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、水上拓郎が次世代生物学的製剤研究センター長に昇任した。7 月 4 日東良俊孝が感染症危機管理研究センター企画調整官に就任した。同日横田栄一感染症危機管理研究センター企画調整官が辞職された。令和 6 年 1 月 1 日、五十川正記がウイルス第二部長に昇任した。令和６年１月 31 日、神谷元感染症疫学センター予防接種総括研究官が、同年 3 月 31 日、黒田誠病原体ゲノム解析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ことが令和 4 年度に決定された。令和 5 年 6 月 7 日に国立健康危機管理機構法が制定され、その法的基盤が整備された。機構法では、感染症その他の疾患に関し、調査研究、医療の提供、国際協力、人材の養成等を行うとともに、国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある感染症の発生及びまん延時において疫学調査から臨床研究までを総合的に実施し科学的知見を提供できる体制の強化を図るため、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、国立健康危機管理研究機構を設立する、とされた。また、機構の設立は法律の公布から３年を超えない範囲で政令で定める日とされた。令和 5 年 12 月 22 日に国立健康危機管理研究機構設立機構準備会合（TOP 会合）において、新機構の組織体系の大枠を示す T-VISION が確定された。T-VISION において、新機構は世界トップレベルの感染症総合サイエンスセンターとして、感染症をはじめとする様々な疾患、健康危機に対応するための組織体系の強化が示された。このため新機構には理事長直轄の統括部門を設置し、有事の感染症危機管理のガバナンス

を強化するとされた。新機構の設置を目指し、さらに必要な作業を進める。

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。本施設で実施する業務内容や、安全対応訓練およびその検証結果、村山庁舎における地域との交流などに関して村山庁舎施設運営協議会で報告している。本年度は以下の 4 業務を実施した。1. 一類感染症に関する検査法の改良、2. 消毒剤のウイルス殺傷効果の検証、3. 特定一種病原体感染ヒト化マウスモデルの確立、4. 抗ウイルス薬の特定一種病原体に対する効果の検討。また、村山庁舎安全管理検証チームによる検証では、施設の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ている。その結果は、協議会において報告し、委員からの意見を伺った。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。

本年度も、新型コロナウイルス感染症においてオミクロン株およびその亜型ウイルスの流行が継続している。一方で、新たな病原性の高い変異株が出現していないこと、ワクチンの普及もあり重症化率が低下したこと、感染対策の社会経済活動への影響などが考慮されて、新型コロナウイルス感染症は、2023 年 5 月 8 日付で感染症法上の新型インフルエンザ等感染症（2 類相当）から 5 類感染症へ移行された。令和 2 年に流行が始まってから、様々な全所的対応をおこなった。今後は疫学調査分析、病原体およびウイルスゲノム解析、ワクチンの承認前検査・国家検定などへの対応を各担当部・センターにお願いする。

感染症対策には国際連携が重要である。国立感染症研究所と国際エイズワクチン推進構想間（IAVI）の感染症制御のための国際的な橋渡し研究を加速することを目的とした共同研究プログラムに関する覚書を締結した。新型コロナウイルス感染症流行以来オンライン会議が活用されるようになり、今年度も海外機関との会議などはほとんどオンライン開催となった。一方で海外機関からの訪問が再開し、WPRO 事務局長を初めとして多くの要人が感染研を訪問され、意見交換した。7 月 12 日-14 日には、米国ワシントン DC で厚生労働省、米国政府機関と日米ヘルスセキュリティ委員会が開催された。8 月 31 日-9 月 1 日に感染研と台湾 CDC による第 20 回日本-台湾感染症シンポジウムがハイブリッドで開催された。9 月 28 日にはシンガポール国立感染症センター（NCID）、国立国際医療研究センター（NCGM）と第 2 回合同シンポジウムをオンラインで開催した。また、12 月 4 日-6 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 17 回日中韓感染症フォーラムがハイブリッドで韓国 CDC にて開催された。

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。また WPRO での研修のため、令和 6 年 2 月 1 日より 2 年間の予定で感染症危機管理研究センター職員 1 名を派遣した。さらに、JICA の集団研修への協力として、「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」、ナイジェリア国国別研修「バイオセキュリティ・バイオセーフティ」、インドネシア国国別研修「感染症サーベイランス能力強化トレーニング」、ガーナ国国別研修「野口記念医学研究所安全・質管理向上プロジェクト」、「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 5 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として、本年度はインドネシア、コンゴ民主共和国、ブラジル、ガーナ、コロンビア共和国、ザンビアへ職員を派遣した。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。新型コロナウイルス感染症も 5 類に移行し、アウトリーチ活動の実施を再開した。12 月 19 日に、武蔵村山市立雷塚小学校出前授業を 6 年生を対象として実施した。また、令和 6 年 1 月 22 日に、村山学園小中一貫校出前授業を 6 年生を対象として実施した。高校等からの見学および研修対応では、4 件の高校、各 1 件の中学、大学、大学院の見学に対応した。また、例年実施している一般公開は、7 月 29 日に村山庁舎で開催し、10 月 28 日には戸山庁舎の一般公開をそれぞれ対面で開催した。多くの来場者があり大変好評であった。また昨年度に続き、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。村山庁舎では第 49 回感染研市民セミナーを市民対象に開催した。今後もアウトリーチ活動を推進する。

最後に感染研職員の実験室内での暴露による腸チフス感染事案があり 8 月 18 日に公表した。当該職員は回復し、また二次感染は確認されなかった。病原体等取扱安全監視委員会による調査結果等を踏まえバイオリスク管理委員会において再発防止策を策定し、所内でただちに実行した。本事案の調査結果および再発防止策について 9 月 29 日に公表した。国民の皆様にご心配をおかけしたことを深くお詫びするとともに、より安全な研究の実施に努めていく。

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。

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。

2023 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。核酸アナログのアビガンが治療薬として承認されたものの、他の作用機序をもつ治療薬の開発も必要と考えられる。これまでの研究で中和活性が高いウサギ由来抗 Gn 単クローン抗体 2 クローンにマウスモデルで治療効果が認められている。学術雑誌で公表されているヒト由来のものと比較したところ、同等あるいはそれ以上の治療効果がマウスモデルで観察された。［下島昌幸、河原円香、大石康平、吉河智城、黒須剛、海老原秀喜］

(2)オロプーシュウイルス検出のための real-time PCR 系の構築

節足動物媒介性の人獣共通感染症ウイルスであるオルソブニヤウイルスは世界各地で家畜や野生動物と蚊やその他の節足動物の間で広く維持され、多くのヒト感染例も報告されている。中でもオロプーシュウイルス（OROV） は中南米でデング熱に次いで頻発する新興感染症であり、キューバやブラジル、ペルーにおいて近年感染者数が急増している。そこで本研究では OROV の検査系構築を目的として、既に構築していた OROV 検出 qPCR について OROV と同じ Simbu 血清群のウイルスである Manzanilla virus（MANV）、 Akabane virus、 Aino virus、 Sathuperi virus との交差性を確認した。その結果 OROV と最も近縁である MANV にわずかな交差性が見られたため、OROV に特異的な配列をターゲットとした新たな qPCR 系を設計した。特異的 qPCR について検証した結果、MANV を始めとする同血清群のウイルス、また別血清群の Bunyamwera virus、 Jamestown Canyon virus について交差性を示すことが無く、且つ高感度の検出系を構築することが出来た。［河原円香、林昌宏、田島茂、西山祥子、海老原秀喜］

(3)ハンタウイルス人工合成系確立のための基礎研究

ハンタウイルスはヒトにおいて高い病原性を示し、また有効な治療法やワクチンが確立されていないことからその病原性解析は重要である。しかしながら、ハンタウイルスの病原性解析は決して進んでいるとは言い難く、その一番の理由としてハンタウイルスの人工合成系が確立していないことが挙げられる。そこでハンタウイルスの人工合成系の確立を目標とし、研究を行った。はじめに当研究室により開発された RCA-NGS 法（Misu M et al. Front Microbiol. 2023）によってハンタウイルスゲノムの全塩基配列の決定を試みた。その結果、Seoul virus では全セグメントのウイルスゲノム配列が末端まで完全に決定できたのに対し、Hantaan virus では M セグメントの末端領域が欠損しているウイルスが多く存在していることがわかった。このことから、いくつかのハンタウイルスでは培養細胞を用いて継代を繰り返すことでゲノムの末端領域が欠損したウイルスが生じる可能性があることが明らかとなった。次に各ウイルスゲノムやタンパク質を発現するプラスミドの作製を試みた。ハンタウイルスの L タンパク質はウイルスの転写および複製を担っているが、プラスミドによる過剰発現系を用いてもその発現量は極めて少なく、これがプラスミドを用いたハンタウイルスの人工合成系が機能しない原因の一つであると考えられている。異なるバックボーンのプラスミドを使用し、異なる領域に変異を導入した L タンパク質を発現させることで、L タンパク質の発現量を増加させる条件を決定した。作製したその他のウイルスタンパク質発現プラスミドおよびウイルスゲノム発現プラスミドを用いてハンタウイルス人工合成系を確立するための条件検討を行っていく。［大石康平、吉河智城、谷口怜、河原円香、黒須剛、下島昌幸、三井由美、海老原秀喜］

(4)単球系培養細胞を用いた抗 SFTSV 薬の NF-kappa-B 阻害薬ライブラリーのスクリーニング

SFTSV の症状の増悪には炎症性サイトカインが関与していることが示唆されている。炎症性サイトカインの発現に関わる NF-kappa-B の阻害薬である SC75741 は *in vitro* でウイルス増殖を抑制したため、免疫調整能とウイルス増殖抑制能の両方が期待されたが *in vivo* では治療効果は見られなかった。そこで、同様の効果を持ち *in vivo* でも効果のある薬剤を探索するため、約 480 の NF-kappa-B 経路に作用しうる化合物を単球系

の培養細胞を用いてスクリーニングした。その結果、約 20 以上の候補化合物が選定された。今後、これらの候補化合物について詳細な薬効評価を検討している。［北浦 慧、伊藤（高山）睦代、Alice Lau Ching Ching、仲山紀子、佐藤正明、海老原秀喜］

(5)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。リポジショントドラッグとしての効果が期待される結果であった。［小川基彦、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）］

(6)ヒト化マウスにおける SFTS ウイルスの病原性解析

SFTS 死亡患者ではマクロファージや B 細胞のウイルス感染が病態形成に関与する。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の免疫細胞をヒト由来の細胞に置換したヒト化マウスに SFTS ウイルスを感染させ、病原性を評価した。主にヒトリンパ球が生着する NOJ マウスではヒト B 細胞への SFTS ウイルス感染が再現できたものの、マウスは生残した。一方、ヒト細胞の生着率を高めた NOG-W41 マウスに SFTS ウイルス 4 株を感染させたところ、ヒト細胞を移植していない NOG-W41 マウスは 100%生残したのに対し、ヒト化マウスの生存率は 20-80%であった。また、ヒト細胞の生着性及びヒトミエロイド細胞への分化効率が高いヒト化 NOGW-EXL マウスも、SFTS ウイルス感染で全てのマウスが死亡したことから、マウス体内に生着しているヒト細胞が病態形成に関与していることが示唆された。［中山絵里、吉河智城、下島昌幸、林昌宏、海老原秀喜；飯田俊、逸見拓矢、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）］

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。これまでの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新規マウスモデルの作成を試みた。これまで用いていた臨床分離デングウイルス株は、骨髄系細胞のI型インターフェロンレセプター遺伝子だけがノックアウトされたマウスでは致死性を示さなかったが、馴化した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。新規モデルでも旧モデルでも腸管での血漿漏出が激しい。免疫反応も両モデルともに腸管で激しく起る。そこで感染マウス腸管を対象に新手法によるシングルセル解析を行った。［黒須剛、下島昌幸、吉河智城、大石康平、河原円香、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) エムポックスウイルス全ゲノム配列決定法の確立

Mpox はモンキーポックスウイルス（MPXV）によって引き起こされる感染症である。2022 年にはエンデミック地域を超えて世界的な発生が報告されたが、これまで把握されていなかったクレード IIb B.1 系統に属するウイルスが原因であった。更には 2024 年にはクレード Ib がヒトのコミュニティ内で維持されていることが確認された。これらの事実は MPXV の伝播動態、進化パター

ン、薬剤耐性の動向を理解するためにゲノムサーベイランスの必要性を強調している。MPXV は約 200 キロベースの二本鎖 DNA ゲノムを持ち、全ゲノム配列を決定するためには次世代シーケンシング（NGS）が使用される。また NGS でもサンプル内のウイルスゲノムを効率的に濃縮する方法が必要であり、主にハイブリダイゼーションキャプチャや PCR ベースの濃縮法が用いられるが、それぞれ利点と欠点がある。今回はこの課題を解決するために新たな濃縮法を開発した。この方法はヌクレアーゼを用いて不要な DNA を消化し、ウイルスエンベロープによって保護されたウイルスゲノムのみを精製する。その後 Phi29 ポリメラーゼによる全ゲノム増幅を行うと共に、read depth が低くなるウイルスゲノム両末端部分は、特定の PCR プライマーを用いて増幅している。この方法で得られたライブラリーDNA は、ウイルス由来のリードが約 90%に達し、高い read depth とコストパフォーマンスを実現できた。また特異的なプライマーの使用が最小限であるためゲノムの変異に対して感受性が低く、更には他のポックスウイルスにも容易に応用可能である。［吉河智城、河原円香、黒須剛、大石康平、下島昌幸、海老原秀喜；三須政康（奈良県立医科大学）］

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一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 R4 年度までに行なった。R5 年度では抗体全長の配列をプラスミド上で構築し、マウス IgG1 として発現させ、抗原への特異的な反応を確認した。［下島昌幸、河原円香、大石康平、吉河智城、黒須剛、海老原秀喜］

5.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)高効率な組換えエムポックスウイルス作製法の確立

エムポックスウイルス（MPXV）の病原性解析や創薬等に供するハイスループットスクリーニングシステムの構築に於いて組換えウイルス作製技術は不可欠である。しかし組換え MPXV 作製に関する既報は古典的な相同組換え法のみである。一般的に古典的な相同組換え法の効率は 0.1%程度であるため、最終的に組換えウイルスを得るまでの時間と労力のコストが高い。そこで本研究では遺伝子編集技術の一つである CRISPR/Cas9 システムを利用し、より高効率な組換え MPXV 作製法の確立を目指した。まず感染細胞から精製 MPXV ゲノムを調製し、これに Cas9-sgRNA 複合体を試験管内で反応させてゲノムを切断した。切断したゲノムと、導入する外来遺伝子を細胞にトランスフェクションし、ヘルパーウイルス感染、細胞培養を行い組換えウイルス作製を試みた。CRISPR/Cas9 システムを用いて MPXV ゲノムを試験管内で切断、その後細胞内で外来遺伝子とアセンブリーすることで組換え効率は 80%以上に達し、高効率な組換え MPXV 作製法が確立出来たことを確認した。［吉河智城、河原円香、黒須剛、大石康平、下島昌幸、海老原秀喜］

