治、長谷川秀樹］

12. 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、国内の医療機関および地方衛生研究所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)：2 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. 2023/24 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

2023/24 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(H1N1)pdm:

・A/Sydney/5/2021

・A/Sydney/5/2021 (IVR-229)

・A/Sydney/5/2021 (CBER-48A)

・A/Sydney/5/2021 (SAN-013)

・A/Sydney/175/2021 (IVR-235)

・A/Victoria/4897/2022 (IVR-238)

・A/West Virginia/30/2022 (IVR-239)

A(H3N2):

・A/Guizhou-Liuzhite/326/2022 (CNIC-2206)

・A/Guizhou-Liuzhite/326/2022 (CNIC-2206A)

当センターで A(H1N1)pdm の 6 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(H1N1)pdm の 5 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。ワクチン製造所における増殖性や蛋白収量等の情報は、2023/24 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］

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、6 月にイスタンブールで開催された 11th 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 Disease (NCCD) における 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 にて、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］

6. ラオス国 National Center for Laboratory and Epidemiology（NCLE） などに対する NGS を使用した SARS-CoV-2 ゲノムシークエンスの技術指導

ラオス国 NCLE Microbiology Laboratory, Mahosot Hospital、および Institut pasteur du Laos からの 3 名の研修生に対し、iSeq 100 を用いた SARS-CoV-2 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、宮﨑かや、森田博子、永田志保］

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（ダブリン）と 2 月（ジュネーブ）に WHO 主催によるインフルエンザワクチン株選定会議へ出席し、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、佐野芳、長谷川秀樹］

8. WHO 外部品質評価プログラム

WHO が毎年実施している、外部品質評価プログラム (EQAP) に参加した。 WHO から送付された「インフルエンザウイルスと SARS-CoV-2 の検出のためのサンプル」について検査をおこない、検査結果を報告した。［高下恵美、藤崎誠一郎、永田志保、三浦秀佳、森田博子、高山郁代、渡邉真治、長谷川秀樹、久場由真仁*、DOAN HAI YEN*、百瀬文隆*、竹前喜洋*、影山努*（*感染症危機管理研究センター）、松山州徳］

9. WHO/GOARN 研修と国際感染症対策への国際貢献

11 月に WHO ジュネーブ本部と WHO 西太平洋地域事務局主催による「Orientation to International Outbreak Response with GOARN Tier 1.5 Training Workshop 2022」において、WHO 及び GOARN 専門家から国際感染症対策に必要な知識と技術を習得し、WHO/GOARN 活動についての理解を深めた。また、国際的なアウトブレイク対応チームメンバーとして、関連研究機関、医療機関及び行政機関の専門家と感染症アウトブレイク時の対応について学際的な議論を深めた。［浜本いつき］

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

１. 欧文発表

1. 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 Subvariant BA.2. N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15):1475-1477.

2. Govorkova EA, Takashita E, Daniels RS, Fujisaki S, Presser LD, Patel MC, Huang W, Lackenby A, Nguyen HT, Pereyaslov D, Rattigan A, Brown SK, Samaan M, Subbarao K, Wong S, Wang D, Webby RJ, Yen HL, Zhang W, Meijer A, Gubareva LV. Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2018-2020. Antiviral Res. 2022 Apr;200:105281.

3. Uraki R, Kiso M, Iida S, Imai M, Takashita E, Kuroda M, Halfmann PJ, Loeber S, Maemura T, Yamayoshi S, Fujisaki S, Wang Z, Ito M, Ujie M, Iwatsuki-Horimoto K, Furusawa Y, Wright R, Chong Z, Ozono S, Yasuhara A, Ueki H, Sakai-Tagawa Y, Li R, Liu Y, Larson D, Koga M, Tsutsumi T, Adachi E, Saito M, Yamamoto S, Hagihara M, Mitamura K, Sato T, Hojo M, Hattori SI, Maeda K, Valdez R; IASO study team; Okuda M, Murakami J, Duong C, Godbole S, Douek DC, Maeda K, Watanabe S, Gordon A, Ohmagari N, Yotsuyanagi H, Diamond MS, Hasegawa H, Mitsuya H, Suzuki T, Kawaoka Y. Characterization and antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron BA.2. Nature. 2022 Jul;607(7917):119-127.

4. Uraki R, Kiso M, Imai M, Yamayoshi S, Ito M, Fujisaki S, Takashita E, Ujie M, Furusawa Y, Yasuhara A, Iwatsuki-Horimoto K, Sakai-Tagawa Y, Watanabe S, Hasegawa H, Kawaoka Y. Therapeutic efficacy of monoclonal antibodies and antivirals against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 in Syrian hamsters. Nat Microbiol. 2022 Aug;7(8):1252-1258.

5. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, Pekosz A, Fukushi S, Suzuki T, Maeda K, Halfmann P, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Watanabe S, Imai M, Hasegawa H, Kawaoka Y. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. N Engl J Med. 2022 Aug 4;387(5):468-470.

6. Takashita E, Yamayoshi S, Fukushi S, Suzuki T, Maeda K, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Uraki R, Halfmann P, Watanabe S, Takeda M, Hasegawa H, Imai M, Kawaoka Y. Efficacy of Antiviral Agents against the Omicron Subvariant BA.2.75. N Engl J Med. 2022 Sep 29;387(13):1236-1238.

7. Takashita E. Assays for Determining the Sialidase Activity of Influenza Viruses and Monitoring Influenza Virus Susceptibility to Neuraminidase Inhibitors. Methods Mol Biol. 2022;2556:287-302.

8. Takashita E, Yamayoshi S, Halfmann P, Wilson N, Ries H, Richardson A, Bobholz M, Vuyk W, Maddox R, Baker DA, Friedrich TC, O'Connor DH, Uraki R, Ito M, Sakai-Tagawa Y, Adachi E, Saito M, Koga M, Tsutsumi T, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Yotsuyanagi H, Watanabe S, Hasegawa H, Imai M, Kawaoka Y. In Vitro Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariant BA.4.6. N Engl J Med. 2022 Dec 1;387(22):2094-2097.

9. Takashita E, Watanabe S, Hasegawa H, Kawaoka Y. Are twindemics occurring? Influenza Other Respir Viruses. 2023 Jan;17(1):e13090.

10. Takashita E, Murakami S, Matsuzaki Y, Fujisaki S, Morita H, Nagata S, Katayama M, Mizuta K, Nishimura H, Watanabe S, Horimoto T, Hasegawa H. Antiviral Susceptibilities of Distinct Lineages of Influenza C and D Viruses. Viruses. 2023 Jan 15;15(1):244.

11. 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 Apr 8;3(4):249-261.e4.

12. Hashimoto M, Nagata N, Homma T, Maeda H, Dohi K, Seki NM, Yoshihara K, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Sakai Y, Shirakura M, Kishida N, Arita T, Suzuki Y, Watanabe S, Asanuma H, Sonoyama T, Suzuki T, Omoto S, Hasegawa H. Immunogenicity and protective efficacy of SARS-CoV-2 recombinant S-protein vaccine S-268019-b in cynomolgus monkeys. Vaccine. 2022 Jul 29;40(31):4231-4241.

13. Ohashi H, Hishiki T, Akazawa D, Kim KS, Woo J, Shionoya K, Tsuchimoto K, Iwanami S, Moriyama S, Kinoshita H, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Kishida N, Watanabe S, Hasegawa H, Ebihara H, Suzuki T, Maeda K, Fukushi S, Takahashi Y, Iwami S, Watashi K. Different efficacies of neutralizing antibodies and antiviral drugs on SARS-CoV-2 Omicron subvariants, BA.1 and BA.2. Antiviral Res. 2022 Sep;205:105372.

14. Uraki R, Halfmann PJ, Iida S, Yamayoshi S, Furusawa Y, Kiso M, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Mine S, Kuroda M, Maemura T, Sakai-Tagawa Y, Ueki H, Li R, Liu Y, Larson D, Fukushi S, Watanabe S, Maeda K, Pekosz A, Kandeil A, Webby RJ, Wang Z, Imai M, Suzuki T, Kawaoka Y. Characterization of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 isolates in rodents. 2022 Dec;612(7940):540-545.

15. Nerome K, Imagawa T, Sugita S, Arasaki Y, Maegawa K, Kawasaki K, Tanaka T, Watanabe S, Nishimura H, Suzuki T, Kuroda K, Kosugi I, Kajiura Z. The potential of a universal influenza virus-like particle vaccine expressing a chimeric cytokine. Life Sci Alliance. 2022 Nov 7;6(1):e202201548.

16. Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, Fukushi S, Watanabe S, Suzuki T, Maeda K, Sakai-Tagawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Halfmann PJ, Kawaoka Y. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):89-91.

17. Shiwa-Sudo N, Sakai Y, Iwata-Yoshikawa N, Watanabe S, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Shirakura M, Fujisaki S, Miyazaki K, Miura H, Nagata S, Fukushi S, Maeda K, Hasegawa H, Suzuki T, Nagata N. Impact of Reinfection with SARS-CoV-2 Omicron Variants in Previously Infected Hamsters. J Virol. 2023 Jan 31;97(1):e0136622.

18. Kobayashi J, Matsuyama S, Shirakura M, Arita T, Suzuki Y, Asanuma H, Watanabe S, Hasegawa H, Nakamura K. Use of the particle agglutination/particle agglutination inhibition test for antigenic analysis of SARS-CoV-2. Influenza Other Respir Viruses. 2023 Feb 6;17(2):e13093.

19. Waldock J, Weiss CD, Wang W, Levine MZ, Jefferson SN, Ho S, Hoschler K, Londt BZ, Masat E, Carolan L, Sánchez-Ovando S, Fox A, Watanabe S, Akimoto M, Sato A, Kishida N, Buys A, Maake L, Fourie C, Caillet C, Raynaud S, Webby RJ, DeBeauchamp J, Cox RJ, Lartey SL, Trombetta CM, Marchi S, Montomoli E, Sanz-Muñoz I, Eiros JM, Sánchez-Martínez J, Duijsings D, Engelhardt OG. An external quality assessment feasibility study; cross laboratory comparison of haemagglutination inhibition assay and microneutralization assay performance for seasonal influenza serology testing: A FLUCOP study. Front Immunol. 2023 Feb 28;14:1129765.

20. Uraki R, Iida S, Halfmann PJ, Yamayoshi S, Hirata Y, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Ito M, Furusawa Y, Ueki H, Sakai-Tagawa Y, Kuroda M, Maemura T, Kim T, Mine S, Iwamoto N, Li R, Liu Y, Larson D, Fukushi S, Watanabe S, Maeda K, Wang Z, Ohmagari N, Theiler J, Fischer W, Korber B, Imai M, Suzuki T, Kawaoka Y. Characterization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75 clinical isolates. Nat Commun. 2023 Mar 23;14(1):1620.

21. Doi A, Tomita Y, Okura H, Matsuyama S. Frequent occurrence of mutations in nsp3 and nsp4 of SARS-CoV-2, presumably caused by the inhaled asthma drug ciclesonide. PNAS Nexus. 2022 Sep 20;1(4):pgac197.

22. Sekizuka T, Itokawa K, Saito M, Shimatani M, Matsuyama S, Hasegawa H, Saito T, Kuroda M. Genome Recombination

between the Delta and Alpha Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Jpn J Infect Dis. 2022 Jul 22;75(4):415-418.

23. Kobayashi J, Arita M, Sakai S, Kojima H, Senda M, Senda T, Hanada K, Kato R. Ligand recognition by the lipid transfer domain of human OSBP is important for enterovirus replication. ACS Infect. Dis. 2022 Jun 10;8(6):1161-1170.

24. Bergant V, Yamada S, Grass V, Tsukamoto Y, Lavacca T, Krey K, Mühlhofer MT, Wittmann S, Ensser A, Herrmann A, Vom Hemdt A, Tomita Y, Matsuyama S, Hirokawa T, Huang Y, Piras A, Jakwerth CA, Oelsner M, Thieme S, Graf A, Krebs S, Blum H, Kümmerer BM, Stukalov A, Schmidt-Weber CB, Igarashi M, Gramberg T, Pichlmair A, Kato H. Attenuation of SARS-CoV-2 replication and associated inflammation by concomitant targeting of viral and host cap 2'-O-ribose methyltransferases. EMBO J. 2022 Sep 1;14(17):e111608

25. Iwata-Yoshikawa N, Kakizaki M, Shiwa-Sudo N, Okura T, Tahara M, Fukushi S, Maeda K, Kawase M, Asanuma H, Tomita Y, Takayama I, Matsuyama S, Shirato K, Suzuki T, Nagata N, Takeda M. Essential role of TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infection in murine airways. Nat Commun. 2022 Oct 15;13(1):6100.

26. Arita T, Suzuki Y, Shimasaki N, Kobayashi H, Hasegawa H, Odagiri T, Tashiro M, Nobusawa E. Identification of the properties of H5 influenza vaccine viruses with high hemagglutinin yields. PLoS One 2023 Jan 20;18(1):e0280811.

27. Ujike M, Etoh Y, Urushiyama N, Taguchi F, Asanuma H, Enjuanes L, Kamitani W. Reverse Genetics with a Full-Length Infectious cDNA Clone of Bovine Torovirus. J Virol. 2022 Feb 9;96(3):e0156121.

28. Hamamoto I, Takahashi H, Shimasaki N, Nakamura K, Mizuta K, Sato K, Nishimura H, Yamamoto N, Hasegawa H, Odagiri T, Tashiro M, Nobusawa E. Suitability of NIID-MDCK cells as a substrate for cell-based influenza vaccine development from the perspective of adventitious virus susceptibility. Microbiol Immunol. 2022; 66(7):361-370.

29. 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. 2022 Jul;28(7):859-865.

30. 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 Sep;16(5):837-841.

31. Ino Y, Yamaoka Y, Tanaka K, Miyakawa K, Nishi M, Hatayama Y, Kimura H, Kimura Y, Ryo A. Integrated tandem affinity protein purification using the polyhistidine plus extra 4 amino acids (HiP4) tag system. Proteomics. 2023 Jun;23(11):e2200334.

32. Goto A, Miyakawa K, Nakayama I, Yagome S, Xu J, Kaneko M, Ohtake N, Kato H, Ryo A. Prediction models for neutralization activity against emerging SARS-CoV-2 variants: A cross-sectional study. Front Microbiol. 2023 Apr 11;14:1126527.

33. Shimbashi R, Shiino T, Ainai A, Moriyama S, Arai S, Morino S, Takanashi S, Arashiro T, Suzuki M, Matsuzawa Y, Kato K, Hasegawa M, Koshida R, Kitaoka M, Ueno T, Shimizu H, Yuki H, Takeda T, Nakamura-Uchiyama F, Takasugi K, Iida S, Shimada T, Kato H, Fujimoto T, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Yamada S, Kuroda Y, Okuma K, Nojima K, Nagata N, Fukushi S, Maeda K, Takahashi Y, Suzuki T, Ohnishi M, Tanaka-Taya K. Specific COVID-19 risk behaviors and the preventive effect of personal protective equipment among

healthcare workers in Japan. Glob Health Med. 2023 Feb 28;5(1):5-14.

2．和文発表

1. 高下恵美. インフルエンザウイルス. インフルエンザ/新型コロナウイルス感染症 診療ガイド 2022-23、日本医事新報社、104-109, 2022.

2. 高下恵美. COVID−19 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. 臨床とウイルス、50:94-97, 2022.

3. 高下恵美. 効果の高い新型コロナウイルスに対する薬が開発されたと報道されていますが，どのような薬ですか. インフルエンザ[その他の呼吸器感染症]、23(2):68-69, 2022.

4. 高下恵美. ISIRV-WHO Virtual Conference 参加報告. インフルエンザ[その他の呼吸器感染症]、23(2):84-85, 2022.

5. 高下恵美. インフルエンザ治療薬の耐性について. インフルエンザ[その他の呼吸器感染症]、23(3):19-24, 2022.

6. 高下恵美. 8th ESWI Influenza Conference 参加報告. インフルエンザ[その他の呼吸器感染症]、23(3):52-53, 2022.

7. 高下恵美. OPTIONS for the Control of Influenza XI 参加報告. インフルエンザ[その他の呼吸器感染症]、23(4):56-57, 2022.

8. 高下恵美、河岡義裕. 新型コロナウイルス感染症とインフルエンザは同時流行するか. インフルエンザ[その他の呼吸器感染症]、24(1):23-29, 2023.

9. 渡邉真治、長谷川秀樹．季節性インフルエンザワクチンの株選定．臨床とウイルス、50(5):263-273 , 2022.

10. 渡邉真治、長谷川秀樹．呼吸器系ウイルス感染症のグローバルサーベイランスについて．病原微生物検出情報、43:92-94, 2022.

11. 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．2021/22 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、43:247-252, 2022.

12. 林　愛、菊池風花、新井　智、北本理恵、神谷　元、鈴木　基、渡邉真治、長谷川秀樹、2021 年度インフルエンザ感受性調査・予防接種歴調査実施都道府県．2021 年度感染症流行予測調査におけるインフルエンザ予防接種状況および抗体保有状況．病原微生物検出情報、43:252-255, 2022.

13. 渡邉真治、長谷川秀樹．2021/22 シーズンの世界のインフルエンザの流行状況について. 病原微生物検出情報、43:255-257, 2022.

14. 松山州徳．新型コロナウイルスのウイルス学的特徴, 臨床と微生物　Vol49 No3 2022 5 月 p199-204

15. 松山州徳．日本の感染症: 明らかにされたこと のこされた課題, 菅又 昌実 (編) 南山堂 2022, 10/1

Ⅱ. 学 会 発 表

1．国際学会

1. 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 therapeutic monoclonal antibodies and antiviral drugs against SARS-CoV-2 variants. OPTIONS for the Control of Influenza XI. Belfast, UK, September 2022

2. Hasegawa H. Influenza: mechanisms of vaccine induced and broadly protective adaptive immunity. OPTIONS for the Control of Influenza XI. Belfast, UK, September 2022

3. Takashita E. SARS-CoV-2 resistance to antibodies and

protease inhibitors. isirv Antiviral Group Webinar Series. Web, January 2023

4. Takahashi H, Fujisaki S, Miura H, Hamamoto I, Nakauchi M, Nobusawa E, Hasegawa H. Production of cell-cultured seasonal influenza vaccine viruses with genetic stability and maintained anitigenicity. Options for the Control of Influenza XI, Belfast, UK, September 2022.

5. Nakauchi M, Ino Y, Takahashi H, Yamaoka Y, Nobusawa E, Miyakawa K, Kimura Y, Ryo A, Hasegawa H. Analysis of host factors interacting with nonstructural protein 1 of influenza A virus using proximity-dependent biotin identification. Options for the Control of Influenza XI, Belfast, UK, September 2022.

6. Miyakawa K. Interferon-inducible protein Galectin-9 restricts hepatitis B virus replication through the selective autophagy. The 2nd France-Japan symposium on HIV/AIDS and Infectious Disease Basic Research, Tokyo, November 2022

7. Miyakawa K, Ryo A, Hasegawa H. Rapid detection of SARS-CoV-2 neutralizing immunity, Correlates of Protection for Next Generation Influenza Vaccines: Lessons Learned from the COVID Pandemic, Seattle, USA, March 2023

2．国内学会

1. 高下恵美. COVID-19 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 125 回日本小児科学会学術集会、郡山、2022 年 4 月

2. 川上千春、清水耕平、小澤広規、宇宿秀三、大久保一郎、高下恵美、藤崎誠一郎、岸田典子、中村一哉、渡邉真治．2021/22 シーズンに横浜市で分離した AH3 インフルエンザウイルスの解析．第 35 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、Web、2022 年 7 月

3. 高下恵美. SARS-CoV-2 に対する COVID-19 治療薬の効果について．第 89 回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会、Web、2022 年 10 月

4. 渡邉真治、岸田典子、藤崎誠一郎、中村一哉、白倉雅之、高下恵美、佐藤彩、秋元未来、三浦秀佳、森田博子、永田志保、菅原裕美、長谷川秀樹、インフルエンザ株サーベイランスグループ．2021/22 シーズンにおけるインフルエンザ流行株の性状と 2022/23 シーズンのワクチン株選定について第 69 回日本ウイルス学会学術集会、長崎、2022 年 11 月

5. 高下恵美．新型コロナウイルス感染症治療薬の効果．第 69 回日本ウイルス学会学術集会・第 404 回 ICD 講習会、長崎、2022 年 11 月

6. 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．遺伝的安定性と抗原性を維持した細胞培養季節性インフルエンザワクチン製造株の作製検討．第 69 回日本ウイルス学会学術集会、長崎、2022 年 11 月

7. Shigeyuki Itamura, Seiichiro Fujisaki, Noriko Shimasaki, Itsuki Hamamoto, Hideki Asanuma, Hideki Hasegawa. Analysis of SARS CoV-2 variant escaped from vaccinated human serum. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会、長崎、2022 年 11 月

8. 高橋仁、中内美名、千田修平、藤本貴男、信澤枝里、長谷川秀樹．モノクローナル抗体を用いた細胞培養インフルエンザワクチンの HA 抗原量測定法の検討．第 26 回日本ワクチン学会学術集会、香川、2022 年 11 月

9. 中内美名、高橋仁、信澤枝里、長谷川秀樹．細胞培養インフルエンザワクチンの HA 抗原量測定用試薬の共用化検討．第 26 回日本ワクチン学会学術集会、香川、2022 年 11 月

10. 長谷川秀樹 新型コロナウイルスワクチンの開発．第 21 回日本バイオセーフティ学会学術集会、東京、2022 年 12 月

11. Hinako Ohkusa, Mizuki Uryu, Shinichi Fujihara, Kayoko

Sato, Hideki Asanuma, Makoto Tsuiji. Evaluation of immune response induced by influenza vaccines using the repertoire analysis of variable genes of antibodies. 第 51 回日本免疫学会学術集会、熊本、2022 年 12 月

20. 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薬剤耐性実態調査や、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 4 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目細菌(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(主に 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目細菌、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。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・ベトナムで継続して実施し、収集した菌株の薬剤感受性の測定およびゲノム解析を行った。マレーシアとインドネシアでも同様の取り組みを開始した。七室では当センターにおける収集菌株や外部機関から依頼のあった株のゲノム解読を実施し、本年度は約 18,000 検体の解析を実施した。薬剤耐性菌バンクでは、収集された菌株約 5,000 株を収納し、米国 CDC-FDA AR Isolate Bank からは薬剤耐性菌パネルの追加受け入れを行った(613 株分)。薬剤耐性菌バンクのウェブサイトを新たに開設し、薬剤耐性菌パネルの分与を開始した。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。菅井は 2023 年度発出予定の薬剤耐性(AMR)対策アクションプランの検討を厚労省、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継続的に実施した。

人事では、令和 4 年 4 月 1 日付で Hazim Omar Abdelgalil Khalifa、矢野大和が主任研究官に、左卉、林航が研究員に、5 月 1 日付で糸川健太郎が主任研究官(本務:薬剤耐性研究センター、併任先:昆虫医科学部)に就任した。また令和 5 年 1 月 17 日付で Hazim Omar Abdelgalil Khalifa 主任研究官が退職した。

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、*Enterococcus* spp. 108 株, *Klebsiella oxytoca* 12 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、稲嶺由羽、鈴木里和、菅井基行]

8 医療機関から依頼を受け、以下の薬剤耐性グラム陰性桿菌の解析を実施した(*E. coli* 6 株、*K. pneumoniae* 8 株、*Pseudomonas otitidis* 1 株、*Ralstonia mannitolilytica* 4 株、*Bacteroides fragilis* 1 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。[鹿山鎮男、于連升、林航、内野清香、森谷晃、奥田幹久、菅原庸、菅井基行]

15 医療機関から依頼を受け、以下の菌株の解析を実施した(*S. aureus* 157 株、腸球菌 81 株、*S. suis* 2 株、*C. striatum* 4 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目細菌(CRE)の臨床疫学研究

2017 年以降の感染症発生動向調査 CRE 感染症届出症例分離株を 35 の地方衛生研究所の協力のもと計 3720 株(*Klebsiella aerogenes* 1466 株、*Enterobacter cloacae* complex 1076 株、*Klebsiella pneumoniae* 383 株、*Escherichia coli* 321 株、*Serratia* spp. 178 株 その他の菌種 296 株)収集し、薬剤感受性試験および全ゲノム解析を実施した。

2017 年~2018 年分離株の解析から、2017 年まで年間 1600 例前後であった CRE 感染症届出数が 2018 年以降 2200 例前後に増加した要因として、国内において広く普及している自動細菌検査機器の試薬変更の影響が示唆された。また感染症法における CRE 判定基準のうちイミペネム基準のみを満たしメロペネム基準を満たさない株については、メロペネム基準を満たす株に比べ、カルバペネマーゼ産生菌や多剤耐性菌の割合、分離患者の死亡率が低かった。

[中下愛美、池上千晶(以上、実地疫学研究センター)、松井真理、稲嶺由羽、Aung Min Soe、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. 国内の臨床検体より分離された *Enterobacter cloacae* complex の分子疫学解析

2017 年～2018 年に国内 25 府県から分離された *Enterobacter cloacae* complex 390 株を対象に分子疫学解析を実施した。Average Nucleotide Identity によって *E. asburiae*(105 株)が最も多く同定され、*E. hormaechei*(103 株)、*E. roggenkampii*(74 株)と続いた。ゲノム解析によって得られた MLST の新規アレル 161 配列、新規 ST 型 116 プロファイルを公共データベース PubMLST データベースに登録した。[稲嶺由羽、松井真理、甲斐久美子、村松茂、Aung Min Soe、中下愛美、鈴木里和]

4. 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、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、長崎大学・ベトナム拠点、東京医科歯科大学・ガーナ拠点などと連携し、アジア・アフリカ諸国のヒト・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]

5. 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、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、既存抗菌薬の作用を増強させる抗菌アジュバントとなる化合物の合成と作用機序の解析を行った。また、東北大学大学院薬学研究科および北海道大学大学院薬学研究院との共同研究で、抗菌活性を有する天然物の探索を行った。[鈴木仁人、平林亜希]

6. 野菜・食肉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、市販野菜および食肉由来の *mcr* 遺伝子保有株、それぞれ 2 株と 6 株を全ゲノム解読に供し解析を行った。その結果、これまでに日本で報告がなされていない *mcr-9* 保有コリスチン耐性菌や *mcr-4* 保有株が初めて確認された。 [于連升、鹿山鎮男、菅原庸、菅井基行]

7. 臨床検体、市中下水および食肉処理場排水から分離される薬剤耐性菌の解析

埼玉県立大学、岐阜大学から依頼を受け、1,033 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。また、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、菅井基行]

8. 牛乳房炎由来 *Klebsiella* spp.および *Raoultella* spp.の解析

鳥取大学農学部動物医療センター(柄武志先生)との共同研究にて、平成 24 年度から令和元年度に複数農場の牛乳房炎に由来する *Klebsiella* spp.および *Raoultella* spp.約 680 株

を受け入れた。MALDI-TOF MS による菌種同定を行い、全ての株を対象に NGS 解析を実施中である。この中で ESBL 産生株を含めた薬剤耐性株も同時に検出されており、クローン解析および伝播機序の解明を行う。 [林航、于連升、鹿山鎮男、奥田幹久、森谷晃、内野清香、菅井基行]

9. グラム陽性薬剤耐性菌の研究

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、論文を Microbiology Spectrum に投稿した。

おでき由来 *S. aureus* が産生するヒアルロニダーゼの性状解析について、配列多様性を調査し、論文を Microbiology Spectrum に投稿した。また、2 種類のヒアルロニダーゼ HysA と HysB 産生株の病原性を評価するため、*Akalus* 発光菌を作製した。この発光菌を使ってマウス感染実験による生体イメージング解析を実施するため、動物実験計画書を作成し、承認を得た。

伴侶動物由来 *S. aureus* の薬剤耐性トレンド解析を実施した。動物病院関連検査会社から分与された検体のうち、2016-2021 年に伴侶動物から分離された *S. aureus* 453 株を使用して、全ゲノム解析を行い、ヒト由来の系統クローンの比較解析を実施した。

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、表層タンパク質 SasL を産生する CA-MRSA/J 株の病原性を解析するため、生物発光、または、蛍光菌を作成した。これらの菌株を用いて、マウス感染モデルを構築するため、生体イメージング IVIS を用いた予備検討を実施した。

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。広島における *vanA* 遺伝子陽性 *Enterococcus faecium* ST80 によるアウトブレイクの解析を行った。広島県で、2020 年から 2021 年にかけてバンコマイシン耐性腸球菌によるアウトブレイクが発生した。収集 された 103 株をゲノム解析したところ、93 株が *E. faecium* ST80 であり、2019 年にインドで分離された A10290 株に類似していた。A10290 は、*vanA* 遺伝子陽性プラスミドを保有しており、解析した 103 株 中 100 株(*E. faecalis* 等を含む)が同様のプラスミドを保持していること、接合伝達により他の *Enterococcus* にも伝播することを明らかにした。

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 *pbp* 様遺伝子を見出し、機能解析を解析した。この新規遺伝子は、形質転換株を用いたペプチドグリカン構造解析の結果、D,D-transpeptidase 活性を有し、アンピシリン存在下で penta-tetra dimer の構成割合を増大させ、耐性化していることが明らかとなった。[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

IMP-6 産生 *Klebsiella pneumoniae*32 株に対してそれぞれ殺菌するファージを 29 株単離し、その評価を行なった。29 株のうち *slopekvirus* に分類された 18 のファージは本研究に用いた *K. pneumoniae* 株の 80%以上に感染したことから、広い宿主領域を有することが示唆された。

ファージに対する耐性菌を複数単離し、SNP 解析を行なったところ、*K. pneumoniae* の莢膜合成に関わる遺伝子に変異が濃縮されており、ファージ吸着能力も完全に失われていたことから、一部のファージは宿主の莢膜を認識して吸着することが示唆された。

ファージを複数混合して、ファージ耐性菌の出現を解析したところ、単体のファージと比較して耐性菌の出現を遅らせることができた。

ゲノム解析より、今回単離された全てのファージは薬剤耐性遺伝子や病原性遺伝子を保有しないことが明らかとなり、安全にファージセラピーへ応用できる可能性を有する。[近藤恒平、中野哲志、久恒順三、菅原庸、片岡紀代（感染病理部）、鹿山鎮男、菅井基行、川野光興（中村学園大学）]

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。ベトナム NIHE を訪問し、研究打ち合わせおよび真菌同定に関する打合せを行った。Quyhoa NDH では真菌検査技術に関する研修会を実施した。[名木稔、宮﨑義継（真菌部）]

12. 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の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している。2023 年 3 月時点で、5 医療機関より患者情報送付と静岡衛研への菌株搬入が行われ、PFGE による解析を実施した。[黒須一見、

松井真理、鈴木里和、久恒順三、山岸拓也、菅井基行]

13. 長崎県の妊婦直腸スワブ、広島県の市中下水および河川水から分離された薬剤耐性菌の解析

長崎県の妊婦直腸スワブ、広島県の市中下水および河川水を収集し、薬剤耐性菌 483 株を分離した。すべての菌株は、MALDI-TOF MS による菌種同定を行った。また、一部の菌株は、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実施した。[于連升、鹿山鎭男、菅原庸、久恒順三、黒木香澄、森谷晃、内野清香、菅井基行]

14. 第一三共株式会社より譲渡頂いた血液、膣分泌物由来大腸菌および喀痰、中間尿、膿、無菌材料由来 *K. pneumoniae* の解析

過去の分離株との比較解析を行うため、第一三共株式会社により譲渡された菌株の中から、1994 年～2010 年血液、膣分泌物由来の大腸菌 762 株、中間尿、膿、無菌材料由来 *K. pneumoniae* 363 株を抽出した。再確認のため、すべての菌株は、MALDI-TOF MS による菌種同定を行った。また、ST や保有する薬剤耐性遺伝子のパターンなどを比較するため、ゲノム解析を実施している。[于連升、林航、鹿山鎭男、菅原庸、森谷晃、内野清香、奥田幹久、菅井基行]

15. 本邦小児から検出されるβ-ラクタム系抗菌薬耐性肺炎球菌に関する研究

結合型肺炎球菌の定期接種化後、メロペネム耐性肺炎球菌の増加が問題となっている。本研究では 2012-2017 年にかけて行われた全国小児肺炎球菌感染症サーベイランス研究にて収集された約 1300 株の全ゲノムデータを取得し、上記耐性菌のゲノム解析を行った。本邦で検出される多剤β-ラクタム耐性肺炎球菌の約 7 割は同一の PBP1A 配列を保有しており、同一の PBP1A 型が肺炎球菌の異なるクローン間で水平伝播している可能性が示唆された。 [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）]

16. 世界で流行している多剤耐性肺炎球菌 35B-CC558 に関する分子疫学解析

13 価結合型肺炎球菌の定期接種化後、メロペネム、セフォタキシム、ペニシリンに耐性を示す 35B-CC558 クローンが各国で流行している。本研究では本邦で検出された莢膜型 35B/D 株（n=87）の全ゲノム情報を用いて同クローン株を詳細に解析した。その結果、同クローンが頻回に海外から日本に流入していることが判明した。この事は同クローンの伝播能力の高さを示している。また、世界的にまだ比較的検出頻度の低い 35D 肺炎球菌が本邦でも散見されることを明らかにした。系統解析により、同莢膜型は基本的には散発的に発生し、一部クローン拡散している可能性が示唆された。[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）]

17. B 群連鎖球菌ナショナル・サーベイランス

妊婦 GBS ワクチンの導入を見据え、小児、妊婦、高齢者から侵襲性/保菌 GBS 菌株およびそれらの患者情報を収集し、菌株全ゲノム情報と患者情報を統合したサーベイランス研究を計画し、体制の構築を行った。妊婦保菌 GBS サーベイランス研究では、体制構築後、長崎県下の 10 医療機関の協力のもと、133 名の妊婦膣・直腸スワブから GBS の検出を試みた。また検出された GBS については全ゲノム解析を行った。GBS 保菌率は 18.8％であった。また LVFX、CLDM 耐性率がそれぞれ 24%、32%であった。小児および妊婦以外の高齢者領域においては、それぞれ侵襲性 GBS 感染症サーベイランスの体制構築を行った。令和 5 年度には妊婦領域についてはサーベイランスを他都道府県に展開していく予定である。小児領域、高齢者領域についてはサンプリングを開始予定である。[中野哲志、保阪由美子、鹿山鎭男、于連升、林航、矢原耕史、安齋栄子、川上小夜子、瀧世志江、森谷晃、奥田幹久、内野清香、菅井基行]

18. インドネシアにおけるヒトおよびニワトリ由来 ESBL 産生大腸菌の解析

インドネシア・マタラム大学から研究者を客員研究員として受け入れ、インドネシア・ロンボク島における薬剤耐性菌の拡散状況をワンヘルスの観点から把握することを目的として、当地で分離されたヒトおよびニワトリから分離された大腸菌約 200 株のゲノム解析を行った。その結果、ESBL 産生大腸菌について、ヒトとトリ由来で共通して見いだされる MLST 型が 6 つ見出された。また、$bla_{\text{CTX-M-55}}$ を搭載する特定のプラスミドが遺伝子型の異なる大腸菌で見いだされたことから、このプラスミドの拡散が主な ESBL 遺伝子獲得機序であることが示唆された。[Eustachius Hagni Wardoyo（マタラム大学）、菅原庸、左卉、Elahi Shaheem、荒井千夏、中野哲志、菅井基行]

Ⅱ. 院内感染に関する研究

1. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行が薬剤耐性対策に与えた影響の評価

感染症法の薬剤耐性菌感染症届出患者数およびその特性を COVID-19 流行前と流行中を比較するとともに、

COVID-19 の流行が薬剤耐性菌対策に与えた影響を調査するため保健所への質問紙調査を行った。

バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症は COVID-19 流行下で明らかに増加し、CRE やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌、ペニシリン耐性肺炎球菌感染症は実数としては減少していたが、COVID-19 流行中の入院外来患者数の減少を調整した場合、いずれも増加傾向にあったと考えられた。質問紙調査から、医療法第 25 条の規定に基づく立ち入り検査の実施率が、COVID-19 流行前の 94%が、流行中には 27%へと低下し、薬剤耐性菌対策が滞った可能性が示唆された。[髙橋賢亮、島田智恵（以上、実地疫学研究センター）松井真理、鈴木里和]

2. 血液検体由来 *Bacillus cereus* の疫学解析

血流感染症患者由来 *B. cereus* 株の MLST 解析を実施したところ、その約 40%が ST365-complex に属し、かつ国内の異なる地域の医療機関より散発的に分離されていた。日本国内でのハイリスククローンと考えられる ST1420 と ST365 complex はいずれも *B. anthracis* に近縁とされる clade1 の CereusIII に属していた。*B. cereus* 血流感染症の院内感染事例の報告は海外に比べ日本からが多く、我が国特有 *B. cereus* 系統株が国内に広く存在し、血流感染を引き起こしている可能性が示唆された。臨床経過の収集から *B. cereus* の血流感染症は採血時の汚染との鑑別が困難な症例から、数日で死に至る転帰となる劇症型の症例に分かれ、この劇症型血流感染症と ST365-complex との関与が示唆された。[小林彩香、鈴木里和]

3. 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自治体支援に入った事例に関し、感染性、感染源、感染経路、リスク因子等を検討し、報告した。

- オミクロン株のエアロゾル感染の可能性
- 医療現場での感染伝播リスクの評価

また、徳島県と沖縄県において高齢者施設の COVID-19 流行状況と感染対策実施状況を質問紙調査で調べた。徳島県では 2022 年 11 月に県内 315 施設に配布し 12 月に 140 施設（44%）で回収、沖縄県では 2023 年 2 月に県内 758 施設に配布し、3 月終わり時点で 40 施設（5%）から回収できた。多くの施設でマスク着用や換気は実践されていたが、手指衛生に関しては、必ずしも適切な薬剤による適切な方法で手洗いが行われておらず、研修などによる手指衛生の更なる推進が SARS-CoV-2 罹患リスク低減のために重要であると考えられた。[黒須一見、山岸拓也、（以下、実地疫学研究センター）池上千晶、島田智恵、（以下、実地疫学専門家養成コース FETP）小林美保、伊東花江、原國政直]

4. バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）の院内感染対策についての研究

大阪南部の病院における VRE アウトブレイク事例を基にして、個室隔離と職員専従化のリスクを評価し、それぞれ周囲の患者の VRE 獲得リスク低減があることを示した。[山岸拓也、柿本健作（大阪健康安全基盤研究所）]

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

抗生物質の力価測定法のうち、微生物学的試験法はばらつきが大きく、その要因の一つとして、薬液の注入順がある。複数の品目で日本薬局方（日局）記載の範囲内で条件を変えて検討したところ、注入順および測定枚数により、最大で 10.4%の差異が生じ、医薬品の品質管理上問題となりうると考えられた。また、欧州薬局方と米国薬局方では微生物学的試験法の測定値の統計的処理方法および許容されるばらつきに関しての記載があるが、日局では記載がなく、合わせて検討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]

Ⅳ. サーベイランスデータを用いた研究

1. 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、MRSA 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 感染症と MSSA 感染症、および MRSA 感染症と MRSA 保菌の間で、院内死亡率に統計学的有意差は認められなかった。一方、入院日数および医療費に対する MRSA 感染症の MSSA 感染症と比較した調整後の効果は、1.2 倍および 1.7 倍であった。保菌と比較した MRSA 感染症の調整後の効果は、1.4 倍、1.5 倍であった。交絡因子については、MRSA 感染症と MSSA 感染症、MRSA 感染症と MRSA 保菌を比較した重回帰分析において、透析が一貫して同定され、調整された。MRSA 感染症は、MSSA 感染症および MRSA 保菌と比較して、入院日数の延長および医療費の増加と関連していた。さらに、透析は入院日数および医療費の増加に寄与する共通の因子として同定された。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]

2. 全国診療所の細菌検査(外注)データの集計

全国診療所の細菌検査を請け負っている民間会社からのデータと JANIS データを使って血液検体から最も多く分離された大腸菌についての薬剤感受性パターンと AMR 臨床リファレンスセンターから公表されている抗菌薬使用データを用いて診療所と病院間の比較を行った。経口抗菌薬は第三世代セファロスポリン系とフルオロキノロン系の使用が少なくとも 3 倍以上診療所の方が病院より多く、二つの抗菌薬に共に耐性である血液由来の大腸菌の感受性が診療所の方が病院より 5.6%高くなっていることから、薬剤耐性菌の出現に抗菌薬使用が寄与している可能性が高いと考えられた。[保阪由美子、矢原耕史、梶原俊毅、平林亜希、川上小夜子、菅井基行]

3. JANIS 検査部門データを用いた薬剤耐性真菌に関する研究

血流感染症を起こす *Candida* 属の 2010 年から 2019 年までの動向と薬剤感受性の推移を JANIS 検査部門データを用い明らかにした。種の割合は 10 年を通じて変化はほぼなく、地域の偏りでは *C. tropicalis* が北海道と比較し沖縄に多かった。発症率はすべての菌種で低下傾向であった。Azole に対する薬剤感受性は *C. tropicalis* で低く、17.8%がフルコナゾール耐性で 13.5%がボリコナゾール耐性であった。MCFG に対する感受性は *C. glabrata* で低く、8.0%が耐性であった。アンフォテリシン B に対する感受性は *C. krusei* で低かったが、年次により大きく異なっていた。[梶原俊毅、矢原耕史、名木稔、北村徳一、平林亜希、保阪由美子、菅井基行、(以下真菌部) 阿部雅弘、宮崎義継]

4. 高齢者施設における口腔内および腸内の薬剤耐性遺伝子の総体と細菌叢に関する研究

JANIS などのサーベイランスの対象に含まれず、薬剤耐性の実態把握の及んでいない高齢者施設を対象に、入所者の口腔と腸内(便)からサンプルを得た。収集サンプルを ESBL 培地で培養し、口腔の 22%、便の 52%で耐性菌が分離され、先行研究(次項目 5)での分離割合結果との合致を確認した。収集サンプルについてメタゲノム解析を行い、口腔由来と便由来サンプルそれぞれで、過去半年の抗菌薬投与歴の有無による二群比較を行った。その結果、サンプル内相対量が変動した分類群(口腔:1 属、便:16 属)、薬剤耐性遺伝子(口腔:検出なし、便:29)を検出した。抗菌薬投与歴有り群で相対量が増加している薬剤耐性遺伝子には、排出ポンプ関連遺伝子が有意に高頻度に含まれていた。また、入所者の臨床情報と抗菌薬投与歴との関連について解析を行った。[矢原耕史、北村徳一、梶原俊毅、平林亜希、矢野大和、若井智世、安斎栄子、菅井基行]

5. 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の研究成果を国際誌に出版し、環境感染学会で発表した。[梶原俊毅、矢原耕史、北村徳一、菅井基行]

6. 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おり、2022 年には4つの working group 内での連携と政策推進を目的としてホームページを開設し、参加国に公開されている。AMR サーベイランスの構築と強化を目的とした working group1においては WHONET(WHO 認定の微生物データ収集ツール)を導入している国が大半を占めていることから WHONET ファイルと ASIARS-Net を組み合わせた使用法による AMR サーベイランスの改善に重点を置き、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のネットワークを利用し ASIARS-Net の trial への参加を呼び掛けえ ASIARS-Net 普及を図っている。インドネシアでは 2022 の G20Bali サミットでのゲストスピーカーとして ASIARS-Net の紹介を行うと共に[菅井基行]、East Jawa 地域の Dr. Suetomo 病院との 2019 年の MOA 締結後 COVID-19 後止まっていた交流を 2023 年 2 月の訪問後より再開し WHONET ファイルを利用した ASIARS-Net 活用を進めることとなった。Malaysia MOH ともオンライン会議を行い、WHONET ファイルを基にした ASIARS-Net 活用を模索している。[矢原耕史、保阪由美子、菅井基行]

ベトナムにおいての 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し、12 月に WHONET advanced training course に招聘を受け ASIARS-Net の introduction を行う一方、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 の紹介を行った。ベトナムの 10 病院にて住友ファーマが行っている AMR 研究で収集された薬剤感受性データを ASIARS-

Net を活用して参加病院の AMR 対策に貢献するプロジェクトを住友ファーマと共に開始した。103 軍病院とのネットワークを活かして、ASIARS-Net training course 及び ASIARS-Net trial を軍病院で行う事を計画している。[矢原耕史、保阪由美子、Le Nhat Minh]

2023 年 3 月の 4th Meeting of WHO CC AMR Network (Buenos Aires, Argentina)に参加し、ASIARS-Net についての紹介、国際貢献についての discussion、及び情報交流を行った [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

内視鏡使用が消化器手術において手術部位感染症(SSI)に及ぼす影響を JANIS SSI 部門データを用いて明らかにした。虫垂、胆嚢、小腸、大腸、直腸手術における SSI 率は 2009 年の 11.8%から 2019 年の 8.1%まで減少した。その期間、内視鏡手術はそれぞれ、58%、15%、15%、32%、48%増加した。開腹手術の SSI 率はそれぞれ 6.6%、7.4%、15%、15.5%、18.8%であり、内視鏡手術の SSI 率はそれぞれ 4.2%、1.9%、8%、7.3%、11.3%と開腹手術と比較し、低値であった。内視鏡手術の普及が消化器手術の SSI 率の低下に寄与していた。 [梶原俊毅、矢原耕史、平林亜希、保阪由美子、北村徳一、菅井基行]

WHONET 開発チームと ASIARS-Net チームとの長年の連携を生かした“Development of improved automated detection of outbreaks of antimicrobial-resistant bacteria in Japan”が令和 4－5 年度の日米医学協力計画研究として採択され、WHONET 開発者の Dr. John Stelling、同僚の Dr. Meghan Baker 等と共に JANIS データを基に WHONET に実装された SaTScan という空間時間的クラスター解析ソフトを利用して VRE や CRE のクラスター探知の framework 開発を行っている。[保阪由美子、平林亜希、矢原耕史]

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 73 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、関連資料を含む自己学習用資料 DVD とともに送付した。[松井真理、村松茂、甲斐久美子、稲嶺由羽、Aung Min Soe、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目細菌（CRE）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目細菌のうち、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 2021 年検体採取分の試験検査結果について、患者報告に対する病原体報告率が 20%以下の自治体に検査実施状況等を問い合わせたのち、1,441 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. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）病原体サーベイランス実施状況の評価

CRE 病原体サーベイランス報告数を CRE 感染症届出患者数で除した報告率は、2017 年 52%、2018 年 74%、2019 年 77%と増加してきたが、2020 年は 71%に低下し、2021 年も 70%と 2019 年の水準には戻っていない。47 都道府県のうち、16 都府県では 2019 年に比べて 2021 年の報告率が 10%以上低いままであった。また、報告率が 50%未満の都道府県数は、2019 年 4、2020 年 7、2021 年 8 となった。COVID-19 対応があった 2020 年及び 2021 年でも、全国の報告率は約 70%が維持されていたが、一部自治体では CRE 病原体サーベイランスの実施が中断もしくは部分的な実施のみとなっていると考えられ、COVID-19 流行を機に実施困難となっている自治体への働きかけおよび支援が必要と考えられた。[松井真理、鈴木里和]

3. 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。2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日の期間の計 36 回の会議で、269 事例のリスク評価を行い、うち 87 事例（32%）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。269 事例のうち、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌は 92 事例（34%）、VRE は 103 事例（38%）であった。[松井真理、鈴木里和、保阪由美子、黒須一見、山岸拓也、菅井基行、（以下感染症疫学センター）笠松亜由、高橋琢理、有馬雄三、（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）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、伊東花江、大竹正悟、越湖允也、皐月由香、酢谷奈津、宮﨑彩子、千葉紘子、大沼恵、桝谷真貴、原國政直、高良武俊]

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）」および「カンジダ属菌の薬剤耐性と病原性に関する研究（JARBS-Candida）」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のデータを統合解析し、成果を論文にまとめ、国際誌に投稿した。さらに 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。一方、JANIS とリンクした菌株収集とゲノム解読に基づくサーベイランスを今後も持続的に発展させることを目指し、菌株データのアップロードと還元データのダウンロードの可能な web システムの構築と、菌株データ入力を簡略化し JANIS データベースと連携して効率化した Excel シートの開発、収集対象の菌種を見直した上で対象とする全菌株をゲノム解読できる体制の構築を行い、次期の JARBS を開始するための準備を進めた。「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、580 株のゲノムデータと臨床データとの統合解析をまとめ、論文投稿に向けて準備を進めた。「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の 61 医療機関から 497 名の患者から採取された皮膚または鼻腔スワブ検体を収集し、分離された *S. aureus* 659 株の薬剤感受性試験を実施した。「カンジダ属菌の薬剤耐性と病原性に関する研究（JARBS-Candida）」では、血液分離カンジダ属菌を 353 株収集し、rRNA 遺伝子配列決定による菌種同定と薬剤感受性試験を実施した。[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、Elahi Shaheem、左卉、荒井千夏、中野哲志、近藤恒平、名木稔、白井玲（真菌部）、大中道麻紀子（真菌部）、菅井基行]

Ⅲ. 薬剤耐性菌バンク

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約 500 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。薬剤耐性菌バンクのウェブサイト（https://jarbb.jp/）を公開し、大学や製薬企業に対して薬剤耐性菌パネルの分譲を開始した。分与実績は 8 件である。また、当バンクにて標準株を管理している SCC*mec* 陽性黄色ブドウ球菌に関するウェブサイトも公開した（IWG-SCC, https://www.sccmec.org/index.php/en/）。[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ヒト由来株を 2,518 株、動物由来株を 331 株、環境由来株を 2,738 株保存した。[于連升、鹿山鎭男、菅原庸、久恒順三、黒木香澄、森谷晃、内野清香、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 indicator として用いた WHO サーベイランス Tricycle Surveillance のプロトコルを参考にして、日本国内では、ヒト血液由来株として広島大学病院 2021 年血液由来大腸菌を 102 株収集し、妊婦直腸スワブから 767 株を分離した。また、食鳥盲腸由来大腸菌 193 株の DNA サンプルを収集し、環境由来の検体として広島県の下水と河川水、埼玉県の下水を継続して収集し、2023 年 3 月までに大腸菌を 1,274 株分離した。また、国際比較のためにベトナムで食鳥盲腸から分離された大腸菌 331 株、水環境から分離された大腸菌 95 株を輸入した。すべての菌株を MALDI-TOF MS による菌種同定を実施した。うち 1,542 株のショートリード NGS 解析、584 株の薬剤感受性試験を行った。さらに、2022 年度より新たにマレーシアの Institute for Medical Research Ministry of Health Malaysia およびインドネシアの Universitas Airlangga, University of Mataram と MOA を締結し、三輪車サーベイランスの試行を開始した。

[于連升、Hazim Khalifa、林航、鹿山鎭男、菅原庸、矢原耕史、森谷晃、内野清香、菅井基行]

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、サブロット更新を行った。

（1）ロット更新(5 品目):ピロールニトリン標準品、ゲンタマイシン硫酸塩標準品、テイコプラニン標準品、アルベカシン硫酸塩標準品、アムホテリシンB標準品

（2）サブロット更新:スペクチノマイシン塩酸塩標準品、セフポドキシムプロキセチル標準品、ラタモキセフアンモニウム標準品

[松井真理、加藤はる、吉村由美子、稲嶺由羽、近田俊文、鈴木里和、菅井基行]

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（バンコマイシン塩酸塩）実施した。

[松井真理、加藤はる、吉村由美子、稲嶺由羽、近田俊文、鈴木里和]

3. 後発医薬品品質確保対策事業関連

令和 4 (2022)年度医薬品等一斉監視指導後発医薬品品質確保対策指定品目のうち国立感染症研究所担当分として、注射用セフメタゾールナトリウム 9 ロット、注射用アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム9ロット、セフジニルカプセル 10 ロット、セフジトレンピボキシル錠 5 ロット、セフジトレンピボキシル細粒 4 ロット(以上、試験担当真菌部)、注射用ホスホマイシンナトリウム10ロットについて試験を実施した。[松井真理、加藤はる、吉村由美子、稲嶺由羽、近田俊文、鈴木里和]

4. 日本薬局方抗生物質標準品製造交付業務一部移管

日本薬局方抗生物質標準品のうち、5 品目(アミカシン硫酸塩、クリンダマイシンリン酸エステル、セファクロル、セファレキシン、ドキソルビシン塩酸塩)について、令和4(2022)年12月 12 日厚生労働省告示第 355 号の第十八改正日本薬局方第一追補にて、製造及び交付業務を一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団に移管した。[近田俊文、松井真理、加藤はる、吉村由美子、稲嶺由羽、鈴木里和]

国際協力関係業務

Ⅰ. WHO 関連

WPRO 主催、カンボジア国の主要な医療機関の医療従事者と公衆衛生担当者を対象にした AMR Outbreak 対応とリスク評価に関する Workshop(令和 5 年 2 月 13～14 日現地開催)に講師として参加した。[黒須一見、山岸拓也、中下愛実(実地疫学研究センター)]

Ⅱ. 研修生受け入れ事業

Universitas Mataram(インドネシア)より Dr. Eustachius Hagni Wardoyo 氏を受け入れ技術研修を行った。(令和 4 年 7 月～令和 5 年 3 月)。

Ⅲ. その他

1. Indonesian G20 Presidency, AMR Side Event(令和 4 年 6 月 29 日オンライン開催)において、「ASIARSNET: a new initiative in AMR regional surveillance network in Asia」について発表した。[菅井基行]

2. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim(令和 5 年 3 月 7 日現地開催)において、「Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance of antimicrobial resistance」について発表した。[菅井基行]

3. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim(令和 5 年 3 月 9 日現地開催)において、「Impact of COVID-19 on AMR from One Health perscpective in Japan」について発表した。[菅井基行]

4. 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 2022 にまとめた。[黒須一見、山岸拓也]

5. 薬剤耐性(AMR)に関するアジア太平洋ワンヘルス・イニシアチブ(ASPIRE)に関連した研究

1) Tokyo AMR One-Health Conference(令和 5 年 2 月 17 日オンライン開催)において、Working Group 1 と 2 に参加し、座長(WG1 菅井、WG2 山岸)を務めるとともに、ASPIRE の取り組みについて発表した。[矢原耕史、保阪由美子、鹿山鎭男、于連升、Hazim Khalifa, 黒須一見、山岸拓也、菅井基行]

2) アジア太平洋地域の 9 カ国を招聘し、2022 年 11 月 28－29 日に戸山サンライズにてワークショップ(WS)を開催した。本 WS では、各国で医療機関における薬剤耐性菌アウトブレイク事例に対する対応支援に対するリスクの評価の仕方と対応の在り方を議論し、ガイダンスドキュメント案を作成した。[黒須一見、山岸拓也、中下愛実(実地疫学研究センター、以下同じ)、福住宗久、池上千晶、島田智恵、塚田敬子(実地疫学専門家養成コース FETP、以下同じ)、大森俊、田畑早季子、千葉紘子、宮﨑彩子、伊東花江、大竹正悟、桝谷真貴]

3) ベトナム北部、ハノイ市、バクニン市の水環境における CTX 耐性大腸菌のスクリーニング調査、ベトナム全土の下水処理場流入・処理水中の CTX 耐性大腸菌の調査、食鳥盲腸における CTX 耐性大腸菌の調査、および陸軍病院 103 における血液培養から分離された過去の細菌の分析を実施した。[林航、保阪由美子、Le Nhat Minh、于連升、鹿山鎭男、菅井基行]

4) ヒト、食品、環境の各分野において耐性菌調査を実施するにあたりマレーシアとオンライン会議を行った。[林航、于連升、鹿山鎭男]

5) 三輪車サーベイランスのための協議と準備にあたり、インドネシアからサンプル収集が開始された。[林航、Hazim Kha

lifa、于連升、鹿山鎭男、菅井基行]

研修業務

1. 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令和 4 年 10 月 5 日～6 日に実施した。受講者は、Web 参加 44 施設 56 名、現地参加 1 施設 1 名、Web 聴講 37 施設 64 名の計 64 施設 121 名であった。[松井真理、甲斐久美子、村松茂、Aung Min Soe、稲嶺由羽、鈴木里和]

2. 薬剤耐性菌に関する研修資料、作業手順動画、作業手順書などの関連資料をまとめた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 73 施設に配布した。[松井真理、稲嶺由羽、甲斐久美子、村松茂、鈴木里和]

3. 地方衛生研究所等の薬剤耐性菌検査担当者向け研修体制に関する検討
10 月の研修受講者及び講師を対象にアンケートを依頼し、93 名（対象者の 74%）より回答を得た。今後希望する研修体制は、ハイブリッド開催 38%、現地開催 34%、残る 27%はどちらともいえないと回答し、両体制を併用するなどの工夫が必要と考えられた。薬剤耐性菌の NGS 解析に関する研修が今後開催されれば、78%が参加希望と回答した。「自施設に NGS があり使用経験あり」が 20%、「自施設に NGS があるが使用経験なし」が 60%であり、回答者の 80%は自施設に NGS 装置が導入されていた。NGS 使用経験者の解読病原体はウイルスが主で、薬剤耐性菌は 7 名（回答者の 8%）であった。薬剤耐性菌の NGS 解析に関する研修プログラムの検討が必要であると考えられた。[松井真理、鈴木里和]

4. 国立国際医療研究センター国立感染症研究所共催．第 10 回医療疫学講習会（7 月 3 日オンライン開催）において、「薬剤耐性菌に関するアウトブレイク調査基本ステップ及びケーススタディ」について発表した。[山岸拓也、中下愛実（実地疫学研究センター）]

5. 横浜市医師会主催、第 569 回「医学研修の日」講演会（7 月 19 日オンライン開催）において、「新型コロナウイルス感染症の動向と今後の感染対策」について発表した。[山岸拓也]

6. 国立保健医療科学院主催、令和 4 年度感染症集団発生対策研修（9 月 6 日オンライン開催）において、「アウトブレイクにおける実地疫学調査の ABC」について発表した。[山岸拓也]

7. 北海道保健福祉部感染症対策局感染症対策課・北海道立衛生研究所感染症センター・国立感染症研究所実地疫学研究センター共催、令和 4 年度感染症危機管理対応力向上研修を 10 月 3 日、17 日、24 日にオンラインで実施した。[山岸拓也]

8. 東京都病院協会主催、東京都院内感染対策推進事業全体講習会（11 月 7 日オンライン開催）において、「COVID-19 を含む感染症対策と感染症危機管理」について発表した。[山岸拓也]

9. 国立保健医療科学院令和 4 年度医師卒後臨床研修（11 月 10 日現地開催）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]

10.国立病院機構病院主催、院内感染対策講習会（11 月 23 日オンライン開催）において、「アウトブレイク時の対応」について発表した。[黒須一見]

11.国立感染症研究所主催、令和 4 年度 IHEAT 研修（令 9 月 27 日～30 日、10 月 18 日～21 日、11 月 29 日～12 月 2 日オンライン開催）において、「実地疫学調査の事例」について発表した。[山岸拓也、黒須一見]

12. 日本病院会主催、2022 年度感染対策担当者のためのセミナー（令和 5 年 1 月 14 日オンライン開催）において、「アウトブレイクの実地調査と疫学」について発表した。[山岸拓也]

13. 東京都ナースプラザ（東京都看護協会）（令和 4 年 7 月、10 月、令和 5 年 1 月オンライン開催）において、「施設における感染対策」について研修を実施した。[黒須一見]

14. 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生課．令和 4 年度生活衛生関係技術担当者研修会（令和 5 年 2 月 4 日オンライン開催）において、「旅館及び公衆浴場における伝染性の疾病の範囲の設定のための研究について」発表した。[山岸拓也]

15. 厚生労働省．「院内感染対策講習会事業」に係る講習会（令和 4 年 9 月～令和 5 年 3 月オンライン開催）「③医療機関におけるアウトブレイクの発生時に必要な支援」について研修を実施した。[黒須一見]

16. マレーシア ペラ州およびクアラルンプールの Institute for Medical Research、NIH において、検体採取の基準検討および実施、ESBL 産生大腸菌の分離方法、菌株のストック方法などに関する研修を令和 4 年 12 月 3 日～11 日に実施した。 [林 航、Hazim Khalifa、鹿山鎭男、于連升、菅井基行]

17. インドネシア スラバヤのアイルランガ大学において、検体採取の基準検討および実施、ESBL 産生大腸菌の分離方法、菌株のストック方法などに関する研修を令和 5 年 2 月 19 日～22 日に実施した。 [于連升、林 航、Hazim Khalifa、鹿山鎭男、菅井基行]

その他

Ⅰ. 感染症等についての対応

1. 薬剤耐性菌・医療関連感染アウトブレイク事例対応支援

下記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支援等を実施した。

- 山形県 VRE 事例
- 大分県 VRE 事例
- 大阪府 VRE 事例
- 神奈川県 MRSA 事例
- 香川県 MDRA 事例
- 静岡県 VRE 事例 4 事例

[黒須一見、山岸拓也、松井真理、鈴木里和、保阪由美子、菅井基行、（以下実地疫学研究センター）中下愛実、小林美保、高橋賢亮、井上英耶、越湖允也、皐月由香、大沼恵、宮﨑彩子、酢谷奈津、千葉紘子、桝谷真貴、大竹正悟、伊東花江]

2. 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 2 自治体から依頼を受けて、本庁や保健所の対応支援を行った。[黒須一見、山岸拓也]

II. 国のガイドライン、ガイダンス、マニュアルの作成

厚生労働省・経済産業省．「新型コロナウイルス感染症により亡くなられた方及びその疑いがある方の処置、搬送、葬儀、火葬等に関するガイドライン」の改定を行った（第 2 版 2023 年 1 月 6 日、第 3 版 2023 年 3 月 3 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委員、神奈川県感染症対策連携協議会委員、茨城県感染症対策委員会、茨城県感染症対策連携協議会、茨城県感染症対策委員会感染症発生動向調査部会委員、東京都 iCDC 感染症対策支援チーム委員、山形県庄内 AMR ネットワーク会議委員として助言を行った。[山岸拓也]

2. 以下の自治体に対し、薬剤耐性菌・医療関連感染・コロナ対策についての感染対策に関する講演会・報告会を実施

- 茨城県 2022 年 5 月 13 日、11 月 22 日
- 北海道 2022 年 6 月 8 日
- 武蔵村山市 2022 年 8 月 20 日
- 静岡市 2022 年 9 月 14 日
- 徳島県 2022 年 12 月 12 日
- 群馬県 2023 年 2 月 1 日
- 静岡県 2023 年 3 月 9 日 [山岸拓也、黒須一見]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Takeuchi D, Kerdsin A, Akeda Y, Sugawara Y, Sakamoto N, Matsumoto Y, Motooka D, Ishihara T, Nishi I, Laolerd W, Santanirand P, Yamamoto N, Tomono K, Hamada S. Nationwide surveillance in Thailand revealed genotype-dependent dissemination of carbapenem-resistant *Enterobacterales*. Microb Genom. 2022 Apr;8(4):000797.

2) Kato H, Seki K, Maeda Y, Noda Y, Iinuma Y, Kitaoka M, Kiso K, Koshida R, Kurosu H, Yamagishi T, Shimada T, Suzuki M, Sunagawa T. Rapid response to a coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in a psychiatry hospital-Kanazawa City, Japan, March to April 2020. Antimicrob Steward Healthc Epidemiol. 2022 Apr 12;2(1):e57.

3) Yoshida M, Fukano H, Suzuki M, Hoshino Y. Complete genome sequence of *Mycobacterium fortuitum* subsp. *fortuitum* JCM 6387T, a type strain of human pathogenic mycobacteria showing inducible macrolide resistance. Microbiol Resour Announc. 2022 Apr 21;11(4):e0006022.

4) Kamishima T, Suzuki M, Narita K, Koseki Y, Nonaka T, Nakatsuji H, Hattori H, Kasai H. Total synthesis and antimicrobial evaluation of (+)-hygrophorone B^{12} and its analogues. Sci Rep. 2022 May 6;12(1):7471.

5) Nomoto R, Ishida-Kuroki K, Tohya M, Nakagawa I, Sekizaki T. Complete Genome Sequences of Three

Streptococcus ruminantium Strains Obtained from Endocarditis Lesions of Cattle in Japan. Microbiol Resour Announc. 2022 May 19;11(5):e0124821.

6) Koide S, Nagano Y, Takizawa S, Sakaguchi K, Soga E, Hayashi W, Tanabe M, Denda T, Kimura K, Arakawa Y, Nagano N. Genomic Traits Associated with Virulence and Antimicrobial Resistance of Invasive Group B *Streptococcus* Isolates with Reduced Penicillin Susceptibility from Elderly Adults. Microbiol Spectr. 2022 Jun;10(3):e0056822.

7) Kayama S, Yu L, Kawakami S, Yahara K, Hisatsune J, Yamamoto M, Yamamoto K, Kiyosuke M, Kibe Y, Shimono N, Sugai M. Emergence of bla$_{NDM-5}$-carrying *Klebsiella aerogenes* in Japan. Microbiol Spectr. 2022 Jun 29;10(3):e0222221.

8) Nguyen PTL, Tran HTM, Tran HA, Pham TD, Luong TM, Nguyen TH, Nguyen LTP, Nguyen TTT, Hoang HTA, Nguyen C, Tran DN, Dang AD, Suzuki M, Le TV, Bañuls AL, Choisy M, Van Doorn RH, Tran HH. Carriage of Plasmid-Mediated Colistin Resistance-1-Positive *Escherichia coli* in Humans, Animals, and Environment on Farms in Vietnam. Am J Trop Med Hyg. 2022 Jun 13;107(1):65–71.

9) Ishikawa K, Uehara Y, Mori N, Mikami Y, Tokioka S, Kobayashi D, Goke H, Inukai T, Sakurai A, Doi Y, Kawakami S, Kayama S, Sugai M, Nakamura S. *In vitro* activity and clinical efficacy of faropenem against third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents and Chemother. 2022 Jun 21;66(6):e0012522.

10) Saito N, Kitazawa J, Horiuchi H, Yamamoto T, Kimura M, Inoue F, Matsui M, Minakawa S, Itoga M, Tsuchiya J, Suzuki S, Hisatsune J, Gu Y, Sugai M, Kayaba H. Interhospital transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Aomori, Japan. Antimicrob Resist Infect Control. 2022 Jul 23;11(1):99.

11) Ohishi T, Yamagishi T, Kurosu H, Kato H, Takayama Y, Anan H, Kunishima H. SARS-CoV-2 Delta AY.1 Variant Cluster in an Accommodation Facility for COVID-19: Cluster Report. Int J Environ Res Public Health. 2022 Jul 28;19(15):9270.

12) Hara Y, Iguchi M, Tetsuka N, Morioka H, Hirabayashi A, Suzuki M, Tomita Y, Oka K, and Yagi T. ＜Editors' Choice＞ Multicenter survey for carbapenemase-producing Enterobacterales in central Japan. Nagoya J Med Sci. 2022 Aug;84(3): 630-639.

13) Iwamoto R, Yamaguchi K, Arakawa C, Ando H, Haramoto E, Setsukinai KI, Katayama K, Yamagishi T, Sorano S, Murakami M, Kyuwa S, Kobayashi H, Okabe S, Imoto S, Kitajima M. The detectability and removal efficiency of SARS-CoV-2 in a large-scale septic tank of a COVID-19 quarantine facility in Japan. Sci Total Environ. 2022 Aug 6;849:157869.

14) Abe R, Akeda Y, Takeuchi D, Sakamoto N, Sugawara Y, Yamamoto N, Kerdsin A, Matsumoto Y, Motooka D, Leolerd W, Santanirand P, Suzuki M, Shibayama K, Tomono K, Iida T, Hamada S. Clonal dissemination of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST16 co-producing NDM-1 and OXA-232 in Thailand. JAC Antimicrob Resist. 2022 Aug 16;4(4):dlac084.

15) Saito S, Thao PTN, Ishikane M, Xuan PT, Kutsuna S, Dai HQ, Ohtsu H, Kimura T, Kiyohara H, Shimada Y, Maruoka Y, Thuy PTP, Phu TT, Phuong HK, Tra TT, Duy NLM, Ohara H, Kurosu H, Son NT, Ohmagari N. Physical oral care prevents ventilator-associated pneumonia in Vietnam: A prospective interventional study. J Infect Chemother. 2022 Aug 29:S1341-321X(22)00244-6.

16) Sakamoto N, Akeda Y, Sugawara Y, Matsumoto Y, Motooka D, Iida T, Hamada S. Role of Chromosome- and/or Plasmid-Located bla$_{NDM}$ on the Carbapenem Resistance and the Gene Stability in *Escherichia coli*. Microbiol Spectr. 2022 Aug 31;10(4):e0058722.

17) Yamaguchi T, Nakamura I, Sato T, Ono D, Sato A, Sonoda S, Aoki K, Miura Y, Koyama S, Tamai K, Matsumoto T, Hisatsune J, Sugai M, Ishii Y, Tateda K. Changes in the genotypic characteristics of community-acquied methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* collected in 244 medical facilities in Japan between 2010 and 2018: a nationwide surveillance. Microbiol. Spectr. 2022 Aug 31;10(4):e0227221.

18) Nonogaki R, Iijima A, Kawamura K, Kayama S, Sugai M, Yagi T, Arakawa Y, Doi Y, Suzuki M. PCR-based ORF typing

of Klebsiella pneumoniae for rapid identification of global clones and transmission events. J Appl Microbiol. 2022 Sep;133(3):2050-2062.

19) Yanagawa M, Lorenzo JC, Fukusumi M, Shimada T, Kasamatsu A, Ota M, Nakashita M, Kobayashi 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, Sunagawa T, Saito T, Biaukula V, Metcalf T, Saulo D, Matsui T, Olowokure B. Use of Epidemic Intelligence from Open Sources for global event-based surveillance of infectious diseases for the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games. Western Pac Surveill Response J. 2022 Sep. 2019 Sep 15;13(3):1-7.

20) Fujita R, Kurosu H, Norizuki M, Ohishi T, Zamoto-Niikura A, Iwaki M, Mochida K, Takagi H, Harada T, Tsushima K, Matsumoto T, Hanaki KI, Sugai M, Yamagishi T. Potential risk of SARS-CoV-2 infection among people handling linens used by COVID-19 patients before and after washing. Sci Rep. 2022 Sep 2;12(1):14994.

21) Soliman AM, Ramadan H, Yu L, Hisatsune J, Sugai M, Elnahriry SS, Nariya H, El-Domany RA, Shimamoto T, Jackson CR and Shimamoto T. Complete genome sequences of two *Escherichia coli* clinical isolates from Egypt carrying *mcr-1* on IncP and IncX4 plasmids. Front Microbiol. 2022 Sep 9;13:989045.

22) Koizumi Y, Hisatsune J, Toyoda A, Yamasaki O, Kaneko J, Sugai M. Complete genome sequence of a hyaluronate lyase HysA- and HysB-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence type 30, Staphylococcal cassette chromosome *mec* type IVc strain isolated from Furunclosis in Japan. Microbiol Resour Announc. 2022 Sep 15;11(9):e0030822.

23) Kajihara T, Yahara K, Nagi M, Kitamura N, Hirabayashi A, Hosaka Y, Abe M, Miyazaki Y, Sugai M. Distribution, trends, and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia in Japan,2010-2019: A retrospective observational study based on national surveillance data. Med Mycol. 2022 Sep 29; 60 (9): myac071.

24) Tabata S, Yamagishi T, Tsuchihashi Y, Suzuki N, Asari G, Abo R, Yamamoto H, Yasutomi K, Tsukasa O, Tachibana Y, Okubo K, Ohno Y, Fujiya Y, Kobayashi Y, Kamiya H, Sunagawa T. Hidden Outbreak of COVID-19 in a Nursery School Among the Children's Family Members and Nursery Workers. Pediatr Infect Dis J. 2022 Oct 1;41(10):e451-e452.

25) Goto M, Abe A, Hanawa T, Suzuki M, Kuwae A. Bcr4 is a chaperone for the inner rod protein in the *Bordetella* type III secretion system. Microbiol Spectr. 2022 Oct 26;10(5): e0144322.

26) Nguyen PTL, Ngo THH, Tran TMH, Vu TNB, Le VT, Tran HA, Pham DT, Nguyen HT, Tran DL, Nguyen TPL, Nguyen TTT, Tran ND, Dang DA, Bañuls AL, Choisy M, van Doorn HR, Suzuki M, Tran HH. Genomic epidemiological analysis of *mcr-1*-harboring *Escherichia coli* collected from livestock setting in Vietnam. Front Vet Sci. 2022 Oct 26;9:1034610.

27) Miyake R, Iwamoto K, Sakai N, Matsunae K, Aziz F, Sugai M, Takahagi S, Tanaka A, Hide M. Uptake of *Staphylococcus aureus* by keratinocytes is reduced by interferon-fibronectin pathway and filaggrin expression. J Dermatol. 2022 Nov;49(11): 1148-1157.

28) Thorpe HA, Tourrette E, Yahara K, Vale FF, Liu S, Oleastro M, Alarcon T, Perets TT, Latifi-Navid S, Yamaoka Y, Martinez-Gonzalez B, Karayiannis I, Karamitros T, Sgouras DN, Elamin W, Pascoe B, Sheppard SK, Ronkainen J, Aro P, Engstrand L, Agreus L, Suerbaum S, Thorell K and Falush D. Repeated out-of-Africa expansions of *Helicobacter pylori* driven by replacement of deleterious mutations. Nat Commun. 2022 Nov 11;13(1):6842.

29) Hisatsune J, Tanimoto K, Kohara T, Myoken Y, Tomita Y, Sugai M. First isolation of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* carrying plasmid-borne *vanD1*. Antimicrob Agents Chemother. 2022 Nov 15;66(11):e0102922.

30) Takizawa S, Soga E, Hayashi W, Sakaguchi K, Koide S, Tanabe M, Denda T, Sugawara Y, Yu L, Kayama S, Sugai M, Nagano Y, Nagano N. Genomic landscape of *bla*$_{GES-5}$- and *bla*$_{GES-24}$-harboring Gram-negative bacteria from hospital wastewater: emergence of class 3 integron-associated *bla*$_{GES-24}$ genes. J Glob Antimicrob Resist. 2022 Dec;31:196-206.

31) Munk P, Brinch C, Møller FD, Petersen TN, Hendriksen RS, Seyfarth AM, Kjeldgaard JS, Svendsen CA, van Bunnik B,

Berglund F, Hisatsune J, Yu L, Sugai M, Kayama S, Global Sewage Surveillance Consortium, Larsson DGJ, Koopmans M, Woolhouse M, Aarestrup FM. Genomic analysis of sewage from 101 countries reveals global landscape of antimicrobial resistance. Nat Commun. 2022 Dec;1;13(1):7251.

32) Segawa T, Manias DA, Dunny GM. Structural differences in complexes between the master regulator PrgX, peptide pheromones and operator binding sites determine the induction state for conjugative transfer of pCF10. J Bacteriol. 2022 Dec 20;204(12):e0029822.

33) Mahazu S, Prah I, Ota Y, Hayashi T, Nukui Y, Suzuki M, Hoshino Y, Akeda Y, Suzuki T, Ishino T, Ablordey A, Saito R. *Klebsiella* species and *Enterobacter cloacae* isolates harboring *bla*$_{\text{OXA-181}}$ and *bla*$_{\text{OXA-48}}$: resistome, fitness cost, and plasmid stability. Microbiol Spectr. 2022 Dec 21;10(6):e0332022.

34) Abe R, Akeda Y, Sakamoto N, Takeuchi D, Sugawara Y, Yamamoto N, Kerdsin A, Matsumoto Y, Motooka D, Laolerd W, Santanirand P, Suzuki M, Shibayama K, Tomono K, Iida T, Hamada S. A Nationwide Plasmidome Surveillance in Thailand Reveals a Limited Variety of New Delhi Metallo-β-Lactamase-Producing Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Clones and Spreading Plasmids. J Clin Microbiol. 2022 Dec 21;60(12):e0108022.

35) Kutsuno S, Hayashi I, Yu L, Yamada S, Hisatsune J, Sugai M. Non-deacetylated poly-*N*-acetylglucosamine-hyperproducing *Staphylococcus aureus* undergoes immediate autoaggregation upon vortexing. Front Microbiol. 2023 Jan;13:1101545.

36) Hishinuma T, Tada T, Tohya M, Shintani M, Suzuki M, Shimojima M, Kirikae T. A plasmid harboring *bla*$_{\text{VIM-24}}$ tandem duplication in carbapenem-resistant ST1816 *Pseudomonas aeruginosa* in Japan. Microb Drug Resist. 2023 Jan;29(1):10-17.

37) Ide N, Kawada-Matsuo M, Nguyen-Tra ML, Hisatsune J, Nishi H, Hara T, Kitamura N, Kashiyama S, Yokozaki M, Kawaguchi H, Ohge H, Sugai M, Komatsuzawa H. Different CprABC amino acid sequences affect nisin A susceptibility in *Clostridioides difficile* isolates. PLoS ONE. 2023 Jan 20;18(1): e0280676.

38) Yu L, Hisatsune J, Kutsuno S, Sugai M. New Molecular Mechanism of Superbiofilm Elaboration in a *Staphylococcus aureus* Clinical Strain. Microbiol Spectr. 2023 Jan 31;11(2): e0442522.

39) Haruta A, Kawada-Matsuo M, Le MN, Yoshikawa M, Kajihara T, Yahara K, Kitamura N, Kutsuno S, Arai C, Takeuchi M, Sugawara Y, Hisatsune J, Tsuga K, Ohge H, Sugai M, Komatsuzawa H. Disinfectant susceptibility of third-generation-cephalosporin/carbapenem-resistant Gram-negative bacteria isolated from the oral cavity of residents of long-term-care-facilities. App Environ Microbiol. 2023 Jan 31;89(1):e0171222.

40) Soga E, Sakaguchi K, Takizawa S, Tanabe M, Denda T, Koide S, Hayashi W, Kasahara S, Nagano Y, Nagano N. Emergence of *Vibrio cincinnatiensis*, a Rare Human Pathogen, in Urban Crows. Microbiol Spectr. 2023 Feb 14;11(1): e0392522.

41) Kobayashi A, Higashi H, Shimada T, Suzuki S. Baseline and seasonal trends of *Bacillus cereus* and *Bacillus subtilis* from clinical samples in Japan. Infect Prev Pract. 2023 Feb 11;5(2):100272.

42) Suzuki M, Hashimoto Y, Hirabayashi A, Yahara K, Yoshida M, Fukano H, Hoshino Y, Shibayama K and Tomita H. Genomic Epidemiological Analysis of Antimicrobial-Resistant Bacteria with Nanopore Sequencing. Methods Mol Biol. 2023;2632: 227-246.

43) Shinohara K, Fujisawa T, Chang B,Ito Y, Suga S, Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, Ohnishi M, Sugai M, Nakano S. Frequent Transmission of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 35B and 35D, Clonal Complex 558 Lineage, across Continents and the Formation of Multiple Clades in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2023 Feb 16;67(2):e0108322.

44) Kajihara T, Yahara K, Hirabayashi A, Hosaka Y, Kitamura N, Sugai M, Shibayama K. Association between the proportion of laparoscopic approaches for digestive surgeries and the incidence of consequent surgical site infections, 2009-2019: A retrospective observational study based on national surveillance data in Japan. PLoS One. 2023 Feb 17;18(2): e0281838.

45) Kajihara T, Yahara K, Yoshikawa M, Haruta A, Kawada-Matsuo M, Nguyen-Tra ML, Arai C, Takeuchi M, Kitamura N, Sugawara Y, Hisatsune J, Kayama S, Ohta K, Tsuga K, Komatsuzawa H, Ohge H, Sugai M. Oral and rectal colonisation by antimicrobial-resistant gram-negative bacteria and their association with death among residents of long-term care facilities: A prospective, multicentre, observational, cohort study. Gerontology. 2023;69(3):261-272.

46) Matsui H, Rimbara E, Suzuki M, Tokunaga K, Suzuki H, Sano M, Ueda T, Tsugawa H, Nanjo S, Takeda A, Sasaki M, Terao S, Suda T, Aoki S, Shibayama K, Ota H, Mabe K. Development of serological assays to identify Helicobacter suis and *H. pylori* infections. iScience. 2023 Mar 29;26(4): 106522.

47) Sano M, Rimbara E, Suzuki M, Matsui H, Hirai M, Aoki S, Kenri T, Shibayama K, Suzuki H. *Helicobacter ailurogastricus* in patient with multiple refractory gastric ulcers, Japan. Emerg Infect Dis. 2023 in press.

48) Hashimoto Y, Suzuki M, Kobayashi S, Hirahara Y, Nomura T, Kurushima J, Hirakawa H, Tanimoto K, Tomita H. Enterococcal linear plasmids adapt to *Enterococcus faecium* and spread within multidrug-resistant clades. Antimicrob Agents Chemother. 2023 in press.

49) Shintani M, Suzuki H, Nojiri H, Suzuki M. Reconsideration of the previously classified incompatibility groups of plasmids, IncP-1 and IncP-11. Environ Microbiol. 2023 in press.

和文発表

1) 平林亜希、梶原俊毅、矢原耕史. COVID-19 パンデミックが薬剤耐性サーベイランスに与えた影響. INFECTION CONTROL. 2022;31(12):1256-1261

2) 畑中公基, 鈴木里和, 稲嶺由羽, 木戸裕勝, 佐川美恵, 吉川誠一, 小野伸高, 土屋貴男. Daptomycin 投与中に血液培養より daptomycin 非感性メチシリン耐性黄色ブドウ球菌が検出された化膿性脊椎炎の一例. 医学検査. 2022;71(2):369-374.

3) 小柏美雪、井尾克宏、清地秀典、眞継賢一、有島友美、鎗野りか、山田祐一郎、中村寛海、原田哲也、鈴木里和、稲嶺由羽、松井真理、菅井基行. 急性期病院におけるバンコマイシン耐性腸球菌のアウトブレイクとその感染制御に関する報告. 病原微生物検出情報 IASR. 2022;43(8):193-194.

4) 太田雅之、大森俊、池上千晶、山岸拓也、島田智恵、砂川富正、千代田区千代田保健所、杉下由行、貞升健志. B.1.1.529 系統（オミクロン株）SARS-CoV-2 国内流行初期に都内神社 A において発生したオミクロン株による集団感染事例（2021 年 12 月～2022 年 1 月）. 病原微生物検出情報 IASR. 2022;43(8):196-198.

5) 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. 日本ヘリコバクター学会誌 (日本ヘリコバクター学会). 2022;24(1):2-9.

6) 徳永健吾、林原絵美子、柴山恵吾、鈴木仁人、松井英則、井田陽介、三好佐和子、岡本晋、楠原光謹、大野亜希子、久松理一、大崎敬子. non-*Helicobacter pylori helicobacters* (NHPH) 感染症のトピックス. Helicobacter Research (先端医学社). 2022;26(1):62-65.

7) 髙垣正計、平井秀則、壁谷浩生、後藤真紀、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、黒須一見、山岸拓也、砂川富正. 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. 病原体検出情報 IASR. 2022; 43(6):143-145.

8) 国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース（FETP）、実地疫学研究センター、薬剤耐性研究センター. 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. 病原体検出情報 IASR. 2022;43(6):145-146.

9) 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. 東京 2020 オリンピック・パラリンピック競技大会期間中の国立感染症研究所

Emergency Operations Center（EOC）での部門横断的な活動について. 病原微生物検出情報 IASR. 2022;43(7):161-163.

10) 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. 日本ゲノム微生物学会ニュースレター(日本ゲノム微生物学会). 2022;25:1.

11) 鈴木仁人. 薬剤耐性が再注目させる病原細菌の宿主感染メカニズム. 月刊「細胞」9 月号 (北隆館). 2022;54(10):2-3.

12) 松井英則、林原絵美子、鈴木仁人、徳永健吾. ヘリコバクター・スイス感染とその対策. 月刊「細胞」9 月号 (北隆館). 2022;54(10):578-582.

13) 石田正之、近森幹子、前野多希、桜木陽子、錦信吾、島田智恵、黒須一見. 新型コロナウイルスオミクロン株によると推定された院内クラスターにおける医療従事者を対象としたスクリーニング検査. 病原微生物検出情報 IASR. 2022; 43(10):238-240.

14) 松井英則、林原絵美子、徳永健吾、鈴木仁人. 人獣共通感染症の原因となるピロリ菌以外のヘリコバクター属菌. 月刊「アグリバイオ」11 月号 (北隆館). 2022;6(12):65-70.

15) 澤竜一、久保田由美子、松井真理、近田俊文、片山順子、森優里、米田幸世、中川ゆかり、鈴木里和. 17 品目の抗生物質標準品の NMR スペクトルライブラリと定量 NMR による純度. JP フォーラム 日本薬局方技術情報. 2022; 31(4):609-623.

16) 土井育子、北原瑞枝、山岸拓也、森田昌知、泉谷秀昌、大西真、香川県中讃保健所、香川県健康福祉部薬務感染症対策課（現香川県健康福祉部感染症対策課）、同生活衛生課、香川県環境保健研究センター、山地真治、長尾博美、小林聡子、藤川栄吏、永田拓也、吉野公博. 院内提供食が原因と考えられた Salmonella Enteritidis 感染症症例の集団発生. 病原微生物検出情報 IASR. 2022;43(12):294-295.

17) 大竹正悟、島田智恵、砂川富正、新橋玲子、有馬雄三、鈴木基、梶原俊毅、矢原耕史、北村徳一、山岸拓也、黒須一見、菅井基行. 基幹定点医療機関と JANIS におけるペニシリン耐性肺炎球菌感染症報告の推移. 病原微生物検出情報 IASR. 2023;44(1):16-17.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Hirabayashi A, Kajihara T, Yahara K, Shibayama K, Sugai M. Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance of antimicrobial resistance: an analysis using comprehensive national surveillance data on antimicrobial resistance. 32nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2022), Lisbon, Portugal, April, 2022, online.

2) Yahara K, Hirabayashi A, Kajihara T, Shibayama K, Sugai M. Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance of antimicrobial resistance. Wellcome Trust Conference “Antimicrobial Resistance – Genomes, Big Data and Emerging Technologies”, April, 2022, online.

3) Shintani M, Suzuki H, Nojiri H, Suzuki M. Incompatibility groups of Pseudomonas plasmids revisited: comprehensive analysis of R factors belonging to IncP-1 to P-13. International Symposium on Plasmid Biology 2022, Toulouse, France, September, 2022, online.

4) Vu TMH, Suzuki M, Takemura T, Kasuga I. Association of antimicrobial resistance genes and class 1 integrons in urban sewage and water environment in Vietnam. The 6th International Symposium on the Environmental Dimension of Antibiotic Resistance (EDAR 2022), Gothenburg, Sweden, September, 2022, online.

5) Yahara K, Suzuki M, Hirabayashi A, Suda W, Hattori M, Suzuki Y, Okazaki Y. Long-read metagenomics using PromethION uncovers oral bacteriophages and their interaction with host bacteria. International Human Microbiome Consortium, November, 2022, online.

6) Yahara K, Tuan VP, 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. International conference on Campylobacter, Helicobacter and related organisms (CHRO), November, 2022, online.

2. 国内学会

1) 平林亜希、梶原俊毅、矢原耕史、柴山恵吾、菅井基行. COVID-19 パンデミックが薬剤耐性サーベイランスにもたらす

影響. 第 96 回日本感染症学会総会・学術講演会、2022 年 4 月口頭発表（オンライン）

2) 鈴木仁人. 革新的化合物探索・合成手法による新規抗菌アジュバントの創出. 第 96 回日本感染症学会総会・学術講演会、2022 年 4 月口頭発表（オンライン）

3) 矢原耕史、梶原俊毅、菅井基行. 高齢者医療施設における薬剤耐性菌保菌と予後の関連. 第 37 回日本環境感染学会総会・学術集会、横浜、2022 年 6 月口頭発表（オンライン）

4) 鈴木里和.VRE 対応の経験に学ぶ 海外・国内でのバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の分離状況. 第 37 回日本環境感染学会総会・学術集会、横浜、2022 年 6 月口頭発表（オンライン）

5) 島田智恵, 山岸拓也, 黒須一見, 松井真理, 鈴木里和, 砂川富正, 菅井基行.CRE:もはや脅威ではないのか? CRE の疫学 発生動向調査と現場をつなぐ視点. 第 37 回日本環境感染学会総会・学術集会、横浜、2022 年 6 月口頭発表（オンライン）

6) 黒須一見. COVID-19 クラスター対応. 第 37 回日本環境感染学会総会・学術集会、横浜、2022 年 6 月口頭発表（オンライン）

7) 山岸拓也. 高齢者施設における COVID-19 対応. 第 37 回日本環境感染学会総会・学術集会）、横浜、2022 年 6 月口頭発表（オンライン）

8) Rimbara E, Suzuki M, Matsui H, Aoki S, Tokunaga K, Suzuki H, Shibayama K, Kenri T. Genomic and virulence characteristics of non-Helicobacter pylori Helicobacter infecting the human stomach. 第 28 回日本ヘリコバクター学会学術集会、兵庫県西宮、2022 年 6 月口頭発表

9) 鈴木仁人. コリスチンの作用を増強させる抗菌アジュバントの探索とその作用機序の解析. 第 29 回内毒素・LPS 研究会、東京、2022 年 7 月口頭発表

10) 山岸拓也. 感染症危機管理 -アウトブレイク調査及び大規模事例の対応と予防- . 第 23 回日本赤十字看護学会学術集会、北海道帯広、2022 年 7 月口頭発表

11) 石村菜穂子、江田諒太郎、鈴木仁人、小島史章、北里英郎、前花祥太郎. 関東の臨床および病院排水から得られた IMP-1 産生 Enterobacter 属の比較解析. 第 16 回日本臨床検査学教育学会学術大会、埼玉県日高、2022 年 8 月ポスター発表

12) 福田昭、張東昇、鈴木仁人、蒔田浩平、臼井優. 同一農場における家畜排泄物処理物の散布による土壌、作物への耐性菌/耐性遺伝子の伝播量の解明. 第 43 回日本食品微生物学会、東京、2022 年 9 月ポスター発表

13) 名木稔、阿部雅広、梶原俊毅、篠原孝幸、定本聡太、梅山隆、宮澤拳、高塚翔吾、上野圭吾、村山琮明、村長保憲、星野泰隆、菅井基行. 抗真菌薬 overview. 第 66 回日本医真菌学会総会・学術集会、岐阜、2022 年 10 月口頭発表（オンライン）

14) 黒須一見. 新型コロナウイルス感染症のクラスター対応から得た知見 医療設備に関する課題. 第 51 回日本医療福祉設備学会、東京、2022 年 10 月口頭発表

15) 沓野祥子、林幾江、于連升、山田作夫、久恒順三、菅井基行. 非脱アセチル化ポリ-N-アセチルグルコサミン過剰産生黄色ブドウ球菌はボルテックスにより自己凝集を引き起こす. 第 66 回 日本ブドウ球菌研究会、東京、2022 年 10 月口頭発表（オンライン）

16) Chae J、Watanabe A、Tomita M、Suzuki M、Shintani M、Suzuki H. Comparative analysis of plasmids related to the IncP-1 plasmid carrying colistin resistance gene. 日本微生物生態学会第 35 回大会、札幌、2022 年 10 月ポスター発表

17) 鈴木仁人. 既知の薬剤耐性機構を回避する抗菌化合物の探索と創製. 第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、長崎、2022 年 11 月口頭発表

18) 黒須一見. 医療・介護施設クラスター対応経験からみた COVID-19 の今後のポイント. 第 70 回日本職業・災害医学会学術大会、長野、2022 年 11 月口頭発表（オンライン）

19) 菱沼知美、多田達哉、遠矢真理、新谷政巳、鈴木仁人、小川美保、霜島正浩、佐藤浩司、切替輝雄. カルバペネム耐性緑膿菌臨床分離株で見出された VIM-24 メタロβラクタマーゼ遺伝子反復配列. 第 51 回薬剤耐性菌研究会、群馬県安中、2022 年 11 月口頭発表

20) 佐藤豊孝、山本聡、小笠原徳子、臼井優、鈴木仁人、林航、長野則之、土井洋平、田村豊、髙橋聡、横田伸一、堀内基弘. コリスチン耐性の付与が及ぼす大腸菌の病原性減弱メカニズムの解明. 第 51 回薬剤耐性菌研究会、群馬県安中、2022 年 11 月口頭発表

21) 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. Enterococcal linear plasmids adapt to Enterococcus faecium and spread within multidrug-resistant clades. 第 51 回薬剤耐性菌研究会、群馬県安中、2022 年 11 月口頭発表

22) 黒木香澄、久恒順三、宮本仁志、村上忍、栗本朋典、小濱邦彦、菅井基行. Corynebacterium striatum のβ-ラクタム薬耐性に寄与する新規耐性遺伝子の同定. 第 51 回 薬剤耐性菌研究会、群馬県安中、2022 年 11 月口頭発表

23) 山岸拓也. 高齢者施設における感染症対策. 第 68 回神奈川県公衆衛生学会、2022 年 11 月口頭発表(オンライン)

24) 川上小夜子、安斎栄子、若井智世、青木貞男、保阪由美子、平林亜希、梶原俊毅、矢原耕史、菅井基行. 2021 年 JANIS データから見る薬剤耐性菌の動向. 第 34 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、横浜、2023 年 2 月口頭発表

25) 野田万希子、八島繁子、古田綾子、亀山芳彦、矢野大和、稲嶺由羽、松井真理、鈴木里和、菅井基行. カルバペネマーゼ遺伝子 blaFRI-9 の多重化によるカルバペネム高度耐性化機序. 第 34 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、横浜、2023 年 2 月口頭発表

26) 中下愛実, 松井真理, Aung Min Soe, 稲嶺由羽, 村松茂, 甲斐久美子, 安齋栄子, 若井智世, 北村徳一, 全国研究参加地方衛生研究所, 鈴木里和, 菅井基行. 自動薬剤感受性測定機器の機種間差が感染症法カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症届出数に与える影響. 第 34 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、横浜、2023 年 2 月口頭発表

27) 川上優太, 川瀬遵, 野村亮二, 林 宏樹, 村上 佳子, 和田美江子, 鈴木里和. IMI 型カルバペネマーゼ遺伝子の新規バリアントを保有する Enterobacter cloacae complex の解析. 第 34 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、横浜、2023 年 2 月ポスター発表

28) 伊澤紘輝、江田諒太郎、新井田凪、北里英郎、鈴木仁人、前花祥太郎. 病院排水より検出された新規可動性 RND 型排出ポンプ遺伝子クラスターtmexC3D2-topJ1b. 第 34 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、横浜、2023 年 2 月ポスター発表

29) 浅野由紀子、氏家絢子、矢儀田優桂、青木紀子、鈴木仁人、柴山恵吾、渡邉治雄、菅井基行、四宮博人. 我が国におけるヒトおよび食品由来サルモネラ属菌の薬剤耐性モニタリング. 第 34 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、横浜、2023 年 2 月ポスター発表

30) 薩仁朝格吐、榮山新、老沼研一、鈴木仁人、佐伯康匠、坪内泰志、仁木満美子、山田康一、柴山恵吾、掛屋弘、金子幸弘. Acinetobacter baumannii OCU_Ac16b-L 株の厚莢膜形成メカニズムの解析. 第 57 回緑膿菌感染症研究会、茨城県筑波、2023 年 2 月口頭発表

31) 鈴木仁人、鈴木治夫、野尻秀昭、新谷政己. 緑膿菌プラスミドの不和合性群(IncP-1~P-13)の新たな理解. 第 57 回緑膿菌感染症研究会、茨城県筑波市、2023 年 2 月口頭発表

32) 名木稔. 病原真菌 Candida glabrata のマイトファジー機構とその役割、第2回 日本医学会連合 Rising Star リトリート、兵庫県淡路、2023 年 3 月口頭発表

33) Yahara K, Tuan VP, 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. 第 17 回日本ゲノム微生物学会、千葉県木更津、2023 年 3 月口頭発表

34) 新谷政己、森内良太、道羅英夫、鈴木治夫、野尻秀昭、鈴木仁人. プラスミド分類群 IncP-1 から IncP-14 群の再考. 第 17 回日本ゲノム微生物学会、千葉県木更津、 2023 年 3 月口頭発表

35) Chae J、Watanabe A、Tomita M、Suzuki M、Shintani M、Suzuki H. Comparative analysis of plasmids related to the colistin resistance IncP-1 plasmid pMCR_1511. 第 17 回日本ゲノム微生物学会、千葉県木更津、 2023 年 3 月ポスター発表

36) 後藤雅貴、桑江朝臣、花輪智子、鈴木仁人、阿部章夫.