(2) MPOX ヒト化マウスモデルの開発

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マウスを用いて、MPOX マウスデルの開発を試みた。MPOX 患者では、顔面や四肢に発疹が認められる。ヒト化マウスに近年分離された MPOX ウイルス株を接種すると、患者で認められる皮疹に類似した皮膚病変が尾表面に出現し、病変部位でウイルス複製が起きていることを確認した。次に、遺伝子改変により、従来のヒト化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に MPOX ウイルスを感染させたところ、改良型ヒト化マウスは従来のヒト化マウスと比較して MPOX ウイルスへの感染感受性が高いことが分かった。MPOX 治療薬と承認されているテコビリマットを用いて、ヒト化マウスモデルの MPOX 治療薬評価系としての有用性を検証した。MPOX 感染後、体重減少を確認した時点でテコビリマットを連続 7 日間投与すると、皮膚病変の発症が抑制され、生存期間が延長した。これらの結果より、ヒト化マウスモデルは MPOX ウイルスの感染病態の解析を可能にするだけでなく、治療薬評価モデルとしても有用であることを示した。［中山絵里、

吉河智城、下島昌幸、海老原秀喜；峰宗太郎、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）］

(3) 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。MPXV 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 はウイルス遺伝子の塩基配列によって 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 をそれ以外の MPXV と識別する方法は、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 linage とそれ以外の MPXV を識別するための SNP（single nucleotide polymorphism）を特異的に検出できる real-time PCR 系を構築することを目的とした。昨年度までに、B.1 の SNP 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、さらに、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、ウイルスから抽出した DNA を用いて確認した。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。本年度は lineage A, A.2, A.3 の SNP を含む領域の DNA を人工合成し、lineage A, A.2, A.3 を識別するリアルタイム PCR 系の特異性を検証した結果、今回構築した real-time PCR 系を用いることで lineage A, A.2, A.3 を特異的に検出できることを確認した。［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) 日本脳炎ウイルス遺伝子型 IV 型 19Cx-Ba-83-Cv 株のリバースジェネティクス法の確立

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遺伝子型 IV 型による流行が発生した。IV 型は日本脳炎ウイルスの中で最も分離された株が少なく、さらにそれらの株を収集することも困難であることから、IV 型株間での性状比較解析は進んでいない。本研究では、昨年度に性状解析に使用した IV 株 19Cx-Ba-83-Cv 株をバックボーンとした IV 型株間キメラウイルスを作製して解析を進めるため、はじめに本株のリバースジェネティクス法の確立を試みた。ウイルスゲノムを 4 分割してクローニング用プラスミドにクローニングし、これらを鋳型に各断片を High fiderity PCR 法により増幅後、混合してさらに Joint PCR 法により全長 cDNA を得た。これを鋳型にウイルスゲノム RNA を *in vitro* 合成し、Vero 細胞にトランスフェクトした。培養上清に感染性ウイルスが確認され、その塩基配列を決定したところ、想定したウイルスが得られたことが確認された。同様の手法により、5'非翻訳領域から構造蛋白質 E までを別の最近の IV 型株 sw-22 株に置換したキメラウイルスも作製した。今後最も古い IV 型分離株とのキメラウイルスも作製し、性状比較解析を進める予定である。［田島茂、林昌宏、海老原秀喜］

(2) 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することに成功した。さらに、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。また、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。今年度はマウスに免疫してモノクローナル抗体を樹立するために必要な量の NS1 タンパク質を発現させ、精製することに成功した。［前木孝洋、田島茂、中山絵里、谷口怜、西山祥子、勝田奈穂子、 柴崎謙一、林昌宏、海老原秀喜］

(3)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。そこで本研究では JE 患者検体から分離された JEV の性状を明らかにすることを目的とした。

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、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。具体的には、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ること、22-01 株の培養細胞におけるプラーク形成能および増殖能は JEV/sw/Mie/41/2002 株（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株。以下、Mie/41 株）と同等であったこと、ICR マウスにおける病原性は Mie/41 株より高いということを明らかにした。今年度は、近交系のマウスである Balb/c、 C3H/He、 C57BL/6 を用いて 22-01 株と Mie/41 株の病原性を比較した結果、C57BL/6 に接種した場合に 22-01 株と Mie/41 株の病原性の差が最も大きい（22-01 株の方が Mie/41 株よりも病原性が高い）という結果を得た。［前木孝洋、田島茂、中山絵里、谷口怜、西山祥子、勝田奈穂子、 柴崎謙一、林昌宏、海老原秀喜］

2.クンジンウイルスに関する研究

(1) 組換えクンジンウイルスの *in vitro* での増殖性解析とマウス病原性解析

昨年我々は、クンジンウイルス OR393 株ラージプラーク亜株（LP 亜株：EF156/T332）のリバースジェネティクスを確立し、E 蛋白質上の変異（EF156S および ET332K）がウイルス性状に及ぼす影響について *in vitro* で解析を進めてきた。Vero 細胞におけるプラーク形態解析では、E332T の場合、E156S は E156F よりもプラークが大きくなるものの、E332K であるとこれがドミナントに作用し E156S、E156F 両方とも同様にプラークが小さくなることが判明した。培養細胞における増殖能を調べたところ、LP 株がやや低い傾向を示したが、スモールプラーク亜株（SP 亜株：ES156/K332）、EF156S および ET332K 変異株はほぼ同等であった。次にマウスにおける病原性を調べた。神経毒性は調べた 4 株（LP 亜株、SP 亜株、EF156S および ET332K 変異株）で大きな違いは観察されなかった。一方、神経浸潤毒性は EF156S 株が有意に強く、次いで SP 亜株、ET332K 株の順に強かった。これより、E156 がセリンだとクンジンウイルスの病原性が高いことが明らかとなった。E156 は E154 への糖鎖付加にかかわる部位であることがわかっている。変異体の E 蛋白質の糖鎖付加を調べたところ、SP 亜株と EF156S 株は糖鎖付加が確認されたが、LP 亜株では付加は見られなかった。一方、ET332K 株では一部付加された E 蛋白質も観察された。ET332K 株を Vero 細胞で継代し塩基配列

を調べると、3 継代ほどで E156F から E156S へ完全に変化していた。このことより、E332K 型のウイルスでは、低病原性の E156F から高病原性の E156S に容易に変化しやすいことが示唆された。［田島茂、林昌宏、海老原秀喜］

(2) キャサヌル森林病ウイルスおよびオムスク出血熱ウイルスの遺伝子検査法の整備

ダニ媒介性フラビウイルス感染症であるキャサヌル森林病およびオムスク出血熱は、それぞれ三種病原体であるキャサヌル森林病ウイルス（KFDV）およびオムスク出血熱ウイルス（OHFV）により引き起こされる。本研究では、これらの病原体を特異的かつ高感度に検出する遺伝子検出系（TaqMan 法）の整備を進めた。過去の文献を参考にして、遺伝子増幅用プライマーおよびプローブを合成した。さらに、増幅領域を含むゲノム cDNA を合成し、これを鋳型にして陽性コントロール RNA を *in vitro* 合成した。陽性コントロール RNA を用いて TaqMan 法の検出感度を検証したところ、ともに反応系あたり 5 コピー程度のゲノム RNA が検出され、十分な感度が保持されていることを確認できた。［田島茂、前木孝洋、谷口怜、中山絵里、西山祥子、柴崎謙一、勝田奈穂子、林昌宏、海老原秀喜］

3.ウスツウイルスに関する研究

(1) ウスツウイルス感染症動物モデルの検討

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。その後、USUV はヨーロッパでも確認されており、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た。また、基礎疾患のない成人からも USUV 感染による髄膜脳炎や顔面麻痺が報告された。このように、近年、ヨーロッパにおいて USUV 感染症が問題となっている。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、日本における USUV の侵入に備え、USUV の病原発現機序の解明、診断法の確立を目標に研究をおこなった。アフリカ2型の遺伝子型に属する UVE/USUV/1959/ZA/SAAR-1776 （SAAR-1776）株、及び、ヨーロッパ2型の遺伝子型に属する Usutu virus/Slovenia/Ko208/2018 （Ko208/2018）株を実験に用いた。USUV 感染症のマウスモデルを作製するために、USUV に感受性があると報告されている Swiss mouse の血統である ICR マウスに USUV を腹腔内接種し、その病原性を解析した。その結果、SAAR-1776 感染マウスでは死亡個体が認められなかったのに対し、Ko208/2018 株感染マウスの 25%が神経症状を示し死亡した。また、マウスに順化した USUV を作製するために、Ko208/2018 株を ICR マウスにて連続継代したところ、3継代目に 80%のマウスが死亡した。その死亡個体を解析したところ、ほとんどは腸閉塞を呈していた。更に、腸閉塞を呈したマウスの全身臓器をデジタル PCR にて解析したところ、脳、結腸、盲腸から USUV 遺伝子を検出した。このことより、ICR マウスを用いて USUV のマウスモデルを確立した。更に、診断系として、USUV 感染マウスの血清を用いた USUV 検出免疫蛍光アッセイと USUV 特異的プライマープローブを用いたリアルタイム PCR 系を作出した。［西山祥子、林昌宏、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.ヨコセウイルスに関する研究

(1) ヨコセウイルス subgenomic RNA の同定

昨年度までに、ベクター不明フラビウイルスであるヨコセ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ことや、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可能性を示してきた。今年度は、フラビウイルスの増殖性や病原性に関与すると考えられている subgenomic RNA（sfRNA）を、ヨコセウイルスで同定することを試みた。ヨコセウイルス感染 Vero 細胞および通常よりも高温（36℃）で培養・感染させた c6/36 細胞より全 RNA を抽出後、ヨコセウイルス 3‘末端リバースプライマーを用いて cDNA を合成し、これについて 5’RACE 法により 5‘末端の塩基配列を決定した。今回は 10455 番目および 10516 番目を末端とする 2 種類の sfRNA が存在することが示唆された。また、これらの sfRNA は、細胞によって量比が異なる可能性も示唆された。今後詳細

な解析を進める予定である。［田島茂、林昌宏、海老原秀喜］

III. 神経系ウイルスに関する研究

1.狂犬病ウイルスに関する研究

(1) 狂犬病ワクチン力価試験法の代替法の検討

狂犬病ワクチンの安全性を確認する不活化試験では、哺乳マウスを用いているが、動物愛護の観点より代替法への変更が望まれている。そこで、培養細胞を用いた *in vitro* 試験法を開発し、現行法との比較を行った。ワクチン原液に段階希釈したウイルスを加え、各ドーズを哺乳マウス 30 匹以上に接種して 21 日間の観察を行った。同サンプルを 75cm2 の N2a 細胞に接種し、3 日後に培養上清を 96well の N2a 細胞に接種した。2 日後に細胞を固定して、ウイルス抗原を ELISA 法により検出した。両方法の検出感度を比較したところ、*in vitro* 試験法の感度が現行法より約 5 倍高感度であることが分かった。［伊藤（高山）睦代、河原円香、佐藤正明、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。本年度では新規患者 144 名のうち 45 名が JCV 陽性を呈し、PML と診断された。また、約 20 施設の医療機関等の専門家とともに PML 疑い患者の症例登録研究を継続し、新規対象者 136 名の情報を解析した。近年では基礎疾患の治療に関連する医原性の 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に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、6 施設の医療機関の臨床医と共同で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特徴的な症例等を解析し、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) Jamestown Canyon ウイルス（JtCV）のマウスモデルの開発

Jamestown Canyon ウイルス（JtCV）は主に北米で蚊により媒介され、ヒトに熱性疾患を起こす。JtCV を標的臓器であるマウス脳内に直接接種した場合には致死的感染を起こすが、本モデルは薬剤評価や病態解析には不向きである。そこで、末梢感染マウスモデルを確立するため、I 型インターフェロンレセプターノックアウト（IFNRKO）マウスに JtCV を皮下、筋肉内及び皮内接種した。その結果、マウスは神経症状を示し、100%死亡した。さらに、マウスの体内では早期のウイルス血症とその後の脳でのウイルスの増殖が確認され、本モデルの薬剤評価および病態解析における有用性が示唆された。［Alice Lau Ching Ching、伊藤（高山）睦代、仲山紀子、北浦慧、海老原秀喜］

(2) マウスモデルを用いた JtCV の抗ウイルス薬評価に関する研究

我々が開発した JtCV の IFNRKO マウスモデルを用いて、広範な RNA ウイルスに効果のある Favipiravir を評価した。IFNRKO マウスに JtCV を接種し、接種後 0-6 日または 4-10 日に薬剤を経口投与した。その結果、4-10 日では効果がなく、0-6 日投与群では 90%のマウスが生残した。0-6 日投与群の各臓器のウイルス量を測定したところ、投与群では非投与群で見られた早期のウイルス血症の抑制と脳および脾臓でのウイルス増殖の有意な減少がみられた。神経侵襲性ウイルスの治療においては、薬剤の早期投与が重要であることが示唆された。［Alice Lau Ching Ching、伊藤（高山）睦代、仲山紀子、北浦慧、海老原秀喜］

(3) チャンディプラウイルスのハムスターモデルの作出

チャンディプラウイルス（CHPV）はサシチョウバエにより媒介され、インドで小児の致死的脳炎を引き起こしている。CHPV は成熟マウスに病原性を示さず、有用な動物モデルが必要とされている。我々は免疫不全（SCID）マウスモデルが薬剤評価に有用であることを報告したが、本モデルは病態評価には適していなかった。そこで、正常免疫を持つハムスターモデルについて検討した。ハムスターに CHPV を接種すると、散発的に致死性がみられたため、脳乳剤を用いた継代順化を試みたところ、継代数毎にハムスターの致死率が増加した。今後、単離したウイルスの病原性を比較解析していく。［北浦慧、伊藤（高山）睦代、Alice Lau Ching Ching、仲山紀子、海老原秀喜］