ボルデテラが産生する Bcr4 は III 型分泌装置のロッドタンパク質のシャペロンである. 第 96 回日本細菌学会総会、兵庫県姫路、2023 年 3 月ポスター発表

37) 松井英則、林原絵美子、青木沙恵、柴山恵吾、鈴木仁人. ヘリコバクター・スイスとヘリコバクター・ピロリ感染の世界初の同時診断法. 第 96 回日本細菌学会総会、兵庫県姫路、2023 年 3 月ポスター発表

38) 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. Enterococcal linear plasmids adapt to Enterococcus faecium and spread within multidrug-resistant clades. 第 96 回日本細菌学会総会、兵庫県姫路、2023 年 3 月口頭発表

39) 平林亜希, 桑江朝臣, 阿部章夫, 柴山恵吾, 鈴木仁人. 薬剤耐性グラム陰性病原細菌を標的とした抗菌アジュバントの探索と創製. 第 96 回日本細菌学会総会、兵庫県姫路、2023 年 3 月口頭発表

40) 鈴木 仁人. 高精度長鎖シークエンスによる微生物群集中の個の理解. 第 96 回日本細菌学会総会、兵庫県姫路、2023 年 3 月口頭発表

41) 近藤恒平、川野光興. 臨床分離された IMP-6 産生肺炎桿菌に感染するバクテリオファージの単離と感染解析. 第 96 回日本細菌学会総会、兵庫県姫路、2023 年 3 月ポスター発表

21. 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病原診断部門、講習部門を分離し、新たに危機対応を担当する部門を新設し、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。

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。CEPR 第一室～第八室の概要は以下のとおりである。

企画管理グループ（横田栄一企画管理調整官）

第一室（企画管理室：吉見逸郎室長）

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。

危機管理グループ

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。

第四室（病原体診断室）

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。

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。

検査対応グループ（影山努検査対応総括研究官）

第六室（細菌研修室）

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 4 年度は、主な危機管理業務としては、小児の原因不明急性肝炎アウトブレイク及び複数国で発生したエムポックスアウトブレイク並びに故安倍晋三元総理の国葬儀に関する業務を中心に推移した。小児の原因不明急性肝炎やエムポックスの対応では、所内関係部署の協力の下、リスク評価報等の作成を行い、国立感染症研究所ホームページで公表を行った。特にエムポックスの対応では、感染リスクの高い集団との情報共有会議や情報発信を行い、感染拡大の防止に努めた。安倍元総理の国葬儀の対応では、生物テロや不審なアウトブレイクに対する事前演習や国内外の情報集約、関係機関との情報共有会議への出席や日報の作成等を実施した。新型コロナウイルス関係では、変異株に関するリスク評価報の取りまとめや、検疫で得られた新型コロナウイルスのゲノム解析等を実施した。また、研修業務として昨年度同様、自治体職員を対象とした感染症危機管理研修会、IHEAT 登録者を主な対象とした IHEAT 専門講習、自治体の検査対応職員を対象とした検査能力向上講習会をオンライン形式で実施し、検疫所の職員を主な対象として、インフルエンザウイルス、マラリア等に関する最新の知見及び検査技術を習得するための検疫所技術研修会を 4 年ぶりに対面方式により実施した。

人事： 令和 4 年 4 月 1 日付で、吉見逸郎が第一室長に、加藤美生、山本朋範が主任研究官に、太田雅之が第二室研究員に、再任用職員として古賀政史が情報管理専門官に、濵田優一が主任に、田中厚行が係員に、令和 4 年 6 月 1 日付けで、小林望が第三室研究員に、令和 4 年 12 月 1 日付けで嶋田聡が主任研究官に、令和 5 年 1 月 1 日付けで、島袋梢が第七室研究員に、令和 5 年 2 月 1 日付けで、佐々木広視が主任研究官に、武長徹が第七室研究員に着任した。

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バイオテロを含めた危機管理機能の実装のための研究

厚生労働行政推進調査事業費補助金「新興・再興感染症のリスク評価とバイオテロを含めた危機管理機能の実装のための研究（研究代表者：齋藤智也）」は、グローバルな視点での新興・再興感染症のインテリジェンスを我が国に構築し、特に情報収集・イベント探知・病原体診断に至る迅速な初動対応体制を整備することを目的としている。共同セミナーによる情報共有枠組みの基盤構築や、調査派遣等情報収集方法の検討を行い、感染症グローバルインテリジェンス強化に向けた体制基盤を構築し、今後の検討課題を明確化した。また、生物テロ対策強化に向けて、セキュリティ機関との連携強化に向けた海外情報収集を行うとともに、知見の集約化と新たな検査体制に向けた開発研究に着手した。

［齋藤智也、影山努、吉見逸郎、北山明子、嶋田聡、太田雅之、斎藤益満、髙橋健一郎；石原朋子（研究企画調整センター ）、奥谷晶子（獣医科学部 ）、野田龍也（奈良県立医科大学）、島田智恵（実地疫学研究センター ）、駒田謙一、大曲貴夫（国立国際医療研究センター）、安達英輔（東京大学医科学研究所附属病院）］

2. 健康危機管理センターと多分野連携体制の推進のための研究

厚生労働行政推進調査事業費補助金「健康危機管理センターと多分野連携体制の推進のための研究（研究代表者：久保達彦）」は、感染症危機管理分野で蓄積されてきた EOC 運営に関する国内外の知見をまとめ、我が国における PHEOC の制度設計に組み込むことを目的としている。令和 4 年度は、国立感染症研究所で運用する Emergency Operations Center（EOC）の活動を事例検討し、EOC 設置と運用に至るステップを汎用化し、検討すべき事項を 6 つのステップで記述的にまとめた。これらの実践プロセスを振り返り、PHEOC 設置にあたっての教訓を整理した。

［齋藤智也、北山明子］

3. オールハザード対応の危機管理能力強化に向けた教育・研修プログラムの開発と実装に資する研究

厚生労働行政推進調査事業費補助金「オールハザード対応の危機管理能力強化に向けた教育・研修プログラムの開発と実装に資する研究（研究代表者：冨尾淳）」は、国レベルの災害や健康危機に対応できる人材を育成するための研修プログラム及びコンテンツのモデルを開発・試行することを目的としている。分担研究者として、IHEAT 等感染症危機管理分野の既存の教育コンテンツを取りまとめた資料を作成した。

［齋藤智也］

4. 健康危機発生時における行政の効果的なリスクコミュニケーションについての研究

厚生労働科学研究費補助金「健康危機発生時における行政の効果的なリスクコミュニケーションについての研究（研究代表者：冨尾淳）」において、健康危機緊急時対応センター（Emergency Operations Center:EOC）における緊急事態のリスクコミュニケーション（ERC）機能を検討するため、組織機能としての ERC とリスコミ担当者の個人のコンピテンシーの両面について科学的知見を収集・整理した。

［齋藤智也、加藤美生、小林望］

5. 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、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の変異株対応の事例から、健康危機事態のリスク評価とコミュニケーションに関する課題を考察した。課題として、これらを統合的に行う協働メカニズムの構築、科学と政策の翻訳・仲介機能の強化、様々な分野の知見の統合的解釈の手法構築と人材育成、不確実性に関する表現やきめ細やかな表現の追求等を挙げた。

［齋藤智也］

6. 新型コロナウイルス感染症等の積極的疫学調査のあり方や人材育成等に関する開発研究

厚生労働行政推進調査事業費補助金「新型コロナウイルス感染症等の積極的疫学調査のあり方や人材育成等に関する開発研究（研究代表者：砂川富正）」の分担研究として、新興感染症発生初期の情報収集と集約の方法論を検討した。新型コロナウイルスのオミクロン出現初期における疫学調査およびゲノムサーベイランスに関して日本と諸外国を比較し、検討した。

［齋藤智也、太田雅之］

7. 大規模イベントの公衆衛生・医療に関するリスクアセスメント及び対応の標準化に向けた研究

厚生労働行政推進調査事業費補助金「大規模イベントの公衆衛生・医療に関するリスクアセスメント及び対応の標準化に

向けた公衆衛生対応」について、特に新型コロナウイルス感染症発生以前の感染症対策強化策を中心に振り返りを行った。また、故安倍元総理国葬儀における感染症対策の事前準備と対応の過程から、特にマスギャザリングにおける感染症危機対応の演習モデルを構築した。

［齋藤智也、北山明子、嶋田聡、太田雅之；福住宗久、池上千晶（実地疫学研究センター）］

8. CBRNE テロリズム等に係る健康危機管理体制の国際動向の把握及び国内体制強化に向けた研究

厚生労働科学研究費補助金「CBRNE テロリズム等に係る健康危機管理体制の国際動向の把握及び国内体制強化に向けた研究（研究代表者：若井聡智）」においては、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、特に海外の生物テロ演習事例を専門家会合を通じて関係者に共有した。

［齋藤智也、北山明子］

9. 感染症危機対応医療薬品（MCM）の利用可能性確保に関する研究

厚生労働行政推進調査事業費補助金「感染症危機対応医療薬品（MCM）の利用可能性確保に関する研究（研究代表者：田辺正樹）」において、重点感染症リスト（暫定案）の感染症について深堀り検討するため「感染症の特徴に応じた備蓄の必要性・要件（公衆衛生リスク評価）」と「MCM の利用可能性（研究開発状況含む）」の両面から検討し、リスク評価指標とリスクシナリオの考え方、利用可能性確保・開発の優先度の考え方、総合評価（利用可能性確保の必要性の評価）を行うロジック案を作成した。また、備蓄適正と研究開発の方向性に関する検討ロジックを作成した。

［齋藤智也］

10. 社会的に脆弱な立場に置かれた人々のコミュニティにおけるコミュニティ・ヘルス・ワーカーに関する研究

文部科学省科学研究費助成事業補助金 B「患者・市民と医療者・専門家の協働に向けたヘルスコミュニケーションのモデル構築（研究代表者：石川ひろの）」において、CBO で活動するコミュニティ・ヘルス・ワーカー（非医療従事者）の特徴について調査を行った。

［齋藤智也、加藤美生、山本朋範、小林望、吉松芙美；菊地正（エイズ研究センター）］

II. 感染症の疫学、検査診断法等に関する研究

1. 非典型 COVID-19（新型コロナウイルス感染症）患者のウイルス学的/免疫学的特徴の解明のための研究

免疫不全者感染者（癌患者や免疫抑制剤使用者）などの非典型的な COVID-19 患者における感染対策が臨床現場で大きな問題となっている。そのような患者のウイルス学的・血清学的特徴解明のため、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）のラボ部門と主要な医療機関に新たな医療機関が順次参加し、多施設前向き観察研究を実施した。感染症危機管理研究センターは、研究倫理に関する全体の取りまとめ、検体収集に関する各医療機関の代表者と国立感染症研究所のラボ部門の調整、経時的に採取された呼吸器検体を用いたウイルス分離を実施した。 AMED 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「感染病理学的手法による原因不明感染症および先天性感染症の病原体／病態診断法開発（研究開発代表者：鈴木忠樹）」の一貫として実施した。

［齋藤智也、髙橋健一郎］

2. 急性脳炎・急性弛緩性麻痺の原因究明に関する研究

令和 4 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「急性弛緩性麻痺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：花岡希）」の一環として、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。検体管理法の確立や病原体探索法の提案を行い、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。新型コロナウイルス病原体探索も実施した。

［花岡希、髙橋健一郎、野尻直未］

3. Brincidofovir の各種ウイルスに対する効果および、アデノウイルス薬剤耐性株早期探知システム開発に関する研究

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、JC ウイルスや BK ウイルス、臨床分離アデノウイルスに対する効果を評価した。また、 NGS を用いた薬剤投与患者における薬剤耐性ウイルス早期探知、モニタリングシステムの開発を検討した。

［花岡希；石田汐里、篠原由香里；波佐間正聡、福島耕治（シンバイオ製薬株式会社）］

4. アデノウイルスレファレンスのための研究

令和 4 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：宮﨑義継、研究分担者：花岡希）」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、NGS を用いたアデノウイルス完全長ゲノム解析法の開発検討を行った。また、標準株の整備も実施した。加えて、原因不明小児急性肝炎対応として、緊急に「病原体検出・検査マニュアル 腸管アデノウイルス（感染性胃腸炎） 」を整備、公開し、試験用プライマー、陽性コントロール等を希望する地方衛生研究所に配布した。また、病原体検出マニュアル（咽頭結膜熱・流行性角結膜炎検査・診断マニュアル（第 4 版））も地方衛生研究所等地区代表と共同で改定し、公表した。共同研究している静岡県の小児科クリニックから送付された呼吸器検体の型別を継続して行った。

［花岡希、髙橋健一郎、野尻直未、吉田初佳；アデノウイルスレファレンスセンター地区代表（地方衛生研究所等）、小林正明（小林小児科）］

5. 日本での原因不明小児急性肝炎に関する研究

英国を中心に世界的に症例報告が増加した原因不明小児急性肝炎に関する、国内対応の一環として、アデノウイルス F 種に高感度な検査系を検討し、緊急にマニュアルを更新した。また、簡便に種別型別可能なリアルタイム PCR を開発した。また、地方衛生研究所等からの検査など関する問い合わせ対応、行政検査対応等実施した。また、厚生労働行政推進調査事業費補助金「原因不明小児急性肝炎の実態把握の研究（研究代表者：須磨崎亮（国立国際医療研究センター））」に研究協力し、アデノウイルスやアデノウイルス随伴ベクターの個別解析に対応するために、検査体制整備を実施した。

［齋藤智也、花岡希、髙橋健一郎、野尻直未、吉田初佳］

6. PA ヨード感受性に関する研究

福岡大学と共同で PA ヨードに対する、流行性角結膜炎、咽頭結膜炎関連各種アデノウイルスの感受性を評価した。

［花岡希；川村朋子、内尾英二（福岡大学）］

7. 性感染症関連病原体の病原性解明のための研究

令和 4 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）「保健所等における 性感染症の検査体制の改善と性産業を含むハイリスク層に向けた効果的な受検勧奨のための研究（代表者 渡曾睦子（東京医療保健大学）、分担研究者 花岡希）」の一部として、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］

8. 性感染症郵送検査の精度管理に関する研究

令和 4 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）「保健所等における 性感染症の検査体制の改善と性産業を含むハイリスク層に向けた効果的な受検勧奨のための研究（代表者 渡曾睦子（東京医療保健大学） 分担研究者 花岡希）」の研究の一環として、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。郵送検査会社にアンケート調査を行い、検査実態の把握を目指した。

［花岡希］

9. ATL 発症リスク評価・判定法に関する研究

令和 4 年度 AMED 難治性疾患実用化研究事業「HAM/HTLV-1 陽性難治性疾患 の患者レジストリ活用によるエビデンス創出」において、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。令和 4 年 3 月に株式会社 LSI メディエンスの臨床検査として、本開発技術の実用化に成功した。

［斎藤益満；山野嘉久（聖マリアンナ医科大学）］

10. *Escherichia albertii* に関する研究

食中毒細菌の一つである *Escherichia albertii* について遺伝子型に基づく同定法の開発、感染経路の推定を目指している。本菌は近年に定義された菌種のため、進化系統学的集団に分類するためのマーカー遺伝子が殆ど分かっていない。そこで、大腸菌で実用化されている遺伝子型別法を用いて調査したところ、幾つかの系統に分かれることが明らかとなった。今後、各系統に特有な生化学性状や保有遺伝子を明らかにすることで、同定法の開発や感染経路の推定を行う予定である。日本学術振興会 科学研究費助成事業 若手研究「進化系統学的分類を用いた *E.albertii* の同定法確立及び感染経

路解明の研究(研究代表者:平井晋一郎)」として実施した。
[平井晋一郎、島袋梢、土井朋美、山田珠美]

11. 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)の感染症サーベイランスに用いられている。全国の地衛研を対象にMLVA法の精度管理試験を行ったところ、約80%の施設が全検体に正しく回答できた。不正解の検体があった施設に実験工程を照会したところ、基本的な工程を正しく行えていなかった。例えば、解析ファイルのBin設定が適切でなかった施設、電気泳動の際にDNAの添加を忘れた施設があった。これら施設に対しては問題の改善法を提案したことで検査精度の向上を図った。厚生労働省 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:明田幸宏)」として実施した。
[明田幸宏(細菌第一部)、平井晋一郎、泉谷秀昌(細菌第一部)、島袋梢]

12. 風疹ウイルスゲノム検出法の検討

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、行政検査の残余検体(咽頭ぬぐい液)を用いて検討を行った。リアルタイムPCRに対する感度は約80%、特異度は100%であった。評価に使用できた検体数が少なかったため、継続して検体数を収集し検討を進める予定である。
[岡本貴世子、門澤和恵;Do Phuong Loan(NIHE)、富岡恭子(埼玉県衛生研究所)]

13. 風疹実験室検査法の実地研修会

国内の風疹排除を達成に必要な質の高いサーベイランスを維持するために、検査に携わる地方衛生研究所ウイルス検査担当者の能力向上が重要である。AMED 研究班「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」の一環として、地方衛生研究所風疹検査担当者を対象に、風疹ウイルス遺伝子解読法の実習を実施した。
[岡本貴世子、門澤和恵;森嘉生(ウイルス第三部)、富岡恭子(埼玉県衛生研究所)、藤谷陽子(秋田県健康環境センター)、山本紗也(奈良県保健研究センター)、高橋美帆(福井県衛生環境研究センター)、小川裕貴(青森県環境保健センター)、山木戸聡(広島市衛生研究所)]

14. 風疹ウイルス遺伝子シーケンス法に関する研究

国内の風疹排除が認定されるためには、12ヶ月以上、同一のウイルス株による持続的な流行がないことを科学的に示す必要があり、地方衛生研究所において風疹陽性検体から風疹ウイルスの遺伝子配列をシーケンスし、遺伝子型を把握している。病原体検出マニュアルに掲載されている従来の風疹ウイルス遺伝子シーケンス法のプライマーでは成功率が低かったため、用いるプライマーを改良した。13.「風疹実験室検査法の実地研修会」で改良プライマーを用いた実習を行ったところ、シーケンス結果は従来と同等またはそれ以上であり、従来のプライマーでシーケンスが失敗したケースでも改良プライマーを用いた場合は成功していたケースが見られた。改良プライマーは病原体検出マニュアル「第 4.0 版風疹」に掲載された。
[岡本貴世子、門澤和恵;森嘉生(ウイルス第三部)、富岡恭子(埼玉県衛生研究所)、藤谷陽子(秋田県健康環境センター)、山本紗也(奈良県保健研究センター)、高橋美帆(福井県衛生環境研究センター)、小川裕貴(青森県環境保健センター)、山木戸聡(広島市衛生研究所)]

15. 臨床検体中の呼吸器感染症ウイルスゲノム解読に関する研究

呼吸器感染症ウイルスの種類は多岐に渡り、呼吸器疾患の原因ウイルスを同定するためには、網羅的なウイルスゲノムの検出および解析が必要である。次世代シーケンシング(NGS)の技術により、検体中のゲノム配列を網羅的に取得することで病原体を同定する事が可能となった。しかしながら、臨床検体中のウイルスゲノムが少ない場合はウイルスゲノム配列を直接取得する事が難しく、病原体同定が困難となる事も多い。本研究では臨床検体中のウイルスゲノム解析効率の向上を目的とし、ハイブリダイゼーション用プローブを用いたターゲットキャプチャー法によるウイルスゲノム濃縮後の NGS 解析系の構築を進めた。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 「新興呼吸器ウイルス感染症の迅速診断法の改良及び実用化に関する研究(研究代表者:影山努)」として実施した。
[竹前喜洋、久場由真仁、影山努]

16. Nanopore Sequencer を活用した動物由来インフルエン

ザウイルスの迅速なゲノム解析に関する研究

これまで動物由来 A 型インフルエンザウイルス（IAV）の亜型やウイルス性状に関する確認は、RT-PCR による HA および NA 遺伝子の増幅産物をサンガーシークエンス法で決定した遺伝子配列により実施してきた。本研究では、亜型に関係なく IAV の全ゲノム配列を迅速に直接臨床検体から決定する方法として Nanopore MinION を用いた次世代シークエンス法の検討を進めた。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「新興呼吸器ウイルス感染症の迅速診断法の改良及び実用化に関する研究（研究代表者：影山努）」として実施した。

［久場由真仁、竹前喜洋、百瀬文隆、Yen Hai Doan、影山努］

17. ターゲットキャプチャー法による A 型インフルエンザウイルスの高感度検出系の創出

ヒト臨床検体中のあらゆる亜型の A 型インフルエンザウイルスの全遺伝子配列解読を伴う高感度検出系の創出について検討を行った。本年度は、ターゲットキャプチャー法に用いるプローブの設計及び合成を進めた。具体的には、インフルエンザウイルスの国際公共データベース（GISAID 及び GenBank）に登録されたヒト及び非ヒト由来の H1～H18 亜型及び N1～N11 亜型の 2000 年以降に分離された A 型インフルエンザウイルスの全八分節をそれぞれダウンロードした。各分節のアライメントを実施後に、総当たりの相同性を計算し、標的配列とプローブ配列間でのミスマッチの許容範囲とされる 80％－90％の相同性をもつ各分節のリファレンス配列群を選抜した。最終的には、A 型インフルエンザウイルスの全ての亜型に由来する配列を含むプローブパネル（168091 プローブを含む）を合成した。日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「ターゲットキャプチャー法による A 型インフルエンザウイルスの高感度検出系の創出（研究代表者：竹前喜洋）」として実施した。

［竹前喜洋、影山努］

18. 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）

ガーナでロタリックス導入後に検出された G2P[4]リアソータントの出現は、自然感染伝播と環境による選択の繰り返しと、突然変異による亜系統進化の結果であり、ワクチン導入との因果関係を認めなかった。G1P[8]株のリバウンド現象については、原因を明らかにできなかった。しかし、ロタウイルス胃腸炎が感染後の腸内細菌叢を変化させていることを見出した。AMED 新興・再興感染症研究基盤創生事業（海外拠点研究領域）「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（研究開発分担者：Yen Hai Doan）」として実施した。

［Yen Hai Doan、竹前喜洋、百瀬文隆、影山努；片山和彦（北里大学）］

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 とインド NICED 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 102 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。 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「アジア各国の感染症研究機関との共同研究推進によるラボラトリーレスポンス ネットワーク構築に関する研究（研究代表者：大西真）」として実施した。

［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）］

20. 国内外で検出されるサポウイルス遺伝子型株の変遷

2001-2015 年にかけて国内で検出されたサポウイルスの NGS 解析により 138 株の配列を決定した。さらに 1976-2021 年に検出され公的データベースに登録されたサポウイルスは、GI.1 と GI.2 株の検出が多いこと、2010 年以降 GI.2 の検出が増加傾向にあることを明らかにした。 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「ウイルス性下痢症の網羅的分子疫学・流行予測ならびに不顕性感染実態解明に関する研究（研究代表者：村松正道）」 として実施した。

［Yen Hai Doan；四宮博人、山下育孝 （愛媛県立衛生環境研究所）、本谷匠 （茨城県衛生研究所）、左近直美 （大阪健康安全基盤研究所）、鈴木理恵子 （神奈川県衛生研究所）、清水英明 （川崎市健康安全研究所）、八尋俊輔、原田誠也（熊本県保健環境科学研究所）、富岡恭子 （埼玉県衛生研究所）、坂上亜希恵、植木洋 （宮城県保健環境センター）、駒込理佳 （北海道立衛生研究所）、坂恭平 （青森県環境保健センター）、調恒明、岡本玲子 （山口県環境保健センター）、水越文徳 （栃木県保健環境センター）、有田世乃 （静岡県環境衛生科学研究所）、芳賀慧、片山和彦（北里大学）、木村博一（群馬パース大学）、村松正道 、岡智一郎（ウイルス第二部）］

21. ターゲットキャプチャー法によるウイルス同定法の開発と

病原体サーベイランスへの活用

臨床検体中の高感度な病原体同定法として次世代シーケンサーを用いたターゲットキャプチャー法が知られているが、標的遺伝子を断片化するショートリードシークエンスによる実施が一般的である。本研究では、標的遺伝子に効率よくハイブリダイズし変異許容性の高いロングリードシークエンス（LRS）用のプローブ作製および Nanopore シーケンサーに最適なライブラリ作製の条件検討を行い、臨床検体を用いた評価を行うことで、LRS を用いたターゲットキャプチャー法による高感度かつ迅速な病原体同定法の開発および病原体サーベイランスへの活用を目指す。本年度は、 SARS-CoV-2 ゲノムに対して効率良くハイブリダイズし変異許容性の高いプローブの作製を検討した。日本学術振興会 科学研究費助成事業 研究活動スタート支援「ターゲットキャプチャー法によるウイルス同定法の開発と病原体サーベイランスへの活用（研究代表者：久場由真仁）」として実施した。

［久場由真仁、竹前喜洋、影山努］

III. 学会等の中での研究、貢献

1. 日本公衆衛生学会

日本公衆衛生雑誌査読委員 ［齋藤智也］

2. ヘルスコミュニケーション学関連学会機構

代議員 ［加藤美生］

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においてNGS によるゲノム解析の体制を整え、検査業務を継続した。令和 4 年度は検疫検体について、民間検査機関でゲノムシークエンス（一部は感染症危機管理研究センターで実施））を行ったデータについて、感染症危機管理研究センターでゲノム解析のみ実施し、全ゲノム配列を決定した。オミクロン株の流行に対し、各部と連携しながら解析を実施し、その結果は各自治体又は検疫に報告を行った。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、斎藤益満、髙橋健一郎、野尻直未、吉田初佳、横田栄一、濵田優一；黒田誠、関塚剛史、佐々木直文（病原体ゲノム解析研究センター） 、糸川健太郎（昆虫医科学部）、福士秀悦、山田壮一、仲山紀子、木下一美（ウイルス第一部）、前田健、Guillermo Posadas-Herrera、鈴木道雄、堀田明豊、加来義浩、山本つかさ、黒田雄大（獣医科学部）、鈴木忠樹、菅野隆行（感染病理部）、花木賢一、河合康洋（安全実験管理部）］

2. モバイルラボの運営管理

昨年度から引き続き、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維持した。令和 4 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）］

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 4 年度は以下の4事象について EOC を稼働（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) 小児の原因不明急性肝炎への対応

2022 年 4 月以降世界各国で報告された月齢 1 か月から 16 歳までの小児の重症肝炎症例に関して、2022 年 4 月 7 日に情報収集と関係者間の情報共有を開始し、4 月 26 日に欧米での情報のまとめ、原因として疑われていたアデノウイルスと肝炎についての文書を公開した。4 月 28 日に全所的な対応が必要となっていることから、EOC をアクティベートした。国内での発生報告が増加傾向にないこと、厚生労働省、国立感染症研究所での情報収集が継続可能であることから、緊急対応を要する状況でなくなったと判断し、EOC は 2022 年 7 月 27 日にディアクティベートした。ただし、以降も国内外での情報収集、国内で報告された症例情報の収集、諸外国での発生状況や知見のまとめを継続して実施し、リスク評価報を 2022 年度内に 4 報公開した。国内の症例に関する報告は実地疫学研究センターが中心にとりまとめ、3 報を公開した。

［当センター職員（主担当は第一・二・三・四・五室）、小児原因不明急性肝炎対応 EOC 関係者一同］

(2) エムポックスの対応

2022 年 5 月に、英国から、常在国への海外渡航に関連しないエムポックスの症例が報告され、以降欧米を中心に常在国への渡航歴のない MSM(Men who have sex with men)を中心に多くの症例報告があった。7 月 23 日に PHEIC に該当するとされたことをうけ、7 月 25 日に EOC をアクティベートした。以降国内外の知見の収集、国内の症例情報収集、国立感染症研究所内での行政検査、地方衛生研究所での検査体制の構築を進めた。EOC としては、国内外の知見や NCGM と合同での感染管理に関する文書 1 報、国内外の知見や状況をまとめたリスク評価 4 報、一般向けの Q&A1 報を公開した。また、国

外での流行状況から、MSM の適切な意思決定の支援を目的とし、厚生労働省、東京都、NCGM、MSM コミュニティの CBO（Community-Based Organization）とのコミュニティエンゲージメントによるコミュニケーションを、メディア、ウェブサイト、啓発資料などを通じて実施した。

［当センター職員（主担当は第一・二・三・五室）、エムポックス対応 EOC 関係者一同］

(3) 国葬儀への対応

故安倍元首相の国葬儀の催行にあたり、 COVID-19 を中心とした感染対策とリスク管理について所として対応するため、EOC をアクティベートした。この際、SOP を作成して感染症危機管理研究センター内の各種役割の確認を実施し、加えて、関係部・センターと協力して感染症の国内発生リスクについて評価した。さらに、バイオテロ等の異常な事象については潜在的なシナリオを検討し、部外関係機関との情報伝達・連絡の体制及び検査体制について改めて確認した。

［当センター職員（主担当は第一・二・三・五室）、国葬儀対応 EOC 関係者一同］

(4) EOC に関する情報発信

EOC の活動状況や環境設備について、感染症対策や危機管理に関心がある国内外の専門家や関係者からの照会に対応するとともに、実際の活動現場の見学についても積極的に受け入れ、見学者との意見交換等も行い、その意見も参考に、EOC の業務改善に役立ててきた。令和 4 年度は、衆議院、参議院、内閣法制局、厚生労働省、国立保健医療科学院、福岡県議会、国際医療福祉大学、モルドバ共和国保健省、米国保健福祉省等からの見学者の受け入れを行った。米国保健福祉省の事前準備・対応担当次官補局（ASPR）の担当官による EOC 訪問においては、双方の EOC の体制や運用要領について情報共有するとともに、各国の感染症危機管理に関する状況について、幅広い意見交換を行った。

［当センター職員（主担当は第一・二・三・五室）］

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 に分類し、ホームページ等で公開した（表）。厚生労働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
2022/04/11	オミクロン株の組換え体について
2022/04/28	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 16 報）
2022/06/03	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 17 報）
2022/07/01	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 18 報）
2022/07/08	新型コロナウイルス（SARS-CoV-2)の変異株 BA.2.75 系統について
2022/07/27	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 19 報）
2022/09/08	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 20 報）
2022/10/21	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 21 報）
2022/11/18	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 22 報）
2022/12/16	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 23 報）
2023/1/13	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 24 報）
2023/2/10	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 25 報）
2023/3/24	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 26 報）

［齋藤智也、横田栄一、吉見逸郎、濵田優一、太田雅之、嶋田聡、斎藤益満、髙橋健一郎；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、感染病理部、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター、獣医科学部、治療薬・ワクチン開発研究センター、研究企画調整セン

ター］

3. 鳥インフルエンザウイルス感染事例に関するリスク評価に係る業務

2013 年 3 月に中国から WHO へ報告された A 型インフルエンザウイルス（H7N9 亜型）によるヒト感染事例は、2019 年 3 月までに計 1,568 例が報告されており、うち少なくとも 616 例（39%）が死亡している（2022 年 3 月 18 日時点）。2019 年 4 月以降は、ヒト感染事例は報告されていないが、2018-2019 年シーズン以降の状況について疫学情報及びリスクアセスメントをアップデートし、国立感染症研究所ホームページに「鳥インフルエンザ A(H7N9)ウイルスによる感染事例に関するリスクアセスメントと対応 (https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/a/flua-h7n9/2276-a-h7n9-niid/11100-riskassess-220422.html)」として公開した。

［竹前喜洋、影山努、太田雅之、齋藤智也 ；島田智恵（実地疫学研究センター）、大森俊、田畑早季子（FETP23 期）、渡邉真治、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）］

4. 感染症意見交換会

感染症意見交換会は、メディア関係者へのわかりやすい説明と率直な意見交換を行う場を作り、平時よりメディアと顔の見える関係を構築することを目的としている。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、令和 3 年度から感染症危機管理研究センターが事務局を引き継いだ。

令和 4 年度は、IASR で特集された疾患や新型コロナウイルス感染症、エムポックスに関して、メディア等を対象に、毎月最終週月曜日にオンライン上で開催した。また、地方自治体担当者向けに動画を提供した。

提示資料、配布資料における著作物の利用の適正化のため、確認と修正の体制整備を行った。さらに、ニーズの把握のため、開催後にアンケートを実施し、結果を運営等の向上に還元した。

開催日、演題及び発表者は以下の表のとおりである。

表 感染症意見交換会

開催日	発表演題	発表者
2022/04/25	RSV 感染症について	ウイルス第三部 白戸 憲也
	国内における新型コロナウイルス感染症発生動向の推移と実地疫学調査の変遷	実地疫学研究センター 砂川 富正
2022/05/25	腸管出血性大腸菌の現状について	細菌第一部 伊豫田 淳
	サル痘について	感染症危機管理研究センター 齋藤 智也
2022/06/27	感染症媒介蚊に関する最近の話題	昆虫医科学部 葛西 真治
	サル痘と国際保健規則緊急委員会	感染症危機管理研究センター 齋藤 智也
2022/07/25	マスギャザリング対策（東京 2020 対策）と感染症対策	感染症危機管理研究センター 齋藤 智也
	新型コロナウイルス感染症に関する最近の研究成果について	感染症疫学センター 鈴木 基
2022/08/29	つつが虫病 Tsutsugamushi Disease Scrub typhus ―IASR 2022 8 月号の背景―	ウイルス第一部 安藤 秀二
	小児の原因不明の急性肝炎について	実地疫学研究センター 砂川 富正
2022/10/3	麻疹について	ウイルス第三部 大槻 紀之
	最近の麻疹の状況	実地疫学研究センター 砂川 富正
2022/10/24	日本の HIV 感染症の動向	エイズ研究センター 菊地 正
	サル痘について	感染症危機管理研究センター 齋藤 智也
2022/11/24	インフルエンザの最近の発生動向について	感染症疫学センター 有馬 雄三
	梅毒について―感染症発生動向調査から―	感染症疫学センター 高橋 琢理
2022/12/26	SARS-CoV-2 変異株のリスク評価に資する基礎研究～SARS-CoV-2 変異株に対する抗体応答に関する研究～	感染病理部 鈴木 忠樹
	新型コロナウイルス感染症週報について	感染症疫学センター 神垣 太郎

2023/01/23	侵襲性肺炎球菌感染症について-主に疫学-	感染症疫学センター 神谷 元
	超過死亡について	感染症疫学センター 鈴木 基
2023/02/27	動物由来感染症	獣医科学部 前田 健
2023/03/27	急性 B 型肝炎の疫学と国の肝炎対策	ウイルス第二部 相崎 英樹

［齋藤智也、小山恵一、古賀政史、田中厚行、加藤美生、山本朋範、小林望、吉松芙美］

III. その他病原体にかかるサーベイランス業務

1. 咽頭結膜熱、流行性角結膜炎、下痢症定点把握疾患関連

アデノウイルスレファレンスセンターとして、地方衛生研究所と連携し、アデノウイルス関連疾患のサーベイランスモニタリングを実施した。新型コロナウイルスの影響で、報告数が激減した疾患や行動制限解除による患者数の増加等が認められた。病原体サーベイランスでは、アデノウイルス種毎に検出状況の差が確認された。新型アデノウイルスの NESID 登録法の検討も実施した。

［花岡希、髙橋健一郎］

2. 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、ウイルス分離によるブタからのインフルエンザウイルス検出調査を行った。令和 4 年度は調査した全てのブタからインフルエンザウイルスは分離・検出できなかった。

［影山努、竹前喜洋、百瀬文隆、Yen Hai Doan、久場由真仁］

研修業務

I. 国立保健医療科学院による研修

1. 短期研修：細菌研修

令和 4 年 10 月 11 日から 10 月 28 日まで 14 日間、国立感染症研究所村山庁舎で、短期研修細菌研修（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、細菌検査業務に従事する専門職員を対象とし、主として腸管系病原細菌検査の基礎的および新しい検査診断技術・知識の習得を目的としている。赤痢菌、コレラ菌、腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌、腸炎ビブリオ等に関する講義、実習を行った。本年度は、研修生を例年通り 21 名としたが、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 5 日間は Zoom によるオンライン講義を行い、後半の 9 日間を集合型で実習を行った。

［齋藤智也、岡本貴世子、平井晋一郎、土井朋美、山田珠美］

2. 短期研修：新興再興感染症技術研修

令和 4 年 10 月 3 日から 10 月 7 日まで 5 日間、国立感染症研究所村山庁舎で、短期研修新興再興感染症技術研修（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、デングウイルス、日本脳炎ウイルス、ジカ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 19 名であった（20 名定員のところ 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、地方衛生研究所（富山県）等の協力を得て遂行された。

［齋藤智也、岡本貴世子、竹前喜洋、平井晋一郎、小林純子、門澤和恵、荒木久美子］

3. その他の研修

- 専門課程I 健康危機管理・感染症にて感染症関係法令、感染症の危機管理の講義を担当した。［齋藤智也］
- 短期研修「感染症集団発生対策研修」にて感染症の危機管理の講義を担当した。［齋藤智也］
- 専門課程 III 地域保健臨床研修専攻科の研修にて、感染症法および感染症危機管理の講義を担当した。［齋藤智也、吉見逸郎］
- 遠隔研修-10 「自治体における情報提供とリスクコミュニケーションの評価について」を担当した。［加藤美生］

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、オンライン（Zoom ウェビナー）研修として開催した。

令和4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、1 年に 3 回開催し、第 1 回を感染症危機管理、第 2 回をリスクコミュニケーション、第 3 回を演習・訓練をテーマに、それぞれ 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 336 名、382 名、225 名（Zoom 最大同時視聴者数）が受講した。また、国立感染症研究所の公式 YouTube チャンネルにて自治体職員へ限定公開で事後配信を行った。各回の 3 演題の合計視聴数は第 1 回が 609 回、第 2 回は 486 回、第 3 回は 687 回であった。

［齋藤智也、横田栄一、吉見逸郎、古賀政史、小山恵一、濵田優一、田中厚行、太田雅之、加藤美生、山本朋範、吉松芙美、小林望、北山明子］

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。

令和 4 年度は 9 月・10 月・11 月に開催し、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 202 名が受講した。

［齋藤智也、横田栄一、吉見逸郎、小山恵一、古賀政史、濵田優一、田中厚行；池上千晶、錦信吾、八幡裕一郎、福住宗久、山岸拓也、黒須一見（実地疫学研究センター）、神谷元（感染症疫学センター）］

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 9 月 8 日から 9 日まで Zoom による Web 講義を実施した。地方衛生研究所のウイルス分野の職員 85 名を受講生として決定した。講習内容は地方衛生研究所のウイルス検査業務において、必須となる技術・知識に関する講義を行った。具体的には、病原体取扱の基礎となる「バイオセーフティ」、ウイルス検査の基礎となる「ウイルス学概論」、「ウイルス検査法」及び検査の基本操作となる「ピペット操作の基礎」等に関する講義を行った。

［岡本貴世子、平井晋一郎、小林純子、門澤和恵］

V. 検疫所職員の専門的技術の向上を図るための研修会（感染症検査技術研修会）

令和 4 年度 11 月 9 日（水）～令和 4 年 11 月 11 日（金）に、村山庁舎において検疫所職員の専門的技術の向上を図ることを目的としインフルエンザウイルス、マラリア等に関する最新の知見及び検査技術を習得するための実習及び座学を実施した。13 検疫所本所及び 3 空港検疫所支所（東京空港、中部空港、福岡空港）の職員 13 名が受講生として参加した。このうち、インフルエンザウイルスに関する研修及び講義を担当した。

［影山努、竹前喜洋、百瀬文隆、Yen Hai Doan、久場由真仁］

VI. 希少感染症診断技術向上事業に関する業務

令和 5 年 2 月 15 日、16 日に開催された全国自治体の検査技術担当者に対して、アデノウイルス性肝炎、動物由来インフルエンザに関して講義を行った。

［花岡希、髙橋健一郎、竹前喜洋］

VII. 教育・講義等

- 消防大学校において「B 災害対応「生物テロ発生時の対応」」の講義を実施した［太田雅之］
- 東京都特別区職員研修所実施の専門研修 検査技術にて「新型コロナウイルスの最新状況」について講義を行った

［影山努］

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

原因不明小児急性肝炎と関連して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（検査担当者の確認、検査手法の確認、検査実施状況など）の全国調査を実施した。また、前述した各種マニュアルの更新や改定、新規診断法の開発と普及を実施した。診断用プライマーや陽性コントロール、分離用細胞の配布、行政検査依頼に随時対応した。

［花岡希、髙橋健一郎；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た。

［平井晋一郎、島袋梢、土井朋美、山田珠美］

III. 令和4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 8 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］

IV. 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4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 139 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］

V. インフルエンザウイルス、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支援活動

地方衛生研究所、検疫所等で行われているインフルエンザウイルス、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）の支援として、各検査用の陽性コントロールを準備し、要望のあった地方衛生研究所に配布している。今年度は、地方衛生研究所 3 ヵ所と検疫所 1 ヵ所にインフルエンザウイルス検査用陽性コントロールを、地方衛生研究所 1 ヵ所に新型コロナウイルス検査用陽性コントロールをそれぞれ配布した。

［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。

［斎藤益満］

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、対面会合のホスト（2022 年 11 月）等を実施し、各国の感染症危機管理、特にバイオテロ対策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

- 2022 年 12 月に開催された第 16 回日中韓感染症管理予防フォーラムにおいて、複数国で発生したエムポックスアウトブレイクへの国立感染症研究所の対応について講演、意見交換に参画した。［齋藤智也］
- 2023 年 1 月に開催された国立国際医療研究センター・国立感染症研究所・シンガポール国立感染症センターの共同シンポジウムで”Emergency Operations for Pathogen X in NIID, Japan”の講演を行った。［齋藤智也］
- 2023 年 2 月に開催された JICA プロジェクト「The Project for Capacity Development for Medical Laboratory Network on Biosafety and Examination of Highly Hazardous Infectious Pathogens in Vietnam, Laos and Cambodia」報告会にて”COVID-19 Response in Japan”の講演を行った。［齋藤智也］
- 2022 年 8 月に開催された米 HHS・厚生労働省の共同主催の the U.S. –Japan Medical Biodefense Research Symposium に参加し、”Bioterrorism response in Japan”、“Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Experience”の講演を行った。
  ［齋藤智也、影山努、北山明子］
- 2022 年 10 月に開催された Asia-Europe Foundation 主催“High-level Meeting on Risk Communication for Public Health Emergencies: The Role of Risk Communication in Pandemics に参画した。［加藤美生］
- 2022 年 6 月 13 日-15 日にウェブ及びトルコでハイブリッド開催された 12th Meeting of the WHO Working Group for the Molecular Detection and Subtyping of Influenza Viruses and the use of Next Generation Sequencing (NGS) in GISRS にウェブ参加し、国立感染症研究所におけるインフルエンザウイルスの遺伝子診断にかかるリアルタイム PCR 及び次世代シーケンス技術の活用方法を各国に提供するとともに今後について議論した。

［影山努、竹前喜洋］

3. 国際研修

- 2022 年 2 月 8 日-17 日にかけてインドネシアのアイルランガ大学 Institute of Tropical Disease の研究員 2 名に対して、NGS を用いた下痢症ウイルスの検出及び分子疫学に関する研修を行った。
  ［Yen Hai Doan、竹前喜洋、影山努］

4. 米国 LRN（Laboratory Response Network）への参画

2022 年 5 月、CDC と協議を進めてきた米国 LRN への参画に関する MOC（Memorandum of Cooperation）の締結を完了し、8 月に米国で開催された the U.S. –Japan Medical Biodefense Research Symposium において、CDC 担当者と共に具体的な協力活動について調整を開始した。その後、四半期ごとにウェブ会議に参加した。
［齋藤智也、影山努、北山明子；国際協力室］

5. 検査試薬の提供

エムポックスの検査キャパシティの拡充のため、WHO 西太平洋地域事務局からの依頼により、WPRO の管轄地域にある 6 か国（カンボジア、ラオス、モンゴル、パプアニューギニア、フィリピン、ベトナム）の国立公衆衛生研究所へ検査資材（8,700 検査）の配布を行った。
［齋藤智也、影山努、吉見逸郎；国際協力室］

6. JICA プロジェクトにおける精度管理

JICA プロジェクト“The Project for Capacity Development for Medical Laboratory Network on Biosafety and Examination of Highly Hazardous Infectious Pathogens in Vietnam, Laos and Cambodia”にて、External Quality Assessment trial work の一環として 3 カ国 18 機関を対象とした新型コロナウイルスのリアルタイム PCR 検査における外部精度評価を実施した。検査結果の詳細解析を行い、2023 年 2 月 10 日に行われた Closing Seminar において、結果を各所に報告した。
［影山努、竹前喜洋］

7. WHO による外部精度評価（External Quality Assessment Programme for the Detection of Influenza Viruses / SARS-CoV-2 by RT-PCR）への参加

WHO が毎年実施するインフルエンザウイルス及び SARS-CoV-2 の RT-PCR による外部精度評価に参加し、インフルエンザウイルスの亜型同定及び SARS-CoV-2 の同定検査を担当した。
［影山努、竹前喜洋、百瀬文隆、Yen Hai Doan、久場由真仁］

厚生労働省等 部会等 委員

- 世界保健機関・複数国におけるエムポックスアウトブレイクに関する国際保健規則緊急委員会（The IHR Emergency Committee on the multi-country outbreak of mpox, World Health Organization.）メンバー ［齋藤智也］
- WHO 第 2 回病原体性質決定の新規分子技法によるサーベイランスネットワーク会議(EMPaCT)臨時アドバイザー［齋藤智也］
- WHO WPRO/SEARO 新興疾患及び公衆衛生危機のためのアジア太平洋戦略 III (APSED III)技術アドバイザーグループ会合 技術アドバイザーグループメンバー ［齋藤智也］
- 世界健康安全保障行動グループ・バイオワーキンググループ(Global Health Security Action Group（GHSAG） Bio-Working Group) 共同議長 ［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］
- 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］
- 東京都感染症対策アドバイザー ［齋藤智也］
- 東京 iCDC 専門家ボード（情報マネジメントチーム）、ワンヘルス・アプローチ推進タスクフォースメンバー ［齋藤智也］
- 京都府総合計画策定検討委員会委員 ［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］
- 令和 4 年度健康危機緊急時対応体制整備事業「健康危機管理支援事業運営会議委員」［齋藤智也］
- 「新型コロナウイルス感染症対応地方創生臨時交付金の効果検証及び効果促進に関する調査業務」委員 ［齋藤智也］
- 令和 4 年度厚生労働省委託事業地方衛生研究所の在り方に関する調査等：保健所ワーキンググループ委員、保健師人材ワーキンググループ 統括保健師の健康危機管理能力獲得に向けた人材養成プログラム開発 作業班」委員 ［齋藤智也］
- 日本臨床救急医学会「G7 広島サミット救急・災害医療対応検討協議会」委員［齋藤智也］
- 参議院厚生労働委員会参考人（2022 年 11 月 18 日）

［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、サル痘について、メディアからの取材対応を行った。
  コメント:
  河北新報（2022 年 4 月 3 日総合）ほか（共同通信配信記事）
  毎日新聞「コロナ死者最多の背景に「隠れ陽性者」新たな派生型の懸念も」2023 年 1 月 19 日
  インタビュー記事:
  Buzzfeed「これさえ知っておけば怖くない！気になる症状、治療、予防、サル痘の基礎知識」（2022 年 7 月 28 日）
  g-lad xx「サル痘の治療の流れや予防接種の可能性について国立感染症研究所感染症危機管理研究センターの齋藤智也センター長にお話を聞きました」（2022 年 8 月 13 日）
  GENXY「サル痘」予防に必要なこととは？専門家に聞いた（2022 年 8 月 24 日）
  その他:
  週刊医学界新聞「座談会　今、求められるリスクコミュニケーションとは？」（2023 年 3 月 6 日）
  ［齋藤智也］

- 自治体・保健所向けリスクコミュニケーションおよび コミュニティエンゲージメントの実践を作成・頒布した。［第 3 室］

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) 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.Journal of Travel Medicine 29(6), 2022, taac051.

2) Horigome A, Yamanaka J, Takasago S,Iwamoto N, Saito T, Shichino H. The first case of a child infected with SARS-CoV-2 Omicron variant in Japan, December 2021. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2022. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.896.

3) Okumura N, Tsuzuki S, Saito S, Hattori S,Takeuchi J, Saito T, Ujiie M, Hojo M, Iwamoto N, Sugiura W, Mitsuya H, Ohmagari N. Neutralising activity and antibody titre in 10 patients with breakthrough infections of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Japan. Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 28(9): 1340-1343. 2022. doi: 10.1016/j.jiac.2022.04.018.

4) Sayaka Ishihara, Mari Asakura, Kunihiro Oba,Tsutomu Kageyama, Masashi Ogasawara. A case of acute encephalopathy with biphasic seizures with midbrain abnormality and deafness. Pediatr Int. 64(1):e15320, 2022

5) Yuki Higashimoto, Masaru Ihira, Yoshiki Kawamura, Masato Inaba, Kazuya Shirato, Tadaki Suzuki, Hideki Hasegawa, Tsutomu Kageyama, Yohei Doi, Tadayoshi Hata, Tetsushi Yoshikawa. Dry loop-mediated isothermal amplification assay for detection of SARS-CoV-2 from clinical specimens. Fujita Medical Journal. 9(2):84-89, 2023

6) Yuki Nakajima, Shinya Kobayashi, Hideki Tanoue, Sayaka Ishihara, Ayako Kamiya, Nanako Kawata, Mari Asakura, Daichi Suzuki, Natsuko Obana, Kenta Hayashi, Takahiro Kawaguchi, Masahiro Noda, Kunihiro Oba, Tatsuo Katori,Tsutomu Kageyama, Masashi Ogasawara. Cerebral blood flow abnormalities with central sparing on arterial spin labeling in mild encephalopathy associated with excitotoxicity: a case report. BMC Neurol. 22(1):403. 2022

7) Takahashi K, Saito M, Sekizuka T, Itokawa K, Tanio M, Yoshida-Furihata H, Nojiri N, Hamada Y, Yokota E, Kuroda M, Saito T. Emergence of BS.1 and BS.1.1, highly mutated new SARS-CoV-2 Omicron variants. J Med Virol. 2023 Mar;95(3):e28615.

8) 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. doi: 10.1038/s42003-022-03467-w.

9) Sekizuka T, Itokawa K, Saito M, Shimatani M, Matsuyama S, Hasegawa H, Saito T, Kuroda M. Genome Recombination between the Delta and Alpha Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Jpn J Infect Dis. 2022 Jul 22;75(4):415-418. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.844.

10) Hossain MB, Kobayashi T, Makimoto S, Matsuo M, Nishikaku K, Tan BJY, Rahman A, Rajib SA, Sugata K, Ohnuki N, Saito M, Inenaga T, Imakawa K, Satou Y. Clone Dynamics and Its Application for the Diagnosis of Enzootic Bovine Leukosis. J Virol. 2022 Dec 19:e0154222. doi: 10.1128/jvi.01542-22. Online ahead of print.

11) Okagawa T, Shimakura H, Konnai S, Saito M, Matsudaira T, Nao N, Yamada S, Murakami K, Maekawa N, Murata S, Ohashi K. Diagnosis and Early Prediction of Lymphoma Using High-Throughput Clonality Analysis of Bovine Leukemia Virus-Infected Cells. Microbiol Spectr. 2022 Dec 21;10(6):e0259522. doi: 10.1128/spectrum.02595-22.

12) 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 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infections Caused by the Omicron Variant (B.1.1.529 Lineage) in International Travelers to Japan. Clin Infect Dis. 2022 Aug 24;75(1):e354-e356. doi: 10.1093/cid/ciab1072.

13) Tetsuhara K, Akamine S, Matsubara Y, Fujii S, Kashimada W, Marutani K, Torio M, Morooka Y, Hanaoka N, Fujimoto T, Nakamura-Miwa H, Arai S, Tanaka-Taya K, Furuno K, Mizuno Y, Kira R. Severe encephalopathy associated with SARS-CoV-2 Omicron BA.1 variant infection in a neonate. Brain Dev. 2022 Nov;44(10):743-747.

14) Hirai S, Yokoyama E, Ando N, Seto J, Hazama K, Enomoto K, Izumiya H, Akeda Y, Ohnishi M. Another advantage of multi-locus variable-number tandem repeat analysis that can putatively subdivide enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 strains into clades by maximum *a posteriori* estimation. PLOS ONE. 2023; 18(3): e0283684. DOI: 10.1371/journal.pone.0283684.

15) Shirai T, Akagawa M, Makino M, Ishii M, Arai A, Nagasawa N, Sada M, Kimura R, Okayama K, Ishioka I, Ishii H, Hirai S, Ryo A, Tomita H, Kimura H. Molecular evolutionary analyses of the *Pseudomonas*-derived cephalosporinase gene. Microorganisms. 2023; 11(3): 635. DOI: 10.3390/microorganisms11030635.

16) Miyata T, Taniguchi I, Nakamura K, Gotoh Y, Yoshimura D, Itoh T, Hirai S, Yokoyama E, Ohnishi M, Iyoda S, Ogura Y, Hayashi T. Alteration of a Shiga toxin-encoding phage associated with a change in toxin production level and disease severity in *Escherichia coli*. Microbial Genomics. 2023; 9(2): mgen000935. DOI: 10.3390/microorganisms11030635.

17) Hirai S, Yokoyama E, Shiwa Y, Ishige T, Ando N, Shimizu T, Murakami S. Clarification of relationship between single-nucleotide polymorphism panels of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7/H- strains. The Journal of Veterinary Medical Science. 2023; 84(10): 1399-1405. DOI: 10.1292/jvms.22-0242.

18) Sada M, Kimura H, Nagasawa N, Akagawa M, Okayama K, Shirai T, Sunagawa S, Kimura R, Saraya T, Ishii H, Kurai D, Tsugawa T, Nishina A, Tomita H, Okodo M, Hirai S, Ryo A, Ishioka T, Murakami K. Molecular evolution of the *Pseudomonas* aeruginosa DNA gyrase *gyrA* gene. Microorganisms. 2022; 10(8): 1660. DOI: 10.3390/microorganisms10081660.

19) Kikuchi T, Nakamura M, Hachisu Y, Hirai S, Yokoyama E. Molecular epidemiological analysis of *Mycobacterium tuberculosis* modern Beijing genotype strains isolated in Chiba Prefecture over 10 years. Journal of Infection and Chemotherapy. 2022; 28(4): 521-525. DOI: 10.1016/j.jiac.2021.12.020.

20) Zhang W, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Muramatsu M, Li TC. Mongolia Gerbils Are Broadly Susceptible to Hepatitis E Virus. Viruses. 2022 May 24;14(6):1125.

21) Li TC, Kataoka M, Doan YH, Saito H, Takagi H, Muramatsu M, Oka T. Characterization of a Human Sapovirus Genotype GII.3 Strain Generated by a Reverse Genetics System: VP2 Is a Minor Structural Protein of the Virion. Viruses. 2022 Jul 27;14(8):1649

22) Yamani LN, Utsumi T, Doan YH, Fujii Y, Dinana Z, Wahyuni RM, Gunawan E, Soegijanto S, Athiyyah AF, Sudarmo SM, Ranuh RG, Darma A, Soetjipto, Juniastuti, Bawono RG, Matsui C, Deng L, Abe T, Shimizu H, Ishii K, Katayama K, Lusida MI, Shoji I. Complete genome analyses of G12P[8] rotavirus strains from hospitalized children in Surabaya, Indonesia, 2017-2018. J Med Virol. 2023 Feb;95(2):e28485.

23) Bai H, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Muramatsu M, Li TC. Open Reading Frame 4 Is Not Essential in the Replication and Infection of Genotype 1 Hepatitis E Virus. Viruses. 2023 Mar 18;15(3):784.

24) Doan YH, Yamashita Y, Shinomiya H, Motoya T, Sakon N, Suzuki R, Shimizu H, Shigemoto N, Harada S, Yahiro S, Tomioka K, Sakagami A, Ueki Y, Komagome R, Saka K, Okamoto-Nakagawa R, Shirabe K, Mizukoshi F, Arita Y, Haga K, Katayama K, Kimura H, Muramatsu M, Oka T. Distribution of Human Sapovirus Strain Genotypes over the Last Four Decades in Japan: a Global Perspective. Jpn J Infect Dis. 2023 In press.

2. 和文発表

1) 齋藤智也. B(生物剤)テロ災害の最新動向と基礎知識―見えない恐怖との戦い 生物テロの特徴と対処―. NBC テロ災害 消防活動の基礎知識.イカロス出版. 2022

2) 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. 東京 2020 オリンピック・パラリンピック競技大会期間中の国立感染症研究所 Emergency Operations Center(EOC)での部門横断的な活動について. IASR43.161-163

3) 大森俊, 浦川美穂, 福住宗久, 島田智恵, 砂川富正, 齋藤智也, 山内祐人, 髙勇羅, 大谷可菜子, 小林祐介, 鈴木基. 東京 2020 大会聖火リレー関連新型コロナウイルス感染症(COVID-19)事例. IASR43. 163-164.

4) 塚田敬子, 池上千晶, 福住宗久, 島田智恵, 砂川富正, 髙勇羅, 山内祐人, 大谷可菜子, 小林祐介, 鈴木基, 齋藤智也, 関塚剛史, 黒田誠. 東京 2020 大会開催期間中に選手団等の滞在施設で探知された複数の COVID-19 症例の発生事例. IASR43. 164-166.

5) 竹前喜洋, 百瀬文隆, Yen Hai Doan, 久場由真仁, 齋藤智也, 影山努. 鳥・ブタインフルエンザウイルスのヒト感染事例の状況について. IASR43. 257-258.

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Saito T. Bioterrorism response in Japan. the U.S. – Japan Medical Biodefense Research Symposium.2022.

2) Saito T. Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Experience. the U.S. – Japan Medical Biodefense Research Symposium.2022

3) Saito T. COVID-19 Response in Japan. The Project for Capacity Development for Medical Laboratory Network on Biosafety and Examination of Highly Hazardous Infectious Pathogens in Vietnam, Laos and Cambodia. 2022.

4) Yoshimi I, Shimatani M, Iida K, Ichimura Y, Nakamura-Egashira C, Tsuzuki S, Kato H, Murray V, Endericks T, Salter M, Saito T, Sugihara J. Current outcome through UK-Japan collaboration through secondments from MHLW Japan, based on Memorandum of Co-operation in 2017. UKHSA Conference 2022.

2. 国内学会

1) 齋藤智也、感染症の危機管理と COVID-19 の教訓 Lessons from COVID-19 for future pandemic preparedness and response. 第 11 回日本病理学会総会.2022.

2) 齋藤智也、感染症の危機管理と COVID-19 の教訓 Lessons from COVID-19 for future pandemic preparedness and response. 第 37 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2022.

3) 金勲、柳宇、鍵直樹、菊田弘輝、林基哉、齋藤智也、阪東美智子、下ノ薗慧. 接待飲食店の室内環境とコロナ対策. 第 30 回日本臨床環境医学会学術集会. 2022.

4) 齋藤智也. 新型コロナウイルス感染症とクラスター対策. 第 30 回日本臨床環境医学会学術集会.2022.

5) 齋藤智也. SARS-CoV-2 変異株とリスクコミュニケーション. 第 81 回日本公衆衛生学会総会.2022.

6) 中山一世、 佐々木周作、齋藤智也、大竹文雄. 新型コロナウイルス・ワクチン接種の「意向・行動の不一致」意向の把握方法の工夫で一致率は高められるか？. 第16回行動経済学会. 2022.

7) 石原朋子 、森重優子、竹下望、斎藤益満、齋藤智也、黒田誠、小林祐介、有馬雄三、鈴木基、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. 新型コロナウイルスの変異株等の対応に係る施策導入・推進に向けた取り組み. 第

36 回公衆衛生情報研究協議会総会・研究会. 2022.

8) 齋藤智也. 国立感染症研究所における EOC 機能構築の経験から. 第 28 回日本災害医学会総会・学術集会. 2022.

9) 齋藤智也、吉見逸郎、北山明子、濵田優一. 国立感染症研究所 EOC のアクティベーション事例. 第 28 回日本災害医学会総会・学術集会. 2022.

10) 竹田飛鳥、奥田博子、齋藤智也、冨尾淳. リスクコミュニケーションの課題を解決する上で日本が他国から学べること―JEE（Joint External Evaluation: IHR 合同外部評価）から―. 第 28 回日本災害医学会総会・学術集会. 2022.

11) 吉松芙美、齋藤智也. Twitter における感染症への疑問点の抽出と考察ーサル痘に着目して. 第81回日本公衆衛生学会総会. 2022 年 10 月 7-9 日

12) 大場邦弘、小田智三、一ノ瀬直樹、影山努. SARS-CoV-2 初感染入院患者における抗スパイク蛋白抗体と抗ヌクレオカプシド蛋白抗体の検討. 第 96 回日本感染症学会総会・学術講演会. 川越. 2022 年 4 月

13) 大場邦弘, 河島裕樹, 助崎あきら, 石原彩夏, 田之上英樹, 中島薫, 青柳塁, 永井由紗, 朝倉真理, 小笠原真志, 小花奈都子, 川口隆弘, 野田雅裕, 住田朋子, 香取竜生, 影山努. 地域医療支援病院による FilmArrayR 呼吸器パネルを用いた呼吸器ウイルスサーベイランスと流行状況の共有の試み. 第 54 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 福岡. 2022 年 11 月

14) 吉本 多一郎, 濱川真治, 田頭周, 大場邦弘, 影山努, 宇佐美健喜, 小島直樹, 稲川博司, 岡田保誠. 腹部症状を主訴に急激な経過で死亡した Covid-19 感染若年男性の一例. 第 111 回日本病理学会総会, 2022 年 4 月 11 日

15) 大場邦弘, 石原彩夏, 田之上英樹, 中島薫, 神谷絢子, 河田奈々子, 小林真也, 朝倉真理, 鈴木大地, 小笠原真志, 秋山聡香, 小花奈都子, 川口隆弘, 林健太, 野田雅裕, 住田朋子, 香取竜生, 影山努. 熱性けいれんの発作様式と呼吸器ウイルスの検討. 第 125 回日本小児科学会学術集会 2022 年 4 月 16 日

16) 田之上英樹, 河島裕樹, 助崎あきら, 石原彩夏, 中島薫, 青柳塁, 永井由紗, 朝倉真理, 小笠原真志, 小花奈都子, 川口隆弘, 野田雅裕, 大場邦弘, 住田朋子, 香取竜生, 影山努. FilmArrayⓇ血液培養パネルを用いた尿路感染症における迅速病原体診断. 第 54 回日本小児感染症学会総会・学術集会, 2022 年 11 月 5 日

17) 大場邦弘, 河島裕樹, 助崎あきら, 石原彩夏, 田之上英樹, 中島薫, 青柳塁, 永井由紗, 朝倉真理, 小笠原真志, 小花奈都子, 川口隆弘, 野田雅裕, 住田朋子, 香取竜生, 影山努. 地域医療支援病院による FilmArrayⓇ呼吸器パネルを用いた呼吸器ウイルスサーベイランスと流行状況の共有の試み. 第 54 回日本小児感染症学会総会・学術集会, 2022 年 11 月 5 日

18) 大場邦弘, 河島裕樹, 助崎あきら, 石原彩夏, 田之上英樹, 中島薫, 青柳塁, 永井由紗, 朝倉真理, 小笠原真志, 小花奈都子, 川口隆弘, 野田雅裕, 住田朋子, 香取竜生, 影山努. COVID-19 パンデミック下における乳幼児呼気性喘鳴の病原呼吸器ウイルスの検討. 第 59 回日本小児アレルギー学会学術大会, 2022 年 11 月 13 日

19) 吉松芙美, 加藤美生, 山本朋範, 小林望, 齋藤智也. VIP マスギャザリングにおける SNS モニタリングについて. 第 36 回公衆衛生情報研究協議会総会・研究会. 2023(2023 年 1 月 27 日)

20) 加藤美生、小林望、齋藤智也. 感染症リスクコミュニケーションにおけるキャパシティビルディングの検討. 第 36 回公衆衛生情報研究協議会総会・研究会. 2023(2023 年 1 月 27 日)

21) 加藤美生, 小林望, 齋藤智也. 公衆衛生上の危機に要するリスクコミュニケーション：緊急時対応センターの組織と人材に関する一考察. 第 26 回学会日本災害情報学会. 2023(2023 年 3 月 21 日)

22) 今野瑛之、花岡希、藤本嗣人、野尻直未、佐渡一成 仙台市での流行性角結膜炎関連アデノウイルスの流行型情報に関する調査(第 3 報). フォーサム 2022 せとうち.広島.2022.

23) 川村朋子、花岡希、藤本嗣人、小長谷昌未、佐藤由子、中島典子、内尾英一. 3 次元角膜モデルを使用したアデノウイルス 54 型と 37 型の感染実験. フォーサム 2022 せとうち.広島.2022.

24) 花岡希、伊藤晋、今野瑛之、佐渡一成、野尻直未、吉田初佳、髙橋健一郎、齋藤智也. 尿道炎関連アデノウイルスの感染環に関する検討. 日本性感染症学会第 35 回学術大会. 北九州.2022.

25) 伊藤晋、安田満、花岡希、髙橋聡、出口隆. 尿道炎原因微生物の診断に関する検討-臨床所見による *M. Genitalium* 尿道炎の鑑別診断-. 日本性感染症学会第 35 回学術大会. 北九州.2022.

26) 伊藤晋、安田満、花岡希、髙橋聡、出口隆、 M. genitalium. 尿道炎に対する各種抗菌薬や併用療法の臨床効果. 日本性感染症学会第 35 回学術大会. 北九

州.2022.

27) 佐藤知雄、斎藤益満、和田悠作、長谷川寛雄、松平崇弘、今泉芳孝、内丸薫、渡邊俊樹、山野嘉久、HTLV-1 クロナリティ定量検査 RAISING-CLOVA を用いた ATL 発症リスク評価法の開発、第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2022 年 11 月 4-6 日

28) 水越文徳、平井晋一郎. 遺伝子検査の技術研修（人材育成）における手法と評価に関する検討. 第34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 総会・研究会. 2023.

29) 宮田達弥, 谷口愛樹, 中村佳司, 後藤恭宏, 吉村大, 伊藤武彦, 平井晋一郎, 横山栄二, 大西真, 伊豫田淳, 小椋義俊, 林哲也. STEC O157:H7 clade 8 のグローバルな集団構造および系統・Stx2a phage subtype と Stx2 産生量・重症度の関連性. 第 24 回 腸管出血性大腸菌感染症研究会. 2022.

30) Doan YH, Takemae N, Suzuki T, Dennis FE, Armah GE, Utsumi T, Shoji I, Yamani LN, Lusida MI, Miyoshi S, Chawla-Sarkar M, Fujii F, Shimizu H, Muramatsu M, K Haga, Kageyama T, Katayama K. Changes in the distribution of genotype constellations of rotavirus strains after rotavirus vaccine introduction in Asian and African countries. 第 69 回 日本ウイルス学会学術集会. 2022.

31) Li T, Zhang W, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Muramatsu M. Mongolia gerbils are broadly susceptible to hepatitis E virus. Oral presentation. 第 69 回 日本ウイルス学会学術集会. 2022.

32) Oka T, Li T, Yonemitsu K, Ami Y, Suzaki Y, Nakamura Y, Kataoka M, Doan YH, Mita T, Kobayashi T, Saito H, Yahiro S, Sato S, Shibata S, Tsukada R, and Takagi H. Efforts to establish a comprehensive genotypes resource for accelerate human sapovirus research. 第 69 回 日本ウイルス学会学術集会. 2022.

２２．　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、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や宿主を対象とした研究を行う一方、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1つの柱として捉え、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。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、若手研究者の育成、アウトリーチ活動にも積極的に取り組んでいる。

令和 4 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
7. アジュバントに関する研究

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. セアカゴケク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 4 年 4 月 1 日付で佐々木永太主任研究官、黒田大祐主任研究官、湯本航平研究員、森田武志研究員、Azam AaHaeruman 研究員、小島新二郎研究員が着任した。令和5年1月1日付で千原康太郎研究員が着任した。

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に関する自然免疫研究

世界中で COVID-19 に対するワクチン開発が急速に進み、mRNA ワクチン、アデノウイルスベクターワクチン等の新規モダリティワクチン製剤が実用化され

ている。特に mRNA ワクチンの 3 回接種は、強力な SARS-CoV-2 中和抗体を誘導するが、異なるモダリティワクチンを用いたブースター接種との相違は不明な点が多い。本研究では、3 回目ワクチン接種時における mRNA ワクチン同種ブースターと組換えタンパク質ワクチン異種ブースターとの免疫原性の相違を明らかにすることを目的とした。SARS-CoV-2 感染歴のない BNT162b2 mRNA ワクチン 2 回被接種者 184 人を対象とし、BNT162b2 ワクチン同種ブースター接種（n = 90）あるいは S-268019-b スパイク組換えタンパク質ワクチン異種ブースター接種（n = 94）前後の末梢血を採取し、高次元フローサイトメトリー解析により末梢血単核細胞における 13 種類の免疫細胞プロファイリングを行った。ワクチン接種後 7 日以内に生じた有害事象（局所性：痛み、発赤、腫れ、全身性：発熱、倦怠感、頭痛、悪寒、嘔吐/吐き気、下痢、筋肉痛、関節痛）についてもアンケート調査を行い、臨床スコアを測定した。また、ワクチン接種 14 日、28 日、68 日後の血漿中の SARS-CoV-2 スパイク受容体結合ドメイン（RBD）結合 IgG 価、RBD-アンジオテンシン変換酵素 2（ACE2）結合阻害活性およびシュードウイルス中和抗体価について解析した。その結果、RBD 結合 IgG 価は、BNT162b2 同種ブースターと比較して、S-268019-b 異種ブースターの方が変異株に対して交差反応性を保ちながら持続することが明らかになった。S-268019-b 異種ブースター後に全身性の有害事象（AE）が認められなかったスコア 0 群では、BNT162b2 同種ブースター後の全身性 AE スコア 0 群よりも RBD-ACE2 結合阻害活性の持続性と交差反応性が顕著にみられ、Omicron BA.1 および BA.5 変異株に対する中和抗体価の上昇が認められた。一方、BNT162b2 同種ブースターでは、AE スコアに比例して SARS-CoV-2 スパイク N 末端ドメイン（NTD）に対する抗体が誘導された。さらに、2 種のモダリティに共通した抗 RBD 抗体応答の相関因子の一つとして、CCR3 発現増強を伴う初期の CD16 陽性ナチュラルキラー細胞ダイナミクスが同定された。以上の結果から、異種 mRNA/組換えタンパク質ワクチン接種戦略により、RBD を優先した、より持続的な広域中和抗体応答が誘導されることが明らかとなった。

［高野智弘、松村隆之、上滝隆太郎、森山彩野、安達悠、小野寺大志、寺原和孝、五十川正記、福士秀悦（ウイルス一部）、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

BNT162b2 mRNA ワクチン 2 回被接種者を対象とし、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 細胞の単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]

(3) ヒトにおける COVID-19 mRNA ワクチン 3 回目接種後の血漿抗体応答の解析

BNT162b2 mRNA ワクチン 3 回被接種者を対象とし、接種 1 ヶ月後および 6 ヶ月後の血漿抗体の RBD-ACE2 結合阻害活性を解析し、被験者の一部において接種 6 ヶ月後も高い阻害活性を維持していることが見出された。また、このうち更に一部の被験者はワクチン株のみならず、オミクロン変異株に対する阻害活性も 6 ヶ月維持されていた。これらの被験者における免疫応答を詳細に解析することにより、抗体応答の減衰しにくいワクチンの開発に繋がる知見を得られると期待される。

[上滝隆太郎、小野寺大志、森山彩野、安達悠、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]

(4) COVID-19 mRNA ワクチン 3 回目接種後の経時的な B 細胞応答の解析

COVID-19 mRNA ワクチン BNT162b2 を 3 回接種された被験者について、接種直前、14 日後、28 日後、68 日後、182 日後、365 日後の血液中の B 細胞について、SARS-CoV-2 抗原に対する応答性および表現型を解析し、ワクチン接種において誘導される B 細胞応答の持続性と変異株への交差性を解析した。その結果、3回目ワクチン接種から一年経過しても、記憶 B 細胞が安定的に持続することや、変異株に対する交差性が時間とともに向上する成熟現象が起きることを確認した。これらの結果は、今後のワクチン接種間隔を考える上で重要な基礎免疫知見となることが期待される。

[上滝隆太郎、小野寺大志、森山彩野、登内奎介、藤澤瑞生、渡辺光風、安達悠、寺原和孝、孫琳、高野智弘、西山紋恵、新海正晴(東京品川病院)、鈴木忠樹(感染病理部)、松村隆之、五十川正記、高橋宜聖]

(5) 新型コロナウイルスに対する治療用抗体の樹立

新型コロナウイルス感染回復者末梢血検体を用いて SARS-CoV-2 ウイルス変異株に対して in vivo および in vitro で幅広く中和活性を発揮するモノクローナル抗体を樹立した。網羅的逃避変異解析を行い、得られた抗体の逃避変異耐性を評価した。さらに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。

[森山彩野、安達悠、黒田大祐、喜多俊介(北大)、上滝隆太郎、湯本航平、小野寺大志、登内奎介、竹下勝(慶應大)、福士秀悦(ウイルス一部)、前田健(獣医科学部)、橋口隆生(京大)、星野温(京都府立医大)、前仲勝実(北大)、高橋宜聖]

(6) 次世代新型コロナウイルスワクチンのデザイン研究

SARS-CoV-2 RBD や中和抗体エピトープの立体構造情報に基づき、情報科学的手法によるワクチン抗原の分子設計を実施した。機械学習とシミュレーションを活用することで、その熱力学的安定性や抗体との結合親和性を考慮した分子設計に取り組んでいる。

[黒田大祐、森山彩野、湯本航平、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) 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ぐ上で記憶 B 細胞は中和抗体を供給し重要な役割を担う。そのため、記憶 B 細胞のもつ抗体の中和活性能と抗原特異性、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。本研究では多次元フローサイトメトリー、及びシングルセルマルチオミックス解析を組み合わせることにより、CD62L が記憶 B 細胞の中和活性と相関するパラメーターであることを明らかにした。

[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]

（2）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ところ、抗体価よりも長い半減期を示した。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。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。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いる。さらに、COVID-19 ワクチン接種後の抗体価を規定するT細胞因子およびT細胞マーカーを検討し、T細胞から産生されるIL−2が抗体応答の持続性と強く相関することを明らかにした。また、COVID-19 ワクチン接種の普及により、日本人の大部分が S タンパクに対するT細胞応答を持つことから、このT細胞応答を利用して、今後起こりうるパンデミックに対するワクチン開発にも携わっている。

［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）新型コロナウイルスに対する診断用抗体の樹立

SARS-CoV-2 迅速診断キットの中には、当研究センターで樹立した N protein に対するモノクローナル抗体が用いられているものが存在するが、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、SARS-CoV-2 の N protein に対する新しい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、武岡真司（早稲田大学）、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 型インフルエンザワクチンの情報科学的手法による抗原デザインに関する研究

インフルエンザヘマグルチニンタンパク質の立体構造情報に基づき、情報科学的手法によるワクチン抗原の分子設計及びその実験評価を実施した。機械学習とシミュレーションを活用することで、その熱力学的安定性や抗体との結合親和性を考慮した分子設計に取り組んでいる。実験評価では円二色性測定により熱安定性を評価した。

［黒田大祐、湯本航平、安達悠、高橋宜聖］

（2）A 型インフルエンザウイルスに対する抗原デザインワクチンの免疫原性評価に関する研究

有効性の高いユニバーサルワクチンの実現化には、優れたヒト交差防御抗体を選択的かつ十分量誘導することが必要である。これまでの研究で A 型インフルエンザウイルスのヘマグルチニン抗原のヒト交差防御抗体とそのエピトープ領域を同定している。この抗原エピトープ領域は構造変化を生じる不安定な領域であることから、情報科学的手法により構造の安定化と免疫原性の向上を目指してデザインしたワクチン抗原を作製した。その結果、デザイン抗原を接種したマウスで、野生型抗原と比較して顕著な抗体誘導増強を確認した。今後、さらなる抗原の改良と、ワクチン有効性を評価する予定である。

［安達悠、湯本航平、黒田大祐、高橋宜聖］

（3）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。そこで、この抗体レパトアの抗原結合様式を明らかとするために構造解析を行なった結果、膜融合型ヘマグルチニン抗原に特異的な抗原領域を認識していた。さらに、得られた抗原-抗体複合体構造データから、抗体の H1/H3 ヘマグルチニン抗原への交差結合性に重要な抗体のアミノ酸変異を同定することで、抗体による交差防御能の獲得メカニズムを明らかとした。

［登内奎介、安達悠、鈴木干城（京都大学）、黒田大祐、

西山紋恵（医薬基盤研究所）、湯本航平、鈴木忠樹（感染病理部）、橋口隆生（京都大学）、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）WHO で推奨されている狂犬病ワクチンプロトコルによるワクチン被接種者を対象として、タイ王国 チェンマイ大学と共同で免疫原性解析を進めている。ここでワクチン接種 1 回目に比し 1 年後に再度追加接種を行ったボランティア群では中和抗体のターゲットである G タンパクに対する抗体価、及び親和性の向上が認められた。またこれらの液性免疫の特性を高次元フローサイトメトリやモノクローナル抗体レベルで詳細に解析したところ、初回免疫後と追加免疫後では、エピトープが変化する様子が観察された。

［藤澤瑞生、小野寺大志、武岡真司（早稲田大学）、Ganjana Lertmemongkolchai（チェンマイ大学、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、それらのエピトープ解析を行った。

［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。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、機能性が誘導され、その結果 HBs 抗原の顕著な抑制が認められた。興味深いことに、HBs 抗原の抑制は半年にわたって維持された。B 型慢性肝炎における 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）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て in-house ELISA（HEV ORF2 VLP 抗原を固相化した間接法）のバリデーションを行い、感度・特異度に及ぼす要因を検討した。その結果、検討に供した市販検出試薬（IgM は 4 社、IgA は 1 社）は全て in-house ELISA よりも低感度であり、その要因として市販検出試薬ではカットオフ値が高く設定されていることが判明した。また、非特異反応が特異度の低下の要因となることも判明した。以上の結果から、より正確な血清学的検査を実現するためには、①カットオフ近傍の検体を用いた正確なカットオフ値の設定、ならびに②非特異反応の低減が重要であると考えられた。

［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（次世代生物学的製剤研究センター）、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。

［渡辺光風、Arnone Nithichanon(コンケーン大学、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(チェンマイ大学、タイ王国)、高橋宜聖］

7. ワクチンアジュバントに関する研究

(1)CVP アジュバントの開発に関する研究

粘膜ワクチンに使用可能なワクチンアジュバントは少なく、より有効性と安全性の高いアジュバントが求められている。これまでにカルボキシビニルポリマー (CVP) に強いアジュバント活性があることを見出している。本研究では、よりアジュバント活性の高いCVPを得るため、CVPの架橋密度、粒子径や粘度の影響を解析した。その結果、これらのパラメーターの最適化に成功し、CVP アジュバント候補物を得ることに成功した。さらに、ポリエチレングリコール等の界面活性剤の添加により、CVPのアジュバント活性が増強されることを明らかにした。カニクイザルにおける免疫原性試験、ハムスターSARS-CoV-2伝播感染モデル等によって、CVP含有 SARS-CoV-2 経鼻ワクチンの有効性を評価し、一定の感染防御効果ならびに鼻腔において強いIgA抗体産生誘導が認められる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)、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)、宮崎隆 (東興薬品工業株式会社)、高橋宜聖］

(2) CVPアジュバントの作用機序解明に関する研究

CVP アジュバントはワクチン抗原得意的な抗体産生誘導を惹起する。本年度は、細胞性免疫への影響を解析した。インフルエンザワクチン抗原とCVPアジュバントで免疫したマウスに、ワクチン抗原でパルスした蛍光標識脾臓細胞を移植することで、細胞傷害性T細胞 (CTL) の活性を評価した。その結果、CVP アジュバントは筋注および経鼻接種ワクチンの両者において、抗原特異的な CTL 活性を増強させることが明らかになった。

［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)、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)、宮崎隆 (東興薬品工業株式会社)、高橋宜聖］

(3) 1型IFN誘導型アジュバントによって誘導される樹状細胞の免疫学的解析

1 型インターフェロン (IFN) 誘導型アジュバントの全身接種によって、CXCR3 を発現する形質細胞様樹状細胞 (pDC) が、肺胞上皮細胞か分泌される CXCL ケモカイン (CXCL9/10/11) によって肺に遊走することを明らかにしている。本年度は、I型IFN受容体欠損マウスの初代肺胞上皮を用いて、CXCL ケモカインの産生機序を解析した。その結果、1 型 IFN 誘導型アジュバント単体では、CXCL ケモカインは誘導されず、1 型 IFN の添加によって CXCL ケモカインが産生された。さらに、*in vivo* において、I 型 IFN 受容体欠損マウスでは 1 型 IFN 誘導型アジュバント接種による肺胞上皮細胞の CXCL ケモカイン産生誘導が消失すること、in vitro において 1 型 IFN による CXCL ケモカイン産生が消失することから、CXCL ケモカイン産生にはアジュバント によって誘導される 1 型 IFN が必須である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)、水上拓郎 (次世代生物学的製剤研究センター)、濱口功 (次世代生物学的製剤研究センター)、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）デングウイルス及び C 型肝炎ウイルス感染増殖を阻害するコレステロール誘導体の同定と作用機序の解析

C 型肝炎ウイルス(HCV)感染実験により、HCV 増殖抑制効果を示すコレステロール誘導体を見出した。またこれらの化合物を Huh7.5.1 または Huh-7 細胞に処理したところ、HCV 翻訳・複製過程の阻害活性は示さなかったが、HCV 侵入過程を阻害する結果となった。その標的タンパク質ファミリーをノックダウンした Huh7.5.1 細胞を用いて HCV 侵入過程を評価したところ、対照細胞と比較して有意な HCV 侵入阻害は見られなかった。デングウイルス(DENV)感染実験により、DENV 増殖抑制効果を示すコレステロール誘導体を見出した。HCV と DENV1 に対して抗ウイルス活性を示す化合物は一部が重複していたが必ずしも同一ではなかった。

[松田朋佳、日紫喜隆行、大橋啓史、倉持幸司（東京理科大学）、渡士幸一]

（2）抗フラビウイルス化合物の探索

ジカウイルスレポーターサブゲノムレプリコン細胞と、低分子化合物ライブラリーを用いて複数の抗ウイルス活性化合物を取得した。また、感染培養実験系で解析したところ、ジカウイルスだけでなく DENV に対しても同様に抗ウイルス活性を示したことから、フラビウイルスに対して広域な抗ウイルス活性を有する可能性が示唆された。

[日紫喜隆行、林昌宏（ウイルス第一部）、田島茂（ウイルス第一部）、渡士幸一]

（3）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、既存の核内受容体活性阻害剤であるネオエキヌリン B (NeoB)と比較して、同等またはより強い HCV 増殖抑制効果を示す NeoB 誘導体を得た。これらの化合物を Huh7.5.1 または Huh-7 細胞に処理したところ、HCV の侵入および翻訳／複製過程に影響を与えなかった。一方で、HCV 感染に必要なレセプターの一つである CD81 を欠損する Huh7-25 細胞を用いて HCV の感染性粒子構築過程を評価したところ、感染性子孫粒子産生を抑制した。また感染性粒子構築の足場として利用される脂肪滴に着目し、Huh-7 細胞に核内受容体活性阻害剤および誘導体を処理したところ濃度依存的な脂肪滴の退縮が観察された。（ウイルス第二部との共同研究）

[山崎雅子（ウイルス第二部）、大橋啓史、倉持幸司（東京理科大学）、村松正道（ウイルス第二部）、渡士幸一]

（4）C 型肝炎ウイルス粒子放出を標的とする新規抗ウイルス戦略開発

HCV 感染実験系を用いて、脂質関連リガンドライブラリー69 化合物の中から抗 HCV 活性を持つ 4 化合物が得られた。またこのうちウイルス粒子放出を抑制する化合物が得られた。さらにその標的分子の発現低下により感染性 HCV の産生が低下することから、この分子の HCV 感染増殖への関与が示唆された。今後、この分子による詳細な粒子放出メカニズムを解明することでウイルスの粒子放出を標的とした創薬を目指す。（ウイルス第二部との共同研究）

[栗原僚己（ウイルス第二部）、松田朋佳、山崎雅子（ウイルス第二部）、大橋啓史、大金賢司（お茶の水女子大学）、村松正道（ウイルス第二部）、倉持幸司（東京理科大学）、渡士幸一]

（5）新型コロナウイルス増殖を抑制する酸化ステロールの作用機序解析

新型コロナウイルス(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が得られている。これはウイルス 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。ビオチン化化合物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。また、誘導体展開により、培養細胞における毒性が低くかつウイルス産生を同等に阻害する化合物を得た。今後動物実験により抗ウイルス活性を評価する。

[大橋啓史、片岡紀代（感染病理部）、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（東京大学）、脇田隆宇、渡士幸一]

2．DNA ウイルスに関する研究

（１）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B型肝炎ウイルス(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重要なアミノ酸を特定した。このアミノ酸変異体を用いた解析により、RT伸長活性の ETV-TPに対する感受性が野生型HBVの18倍低いことがわかり、 ETV に対する感受性に重要な役割を果たすことがわかった。これらの生化学的解析をさらに進めることで、ETVが HBV RTを標的とするメカニズムが明らかになると期待される。（ウイルス第二部との共同研究）

[中嶋章悟、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)]

（２）受容体とその共役因子の相互作用を阻害するB型肝炎ウイルス感染阻害の解析

ナトリウムタウロコール酸共輸送体(NTCP)と上皮成長因子受容体(EGFR)の相互作用を阻害する化合物をスクリーニングから得た。この化合物は NTCP を過剰発現したHepG2 細胞(HepG2-NTCP 細胞)および初代ヒト肝細胞におけるHBV 感染を用量依存的に阻害した。この化合物は、テトラサイクリンで制御されたHBV複製系におけるHBV複製およびミリストイル化 preS1 領域の 2-48 アミノ酸からなるTAMRA 標識蛍光ペプチド（myr-preS1(2-48)-TAMRA）の細胞接着に影響を与えなかった一方で、HepG2-NTCP 細胞で、時間経過と共にmyr-preS1(2-48)-TAMRAの細胞表面からの内在化が抑制された。以上より、この化合物はNTCP-EGFR 相互作用阻害し、細胞表面からのウイルス内在化を抑制することが示唆された。本研究から、NTCP-EGFR 相互作用が新規抗 HBV 標的になることが期待される。（ウイルス第二部との共同研究）

[楠温登、塩野谷果歩(ウイルス第二部)、Frank Stappenbeck (MAX BioPharma)、森下了(CellFree Science)、松澤佳世、Feng Wang (Max BioPharma)、片山和彦(北里大学)、Farhad Parhami (Max BioPharma)、渡士幸一]

（３）B 型肝炎ウイルス感染における上皮増殖因子受容体の翻訳後修飾の役割に関する解析

HBV は感染受容体 NTCP に吸着後、上皮増殖因子受容体(EGFR)のエンドソーム機構を介して細胞内に侵入する。EGFR エンドソーム機構制御が報告されているEGFR 翻訳後修飾のHBV感染への影響を検討した。EGFR阻害剤を処理した初代ヒト肝細胞においてHBV感染が低下した。EGFR 枯渇 HBV 感染許容性細胞株にユビキチン化部位欠損EGFRを過剰発現させてもHBV感染は回復しなかった。このことから、EGFR のチロシンリン酸化および EGFR ユビキチン化が HBV 感染に寄与することが示された。本研究は、EGFR 翻訳後修飾を標的とした新規抗 HBV 戦略構築の一助になると期待される。（ウイルス第二部との共同研究）

[塩野谷果歩(ウイルス第二部)、岩本将士(The Rockefeller University)、若江亨祥(ウイルス第二部)、相崎英樹(ウイルス第二部)、村松正道(ウイルス第二部)、渡士幸一]

（４）B 型肝炎ウイルスの侵入阻害剤の同定

天然化合物ライブラリのスクリーニングにより、HBV 感染を阻害する Exophillic acid を同定した。Exophillic acid は HBV だけでなく、D 型肝炎ウイルス(HDV)の感染も阻害した。この化合物は HBV および HDV の感染受容体である NTCP と直接結合することでウイルスの細胞侵入を阻害していることがわかった。また Exophillic acid の類縁体の中から、同等の HBV 感染阻害効果を示すものを同定した。今後、さらなる誘導体展開により、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（The Rockefeller University)、大島美月（ウイルス第二部)、

山崎雅子（ウイルス第二部）、岩月正人（北里大学）、砂塚敏明（北里大学）、倉持幸司（東京理科大）、渡士幸一］

（５）core 標的薬誘導体展開による B 型肝炎ウイルス複製阻害剤の同定

HBV の複製阻害効果を示すことが知られている GLS4, NVR3-778, AT-130 の様々な誘導体を HBV 感染実験系でスクリーニングし、細胞毒性を示すことなく非常に強い複製阻害効果を示す NVR3-778 誘導体を同定した。今後この化合物の複製阻害効果の作用機序の解明、およびさらなる誘導体展開による治療薬候補の探索を行う。(ウイルス第二部との共同研究)

[Xiangkai Ji(Shandong 大学), Xiangyi Jiang(Shandong 大学), 小林ちさ（ウイルス第二部）, Yujie Ren(Shandong 大学), Lide Hu(Shandong 大学), Zhen Gao (Shandong 大学), Dongwei Kang (Shandong 大学) ,Ruifang Jia (Shandong 大学), Xujie Zhang (Shandong 大学), Shujie Zhao (Shandong 大学), Xinyong Liu (Shandong 大学), Peng Zhan (Shandong 大学) , 渡士幸一]

（6）B 型肝炎ウイルスの細胞内侵入を阻害する化合物の同定

HBV が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侵入する際、これに相互作用する上皮成長因子受容体(EGFR)が重要である。そこで 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の同定を目的とし、NTCP-EGFR の相互作用を阻害する化合物をスクリーニングした。現在その化合物の最適化をおこなっている。

［御舩淳紀、岩本将士（The Rockefeller University)）、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］

（7）B 型肝炎ウイルス感染を阻害するコレステロール誘導体の解析

HBV の感染阻害効果を持つコレステロール誘導体の抗 HBV メカニズムを解析した。得られたコレステロール誘導体は HBV 吸着および複製を阻害することなく、HBV 内在化を阻害することが明らかとなった。この化合物は NTCP と直接結合することにより、その多量体を抑制することを介して HBV 感染阻害活性を発揮することがわかった。現在、感染動物試験での活性評価を計画している。

（ウイルス第二部との共同研究）

［大嶋美月（ウイルス第二部）、大橋啓史、深野顕人（国立国際医療研究センター）、岩本将士（The Rockefeller University)）、倉持幸司（東京理科大）、渡士幸一］

（８）ドラッグリポジショニングによる抗エムポックスウイルス化合物の探索

抗ウイルス、抗真菌、抗寄生虫／原虫薬を含む 132 の承認薬化合物ライブラリーを、エムポックスウイルス(MPXV)感染細胞評価系を用いてスクリーニングした結果、高活性の候補化合物として atovaquone、molnupiravir、mefloquine が選抜された。各化合物の in vitro 抗 MPXV 活性と臨床薬物動態に加え、感染患者血中の経時的ウイルス量の情報を元に数理モデル解析したところ、特に、atovaquone の効果が臨床で期待できると推定された。また、atovaquone は dihydroorotate dehydrogenase 活性を阻害することで抗ウイルス活性を発揮すると考えられた。