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

チャンディプラウイルス（CHPV）に対して効果を示す薬剤の探索を目的として、FDA 承認薬のライブラリを用いたスクリーニングを行った。細胞生存率・ウイルス増殖抑制効果（1 次・2 次スクリーニング）で 4 つの抗 CHPV 薬の候補が選択された。さらに IC_{90} が報告されている最大血中濃度の範囲内に収まっている 2 つの候補薬を最終的に選定した。これらの薬剤相互作用の解析でシナジー効果があることが示唆された。さらにその他の RNA ウイルスや培養細胞でも同様の抗ウイルス効果やシナジー効果が得られるか検証に取り組んでいる。［北浦慧、伊藤（高山）睦代、Alice Lau Ching Ching、仲山紀子、海老原秀喜］

(5) La Crosse Virus（LACV）の感染阻害物質についての研究

LACV は脳炎を引き起こすオルソブニヤウイルスであり、蚊によって伝播する。日本での報告はないが輸入感染症としての対策が必要である。本研究では、哺乳類細胞の膜上に存在する糖鎖修飾タンパク質である HSPG および抗ウイルス効果が多く報告されている乳成分のウシラクトフェリン（bLf）に着目した。bLf とヘパラン硫酸プロテオグリカン（HSPG）アナログであるヘパリンをそれぞれ LACV に感作させ、Vero 細胞に接種したところ、bLf、ヘパリンともに濃度依存的にプラーク数の減少が観察された。HSPG の糖鎖を分解するヘパリナーゼ I 溶液処理した Vero 細胞への LACV 接種においても同様に濃度依存的なプラーク数の減少が観察された。これらのことから HSPG は LACV の細胞侵入の接着因子であることが示された。また bLf が *in vitro* で抗 LACV 効果を示すことが分かった。［佐藤正明、伊藤（高山）睦代、海老原秀喜］

IV. ヘルペスウイルスに関する研究

1.単純ヘルペスウイルスに関する研究

(1) 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

ヒト iPS 細胞由来運動神経細胞の軸索伸長培養に微小流路を用いることで、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（Kawada et al., Stem Cell Rep 2017）。当該オルガノイドは、 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し、RNA-seq 解析することで軸索内で高発現している mRNA を特定することができる（Akiyama et al., EBioMedicine 2019）。本研究では、 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。R5 年度はヒト iPS 細胞由来感覚神経オルガノイドの培養条件を最適化し、2 ヶ月の長期に渡って培養可能であることを確認した。また、オルガノイド表面にカプサイシン受容体である TRPV1 が発現していること、TRPV1 がカプサイシン刺激により細胞内に Ca2+を取り込む機能を有していることを確認し、これらの成果を取りまとめ論文化して投稿した。R6 年度はオルガノイドのヘルペスウイルス感染実験を実施する。［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。前年度は、6 匹のヒト化マウスを用いて実験を行い、持続感染が成立していることを確認した。本年度は、更に別のヒト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の再現性、血液塗沫を用いた IFA による HCMV 抗原の検出及び HCMV の再活性化を促すことが知られている免疫抑制剤である predonisolone 投与による影響を解析した。6 匹中 1 匹のマウスの接種前血液から HCMVDNA が検出されたため、移植されたヒト幹細胞は既に 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。前年度と同様に、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。6 匹中 4 匹の血液中において、継時的な HCMV DNA コピー数の変動が検出され、持続感染していることが再度確認された。血液塗沫による HCMV 抗原 pp65 の検出では、明らかな蛍光が確認され、血液塗沫により HCMV 抗原の検出が可能であった。また、DNA 検出と同様に、採血のタイミングにより検出される時とされない時があった。一方で、predonisolone 投与では、投与後マウスの体重減少が観察されたが、HCMVDNA の明らかな増加などは認められなかった。今後、免疫抑制剤等の薬剤投与前後におけるウイルス動態の詳細な解析と共に薬剤投与条件の検討が必要と考えられた。［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 年に中国、更に 2022 年に香港において初めて B ウイルス病患者が報告された。特に、香港の症例は初めての野外サルからの咬傷によるものであった。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。前年度は、中和抗体価の測定及び real-time PCR による遺伝子検出による千葉県に定着している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。本年度は、日本全国の様々な地域のニホンザルから口腔及ぶ膣スワブを採取し、BV DNA の検出及びウイルス分離を試みた。サンプルは全国 1 府 10 県より、ニホンザル 188 頭（野生 122 頭、動物公園 6 頭）及び動物公園のアカゲザル 15 頭から採取された。ニホンザル及びアカゲザルともに、ウイルスは分離されなかった。Real-time PCR による BV DNA 検出の結果、陽性率は野生のニホンザル:12.5%、動物公園のニホンザル:検出されず、及び動物公園のアカゲザル:検出されず、であった。日本に生息している野生の健常なニホンザルも BV を排出していることが明らかとなった。［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。 しかし、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 ウイルスのチミジンキナーゼ(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 (HSV-1_hBVTK)を作製した。HSV-1_hBVTK をアシクロビルあるいは、ガンシクロビル存在可で *in vitro* で培養し、得られた薬剤耐性 HSV-1_hBVTK の塩基配列を解析した。B ウイルス TK 遺伝子に変異が認められなかったことから、B ウイルス TK には薬剤耐性に関わる変異が生じにくいと考えられた。今後、HSV-1_hBVTK の B ウイルス TK 挿入部位に B ウイルス TK の代わりに水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)TK あるいは、HSV-1 TK を組み込んだ HSV-1(それぞれ HSV-1_VZVTK あるいは、HSV-1_HSV-1TK)を用いて、 ガンシクロビル存在可で培養して耐性ウイルスを作出し、それぞれの TK が GCV 耐性獲得にどのように関与するか解析予定である。[Phu Hoang Anh Nguyen、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;西條政幸(札幌市)]

(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を行ってきた。令和 5 年度は得られたモノクローナル抗体の性状解析を行った。抗 B ウイルス gD モノクローナル抗体の一つは、間接蛍光抗体法(IFA)、ウェスタンブロッティング、ELISA で gD 抗原を認識し、B ウイルスと遺伝子構造、抗原性が似ている近縁の HSV-1、HSV-2 には反応せず、B ウイルス特異的抗体であることが分かった。このハイブリドーマを大量培養し抗体の精製を行った。今後はさらに、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。そこで本研究では、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し、不明な点の多い B ウイルスの細胞侵入経路についての検討を行うことを目的とした。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 VSV Δ G-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 B ウイルス糖タンパク質 gD 依存的でその受容体 Nectin-1 が必須であった。また、レポーター遺伝子を持つ BV/VSV シュードタイプを用いた簡便な B ウイルス中和抗体測定法を確立した。また、この BV/VSV シュードタイプの Vero 細胞への感染は細胞膜との直接融合によるもので、ウイルスの細胞向性や細胞侵入機構の解析に有用であることが分かった。[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)は広く蔓延しているヒト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 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は補因子機能を欠きドミナントネガティブ(DN)活性を持つことを報告した。そして DN 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 DN 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 の蛋白修飾機能を解析している。[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。2023 年度は、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、評価し、情報提供した。[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4年度に引き続き行った。[安藤秀二、邱永晋;川端寛樹(細菌第一部);今内覚(北海道大学);山藤栄一郎(福井県立医科大学、北福島医療センター);高野愛(山口大学);林哲也(九州大学);有吉紅也、好井健太朗(長崎大学)]

2.リケッチア症の基礎的研究

(1) 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。弱毒株でプレ免疫を行なった後、強毒株に感染させると 100%のマウスが生残することがわかった。その際に、重要な役割を果たしているサイトカインなどを明らかにすることで、致死的な感染から救命されるメカニズムの解明を行っている。[小川基彦、橋本ゆき、福田明子、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。また、我々は、ツツガムシが、病原性を持つ可能性がある新規のリケッチアなど様々な共生細菌を持つことを発見しており、今後、つつが虫病リケッチアや共生細菌の種類と、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）］

3.マダニとダニ媒介性病原体との相互作用に関する研究

ダニ媒介性感染症の研究を進める上で、病原体のマダニにおける感染について詳細に解明することは極めて重要である。そこで、フタトゲチマダニの臓器を抽出し培養する系（organ culture）を確立し、重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSV）を感染させたところ、継時的に指数関数的なウイルスの増殖が観察された。他のダニ媒介性ウイルスやリケッチアについても検討を行っている。

また、種の異なる複数のマダニ由来の培養細胞の培養系を確立し、ダニ媒介性ウイルスおよびリケッチアの感染感受性について解析を行い、病原体のマダニに対する宿主特異性についての解明を進めている。［小川基彦、福田明子、海老原秀喜；深澤征義（細胞化学部）］

VI. 新型コロナウイルスに関する研究

1.複数価の SARS-CoV-2 の遺伝子を発現する組換え LC16m8 の最適化

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。組換え m8 の有効性を更に高めるべく複数価の SARS-CoV-2 の遺伝子を発現する組換え m8 の作出を試みたが、複数価の遺伝子を発現する組換え m8 は培養細胞でのウイルスの増殖が悪くなり、また回収したウイルス液中のウイルス力価も低くなることが判った。そこで増殖効率を下げずに複数価の SARS-CoV-2 の遺伝子を発現する組換え m8 を作出する方法を検討した。ワクシニアウイルスの遺伝子発現はウイルス自身のプロモーター配列に依るが、そのプロモーター配列の強度には違いがある。そこで適切な強度のプロモーター配列を組み合わせることで増殖効率を下げずに複数価の SARS-CoV-2 の遺伝子を発現する組換え m8 を作出する事に成功した。今後は作出した組換え m8 のワクチン効果を検討する予定である。［吉河智城、三須政康、黒須剛、河原円香、大石康平、下島昌幸、海老原秀喜；西條政幸（札幌市）］

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。1mM の TF3 により 10 分間処理すると、武漢株と Omicron 株の感染性が唾液中で、それぞれ約 0.05% と 3% に減少した。［小川基彦、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）；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

新興・再興感染症データバンク事業ナショナルレポジトリ（REBIND）で採取された COVID-19 患者検体の残余検体を利活用申請により入手し、従来の VeroE6/TMPRSS2 細胞を用いたウイルス分離とヒト ACE2 過剰発現 Vero 細胞（VeroE6-TMPRSS2-huACE2）を用いたウイルス分離の比較を行った。空港検疫所等で採取された検体についても同様の解析を行った。その結果、VeroE6-TMPRSS2-huACE2 で分離効率が高くなることが確認された。SARS-CoV-2 のゲノム解析から VeroE6-TMPRSS2-huACE2 で分離された

ウイルスに特異的な変異は確認されなかった。分離試験における VeroE6-TMPRSS2-huACE2 の有用性が確認された。水疱性口内炎ウイルス（VSV）シュードウイルスを用いた感染性の解析から、従来株およびオミクロン等各種変異株は VeroE6-TMPRSS2-huACE2 への感染性が VeroE6/TMPRSS2 よりも高いことが示された。［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；感染病理部］

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

これまで多くの SARS-CoV-2 国内で流行してきたが、流行初期から約 3 年の間に変遷したウイルス株の免疫学的回避の動態が明らかにするため、代表的な国内流行ウイルス株のパネル作成を進めた。2020 年（ワクチン導入前）、デルタ期（5波 R3.7.1-R3.9.30）、BA1/2 期（6波 R4.1.1-R4.3.31）、BA2-5 期（7波 R4.7.1-R4.9.30）、BA5 以降（8波）の 5 期に分け、新興・再興感染症データバンク事業ナショナルレポジトリ（REBIND）で登録されたウイルスゲノム情報からそれぞれの流行期における国内代表株を選定した。REBIND の利活用により、それらのウイルスを取得した。国内の新型コロナワクチン接種者、既感染者等から採取された血清を用いて、それぞれのウイルスに対する中和抗体応答を解析した。ワクチン+オミクロン感染で誘導される中和抗体価は二価ワクチンで誘導される中和抗体価よりも有意に高く、ウイルス感染とワクチンでは作られる抗体の質が異なることが示唆された。しかし、いずれも XBB 系統に対しては中和抗体価が低い傾向であった。［木下一美、山田壮一、福士秀悦、原田志津子、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］

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ベクターワクチンシステムの開発を最終目標とし、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組換え水疱性口内炎ウイルス（VSV）ベクター系を構築することとした。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 の武漢株、BA2 株、XBB1.5 株スパイク蛋白質（S）上の受容体結合部位（RBD）を置換し、両蛋白質が発現する組換え VSV（rVSV）を得た。同時に各株の S 蛋白質を発現する組換え VSV も抗原性の比較として作製した。各ウイルスの細胞増殖効率を比較すると、EBOVGP 配列を持つ rVSV は SARS-CoV-2 の S のみを持つ rVSV では増殖能を示さない BHK-21 細胞において増殖能力を獲得していた。一方細胞種によって同じ rVSV 間で増殖力価に差異が生じたため、一定の基準による定量方法として VSV 上に存在する N 蛋白質をターゲットとした定量 PCR 法を構築した。［河原円香、福士秀悦、吉河智城、大石康平、黒須剛、下島昌幸、海老原秀喜］

VII. アルファウイルスに関する研究

1.国立感染症研究所に保存されていた東部ウマ脳炎ウイルスの性状解析

東部ウマ脳炎（EEE）は、東部ウマ脳炎ウイルス（EEEV）が原因で生じる蚊媒介性の中枢神経感染症であり、発症した場合の致死率は高く、予後が不良の感染症である。流行地域は新大陸であり、米国では東海岸を中心に流行が確認されている。EEEV は自然界ではスズメ目のトリとハボシカ属（Culiseta）のカあるいはイエカ属（Culex）のカの間で感染環を維持している。近年の国際化、国外からの旅客者の増加により EEE が輸入感染症として国内に持ち込まれる可能性は高く、またその高い致死率等から EEEV がバイオテロリズムに用いられる可能性も高い。そのため公衆衛生上の重要性が高まっている。しかしながら、本邦における EEEV を対象とした研究は皆無であり、我々は EEEV の基本的な性状も持ち合わせていない。

そこで本研究では国立感染症研究所に保存されていた EEEV Ten Broeck/1933 株の性状解析を各種培養細胞及び動物モデルを用いて行った。EEEV Ten Broeck/1933 を Vero9013、Vero E6、A549、HuH7、

HeLa 229W 細胞に moi=0.001 で感染、増殖曲線を作成した。その結果、Vero9013、Vero E6、HuH7 細胞では非常に効率よく増殖、感染 24 時間後にはいずれの細胞株においても 108 PFU/ml 以上のウイルスが感染細胞上清に確認された。それに対し A549 細胞、HeLa 229W 細胞での増殖効率は悪く、感染 24 時間後の培養上清のウイルス量はそれぞれ 約 106 PFU/ml, 105 PFU/ml 程度であった。

EEEV Ten Broeck/1933 を Syrian ハムスター、ddY マウス、BALB/c マウスにフットパッド感染、経鼻感染させた。発症動物はいずれも神経症状を示し、感受性が最も高い感染動物、感染経路は、Syrian ハムスターにおけるフットパッド感染であった。発症までの期間ではハムスター、マウスいずれの場合においても、経鼻感染が最も短く、感染後 3 日目で発症した。今後 EEEV のモデル動物における感染動態解析、発症機序の解明が求められる。［谷口怜、前木孝洋、中山絵里、西山祥子、勝田奈穂子、柴崎謙一、田島茂、林昌宏、海老原秀喜］

2.ベネズエラウマ脳炎ウイルスに関する研究

ベネズエラウマ脳炎（VEE）は、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（VEEV）が原因で生じる蚊媒介性の中枢神経感染症であり、中南米を中心に流行が確認されている。VEEV は自然界では齧歯類等の小型哺乳類、鳥類とカの間で感染環を維持している。近年の国際化、国外からの旅客者の増加により VEE が輸入感染症として国内に持ち込まれる可能性は高まっている。また VEEV は、少量のウイルスでも感染が成立する。冷戦下、生物兵器として整備された過去もあり、公衆衛生上、バイオリスク上の重要性が高い。しかしながら、本邦における VEEV を対象とした研究は皆無であり、国立感染症研究所にある VEEV はワクチン株である TC-83 株のみである。

本研究では有事に VEEV の動物モデルを用いた評価が可能になることを目指して、VEEV の強毒株の一つである VEEV 69Z1 株の遺伝子操作系の作出を試みた。VEEV 69Z1 株の遺伝子全長をクローニング、その 5’末端側に T7 プロモーターを配し、*in vitro* RNA 合成を行い、Vero 細胞に RNA トランスフェクションを行った。その結果、トランスフェクション 2 日後から明瞭な細胞変性効果が確認され、培養上清に感染性ウイルスが確認された。今後、VEEV の性状解析、動物モデルの確立を行う予定である。［谷口怜、前木孝洋、中山絵里、西山祥子、勝田奈穂子、柴崎謙一、田島茂、林昌宏、海老原秀喜］

VIII. その他のアルボウイルスに関する研究

1.オズウイルスに関する研究

(1) オズウイルス感染症の血清学的実験室診断法の確立

オズウイルスはオルソミクソウイルス科トゴトウイルス属に分類される 6 分節の RNA をゲノムとしてもつエンベロープウイルスで、2018 年に愛媛県においてタカサゴキララマダニから初めて分離された。2022 年はヒトにおいて初めて、発熱・倦怠感等を主訴とし、心筋炎により亡くなられたオズウイルス感染症患者が発生した。そこでオズウイルスに対する血清学的実験室診断法を確立し、本症例に対する実験室診断を行った。保管されていた血清に対して蛍光抗体法を実施し、急性期血清および入院 21 日後のペア血清において IgM 抗体および IgG 抗体の特異的上昇を観察した。また、vero 細胞を用いた 50%プラーク減少法により抗オズウイルス特異的中和抗体価の上昇を確認した。さらに急性期血清よりアフリカミドリザル腎細胞由来 vero 細胞およびヒト肝細胞由来 huh-7 細胞を用いてオズウイルスをそれぞれ分離し、分離株を樹立した。以上によりオズウイルスの血清学的実験室診断法を確立すると共に本症例の確定診断を実施した。［林昌宏、福士秀悦、吉河智城、田島茂、中山絵里、西山祥子、海老原秀喜］

(2) オズウイルスのげっ歯類モデルの開発

オズウイルス（OZV）はマダニより分離され、2023 年に心筋炎を原因としたヒトの死亡例が報告された。そこで、病原性や抗ウイルス薬の評価を行うためのマウスモデルの開発を行った。I 型インターフェロン受容体ノックアウトマウス（IFNRKO）、I 及び II 型 IFN 受容体ノックアウトマウス（AG129）、ヒト化又は非ヒト化 SCID マウス（NOG-W41-EXL）に OZV を接種した。IFNRKO マウスでは一過性の軽微な体重減少がみられた一方、AG129 は全ての個体が安楽殺基準に達した。NOG-W41-EXL はヒト化・非ヒト化に関わらず無症状であった。OZV のマ

ウスにおける病原性において、IFN による抗ウイルス応答が重要であることが示唆された。[伊藤(高山)睦代、Alice Lau Ching Ching、仲山紀子、北浦慧、佐藤正明、林昌宏、福士秀悦、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)]

レファレンス業務

I. 行政検査

1.SFTSの行政検査

2件のSFTSに関する行政検査を実施した。[下島昌幸、河原円香、大石康平、吉河智城、黒須剛、海老原秀喜]

2.エムポックスの行政検査

7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、河原円香、大石康平、吉河智城、黒須剛、海老原秀喜]

3.黄熱ワクチンに対する行政検査

黄熱ワクチン行政検査の標準作業手順書を整備した。2023年度は2ロットの黄熱ワクチンの行政検定を実施し、「適」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]

4.日本脳炎、ダニ媒介脳炎、ウエストナイル熱、オズウイルス感染症、デング熱、ジカウイルス病およびチクングニア熱に対する行政検査

日本脳炎、ダニ媒介脳炎、ウエストナイル熱、オズウイルス感染症、デングウイルス、ジカウイルス病およびチクングニア熱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]

5.リケッチア感染症の行政検査

39件のリケッチア症疑いに関する行政検査を実施した。陽性は、つつが虫病6例、日本紅斑熱(紅斑熱群リケッチア症含)4例であった。

つつが虫病陽性の1例は死亡症例であり、発症から9日後に医療機関を受診、その翌日に死亡している。また、日本紅斑熱陽性の1例は、山形県での最初の症例であり、感染地域が年々拡大している日本紅斑熱のさらに北方の拡大を示す症例となった。[小川基彦、橋本ゆき、福田明子、邱永晋、篠塚千恵子、海老原秀喜]

6.クラミジア感染症の行政検査

4件のオウム病疑いに関する行政検査を実施した。陽性は、2例であった。[小川基彦、橋本ゆき、福田明子、邱永晋、篠塚千恵子、海老原秀喜]

7.Q熱の行政検査

17件のQ熱疑いに関する行政検査を実施した。急性感染が疑われたのは4例であり、全て国内の同一の牧場における発生であった。抗体陽転した4例のうち3例は無症状であり、わが国のQ熱の実態を解明する上での貴重な症例の蓄積となった。[小川基彦、橋本ゆき、福田明子、邱永晋、篠塚千恵子、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:5件。[下島昌幸、河原円香、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用陽性コントロール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(神奈川県、沖縄県、愛知県、高知県、青森県、鹿児島市、浜松市、金沢市、横浜市)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。本陽性コントロールをアルボウイルスレファレンスセンターの各地方衛生研究所（宮城県、東京都、名古屋市、三重県、大阪府、兵庫県、広島県、熊本県）に配布し各レファレンスセンターにおいて評価を行った。［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（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 2検体、VZV 5検体及びHCMV 23検体の検査を行った。［福士秀悦、山田壮一、津田美穂子、福井良子、海老原秀喜］

5.リケッチアおよびクラミジアの検査に関する標準抗原やコントロール DNA の分与

地方衛生研究所などに、血清診断用標準抗原やPCR用の陽性コントロールDNAの分与を行った。 当研究室で精度管理された抗原およびDNAを分与することで、地方衛生研究所おける検査精度の向上と標準化を目指した。［小川基彦、橋本ゆき、福田明子、邱永晋、篠塚千恵子、海老原秀喜］

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、コクシエラ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、および行政検査以外の依頼検査を行い、熱性不明疾患ならびにマダニのヒト刺咬症例のこれらの症例との関連を検討した。［小川基彦、橋本ゆき、福田明子、海老原秀喜］

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

2023年度は2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、河原円香、大石康平、吉河智城、黒須剛、三井由美、海老原秀喜］

2.日本脳炎不活化ワクチンの国家検定

2023年度は18ロットの日本脳炎ワクチンの国家検定を実施し、18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（高山）睦代、中道一生、林昌宏、海老原秀喜］

3.乾燥細胞培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定

2023年度は2ロットの国家検定を実施し、両ロットとも合格と判定した。［伊藤（高山）睦代、佐藤正明、林昌宏、北浦慧、Alice Lau Ching Ching、仲山紀子、海老原秀喜］

4.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18ロットを実施し、全ロットとも合格と判定した。［原田志津子、山田壮一、福士秀悦、福井良子、木下一美、海老原秀喜］

5.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23ロットを検定し、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］

6.ダニ媒介脳炎ワクチンの事前承認前検査

ファイザー社の依頼により、ダニ媒介脳炎ワクチンの承認前検査に先立ち、試験方法を検討・評価（事前承認前検査）するため、ダニ媒介脳炎ワクチンの最終バルクを用いて力価試験を実施した。ヨーロッパ薬局方を参考資料として標準手順書に記載された試験手法に従い免疫法変量法により実施したところ規格値を満たしたことから標準手順書に記載されている試験方法は、適切に実施されていると判断した。［田島茂、西山祥子、谷口怜、前木孝洋、中山絵里、柴崎謙一、勝田奈穂子、伊藤（高山）睦代、Alice Lau Ching Ching、林昌宏、海老原秀喜］

7.ダニ媒介脳炎ワクチン承認前検査

ファイザー社からのダニ脳炎不活化ワクチン①タイコバック水性懸濁筋注0.5mL及び②タイコバック小児用水性懸濁筋注0.25mLに対する医薬品の規格及び試験方法に関する試験（承認前検査）の申請を受け、所内でワーキンググループを組織し、承認前検査を実施した。ファイザー社から提供された3ロットに関する試料及び自家試験記録について検討した結果、いずれのロットも「適」と判定した。［田島茂、西山祥子、谷口怜、前木孝洋、中山絵里、柴崎謙一、勝田奈穂子、伊藤（高山）睦代、Alice Lau Ching Ching、林昌宏、海老原秀喜；林原絵美子、見理剛（細菌第二部）；森山彩野、高橋宜聖（治療薬ワクチン開発研究センター）；百瀬暖佳、水上拓郎（次世代生物学的製剤研究センター）］

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；鈴木忠樹（感染病理部）；宮崎義継（ハンセン病研究センター）］

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。2023年度はPhase3で使用する国内流通品の手配を行った。［伊藤（高山）睦代、河原円香、仲山紀子、海老原秀喜］

III. マールブルグウイルス抗体の国際標準品制定への貢献

WHOが行うマールブルグウイルスに対する抗体の国際標準品の制定に参加した。提供された8種の抗体の抗NP抗体価および中和抗体価をウイルス第一部で準備している手法で測定し、国際標準品制定へ貢献した。［下島昌幸、黒須剛、吉河智城、大石康平、河原円香、海老原秀喜］

発 表 業 績 一 覧

I. 誌上発表

1.欧文発表

(1) Nakamichi K, Miura Y, Shimokawa T, Takahashi K, Suzuki T, Funata N, Harada M, Mori K, Sanjo N, Yukitake M, Takahashi K, Hamaguchi T, Izaki S, Oji S, Nakahara J, Ae R, Kosami K, Nukuzuma S, Nakamura Y, Nomura K, Kishida S, Mizusawa H, Yamada M, Takao M, Ebihara H, Saijo M. Nationwide laboratory surveillance of progressive multifocal leukoencephalopathy in Japan: fiscal years 2011–2020. Viruses 2023 Apr; 15(4):968.

(2) Kitaura S, Tobiume M, Kawahara M, Satoh M, Kato H, Nakayama N, Nakajima N, Komeno T, Furuta Y, Suzuki T, Moriya K, Saijo M, Ebihara H, Takayama-Ito M. Evaluation of a novel severe combined immunodeficiency mouse model for antiviral drug evaluation against Chandipura virus infection. Antiviral Res 2023 May; 213:105582.

(3) Maeki T, Tajima S, Ando N, Wakimoto Y, Hayakawa K, Kutsuna S, Kato F, Taniguchi S, Nakayama E, Lim CK, Saijo M. Analysis of cross-reactivity among flaviviruses 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 2023 May; 29(5):469‐474.

(4) 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 May; 26(5):106694.

(5) Ogawa M, Murae M, Mizukami T, Gemba R, Irie T, Shimojima M, Ebihara H, Noguchi K, Fukasawa M. The combination of levodopa with levodopa-metabolizing enzyme inhibitors prevents severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in vitro more effectively than single levodopa. J Infect Chemother 2023 May; 29(5):549‐553.

(6) Groseth A, Gardner D, Meade-White K, Amler S, Ebihara H. Immunocompetent hamsters as a model for orthobunyavirus-induced neuroinvasion and neuropathology. PLoS Negl Trop Dis, 2023 May; 17(5):e0011355.

(7) Akiyama Y, Morioka S, Tsuzuki S, Yoshikawa T, Yamato M, Nakamura H, Shimojima M, Takakusaki M, Saito S, Takahashi K, Sanada M, Komatsubara M, Takebuchi K, Yamaguchi E, Suzuki T, Shimokawa K, Kurosu T, Kawahara M, Oishi K, Ebihara H, Ohmagari N. 2024. Efficacy and viral dynamics of tecovirimat in patients with MPOX: A multicenter open-label, double-arm trial in Japan. J Infect Chemother 2023 Jun; 30(6):488‐493.

(8) 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. Microbiol Immunol 2023 Jun; 67(6):275–280.

(9) Iida N, Kawahara M, Hirota R, Shibagaki Y, Hattori S, Morikawa Y. A Proteomic analysis of detergent-resistant membranes in HIV virological synapse: the involvement of vimentin in CD4 polarization. Viruses, 2023 May; 15(6):1266.

(10) Kurosu T, Hanabara K, Asai A, Pambudi S, Phanthanawiboon S, Omokoko MD, Sakai Y, Suzuki T, Ikuta K. Chimeric flavivirus causes vascular leakage and bone marrow suppression in a mouse model. Biochem Biophys Res Commun 2023 Jun; 659:54–61.

(11) Onodera T, Sax N, Sato T, Adachi Y, Kotaki R, Inoue T, Shinnakasu R, Nakagawa T, Fukushi S, Terooatea T, Yoshikawa M, Tonouchi K, Nagakura T, Moriyama S, Matsumura T, Isogawa M, Terahara K, Takano T, Sun L, Nishiyama A, Omoto S, Shinkai M, Kurosaki T, Yamashita K, Takahashi Y. CD62L expression marks SARS-CoV-2 memory B cell subset with preference for neutralizing epitopes. Sci Adv 2023 Jun; 9(24):eadf0661.