[赤澤大輔、大橋啓史、日紫喜隆行、森田武志、岩波翔也（名古屋大学）、Kwang Su Kim（名古屋大学）、Yong Dam Jeong（名古屋大学）、朴ウンシル（獣医科学部）、片岡紀代（感染病理部）、塩野谷果歩（ウイルス第二部）、御舩淳紀、土本佳奈、小島新二郎、アア・ハエルマン・アザム、中嶋章悟（ウイルス第二部）、Hyeongki Park（名古屋大学）、吉河智城（ウイルス第一部）、下島昌幸（ウイルス第一部）、氣駕恒太朗、岩見真吾（名古屋大学）、前田健（獣医科学部）、鈴木忠樹（感染病理部）、海老原秀喜（ウイルス第一部）、高橋宜聖、渡士幸一]

（９）抗エムポックスウイルス化合物の探索

エムポックスウイルス（MPXV）感染細胞実験系と抗ワクシニアウイルス化合物ライブラリーを用いてスクリーニングした結果、Gemcitabine、Trifluridine、

Mycophenolic acid（MPA）など複数の化合物が抗 MPXV 活性を有することが明らかとなった。また、MPA の標的分子である inosine monophosphate dehydrogenase（IMPDH）は MPXV の増殖に必要であることを見出した。さらに MPA 以外の IMPDH 阻害剤においても抗 MPXV 活性を示したことから、IMPDH が抗 MPXV 薬開発において創薬標的となる可能性が示唆された。
[日紫喜隆行、森田武志、赤澤大輔、大橋啓史、朴ウンシル（獣医科学部）、片岡紀代（感染病理部）、御舩淳紀、塩野谷果歩、土本佳奈、小島新二郎、アザム・アア・ハエルマン、中嶋章悟、河原円香（ウイルス第一部）、吉河智城（ウイルス第一部）、下島昌幸（ウイルス第一部）、氣駕恒太朗、前田健（獣医科学部）、鈴木忠樹（感染病理部）、海老原秀喜（ウイルス第一部）、高橋宜聖、渡士幸一]

（１０）マラリアおよびエムポックスを標的とした二価ワクチンの開発

構築した感染細胞評価モデルを用いて弱毒痘瘡ワクチンとして用いられている vaccinia virus LC16m8 をベースとしたマラリアに対するワクチンの MPXV 感染防御効果を解析した。このマラリアワクチンを接種した 4 匹のサル由来血清の中和活性を MPXV 感染細胞系で評価したところ、いずれの血清においても用量依存的な感染中和活性が示された。このことより、当該ワクチンはマラリアおよびエムポックスに対する二価ワクチンとしてのポテンシャルを有することが期待された。
［森田武志、佐藤侑奈(金沢大学)、吉田栄人(金沢大学)、渡士幸一］

3．薬剤耐性菌感染症に関する治療薬開発

(1)ファージライブラリーの構築

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）が欧米を中心に実施されている。ファージセラピーを日本でも利用できるようにするため、環境サンプルからファージを採取しファージライブラリーの構築を行なっている。これまでに500種類のファージを単離・保存し、50種類についてはゲノム解析が終了している。今後さらにファージの収集を続け、耐性菌感染症治療の選択肢を増やす。
［小島新二郎、千原康太郎、アザム・アア・ハエルマン、田村あずみ、山下和可奈、近藤恒平（薬剤耐性研究センター）、中村暢宏（麻布大学）、菅原庸（薬剤耐性研究センター）、菅井基行（薬剤耐性研究センター）、高橋宜聖、渡士幸一、氣駕恒太朗］

(2)細菌の防御システムの解析

ファージセラピーは世界各国で行われいるが、臨床細菌の持つファージ感染妨害システム（防御システム）が、臨床応用への障害になっている。防御システムを理解し、その阻害因子を利用することで、防御システムに依存しないファージセラピー実現を目指している。本研究では、Retron という防御システムを阻害する因子を発見した。この阻害因子をファージに搭載することで、ファージの殺菌力が強化されることも確認した。多彩な防御システムに対する阻害因子を引き続き探索している。
［アザム・アア・ハエルマン、小島新二郎、千原康太郎、田村あずみ、山下和可奈、近藤恒平（薬剤耐性研究センター）、中村暢宏（麻布大学）、菅原庸（薬剤耐性研究センター）、久恒順三（薬剤耐性研究センター）、菅井基行（薬剤耐性研究センター）、高橋宜聖、渡士幸一、氣駕恒太朗］

(3)ファージ合成法の開発

ファージの溶菌効果や宿主域を改善するために、合成ファージの研究が行っている。本研究では、腸管出血性大腸菌 O157:H7 に感染するファージ（約 70 kb）を効率良く合成することに成功した。また、ペプチドタグを O157 ファー

ジを挿入することで、O157:H7 の検出系を構築した。合成したファージは様々な系統群の O157 臨床分離株を迅速に特異的に検出した。

［田村あずみ、アザム・アア・ハエルマン、李謙一（細菌第一部）、伊豫田淳（細菌第一部）、明田幸宏（細菌第一部）、中村暢宏（麻布大学）、渡士幸一、高橋宜聖、四柳宏（東京大学）、氣駕恒太朗］

（4）ファージ由来溶菌酵素の解析

新たな抗菌剤の一つとしてファージ由来の溶菌酵素がありエンドライシン・ホリン・スパニンが知られている。本研究ではスパニンの強力な殺菌力を確認した。スパニンは大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌、アシネトバクターの臨床分離株を幅広く殺菌することがわかった。今後スパニンの抗菌薬としての利用を検討していく。

［山下和可奈、小島新二郎、崔龍洙（自治医科大学）、高橋宜聖、渡士幸一、常田聡（早稲田大学）、氣駕恒太朗］

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自然免疫細胞による宿主防御機構における抑制性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探索している。

［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：277 ロット

［寺原和孝、小野寺大志、安達悠、森山彩野、上滝隆太郎、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、上滝隆太郎、道坂瑛（非常勤職員）、高橋宜聖］

III. 標準品交付

標準まむし抗毒素（抗致死、抗出血）、まむし試験毒素（致死）、はぶ試験毒素（致死）

［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 4 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) および E 型肝炎ウイルス(HEV)検体パネルの整備

標準血清パネル及び遺伝子多型標準品作成等事業において、当センターではこれまで HAV 検体パネルの整備を担当してきたが、令和 4 年度から新たに HEV 検体パネルの整備も担当することとなった。HAV 検体パネルについては IgG 抗体による検体パネルの整備は既に完了・登録したが、現在は IgM・IgA 抗体による検体パネルの整備を進めている。また、HEV 検体パネルについてはこれまでに日本赤十字社や国内医療機関から収集した検体の値付を行った。HAV・HEV 検体パネル共に、IgM・IgA 抗体による検体パネルの整備を引き続き進める必要がある。

［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）、松林圭二（日本赤十字社）、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（12 月 12 日、12 月 19 日、12 月 26 日、1 月 16 日）感染症と生体防御の講義を行った。［高橋宜聖］
2. 早稲田大学先進理工学部（6 月 30 日）感染症総合管理学の講義を行なった。［高橋宜聖］
3. 東京理科大学生命科学研究所（4 月 13 日）臨床医

学概論講義を行った[高橋宜聖]。

4. 東京理科大学理工学部で分子病態学の講義を行った(6 月 27 日、7 月 4 日)。[渡士幸一]
5. 早稲田大学先進理工学部で抗感染症薬の講義を行った(6 月 30 日、10 月 24 日)。[渡士幸一]
6. 杏林大学医学部で創薬研究および肝炎ウイルスに関する講義を行った(11 月 9 日、12 月 12 日)。[渡士幸一]
7. 名古屋市立大学大学院医学研究科博士課程(6 月 21 日)の講義を行った。[五十川正記]
8. 名古屋市立大学医学部(1 月 19 日)でウイルス学講義を行った。[五十川正記]
9. 免疫若手アカデミー(9 月 10 日)新型コロナウイルス感染症に関する講義を行った。[森山彩野]
10. 国立感染症研究所感染症公開講座(10 月 18 日)新型コロナウイルス感染症と抗体に関する講義を行った。[森山彩野]
11. 東京大学教養学部(4 月 6 日、13 日、20 日、27 日、5 月 11 日、18 日、25 日)で生命科学の講義を行った。[黒田大祐]
12. 早稲田大学 理工学部(7 月 7 日) 先端微生物学講義 「バクテリオファージの先端研究」講義を行った。[氣駕恒太朗]
13. 千葉工業大学先進工学部(5 月 19 日)ウイルス学・免疫学特論を行った。[日紫喜隆行]
14. 千葉大学医学部(4 月 18 日)でファージ講義を行った。[氣駕恒太朗]
15. 自治医科大学医学部(7 月 1 日)で細菌学講義を行った。[氣駕恒太朗]
16. 早稲田大学先進理工学部(7 月 7 日)先端微生物学講義を行った。[氣駕恒太朗]
17. 酪農学園大学獣医学部(7 月 20 日)ファージ講義を行った。[氣駕恒太朗]
18. 大分大学医学部(10 月 25 日)ファージ講義を行った。[氣駕恒太朗]

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4年度の使用実績は、737 回、2616 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). Akazawa D, Ohashi H, Hishiki T, Morita T, Iwanami S, Kim KS, Jeong YD, Park ES, Kataoka M, Shionoya K, Mifune J, Tsuchimoto K, Ojima S, Azam AH, Nakajima S, Park H, Yoshikawa T, Shimojima M, Kiga K, Iwami S, Maeda K, Suzuki T, Ebihara H, Takahashi Y, Watashi K. Potential anti-mpox virus activity of atovaquone, mefloquine, and molnupiravir, and their potential use as treatments. ***J Infect Dis.*** 2023 Mar; doi: 10.1093/infdis/jiad058.

2). Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhata K, Mizukami T, Matsumura T, Takahashi Y, Hamaguchi I. Systemically inoculated adjuvants stimulate pDC-dependent IgA response in local site. ***Mucosal Immunol.*** 2023 Mar 17:S1933-0219(23)00018-1. doi: 10.1016/j.mucimm.2023.03.003.

3). Takano T, Sato T, Kotaki R, Moriyama S, Fukushi S, Shinoda M, Kabasawa K, Shimada N, Kousaka M, Adachi Y, Onodera T, Terahara K, Isogawa M, Matsumura T, Shinkai M, Takahashi Y. Heterologous SARS-CoV-2 spike protein booster elicits durable and broad antibody responses against the receptor-binding domain. ***Nat Commun.*** 2023 Mar 15;14(1):1451. doi: 10.1038/s41467-023-37128-1.

4). Nakajima S, Ohashi H, Akazawa D, Torii S, Suzuki R, Fukuhara T, Watashi K. Antiviral Activity of Micafungin and Its Derivatives against SARS-CoV-2 RNA Replication. ***Viruses.*** 2023 Feb; 15(2): 452. doi: 10.3390/v15020452

5). Domenjo-Vila E, Casella V, Iwabuchi R, Fossum E, Pedragosa M, Castellví Q, Rica PC, Kaisho T, Terahara K, Bocharov G, Argilaguet J, Meyerhans A. XCR1+ DCs are critical for T cell-mediated immunotherapy of chronic viral infections. ***Cell Rep***.

2023 Feb 42(2);112123. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112123.

6). Kashima Y, Mizutani T, Nakayama-Hosoya K, Moriyama S, Matsumura T, Yoshimura Y, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Miyazaki K, Tachikawa N, Takahashi Y, Suzuki T, Sugano S, Matano T, Kawana-Tachikawa A, Suzuki Y. Multimodal single-cell analyses of peripheral blood mononuclear cells of COVID-19 patients in Japan. ***Sci Rep.*** 2023 Feb 2;13(1):1935. doi: 10.1038/s41598-023-28696-9.

7). Shimbashi R, Shiino T, Ainai A, Moriyama S, Arai S, Morino S, Takanashi S, Arashiro T, Suzuki M, Matsuzawa Y, Kato K, Hasegawa M, Koshida R, Kitaoka M, Ueno T, Shimizu H, Yuki H, Takeda T, Nakamura-Uchiyama F, Takasugi K, Iida S, Shimada T, Kato H, Fujimoto T, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Yamada S, Kuroda Y, Okuma K, Nojima K, Nagata N, Fukushi S, Maeda K, Takahashi Y, Suzuki T, Ohnishi M, Tanaka-Taya K. Specific COVID-19 risk behaviors and the preventive effect of personal protective equipment among healthcare workers in Japan. ***Glob Health Med.*** 2023 Feb 28;5(1):5-14. doi: 10.35772/ghm.2022.01060.

8). Azam AH, Sato K, Miyanaga K, Nakamura T, Ojima S, Kondo K, Tamura A, Yamashita W, Tanji Y, Kiga K. Selective bacteriophages reduce the emergence of resistant bacteria in the bacteriophage-antibiotic combination therapy. ***BioRxiv***. 2023 Jan; doi: 10.1101/2023.03.15.532788

9). Kotaki R, Moriyama S, Takahashi Y. Humoral immunity for durable control of SARS-CoV-2 and its variants. ***Inflamm Regen.*** 2023 Jan 12;43(1):4. doi: 10.1186/s41232-023-00255-9.

10). Miyamoto S, Arashiro T, Ueno A, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Ozono S, Hemmi T, Hirata Y, Moriyama S, Kotaki R, Kinoshita H, Yamada S, Shinkai M, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T. Non-Omicron breakthrough infection with higher viral load and longer vaccination-infection interval improves SARS-CoV-2 BA.4/5 neutralization. ***iScience***. 2023 Feb 17;26(2):105969. doi: 10.1016/j.isci.2023.105969.

11). Fujiki J, Nakamura T, Nakamura K, Nishida K, Amano Y, Watanabe Y, Gondaira S, Usui M, Shimizu M, Miyanaga K, Watanabe S, Iwasaki T, Kiga K, Hanawa T, Higuchi H, Sawa T, Tanji Y, Tamura Y, Cui L, Iwano H. Biological properties of Staphylococcus virus ΦSA012 for phage therapy. ***Sci Rep.*** 2022 Dec; 12(1): 21297. doi: 10.1038/s41598-022-25352-6.

12). Yamamoto Y, Nakano Y, Murae M, Shimizu Y, Sakai S, Ogawa M, Mizukami T, Inoue T, Onodera T, Takahashi Y, Wakita T, Fukasawa M, Miyazaki S, Noguchi K. Direct Inhibition of SARS-CoV-2 Spike Protein by Peracetic Acid. ***Int J Mol Sci.*** 2022 Dec 24(1):20. doi: 10.3390/ijms24010020.

13). Kamisuki S, Shibasaki H, Murakami H, Fujino K, Tsukuda S, Kojima I, Ashikawa K, Kanno K, Ishikawa T, Saito T, Sugawara F, Watashi K, Kuramochi K.Isolation, structural determination, and antiviral activities of metabolites from vanitaracin A-producing Talaromyces sp. ***J Antibiot***. 2022 Dec; 76(2): 75-82. doi: 10.1038/s41429-022-00585-9.

14). Machitani M, Takei J, Kaneko MK, Ueki S, Ohashi H, Watashi K, Kato Y, Masutomi K. Development of novel monoclonal antibodies against nsp12 of SARS-CoV-2. ***Virol J***. 2022 Dec. 19(1): 213 . doi: 10.1186/s12985-022-01948-2.

15). Takeshita M, Fukuyama H, Kamada K, Matsumoto T, Makino-Okamura C, Uchikubo-Kamo T, Tomabechi Y, Hanada K, Moriyama S, Takahashi Y, Ishigaki H, Nakayama M, Nguyen CT, Kitagawa Y, Itoh Y, Imai M, Maemura T, Furusawa Y, Ueki H, Iwatsuki-Horimoto K, Ito M, Yamayoshi S, Kawaoka Y, Shirouzu M, Ishii M, Saya H, Kondo Y, Kaneko Y, Suzuki K, Fukunaga K, Takeuchi T. Potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies with therapeutic effects in two animal models. ***iScience***. 2022 Dec

22;25(12):105596. doi: 10.1016/j.isci.2022.105596. Epub 2022 Nov 15.

16). Sasaki E, Furuhata K, Mizukami T, Hamaguchi I. An investigation and assessment of the muscle damage and inflammation at injection site of aluminum-adjuvanted vaccines in guinea pigs. ***J Toxicol Sci.*** 2022 47(11):439-451. doi: 10.2131/jts.47.439.

17). Cui G, Shimba A, Jin J, Ogawa T, Muramoto Y, Miyachi H, Abe S, Asahi T, Tani-Ichi S, Dijkstra JM, Iwamoto Y, Kryukov K, Zhu Y, Takami D, Hara T, Kitano S, Xu Y, Morita H, Zhang M, Zreka L, Miyata K, Kanaya T, Okumura S, Ito T, Hatano E, Takahashi Y, Watarai H, Oike Y, Imanishi T, Ohno H, Ohteki T, Minato N, Kubo M, Holländer GA, Ueno H, Noda T, Shiroguchi K, Ikuta K. A circulating subset of iNKT cells mediates antitumor and antiviral immunity. ***Sci Immunol.*** 2022 Oct 28;7(76):eabj8760. doi: 10.1126/sciimmunol.abj8760. Epub 2022 Oct 21.

18). Ji X, Jiang X, Kobayashi C, Ren Y, Hu L, Gao Z, Kang D, Jia R, Zhang X, Zhao S, Watashi K, Liu X, Zhan P. Design, Synthesis, and Evaluation of a Set of Carboxylic Acid and Phosphate Prodrugs Derived from HBV Capsid Protein Allosteric Modulator NVR 3-778. ***Molecules.*** 2022 Sep. 27(18): 5987 . doi: 10.3390/molecules27185987.

19). Masuta Y, Takahama S, Nogimori T, Moriyama S, Takahashi Y, Yamamoto T. Assessment of Fcγ receptor-dependent binding of influenza hemagglutinin vaccine-induced antibodies in a non-human primate model. ***iScience.*** 2022 Sep 6;25(10):105085. doi: 10.1016/j.isci.2022.105085.

20). Terahara K, Li TC, Matsubayashi K, Sakata H, Kato T, Naganuma A, Ogawa K, Honda K, Itakura J, Akutsu N, Tobita H, Korenaga M, Kanto T, Sugiyama R, Suzuki R, Hamaguchi I, Isogawa M, Takahashi Y. Calibrating Hepatitis E Virus Serological Assays Using Asymptomatic Specimens Obtained in Japan. ***Microbiol Spectr.*** 2022 Sep 10(5);e02146-22. doi: 10.1128/spectrum.02146-22.

21). Washizaki A, Murayama A, Murata M, Kiyohara T, Yato K, Yamada N, Aly HH, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Goh Y, Ishii KJ, Yotsuyanagi H, Muramatsu M, Ishii K, Takahashi Y, Suzuki R, Akari H, Kato T. Neutralization of hepatitis B virus with vaccine-escape mutations by hepatitis B vaccine with large-HBs antigen. ***Nat Commun.*** 2022 Sep 5;13(1):5207. doi: 10.1038/s41467-022-32910-z.

22). Ohashi H, Hishiki T, Akazawa D, Kim KS, Woo J, Shionoya K, Tsuchimoto K, Iwanami S, Moriyama S, Kinoshita H, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Kishida N, Watanabe S, Hasegawa H, Ebihara H, Suzuki T, Maeda K, Fukushi S, Takahashi Y, Iwami S, Watashi K. Different efficacies of neutralizing antibodies and antiviral drugs on SARS-CoV-2 Omicron subvariants, BA.1 and BA.2. ***Antiviral Res***. 2022 Sep;205:105372, doi:10.1016/j.antiviral.2022.105372

23). Terahara K, Sato T, Adachi Y, Tonouchi K, Onodera T, Moriyama S, Sun L, Takano T, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Matano T, Matsumura T, Shinkai M, Isogawa M, Takahashi Y. SARS-CoV-2 specific CD4+ T cell longevity correlates with Th17-like phenotype [published online ahead of print, 2022 Aug . ***iScience.*** 2022;104959. doi:10.1016/j.isci.2022.104959

24). Shimojima M, Sugimoto S, Umekita K, Onodera T, Sano K, Tani H, Takamatsu Y, Yoshikawa T, Kurosu T, Suzuki T, Takahashi Y, Ebihara H, Saijo M. Neutralizing mAbs against SFTS virus Gn protein show strong therapeutic effects in an SFTS animal model. ***Viruses.*** 2022 Jul 28;14(8):1665. doi: 10.3390/v14081665.

25). Suzuki T, Sato Y, Okuno Y, Goshima F, Mikami T, Umeda M, Murata T, Watanabe T, Watashi K, Wakita T, Kitagawa H, Kimura H. Genome-wide CRISPR screen for HSV-1 host factors reveals PAPSS1 contributes to heparan sulfate synthesis. ***Commun***

Biol. 2022Jun; 5(1): 694. doi: 10.1038/s42003-022-03581-9.

26). Tsuji G, Nakajima S, Watashi K, Torii S, Suzuki R, Fukuhara T, Ohoka N, Inoue T, Demizu Y.Antiviral activity of ciclesonide acetal derivatives blocking SARS-CoV-2 RNA replication. ***J Pharmacol Sci***. 2022 Jul; 149(3): 81-84. doi: 10.1016/j.jphs.2022.04.001.

27). Delobel D, Furutani Y, Nagoshi S, Tsubota A, Miyasaka A, Watashi K, Wakita T, Matsuura T, Usui K. SEB genotyping: SmartAmp-Eprimer binary code genotyping for complex, highly variable targets applied to HBV. ***BMC Infect Dis.*** 2022Jun; 22(1): 516. doi: 10.1186/s12879-022-07458-4

28). 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***. 2022 Jun 14;18(6):e1010590. doi: 10.1371/journal.ppat.1010590.

29). 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;3(6):406-421.e4. doi:10.1016/j.medj.2022.04.013

30). Matsumura T, Takano T, Takahashi Y. Immune responses related to the immunogenicity and reactogenicity of COVID-19 mRNA vaccines. ***Int Immunol.*** 2023 May 8;35(5):213-220. doi: 10.1093/intimm/dxac064.

31). 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***. 2022 May 50(5);2048-2057. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.02.023.

32). Jae-Hyun Park, Iwamoto M, Ji-Hye Yun, Uchikubo-Kamo T, Donghwan Son, Zeyu Jin,Yoshida H, Ohki M, Ishimoto N, Mizutani K, Oshima M, Muramatsu M, Wakita T, Shirouzu M, Kehong Liu, Uemura T, Nomura N, Iwata S, Watashi K, Jeremy R H Tame, Nishizawa T, Weontae Lee, Sam-Yong Park. Structural insights into the HBV receptor and bile acid transporter NTCP. ***Nature.*** 2022 May; 606(7916): 1027-1031. doi: 10.1038/s41586-022-04857-0

33). Toyama M, Watashi K, Ikeda M, Yamashita A, Okamoto M, Moriishi K, Muramatsu M, Wakita T, Sharon A, Baba M. Novel Neplanocin A Derivatives as Selective Inhibitors of Hepatitis B Virus with a Unique Mechanism of Action. ***Antimicrob Agents Chemother.*** 2022 May; 66(6): e0207321 . doi: 10.1128/aac.02073-21

34). Takano T, Morikawa M, Adachi Y, Kabasawa K, Sax N, Moriyama S, Sun L, Isogawa M, Nishiyama A, Onodera T, Terahara K, Tonouchi K, Nishimura M, Tomii K, Yamashita K, Matsumura T, Shinkai M, Takahashi Y. Distinct immune cell dynamics correlate with the immunogenicity and reactogenicity of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. ***Cell Rep Med***. 2022 May 17;3(5):100631. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100631.

35). Takeshita M, Nishina N, Moriyama S, Takahashi Y, Ishii M, Saya H, Kondo Y, Kaneko Y, Suzuki K, Fukunaga K, Takeuchi T; Keio Donner Project. Immune evasion and chronological decrease in titer of neutralizing antibody against SARS-CoV-2 and its variants of concerns in COVID-19 patients. ***Clin Immunol.*** 2022;238:108999. doi:10.1016/j.clim.2022.108999

36). Tsuda M, Okada H, Kojima N, Ishihama F, Muraki Y, Oguma T, Hattori N, Mizoguchi T, Mori K, Hachimura S, Takahashi Y, Takahashi K, Kaminogawa S, Hosono A. Cecal Patches Generate Abundant IgG2b-Bearing B Cells That Are Reactive to Commensal Microbiota. ***J Immunol Res.*** 2022 May 4;2022:3974141. doi: 10.1155/2022/3974141. eCollection 2022.

37). 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 Aplil ; 14(4): 764. doi: 10.3390/v14040764。

38). 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 Apr 22;7(70):eabn8590. doi: 10.1126/sciimmunol.abn8590. Epub 2022 Apr 22.

2. 和文発表

1). 森田武志, 渡士幸一. B型肝炎治療薬開発の動向. ***病原微生物検出情報***. 44(3): 40-42、2023 年 3 月.

2). 渡士幸一. すすむウイルス. ***高翔***. 79: 4-7 2023 年 1 月.

3). 湯本航平, 森山彩野, 高橋宜聖. SARS-CoV-2 ウイルスの進化に対抗する抗体開発の現状と展望. 実験医学増刊 治療の可能性が広がる抗体医薬 ***実験医学*** 40 (20) :3350-3355, 2022 年 12 月.

4). 黒田大祐 抗体コンピューター設計の現在地 ***実験医学増刊*** 40 (20) 3308-3315, 2022 年 12 月.

5). 氣駕恒太朗. RNA functions in bacterial infections and its application to antimicrobial therapy**.** ***日本細菌学雑誌*** 77(3) 139-14 2022 年 11 月 doi: 10.3412/jsb.77.139.

6). 岩野英知, 藤木純平, 中村暢宏. 臨床試験から考えるファージセラピーの実用化. ***実験医学*** 40（18）2022 年 11 月

7). 西内宏太, 大橋啓史, 山崎雅子, 西岡華実, 紙透伸治, 渡士幸一, 倉持幸司. C 型肝炎ウイルスや新型コロナウイルスの増殖を抑制する化合物の創製、***BIO INDUSTRY***、39(8): 26-31 2022 年 10 月

8). 河岡義裕, 大曲貴夫, 渡士幸一. 新型コロナウイルスの治療薬 ***インフルエンザ***23(3): 189-194、2022 年 9 月

9). 岩野英知, 藤木純平, 中村暢宏. ファージセラピーの臨床応用について 世界の現状と今後への期待. ***Modern Media*** 68(12):495-500 2022 年 9 月

10). 上滝隆太郎, 高橋宜聖. SARS-CoV-2 ワクチンにより誘導される液性免疫記憶の変異適応力. ***Current Therapy*** 40(8):80-84 2022 年 8 月

11). 森山彩野. 交差反応性に優れた新型コロナウイルス感染症用抗体医薬の開発 ***Drug Delivery System***. 37（5）:388-394 2022 年 5 月

12). 渡士幸一 新型コロナウイルス治療薬 ***Orga world***、34: 16-19 2022 年 5 月.

13). 松村隆之, 高橋宜聖. COVID-19 ワクチンの現状と今後の動向. ***Medical Technology.*** 50(4):417-421, 2022 年 4 月

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1). Isogawa M, Mechanisms of HBV immune evasion, The 32nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2023), （台湾/2 月）.

2). Watashi K. Discovery of natural products using virus infection system. Japan-ASEAN Science, Technology and Innovation Platform meeting（長崎/1 月）

3). Moriyama S. Antibody responses against SARS-CoV-2 variants. The 2nd France-Japan symposium on HIV/AIDS and Infectious Disease Basic Research (東京/11 月)

4). Watashi K. Hepatitis B virus entry and its application to drug development. The 2nd France-Japan symposium on HIV/AIDS and infectious disease basic research（東京/11 月）

5). Kawashima K, Isogawa M, Onishi M, Iannacone M, Tanaka Y OX40 stimulation of HBV-specific CD8+ T cells achieves long-term HBV suppression in a transgenic mouse model,. 2022 International HBV

Meeting (オンライン/9 月)

6). Watashi K. Cryo-EM structure of NTCP and its implication in the HBV/HDV entry. 2022 International HBV meeting. Paris （フランス/9 月）

7). Nakajima S, Watashi K, Kato T, Muramatsu M, Wakita T, Yasutake Y, Toyoda T. Biochemical and structural properties of entecavir-resistant hepatitis B virus polymerase. 2022 International HBV Meeting. Paris（フランス/9 月）

8). 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. Exophillic acid and its analogs as a new anti-HBV entry inhibitor. 2022 International HBV Meeting. Paris（フランス/9 月）

9). Shionoya K, Iwamoto M, Wakae K, Aizaki H, Muramatsu M, Watashi K. Role of post-translational modification of epidermal growth factor receptor in hepatitis B virus trafficking and infection. 2022 International HBV Meeting. Paris（フランス/9 月）

10). Fukano K, Wakae K, Nao N, Saito M, Toyoshima T, Tsubota A, Aizaki H, Matsudaira T, Kimura M, Watashi K, Sugiura W, Muramatsu M. Establishment of a novel method for analyzing hepatitis B virus DNA integration. 2022 International HBV Meeting. Paris（フランス/9 月）

11). Yang G, Furutani Y, Aoyagi H, Ueda R, Sonobe M, Wakae K, Watashi K, Ogawa K, Niwa T, Kobayashi K, Hosoya T, Kanayama Y, Watanabe Y, Nagoshi S, Matsuura T, Muramatsu M, Higuchi Y, Suemizu H, Wakita T, Aizaki H. Construction of an animal model transplanted with HBV-producing cells for hepatitis B drug discovery. 2022 International HBV Meeting. Paris（フランス/9 月）

12). Okumura A, Yokogawa M, Yamashita Y, Iguchi Y, Ohashi H, Une M, Umezawa K, Watashi K, Wakita T, Yoneda M, Osawa M, Ito K. Bile acid derivative INT-767 interacts with the preS1 of HBsAg. 2022 International HBV Meeting. Paris（フランス/9 月）

13). Takahashi Y. Evolution of humoral immunity to mutating viruses 第 20 回あわじ感染と免疫国際フォーラム （大阪/9 月）

14). Watashi K. Drug discovery as a response to outbreaking emerging/re-emerging infectious diseases. 4th Webinar Series of Research Center for Pharmaceutical Ingridients and Traditional Medicine - BRIN, Indonesia、（オンライン/8 月）

15). Takahashi Y. Neutralizing Antibody to SARS-CoV-2 Variants of Concern CONFERENCE ON RESEARCH OF PREVENTION AND CONTROL AGAINST COVID-19 AND OTHER INFECTIOUS DISEASES （ベトナムホーチミン開催、オンライン/6 月）

2. 国内学会

1). 黒田大祐. AlphaFold 時代の抗体分子設計、第 103 回日本化学会春季年会（千葉/3 月）

2). 森田武志, 赤澤大輔, 日紫喜隆行, 大橋啓史, 渡士幸一. サル痘ウイルスに対して抗ウイルス作用を示す化合物の探索と評価. 日本薬学会第 143 年会. （北海道/3 月)

3). 森田武志, 渡士幸一. Neutralizing Anti-Mpox Activity of m8Δ/AAV. GHIT・AMED Project Partner Meeting.（石川/3 月）

4). 渡士幸一. 新興再興ウイルス感染評価系協働システムの構築と抗ウイルス薬開発. 日本薬学会第 143 年会. （北海道/3 月）

5). Chihara K, Jörg Vogel. Global analysis of RNA-protein complexes in bacteria. 第 96 回日本細菌学会総会. （兵庫/3 月）

6). Azam A H, Kondo K , Nakamura T, Ojima S, Tamura A, Yamashita W, Watashi K, Takahashi Y, Cui L, Kiga K. Endless battle between phage and bacteria: discovery of bacterial defense system andphage anti-defense system. 第 96 回日本細菌学会総会.（兵庫/3 月）

7). 山下和可奈、 小島新二郎、 アザム・アア・ハエルマン、 近藤恒平、中村暢宏、 田村あずみ、 渡士幸一、崔龍洙、常田聡、氣駕恒太朗. ファージ由来溶菌酵素の殺菌力と作用域の調査、第 96 回日本細菌学会総会.（兵庫/3 月）

8). 田村あずみ, アザム・アア・ハエルマン, 小島新二郎, 近藤恒平, 中村暢宏, 山下和可奈, 渡士幸一, 高橋宜聖, 四柳宏, 氣駕恒太朗. 腸管出血性大腸菌 O157:H7 の検出を可能とするバクテリオファージの合成、第 96 回日本細菌学会総会.（兵庫/3 月）

9). 小島新二郎, 田村あずみ, 山下和可奈, アザム・アア・ハエルマン, 近藤恒平, 中村暢宏, 岩野英知, 高橋宜聖, 渡士幸一, 氣駕恒太朗. 大腸菌に感染する広域宿主域バクテリオファージの単離と性状解析、第 96 回日本細菌学会総会.（兵庫/3 月）

10). Veeranarayanan S, Thitiananpakorn K, Sugano T, Watanabe S, Azam AH, Kiga K, Cui L. Engineered Phage Capsids for Cancer Cell Targeted Drug Delivery Application. 第 96 回日本細菌学会総会.（兵庫/3 月）

11). 中村暢宏、中村圭佑、藤木純平、酒井俊和、岩野英知. 緑膿菌感染を伴うイヌ慢性外耳炎に対するファージカクテル療法の実施、第 96 回日本細菌学会総会.（兵庫/3 月）

12). Moriyama S. Broadly neutralizing antibody against SARS-CoV-2 variants. 第 51 回日本免疫学会総会・学術集会（熊本/12 月）

13). Takano T, Kotaki R, Moriyama S, Adachi Y, Onodera T, Terahara K, Isogawa M, Matsumura T, Takahashi Y. Heterologous booster immunization with SARS-CoV-2 spike protein after mRNA vaccine elicits durable and broad antibody responses. 第 51 回日本免疫学会総会・学術集会（熊本/12 月）

14). Taishi Onodera, Yu Adachi, Ryutaro Kotaki, Takeshi Inoue, Ryo Shinnakasu, Saya Moriyama, Tomohiro Kurosaki, Yoshimasa Takahashi.Memory B-cell dynamics associated with evolution of SARS-CoV-2 neutralizing antibody（第 51 回日本免疫学会学術集会 （熊本/12 月）

15). 渡士幸一. 新型コロナウイルス治療薬開発について. 第 21 回日本バイオセーフティ学会総会、（東京/12 月）

16). 高橋宜聖 感染症対策における免疫研究の役割 第 18 回日本食品免疫学会学術集会、（東京/11 月）

17). 松村隆之、 高野智弘、森川美羽、安達悠、樺澤清美、森山彩野、孫琳、五十川正記、西山紋惠、小野寺大志、 寺原和孝、 登内奎介、西村匡司、新海正晴、高橋宜聖. BNT162b2 mRNA ワクチン接種に伴う中和抗体価および有害事象重症度と相関する免疫細胞ダイナミクス. 第 26 回日本ワクチン学会学術集会（香川/11 月）

18). 上滝隆太郎, 安達悠, 森山彩野, 小野寺大志, 福士秀悦, 長倉貴樹, 新海正晴, 大場邦弘, 中村-内山ふくみ, 清水秀文, 鈴木忠樹, 松村隆之, 五十川正記, 高橋宜聖. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン BNT162b2 の 2 回接種により Omicron 株中和活性をもつ記憶 B 細胞が誘導される. 第 26 回日本ワクチン学会学術集会 (香川/11 月)

19). 高橋宜聖 これから求められる臨床評価（免疫学に基づくワクチン有用性／安全性評価） 第 26 回日本ワクチン学会学術集会（香川/11 月）

20). 栗原僚己、山崎雅子、大橋啓史、大金賢司、村松正道、倉持幸司、渡士幸一. C 型肝炎ウイルス感染増殖を阻害する脂質関連リガンドの同定と作用機序の解析、第 70 回日本ウイルス学会学術集会、（長崎/11 月）

21). 青柳東代、飯島尋子、松 麻未、若江亨祥、渡士幸一、鈴木亮介、政木隆博、杉山真也、坪田昭人、島田紀朋、加藤慶三、林和彦、榎本大、三又絢子、酒巻有里子、市野瀬志津子、村松正道、溝上雅史、和氣健二郎、脇田隆宇、相崎英樹. C 型肝炎ウイルス除去後のオルガネラ異常、第 70 回日本ウイルス学会学術集会、（長崎/11 月）

22). Park Jae-Hyun、岩本将士、大嶋美月、村松正道、脇田隆宇、渡士幸一、Park Sam-Yong. 胆汁酸輸送体 NTCP/SLC10A1 構造からみた B 型および D 型肝炎ウイルスの感染様式、第 70 回日本ウイルス学会学術集会、（長崎/11 月）

23). 深野顕人、若江亨祥、直亨則、斎藤益満、豊嶋孝恵、坪田昭人、相崎樹、松平 崇弘、木村基、渡士幸一、杉浦亙、村松正道. B 型肝炎ウイルスゲノム挿入の新規検出法の確立、第 70 回日本ウイルス学会学術集会、（長崎/11 月）

24). 岩本将士、村上智亮、川崎純菜、北尾晃一、柴田ゆき野、和多和宏、渡士幸一、堀江真行. スズメ目デルタウイルスはトリ白血病・肉腫ウイルス様内在性レトロウイルスのエンベロープタンパク質を利用してウイルス粒子を形成する、第 70 回日本ウイルス学会学術集会、（長崎/11 月）

25). 楊光、古谷裕、青柳春代、上田竜大、園部円、小川健司、丹羽節、小林カオル、細谷孝充、金山洋介、渡辺恭良、名越澄子、松浦知和、脇田隆宇、村松正道、渡士幸一、若江亨祥、相崎英樹. HBV 産生細胞を用いた B 型肝炎創薬のための動物モデルの構築と応用、第 70 回日本ウイルス学会学術集会、（長崎/11 月）

26). 中嶋章悟, 渡士幸一, 加藤孝宣, 村松正道, 脇田隆宇, 安武義晃, 豊田哲也. 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性質、第 95 回日本生化学会大会、（愛知/11 月）

27). 中村暢宏、西田啓汰、竹中匡貴、村田亮、岩崎智仁、氣駕恒太朗、Azam AH、崔 龍洙、藤木純平、岩野英知. MRSA のファージ耐性獲得に伴う病原性低下のトレードオフ 第 165 回日本獣医学会学術総会

（オンライン/9 月）

28). Yamasaki M, Ohashi H, Nishiuchi K, Muramatsu M, Kamisuki S, Kuramochi K, Watashi K. Neoechinulin B and its derivatives, a potent anti-viral agents against plus-stranded RNA viruses. 第 23 回日本 RNA 学会、（京都/7 月）

29). 岩本将士、村上智亮、川崎純菜、北尾晃一、柴田ゆき野、和多和宏、渡士幸一、堀江真行. スズメ目デルタウイルスは内在性レトロウイルスのエンベロープタンパク質を利用して感染性粒子を形成する. 第 165 回日本獣医学会学術集会、（神奈川/9 月）

30). 黒田大祐. Computer-aided lead generation and optimization of antibodies、第 22 回日本蛋白質学会 2022 年 6 月 9 日 （筑波/6 月）

31). 五十川正記 SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答の持続性と相関する因子の検討, , 第 58 回肝臓学会総会（神奈川/6 月）.

32). 渡士幸一. ウイルス学実験と数理モデリングの併用による相乗的な解析力向上の一例. 第 58 回日本肝臓学会総会、（神奈川/6 月）

33). 渡士幸一. ウイルス学を基軸とした抗ウイルス薬研究. 第 63 回日本臨床ウイルス学会総会、（東京/6 月）

34). 高橋宜聖 免疫の不思議からヒントをえる制御技術 第 38 回日本 DDS 学会学術集会 （オンライン/6 月）

3. 研究会・講演会

1). Takahashi Y. Humoral immune memory to mutating viruses. International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases（東京/3 月）

2). 高橋宜聖 ヒト液性免疫記憶の統合的理解に向けたプロファイリング研究 令和 4 年度「感染・免疫・がん・炎症」全国共同研究拠点シンポジウム （北海道/3 月）

3). 渡士幸一. 感染症創薬研究における顕微鏡解析について. 第 22 回 Bio 電顕セミナー、（オンライン/3 月 ）

4). 渡士幸一. B 型肝炎ウイルスの細胞への入り口を遮断する -新たな治療の開発を目指して-. 肝炎等克服実用化研究事業公開報告会、（オンライン/3 月 ）

5). 千原康太郎. RNA とタンパク質を介した細胞内複合体の探索に向けた技術開発とその応用、早稲田大学オンライン講演会、（東京/3 月）

6). Takahashi Y Profiling of humoral immunity against SARS-CoV-2 and its variants. 31st Hot Spring Harbor International Symposium "Expanding Views on Systems Biology and Immunology" （オンライン/1 月）

7). 黒田大祐. 情報技術を用いた抗体の進化と分子設計に関する研究、ウイルス学の潮流セミナー（京都/12 月）

8). Veeranarayanan S, Sugano T, Watanabe S, Aa Azam A H , Kiga K and Cui L. Multi-Therapeutic Applications of Engineered Phage Capsids. ISAJ Symposium-2022. （東京/11 月）

9). 氣駕恒太朗. ファージを確実に効かせるために、 日本ファージセラピー研究会第 2 回研究集会、（オンライン/11 月）

10). Tan Xin-Ee, Kiga K, Watanabe S, Sato'o Y, Aiba Y, Sasahara T, Li Feng-Yu, Thitiananpakorn K, Azam A H, Cui L. Characterization of a broad-host-range staphylococcal phage isolated from lysogenic clinical strains of Staphylococcus aureus、日本ファージセラピー研究会第 2 回研究集会、（オンライン/11 月）

11). 氣駕恒太朗, アザム・アア・ハエルマン, 小島新二郎, 近藤恒平, 中村暢宏, 田村あずみ, 山下和可奈, 渡士幸一, 高橋宜聖, 崔龍洙. RNA 標的型 CRISPR-Cas の標的配列指向性、日本ファージセラピー研究会第 2 回研究集会、（オンライン/11 月）

12). 山下和可奈, アザム・アア・ハエルマン, 小島新二郎, 近藤恒平, 中村暢宏, 田村あずみ, 高橋宜聖, 渡士幸一, 常田聡, 氣駕恒太朗. ファージ由来溶菌酵素 T1spanin の殺菌域の解明、日本ファージセラピー研究会第 2 回研究集会（オンライン/11 月）

13). Watashi K Hepatitis B virus entry and its application to drug development The 2nd France-Japan symposium on HIV/AIDS and infectious disease basic research （東京/11 月）

14). 高橋宜聖 新型コロナウイルスに対する液性免疫記憶 CiDER Seminar on Microbiology and Immunology、（大阪/10 月）

15). Takahashi Y Immune profiling of COVID-19 vaccinees. NCID-NIID COVID-19 Research

Symposium.（オンライン/10 月）

16). 松村隆之. 蛇毒抗毒素の国家検定の状況. 日本の抗毒素製剤の必要性を論じる会（熊本/10 月）

17). 氣駕恒太朗. 大分大学 グローカル感染症研究セミナー 「ファージ研究の最先端」、(大分/10 月）

18). Tan Xin-Ee, Kiga K, Watanabe S, Sato'o Y, Aiba Y, Sasahara T, Thitiananpakorn K, Azam A H, Li, Feng-Yu, Cui L.. Isolation and characterization of a broad-host-range staphylococcal phage for the loading of CRISPR-Cas system. 第 66 回 日本ブドウ球菌研究会、（オンライン/10 月）

19). Azam A H, Kondo K, Nakamura T, Ojima S, Longzhu Cui, Kiga K. Construction of a killer phage capable to eradicate MRSA USA300 第 66 回日本ブドウ球菌研究会、（オンライン/10 月）

20). Kiga K. Exploring the applications of engineered bacteriophages for the prevention of bacterial infections. 第 20 回あわじ感染と免疫国際フォーラム、（大阪/9 月）

21). 渡士幸一. 新興再興ウイルス感染症対応と治療薬探索、関西肝疾患カンファレンス、(大阪/9 月）

22). Isogawa M The impact of antigen recognition in the liver on hepatitis B virus-specific CD8+ T cells, , Westin Immunogenicity Seminar. （9 月）

23). 黒田大祐. 抗体創薬における計算・情報技術、第 5 回大阪公立大学アカデミア創薬シンポジウム（大阪/9 月）

24). 高橋宜聖 変異するウイルスに対抗する抗体の適応戦略 千里ライフサイエンスセミナーT3「感染症における免疫制御機構」(オンライン/9 月）

25). 高橋宜聖. ワクチン研究の新潮流. 東京理科大学-国立感染症研究所第 3 回感染症勉強会、(オンライン/8 月）

26). 高橋宜聖 SARS-CoV-2 に対する免疫の特性 第 35 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム （オンライン/7 月）

27). 高橋宜聖 ワクチン有効性・安全性の基盤となる免疫応答 第 42 回阿蘇シンポジウム （熊本/7 月）

28). 氣駕恒太朗. ファージを制して感染症を制す、酪農学園大学獣医学セミナー、(北海道/7 月）

29). 高橋宜聖 SARS-CoV-2 に対する免疫の特性 第 35 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム （オンライン/7 月）

30). 松村隆之. ワクチンのデメリットだけを抑えたい～SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの免疫原性と反応原性に相関する免疫細胞ダイナミクス～. The 102nd Scienc-ome（オンライン 6 月）

31). 高橋宜聖 治療薬・ワクチン開発研究センターの役割と取り組み 第 31 回感染研シンポジウム、(東京/5 月）

32). 氣駕恒太朗. 細菌を翻弄するバクテリオファージ ―薬剤耐性菌問題の救世主になり得るのか―、千葉大学真菌医学研究センターMonthly セミナー、（オンライン/4 月）

4. 知的財産権の出願・登録状況

1). 田村あずみ、氣駕恒太朗、アザム・アア・ハエルマン、渡士幸一、高橋宜聖 細菌の検出試薬 特願 2023-61020 出願日:2023 年 3 月 15 日

2). アア ハエルマン アザム、氣駕恒太朗、渡士幸一、高橋宜聖 組換えファージおよびそれを用いた殺菌方法 特願 2023-041423 出願日:2023 年 3 月 15 日

3). 渡辺賢二、長田裕之、渡邉正悟、長田裕之、川谷誠、中嶋章悟、日紫喜隆行、 渡士幸一 特許出願人:静岡県公立大学法人特願 2023-013326、抗ウイルス活性化合物フロクマビリン類 、出願日:2023 年 1 月 31 日、

4). 上下泰造 (東興薬品工業)、宮崎隆(東興薬品工業)、佐々木永太 ポリアクリル酸系ポリマーを含有するワクチンアジュバント剤およびその使用、出願日 2022 年 12 月 20 日

5). 高橋宜聖、森山彩野、湯本航平、安達悠、黒田大祐. SARS-CoV-2 に対する抗体. 出願日 2022 年 7 月 20 日. 特願 2022-115873.

２３．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、感染症危機管理が必要な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）を育成してきた。23年間（第23期）に渡り養成されたFETPは、令和３年度の終了時点で92名を輩出している。国際保健規則（International Health Regulation）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主導する第一室のほか、情報の分析や還元を司る第二室、国際的な派遣や支援の調整を司る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貢献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が図られていくことも期待されている。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、公衆衛生対応に資する人材育成機関としてのFETPのプログラムの運用・維持・改善、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：土橋酉紀室長）

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を行っている。

第三室（国際派遣室：福住宗久室長代行）

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っている。

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 4 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

（１）COVID-19

令和 4 年度、以下の事例に対して、関東 2 回、関西 1 回、九州・沖縄 4 回、日本全国 1 回の計 8 回の COVID-19 クラスター対応支援及び実地疫学調査を実施した。以下に、支援年月、地域、事例分類、派遣者名を示す。

［光嶋紳吾、加藤博史、池上千晶、黒須一見、小林祐介、福住宗久、八幡裕一郎、山岸拓也、奥山舞、森野紗衣子、柴村美帆、高梨さやか、神垣太郎、大谷可菜子、小泉信夫、土橋酉紀、島田智恵、神谷元、砂川富正、鈴木基、原國政直、高良武俊、伊東花江、越湖允也、宮﨑彩子、千葉紘子、酢谷奈津、大沼恵、皐月由香、枡谷真貴、大竹正悟、井上英耶、小林美保、塚田敬子、中下愛実］

①2022年4月、関西、医療機関、池上千晶、黒須一見、井上英耶

②2022 年 6 月、九州・沖縄、市中、塚田敬子、高良武俊、原國政直、千葉紘子、枡谷真貴、小林祐介、砂川富正

③2022 年 8 月～12 月、全国、医療機関、光嶋紳吾、土橋酉紀、八幡裕一郎、池上千晶、福住宗久、大竹正悟、島田智恵、山岸拓也、神谷元、小林祐介、黒須一見、奥山舞、森野紗衣子、柴村美帆、高梨さやか、神垣太郎、大谷可菜子、中下愛実、伊東花江、宮﨑彩子、越湖允也、原國政直、大沼恵、千葉紘子、枡谷真貴、酢谷奈津、皐月由香、高良武俊、鈴木基、砂川富正

④2022 年 10 月、九州・沖縄、医療機関、島田智恵、黒須一見、伊東花江、原國政直、小林美保

⑤2022 年 10 月、九州・沖縄、市中、福住宗久、小泉信夫、越湖允也、酢谷奈津

⑥2022 年 12 月、関東、市中、福住宗久、加藤博史、高良武俊、大沼恵

⑦2022 年 12 月、関東、市中、島田智恵、池上千晶、宮﨑彩子、皐月由香

⑧2023 年 3 月、九州・沖縄、医療機関、土橋酉紀、光嶋紳吾、八幡裕一郎、小林祐介、黒須一見、加藤博史

（２）COVID-19 以外

令和 4 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、北海道・東北 1 回、関東 1 回、中部 4 回、関西 1 回、中国・四国 1 回、九州・沖縄 2 回の計 10 回の積極的疫学調査への協力や感染対策支援を行った。以下に、支援年月、地域、事例分類、派遣者名を示す。

[黒須一見、山岸拓也、松井真理、鈴木里和、保阪由美子、菅井基行、中下愛実、小林美保、高橋賢亮、井上英耶、越湖允也、皐月由香、大沼恵、宮﨑彩子、酢谷奈津、千葉紘子、枡谷真貴、大竹正悟、伊東花江]

①2022年4月、関西、医療機関、山岸拓也、黒須一見、中下愛実

②2022年5月、中部、医療機関、山岸拓也、黒須一見、井上英耶、越湖允也

③2022 年 6 月、北海道・東北、医療機関、山岸拓也、黒須一見、小林美保、皐月由香、鈴木里和、松井真理

④2022 年 7 月、九州・沖縄、医療機関、黒須一見、酢谷奈津、高橋賢亮、松井真理、鈴木里和、保阪由美子

⑤2022 年 9 月、九州・沖縄、市中、高良武俊、原國政直、小林祐介

⑥2022 年 10 月、中部、医療機関、山岸拓也、黒須一見、大竹正悟、枡谷真貴

⑦2022 年 10 月、関東、医療機関、山岸拓也、黒須一見、大沼恵、宮﨑彩子

⑧2022 年 11 月、中国・四国、医療機関、山岸拓也、黒須一見、大沼恵、宮﨑彩子

⑨2022 年 12 月、中部、医療機関、山岸拓也、黒須一見、千葉紘子、酢谷奈津

⑩2023年3月、中部、医療機関、山岸拓也、黒須一見、中下愛実、大竹正悟、伊東花江

研究

Ⅰ．感染症サーベイランスに関する研究

１．新興・再興感染症の探知にかかるインテリジェンス体制に関する研究

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）「新興・再興感染症の

リスク評価とバイオテロを含めた危機管理機能の実装のための研究」（研究代表者：齋藤智也）により、今年度は、新興・再興感染症のインテリジェンス体制として、主に欧米でその集積が報告された小児の原因不明重症急性肝炎について、既存の疑似症サーベイランスを主体とした情報収集の体制つくりを支援した。また、収集された届出の内容をもとに疫学情報を記述的にまとめ、国内外に発表した。また、関係者のネットワーク形成については、G7 広島サミットでの健康危機管理体制構築に関連して、2022 年 10 月より G7 広島サミットにおける強化サーベイランスについて対象疾患や体制について協議を続け、運用方法決定を支援した。さらに、令和 5 年度から開始される実地疫学専門家養成コース（FETP）の「大阪拠点（令和 5 年 5 月現在第 24 期生 1 名、第 25 期生 2 名在籍)」を、感染症を中心としたインテリジェンス体制に係る、人的ネットワークの重要な拠点とすべく、同拠点のキックオフ会議（令和 5 年 3 月）に出席しサーベイランス、リスク評価をはじめ、FETP の活動について説明した。

［島田智恵、池上千晶、福住宗久、齋藤智也、砂川富正、FETP 第 23 期、第 24 期］

２．「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、注意点を追記した。

［有馬雄三、高橋琢理、駒瀬勝啓、加納和彦、小林祐介、森野紗衣子、神谷元、高原理、大塚美耶子、新城雄士、鈴木基、砂川富正、八幡裕一郎、島田智恵、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)、今川正紀、竹下望、植竹隼平、仲居亮（厚生労働省)］

３．サーベイランスのシステム評価

FETP 第 23 期が感染症疫学センター第四室、感染症危機管理研究センター第三室の助言を得ながら、RS ウイルス感染症（千葉県)、ツツガムシ病、バンコマイシン耐性腸球菌感染症（大分県)、E 型肝炎、日本紅斑熱（長崎県西彼保健所管内)、感染性胃腸炎（富山県）についての感染症発生動向調査、群馬県の麻疹サーベイランス、Event-Based Surveillance、についてシステム評価を実施した。

［FETP 関係者一同、有馬雄三、高橋琢理、加藤美生、吉松芙美、福住宗久］

４．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：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)］

５．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（研究代表者：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）］

６．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（研究代表者：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した。

［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）］

７．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（研究分担者：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 95－95－95 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、光嶋紳吾；松井祐亮、砂川富正（実地疫学研究センター）、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）］

Ⅱ．新興・再興感染症（COVID－19 等）の対策に関する研究

１． 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］

２．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）］

３．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。

［千葉紘子（FETP）、皐月由香（FETP）、伊東花江（FETP）、大森俊（FETP）、桝谷真貴（FETP）、福住宗久、島田智恵、笠松亜由、有馬雄三、砂川富正、鈴木基］

４．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）］

５．高齢者施設における COVID-19 医療関連感染と感染対策実施状況に関する研究

徳島県と沖縄県において高齢者施設の COVID-19 流行状況と感染対策実施状況を質問紙調査で調べた。徳島県では 2022 年 11 月に県内 315 施設に配布し 12 月に 140 施設（44%）で回収、沖縄県では 2023 年 2 月に県内 758 施設に配布し、3 月終わり時点で 40 施設（5%）から回収した。多くの施設でマスク着用や換気は実践されていたが、手指衛生に関しては、必ずしも適切な薬剤による適切な方法で手洗いが行われておらず、研修などによる手指衛生の更なる推進が SARS-CoV-2 罹患リスク低減のために重要であると考えられた。

［黒須一見、山岸拓也、小林祐介、原國政直（FETP）］

６． COVID-19 のクラスター対策に関する研究

厚生労働省クラスター対策班として自治体支援に入った事例に関し、感染性、感染源、感染経路、リスク因子等を検討し、報告した。

- オミクロン株のエアロゾル感染の可能性
- 医療現場での感染伝播リスクの評価

［黒須一見、池上千晶、山岸拓也、島田智恵、（以下、FETP）小林美保、伊東花江、原國政直］

7．オミクロン流行下における保健所による接触者調査の効果推定に関する研究

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」分担研究として、新型コロナウイルス・オミクロンの流行下、国内の自治体では疫学調査（感染源の遡りおよび接触者調査）の実施がほぼ不可能になっているなかで、オミクロン流行初期の保健所による古典的な接触者調査（症例への直接的なコンタクト（連絡））が患者報告数に及ぼした影響および方法やウイルス特性を変化させた場合の接触者調査への影響の推定を行った。

［小林祐介、砂川富正 原國政直(FETP)、高良武俊(FETP)；国吉秀樹、宮里義久、森近省吾、喜屋武向子（沖縄県）］

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：明田幸宏）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。事例に応じて発出された広域食中毒アラートを端緒とした感染源の分析からさらに（場合によっては農林水産部局の管轄する）曝露源へと迫る広い追及についても本分担研究グループの研究目的の一つとした。

［砂川富正、加納和彦、高橋琢理、高原理、有馬雄三；明田幸宏（細菌第一部）］

２．ノロウイルスの疾病負荷に関する研究

令和４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」班（研究代表者：中島一敏）において、新規ワクチンの疾病負荷を感染症法に基づくNESID を含めて推計していく試みとして、ノロウイルスについて検討を行ってきた。当初、国内２カ所（三重県、沖縄県）で、NESID 上にて規定されるインフルエンザ定点による「感染性胃腸炎」の強化サーベイランスを実施してきた。感染性胃腸炎が小児科のみを対象としていることに対して、全年齢の推計受診患者数の算出を行うことが可能となった。さらに、感染性胃腸炎の推計受診患者数にノロウイルス検出割合を外挿することで、ノロウイルスの疾病負荷（患者数）を推計可能である。継続してこのサーベイランスと推計を継続することで、国内におけるノロウイルスの疫学全体が明らかになると思われた。2021 年度においても沖縄県においては継続したが、2022 年度において新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響により十分な調査が出来なかった。

［砂川富正、神谷元、高橋琢理、小林祐介、高原理、土橋酉紀、谷口清州］

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、実際のデータをもとに、アウトブレイクの探知を行うことができた。［八幡裕一郎］

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

令和４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：神谷元）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・風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、風疹の排除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。

［砂川富正、神谷元、小林祐介、駒瀬勝啓、新井智、鈴木基（感染症疫学センター）］

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きた。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

令和４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：神谷元）の一環として、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、また、CRS 患者家族へのインタビューやフォローアップ調査を実施した。

［砂川富正、神谷元、小林祐介、田畑早季子（FETP)］

６．ワクチンの副反応に関する研究：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、柴村美帆、鈴木基］

７．国内における vaccine safety database (VSD)構築に関する研究

令和４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 コードをもとにサーベイランスの構築を行った。サーベイランスの構築には疑い病名を除いて設定することとした。その理由として、疑い病名を含んだ解析は異常値を検証した際に、対象とする疾患以外も含んだデータとなっていたことから、過大評価を着たしていることが判明し、データの質低下の可能性が考えられた。また、これまでのレセプト研究の報告でも、疑い病名を含む際に過大評価に関する指摘があったことからも疑い病名を除いたデータでのサーベイランスの実施が必要であると結論づけた。また、ベースラインの構築を移動平均を用いて設定した。異常値の検出のための方法の１つが構築できた。本研究の成果は予防接種と副反応の発生に関する監視ツールとして有効である可能性が示された。

［神谷元、八幡裕一郎、笠松亜由、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 4 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：明田幸宏）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。

［皐月由香（FETP）、大竹正悟（FETP）、桝谷真貴（FETP）、小林美保（FETP）、松本かおる（富山県）、鵜飼智彦（大阪健康安全基盤研究所）、福住宗久、光嶋紳吾、島田智恵、土橋酉紀、砂川富正、神谷元、高橋琢理、有馬雄三、高橋英之（細菌第一部）、林原絵美子（細菌第ニ部）、久保田眞由美（細菌第ニ部）、明田幸宏（細菌第一部）］

１０．予防接種情報とレセプトデータの紐づけによる高齢者における季節性インフルエンザワクチンの VE に関する研究

令和 4 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、予防接種情報とレセプトデータの紐づけによる高齢者における季節性インフルエンザワクチンの VE に関する研究を行った。本研究はregister based cohort studyにより2017/2018シーズンのインフルエンザワクチンのVEをCoxの比例ハザードモデルにより検討を実施した。データは住基データ、資格情報（国保・後期）、レセプトデータ、介護資格情報、予防接種台帳、課税区分（世帯主）の情報を用いた。インフルエンザワクチン接種の算出には残存交絡が発生している可能性があった。今後、本研究は非特異的な肺炎等をアウトカムにしたサブ解析により残存交絡についての検討を行う予定である。

［砂川富正、神谷元、八幡裕一郎、笠松亜由（感染症疫学センター）］

１１．百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

令和 4 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）「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、塚田敬子、大森俊、高橋賢亮；大塚菜緒、小出健太郎、蒲地一成（細菌第二部）、全国 15 の協力医療機関］

１２．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。2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日の期間の計 36 回の会議で、269 事例のリスク評価を行い、うち 87 事例（32%）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。269 事例のうち、カルバペネム耐性腸内細菌課細菌は 92 事例（34%）、VRE は 103 事例（38%）であった。［黒須一見、山岸拓

也、島田智恵、（以下、薬剤耐性研究センター）菅井基行、松井真理、鈴木里和、保阪由美子、（以下、感染症疫学センター）笠松亜由、高橋琢理、有馬雄三、（以下、実地疫学研究センター）中下愛実、（以下、FETP）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、伊東花江、大竹正悟、越湖允也、皐月由香、酢谷奈津、宮﨑彩子、千葉紘子、大沼恵、桝谷真貴、原國政直、高良武俊］

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

(1)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の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している。2023 年 3 月時点で 5 医療機関より患者情報送付と静岡衛研への菌株搬入が行われ、PFGE による解析を実施した。

［黒須一見、松井真理、鈴木里和、久恒順三、山岸拓也、菅井基行］

（２）バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の個室隔離と職員専従化についての研究

大阪南部の病院における VRE アウトブレイク事例を基にして、個室隔離と職員専従化のリスクを評価し、それぞれ周囲の患者の VRE 獲得リスク低減があることを示した。

［山岸拓也、柿本健作(大阪健康安全基盤研究所)］

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

（１）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 2022 にまとめた。

［黒須一見、山岸拓也］

（２）薬剤耐性（AMR）に関するアジア太平洋ワンヘルス・イニシアチブ（ASPIRE）に関連した研究

アジア太平洋地域の 9 カ国を招聘し、2022 年 11 月 28－29 日に戸山サンライズにて Workshop on public health response to AMR-related outbreaks in healthcare settings というワークショップ（WS）を開催した。本 WS では、各国で医療機関における薬剤耐性菌アウトブレイク事例に対する対応支援に対するリスクの評価の仕方と対応の在り方を議論し、ガイダンスドキュメント案を作成した。また、2022 年 2 月 17 日に厚生労働省が主催した Tokyo AMR One-Health Conference において Working Group 2 の座長として出席し、参加国との意見交換をリードした。

［中下愛実、福住宗久、黒須一見、山岸拓也、池上千晶、島田智恵、（以下、FETP）塚田敬子、大森俊、田畑早季子、千葉紘子、宮﨑彩子、伊東花江、大竹正悟、桝谷真貴］

（３）WPRO 主催の薬剤耐性菌アウトブレイク対応研修への支援

2023 年 2 月 13－14 日に WPRO 主催で開催されたカンボジア国の主要な医療機関の医療従事者と公衆衛生担当者を対象にした AMR Outbreak 対応とリスク評価に関する Workshop に講師として参加した。

［中下愛実、黒須一見、山岸拓也］

４．一般住民・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。

［光嶋紳吾、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 4 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、性器クラミジア感染症、尖圭コンジローマの定点あたりの報告数のトレン

ドの評価を行った。両疾患とも女性では十分に把握できていない可能性が示唆され、解釈に注意すること、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。

［山岸拓也、砂川富正、（以下、感染症疫学センター）高橋琢理、加納和彦、大塚美那子、有馬雄三、鈴木基、（以下、FETP)越湖允也、伊東花江］

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）］

３．旅館業に関する研究

厚生労働省科学研究費補助金による研究（研究代表者：山岸拓也）で、旅館業や公衆浴場等の不特定多数が集まる場所で感染する可能性が高い疾病や、入浴において感染する疾患について調査した。旅館やホテルにおける現地調査では、ウイルスは空気検体では何も検出されなかったが、SARS-CoV-2 が環境表面 1 検体から検出され、細菌は複数の環境表面から一般細菌が検出された。旅館業事業者における質問紙調査では、過去 5 年間（2018-2022 年）に 30 施設で宿泊拒否があったという回答を得た。宿泊拒否に関する海外法規を、欧米やアジア諸国 10 カ国・地域の公衆衛生担当者にメールや対面で確認したところ、平時では宿泊拒否を規定する法律の存在は確認されなかったが、有事では 2 カ国・地域で宿泊拒否ができる法律を制定していた。

［星野晴、福住宗久、黒須一見、土橋酉紀、山岸拓也、堀江育子（茨城県衛生研究所)］

Ⅶ．学会等の中での研究、貢献

１．日本感染症学会

2022 年度評議員として活動を行った。

［砂川富正、神谷元］

2022 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

2022 年度は下記の学会活動を行った。

［神谷元（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］

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―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を務めた。

［山岸拓也］

医療機関における新型コロナウイルス感染症の対応ガイド改訂 5 版の編集に携わった。

［黒須一見］

７．職業感染制御研究会

感染予防のための個人防護具(PPE)の基礎知識とカタログ集 2022 年版の作成に携わった。

［黒須一見］

８．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。

［FETP 第 23 期、第 24 期、FETP 関係者一同］

２．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) 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) 2022/5/25

(2) 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) 2022/5/25

(3) 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) 2022/6/22

(4) 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(速報掲載日 2022/5/24) (IASR Vol. 43 p143-145: 2022 年 6 月号) 2022/6/22

(5) 東京 2020 大会組織委員会感染症対策センター（IDCC）における感染症対策への支援(IASR Vol. 43 p159-161: 2022 年 7 月号) 2022/7/29

(6) B.1.1.529 系統（オミクロン株）SARS-CoV-2 国内流行初期に都内神社 A において発生したオミクロン株による集団感染事例（2021 年 12 月～2022 年 1 月）(IASR Vol. 43 p196-198: 2022 年 8 月号) 2022/8/30

(7) 新型コロナウイルス・オミクロン株によると推定された院内クラスターにおける医療従事者を対象としたスクリーニング検査(IASR Vol. 43 p238-240: 2022 年 10 月号) 2022/10/25

(8) 新型コロナウイルス・オミクロン株流行期における宿泊療養者の唾液検体のゲノム量およびウイルス分離率の解析(IASR Vol. 43 p265-267: 2022 年 11 月号) 2022/11/25

(9) 国立感染症研究所における新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）変異株のモニタリングと評価(IASR Vol. 43 p276-278: 12 月号) 2022/12/23

(10) SARS-CoV-2 B.1.1.529 系統（オミクロン）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として実施した The first few hundred 調査について(IASR Vol. 43 p288-290: 2022 年 12 月号) 2022/12/23

○新型コロナウイルス感染症以外

(1) 東京 2020 オリンピック・パラリンピック競技大会中の強化サーベイランス活動とリスク評価について(IASR Vol. 43 p155-156: 2022 年 7 月号)2022/07/29

(2) 東京 2020 大会組織委員会感染症対策センター（IDCC）における感染症対策への支援(IASR Vol. 43 p159-161: 2022 年 7 月号)2022/07/29

(3) 東京 2020 オリンピック・パラリンピック競技大会期間中の国立感染症研究所 Emergency Operations

Center（EOC）での部門横断的な活動について(IASR Vol. 43 p161-163: 2022年7月号)2022/07/29

(4) 東京2020大会開催期間中に選手団等の滞在施設で探知された複数のCOVID-19症例の発生事例.（IASR Vol. 43 p164-166: 2022年7月号)2022/07/29

(5) 新型コロナウイルス感染症流行下における世界の麻疹発生状況(IASR Vol. 43 p209-210: 2022年9月号)2022/9/30

(6) 富山市集団食中毒の原因食品からの原因物質調査(IASR Vol. 43 p235-236: 2022年10月号)2022/10/25

(7) 富山市の学校給食における牛乳を原因とする食中毒事例疫学調査解析(IASR Vol. 43 p236-238: 2022年10月号)2022/10/25

(8) 米国ニューヨーク州での麻痺性ポリオ症例発生と環境水からのポリオウイルス検出を受けての公衆衛生対応―2022年6～8月(IASR Vol. 43 p263-264: 2022年11月号)2022/11/25

(9) 福岡県・大分県からの新生児・早期乳児のパレコウイルスA3感染症の症例集積の報告(IASR Vol. 43 p234-235: 2022年10月号)2022/11/25

(10) 喘鳴を認めた患者の増加とエンテロウイルスD68型が検出された急性弛緩性麻痺の1例―東京都(速報掲載日 2022/11/29)（IASR Vol. 43 p290-291: 2022年12月号)2022/11/29

(11) 変異ウイルス出現時の積極的疫学調査(IASR Vol. 43 p286-288: 2022年12月号)2022/12/23

(12) 本邦における風疹サーベイランスの実施状況(IASR Vol. 43 p291-293: 2022年12月号)2022/12/23

(13) 院内提供食が原因と考えられたSalmonella Enteritidis感染症症例の集団発生(IASR Vol. 43 p294-295: 2022年12月号)2022/12/23

(14) 基幹定点医療機関とJANISにおけるペニシリン耐性肺炎球菌感染症報告の推移(IASR Vol. 44 p16-17: 2023年1月号)2023/1/27

(15) 侵襲性インフルエンザ菌感染症発生動向: 2018年1月～2021年12月(IASR Vol. 44 p10-11: 2023年1月号)2023/1/27

(16) 福岡県におけるレプトスピラ症患者の群発事例について(IASR Vol. 44 p10-11: 2023年1月号)2023/2/28

(17) レプトスピラ症の発生状況(IASR Vol. 44 p29-30: 2023年2月号)2023/2/28

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。

［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］

（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）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

（３）全数報告サーベイランスによる国内の百日咳報告患者の疫学

https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs/11719-2021-1-52.html

（４）感染症発生動向調査で届出られたSFTS（重症熱性血小板減少症候群）症例の概要

https://www.niid.go.jp/niid/ja/sfts/sfts-idwrs/7415-sfts-nesid.html

（５）性感染症の発生動向について

https://www.niid.go.jp/niid/ja/chlamydia-std-m/chlamydia-std-idwrs/12086-chlamydia-16jun.html

https://www.niid.go.jp/niid/ja/genital-hsv-m/genital-hsv-idwrs/12087-genital-herpes-16jun.html

https://www.niid.go.jp/niid/ja/condyloma-m/condyloma-idwrs/12088-condyloma-16jun.html

https://www.niid.go.jp/niid/ja/gonorrhea-m/gonorrhea-idwrs/12089-gonorrhoeae-16jun.html

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。

［砂川富正、土橋酉紀、八幡裕一郎；有馬雄三、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、大谷 可菜子、神垣太郎、鈴木基（感染症疫学センター)、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（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

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

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、加藤博史］

（２）国のガイダンス作成業務

以下のように他施設と共同で国のガイダンス作成業務を行った。

①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(SARS-CoV-2)の感染経路について」を改定した(2023 年 3 月 29 日改訂)

［黒須一見、山岸拓也］

②国立感染症研究所・国立国際医療研究センター.「エムポックス患者とエムポックス疑い例への感染予防策」を公開、改定した(2022 年 6 月 15 日公開、7 月 8 日改訂)

［黒須一見、山岸拓也］

③厚生労働省・経済産業省.「新型コロナウイルス感染症により亡くなられた方及びその疑いがある方の処置、搬送、葬儀、火葬等に関するガイドライン」の改定を行った(第 2 版 2023 年 1 月 6 日、第 3 版 2023 年 3 月 3 日)

［黒須一見、山岸拓也］

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。

［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 4 年度では 22 件の協議・評価を行い 6 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、作業部会班長、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。

［福住宗久、神谷元、島田智恵、砂川富正］

４．JICA、インドネシア感染症早期警戒対応能力強化プロジェクトへの技術支援

2021 年 6 月 2 日から開始された、本プロジェクトにおいて、プロジェクト対象州（東カリマンタン、南スラウェシ、バンテンの 3 州）を中心に現場レベルから州レベル、中央にいたる感染症サーベイランス担当者の能力強化をはかるため、研修プログラム、教材開発などの人材育成を行うための技術支援を行っている。

［錦信吾、福住宗久、砂川富正］

５．オーストラリアの実地疫学研修プログラム（Master of Philosophy (Applied Epidemiology) Program; MAE program）との連携強化

The Australian National University (ANU) が主催する MAE program はアジア・オセアニア地域において歴史のある FETP の１つである。研修生は ANU の支援を受けながら、各州で field mentor（MAE 修了生を中心とする）と呼ばれる地域の指導者のもとで On-the-job-training を行うプログラムであり、これは日本で開始されたばかりの拠点 FETP 活動に通じる部分が多分にある。MAE の主催するフィールドメンターに対する定期的なワークショップへの参加、現地訪問による情報交換、いくつかの共同した活動を実施している。

［福住宗久、池上千晶、他 FETP 関係者一同］

６．グアム PIHOA/SHIP training への協力

技術協力の一環として、2023 年 2 月にパシフィック地域の Frontline 研修の支援を行った。［神谷元、島田智恵、千葉紘子（FETP)、越湖允也（FETP)］

７．パキスタン FETP への協力（遠隔講義）

技術協力の一環として、在パキスタン日本大使館の仲介により、2022 年 12 月にパキスタン FETP を対象に疫学調査、災害時の感染症、薬剤耐性菌に関する講義を行った。［砂川富正、山岸拓也］

８．SAFETYNET への協力（Steering Committee 座長）

WPR/SEAR 地域の FETP の国際間協力の枠組みである SAFETYNET の運営委員会（Steering Committee）にて座長に選出され、同地域の FETP 活動強化に対する協力を行ってきた。［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 11 名のスタッフが FETP 第 23 期、第 24 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５年３月に第 23 期生８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、加藤博史、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した。

（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

［池上千晶、加藤博史、福住宗久、錦信吾、光嶋紳吾、土橋酉紀、八幡裕一郎、山岸拓也、神谷元、島田智恵、砂川富正］

（4）FETP 事業強化に係る拠点活動

我が国では兼ねてより、感染症の異常発生時に、自治体や国の要請に基づき、実地（現場）疫学調査、分析、対策提言などを支援・主導する実地疫学専門家（FETP 該当）が著しく不足しているという課題があり、新型コロナウイルス感染症で顕在化した。より多くの FETP 修了者を輩出するために、国立感染症研究所（東京）以外に自治体の協力の元、自治体を活動拠点として、日頃は地元自治体等の業務に携わりながら、従来の FETP とほぼ同等のレベルでの研修活動を進めることを可能とするため、FETP 拠点事業が開始された。令和 4 年度は、沖縄県で 2 名の研修生を受け入れ、遠隔指導を交えつつ、研修指導担当者が定期的に現地で直接指導を行った。

[FETP 関係者一同]

（5）感染症疫学研究指導

令和 4 年度に研修終了した第 23 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．大森俊 アイスホッケー大会関連新型コロナウイルス感染症事例における感染リスク因子

②．塚田敬子 百日咳イムノクロマト法抗原キットリボテストの評価に関する研究

③．田畑早季子 先天性風疹症候群の児の経過と、本人・家族にもたらす影響について

④．小林美保 本邦のデルタ株流行下における新型コロナワクチンブレイクスルー感染によるクラスター事例

⑤．井上英耶 腸管出血性大腸菌感染症における近年の外国人の発生状況

⑥．髙橋賢亮 新型コロナウイルス感染症の流行が日本の薬剤耐性菌サーベイランスと対策に与えた影響

⑦．浦川美穂 長崎県西彼保健所における新型コロナウイルス感染症重点化対策の効果検証

⑧．嶌田嵩久 富山県における胃腸炎ウイルスの流行実態調査

２．外部教育研修（講義実施）

（1）FETP および FETP 担当職員は、外部教育研修の一貫として講義・演習を実施した。

以下の自治体に対し、薬剤耐性菌・医療関連感染・コロナ対策についての感染対策に関する講演会・報告会を実施した。

- 茨城県 2022 年 5 月 13 日、11 月 22 日
- 北海道 2022 年 6 月 8 日
- 武蔵村山市 2022 年 8 月 20 日
- 静岡市 2022 年 9 月 14 日
- 徳島県 2022 年 12 月 12 日
- 群馬県 2023 年 2 月 1 日
- 静岡県 2023 年 3 月 9 日

［山岸拓也、黒須一見］

①北海道保健福祉部感染症対策局感染症対策課・北海道立衛生研究所感染症センター・国立感染症研究所実地疫学研究センター共催． 令和 4 年度感染症危機管理対応力向上研修実施． 2022 年 10 月 3 日、17 日、24 日［山岸拓也］

②国立国際医療研究センター国立感染症研究所共催．第 10 回医療疫学講習会． 薬剤耐性菌に関するアウトブレイク調査基本ステップ及びケーススタディ．2022 年 7 月 3 日［中下愛実、山岸拓也］

③横浜市医師会．第 569 回「医学研修の日」講演会．新型コロナウイルス感染症の動向と今後の感染対策．2022 年 7 月 19 日［山岸拓也］

④国立保健医療科学院．令和 4 年度感染症集団発生対策

研修. アウトブレイクにおける実地疫学調査の ABC. 2023 年 9 月 6 日［山岸拓也］

⑤東京都病院協会.東京都院内感染対策推進事業全体講習会. COVID-19 を含む感染症対策と感染症危機管理. 2023 年 11 月 7 日［山岸拓也］

⑥国立病院機構病院. 院内感染対策講習会「アウトブレイク時の対応」. 2022 年 11 月 23 日［黒須一見］

⑦国立感染症研究所. 令和 4 年度 IHEAT 研修. 「実地疫学調査の事例」.9 月 27 日―30 日、10 月 18 日―21 日、11 月 29 日―12 月 2 日. ［山岸拓也、黒須一見］

⑧日本病院会. 2022 年度感染対策担当者のためのセミナー. 「アウトブレイクの実地調査と疫学」. 2023 年 1 月 14 日[山岸拓也]

⑨東京都ナースプラザ（東京都看護協会）「施設における感染対策」. 2022 年 7 月、10 月、2023 年 1 月[黒須一見]

⑩厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生課. 令和 4 年度生活衛生関係技術担当者研修会.「旅館及び公衆浴場における伝染性の疾病の範囲の設定のための研究について」2023 年 2 月 4 日[山岸拓也]

⑪厚生労働省. 「院内感染対策講習会事業」に係る講習会「 ③医療機関におけるアウトブレイクの発生時に必要な支援」. 2022 年 9 月～2023 年 3 月[黒須一見]

⑫茨城県保健医療部：精神科病院における新型コロナウイルス感染症クラスター対策研修会.2022 年 2 月 8 日［福住宗久］

⑬全国保健所長会近畿ブロック連携推進会議.「新型コロナウイルス変異ウイルス出現時の疫学調査」2022 年 11 月 30 日[小林祐介]

⑭埼玉県保健医療部. 埼玉県感染症対策専門研修.「COVID-19 を例に調査・介入に関する基本的な考え方と手順」「クラスター発生時の状況分析」2022 年 10 月～オンデマンド配信[小林祐介]

⑮東京都健康安全研究センター. 令和 4 年度実地疫学調査研修. 集団発生事例の疫学分析（ケーススタディ). 2022 年 11 月 28 日―29 日[井上英耶、中下愛実、八幡裕一郎]

⑯国立保健医療科学院. 令和 4 年度感染症集団発生対策研修.アウトブレイクにおける実地疫学調査（ケーススタディ） （麻疹）2022 年 9 月 6 日 ［島田智恵、FETP 第 24 期（伊東花江、桝谷真貴、千葉ひろ子)、FETP 第 23 期（高橋賢亮、大森俊、田畑早季子)］

⑰公衆衛生学会 2022 年度感染症リスクアセスメント研修会. 2022 年 10 月 9 日[砂川富正、小林祐介、島田智恵]

⑱予防接種従事者研修会（厚労省、予防接種リサーチセンター）,2022 年 9 月～11 月 ［砂川富正、神谷元、池上千晶、島田智恵］

（２）その他の研修の実施

①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。

［砂川富正］

②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［福住宗久、神谷元］

３．JDR 感染症対策チーム疫学班副班長、作業部会　部会員［山岸拓也］

４．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］

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・茨城県感染症対策連携協議会・茨城県感染症対策委員会感染症発生動向調査部会　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．山形県庄内 AMR ネットワーク会議　委員［山岸拓也］

１２．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］

１３．日本病院会　感染症対策委員会　委員［山岸拓也］

１４．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］

１５．厚生労働省麻疹排除認定会議：委員［砂川富正］

１６．厚生科学審議会感染症部会専門委員[島田智恵]

１７．東京都練馬区新型インフルエンザ等感染症対策ネットワーク会議委員[島田智恵]

１８．東京港衛生管理運営協議会委員 [島田智恵]

１９．世田谷区健康危機管理連絡会：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
黒澤 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
千葉 紘子	協力研究員	第一室
酢谷 奈津	協力研究員	第一室
皐月 由香	協力研究員	第一室
伊藤 花江	協力研究員	第一室
大沼 恵	協力研究員	第一室
宮﨑 彩子	協力研究員	第一室
越湖 允也	協力研究員	第一室
原國 政直	協力研究員	第一室
高良 武俊	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. Yanagawa M, Lorenzo JC, Fukusumi M, Shimada T, Kasamatsu A, Ota M, Nakashita M, Kobayashi 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, Sunagawa T, Saito T, Biaukula V, Metcalf T, Saulo D, Matsui T, Olowokure B. Use of Epidemic Intelligence from Open Sources for global event-based surveillance of infectious diseases for the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games. Western Pac Surveill Response J. 2022. Sep. 2019 Sep 15;13(3):1-7.

2. Fujita R, Kurosu H, Norizuki M, Ohishi T, Zamoto-Niikura A, Iwaki M, Mochida K, Takagi H, Harada T, Tsushima K, Matsumoto T, Hanaki KI, Sugai M, Yamagishi T. Potential risk of SARS-CoV-2 infection among people handling linens used by COVID-19 patients before and after washing. Sci Rep. 2022;12(1):14994.

3. Ohishi T, Yamagishi T, Kurosu H, Kato H, Takayama Y, Anan H, Kunishima H. SARS-CoV-2 Delta AY.1 Variant Cluster in an Accommodation Facility for COVID-19: Cluster Report. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(15):9270.

4. Iwamoto R, Yamaguchi K, Arakawa C, Ando H, Haramoto E, Setsukinai KI, Katayama K, Yamagishi T, Sorano S, Murakami M, Kyuwa S, Kobayashi H, Okabe S, Imoto S, Kitajima M. The detectability and removal efficiency of SARS-CoV-2 in a large-scale septic tank of a COVID-19 quarantine facility in Japan. Sci Total Environ. 2022;849:157869.

5. Tabata S, Yamagishi T, Tsuchihashi Y, Suzuki N, Asari G, Abo R, Yamamoto H, Yasutomi K, Tsukasa O, Tachibana Y, Okubo K, Ohno Y, Fujiya Y, Kobayashi Y, Kamiya H, Sunagawa T. Hidden Outbreak of COVID-19 in a Nursery School Among the Children's Family Members and Nursery Workers. Pediatr Infect Dis J. 2022;41(10):e451-e452.

6. Saito S, Thao PTN, Ishikane M, Xuan PT, Kutsuna S, Dai HQ, Ohtsu H, Kimura T, Kiyohara H, Shimada Y, Maruoka Y, Thuy PTP, Phu TT, Phuong HK, Tra TT, Duy NLM, Ohara H, Kurosu H, Son NT, Ohmagari N. Physical oral care prevents ventilator-associated pneumonia in Vietnam: A prospective interventional study. J Infect Chemother. 2022:S1341-321X(22)00244-6.

7. 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;21(1):363.

8. Fukuda S, Akari Y, Hatazawa R, Negoro M, Tanaka T, Asada K, Nakamura H, Sugiura K, Umemoto M, Kuroki H, Ito H, Tanaka S, Ito M, Ide T, Murata T, Taniguchi K, Suga S, Kamiya H, Nakano T, Taniguchi K, Komoto S. Rapid spread of unusual G9P[8] human rotavirus strains possessing NSP4 genes of the E2 genotype in Japan. Jpn J Infect Dis. 2022 Apr 28. doi: 10.7883/yoken.JJID.2022.020. Online ahead of print.

9. Kato H, Seki K, Maeda Y, Noda Y, Iinuma Y, Kitaoka M, Kiso K, Koshida R, Kurosu H, Yamagishi T, Shimada T, Suzuki M, Sunagawa T. Rapid response to a coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in a psychiatry hospital-Kanazawa City, Japan, March to April 2020. Antimicrobial Stewardship Hospital Epidemiology. 2022,2(1);e57.

10. Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. Vaccine. 2022;40(24):3338-3344. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.04.062. Epub 2022 Apr 28.

11. 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 Soc. 2022;11(9):400-403.

12. Saito R, Nakajima J, Prah I, Morita M, Mahazu S, Ota Y, Kobayashi A, Tohda S, Kamiya H, Takahashi H, Ohnishi M. Penicillin- and Ciprofloxacin-Resistant Invasive Neisseria meningitidis Isolates from Japan. Microbiol Spectr. 2022;10(3):e0062722. doi: 10.1128/spectrum.00627-22. Epub 2022 Apr 25.

13. Sato R, Yahata Y, Taira H, Saito T, Ishii T, Yamazaki S, Yamamoto K, Kikuchi R, Izumiya H, Iyoda S, Ohnishi M, Takahashi Y. O157 Caused by Consumption of Ready-to-Eat Grilled Skewered Meat in Niigata, Japan. Foodborne Pathog Dis. 2022;19(6):400-407.

14. Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Fukusumi M, Sunagawa M, Nakamura-Miwa H, Akeda Y, Shimuta K, Ohnishi M. Genomic characterization of Japanese meningococcal strains isolated over a 17-year period between 2003 and 2020 in Japan. Vaccine. 2023;41(2):416-426.
15. Togami E, Chiew M, Lowbridge C, Biaukula V, Bell L, Yajima A, Eshofonie A, Saulo D, Hien DTH, Otsu S, Dai TC, Ngon MS, Lee CK, Tsuyuoka R, Tuseo L, Khalakdina A, Kab V, Abeyasinghe RR, Yadav RP, Esguerra P, Casey S, Soo CP, Fukusumi M, Matsui T, Olowokure B. Epidemiology of dengue reported in the World Health Organization's Western Pacific Region, 2013-2019 Western Pac Surveill Response J. 2023;14(1):1-16.
16. Takeaki Imamura, Aika Watanabe, Yusuke Serizawa, Manami Nakashita, Mayuko Saito, Mayu Okada, Asamoe Ogawa, Yukiko Tabei, Yoshiko Soumura, Yoko Nadaoka, Naoki Nakatsubo, Takashi Chiba, Kenji Sadamasu, Kazuhisa Yoshimura, Yoshihiro Noda, Yuko Iwashita, Yuji Ishimaru, Naomi Seki, Kanako Otani, Tadatsugu Imamura, Matthew Myers Griffith, Kelly DeToy, Motoi Suzuki, Michihiko Yoshida, Atsuko Tanaka, Mariko Yauchi, Tomoe Shimada, Hitoshi Oshitani. Transmission of COVID-19 in Nightlife, Household, and Health Care Settings in Tokyo, Japan, in 2020 JAMA Netw Open. 2023;6(2):e230589
17. Kakimoto K, Nishiki S, Kaga Y, Harada T, Kawahara R, Takahashi H, Ueda E, Koshimo N, Ito H, Matsui T, Oishi K, Yamagishi T. Effectiveness of patient and staff cohorting to reduce the risk of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) acquisition: A retrospective cohort study during a VRE outbreak in Japan. J Hosp Infect. 2023; 134:35-42.
18. Otake S, Ikenoue C, Sudani N, Kobayashi M, Takahashi K, Shimada T, Yoshimi I, Saito T, Sunagawa T. National Surveillance of Pediatric Acute Hepatitis of Unknown Etiology, Japan, October 2021-December 2022 Emerg Infect Dis. 2023;29(6):1288-1291.
19. Kobayashi Y, Arashiro T, Otsuka M, Tsuchihashi Y, Takahashi T, Arima Y, Ko YK, Otani K, Yamauchi M, Kamigaki T, Morita-Ishihara T, Takahashi H, Uchikoba S, Shimatani M, Takeshita N, Suzuki M, Ohnishi M. Replacement of SARS-CoV-2 strains with variants carrying N501Y and L452R mutations in Japan: an epidemiological surveillance assessment. Western Pacific surveillance and response journal : WPSAR. 2022;13(3):1-10.
20. Ko, Y. K, Kinoshita, R, Yamauchi, M, Otani, K, Kamigaki, T, Kasuya, K, Yoneoka, D, Arima, Y, Kobayashi, Y, Arashiro, T, Otsuka, M, Shimbashi, R, Suzuki, M. Impact of the Coming-of-Age Day and ceremony on the risk of SARS-CoV-2 transmission in Japan: A natural-experimental study based on national surveillance data. Influenza and other respiratory viruses. 2022;16(6):1026-32.
21.Takao Toyokawa, Tomoe Shimada, Takahiro Hayamizu, Tsuyoshi Sekizuka, Yuji Zukeyama, Miyako Yasuda, Yuko Nakamura, Sho Okano, Jun Kudaka, Tetsuya Kakita, Makoto Kuroda, Tadashi Nakasone. Transmission of SARS-CoV-2 during a 2-h domestic flight to Okinawa, Japan, March 2020. Influenza Other Respi Viruses. 2022; 16(1): 63-71. doi:10.1111/irv.12913

２．和文発表

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)
大竹正悟、池上千晶、島田智恵 、砂川富正．小児の原因不明肝炎 -国内・海外における特徴の比較-小児科 64 巻 1 号 page35-41

Ⅱ．学会発表

１．国際学会

1. Miho Kobayashi, Kensaku Kakimoto, Yuichiro Yahata, Yusuke Kobayashi, Tomoe Shimada, Taro Kamigaki, Tsuyoshi Sekizuka, Makoto Kuroda, Tomimasa Sunagawa. Effectiveness of Enhanced Active Case Finding and Self-isolation in the Early Phase of SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) variant Transmission - Osaka, Japan, December 2021-January 2022. 11th TEPHINET Global Scientific Conference. September 2022. Panama City, Panama.
2. Keiko Tsukada, Tomoe Shimada, Munehisa Fukusumi, Kuniko Murakami, Mariko Imaeda, Atsushi Yoshida, Eriko Suzuki, Asako Hasegawa, Koki Kikuta, Motoya Hayashi, Tomimasa Sunagawa. Ventilation Standards in Japan Appropriate for Call Centers?; Investigation Report of COVID-19 Outbreak in Call Center May to June 2021, Tokyo. 11th TEPHINET Global Scientific Conference. September 2022. Panama City, Panama.
3. Manami Nakashita, Yusuke Kobayashi, Hajime Kamiya, Reiji Watanabe, Rie Koshida, Eri Nariai, Yuzo Arima, Takuya Yamagishi, Tomoe Shimada, Tomimasa Sunagawa. Estimated

burden of mumps patients based on clinical and laboratory-based data from sentinel surveillance, 2015 – 2017, Japan. 11th TEPHINET Global Scientific Conference. September 2022. Panama City, Panama.

２．国内学会

1. 山岸拓也. 梅毒をめぐる最近の話題 - わが国における最新の梅毒の状況. 第 96 回日本感染症学会総会・学術集会. 2022 年 4 月. 東京.

2. 山岸拓也. 感染症危機管理 -アウトブレイク調査及び大規模事例の対応と予防- . 第 23 回日本赤十字看護学会学術集会. 2022 年 7 月. 帯広.

3. 黒須一見. COVID-19 クラスター対応. 第 37 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2022 年 7 月. 横浜.

4. 山岸拓也. 高齢者施設における COVID-19 対応. 第 37 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2022 年 7 月. 横浜.

5. 黒須一見. 新型コロナウイルス感染症のクラスター対応から得た知見　医療設備に関する課題. 第 51 回日本医療福祉設備学会. 2022 年 10 月. 東京.

6. 黒須一見. 医療・介護施設クラスター対応経験からみた COVID-19 の今後のポイント. 第 70 回日本職業・災害医学会学術大会. 2022 年 11 月. 長野（オンライン）

7. 山岸拓也. 脆弱化する STI 予防体制：手持ちのツールを対策に生かすためには？ - 発生動向調査からみた STI の流行の現状 - . 第 35 回日本エイズ学会. HIV 学会・性感染症学会合同シンポジウム.　2022 年 11 月.　名古屋市.

8. 山岸拓也. 高齢者施設における感染症対策. 第 68 回神奈川県公衆衛生学会. 2022 年 11 月. 神奈川（オンライン）

9. 山岸拓也. 梅毒を知る～梅毒の急増を止めるために～.　梅毒報告数の状況 4 県全数調査から見えてきたもの.　日本性感染症学会緊急セミナー. 2022 年 12 月. オンライン.

10. 山岸拓也. 陰部潰瘍性病変を再考するー梅毒とサル痘ー.　第 35 回日本性感染症学学術集会.　2022 年 12 月. 北九州市

11. 山岸拓也. 新型コロナウイルス感染症パンデミックが性感染症発生動向に与えた影響 ー性器クラミジア感染症と淋菌感染症を中心にー. 第 35 回日本性感染症学学術集会. 2022 年 12 月. 北九州市

12. 大塚美耶子、高橋琢理、笠松亜由、田畑早季子、錦信吾、新城雄士、山岸拓也、砂川富正、有馬雄三、鈴木基. 感染症発生動向調査における女性梅毒症例、及び妊婦、女性性産業従事者の症例の動向と疫学的特徴、2019～2021 年. 第 35 回日本性感染症学学術集会. 2022 年 12 月. 北九州市

14. 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).

15. 神谷元. COVID-19 の疫学~クラスター対策における積極的疫学調査の現場から～.　第 125 回日本小児科学会学術集会、2022 年 4 月. 福島

16. 神谷元. 髄膜炎菌感染症について. 第 97 回日本感染症学会総会学術講演会／第 71 回日本化学療法学会総会. Online

17. 神谷元. COVID19 感染症の制御へ向けて～各地の積極的疫学調査からの経験～. 第 33 回日本小児科医会総会フォーラム. 2022 年 6 月. 高松

18. 神谷元. COVID19 のこれまでの疫学のまとめと現状. 第 69 回日本小児保健協会学術集会. 2022 年 6 月、三重

19. 神谷元. クラスター対策班として経験した各地の積極的疫学調査から. 第 70 回日本感染症学会東日本地方会、2022 年 10 月. 東京.