(12) Izumi F, Miyamoto S, Masatani T, Sasaki M, Kawakami K, Takahashi T, Fujiwara T, Fujii Y, Okajima M, Nishiyama S, Sawa H, Sugiyama M, Ito N. Generation and characterization of a genetically modified live rabies vaccine strain with attenuating mutations in multiple viral proteins and evaluation of its potency in dogs. Vaccine 2023 Jul; 41(33):4907–4917.

(13) 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 2023 Jul; 109(4):340–348.

(14) Moriyama S, Anraku Y, Taminishi S, Adachi Y, Kuroda D, Kita S, Higuchi Y, Kirita Y, Kotaki R, Tonouchi K, Yumoto K, Suzuki T, Someya T, Fukuhara H, Kuroda Y, Yamamoto T, Onodera T, Fukushi S, Maeda K, Nakamura-Uchiyama F, Hashiguchi T, Hoshino A, Maenaka K, Takahashi Y. Structural delineation and computational design of SARS-CoV-2-neutralizing antibodies against Omicron subvariants. Nat Commun 2023 Jul; 14(1):4198.

(15) Hishiki T, Morita T, Akazawa D, Ohashi H, Park E-S, Kataoka M, Mifune J, Shionoya K, Tsuchimoto K, Ojima S, Azam AH, Nakajima S, Kawahara M, Yoshikawa T, Shimojima M, Kiga K, Maeda K, Suzuki T, Ebihara H, Takahashi Y, Watashi K. Identification of IMP dehydrogenase as a potential target for anti-mpox virus agents. Microbiol Spectr 2023 Aug; 11(4):e0056623.

(16) Suzuki T, Saito S, Tsuzuki S, Ashida S, Takakusaki M, Yoshikawa T, Shimojima M, Ebihara H, Ohmagari N, Morioka S. Protocol of Tecopox study: a multicentre, open-label, double-arm trial to evaluate the efficacy and safety of oral tecovirimat therapy for patients with smallpox or monkeypox. BMJ Open 2023 Aug; 13(8):e069550.

(17) Yoshikawa T, Misu M, Kurosu T, Takamatsu Y, Sugimoto S, Shimojima M, Ebihara H, Saijo M. Markerless bacterial artificial chromosome manipulation method by red proteins of phage lambda mediated homologous recombination utilizing fluorescent proteins for both positive and counter selection. Heliyon 2023 Aug; 9(8):e18983.

(18) 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. 2023. Potential anti-mpox virus activity of atovaquone, mefloquine, and molnupiravir, and their potential use as treatments. J Infect Dis 2023 Aug; 228(5):591–603.

(19) Akimoto T, Hara M, Hirose S, Nakamichi K, Nakajima H. Cerebellar progressive multifocal leukoencephalopathy mimicking anti-Yo-antibody-associated rapidly progressive cerebellar syndrome. Neurol Int 2023 Jul; 15(3):917–925.

(20) Egashira S, Kubota A, Kakumoto T, Kawasaki R, Kotani R, Sakuishi K, Iwata A, Bae SK, Akamatsu N, Hasegawa K, Tanaka M, Nakamichi K, Saijo M, Toda T. Long-term survival from progressive multifocal leukoencephalopathy in living-donor liver transplant recipient with preformed donor-specific antibody. J Neurovirol 2023 Oct; 29(5):519–523.

(21) Kimura M, Matsuoka R, Taniguchi S, Maruyama J, Paessler S, Oka S, Yamashita A, Fukuhara T, Matsuura Y, Tani H. Inhibitors of cannabinoid receptor 1 suppress the cellular entry of Lujo virus. Virology. 2023 Oct; 587:109867.

(22) Okamoto K, Takeda A, Hatsuta H, Sano T, Takao M, Ohsawa M, Miki Y, Nakamichi K, Itoh Y. An autopsy case of progressive multifocal leukoencephalopathy with massive iron deposition in juxtacortical lesions. Neuropathology 2023 Oct; 43(5):396–402.

(23) Ogawa M, Murae M, Fukushi S, Noguchi K, Ebihara H, Fukasawa M. An in vitro short-term treatment with black tea-derived theaflavins reduced infectivity of SARS-CoV-2 in saliva. BPB Rep 2023 Oct; 6:163–165.

(24) Kobayashi D, Kai I, Faizah AN, Moi ML, Tajima S, Takasaki T, Sasaki T, Isawa H. Comparative analysis of the susceptibility of Aedes aegypti and Japanese Aedes albopictus to all dengue virus serotypes. Trop Med Health 2023 Nov; 51(1):61.

(25) Kurosu T, Okuzaki D, Sakai Y, Kadi MA, Phanthanawiboon S, Ami Y, Shimojima M, Yoshikawa T, Fukushi S, Nagata N, Suzuki T, Kamimura D, Murakami M, Ebihara H, Saijo M. Dengue virus infection induces selective expansion of Vγ4 and Vγ6TCR γδ T cells in the small intestine and a cytokine storm driving vascular leakage in mice. PLoS Negl Trop Dis 2023 Nov; 17(11):e0011743.

(26) Matsushima T, Ikeguchi R, Iijima M, Shimomura A, Takahashi S, Nakamichi K, Shimizu Y, Kitagawa K. Holmes tremor in progressive multifocal leukoencephalopathy: A video case report. Clin Exp Immunol 2023 Nov; 15(2):101–104.

(27) Uraki R, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Sakai-Tagawa Y, Imai M, Koga M, Yamamoto S, Adachi E, Saito M, Tsutsumi T, Otani A, Fukushi S, Watanabe S, Suzuki T, Kikuchi T,

Yotsuyanagi H, Maeda K, Kawaoka Y. Antiviral efficacy against and replicative fitness of an XBB.1.9.1 clinical isolate. iScience 2023 Oct; 26(11):108147.

(28) Watanabe S, Yoshikawa T, Kaku Y, Kurosu T, Fukushi S, Sugimoto S, Nishisaka Y, Fuji H, Marsh G, Maeda K, Ebihara H, Morikawa S, Shimojima M, Saijo M. Construction of a recombinant vaccine expressing Nipah virus glycoprotein using the replicative and highly attenuated vaccinia virus strain LC16m8. PLoS Negl Trop Dis 2023 Dec; 17(12):e0011851.

(29) Sone N, Nishiwaki H, Shimokawa M, Kawanishi K, Oshiro T, Takami R, Taira N, Amagasa M, Omiya S, Maezumi T, Nabeshima Y, Nakamichi K, Miura Y, Koiwa F. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a post-kidney transplant patient with improvement after discontinuation of immunosuppressive drugs and combination therapy with mefloquine and mirtazapine. Ren Replace Ther 2023 Dec; 9(1):62.

(30) Okajima M, Takenaka-Uema A, Fujii Y, Izumi F, Kojima I, Ozawa M, Naitou K, Suda Y, Nishiyama S, Murakami S, Horimoto T, Ito N, Shirafuji H, Yanase T, Masatani T. Differential role of NSs genes in the neurovirulence of two genogroups of Akabane virus causing postnatal encephalomyelitis. Arch Virol 2023 Dec; 169(1):7.

(31) Fujisawa N, Fujita H, Fujita N, Sakai T, Kawase J, Ando S, Tabara K. Transmission Cycle of Shimokoshi-Type Orientia tsutsugamushi in Shimane Prefecture, Japan. Jpn J Infect Dis 2024 Jan; 77(1):55–58.

(32) Nguyen PHA, Fukushi S, Yamada S, Harada S, Yoshikawa T, Kinoshita H, Kawahara M, Ogawa T, Ebihara H, Meng Ling Moi, Saijo M. Analysis of antiviral drug properties of thymidine kinase of herpes B virus by using recombinant herpes simplex virus 1. Microbiol Spectr 2024 Jan; 12(1):e0309123.

(33) Sakai Y, Mura S, Kuwabara Y, Kagimoto S, Sakurai M, Morimoto M, Park ES, Shimojima M, Nagata N, Ami Y, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Fukushi S, Watanabe S, Kurosu T, Okutani A, Kimura M, Imaoka K, Saijo M, Morikawa S, Suzuki T, Maeda K. Lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection causes systemic germinal centre failure and massive T cell apoptosis in cats. Front Microbiol 2024 Jan; 14:1333946.

(34) Samune Y, Saito A, Sasaki T, Koketsu R, Srimark N, Phadungsombat J, Yokoyama M, Kotani O, Sato H, Yamanaka A, Haga S, Okamoto T, Kurosu T, Nakayama EE, Shioda T. Genetic regions affecting the replication and pathogenicity of dengue virus type 2. PLoS Negl Trop Dis. 2024 Jan; 18(1):e0011885.

(35) Tajima S. Kataoka M, Takamatsu Y, Ebihara H, Lim CK. Mutations in the 3' non-coding region of a no-known vector flavivirus Yokose virus increased its replication ability in mosquito C6/36 cells. Virology 2024 Jan; 589:109928.

(36) Yamada S, Katano H, Sato Y, Suzuki T, Uda A, Ishijima K, Suzuki M, Yamada D, Harada S, Kinoshita H, Nguyen PHA, Ebihara H, Maeda K, Saijo M, Fukushi S. Macacine alphaherpesvirus 1 (B virus) infection in humans, Japan, 2019. Emerg Infect Dis 2024 Jan; 30(1):177–179

(37) Taniguchi S, Maruyama J, Saito T, Littlefield K, Reyna RA, Manning JT, Huang C, Saijo M, Paessler S. Development of reverse genetics system for Guanarito virus: substitution of E1497K in the L protein of Guanarito virus S-26764 strain changes plaque phenotype and growth kinetics. J Virol. 2024 Feb; 98(2):e0196423.

(38) Enninga EAL, Quach HQ, Jang JS, de Araujo Correia MCM, Fedyshyn Y, Fedyshyn B, Lemens M, Littlefield D, Behl S, Sintim-Aboagye E, Mejia Plazas MC, Cardenas MC, Chakraborty S, Yamaoka S, Ebihara H, Pandey A, Li H, Badley AD, Johnson EL, Sun J, Norgan AP, Theiler RN, Chakraborty R. Maternal SARS-CoV-2 infection in pregnancy disrupts gene expression in Hofbauer cells with

limited impact on cytotrophoblasts. PLoS Pathog 2024 Feb; 20(2):e1011990.

(39) Fujii H, Fukushi S, Yoshikawa T, Nagata N, Taniguchi S, Shimojima M, Yamada S, Tani H, Uda A, Maeki T, Harada S, Kurosu T, Lim CK, Nakayama E, Takayama-Ito M, Watanabe S, Ebihara H, Morikawa S, Saijo M. Pathological and virological findings of type I interferon receptor knockout mice upon experimental infection with Heartland virus. Virus Res 2024 Feb; 340:199301.

(40) Kitaura S, Okamoto K. The effect of infectious diseases on lung transplantation in Japan. J Thorac Dis 2024 Feb; 16(2):1632–1644.

(41) Matsuda M, Li TC, Nakanishi A, Nakamichi K, Saito M, Suzuki T, Matsuura T, Muramatsu M, Suzuki T, Miura Y, Suzuki R. Generation of JC polyoma pseudovirus for high-throughput measurement of neutralizing antibodies. Diagnostics 2024 Jan; 14(3):311.

(42) Monroe JM, Quach HQ, Punia S, Enninga EAL, Fedyshyn Y, Girsch JH, Fedyshyn B, Lemens M, Littlefield D, Behl S, Sintim-Aboagye E, Mejia Plazas MC, Yamaoka S, Ebihara H, Pandey A, Correia C, Ung CY, Li H, Vassallo R, Sun J, Johnson EL, Olson JE, Theel ES, Badley AD, Kennedy RB, Theiler RN, Chakraborty R. Vertical transmission of SARS-CoV-2-pecific antibodies and cytokine profiles in pregnancy. J Infect Dis 2024 Feb; 229(2):473–484.

(43) Morino E, Mine S, Tomita N, Uemura Y, Shimizu Y, Saito S, Suzuki T, Okumura N, Iwasaki H, Terada J, Ainai A, Sakai Y, Park E, Seki S, Akazawa D, Shimojima M, Shiwa-Sudo N, Virhuez-Mendoza M, Miyauchi K, Moriyama S, Iwata-Yoshikawa N, Harada M, Harada S, Hishiki T, Kotaki R, Matsumura T, Miyamoto S, Kanno T, Isogawa M, Watashi K, Nagata N, Ebihara H, Takahashi Y, Maeda K, Matano T, Wakita T, Suzuki T, Sugiura W, Ohmagari N, Ujiie M. Mpox neutralizing antibody response to LC16m8 vaccine in healthy adults. NEJM Evid 2024 Mar; 3(3):EVIDoa2300290.

(44) Kurosu T, Sakai Y, Ami Y, Shimojima M, Yoshikawa T, Fukushi S, Nagata N, Suzuki T, Ebihara H, Saijo M. Mice, myeloid cells, and dengue: a new model for unraveling vascular leakage mysteries. Front Microbiol 2024 Mar; 15:1367672.

2.和文発表

(1) 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 例の傾向ー. 衛生動物 74(2):53–56, 2023.

(2) 中道一生. 進行性多巣性白質脳症の臨床と検査. Neuroinfection 28(1):22–26, 2023.

(3) 安藤秀二. リケッチア症. 日本医師会雑誌 特集「節足動物が媒介する感染症」 152(4): 389–392, 2023.

(4) 臼井宏二郎, 北崎佑樹, 榎本崇一, 森田美穂子, 中道一生, 濱野忠則. 多発性骨髄腫に対するダラツムマブ, ボルテゾミブ, デキサメタゾン投与中に進行性多巣性白質脳症を発症した1例. 臨床神経学 63(8):513–51, 2023.

(5) 吉河智城, 下島昌幸. エムポックスの診断. インフルエンザ 24(3):151–154, 2023.

(6) 下島昌幸, 吉河智城. エムポックスについて. インフルエンザ 24(3):161–165, 2023.

3.書籍

(1) 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, 268–276, 2024.

II. 学会発表

1.国際学会

(1) Hideki Ebihara. Mpox virus as an emerging viral threat. The 20th Taiwan- Japan Symposium on Communicable Diseases and Prevention, and Collaborative Project Reports.Taiwan, online, 2023 Aug.

(2) Satoshi Taniguchi, Junki Maruyama, Takeshi Saito,

Kirsten Littlefield, Rachel A Reyna, John T Manning, Cheng Huang, Masayuki Saijo, Slobodan Paessler. Substitution of E1497K in L protein changes plaque phenotype and growth kinetics of Guanarito virus S-26764 strain. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim, Korea, 2024 Mar.