20. 神谷元. 小児 COVID-19 最新情報～世界の感染状況～. 第 54 回小児感染症学会. 2022 年 11 月. 福岡

21. 小林祐介. 臨床での疫学調査データの使い方～医療機関におけるアウトブレイク対応から～. 第 8 回日本感染管理ネットワーク関東支部総会. 2022 年 12 月. 東京

22. 小林祐介. 保健所による医療施設の現状に応じた体制整備状況等把握と支援のポイント～疫学調査とリスク評価～. 第 11 回日本公衆衛生看護学会学術集会. 2022 年 12 月. 仙台

23. 塚田敬子、中下愛実、神谷元、黒澤克樹、田畑早季子、小林祐介、高橋琢理、駒瀬勝啓、土橋酉紀、有馬雄三、鈴木基、砂川富正. 麻疹排除の維持と風疹排除に向けてのサーベイランス. 第 26 回日本ワクチン学会学術集会. 2022 年 11 月. 高松.

24. 次世代生物学的製剤研究センター

センター長　濵口　功

概要

次世代生物学的製剤研究センター（Research Center for Biological Products in the Next Generation）は、血液・安全性研究部からの改組により令和4年4月1日に発足した。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・研究に加え、mRNA ワクチン等の新規モダリティ製剤の品質管理およびその科学的調査・研究を行うことを目的としている。新たに第5室（物質分析室）が新設され、等温滴定型カロリメトリー、分析用超遠心機、フーリエ変換赤外分光光度計等を導入し、次世代生物学的製剤の試験法開発、検定・検査を担う。

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引き続き担当した。また血液製剤に関しても新規製剤が承認申請され、製剤担当室として承認前検査を取りまとめた。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、乾燥組換え帯状疱疹ワクチンの国家検定からのたん白質含量試験、MPL 含量試験、QS-21 含量試験の削除ついて検討した。また、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、適用範囲の検討を行い、インフルエンザ HA ワクチンや 4 価髄膜炎菌ワクチン等までに拡大し、最終的に令和 4 年度中にすべてのワクチンの生物学的製剤基準から異常毒性否定試験が完全に削除された。長年に渡り、安全性、品質の均一性に関し、一定の役割を果たした異常毒性否定試験が終了した。

血液製剤に関しては、令和3年7月に本格施行されたSLP（サマリーロットプロトコール）審査が軌道にのり、SLP審査により高精度な品質管理が可能となった。そこで血液製剤の品質管理試験に関しても廃止の検討を行い、乾燥スルホ化人免疫グロブリンにおける抗補体性否定試験の国家検定の廃止を検討した。今後も引き続き試験の効率化・廃止を検討し、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を推進する。

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、新型コロナウイルスの第7波・8波に加え、4月にエムポックスが英国で発生。欧州・米国で増加し、日本でも7月に第1例が確認され、WHOは国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（PHEIC)とした。血液製剤の安全性確保の観点から、引き続き新興・再興感染症に対する情報収集、高感度核酸検査法の開発とその参照品の作成、不活化に関する研究を強化した。また 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。HTLV-1 感染症に関しては、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。また「ワクチン」に関しては、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ている。またワクチンの次世代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、厚生労働省および文部科学省の科学研究費等の補助により行われている。

令和4年度も新型コロナウイルスの流行により、学会活動等は著しく制限されたが、11 月には HTLV-1 学会を対面で主催することができた。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、web 会議やテレワーク等を活用した働き方にも柔軟に対応している。

人事の面では、令和4年9月に第2室の松岡佐保子室長が埼玉医科大学へと転任した。また協力研究員として研究に従事した永田幸先生が、9月末で長崎大学産婦人科教室へ戻られた。令和5年1月に3室の楠英樹室長が第5室室長へ異動となった。また14年間に渡り、血液・安全性研究部部長、センター長として当センターを率いてこられた濵口功先生が、令和5年3月末で退職され、SUBARU健康保険組合太田記念病院に転任された。前任者 故山口一成先生によって始まった多くのプロジェクトが、濵口先生の卓越した研究能力と推進力により開花し、現在のセンターにまで発展したといえる。心から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。

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

チクングニアウイルス、ジカウイルス核酸検査のための国内参照品の整備

チクングニアウイルス、ジカウイルスは不顕性感染においてもウイルス血症を呈す場合があり、後者は輸血での感染事例がある。わが国におけるこれらウイルスの主な媒介蚊は、ヒトスジシマカである。したがって 2014 年のデング熱の国内流行発生時と同様に、これらウイルスの輸入感染症から国内流行が発生・拡大する可能性は否定できず、その場合、献血血液にこれらウイルスが混入するリスクが存在する。そこで、感染拡大時は血液の安全性確保や公衆衛生向上を目的とした多施設での RT-PCR 検査体制の拡充が予想されるため、不活化ウイルス由来標準物質の整備を行った。酸及び加熱処理で不活化したチクングニアウイルス1株、ジカウイルス3株を血漿 Basematrix で希釈し国内参照品とした。複数施設による定性法および定量法(コピー数既知コントロール RNA 使用)による値付けのための共同測定を実施し、同時に測定した国際標準品との相対評価により核酸量(IU/mL)を付与し、要望に応じて配布できる体制を整える。

[野島清子、関洋平、落合雅樹(品質保証・管理部) 、今井恵子、石井美枝子、田島茂(ウイルス第 1 部) 、林昌宏(ウイルス第 1 部) 、水上拓郎、濵口功]

SARS-CoV-2 核酸検査のための国内参照パネル作製と核酸量参考値付与のための共同測定

核酸検査のために広く使用可能な力価が既知の生ウイルス由来の変異株パネルは日本にはないことから、SARS-CoV2 Alpha、Beta, Gamma、 Delta, Omicron 変異株パネルを整備した。各ウイルス液を酸処理および加熱処理で不活化し、感染研を含めて 4 施設で核酸量を、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考値(IU/mL)を定めた。

[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]

2) 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 のバリデー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。

2022 年度は日本赤十字社と血漿分画製剤メーカーの両方を対象に、HBV、HCV、HIV の 3 種類のウイルス検出能について NAT サーベイを実施し、全ての対象施設において、3 種のウイルス検体を問題なく検出できることが確認した。

[手塚健太、松岡佐保子、佐藤結子、池辺詠美、水上拓郎、濵口功]

3) 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イムノクロマト法による簡易迅速 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、陰性例等を収集し、キットの性能を評価した。国内 10 施設から協力が得られ、陽性・判定困難例 1115 検体、陰性 1740 検体を収集できた。ATL や HAM 等の HTLV-1 関連疾患検体(200 検体)は、キットで全例陽性を示した。また、CLIA 法、CLEIA 法、PA 法と比較して、高い感度(それぞれ 99.2%、100%、100%)および特異度(それぞれ 99.4%、100%、100%)を示し、優れた抗体検査キットであることが確認された。HTLV-1 抗体検査法がさらに充実することで、場面に応じて検査法の選択の幅が広がり、HTLV-1 抗体検査の普及に貢献すると期待された。

[倉光球、百瀬暖佳、平賀孔、手塚健太、池辺詠美、松岡佐保子、濵口功、他国内 10 施設]

4) HTLV-1 プロウイルス欠失の簡易検出法の開発

ATL では高頻度で HTLV-1 プロウイルスゲノムに欠失があることが知られ、欠失型プロウイルスを持つ ATL 患者は、完全長型に比べて予後不良であることが報告されている。プロウイルスの 4 領域を標的として 3 セット遺伝子特異的 Primer-probe を設計し、3 セットを 1 チューブ内で定量できる様に multiplex 化した。Digital PCR を用いて、献血

由来キャリア（AC）192 検体を解析した。これまでの結果から、AC 検体において欠失型プロウイルスを保有する例があることが判明した。
[倉光球、平賀孔、手塚健太、谷生道一、水上拓郎、濱口功]

2. 国際・国内標準品整備に関する研究

1） 第２次ヒトアンチトロンビンⅢ国内標準品制定のための国内共同測定

現行の第 1 次ヒトアンチトロンビンⅢ国内標準品が在庫僅少となったため、更新作業を実施した。NIBSC のヒトアンチトロンビンⅢ国際標準品(4.4 IU/ampoule)を用いて、候補品の力価測定のための国内共同測定を行った（参加 3 施設：感染研、JB 京都工場、武田薬品成田工場）。各施設の測定値の幾何平均から次期標準品の力価を求めた。令和 5 年度初頭の正式な制定を目指している。
[手塚健太、倉光球、松岡佐保子、池辺詠美、石井美枝子、落合雅樹（品質保証・管理部）、水上拓郎、濵口功]

2）国内検体を用いた感染症検体パネル（HCV 陽性）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。整備した検体を評価したところ、抗 HCV 抗体、HCV-RNA はいずれも陽性であったが、HCV コア抗原は 1 例が陰性であった。HCV-RNA と HCV コア抗原の測定値は低力価から高力価まで広く分布していた一方、抗 HCV 抗体価は中力価から高力価に偏在していた。遺伝子型は HCV 部分配列のシーケンス解析を行って検討し、日本で多く見られる 1b 型、2a 型、 2b 型を含むことを確認した。また、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た。
[百瀬暖佳、加藤孝宣(ウイルス第二部)、濵口功]

3）国内検体を用いた感染症検体パネル（共通陰性）の整備と評価

HBV/HCV/HIV 検出・測定用の共通陰性パネルについて、本年度に 20 例の整備を行った。HBs 抗原、HBV-DNA、HCV 抗体、HCV コア抗原、HCV-RNA、HIV 抗原・抗体、HIV1-RNA の測定項目について、一部再評価は必要であるものの、概ね陰性検体として使用可能であることを確認した。風疹ウイルス IgG 抗体についても評価を行ったところ、20 例中 3 例が陰性となった。当該 3 例の検体は風疹ウイルス（IgG 抗体）陰性検体パネルへの組みかえを予定している。
[百瀬暖佳、森嘉生（ウイルス第三部）、加藤孝宣(ウイルス第二部)、濵口功]

3. **輸血・細胞治療を介する病原体に関する研究**

1) 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（九州日赤)、高起良（大阪鉄道病院)、高橋宜聖（治ワク)、多田稔（国立衛研)、池辺詠美、松岡佐保子、水上拓郎、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（長崎大学)、永田幸（長崎大学)、三浦清徳（長崎大学)、倉光球、松岡佐保子、水上拓郎、濵口功]

3) Cell-free感染系を用いたHTLV-1新規感染モデルの構築

一般的な *in vitro* での HTLV-1 感染実験では、標的となる非感染細胞と感染細胞を共培養し、cell-to-cell で感染伝播させる共培養法が用いられる。しかしこの方法では感染源の細胞が混入するため、標的細胞のみを評価することが困難である。そこで特に初代培養細胞への HTLV-1 の効率的な感染源として cell-free 感染系の構築を試みた。HTLV-1 の感染性分子クローンをウイルス産生用細胞株に導入することでウイルス粒子を多量に含む培養上清を得ることに成功した。構築した cell-free 感染系は初代培養細胞に対してだけでなく、個体内でも高い感染性を有する可能性が示唆された。

[手塚健太、永田幸（長崎大学)、倉光球、淵直樹（長崎大学)、長谷川ゆり（長崎大学)、三浦清徳（長崎大学)、水上拓郎、濵口功]

4) 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 4 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、共同研究施設（関西医大）にて個体の産生・表現系解析・知財管理を実施している。

[手塚健太、大隈和（関西医大)、伊藤守（実中研)、濵口功]

5) 新規 HTLV-1 感染モデルマウス作出のための胚操作体制整備

HTLV-1 ヒト感染受容体を発現するモデルマウスの作出を実施するため、村山庁舎4号棟処置室（2）を胚操作室として運用できるよう整備を行った。これまでに必要物品（例：実体顕微鏡、CO2 インキュベーター、電子式遺伝子導入装置）の設置を完了した。また、次世代生物学的製剤研究センターが保有するモデルマウスの効率的な維持管理のため、BALB/c 系統のマウスを用いて、体外受精、受精卵の凍結保存、胚移植を実施し、産仔を得ることに成功した。[平賀孔、手塚健太、倉光球、濱口功]

6) 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ことが明らかとなった。また非感染母マウスと感染母マウスにおいて新生仔を入れ替えることで、母乳感染のリスクも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，経膣感染、母乳感染のリスク評価が可能であることが示唆された。そこで HTLV-IG を母マウス及び新生仔マウスに接種したところ、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。また母乳、母体血液、胎盤、新生仔での感染細胞のクロナーリティを追跡した結果、共通クローンの存在が明らかとなり、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)、蕎麦田理英子(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) HTLV-1 モデルウイルスとしての STLV-1 のウイルスゲノム解析およびサルにおける感染様式の実態解明

ニホンザル（Macaca Fuscata）に感染した STLV-1 は、HTLV-1 の霊長類モデルとして期待されている。これまでに 5 つの生息地由来の STLV-1 ゲノムの大規模解析を行い、68 株の全ゲノム配列を決定している。系統解析、塩基配列の相同性解析結果から、STLV-1 は HTLV-1 と高い相同性を有し、HTLV-1 の霊長類モデルとして有用であることが示唆された。

[倉光球、平賀孔、北村知也(農業・食品産業技術総合研究機構)、手塚健太、大隈和（関西医大)、明里宏文(京都大)、水上拓郎、濵口功]

8) サル組織を用いた HTLV-1 水平感染様式の解明

HTLV-1 と類似した特徴を有する STLV-1 感染個体では膣で高いプロウイルス DNA 量（PVL）が検出される。特に閉経後の個体では膣上部に向けて PVL が高くなる傾向にあった。また、ウイルス RNA (SBZ mRNA)は膣上皮細胞(VECs)で多数検出され、特に若年個体では SBZ+ VECs は主に基底膜近傍で検出されるが、閉経後は基底膜から

上皮の中間層まで幅広に散在することが明らかとなった。そこで閉経前後に膣でどのような変化が生じているかについて組織学的解析を行った結果、閉経個体では膣上部において細胞浸潤を伴う炎症が惹起されると共に、上皮層の菲薄化により物理的にウイルスが侵入しやすい環境が形成されていることが示唆された。

[関洋平、水上拓郎、平舘裕希、今井恵子、野島清子、手塚健太、永田幸(長崎大)、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]

9) 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 HTLV-1 は IVIG 製剤の製造過程で除去・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、京都大学ヒト行動進化研究センターと共同で、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せず、また有効性に関し、PVL を減少させることが明らかとなった。

[野島清子、明里宏文(京都大)、佐竹正博(日本赤十字)、蕎麦田理英子(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]

10) 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、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 を発症することが明らかとなった。そこで、抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンが HTLV-1 感染阻害効果を有するかをカニクイザルモデルで検討した。まず、カニクイザ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)を行った。カニクイザルの HTLV-1 感染は医薬基盤・健康・栄養研において実施され、抗体投与により感染が予防できる可能性が示唆された。

[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)]

11) 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。本年度は、HTLV-1 感染細胞を異種移植したモデルマウスを用いて TU-A の抗 HTLV-1 効果について検証し、TU-A 投与により腫瘍増殖が抑制される傾向が認められた為、現在は投与方法の最適化について検討を進めている。

[池辺詠美、松岡佐保子、中島誠(東京大学)、手塚健太、倉光球、佐藤結子、山岸誠(東京大学)、親泊政一(徳島大学)、内丸薫(東京大学)、濵口功]

12) NEDD8 活性化酵素(NAE)阻害剤の新規 HTLV-1 感染症治療薬としての有用性評価

NEDD8 活性化酵素 (NAE) 阻害剤は、Neddylation 阻害を介して標的タンパク質のプロテアソーム分解を制御するが、その標的タンパク質の多くはがん細胞の増殖と生存に関与することから、多くの血液腫瘍疾患の治療候補薬として期待されている。HTLV-1 感染細胞では NF-κB の恒常的な活性化が多く認められ、恒常的な NF-κB の活性化はアポトーシス抵抗性や癌化への関与が示唆されている。NF-κB の活性化には Neddylation が深く関与していることから、NAE 阻害剤の抗 HTLV-1 効果について検討したところ、感染細胞の増殖抑制作用や ATL 細胞異種移植モデルマウスの腫瘍拡大抑制作用が認められ、NAE 阻害剤の新規 HTLV-1 感染症治療薬としての可能性が示唆された。

[池辺詠美、松岡佐保子、佐藤結子、中島誠(東京大学)、山岸誠(東京大学)、内丸薫(東京大学)、濵口功]

13) HTLV-1 エンベロープ(Env)蛋白質由来ペプチド改変体と宿主蛋白質ニューロピリン 1(Nrp1)の分子間相互

作用解析

HTLV-1 Env 蛋白質の残基 90-94 配列(KKPNR)はニューロピリン 1(Nrp1)の結合に重要である。以前、我々は N93D 改変体ペプチドがワイルドタイプより Nrp1 b1 ドメインに 2 倍強く結合することを明らかにした。つまり、93 番目のアミノ酸を他のアミノ酸に置換することで Nrp1 b1 ドメインとの結合が高まる可能性が示唆された。本研究では、どのアミノ酸残基が 93 番目にあると Nrp1 b1 との結合能が最も高くなるかを等温滴定カロリーメトリーで調べた。その結果、N93P 改変体が Nrp1 b1 と最も強く結合することが分かった。得られた熱力学パラメーターから N93P 改変体がなぜ Nrp1 b1 と強く結合できるかを考察した。現在、MD シミュレーションを用いて、N93P 改変体と Nrp1 b1 の結合様式を解析しているところである。

[楠英樹、大島千夏、濵口功、森茂太郎(細菌第二部)]

14) B 型肝炎ウイルス X 蛋白質(HBx)の BH3 様モチーフの C 末端欠失ペプチドと Bcl-x_L の複合体構造解析

HBV 感染細胞において HBx(154 残基)は Bcl-x_L(抗アポトーシス蛋白質)と直接相互作用し、HBV 複製と細胞死を誘導する。一方で、C 末端側が欠失した HBx は、肝がん組織でしばしば確認され、HBx より腫瘍を形成しやすいことが報告されている。本研究では、HBx BH3 様モチーフの C 末端欠失ペプチド[残基 101-120、 HBx(101-120)]を 1 つのモデルとして、Bcl-x_L に結合した HBx(101-120)の複合体構造解析を実施した。その結果、HBx BH3 様モチーフペプチド[残基 101-136、 HBx(101-136)]とは異なる結合様式で弱く結合することが明らかになった。

[楠英樹]

15) B 型肝炎ウイルス X 蛋白質(HBx)の BH3 様モチーフの K130M/V131I 変異体の性状解析

HBx の K130M/V131I 変異体は、肝がん組織でしばしば確認され、HBx より腫瘍を形成しやすいことが報告されている。本研究では、HBx BH3 様モチーフペプチド [残基 101-136、 HBx(101-136)]の K130M/V131I、K130M、V131I 変異体を調製して、これら変異体の性状解析を実施した。その結果、HBx(101-136) K130M/V131I は、130 番目のリジンをメチオニンに置換することによって、オリゴマーを形成することが示唆された。現在、HBx(101-136) K130M/V131I と宿主因子 Bcl-x_L との分子間相互作用を解析しているところである。

[楠英樹]

4. 血液製剤の安全性確保に関する研究

1) 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 の無症候感染者が献血ドナーとなる可能性があるため、原料血漿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℃の液状加熱処理の影響を検討した。これまでに分離されたウイルス株同様に、2022 年に市中で流行したオミクロン株複数株についても、アルブミン等の高濃度のたん白質の共存下でも 60℃30 分で不活化されることを確認し、不活化感受性に変化がなく、血液の安全性が確保されていることを確認した。

[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(埼玉医科大学)]

2) コロナ下の献血者疫学背景変化・大規模ワクチン接種時の血液製剤の品質に関する研究

グロブリン製剤は 1 万人以上の献血者の血漿プールより製造される。新型コロナウルイスアウトブレイクにより、短期間で献血ドナーの 9 割以上が mRNA ワクチン接種を受け、日赤の調べでは 4 割以上が N 抗体陽性で既感染者であることを考慮すると、過去に例を見ない献血ドナーの疫学背景の変化生じている。そこで、経時的に製剤を購入し、各 SRAS-CoV-2 変異ウイルス株に対する中和力価、ワクチン関連の増悪抗体の有無、他の病原体の抗体価への影響検討し、グロブリン製剤への影響を検討している。2022 年に市場で購入したグロブリン製剤中の中和価(wk521 株)は 10240 倍を超えるものもあり、特に米国血漿から製造された製剤中の中和価が高値であった。オミクロン BA.5 の中和価は 320 倍であった。一方、麻しん抗体価の変動は確認されなかった。

「野島清子、関洋平、今井恵子、石井美枝子、水上拓郎、濵口功]

3) 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、2020 年 1 月から 12 月までの 37 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近年減少傾向にあったが(2017 年:2.50%、2018

年:2.37%、2019 年:1.79%)、2020 年は 2.01%で前年からは増加した。 引き続き本システムへの多くの医療機関の参加を推進している。
[池辺詠美、松岡佐保子、濵口功]

4) 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

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「トレーサビリティの確保された輸血製剤情報収集システム(J-HeST: Japanese hemovigilance system with secured traceability)」を構築し運用を開始した。医療機関における輸血副反応の安全監視体制(ヘモビジランス)向上に向けての実態調査を、輸血を実施している病床数 100 床以上の医療機関を対象に実施した。医療機関においては輸血副反応評価の標準化や電子カルテシステムへの反映が未だ充分に進められているとは言えないと考えられた。
[松岡佐保子、池辺詠美、濵口功]

Ⅱ. 品質管理に関する業務、研究

1. 血液製剤

1) 第三次 免疫グロブリンG重合物否定試験国内分析参照品更新のための共同測定

免疫グロブリン G 重合物否定試験は、静注用グロブリン製剤中のアナフィラキシーショックを引き起こす可能性のあるグロブリン凝集体が一定以下であることを確認するための試験である。分析参照品はグロブリン単量体、二量体、三量体、凝集体を安定に含み、各ピーク位置を定めるために試験毎に用いられる。第二次品の残数が少なくなったことから第三次候補品を作製し、関連する血漿分画製剤メーカー全社と感染研との共同測定により、第二次品との同等性が確認され、全施設の生データを比較することによる検出感度に大きな違い乖離がないことを確認した。
[野島清子、水上拓郎、関洋平、石井美枝子、濵口功]

2) 乾燥スルホ化人免疫グロブリンにおける抗補体性否定試験の削除

抗補体性否定試験は製剤に含まれる IgG 凝集体による抗補体活性を測定し、製剤中の抗補体価が一定以下であることを確認する安全性試験である。当該試験はバイオアッセイであり、試験間誤差や施設間差が生じやすいため、2010 年より試験法標準化に関する多施設共同研究が開始され、2016 年 2 月の検定協議会の承認を得て「抗補体性否定試験参照品(第一次)」の制定に至った。その後、当該参照品を用いた標準化法への変更に伴う生物学的製剤基準の改正が 2020 年 5 月に行われ、試験の再現性・安定性の向上が図られた。そこで、直近 10 年間(2013 年度～2022 年度)を対象期間とし、当該試験の国家検定と自家試験結果を評価した。その結果、対象期間に出検された 539 ロット全てが試験に合格していた。加えて、試験の標準化により施設間差が極めて小さく是正されたことを確認した。以上のことから、「乾燥スルホ化人免疫グロブリン」の検定基準から当該試験を削除可能であると考え、業務運営委員会ならびに検定協議会に諮り、承認された。
[関洋平、手塚健太、野島清子、石井美枝子、水上拓郎、濵口功]

3) 抗補体性否定試験参照品(第三次)の作製について

抗補体性否定試験参照品には、KM バイオロジクス株式会社(以下、KMB)が製造する献血ベニロン-I 静注用 500mg (10mL 製剤)が用いられており、現在運用中の第二次国内参照品は製造から6年が経過し、残数も少なくなって来ている。当該参照品には有効期限が定められていないものの、これまでの運用実績としては第一次参照品の約 8 年が最長となっている。そのため、第三次国内参照品作製へ向け 2023 年 2 月より KMB と協議を開始しており、令和5年度中の作製を目指し準備を進めている。
[関洋平、野島清子、石井美枝子、水上拓郎、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変更実施後の評価

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」にて実施してきたが、令和3年 12 月の生物学的製剤基準の改正に伴い「化学発光免疫測定法」等での抗体価測定も可能となった為、国家検定の試験法について検討し、現在は「電気化学発光免疫測定法(ECLIA 法)」に変更して実施している。試験法の変更から一定の期間が経過した為、変更実施後の評価を行なった。ECLIA 法にて実施した測定結果を過去のトレンドと比較したところ、大きな異常は認められず、変更に起因すると推定される試験結果への影響も生じていないことが確認された。
[池辺詠美、松岡佐保子、佐藤結子、濵口功]

5) 血液型判定用抗体参照品の新規ロット制定のための

品質評価

血液型判定用抗体参照品(①参照抗 A 抗体(256 倍)、②参照抗 B 抗体(256 倍)、③参照抗 D 抗体(64 倍)(食塩液凝集試験用)、④参照抗 D 抗体(64 倍)(アルブミン液凝集試験用)、⑤参照抗ヒトグロブリン抗体の 5 品目)は感染研における国家検定、収去試験、承認前試験における使用、および血液型判定用抗体の製造業者からの交付申請に応じて交付する事を目的として作製されている。

現行品の使用期限が 2023 年 3 月 31 日であるため、2023 年度からの交付に向けて、新規ロットの候補品を製造し、最終製品の先行サンプルを用いて、①特異性試験、②凝集価試験、③凝集力試験の品質評価試験を実施した。

当該参照品は 2023 年 4 月より国内向けに交付を開始している。

[池辺詠美、松岡佐保子、佐藤結子、濵口功]

6) ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)製剤の酵素反応法を用いたヒスタミン含量試験法の検討

保存血液の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、機器を維持するには高額な費用が必要となる。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、酵素反応法を用いた発色定量法を昨年より継続して検討した。その結果、酵素反応法で、ヒスタミン二塩酸塩を定量することは可能であることは示唆された。しかし、現行の HPLC 法と比較すると精度が低いことが分かった。公的な試験方法として採用するには現状では厳しく、更なる検討が必要であると考えられた。

[楠英樹、大島千夏、濵口功]

2. ワクチン製剤

1) 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

これまで、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について、正規分布仮定における評価方法の開発を行ってきたが、正規分布の仮定が困難である場合も想定される。そこで、矩形(一様)分布仮定における評価法を新たに開発した。複数の試験データ群について、正規分布法と矩形分布法の評価結果を比較した結果、いずれの評価法においても、現場感覚と合致した判定が得られた。また、基準値に近い値を含むデータ群では、矩形分布法の方がより厳しい判定になることが分かり、今回開発した矩形分布評価法は、試験値の異常値評価として利用可能であることが示唆された。一方、矩形分布法ではデータ群に 1 点でも外れ値を含む場合でも厳しい評価になることから、正規分布法と矩形分布法を相補的に利用し、総合的に判定することが妥当であると考えられた。今後、モデルデータ等を用いた検証を行う。

[谷生道一、濵口功]

2) 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、2018 年の WHO ECBS にて生物学的製剤の品質管理試験から削除されることが決定したことから、これまで試験法の国際調和への協力のため各製剤の生物学的製剤基準(生物基)からの削除を進めた。

令和 4 年度は、①4価髄膜炎菌ワクチン(ジフテリアトキソイド結合体)、②インフルエンザ HA ワクチン、③四種混合ワクチンおよび関連ワクチン(沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(四混)、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(三混)、沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド、成人用沈降ジフテリアトキソイド、沈降破傷風トキソイド)、④乾燥組織培養ワクチン (乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチンおよび乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン)、⑤乾燥ウマ抗毒素類(5 製剤)について、これまでの試験結果について精査した結果、すべてのロットで本試験に問題が無かったことを確認し、検討結果について製剤担当室、品質管理・保証部と協議し、国家検定を実施した全製剤について削除可能と結論付けられた。それぞれ①2022 年 4 月、②2022 年 7 月、③2022 年 9 月、④および⑤2022 年 12 月の検定検査業務委員会で審議され、生物基から本試験の削除が承認された。これらの製剤から試験が削除されたことで、現在国内で販売されているすべての生物学的製剤の生物基からの削除が完了した。

[倉光球、谷生道一、水上拓郎、高橋英之(細菌第一部)、明田幸宏(同)、原田勇一(ウイルス第三部)、竹田誠(同)蒲池一成(細菌第二部)、妹尾充敏(同)、林原絵美子(同)、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)、伊藤睦代(ウイルス第一部)、海老原秀喜(同)、松村隆之(治療薬・ワクチン開発研究センター)、高橋宜聖(同)、落合雅樹(品質保証・管理部)、板村繁之(同)、石井孝司(同)、濵口功]

3) 日本薬局方収載のたん白質定量法の検討

現在、生物学的製剤基準(生物基)では、たん白質定量の一般試験法として、たん白窒素定量法とローリー法が収載されている。日本薬局方では、紫外吸収法、ブラッドフォード法、ビウレット法など多岐にわたる試験法が記載さ

れており、製造販売業者は、製剤の承認申請において日本薬局方に収載されているたん白質定量法をしばしば選択することがある。本研究では、今後、国立感染症研究所で承認前検査を適切に実施できるようにするため、日本薬局方収載の 3 つののたん白質定量法[(1)紫外吸収法、(2)ブラッドフォード法、(3)ビウレット法]を牛血清アルブミンと乾燥人フィブリノゲンを用いて検討した。その結果、上記 3 試験を適切に実施できるようになった。
[楠英樹、大島千夏、濵口功]

4) 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)の国家検定試験項目からの QS-21 含量試験の削除に関して

乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)の国家検定・検査の試験項目の1つとして、QS-21 含量試験が実施されている。本製剤において、過去 5 年間(2018 年～2022 年)に製造所が実施してきた自家試験成績と国家検定試験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。国家検定から当該試験項目の廃止を検定検査業務委員会ならびに検定協議会に諮り、承認された。
[楠英樹、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(コミナティ筋注)ブースター接種による SARS-CoV-2 オミクロン変異株に対する中和能及び安全性の評価

SARS-CoV-2 オミクロン変異株は 2021 年 11 月末に発生して以来、現在も新たな変異株の出現が続いている。当該株は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 回目及び 4 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。272 名の mRNA ワクチン接種由来血清を用いてオミクロン株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。4 回目接種により武漢株に対する中和抗体価は、3 回目接種後に比べ有意な上昇(1.8 倍)を示したものの、オミクロン株に対しては有意な増加は認められず、3 回目接種でプラトーに達している可能性が示唆された。統計解析においても、4 回目接種による交差反応の広がりは認められず、特に BA.4/5 に対する中和活性が非常に低くなっていた。但し、基礎疾患を有する人については 4 回目接種によりオミクロン株に対する中和能に有意な増加が認められた。現在、二価ワクチン接種者由来血清を用いてさらに解析進めている。
[関洋平、吉原愛雄(村山医療センター)、野島清子、百瀬暖佳、石井美枝子、今井恵子、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検討を行っている。現行のインフルエンザワクチンには防腐剤としてチメロサールが添加されているが、細胞株がチメロサールに感受性を示したため、in vitro 評価系へのワクチン/アジュバントの添加量、前処理条件などを再検討した。また、これまで検討していたマウス由来細胞株からヒト由来細胞株へ外挿するための評価を行った。
[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 である。これまで検討してきている 5 種類の G9.1 マウスサロゲートに加え、マウス型であるがヒト型配列も考慮した配列 5 種類、計 10 種類について比較検討を引き続き進めている。これらの配列について C57BL/6 の骨髄細胞に 0.2μM で投与して比較したところ、2 種類の配列で特に IFNα 産生の高いものが見出されたが、その産生をそれらの用量によって比較したところ最適濃度によるピークは認められず用量依存的に産生増強が認められた。ノックアウトマウスを用い同様に実験を行ったところ、IFNARKO については若干の産生を認めるものもあったが、TLR9KO においては、どの配列も IFNα 産生はなかった。
[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)]

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:49 ロット

- 血液凝固第Ⅷ因子力価試験:24 ロット
- アンチトロンビンⅢ力価試験:11 ロット
- 活性化血液凝固第 VII 因子力価試験:2 ロット
- 血液凝固第 IX 因子力価試験:5 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:1 ロット
- 人ハプトグロビン力価試験: 4 ロット

免疫グロブリン G 重合物否定試験: 112 ロット
抗補体性否定試験: 36 ロット
異常毒性否定試験:27 ロット
発熱試験:3 ロット
含湿度試験:99 ロット
たん白質含量試験(ローリー法):15 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:9 ロット
フェノール含量試験:1 ロット
MPL 含量試験(HPLC 法):15 ロット
QS-21 含量試験(HPLC 法):15 ロット

2. 抜き取り検査

血液凝固第 IX 因子力価試験:4 ロット
活性化凝固因子否定試験:4 ロット
たん白窒素含量試験:4 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

異常毒性否定試験:4 ロット
たん白質含量試験(ローリー法):2 ロット

4. 行政検査

異常毒性否定試験:3 ロット(黄熱ワクチン)

5. 承認前検査

1. 新型コロナワクチン「コブゴーズ筋注」(塩野義製薬株式会社)
   書類審査:トコフェロール・スクワレン含量試験3ロット
2. 沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)「バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ」(MSD 製薬)
   アルミニウム含量試験(誘導結合プラズマ-発光分光分析法)(書類審査):3 ロット
3. 乾燥組換え RS ウイルスワクチン(チャイニ ーズハムスタ ー卵巣細胞由来)「アレックスビー筋注用」(グラクソ・スミスクライン (GSK) 株式会社)
   書類審査:pH 試験 3 ロット
4. pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射)「キューピトル20%皮下注1g/5mL」(武田薬品工業)
   実地試験:重合物否定試験3ロット、書類審査:性状試験, pH 試験、同定試験, 無菌試験, 採取容量試験, 不溶性異物試験, 不溶性微粒子試験, 総たん白質量)
5. コロナウイルス修飾核酸塩基 RNA ワクチン(SARS-CoV-2),「ダイチロナ筋注」(第一三共株式会社) 実地試験:力価試験3ロット、書類審査:pH 試験 3 ロット

6. 総合判定

(国家検定項目)
pH4処理酸性人免疫グロブリン:9 ロット
pH4処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射):26 ロット
ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥):2ロット
PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン:1 ロット
PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン:2ロット
PEG 処理人免疫グロブリン:33 ロット
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン:3 ロット
乾燥スルホ化人免疫グロブリン:36 ロット
乾燥 PEG 処理人免疫グロブリン:38 ロット
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン:1 ロット
抗破傷風人免疫グロブリン:1 ロット
人免疫グロブリン:4 ロット
乾燥抗 D (Rho)人免疫グロブリン: 1 ロット
乾燥人フィブリノゲン:9 ロット
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子:24 ロット
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ:22 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:5 ロット
乾燥濃縮人 α1-プロテイナーゼインヒビター:1 ロット
人血清アルブミン:197 ロット
加熱人血漿たん白:6 ロット
人ハプトグロビン:4 ロット

(抜き取り検査)
ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥):2 ロット
血液凝固第 IX 因子製剤(複合体含む): 4ロット

7. 体外診断用医薬品の承認前検査

抗 A 血液型判定用抗体、1件: 3 ロット
抗 B 血液型判定用抗体、1件: 3 ロット
抗 D 血液型判定用抗体、4件: 12 ロット
抗ヒトグロブリン抗体(多特異性抗体)、2 件: 6 ロット
特異性試験: 24 ロット
凝集価試験: 21 ロット
凝集力試験: 15 ロット
力価試験: 3 ロット

8. 国際協力関係業務・研修業務

1. 第 5 次 HBV NAT 国際標準品制定のため、NIBSC 担当者からの依頼を受けて国際共同測定に参加した。[百瀬暖佳、濵口功]
2. 2021 年 06 月 09 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」についての講義を行った。

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ.誌 上 発 表

1. 欧文発表

1. 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;113: 684-696. doi: 10.1111/cas.15204.
2. Nishimura, K., and Tanio, M. Functional and structural characterization of membrane-binding proteins using NMR, *Annual Reports on NMR Spectroscopy,* 2022, 105: 47-131. doi: 10.1016/bs.arnmr.2021.06.001.
3. Kutsuna S, Saito S, Takamatsu Y, Terada M, Togano T, Kinoshita N, Maeda K, Matsunaga A, Satake M, Matsubayashi K, Tsuno NH, Kojima M, Kuramitsu 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 *GHM Open*, 2022
4. 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; 14: 740. doi: 10.3390/v14040740.
5. 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*. 2022; 3: 249-261.e4. doi: 10.1016/j.medj.2022.02.006.
6. Wada, Y. Sato, T. Hasegawa, H. Matsudaira, T. Nao, N. Coler-Reilly, A. L. G. 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, 5: 535. doi: 10.1038/s42003-022-03467-w
7. 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*. 2022; 3: 406-421.e4. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.013.
8. Viviani L, Reid K, Gastineau T, Milne C, Smith D, Levis R, Lei D, van Ooij M, 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 S, Prakash J, Subagio AA, Suwarni E, Jung KJ, Sanyal G, Das P, Coppens E, Wright D, Peng Z, Northeved H, Jungbäck C, Kirpitchenok T, Del Pace L, 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*. 2022; 78: 17-26. doi: 10.1016/j.biologicals.2022.06.003.
9. Yamamoto T, McFarland C, Ly L, McMurray D N, Haga S., Yamazaki T., Maeyama J, Ami Y, Suzaki Y, Honda I, Seki M, Hayashi D, Goto Y and Yamamoto S, Immunological characteristics of two subpopulations from BCG Tokyo 172 with different RD16 regions in a Guinea pig model of pulmonary tuberculosis. In :Takii

T, Maeyama J, Yamamoto S, editors. BCG 2nd ed -TB vaccine- Application against tuberculosis and other diseases, 2022/8/31 Tokyo JATA, 112-127, ISBN: 9784874513224.

10. Maeyama J, Administration methods of BCG vaccine and adjuvants, In :Takii T, Maeyama J, Yamamoto S, editors. BCG 2nd ed -TB vaccine- Application against other diseases, 2022/8/31 Tokyo JATA, 267—275, ISBN: 9784874513224.
11. Tanio, M. Calcium-dependent reversible coaggregation activity of C-reactive protein and M-ficolin, *Mol. Immunol.* 2022, 149: 157-164. doi: 10.1016/j.molimm.2022.07.001
12. Sasaki E, Furuhata K, Mizukami T, Hamaguchi I. An investigation and assessment of the muscle damage and inflammation at injection site of aluminum-adjuvanted vaccines in guinea pigs. *J Toxicol Sci*. 2022; 47:439-451. doi: 10.2131/jts.47.439.
13. Kusunoki, H., Hamaguchi, I., Kobayashi, N., and Nagata, T. (2022) Chemical shift assignments of a fusion protein comprising the C-terminal-deleted hepatitis B virus X protein BH3-like motif peptide and Bcl-x_L, *Biomol NMR Assign* 16, 357-361. doi: 10.1007/s12104-022-10104-4.
14. Suzuki F, Maeyama J, Kubota A, Nishimune A, Horiguchi S, Takii T, Urasaki Y, Shimada I, Iho S. Effect of cigarette smoke on mucosal vaccine response with activation of plasmacytoid dendritic cells: The outcomes of in vivo and in vitro experiments. *Vaccine*. 2023; 41: 1447-1456. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.01.019.
15. Shimbashi R, Shiino T, Ainai A, Moriyama S, Arai S, Morino S, Takanashi S, Arashiro T, Suzuki M, Matsuzawa Y, Kato K, Hasegawa M, Koshida R, Kitaoka M, Ueno T, Shimizu H, Yuki H, Takeda T, Nakamura-Uchiyama F, Takasugi K, Iida S, Shimada T, Kato H, Fujimoto T, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Yamada S, Kuroda Y, Okuma K, Nojima K, Nagata N, Fukushi S, Maeda K, Takahashi Y, Suzuki T, Ohnishi M, Tanaka-Taya K. Specific COVID-19 risk behaviors and the preventive effect of personal protective equipment among healthcare workers in Japan. *Glob Health Med*. 2023; 5: 5-14. doi: 10.35772/ghm.2022.01060.
16. Hasegawa A, Murata M, Fujikawa T, Katagiri K, Nagano Y, Masuda T, Kuramitsu M, Nakajima S, Fujisawa JI, Okuma K, Grover P, Kidiga M, Akari H, Kannagi M. Vaccination with short-term-cultured autologous PBMCs efficiently activated STLV-1-specific CTLs in naturally STLV-1-infected Japanese monkeys with impaired CTL responses. *PLoS Pathog.* 2023; 19: e1011104. doi: 10.1371/journal.ppat.1011104.
17. Momose H, Murayama A, Yamada N, Matsubayashi K, Matsuoka S, Ikebe E, Kuramitsu M, Muramatsu M, Kato T, Hamaguchi I. Performance evaluation of in vitro diagnostic kits for hepatitis B virus infection using the regional reference panel of Japan. *Virol J*. 2023;20:93. doi: 10.1186/s12985-023-02054-7
18. Miyamoto S, Kuroda Y, Kanno T, Ueno A, Shiwa-Sudo N, Iwata-Yoshikawa N, Sakai Y, Nagata N, Arashiro T, Ainai A, Moriyama S, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, Mizukami T, Hasegawa H, Ebihara H, Fukushi S, Takahashi Y, Maeda K, Suzuki T. Saturation time of exposure interval for cross-neutralization response to SARS-CoV-2: Implications for vaccine dose interval. *iScience*. 2023; 26: 106694. doi: 10.1016/j.isci.2023.106694.
19. Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhata K, Mizukami T, Matsumura T, Takahashi Y, Hamaguchi I. Systemically inoculated adjuvants stimulate pDC-dependent IgA response in local site. *Mucosal Immunol*. 2023; 16: 275-286. doi: 10.1016/j.mucimm.2023.03.003.
20. Matsuoka S, Facchini R, Luis TC, Carrelha J, Woll PS, Mizukami T, Wu B, Boukarabila H, Buono M, Norfo R, Arai F, Suda T, Mead A, Nerlov C, Jacobsen SEW. Loss of endothelial membrane KIT Ligand affects systemic KIT ligand levels but not bone marrow hematopoietic stem cells. *Blood*. 2023. 2022019018 doi: 10.1182/blood.2022019018.
21. Zhuo S, Noda N, Hioki K, Jin S, Hayashi T, Hiraga K, Momose H, Li W, Zhao L, Mizukami T, Ishii K, Li Y, Uesugi M. Identification of a Self-Assembling Small-Molecule Cancer Vaccine Adjuvant with an Improved Toxicity Profile. *J Med Chem*, *in press*
22. Saito S, Kutsuna S, Akifumi I, Hase R, Oda R, Terada J, Shimizu Y, Uemura Y, Takamatsu Y, Yasuhara A,

Shiratori K, Satake M, Sakamoto N, Miyazaki Y, Shimizu H, Togano T, Matsunaga A, Okuma K, **Hamaguchi I**, Fujisawa K, Nagashima M, Ashida S, Terada M, Kimura A, Morioka S, Matsubayashi K, Tsuno NH, Kojima M, **Kuramitsu M**, **Tezuka K**, **Ikebe E**, Ishizaka Y, Kenji M, Hangaishi A, Mikami A, Sugiura W, Ohmagari N, Mitsuya H. Efficacy of convalescent plasma therapy for COVID-19 in Japan: An open-label, randomized, controlled trial. ***J Infect Chemother***. 2023; 29: 869-874.
doi: 10.1016/j.jiac.2023.05.012.

2. 和文発表

1. 浜口功, 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 45(1) 236-241, 2022

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1. H. Kusunoki, T. Sakamoto, K. Wakamatsu, I. Hamaguchi, T. Nagata, "Study for the development of functional peptides controlling cell proliferation mechanism using NMR method" The 13th International Symposium of Advanced Energy Science, September 5-6 2022, Institute of Advanced Energy, Kyoto University
2. Kuramitsu M, Mizukami T, Hamaguchi I. Removal of abnormal toxicity test from minimum requirements for biological products in Japan. 7th WPR NCL workshop Global Bio Conference (GBC) 2022. Sep 5-7, 2022, Seoul, KOREA (ZOOM) 2022.9.6

2. 国内学会

1. 手塚 健太. HTLV-1 における新たな母子感染経路の可能性. 第 96 回日本感染症学会総会・学術講演会, 川越, 2022 年 4 月.
2. 浜口 功:輸血トレーサビリティの実現に向けて第70回日本輸血・細胞治療学会【特別講演】, 愛知県名古屋 2022 年 5 月
3. 池辺 詠美. オンラインシステムにて収集した輸血副反応動向―15 年間のまとめと今後の取り組み―. 第 70 回日本輸血・細胞治療学会学術総会【サテライトセミナー】, 愛知県名古屋, 2022 年 5 月.
4. 松岡佐保子. ヘモビジランス-国内外における進歩と課題 第 70 回日本輸血・細胞治療学会学術総会【教育講演】, 愛知県名古屋, 2022 年 5 月.
5. 浜口 功:輸血トレーサビリティの実現に向けて第70回日本輸血・細胞治療学会【特別講演】, 愛知県名古屋 2022 年 5 月
6. Emi Ikebe, Sahoko Matsuoka, Makoto Nakashima, Hiromi Muraoka, Chihoko Yoshimura, Makoto Yamagishi, Kaoru Uchimaru, Hidekatsu Iha, Isao Hamaguchi. NEDD8 activating enzyme is a novel therapeutic target for HTLV-1-related diseases. 第 84 回日本血液学会学術集会, 福岡県博多, 2022 年 10 月.
7. 関洋平、水上拓郎、平舘裕希、永田幸、手塚健太、野島清子、村田めぐみ、兼子明久、森本真弓、長谷川ゆり、淵直樹、三浦清徳、明里宏文、濵口功. STLV-1 自然感染ニホンザルモデルを用いた水平感染に寄与する HTLV-1 の新たな標的細胞の同定. 第 8 回 日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2022 年 11 月 4-6 日.
8. 水上拓郎、野島清子、関洋平、石井美枝子、今井恵子、森内浩幸、内丸薫、明里宏文、蕎麦田理英子、佐竹正博、浜口功. ヒト化マウスを用いた HTLV-1 母子感染モデルにおける感染クローン解析. 第 8 回 日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2022 年 11 月 4-6 日.
9. Hirofumi Akari、Megumi Murata、Maureen Kidiga、Atsuhiko Hasegawa、Ayaka Washizaki、Yohei Seki、Mayumi Morimoto、Takayoshi Natsume、Akihisa Kaneko、Jun-ichirou Yasunaga、Masao Matsuoka、Mari Kannagi. Impact of CD8+ T cells in the control of STLV-1 in JMs via suppression of viral gene expression. 第 8 回 日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2022 年 11 月 4-6 日.
10. Poonam Grover、Megumi Murata、Maureen Kidiga、Hirotaka Ode、Yasumasa Iwatani、Ayaka Washizaki、Mayumi Morimoto、Takayoshi Natsume、Akihisa Kaneko、Kubota Yuiko、Jun-ichiro Yasunaga、Masao Matsuoka、Madoka Kuramitsu、Yohei Seki、Takuo Mizukami、Hirofumi Akari. 第 8 回 日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2022 年 11 月 4-6 日.
11. Maureen Kidiga、Megumi Murata、Poonam Grover、Hirotaka Ode、Yasumasa Iwatani、Ayaka Washizaki、Yohei Seki、Mayumi Morimoto、Yakayoshi Natsume、Akihisa Kaneko、Madoka Kuramitsu、Jun-ichirou Yasunaga、Masao Matsuoka、Takuo Mizukami、Hirofumi Akari. Occult STLV-1 infection: persistent STLV-1 infection without seroconversion. 第 8 回 日

本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2022 年 11 月 4-6 日

12. 三浦清徳、手塚健太、浜口功. 長崎県における HTLV-1 母子感染対策の現状と最近の話題. 日本 HTLV-1 学会, 東京, 2022 年 11 月.
13. 徳永雅仁、宇都宮與、倉光球、相良康子、中村仁美、中野伸亮、宮園卓宜、手塚健太、伊藤能清、浜口功. 夫婦間 HTLV-1 感染における特異抗体発現解析. 日本 HTLV-1 学会, 東京, 2022 年 11 月.
14. 手塚健太、小野寺大志、多田稔、高起良、相良康子、中村仁美、倉光球、大隈和、高橋宜聖、浜口功. HTLV-1 水平感染者で誘導される Env 特異的抗体の性状解析. 日本 HTLV-1 学会, 東京, 2022 年 11 月.
15. 永田幸、手塚健太、倉光球、淵直樹、長谷川ゆり、松岡雅雄、三浦清徳、浜口功. Cell-free 感染系を用いた HTLV-1 新規感染モデルの構築. 日本 HTLV-1 学会, 東京, 2022 年 11 月.
16. 大隈和、手塚健太、中嶋伸介、後藤元人、高橋利一、李成一、大高時文、伊藤守、浜口功. ヒト化 NOG-A2 マウスを用いた HTLV-1 持続感染モデルの開発. 日本 HTLV-1 学会, 東京, 2022 年 11 月.
17. 高起良、南野智、手塚健太、倉光球、浜口功. 関西地区における HTLV-1 水平感染の解析. 日本 HTLV-1 学会, 東京, 2022 年 11 月.
18. 関洋平、水上拓郎、平舘裕希、永田幸、手塚健太、野島清子、村田めぐみ、兼子明久、森本真弓、長谷川ゆり、淵直樹、三浦清徳、明里宏文、濱口功. STLV-1 自然感染ニホンザルモデルを用いた水平感染に寄与する HTLV-1 の新たな標的細胞の同定. 第8回日本 HTLV-1 学会, 東京, 2022 年 11 月.
19. 池辺詠美、松岡佐保子、中島誠、村岡弘美、吉村千穂子、山岸誠、内丸薫、伊波英克、浜口功. HTLV-1 関連疾患に対する NEDD8 活性化酵素阻害剤の有効性の検討. 第8回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京都, 2022 年 11 月.
20. 倉光球、石塚賢治、久保田龍二、佐藤知雄、山野嘉久、橘倉悠輝、梅北邦彦、野坂生郷、長谷川寛雄、三浦清徳、宇都宮與、高起良、相良康子、蕎麦田理英子、佐竹正博、浜口功 第8回日本 HTLV-1 学会学術集会 イムノクロマト法による新規 HTLV-1 抗体検査法の性能評価―多施設共同研究 口演 O-02 11 月 4 日(金)一橋大学一橋講堂 東京
21. 楠英樹、田中俊之、大島千夏、坂本泰一、若松馨、浜口功 症候性患者に見られる HTLV-1 Env の N93D 変異体ペプチドと Nrp1 b1 ドメインの相互作用解析 第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会 東京 2022 年 11 月
22. 伊波英克、池辺詠美、下崎俊介、長谷川寛雄、塚本善之、王宇、佐々木大介、今泉芳孝、宮﨑泰司、柳原克紀、浜口功、森下和広. Hsp90 阻害剤 TAS-116 (pimitespib)の ATL 前臨床試験評価における有効性. 第 8 回日本 HTLV-1 学会, 東京, 2022 年 11 月.
23. 水上拓郎、野島清子、関洋平、石井美枝子、今井恵子、森内浩幸、内丸薫、明里宏文、蕎麦田理英子、佐竹正博、浜口功. ヒト化マウスを用いた HTLV-1 母子感染モデルにおける感染クローン解析, 第8回日本 HTLV-1 学会 2022 年 11 月 4 日
24. 関洋平、野島清子、百瀬暖佳、福士秀悦、森山彩野、高橋宜聖、前田健、鈴木忠樹、水上拓郎、吉原愛雄、濵口功. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コミナティ筋注)ブースター接種による SARS-CoV-2 オミクロン変異株に対する中和能及び安全性の評価. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会、長崎、2022 年 11 月 13-15 日.
25. 野島清子、水上拓郎、関洋平、浜口功、岡田義昭. 血液製剤の安全性確保のための SARS-CoV-2 不活化の検討. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会、長崎、2022 年 11 月 13-15 日.
26. 岡田義昭、渡士幸一、野島清子. In vitro 感染系と B 型肝炎ウイルス陽性血漿を用いた血漿分画製剤における液状加熱による不活化と抗 HBs 免疫グロブリン製剤による中和活性の評価, 第 69 回 日本ウイルス学会長崎、2022 年 11 月 13-15 日.
27. Poonam Grover, Megumi Murata, Maureen Kidiga, Hirotaka Ode, Yasumasa Iwatani, Ayaka Washizaki, Mayumi Morimoto1, Takayoshi Natsume, Akihisa Kaneko, Yuiko Kubota, Junichirou Yasunaga, Masao Matsuoka, Madoka Kuramitsu, Yohei Seki, Takuo Mizukami, Hirofumi Akari. STLV-1 remission in infants of Japanese macaques: New insight into mechanism of delta retroviruses transmission. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会、長崎、2022 年 11 月 13-15 日.
28. Maureen Inyangu Kidiga, Megumi Murata, Poonam Grover, Ayaka Washizaki, Yohei Seki, Hirotaka Ode, Yasumasa Iwatani, Mayumi Morimoto, Takayoshi Natsume, Akihisa Kaneko, Madoka Kuramitsu, Jun-Ichiro Yasunaga, Masao Matsuoka, Takuo Mizukami, Hirofumi Akari. Occult STLV-1 infection: persistent de novo STLV-1 infection without seroconversion. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会、

長崎、2022 年 11 月 13-15 日.

29. 水上拓郎、野島清子、関洋平、百瀬暖佳、福士秀悦、森山彩野、石井美枝子、今井恵子、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)ブースター接種による SARS-CoV-2 オミクロン変異株に対する中和能及び安全性に関する研究.第 29 回 日本ワクチン学会学術集会、11 月 26 日, 香川
30. 池辺詠美. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)治療薬としての NEDD8 活性化酵素(NAE)阻害剤の有効性の検討. 文部科学省科学研究費助成事業 学術変革領域研究【学術研究支援基盤形成】令和 4 年度コホート・生体試料支援プラットフォーム 若手支援研究成果発表会, 愛知県名古屋, 2023 年 2 月.
31. Koh Nagata, Kenta Tezuka, Madoka Kuramitsu, Naoki Fuchi, Yuri Hasegawa, Kiyonori Miura, Isao Hamaguchi Elucidation of the mechanism of transplacental and horizontal HTLV-1 transmission using a novel cell-free infection system 日本産科婦人科学会 2023.5.12-14
32. 前山 順一、鈴木 史子、久保田 あゆみ、西宗 敦史、堀口 里美、瀧井 猛将、 浦崎 芳正、伊保 澄子 形質細胞様樹状細胞活性化アジュバントを取り入れた粘膜ワクチンの反応性に及ぼす喫煙の影響 第 26 回日本ワクチン学会学術大会 高松 2022 年 11 月
33. 楠英樹、坂本泰一、河野俊之、若松馨、浜口功、永田崇 B 型肝炎ウイルス X 蛋白質(HBx)の C 末側欠失変異体ペプチドと抗アポトーシス蛋白質 Bcl-x_L の相互作用の NMR 解析 第 61 回 NMR 討論会 高知 2022 年 11 月
34. 水上拓郎. ワクチン・アジュバントの次世代安全性評価法の開発. 第 1 回 近未来ワクチンフォーラム. 2023 年 1 月 17 日 大阪

Ⅲ. 知的財産権

なし

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 4 年度のハンセン病新規患者数は 2 名(ブラジル国籍 1 名、インドネシア国籍 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、2021 年も 2020 年に続いて、COVID-19 による集計数減の影響と推定される 14 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、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。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 15 回協議会を令和 5 年 2 月 21 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 4 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 4 年度迄に 1,928 人の者が受講している。従前は国立療養所多磨全生園と当センターを会場として 5 日間開催していたが、令和 4 年度は感染拡大防止等の観点から Web 参加のみとし、8 月 27 日に 1 日限定で行われ、130 名が参加した。

国際協力事業

1. 研修生受け入れ事業

スリランカ(Ministry of Health Care and Nutrition)から1名、令和 4 年 8 月 25 日～28 日、技術研修生を受け入れた。

2. 国際共同研究と職員の海外派遣状況

国際共同:令和 5 年 2 月 8 日にハンセン病研究ネットワーク構築の一環として、ワークショップを開催した。インドネシア、ミャンマー、ベトナム、スリランカ、ブラジルの研究者が国立感染症研究所に集まり、今後のハンセン病問題に対して議論を深めた。

ベトナム:職員 1 名が、クイニョン市の国立衛生疫学研究所及びクイホーハンセン病・皮膚科病院を訪問し、新たなハンセン病の迅速診断・治療効果法の開発を目的とした共同研究の打ち合わ

せを行った。

ジュネーブ:職員 2 名が、ジュネーブ市で開催された皮膚の顧みられない熱帯病に関する WHO 会議に出席し、発表討議を行うとともに専門家と研究打ち合わせならびに情報収集を行った。

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 4 年度(令和 4 年 4 月～令和 5 年 3 月)の検査件数は 17 症例、31 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 2 例が陽性であり、この 2 例に対し薬剤耐性検査を行い、1 例はリファンピシン、DDS、キノロン系薬に耐性なしであることを確認し、もう 1 例は判定不能であった。皮膚スメア検査のサポートも行い、令和 4 年度は 8 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 4 年 4 月より令和 5 年 3 月までの 1 年間において、のべ 22 回、46 匹、 3 施設(国内 3)、5 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 4 年度(2022 年度)行政検査実績

受付検体数(番号)	18
総検査件数	31
病理学的検査件数	8
血清抗体価検査件数	9
PCR 検査件数	12
薬剤耐性遺伝子検査件数	2
実症例数	17

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
R 4 年度	18	31	8	9	12	2	17

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。

人工培地培養が現在まで実現していないらい菌(*Mycobacterium leprae*)に関する基礎研究においては、低温培養可能な細胞株を用いたらい菌の試験管内維持に進展が見られた。また、遺伝子導入、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。

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、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、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、*M. abscessus* complex の分子疫学解析・伝播感染経路解析・薬剤感受性に関する研究、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、抗菌薬候補分子スクリーニング法、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 2022 年は 3 件の登録があり、累計 85 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。国立療養所東北新生園機関紙「新生」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。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、バイオフィルムに関する研究などが行われた。

最後に人事であるが、2022 年 4 月 1 日付で、財賀大行（治療薬・ワクチン開発研究センター第三室・主任研究官）が第四室、鳥越祥太（安全・実験管理部第六室・研究員）が第一室にそれぞれ併任として着任した。また、2023 年3月 31 日付で向井徹第一室長、田村敏生第四室長が定年退官した。

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。らい菌の増殖には 30℃前後が至適温度であるため、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 クラス I 抗原陽性であり、らい菌感染によって、MHC 抗原量の上昇が見られた。

35℃でらい菌感染シュワン細胞から放出されたエキソソーム由来 miRNA 解析の結果、miR 5587-3p, miR 4713-3p, miR 6862-5p, miR 6739-3p の上昇が見られた。これらの機能はさらなる解析が必要となる。

[前田百美、田村敏生、阿戸学]

2. らい菌の in vitro 培養法の開発

らい菌はヌードマウス footpad で増殖するが、人工培地では生存できない。今回、低増殖性低温性シュワン細胞株を用いて、らい菌が試験管内で生存可能か検討した。シュワン細胞にらい菌を感染させた後、1-1.5 ヶ月毎に感染細胞から菌のみを回収し、新たな細胞に感染させる工程を繰り返した。培養開始後 100 日間は菌の viability が保たれたが、その後は徐々に死菌の割合が増加した。一方、8 ヶ月後も細胞内で生存する菌が確認された。

[前田百美、久保田耐、阿戸学]

3. 蛍光蛋白発現らい菌の作製

蛍光蛋白 (EGFP, DsRed, tdTomato) 発現ベクターをらい菌に導入し、各種蛍光蛋白発現らい菌株の構築を試みた。らい菌は人工培地では培養不可能なため、抗生物質による薬剤選択ができない。そのため、sorting により蛍光発現菌の濃縮を試みた。らい菌は細胞内において集団（Globi）を形成するため、精製が非常に困難であるが、sorting 条件の検討の結果、陽性菌の割合約 70％まで濃縮し、得られた菌をヌードマウス足蹠へ接種した。蛍光蛋白発現らい菌株は、ハンセン病の基礎研究の非常に有用なツールになると考えられた。

[前田百美、向井徹、山本健太郎、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 の網羅的解析を行った。幾つかのハンセン病特異的な miRNA の同定により、RNA を主体としたワクチン候補の開発が進められる。さらに、ハンセン病動物モデルの作成を、抗酸菌に易感受性で感染局所に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、感染 1 年後でも footpad から生菌が検出できた。この現象は BALB/c マウスや C57BL/6 マウスでは認められなかった。

[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 BCG-Tokyo172 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。病理学的な解析においても、組換え BCG を接種した群は BCG-Tokyo172 接種群よりも肺の病態が穏やかなものであった。また、組換え BCG 接種群では結核菌感染後の肺組織にリンパ球が多数みられることから、結核菌の増殖抑制には肺内のリンパ球が重要であることが示唆された。

[塚本裕美子、前田百美、田村敏生、辻村祐佑、財賀大行、宮本友司、向井徹]

3. C3HeB/FeJ マウスを用いた潜伏感染・再燃モデルの構築

開発中の組換え BCG のワクチン効果を評価するため、ヒト結核を反映する結核病態モデルマウスとして知られる C3HeB/FeJ マウスを用いた潜伏感染・再燃結核モデルの構築を検討した。抗 TNF-α抗体もしくは抗 IFN-γ抗体をマウス腹腔内投与することにより、結核菌の増殖期、治療による減衰期、潜伏期、再燃期の4つのステージをマウスで再現することに成功した。

[財賀大行、田村敏生、辻村祐佑、塚本裕美子、鳥越祥太、阿戸学]

4. 組換え BCG の免疫学的特性の解析

組換え BCG の免疫学的特性を明らかにするために、ヒト由来マクロファージ THP-1 細胞を用いて mRNA の発現を解析した。コントロール BCG 感染細胞に比べて組換え BCG を感染させた細胞では、TNF-αをはじめとした複数の炎症性サイトカインの発現が有意に亢進していた。

[財賀大行、塚本裕美子、辻村祐佑、田村敏生、阿戸学]

5. 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］

6. 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］

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、インドネシアのパプア州で患者血液を ELISA 法で調べると、ハンセン病患者の抗体価 (MMP-II) と菌数 (BI) との相関関係が高いことから、血清診断法は診断に有用であると考えられた。少菌型ハンセン病で陽性率を上げるため、ゲノム解析から予想されるらい菌特異的抗原を検索した。A35 抗原以外に新たに 2 つの抗原の発現精製を行った。複数のらい菌特異抗原を組み合わせることでハンセン病診断に有用ではないかと考えられた。

[前田百美、向井徹、宮本友司、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。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、予想を超えて高頻度に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. *M. lepromatosis* 検出用 qPCR の開発

M. lepromatosis RLPM 遺伝子内部を標的とした特異検出 qPCR の確立を進めた。数種類のプライマー、プロ―ベセットを試行し、RLPM 分子10コピーを安定検出する系を確立した。また、らい菌を含む抗酸菌 25 種のゲノム DNA を用い特異性の確認を行った。本標的領域は、1ゲノム中に 36 コピー存在すると考えられ、高感度な検出系と考えられた。

［向井徹、前田百美、阿戸学]

4. 抗酸菌ゲノム DNA 抽出法の最適化

抗酸菌は複雑な表層構造より、他の菌よりゲノム DNA の抽出が困難である。ハンセン病遺伝子検査においても微量サンプルよりゲノム DNA 抽出過程があり、その最適化は重要と考えられた。界面活性剤、酵素、温度、機械的破砕度、有機溶媒条件等の各因子につき BCG を用いて最適化した。その結果、各種抗酸菌でも、より少量の菌体で十分量のゲノム DNA の調製が可能であった。また、微量らい菌体を用いた検討では、Kit より 50 倍の収量を得た。本法は、より高感度の遺伝子検出系の構築に寄与すると考えられた。

［向井徹、前田百美、阿戸学]

5. らい菌特異的糖脂質抗原 Phenolic glycolipid-I (PGL-I) の抗体認識機構の解析

組換え *Mycobacterium marinum* で生産した PGL-I 中間体を単離精製し、MALDI-TOF/MS 解析によってそれらの糖鎖構造を解析した。精製した各種中間体とハンセン病患者血清との反応性を評価した結果、中間体の段階である糖鎖を有する場合は反応性が低く、糖鎖が伸長するに従って反応性が上昇し、最終産物の末端糖鎖が存在する場合に最も強い反応性が観察された。これらの結果は、患者血清内に含まれる PGL-I に対する抗体の特異性や糖鎖認識機構を解明する上で重要な意味を持つと考えられる。

［宮本友司、町田聡子、前田百美、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(*M. leprae*)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。近年新たにハンセン病の原因菌の一つとして同定された *M. lepromatosis* とらい菌について、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 を持つものだ

けが温度感受性を示したことから、らい菌の DNA ジャイレースがより低体温部増殖に適した形で進化をしてきたことが示唆された。二つの菌の引き起こすハンセン病の病態の違いとの関連が疑われる。

［中田登、阿戸学］

7. らい菌 *rpoB* 変異とリファンピシン感受性の解析

らい菌の *rpoB* 遺伝子に関しては、アミノ酸配列で 431 番から 458 番をコードする領域付近を薬剤耐性決定領域と呼び、リファンピシン耐性を引き起こす変異はこの領域近辺に見られるが、460 番のアミノ酸がプロリンからセリンに変わる一塩基置換が臨床サンプルから DNA シーケンシングにより検出された。この変異がリファンピシン耐性を引き起こすかどうかを、培養可能な *M. smegmatis* を利用した実験系で試験した結果、耐性とは直接的な関係が無い変異であることが示唆された。

[中田登、阿戸学]

8. 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］

9. 病原性抗酸菌 *M. abscessus* と *M. massiliense* および *M. bolletii* (*M. abscessus* complex, MABC)の分子疫学解析・伝播感染経路解析・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結核性抗酸菌症である。東アジア地域における本菌の疫学状況を調べるため、日本・台湾の肺 MABC 患者より分離した菌株のゲノム情報をもちいた分子疫学解析を行った。その結果、この地域では、欧米諸国の嚢胞性線維症(CF)患者において主流な 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、大分県の医療機関において発生した MABC の院内集団感染事例の解析を行った。2014 年から 2018 年の間に患者 52 人から得られた臨床分離株および病室の空気から得られた環境分離株は、*M. massiliense* の単一系統に属し、互いに同一と見なせるほど遺伝的距離が近かった。この系統は、既報にある CF 患者の院内感染事例の株とは別系統であるが、日本・台湾では主流の系統株の一つであった。また、水道設備などの院内環境調査からは菌株は得られなかった。これらの結果から、*M. massiliense* がバイオエアロゾルを介してヒトーヒト伝播している可能性が示唆された。現在、厳密な感染源や時間的・空間的伝播経路を詳細に明らかにするために、当医療機関ではさらなる疫学調査を続けている。薬剤感受性解析として、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ところ、新規のマクロライド耐性変異の存在が示唆された。現在完全ゲノムの決定と責任変異の絞り込みを行っている。

［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］

10. 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。現在抗酸菌脂質特異的 T 細胞が同定されつつあり、さらなる解析を進めているところである。

［星野仁彦、坂井由葵（大阪大）、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）］

11. 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、坂井由葵（大阪大）、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）］

12. 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 *M. gordonae* complex 9 株のゲノム解析を実施したところ 9 株のうち 7 株は同一菌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。これらの菌株について全ゲノム解析を実施したところ、当該菌株は他の *M. gordonae* complex に属する菌種とのゲノム相同性を示す(Average of Nucleotide Identity)が 95%以下であり、新菌種であることが示された。そのうち呼吸器疾患由来の菌株の完全ゲノム長を決定し、論文発表を行った。本菌種は喀痰および気管支洗浄液から分離されており、臨床的意義のある菌種と判断されるため、新種の呼吸器疾患原因菌として提唱中である。

［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］

13. 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）］

14. 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。そこで発光物質を組み込んだ *M. abscessus* をマウスへ経軌道的に感染させ、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。予備検討の結果、肺内に維持される高病原性株の選定が必要であることが示唆されおり、現在臨床分離株を使用して高病原性の選定を行なっている。

［深野華子、山本健太郎、吉田光範、星野仁彦］

15. 非結核性抗酸菌に対する抗菌薬スクリーニング手法の開発

非結核性抗酸菌に対しては、新たな抗菌薬開発が世界的な急務となっている。細胞内寄生細菌である抗酸菌に対して、細胞内での抗菌活性をハイスループットに評価するため蛍光タンパク発現菌をマクロファージに分化させた THP-1 細胞に感染させ、ハイコンテントイメージングシステムによる撮影と機械学習によって細胞内寄生状態の菌数を定量的に算出するスクリーニング系を構築した。ベダキリンを用いたスクリーニング系の評価においては、Z' factor が 0.64、S/B 比が 2.7 であり良好な評価系が構築された。現在、ヒットクライテリアの設定と実際のパイロットスクリーニングを行っている。

［深野華子、山本健太郎、星野仁彦］

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。この両者の相互作用を調べるため、精製タンパク質を調製しpull-downアッセイにより解析したところ、MmpS5とMmpL5が直接結合しているデータが得られた。さらに、MmpL5の基質であるベダキリンをアッセイ系に添加したところ、濃度依存的にMmpS5の共沈割合が増加したことから、輸送基質によりMmpS5-MmpL5複合体の構築が亢進される可能性が示唆された。

［山本健太郎、川岸郁朗（法政大）、阿戸学］

2. 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 症マウスモデルの研究

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。さらに、このバイオフィルムが抗菌薬による治療効果を減弱させていることが示唆された。このバイオフィルムを除去することが NTM 症治療において重要であり、非侵襲的な分解方法の開発に繋げたい。

［山本健太郎、辻村祐佑、阿戸学］

3. 結核菌バイオフィルムの病理的機能に関する研究

結核菌が肺でバイオフィルムを形成することが報告された

が、その機能には不明な点が多い。バイオフィルムが菌を取り囲んでいることから宿主の有害なストレスから菌を保護している可能性を推測した。菌への障害ストレスを GFP で検出できるコンストラクトを作成し、バイオフィルム存在下で菌にストレスをかけると、GFP 発現が抑制された。この結果から、宿主ストレスから菌を保護するというバイオフィルムの機能が示された。

［鳥越祥太、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。ブルーリ潰瘍患者が多いアフリカとオセアニアの *M. ulcerans* は、*M. ulcerans* subsp. *shinshuense* と比較して、ゲノムサイズおよび遺伝子数の減少、偽遺伝子数の増加が起きていた。また、*M. ulcerans* subsp. *shinshuense* や *M. marinum* などの近縁菌に保持されている病原因子が当該地域の *M. ulcerans* 特異的に失われていることも判明した。これらの結果から、アフリカやオセアニアの *M. ulcerans* は還元進化が進行していることが推察された。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展開し、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。これまでに、患者宅の周辺の水系環境に *M. ulcerans* が定着していることを示唆する結果が得られている。

［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 誌の翻訳作業と医学史的研究を行っている。

［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）］

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/）に荒川威（元松丘保養園園長）資料など 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『新生』（東北新生園入所者自治会誌）」のデジタル化、データベース化を完了した。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」1400 点の WEB 公開のためベータ版サイトの構築を行った。

［森修一、阿戸学、町田聡子、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。今年度は戦後の開放医療の進展に関わる「療養所研究会」（全患協）と「国立らい療養所事務（部）長研究会」の研究を進展させた。

［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) Gan Y, Rahmatika I, Kurisu F, Furumai H, Simazaki D, Fukano H, Hoshino Y, Kasuga I. The fate and risk of nontuberculous mycobacteria in the water supply system: a review. *H_2Open Journal*. 2022; 5(2): 180-197. doi: 10.2166/h2oj.2022.144

2) Fukano H, Yoshida M, Kazumi Y, Sakagami N, Ato M, Mitarai S, Hoshino Y. Complete Chromosomal Genome Sequence of *Mycobacterium* sp. *Strain* IWGMT90018-18076. *Microbiol Resour Announc*. 2022; 11(6): e0007822. doi: 10.1128/mra.00078-22.

3) Yoshida M, Chien JY, Morimoto K, Kinjo T, Aono A, Murase Y, Fujiwara K, Morishige Y, Nagano H, Jou R, Hasegawa N, Ato M, Hoshino Y, Hsueh PR, Mitarai S. Molecular Epidemiological Characteristics of *Mycobacterium abscessus* Complex Derived from Non-Cystic Fibrosis Patients in Japan and Taiwan. *Microbiol Spectr.* 2022; 10(3): e0057122. doi: 10.1128/spectrum.00571-22.

4) Fujiwara K, Yoshida M, Murase Y, Aono A, Furuuchi K, Tanaka Y, Ohta K, Ato M, Mitarai S, Morimoto K. Potential Cross-Transmission of *Mycobacterium abscessus* among Non-Cystic Fibrosis Patients at a Tertiary Hospital in Japan. *Microbiol Spectr*. 2022; 10(3): e0009722. doi: 10.1128/spectrum.00097-22.

5) Kim H, Fukutomi Y, Nakajima C, Kim, YU, Mori S, Shibayama K, Nakata N, Suzuki Y. DNA gyrase could be a crucial regulatory factor for growth and survival of *Mycobacterium leprae*. *Jpn J Lep*r. 91(2): 51-53. 2022. doi: 10.1038/s41598-019-47364-5.

6) Fukano H, Nakanaga K, Goto M, Yoshida M, Ishii N, Hoshino Y. Therapeutic efficacy of rifalazil (KRM-1648) in a *M. ulcerans*-induced Buruli ulcer mouse model. *PLoS One*. 2022; 17(10): e0274742. doi: 10.1371/journal.pone.0274742.

7) Komine T, Fukano H, Inohana M, Hoshino Y, Kurata O, Wada S. Draft Genome Sequences of 25 *Mycobacterium marinum* Strains Isolated from Animals and Environmental Components in Aquaria and an Aquaculture Farm. *Microbiol Resour Announc*. 2022; 11(10): e0085122. doi: 10.1128/mra.00851-22.

8) Yotsu RR, Miyamoto Y, Mori S, Ato M, Sugawara-Mikami M, Yamaguchi S, Yamazaki M, Ozaki M, Ishii N. Hansen's disease (leprosy) in Japan, 1947-2020: An epidemiologic study during the declining phase to elimination. *Int J Infect Dis*. 2022; S1201-9712(22): 00565-3. doi: 10.1016/j.ijid.2022.10.027.

9) Hernandez AG, Brunton AE, Ato M, Morimoto K, Machida S, Henkle E, Winthrop KL. Use of Anti-Glycopeptidolipid-Core Antibodies Serology for Diagnosis and Monitoring of *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9(11): ofac528. doi: 10.1093/ofid/ofac528.

10) Fujishima C, Tahara J, Munemoto S, Hioki C, Sasaki H, Yoshida H, Matsuo H, Miyamoto Y, Ishii N, Kudo H. Cutaneous nontuberculous mycobacterial infections in Japan: Review of the Japanese literature. *J Dermatol*. 2022; 49(11): 1075-1084. doi: 10.1111/1346-8138.16531.

11) Mertaniasih NM, Soedarsono S, Pakasi TT, Nuha Z, Ato M. Proposed Algorithm for Integrated Management of TB-SARS-CoV-2 Co-Infection in a TB-Endemic Country. *Trop Med Infect Dis*. 2022; 7(11): 367. doi: 10.3390/tropicalmed7110367.

12) Komine T, Ihara H, Fukano H, Hoshino Y, Kurata O, Wada S. Draft Genome Sequences of Eight *Mycobacterium montefiorense* Strains Isolated from Salamanders in Captivity. *Microbiol Resour Announc*. 2022; 11(11): e0070222. doi: 10.1128/mra.00702-22.

13) Komine T, Ihara H, Ono K, Yoshida M, Sugimoto Y, Inohana M, Fukano H, Kurata O, Wada S. A case of mycobacteriosis associated with *Mycobacterium pseudoshottsii* in aquarium-reared fish in Japan. *J Vet Med Sci*. 2022; 84(12): 1617-1620. doi: 10.1292/jvms.22-0318.

14) Mahazu S, Prah I, Ota Y, Hayashi T, Nukui Y, Suzuki M, Hoshino Y, Akeda Y, Suzuki T, Ishino T, Ablordey A, Saito R. *Klebsiella* Species and *Enterobacter cloacae* Isolates Harboring *bla*$_{\text{OXA-181}}$ and *bla*$_{\text{OXA-48}}$: Resistome, Fitness Cost, and Plasmid Stability. *Microbiol Spectr*. 2022; 10(6): e0332022. doi: 10.1128/spectrum.03320-22.

15) Komine T, Fukano H, Yoshida M, Inohana M, Hoshino Y, Kurata O, Wada S. Complete Genome and Partial Megaplasmid Sequences of *Mycobacterium pseudoshottsii* Strain NJB1907-Z4, Isolated from an Aquarium-Reared Japanese Sardine (*Sardinops*

melanostictus) in Japan. *Microbiol Resour Announc*. 2022; 11(12): e0078522. doi: 10.1128/mra.00785-22.

16) Matsumoto Y, Fukano H, Hasegawa N, Hoshino Y, Sugita T. Quantitative evaluation of *Mycobacterium abscessus* clinical isolate virulence using a silkworm infection model. *PLoS One*. 2022; 17(12): e0278773. doi: 10.1371/journal.pone.0278773.

17) Nishimura N, Tomiyasu N, Torigoe S, Mizuno S, Fukano H, Ishikawa E, Katano H, Hoshino Y, Matsuo K, Takahashi M, Izumi Y, Bamba T, Akashi K, Yamasaki S. Mycobacterial mycolic acids trigger inhibitory receptor Clec12A to suppress host immune responses. *Tuberculosis (Edinb)*. 2023; 138: 102294. doi: 10.1016/j.tube.2022.102294.

18) Morimoto K, Iwai K. Yoshiyama T, Ito M, Uesugi F, Asakura T, Osawa T, Furuuchi K, Kurashima A, Fujiwara K, Hasegawa N, Tanaka Y, Kudoh S, Shiraishi Y, Mitarai S, Ato M, Ohta K. Epidemiological Characteristics of Nontuberculous Mycobacteriosis and Bronchiectasis: Comparative Study using National Mortality Statistics from 1970 to 2015 in Japan. *ERJ Open Res.* 2023; 9(1): 00424-2022. doi: 10.1183/23120541.00424-2022.

19) Suzuki M, Hashimoto Y, Hirabayashi A, Yahara K, Yoshida M, Fukano H, Hoshino Y, Shibayama K, Tomita H. Genomic Epidemiological Analysis of Antimicrobial-Resistant Bacteria with Nanopore Sequencing. *Methods Mol Biol*. 2023; 2632: 227-246. doi: 10.1007/978-1-0716-2996-3_16.

2. 和文発表

1) 星野仁彦、吉田光範、深野華子。抗酸菌が保有する唯一の解毒素 mycolactone。細胞. 54(10): 558-561, 2022.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Hernandez AG, Brunton AE, Ato M, Morimoto K, Machida S, Henkle E, Winthrop KL. Use of Anti-Glycopeptidolipid-Core Antibodies Serology for Diagnosis and Monitoring of *Mycobacterium Avium* Complex Pulmonary Disease in the United States. American Thoracic Society Annual Meeting, 13-18 May 2022, CA, The USA.

2) Ato M, Mori S, Miyazaki Y. Decline of Leprosy in Japan-Lessons Learnt. 21st International Leprosy Congress, 8-11 November, 2022. Hyderabad, India.

3) Yotsu RR, Miyamoto Y, Mori S, Ato M, Sugawara-Mikami M, Yamaguchi S, Yamazaki M, Ozaki M, Ishii N. Hansen's Disease (Leprosy) in Japan, 1947-2020: An Epidemiologic Study During Declining Phase to Elimination. 21st International Leprosy Congress. 8-11 November, 2022. Hyderabad, India.

4) Gao W, Maeda Y. Exosomal-Derived MIR4485-3P Down-Regulated CD40L to Inhibit CD4+T Cells Function in ML Infection. 21st International Leprosy Congress. 8-11 November, 2022. Hyderabad, India.

5) Maeda Y. Continued challenges in leprosy research. Leprosy Research Network Symposium. 8th February, 2023. Tokyo, Hybrid.

6) Torigoe S, Kawano A, Mizuno S, Matsuo K, Brown GD, Yamasaki S. Mycobacteria hijack a host receptor to permit bacterial growth in macrophages through its polysaccharide. The U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program 2023, 23rd International Conference on Emerging Infectious Diseases. 7-10 March 2023. Manila, Philippine.

7) Yoshida M, Furuta Y, Ogura Y, Suzuki M, Miyamoto Y, Fukano H, Saito R, Ato M, Hayashi T, Suzuki T, Hoshino Y. Molecular evolution of *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense*, the causative agent of Buruli ulcer in Japan. First WHO Global Meeting on Skin Neglected Tropical Diseases (NTDs), 27-31 March 2023, Geneva, Switzerland.

2. 国内学会

1) 池上靖彦、妹尾美里、井上亜沙美、佐野由佳、尾下豪人、吉岡宏治、山岡直樹、深野華子、星野仁彦 当院における *M. abscessus* 症と *M. massiliense* 症の比較検討。第 62 回日本呼吸器学会学術講演会、2022 年 4 月、京都・WEB ハイブリッド開催

2) 萩原愛理奈、田代康哉、渡辺秀晃、佐々木大和、平井由花、城内和史、小林香映、吉田光範、猪俣直子 浴室での外傷を契機に発症した *M. abscessus* および *M. fortuitum* による重複感染症の 1 例。第 121 回日本皮膚科学会総会、2022 年 6 月、京都・WEB ハイブリッド開催

3) 阿戸学、宮本友司、森修一、四津里英、山口さやか、山﨑正視、石井則久、宮﨑義継 2020 ハンセン病新規患者/再発・菌陽性患者報告。第 95 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2022 年 6 月、東京・WEB ハイブ

リッド開催

4) 石田裕、阿戸学 ハンセン病治療における副反応対策に関する諮問会議報告 Consultation on management of adverse events in the treatment of leprosy, Virtual meeting, New Delhi, 22-24 November 2021。第 95 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2022 年 6 月、東京・WEB ハイブリッド開催

5) 岩尾泰久、森修一、阿戸学、中田登 Nested Multiplex PCR 法と次世代シーケンシング解析による、らい菌の薬剤耐性および型別の同時同定法の開発。第 95 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2022 年 6 月、東京・WEB ハイブリッド開催

6) 朴鐘勲、山口智之、会津（大内）勇樹、小出健太郎、Pachanon P、Chizimu JY、森茂太郎、金玄、向井徹、中島千絵、鈴木定彦 新たな置換基を 1 位に保有するキノロン系抗菌薬とらい菌 DNA ジャイレースの相互作用。第 95 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2022 年 6 月、東京・WEB ハイブリッド開催

7) 宮本友司、阿戸学 組換え抗酸菌によるらい菌糖脂質 PGL-I 生産の試み。第 95 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2022 年 6 月、東京・WEB ハイブリッド開催

8) 星野仁彦、深野華子 *Mycobacterium abscessus* complex (MABC)症（最近増えているが治療が難しい NTM 症）。第 97 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会、2022 年 7 月、旭川・WEB ハイブリッド開催

9) 濱口由子、森本耕三、山口崇幸、阿戸学、長谷川直樹、御手洗聡 産学連携による抗酸菌サーベイランス体制の確立にむけて。第 97 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会、2022 年 7 月、旭川・WEB ハイブリッド開催

10) 前田伸司、中屋愼、山田博之、山本三郎、藤原永年、宮本友司、中崇、綾田稔 *Mycobacterium intracellulare* Ku11 株由来 glycopeptidolipid の構造と糖鎖合成遺伝子の解析。第 97 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会、2022 年 7 月、旭川・WEB ハイブリッド開催

11) 田島寛隆、樫原賢一朗、山本健太郎、曽和義幸、川岸郁朗 センサーキナーゼ BaeS のインドール感知部位の同定。第 60 回日本生物物理学会年会、2022 年 9 月、函館・WEB ハイブリッド開催

12) 各沖史野、齋藤華奈美、西田陽登、西園晃、古賀哲也、宮本友司、石井則久、澁谷和俊、矢口貴志、波多野豊 右下肢に多発する無痛性潰瘍と結節、腫瘤、歩行困難をきたした 30 代男性の 1 例。第 63 回日本熱帯医学会大会・第 26 回日本渡航医学会学術集会、2022 年 10 月、別府・WEB ハイブリッド開催

13) 阿戸学 ハンセン病・らい菌の概要と基礎研究。第 26 回日本神経感染症学会・学術集会、2022 年 10 月、鹿児島・WEB ハイブリッド開催

14) 山本健太郎、辻村祐佑、鳥越祥太、阿戸学 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 症マウスモデルの構築。第 105 回日本細菌学会関東支部総会、2022 年 10 月、WEB 開催

15) 川端美希子、山本健太郎、田島寛隆、阿戸学、川岸郁朗 結核菌異物排出系複合体コンポーネント間の相互作用。第 105 回日本細菌学会関東支部総会、2022 年 10 月、WEB 開催

16) 深野華子 非結核性抗酸菌症に対する新規抗菌薬開発研究。第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会、2022 年 11 月、長崎・WEB ハイブリッド開催

17) 星野仁彦 MALDI-Biotyper Sirius の脂質プロファイリングを使用した抗酸菌鑑別の試み。第 53 回結核・非定型抗酸菌症治療研究会、2022 年 12 月、東京

18) Sakai Y, Lu X, Hoshino Y, Yoshiyama T, Yamasaki S. Identification of T celles responding to mycobacterial lipids. 第 51 回日本免疫学会学術集会、2022 年 12 月、熊本・WEB ハイブリッド開催

19) 山本健太郎、辻村祐佑、鳥越祥太、前田百美、深野華子、星野仁彦、阿戸学 非結核性抗酸菌症におけるヒト様病態を反映した動物モデルの構築と in vivo イメージングの応用。In Vivo イメージングフォーラム 2022、2022 年 12 月、東京

20) 樽川友美、岡本友紀、鈴木弘倫、福島篤仁、小飼貴彦、佐藤雄也、深野華子、星野仁彦 迅速発育抗酸菌によるカテーテル関連血流感染症の一例。第 34 回日本臨床微生物学会総会・学術大会、2023 年 2 月、横浜

21) 深野華子、山本健太郎、松本靖彦、星野仁彦 細胞内寄生抗酸菌を標的とする新たな抗菌薬スクリーニング手法開発研究。第 96 回日本細菌学会総会、2023 年 3 月、姫路

22) 藤原永年、中屋愼、綾田稔、深野華子、星野仁彦、前田伸司 魚類感染症を引き起こす抗酸菌の脂質生化学的特徴。第 96 回日本細菌学会総会、2023 年 3 月、姫路

23) 矢野大和、有川健太郎、西内由紀子、三澤可奈、西村知泰、大田篤、丸山史人、三木真理、阿戸学、長谷川直樹、木田博、南宮湖、北田清悟、岩本朋忠 肺 MAC

症の病型に関連する細菌側因子の GWAS による探索。第 96 回日本細菌学会総会、2023 年 3 月、姫路

24) 山崎智也、石川智史、田村敏生、塚本裕美子、Desak N、吉田豊、尾関百合子、西山晃史、立石善隆、松本壮吉　野生型結核菌抗原を用いた抗体検出による活動性結核の診断と発症予測法の検討。第 96 回日本細菌学会総会、2023 年 3 月、姫路

２７．総務部総務課図書室

図書室長（総務課長併任）松村　達司
*JJID*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 *Japanese Journal of Infectious Diseases*（*JJID*）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4年度収集件数(令和2年度発表分):924 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4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			103	140	243
	購入		78	4	82
		電子版	77	0	77
	交　換		7	3	10
	寄　贈		18	133	151
単行本			107	283	390
	購　入		26	27	53
		電子版	0	0	0
	寄　贈		81	256	337

文献相互貸借状況			供与	依頼	合計
総数			92	763	855
	三庁舎間		52	46	98
	外部機関総数		40	717	757
		協力機関	20	57	77
		国公立大学/機関	18	250	268
		私立大学/機関	2	410	412

[編集翻訳係]

編集翻訳係では、令和 4 年は *JJID* 第 75 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。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、次の通り委員の異動があった。令和 4 年 8 月末に竹田誠が、令和 5 年 3 月末に村松正道、濵口功が退官により委員を辞した。令和 4 年 4 月 1 日に神谷元（感染症疫学センター予防接種総括研究官）、12 月 1 日に梁明秀（ウイルス第三部長）が編集委員として加わった。

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・審査のサポート、また、J-STAGE 掲載の作業を行った。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 3.4 倍となり、令和 4 年の論文投稿状況は、海外からの投稿が 86%を占め、46 ヵ国に及んだ。

平成 11 年から平成 24 年までに *JJID* で出版された論文のうち、J-STAGE に未搭載となっている論文の搭載手続きを令和 2 年度から進めている。約 1,400 の未搭載論文の搭載作業を令和 6 年度までに終える予定で、令和 4 年度は 269 編の作業を行った。

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の総説が、3 号と 5 号にそれぞれ掲載された。

令和 4 年の *JJID* 第 75 巻の発行頁数（掲載論文数）は以下の通りである。

1 号/104 頁（19 編）、2 号/111（20）、3 号/111（18）、4 号/102（19）、5 号/106（16）、6 号/94（17）。

表. 令和4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	101 編	37 編	感染研からの投稿論文数 6 編（内受理 5 編）
海外	616 編	32 編	46 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す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 4 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 倍に増え、令和 3 年は約 1.5 倍、令和 4 年は約 1.2 倍となった。

２８．広報委員会

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，再任用職員ほか（佐藤裕徳，森　修一，藤本嗣人，井上　智，加納和彦，山本朋範，小林　望，前木孝洋）が委員会業務をおこなった．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 4 年度は令和 3 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，オンラインのサイエンスカフェ講演会をライブで開催した．戸山庁舎では，オンラインでの講演会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．　高校からの見学依頼対応
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 4 年 12 月 16 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高山郁代，鈴木康司が講師となり，ウイルスに関する講義とピペット実習及び鶏卵観察等を行った．現地において数名の研究職員と事務職員がサポート参加した．

2. 高校からの見学・研修依頼対応

9 月 29 日に戸山庁舎にて，静岡県立沼津東高等学校 1 年生の生徒 6 名を受け入れ，新型コロナウイルス感染症に関する質疑応答を行うとともに（鈴木　基），ワクチン開発に関する質疑応答を行った（高橋宜聖）．その後，ラボ見学を行った．10 月 20 日に弘学館高等学校より 1 年生の生徒 20 名が見学に訪れた．感染症概論（梅山　隆），エイズの話（原田恵嘉），医師のキャリアの多様性（新橋玲子，高橋健一郎），バイオセーフティー（三木祥治）に関する講話の後，BSL 実験室等を見学した．11 月 8 日に，群馬県立前橋高等学校の 1 年生を対象に，「感染症対策に関わる科学者へのキャリアパス」をテーマとして鈴木忠樹がオンライン講義を行った．その後，「未来の科学者に解決して欲しい研究課題の提案」と題して 6 班の生徒がそれぞれオンライン発表を行った．　11 月 11 日に，兵庫県立姫路東高等学校の 2 年生 7 名が戸山庁舎を訪問，感染研の役割や感染症に関する講話（梅山　隆，渡士幸一）を行うとともに，研究者のキャリア形成などについて質疑応答を行った．その後施設見学を行った．感染病理部が対応した．

3. オンラインによる一般公開（村山庁舎，実行委員長・小谷治）

「サイエンスカフェ」と題して一般公開オンライン企画を 7 月 30 日に開催した．テーマは，①バイオセーフティって何？（原田俊彦），②エンテロウイルスの複製（有田峰太郎），③くすりが効かない菌（薬剤耐性菌）ってなんだろう？（青木沙恵），④肺炎？風邪？新型？変異？いろんなコロナ（竹田　誠）であった．

4. オンラインによる一般公開（戸山庁舎，実行委員長・前木孝洋）

10 月 22 日（土）に戸山庁舎一般公開をオンラインで開催した．テーマは，(1) クイズ企画として，知って肝炎（村松正道），(2) パネル展示として①病原体の種類（阿戸　学ぶ），動物由来感染症（宇田晶彦，鈴木道雄，石嶋慧多，堀田明豊，永宗喜三郎，森嶋康之，黒田雄大，朴ウンシル），ハンセン病（阿戸　学），(3) サイエンスカフェとして，細胞について（山地俊之），講演が行われた．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2021年度に引き続き開催した．全体のテーマを「知らなかった，感染症のへぇー，そうだったんだ！」として，前期 5 回，後期 5 回のシラバスを組み，感染症を分かりやすく国民に伝える機会を設けた．事前登録した一般市民（約 1300 名）を対象に，全 10 回，オンライン（Zoom webinar）で開催した．多様な感染症について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．

市民公開講座　前期（2022 年 9 月 6 日～11 月 1 日）

① 感染症序論（脇田隆字）
② 狂犬病：怖くて謎めいたウイルス感染症の真実（井上智）
③ マラリア：コロナ禍で悪化する感染症（案浦　健）

④　新型コロナウイルス感染症と抗体（森山彩野）
⑤　口から感染する肝炎ウイルス（鈴木亮介）

市民公開講座　後期（2023 年 1 月 10 日～3 月 7 日）
① 動物と楽しく暮らすために知っておきたい動物由来感染症（前田　健）
② 感染症予防ワクチン開発における病理学者の役割（鈴木忠樹）
③ 感染症アウトブレイク対応：素早く見つけて，素早くたたく（福住宗久）
④ 意外に多い！？小児の腸管ウイルス感染症（高木弘隆）
⑤ 実は身近なウイルスの話：みんな感染しているヘルペスウイルス（峰　宗太郎）