2.国内学会

(1) 臼井宏二郎, 北﨑佑樹, 眞田采也加, 佐々木宏仁, 遠藤芳徳, 榎本崇一, 井川正道, 山村修, 森田美穂子, 岩崎博道, 山内高弘, 中道一生, 濱野忠則. 当院におけるHIV-PMLと薬剤関連PMLの臨床的差違および CD4 陽性リンパ球数の検討. 第64回日本神経学会学術大会, 千葉, 2023年6月

(2) 石嶋慧多, 宇田晶彦, 洲山有美, 山田壮一, 角崎英志, 立本完吾, 黒田雄大, Milagros Virhuez Mendoza, 井上雄介, 原田倫子, 西野綾乃, 山本つかさ, 福士秀悦, 海老原秀喜, 永田良一, 森川茂, 前田健. B ウイルスとその他のシンプレックスウイルスの血清学的識別の試み. 第 36 回ヘルペスウイルス研究会, 愛媛, 2023 年 7 月

(3) 初田裕幸, 岡本光祐, 武田景敏, 佐野輝典, 高尾昌樹, 大澤政彦, 三木幸雄, 中道一生, 伊藤義彰. 画像および病理学的に後頭葉皮質下白質の鉄沈着を確認しえた進行性多巣性白質脳症. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会, 兵庫, 2023 年 7 月

(4) 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, 海老原秀喜. 日本脳炎患者の剖検脳組織から分離された日本脳炎ウイルス I 型株の性状解析. 第 56 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 愛媛, 2023 年 7 月

(5) 海老原秀喜. 新興ダニ媒介性ウイルス感染症. 衛生微生物技術協議会第 43 回研究会, シンポジウムⅡ, 岐阜, 2023 年 7 月

(6) 下島昌幸. 重症熱性血小板減少症候群. 衛生微生物技術協議会第 43 回研究会 シンポジウムII, 岐阜, 2023 年 7 月

(7) 安藤秀二. 国内のリケッチア感染症の現状と課題, 衛生微生物技術協議会第 43 回研究会, シンポジウムII, 岐阜, 2023 年 7 月

(8) 下島昌幸, 吉河智城, 黒須剛, 安藤秀二, 海老原秀喜. SFTS 治療に向けたウサギ単クローン抗体の作製. 第5回SFTS研究会・学術集会, 宮崎, 2023年9月

(9) 海老原秀喜. 新興ダニ媒介性ウイルス感染症に対する抗ウイルス薬の探索戦術. 第 5 回 SFTS 研究会・学術集会, 宮崎, 2023 年 9 月

(10) 入江拓也, 酒井祥太, 小川基彦, 下島昌幸, 海老原秀喜, 野口耕司, 深澤征義. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染を阻害する新規化合物の探索. 第22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 2023, 福岡. 2023 年 9 月

(11) 三浦義治, 齊藤誠, 石橋小百合, 渡邉玲, 河合芙由子, 奥山美樹, 松田隼弥, 銭谷怜史, 中道一生, 横手裕明. 本邦発症進行性多巣性白質脳症(PML)患者の HLA の解析. 第 35 回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2023 年 9 月

(12) Phu Hoang Anh Nguyen, Shuetsu Fukushi, Souichi Yamada, Shizuko Harada, Tomoki Yoshikawa, Hitomi Kinoshita, Madoka Kawahara, Takuma Ogawa, Hideki Ebihara, Meng Ling Moi, Masayuki Saijo. Analysis of antiviral drug properties of thymidine kinase of herpes B virus by using recombinant herpes simplex virus 1. 第 31 回日本抗ウイルス療法学会, 神奈川, 2023 年 9 月

(13) 木下一美, 山田壮一, 石嶋慧多, 原田志津子, 河原円香, Phu Hoang Anh Nguyen, 小川卓真, 海老原秀喜, 前田健, 福士秀悦. VSV シュードタイプを用いたサルにおける B ウイルスの血清中和抗体測定法の開発. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 宮城, 2023 年 9 月

(14) Phu Hoang Anh Nguyen, Shuetsu Fukushi, Souichi Yamada, Shizuko Harada, Tomoki Yoshikawa, Hitomi Kinoshita, Madoka Kawahara, Takuma Ogawa, Hideki Ebihara, Meng Ling Moi, Masayuki Saijo. Analysis of antiviral drug properties of

thymidine kinase of herpes B virus by using recombinant herpes simplex virus 1. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 宮城, 2023 年 9 月

(15) Shashika Lavangi Wijesooriya, Daisuke Muraoka, Misao Himeno, Yukio Nakamura, Haruka Hayakawa, Phu Hoang Anh Nguyen, Shuetsu Fukushi, Hideki Tani, Naozumi Harada, Ryuji Suzuki, Meng Ling Moi. Acute and post-acute adaptive immune response during re-infection of homologous and heterologous SARS-CoV-2 Wuhan and Delta variants. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 宮城, 2023 年 9 月

(16) Masako Yamasaki, Wakana Saso, Takuya Yamamoto, Masayoshi Sato, Hiroko Takagi, Tetsuya Hasegawa, Yuji Kozakura, Hiroyuki Yokoi, Hirofumi Ohashi, Kana Tsuchimoto, Rina Hashimoto, Shuetsu Fukushi, Masamichi Muramatsu, Kazuo Takayama, Yoshimasa Takahashi, Tsuyoshi Nagase, Koichi Watashi. Identification of anti-SARS-CoV-2 gapmer antisense oligonucleotides targeting viral RNA for the main protease region. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 宮城, 2023 年 9 月

(17) 大岡静衣, 川路英哉, 山田壮一, 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. 帯状疱疹後神経痛関連 heparan sulfate glucosamine 3-O-sulfotransferase 4 遺伝子一塩基多型下流から発現する新規部分欠失蛋白質は、転写プロモーター活性を制御する. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 宮城, 2023 年 9 月

(18) 吉河智城, 三須政康, 高松由基, 黒須剛, 杉元聡子, 福士秀悦, 下島昌幸, 海老原秀喜, 西條政幸. ワクシニアウイルス株 LC16m8 をベースとした細菌人工染色体システムによる、新型コロナウイルス感染症ワクチンの開発. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 宮城, 2023 年 9 月

(19) 関洋平, 野島清子, 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, 水上拓郎, 吉原愛雄, 濵口功. 武漢型及びオミクロン対応型 2 価ワクチンブースター接種（4 回目）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 70 回日本ウイルス学会学術集会, 宮城, 2023 年 9 月

(20) 北浦慧, 伊藤(高山)睦代, 河原円香, 佐藤正明, 加藤博史, 仲山紀子, 岩見真吾, 西條政幸, 森屋恭爾, 海老原秀喜. ヒト病原性を有するベシキュロウイルスに対するニクロサミドおよびネルフィナビルの薬物併用効果の解析. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 宮城, 2023 年 9 月

(21) 黒須剛, 坂井祐介, 奥崎大介, Mohamad Al Kadi, 網康至, 下島昌幸, 吉河智城, 永田典代, 鈴木忠樹, 西條政幸, 海老原秀喜. 馴化デングウイルスを用いた新規致死性デング出血熱マウスモデル. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 宮城, 2023 年 9 月

(22) 塚本雄太, 日尾野隆大, 山田辰太郎, 松野啓太, 杉元聡子, 広川貴次, 下島昌幸, 迫田義博, Linda Brunotte, Christa Elisabeth Müller, 五十嵐学, 加藤博己. A 型および B 型インフルエンザウイルスのキャップスナッチングの開始にキャップ構造における第一ヌクレオチドの 2'-O 位メチル化修飾が必須となる WS1-3. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 宮城, 2023 年 9 月

(23) 赤澤大輔, 下島昌幸, 朴ウンシル, 前田健, 海老原秀喜, 高橋宜聖, 渡士幸一. エムポックスウイルス感染中和抗体の標的ウイルス抗原解析. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 宮城, 2023 年 9 月

(24) 日紫喜隆行, 森田武志, 赤澤大輔, 大橋啓史, 朴ウンシル, 片岡紀代, 御舩淳紀, 塩野谷果歩, 土本佳奈, 小島新二郎, アザムアア, 中嶋章悟, 河原円香, 吉河智城, 下島昌幸, 氣駕恒太朗, 前田健, 鈴木忠樹, 海老原秀喜, 高橋宜聖, 渡士幸一. エムポックスウイルス複製に関与するイノシン一リン酸デヒドロゲナーゼの同定と創薬標的としての可能性. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 宮城, 2023 年 9 月

(25) 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, 海老原秀喜. 日本脳炎患者の剖検脳組織から分離された日本脳炎ウイルス I 型株の性状解析. 第 70 回日本ウイルス学会学

術集会, 宮城, 2023 年 9 月

(26) Satoshi Taniguchi, Junki Maruyama, Takeshi Saito, Kirsten Littlefield, Rachel A Reyna, John T Manning, Cheng Huang, Masayuki Saijo, Slobodan Paessler. Substitution of E1497K in RNA-dependent RNA polymerase of Guanarito virus changes plaque phenotype and growth kinetics. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 宮城, 2023 年 9 月

(27) 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, 海老原秀喜. 日本脳炎患者の剖検脳組織から分離された日本脳炎ウイルス I 型株の性状解析. 第 27 回日本神経感染症学会, 神奈川, 2023 年 10 月

(28) 安東孝記, 七浦仁紀, 形岡博史, 田中裕彬, 山岡美奈子, 桐山敬生, 中道一生, 杉江和馬. ポマリドミド関連小脳・脳幹型進行性多巣性白質脳症に対するメフロキン・ミルタザピン併用療法の治療効果. 第 27 回日本神経感染症学会学術大会, 神奈川, 2023 年 10 月

(29) 中道一生, 三浦義治. 濾胞性リンパ腫を背景とした進行性多巣性白質脳症の発生動向およびその特徴. 第 27 回日本神経感染症学会学術大会, 神奈川, 2023 年 10 月

(30) 山上圭, 松原知康, 山﨑博輝, 藤田浩司, 原田雅史, 中道一生, 齊藤祐子, 村山繁雄, 和泉唯. 小脳・脳幹部優位の HIV 関連進行性多巣性白質脳症を呈し呼吸不全で死亡した 51 歳男性例. 第 27 回日本神経感染症学会学術大会, 神奈川, 2023 年 10 月

(31) 三浦義治, 銭谷怜史, 山崎純, 内藤万希子, 富樫祐基, 松田隼弥, 赫寛雄, 中道一生, 横手裕明. 肺化膿症治療後に末梢血リンパ球減少と進行性多巣性白質脳症を発症した 64 歳男性例. 第 27 回日本神経感染症学会学術大会, 神奈川, 2023 年 10 月

(32) 松田隼弥, 小林泰一郎, 鄭瑞雄, 今村顕史, 横手裕明, 中道一生, 三浦義治. タイ王国滞在中に右片麻痺と失語を発症し、免疫再構築症候群を合併した HIV 関連進行性多巣性白質脳症の 51 歳男性例. 第 27 回日本神経感染症学会学術大会, 神奈川, 2023 年 10 月

(33) 松村隆之, 高野智弘, 佐藤隆, 上滝隆太郎, 森山彩野, 福士秀悦, 篠田雅宏, 樺澤清美, 高坂美央, 安達悠, 小野寺大志, 寺原和孝, 五十川正記, 新海正晴, 高橋宜聖. SARS-CoV-2 スパイク組換えタンパク質ワクチンによる異種ブースター接種は、受容体結合ドメインに対して持続的な広域中和抗体応答を誘導する. 第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会, 静岡, 2023 年 10 月

(34) 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, 海老原秀喜. 日本脳炎患者の剖検脳組織から分離された日本脳炎ウイルス I 型株の性状解析. 第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会, 静岡, 2023 年 10 月

(35) 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. 武漢型, BA.1 及び BA.4-5 対応型 SARS-CoV-2 mRNA ワクチン (コミナティ筋注) ブースター接種 (4 回目) による SARS-CoV-2 オミクロン変異株に対する有効性及び安全性に関する研究. 第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会, 静岡, 2023 年 10 月

(36) 吉河智城. ワクシニアウイルス株 LC16m8 を用いた組換えワクチン開発. 第 96 回日本生化学会学術集会, 福岡, 2023 年 11 月

(37) 下島昌幸. ワクチンと治療薬の現状. 第 44 回動物臨床医学会年次大会 感染症分科会 パネルディスカッション（依頼）, 犬猫の SFTS に立ち向かうために, 大阪, 2023 年 11 月

(38) 井上徹哉, 山本雄一朗, 佐藤薫, 中村優子, 清水芳実, 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に対する広域中和二重特異性抗体の創出. 第 2 回日本抗体学会学術大会, 鹿児島, 2023 年 12 月

(39) Yu Adachi, Ryutaro Kotaki, Saya Moriyama, Keisuke Tonouchi, Shuetsu Fukushi, Taishi

Onodera, Kazutaka Terahara, Tomohiro Takano, Ayae Nishiyama, Takayuki Matsumura, Masanori Isogawa, Masaharu Shinkai, Yoshimasa Takahashi. Interclonal B-cell competition for SARS-CoV-2 spike receptor-binding site limits cross-neutralizing memory B cell reactivation. 第 52 回日本免疫学会学術集会, 千葉, 2024 年 1 月

(40) 倉田理華, 大澤良介, 若山裕人, 中尾仁彦, 山田壮一, 福士秀悦, 細川直登. UL97 ホスホトランスフェラーゼ遺伝子変異によって引き起こされた ganciclovir 耐性のサイトメガロウイルス感染症. 第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会, 神奈川, 2024 年 2 月

(41) 小川基彦, 村江真奈, 福士秀悦, 下島昌幸, 野口耕司, 海老原秀喜, 深澤征義. 紅茶由来テアフラビンは, 唾液中の新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の感染力を短時間で低下させる. 日本薬学会第 144 年会, 神奈川, 2024 年 3 月

２．ウイルス第二部

部長　　五十川　正記

概　要

ウイルス第二部は、主としてウイルスによる消化器系感染症の研究、検査、リファレンス業務、サーベイランス、研修、国際協力活動を所掌としている。生物製剤検定では A 型および B 型肝炎ワクチン、不活化ポリオワクチン、ロタウイルスワクチンを担当している。
以下に令和 5 年（2023 年）度の活動を報告する。

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の研究では、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、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した。第一室はまた、「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改良を行い、これらウイルスの検出マニュアルの作成や改訂に携わる。さらに、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 種混合ワクチンについては、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）を実施した。令和 5 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 種混合ワクチンも国家検定の対象となり、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した。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た。いずれも令和 2 年 10 月から定期接種の対象となり、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、ポリオウイルスをはじめとした、エンテロウイルス全般の病原性や予防・治療に関する分子的基盤の研究に従事するとともに、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、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）において、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（2022 年 7 月に GAPIV に改訂）。WHO GAPIII (GAPIV) 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、2023 年度には GAPIV に基づく監査を受けた。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、病原体検出マニュアルの改訂を行った。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（AFP）症例の検査体制の整備を進め、2021 年 9 月から AFP 症例の便検体に対するポリオウイルス否定試験の受け入れを開始した。さらに、環境水サーベイランスによるポリオウイルスの監視や、ポリオ環境水調査ネットワークを活用した下水中の新型コロナウイルス監視体制に関する研究を行っている。

第三室および第四室ではB型およびC型肝炎ウイルスの基礎研究および行政研究を担当している。B 型肝炎ウイルス (HBV) の基礎研究では、培養細胞を用いた新たな感染評価系を構築し、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。また、これらの基礎研究をもとに、あらたなB型慢性肝炎治療薬の開発にも取り組んでいる。HBV に対する新規薬物の評価のために、薬物動態 (ADME) 解析を確立し、ヒト肝キメラマウスを導入した。さらに臨床検体を用いた研究では、新規薬剤耐性株の同定や、そのメカニズム解析、肝細胞癌 (HCC) 発症に重要とされる HBV ゲノム挿入の新規検出法の確立に取り組んだ。C 型肝炎ウイルス (HCV) 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、C 型慢性肝炎は 90%以上の症例で治癒する時代となった。今後のC型肝炎研究の中心は、感染予防を可能にするワクチンの開発となるため、ワクチン効果の評価が可能な動物モデルの開発を推進している。また、DAA による HCV 排除後も HCC が発症する報告があるため、DAA 治療

後の病態変化も解析している。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。

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。試験管内力価試験が適用された 9 ロットを含め、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。令和 5 年度は 4 件の E 型肝炎行政検査を行った。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、令和 6 年 2 月 1 日付けで、第五室の杉山隆一研究員がウイルス第三部へ転出となった。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。同 1 月 1 日付けで、五十川正記が部長として着任した。ウイルス第二部の伝統を継承しつつ、時代のニーズに柔軟に対応できる部の運営を目指したい。

業 績

調査・研究

I. 下痢症ウイルスに関する研究

1. ノロウイルスに関する研究

(1)ヒトノロウイルス増殖を抑制する低分子化合物の探索

標的が既知の阻害剤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感染・増殖を抑制する化合物を探索した。薬剤未処理群と比較して、細胞毒性が 20%以下で、ウイルス増殖を 95%以上抑制する化合物を少なくとも 4 種見出した。現在、当該化合物の作用機序解析を行っている。

[林豪士、村上耕介、藤井克樹]

(2)不死化した単層腸管オルガノイドの樹立

汎用性の高いヒトノロウイルス感染培養系の樹立を目指して、培養細胞を不死化する際に用いられる不死化因子を単層培養した腸管オルガノイドへ導入したところ、継代が可能な不死化単層腸管オルガノイドの樹立に成功した。しかしながら、当該オルガノイドへのヒトノロウイルスの増殖は認められなかった。宿主遺伝子発現を解析したところ、親細胞と比較して、不死化細胞では腸管細胞の分化の指標となる遺伝子の発現が低く、分化が十分に進んでいないことがウイルス増殖性喪失の要因の一つである可能性が考えられた。

[林豪士、鈴木亮介、松田麻未、藤井克樹、村上耕介]

(3)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、構造精密化を進めた。

[染谷雄一、長谷川和也(高輝度光科学研究センター)、熊坂崇(高輝度光科学研究センター)]

(4)抗ノロウイルスモノクローナル抗体の生化学的性状解析

ノロウイルス VLP の固相化された Lewis b 抗原への結合に対する 2 種の抗ノロウイルスモノクローナル抗体(CV-1A1 および CV-2F5)の効果を調べた。GI.4 特異的抗体 CV-1A1 は GI.4 Chiba 株 VLP の Lewis b 結合を阻害した。一方、GI 交叉反応性抗体 CV-2F5 は GI.4 Chiba 株 VLP および GI.9 Vancouver 株 VLP の Lewis b 結合を阻害しなかった。これらの結果は、CV-1A1 の結合部位が組織血液型抗原(HBGA)結合部位と重複すること、CV-2F5 が HBGA 結合部位から離れた領域を認識することを示した構造解析結果と一致する。また、CV-2F5 は VLP を顕著に崩壊させた。以上より、これらの抗体はそれぞれ異なる様式で中和能を発揮することが示唆された。

[染谷雄一、染谷友美(細胞化学部)、佐藤心(理化学研究所)、白水美香子(理化学研究所)]

(5)ノロウイルスプロテアーゼ阻害化合物の探索

培養細胞内においてノロウイルスプロテアーゼの作用により GFP 蛍光を発する FlipGFP レポーターシステムを構築した。ノロウイルスプロテアーゼを阻害する化合物の探索に活用する。
[染谷雄一、染谷友美(細胞化学部)]

(6)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 によって行った。ELISA の結果をまとめた論文作成を進めている。
[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)]

(7)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。作製した VLP の形状の確認、配列の確認を進めている。
[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)]

2. サポウイルスに関する研究

(1)ヒトサポウイルスの抗原多様性解析

ヒト十二指腸由来 HuTu80 細胞株で増殖させたヒトサポウイルス 15 遺伝子型株 (GI.1-7, GII.1-5, 8, GV.1,2)とウイルス様中空粒子もしくは精製ウイルスを抗原として作製したウサギ、モルモット抗血清を用いた各遺伝子型に対するサンドイッチ ELISA により、遺伝子型間で抗原性が明確に異なることが明らかにした、つまり、現在の遺伝子型の分類が抗原性を反映するものであることを実験的に証明した。
[岡智一郎、李天成、片岡紀代(感染病理部)、米満研三、網康至、須崎百合子、高木弘隆 (安全管理研究センター)]

(2)ヒト十二指腸由来細胞株を用いたヒトサポウイルスの感染・増殖能を規定する宿主因子の探索

ヒトサポウイルスは継代数が多い HuTu80 で効率的に増殖したのに対し、継代数が少ない同細胞ではほとんど増殖しなかった。次世代シークエンサーを用いたトランスククリプトーム解析によりヒトサポウイルスが効率的に増殖する高継代数の HuTu80 細胞で enrichment されている 6 つの細胞 pathway を同定した。このなかにヒトサポウイルス感受性を規定する細胞性因子が含まれる可能性がある。
[岡智一郎、中村優子(細胞化学部)、高木弘隆 (安全管理研究センター)]

(3)主要サポウイルス遺伝子型株の構造タンパク質の進化パタンの解析

ヒト由来のサポウイルスで公的データベースへの登録数が多い 2 つの遺伝子型株 (GI.1 と GI.2)について、タンパク質構造予測プログラム AlphaFold2 を用いてウイルス粒子表面構造を形成する構造タンパク質 VP1 の 3 次元構造を解析し、さらにアミノ酸残基の変化部位を可視化したところ、主に乳幼児で検出される GI.1 株は 40 年にわたり、ほとんど変化が認められないのに対し、成人を含めた報告が多く近年報告数が増加している GI.2 株ではウイルス粒子表面局在領域に変化が蓄積しており、遺伝子型により進化・生存戦略の差がある可能性が示唆された。
[横山勝、佐藤裕徳(病原体ゲノム解析研究センター)、Doan Yen Hai (感染症危機管理研究センター)、本村和嗣 (大阪健康安全基盤研究所)、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

2022 年に北海道の病院(札幌市、苫小牧市、砂川市)で採取されたロタウイルス陽性便検体(5 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 5 検体中 4 検体は従来から流行していた G2P[4]型であり、残り 1 検体(苫小牧市)はウシ由来ロタウイルスに類似した G8P[14]型であった。この G8P[14]型は動物から直接種間伝播した株と考えられ、その G8-P[14]-I2-R2-C2-M2-A3-N2-T6-E2-H3 であった。これは 2020 年に札幌市で検出された株と同じ遺伝子型構成であるが、配列は大きく異なっているため、関連性は無いと考えられる。
[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(STAT1 および IRF3 を抑制した MA104 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 株をベースにして、ヒトロタウイルス(Wa 型 G1P[8]株)の VP7、VP4、VP6 の各モノリアソータントとトリプルリアソータント、VP7 と VP4 のダブルリアソータントを作製することに成功した。これらのうち VP4 遺伝子を組換えたウイルスは、元の SA11 株と比較して、増殖効率が著しく低下する傾向が見られた。
[藤井克樹、佐久間万里]

(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、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。これまでに G1P[8]（Wa 型）株、G1P[8]-E2 株、G1P[8]（DS-1 型）株、G2P[4]（DS-1 型）株、G3P[8]（Wa 型）株、G3P[8]（DS-1 型、ウマ様 G3）株、G8P[8]（DS-1 型）株、G9P[8]（lineage 3、Wa 型）株、G9P[8]（lineage 6、Wa 型）株、G9P[8]-E2（lineage 6）株、G12P[8]（Wa 型）株、G3P[9]（AU-1 型）株の 12 種類の流行株の分離に成功した。

[藤井克樹、佐久間万里]

(4)ロタウイルスの大量培養と精製方法の検討

リバースジェネティクス法で作製したロタウイルスおよび、臨床検体から分離したヒトロタウイルスについて、効率的な培養法と精製方法の検討を行った。ヒトロタウイルス（特に VP4 がヒトロタウイルス由来の株）は、MA104-N*V 細胞を用いた回転培養および静置培養にて大量に培養できることを見出した。ただし、回転培養から静置培養に切り替える際には、高 MOI を維持することが効率的な増幅に必要であると考えられた。また、塩化セシウム密度勾配遠心法で精製する場合、完全ウイルス粒子（TLP: Triple-layered particle）の回収率は不安定であり、その後の増殖効率が低下する傾向が見られた。

[藤井克樹、佐久間万里]

(5)ロタウイルスの大量培養と精製方法の検討

リバースジェネティクス法で作製したロタウイルスおよび、臨床検体から分離したヒトロタウイルスを用いて蛍光抗体法によるウイルス力価試験法の開発を試みた。一次抗体には市販の抗 VP6 モノクローナル抗体（マウス）、二次抗体には Alexa 488 標識抗マウス IgG 抗体(ヤギ)を用い、Operetta CLS（Perkin Elmer）で解析した結果、サルロタウイルス株（SA11）およびヒトロタウイルス株を含め、試験に用いた全てのロタウイルス株（I1、I2、I3 型）が検出可能であった。また、核染色を行うことにより、細胞への感染率を自動測定することも可能であった。

[藤井克樹、佐久間万里]

4. その他の下痢症ウイルスに関する研究

(1)下痢症ウイルスの分子疫学研究

東京医科歯科大学の関連病院において、小児の急性胃腸炎患者から便検体を採取し、抽出した RNA について次世代シーケンサーによる下痢症ウイルス遺伝子の解析を実施した。草加市立病院では2020-23年度の間に43検体が採取され、うち 15 検体からノロウイルス GII、4 検体からアデノウイルス F41、2 検体からアデノウイルス C2、2 検体からアストロウイルス 1 型、1 検体からサポウイルス GI、1 検体からロタウイルス（ロタテックワクチン株）が検出された。

[村上耕介、藤井克樹、岡智一郎、染谷雄一、村松正道、佐藤健（草加市立病院）、滝島茂（東京医科歯科大学）、高澤啓（東京医科歯科大学）、磯田健志（東京医科歯科大学）、長谷川毅（草加市立病院）、森尾友宏（東京医科歯科大学）]

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。2023 年度は、コントロール用 DNA を 1 箇所、細胞を 3 箇所に分与した。

［吉田弘、喜多村晃一、西村順裕、有田峰太郎］

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。2023 年度は 170 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、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た。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、ショートリード解析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。ショートリード解析時は SISPA 法を用いていたがロングリード解析ではポリオウイルスゲノム全長あるいは前半後半に分けた増幅と配列解析を行った。また本年はより精度の高いナノポアフローセルが使用可能となり、さらなる検討を進めている。

[喜多村晃一、西村順裕、有田峰太郎]

(2) 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。ウイルスゲノムの VP1 領域及び VP4-VP2 領域を標的とし、サンガー法を用いて、精度評価を行った。VP4-VP2 領域検出法では100%であり、緊急時のポリオウイルスのスクリーニングには有用な可能性が示された。ただし VP4-VP2 領域検出法は、Enterovirus alphacoxsackie 種（以前の分類名ではエンテロウイルス A 種）に属するエンテロウイルス 71 の検出効率が低いことが明らかにされ、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］

(3)植物エキスライブラリーから抗ポリオウイルス活性化合物の探索

ポリオウイルスは小児麻痺の原因ウイルスであり、世界保健機関により世界的な根絶が進められている。現在、1型野生型およびワクチン由来株が流行を起こし続けており、根絶に対する大きな脅威となっている。抗ウイルス薬は流行を抑制するための有効な手段となり得るが、現時点では抗ポリオウイルス薬は承認されていない。今回、食用植物エキスライブラリーから抗ポリオウイルス化合物をスクリーニングした。7つの異なる植物種抽由来のエキスに抗ポリオウイルス活性があることを見出した。マルバダイオウエキスとオオイタドリエキスの抗ポリオウイルス活性の本体として、それぞれchrysophanolとvanicoside Bを同定した。

［有田峰太郎、渕野裕之一（新潟薬科大学）］

(4)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。2023年度は94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。

［喜多村晃一、西村順裕、吉田弘、有田峰太郎］

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) 抗 SCARB2 抗体の SCARB2 結合性の検証

ヒト SCARB2 はエンテロウイルス 71（EV-A71）の受容体である。SCARB2 の EV-A71 感染における役割を精査するために、重要なツールとなる抗 SCARB2 抗体の性状を解析した。ヤギ抗 SCARB2 ポリクローナル抗体（R&D Systems, Cat# AF1966）と二種類のウサギ抗 SCARB2 モノクローナル抗体の結合性をウェスタンブロッティングで検討した。いずれの抗体も組換えヒト SCARB2 蛋白質に特異的に結合した。

［西村順裕、村松正道、有田峰太郎］

(2)細胞表面に移行する SCARB2 変異体の作製

抗 SCARB2 抗体が細胞表面に発現する SCARB2 を検出できることを確認するために、本来細胞内に局在する SCARB2 を強制的に細胞表面に発現させた陽性コントロール細胞の樹立を試みた。SCARB2 に三箇所のアミノ酸変異を導入した変異体 SCARB2/QQG を 293T 細胞に一過性に過剰発現させた。この細胞をフローサイトメトリーで解析したところ、抗 SCARB2 抗体の反応性が大きく亢進した。したがって、SCARB2 が細胞表面に存在する場合、フローサイトメトリーで検出できることを実証できた。

［西村順裕、村松正道、有田峰太郎］

(3)Jurkat 細胞表面の SCARB2 発現の解析

細胞表面に存在する SCARB2/QQG を検出できる抗 SCARB2 抗体を用いて、Jurkat 細胞表面における SCARB2 の発現を解析した。陽性コントロールとして、SCARB2/QQG を発現させた 293T 細胞（293T-SCARB2/QQG 細胞）を用いた。抗 SCARB2 抗体を用いたフローサイトメトリーでは、Jurkat 細胞表面に SCARB2 は検出されなかった。一方、並行して染色した 293T-SCARB2/QQG 細胞では、細胞表面の SCARB2/QQG を検出できた。したがって、Jurkat 細胞表面には SCARB2 が無いと考えられた。

［西村順裕、村松正道、有田峰太郎］

(4)各種細胞株における SCARB2 発現の解析

細胞表面に存在する SCARB2/QQG を検出できる抗 SCARB2 抗体を用いて、RD 細胞、HeLa 細胞、293T 細胞、HEp-2 細胞、Hep G2 細胞の表面の SCARB2 発現を解析した。従来の報告では、RD 細胞と HeLa 細胞の表面には SCARB2 が高発現するとされていた。しかし、我々のフローサイトメトリーでは、いずれの細胞においても細胞表面に SCARB2 は検出されなかった。一方、ウェスタンブロッティングでは、細胞内の SCARB2 を検出できた。したがって、Jurkat 細胞のみならず各種細胞株においても SCARB2 は細胞表

面ではなく細胞内に存在すると考えられた。
[西村順裕、村松正道、有田峰太郎]

(5)各種細胞株における EV-A71-EGFP の感染性の解析

従来の報告では細胞表面の SCARB2 発現量と EV-A71 感染性が相関するとされていた。そこで、RD 細胞、HeLa 細胞、293T 細胞、HEp-2 細胞、Hep G2 細胞に対する EV-A71-EGFP（感染後、細胞内で EGFP を発現する EV-A71）の感染性を解析した。これらの細胞株はいずれも細胞表面に SCARB2 を発現していない。しかし、RD 細胞と 293T 細胞では感染 18 時間後に 30~50%程度の細胞が EGFP を発現した。したがって、従来の報告とは異なり、細胞表面の SCARB2 発現量と EV-A71 感染性は相関しないと考えられた。
[西村順裕、村松正道、有田峰太郎]

(6)ヒト初代培養細胞における SCARB2 発現の解析

細胞表面に存在する SCARB2/QQG を検出できる抗 SCARB2 抗体を用いて、ヒト初代培養細胞の表面の SCARB2 発現をフローサイトメトリーで解析した。皮膚線維芽細胞、腸管線維芽細胞、扁桃腺線維芽細胞を解析したが、いずれにおいても細胞表面に SCARB2 は検出されなかった。一方、ウェスタンブロッティングでは、細胞内の SCARB2 を検出できた。したがって、ヒト初代培養細胞においても SCARB2 は細胞表面ではなく細胞内に存在すると考えられた。
[西村順裕、村松正道、有田峰太郎]

(7)コンフォーカル顕微鏡による細胞表面の SCARB2 の解析

コンフォーカル顕微鏡を用いて SCARB2 の局在を検討した。陽性コントロールとして 293T-SCARB2/QQG 細胞を用いた。抗 SCARB2 抗体による染色では、SCARB2 を 293T-SCARB2/QQG 細胞の細胞膜に検出できた。しかし、RD 細胞の細胞膜には検出できなかった。一方、細胞膜透過処理を施した RD 細胞では、細胞内に SCARB2 を検出できた。したがって、RD 細胞における SCARB2 の局在は細胞内であると考えられた。
[西村順裕、村松正道、有田峰太郎]

(8)コンフォーカル顕微鏡による SCARB2 の細胞内局在部位の解析

SCARB2 の RD 細胞内での局在を詳細に解析した。抗 SCARB2 抗体とともに、初期エンドソーム（EEA1）、後期エンドソーム（CD63）、あるいはリソソーム（LAMP-1）のマーカー蛋白質に対する抗体を用いて、細胞膜透過処理を施した RD 細胞を染色した。SCARB2 は CD63 および LAMP-1 との高い共局在を示した。したがって、RD 細胞内において SCARB2 は後期エンドソームやリソソームに局在すると考えられた。
[西村順裕、村松正道、有田峰太郎]

(9)抗 SCARB2 抗体のもつ SCARB2 と EV-A71 の結合阻害能の検証

ヤギ抗 SCARB2 ポリクローナル抗体（R&D Systems, Cat# AF1966）を用いて組換えヒト SCARB2 蛋白質を前処理した。その後 EV-A71 を反応させた。AF1966 の処理により、組換えヒト SCARB2 蛋白質への EV-A71 の結合量は約 1/10 以下に減少した。陰性コントロールとして用いたヤギ抗体では有意な低下はみられなかった。したがって、AF1966 は SCARB2 に結合するのみならず、EV-A71 結合の阻害能も有することを実証できた。
[西村順裕、村松正道、有田峰太郎]

(10)Jurkat 細胞への EV-A71 結合における抗 SCARB2 抗体の影響の解析

Jurkat 細胞の EV-A71 受容体は PSGL-1 である。Jurkat 細胞への EV-A71 結合における SCARB2 の役割を解明するために、Jurkat 細胞を抗 SCARB2 抗体で処理し、EV-A71 の細胞への結合の影響を検討した。陽性コントロールとして抗 PSGL-1 抗体で処理した場合、EV-A71 の細胞への結合量は約 1/10 に低下した。しかし、抗 SCARB2 抗体で処理しても EV-A71 の結合量は低下しなかった。したがって、Jurkat 細胞への EV-A71 結合に SCARB2 は関与していないと考えられた。
[西村順裕、村松正道、有田峰太郎]

(11)RD 細胞への EV-A71 結合における抗 SCARB2 抗体の影響の解析

RD 細胞への EV-A71 の結合における SCARB2 の役割を解明するために、RD 細胞を抗 SCARB2 抗体で処理し、EV-A71 の結合性を検討した。陰性コントロールとしてヤギ抗体を用いた。抗 SCARB2 抗体で処理した場合もヤギ抗体で処理した場合も、RD 細胞への EV-A71 の結合量に有意差はなかった。したがって、RD 細胞への EV-A71 結合に SCARB2 は関与していないと考えられた。
[西村順裕、村松正道、有田峰太郎]

(12)RD 細胞への EV-A71-EGFP 感染における抗 SCARB2 抗体の影響の解析

RD 細胞への EV-A71 の感染における SCARB2 の役割を解明するために、RD 細胞を抗 SCARB2 抗体で処理し、EV-A71-EGFP の感染性を検討した。陰性コントロールとしてヤギ抗体を用いた。抗 SCARB2 抗体で処理した場合もヤギ抗体

で処理した場合も、感染 18 時間後の EGFP 陽性細胞の割合に有意差はなかった。したがって、RD 細胞への EV-A71 感染の初期段階（細胞表面への EV-A71 の結合）に SCARB2 は関与していないと考えられた。
［西村順裕、村松正道、有田峰太郎］

(13)ヒト初代培養細胞への EV-A71 感染における抗 SCARB2 抗体の影響の解析

ヒト初代培養細胞への EV-A71 の感染における SCARB2 の役割を解明するために、ヒト初代培養細胞を抗 SCARB2 抗体で処理し、EV-A71-EGFP の感染性を検討した。陰性コントロールとしてヤギ抗体を用いた。抗 SCARB2 抗体で処理した場合もヤギ抗体で処理した場合も、感染 18 時間後の EGFP 陽性細胞の割合に有意差はなかった。したがって、ヒト初代培養細胞への EV-A71 感染の初期段階（細胞表面への EV-A71 の結合）に SCARB2 は関与していないと考えられた。
［西村順裕、村松正道、有田峰太郎］

(14)RD 細胞の SCARB2 をノックアウトしても EV-A71 結合量は低下しない

RD 細胞への EV-A71 結合における SCARB2 の役割をより厳密に解析するために、RD-SCARB2-KO 細胞（3クローン）を用いた。RD-SCARB2-KO 細胞と EV-A71 を氷上で反応させ、洗浄後、細胞に結合した EV-A71 をリアルタイム RT-PCR で定量した。いずれの RD-SCARB2-KO 細胞クローンにおいても、EV-A71 結合量の低下はみられなかった。したがって、RD 細胞への EV-A71 感染の初期段階（細胞表面への EV-A71 の結合）に SCARB2 は関与していないと考えられた。
［西村順裕、村松正道、有田峰太郎］

(15)RD 細胞の SCARB2 をノックアウトすると EV-A71 の感染・複製が低下する

RD 細胞への EV-A71 感染・複製における SCARB2 の役割を解析するために、RD-SCARB2-KO 細胞（3クローン）を用いた。RD-SCARB2-KO 細胞と EV-A71 を氷上で反応させ、洗浄後、3日後までのウイルス増殖を解析した。RD 細胞では EV-A71 が効率よく増殖したが、RD-SCARB2-KO 細胞での増殖は有意に低下していた。したがって、SCARB2 は細胞表面に存在しないが、EV-A71 の感染・増殖には必須の分子（細胞内受容体）であると考えられた。
［西村順裕、村松正道、有田峰太郎］

(16) 臨床検体からのエンテロウイルスEV-A71のハイスループットNGS解析

ベトナム北部における2012～2023年の手足口病患者検体から得られた EV-A71 陽性 242 検体について、ウイルスゲノムの capsid 領域を標的とした次世代シークエンス（NGS）解析を行った。EV-A71 において従来のウイルス分離では、培養細胞でのウイルス増殖過程で capsid 領域に重要な変異が導入されることが指摘されているため、今回は臨床検体から直接 PCR 増幅を行っている。バーコード付き Pan EV PCR による増幅でハイスループットに解析し、177 検体から EV-A71 の配列を決定した。分子疫学的解析の結果、EV-A71 の主要な遺伝子型である C4、B5 について年ごとの流行の変化を追うことができた。Pan EV PCR は広範なエンテロウイルスの検出が可能で、EV-A71 以外に CVA6、CVA10、CVB1、CVB2、EV-C96、CVA24 が検出された。
［喜多村晃一、西村順裕、有田峰太郎、Tran Thi Nguyan Hoa (NIHE)］

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

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

現在、PEF 候補施設として感染性 2 型ポリオウイルスを取扱うことが出来るのは、ワクチン製造施設を除くと、国内では感染研村山庁舎のみである。これまで、感染症流行予測調査事業におけるポリオウイルス中和抗体価測定は地衛研で実施されてきたが、すべての地衛研で、2 型ポリオウイルスを廃棄したことから、2017 年度調査から、2 型ポリオウイルス中和抗体価測定試験は、感染研ウイルス第二部で実施している。地衛研で、従来通り 1 型および 3 型ポリオウイルスに対する中和抗体価測定を実施し、感染研ウイルス第二部で 2 型中和抗体価測定を行った。2023 年度は、計 1,180 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、吉田弘、有田峰太郎］

III. 肝炎ウイルスに関する研究

1. A 型肝炎ウイルス（HAV）に関する研究

(1) 単回感染型 HAV 粒子抗原の作製

コドン使用バイアスをヒト由来細胞に至適化した HAV のウイルス構造タンパク質遺伝子を細胞に導入し、安定発現細胞を樹立した。この細胞に、さらにサブゲノムレプリコンプラスミドを導入し、単回感染性 HAV 産生細胞株を樹立した。この細胞から得られる HAV 抗原量は、ウイルス感染細胞と同レベルの発現量であった事から、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］

(2) 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。2023 年のA 型肝炎患者報告数は55 件であった。そのうち、22 件（1件は解析不能）の検体又は塩基配列情報が提供された。遺伝子解析が可能であった21 件のうち、14 件は輸入感染症が疑われた。検体の遺伝子型は、IA：5 件（国内感染 2 件、輸入感染3 件）、IB：2 件（輸入感染2 件）、IIA：1 件（留学生、国籍地域情報無し）、IIIA：13 件（国内感染 5 件、輸入感染8 件）であった。例年、日本では遺伝子型IA が大半を占めるが、本年は IIIA が多く、輸入感染の影響と推察された。トラベラーズワクチンとしての A 型肝炎ワクチンの認知度を高めることが望まれる。

［清原知子、杉山隆一、鈴木亮介、村松正道、五十川正記］

（3） HAV 増殖を抑制する低分子化合物の同定とメカニズムの解明

化合物スクリーニングにより、HAV の増殖を抑制する低分子化合物の 1 つとして、統合失調症の治療薬として FDA に承認されているロキサピンを同定した。HAV に対するロキサピンの効果はドーパミン D2 受容体を介さずに、HAV 2C タンパク質に直接作用する事が示唆された。ロキサピンの抗HAV 効果は培養細胞のみならず感染マウスモデルでも認められた。

［松田麻未、結城（平井）明香（安全実験管理部）、小谷 治（病原体ゲノム解析研究センター）、鄭シン、片岡紀代（感染病理部）、山根大典（東京都医学総合研究所）、村松正道、鈴木亮介］

(4)抗 HAV 活性を示す新規化合物の同定

抗HAV新規化合物を同定するため、HAV/NLucレポータースクリーニングシステムを用いて、200種以上の新規化合物より抗HAV効果があるリード化合物23cを同定した。23cはHAV実験株HM175、臨床分離株KRM003及びTRM005の増殖を顕著に抑制した。また、23cはHAVの複製を阻害することが明らかになった。

［鄭シン、鈴木亮介、五十川正記、村松正道］

（5） RXR agonist X as possible anti-HAV drug.

RXR agonist X suppressed the transport of NTCP to cell surface through the suppression of KIF4 (kinesin) expression. Interestingly KIF4 was also previously reported to transport Integrin-B1 to cell surface. Integrin-B1 is an important factor regulating the internalization of HAV. Hence, we hypothesized that RXR agonist X can also suppress HAV entry. Administration of RXR agonist X to cells suppressed HAV entry by 1 log. Interestingly administration after the start of infection suppressed HAV spread and reduced RNA to 1 log compared to control. Further analysis will be performed to assay RXR agonist X as anti-HAV drug target.

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

2．B 型肝炎ウイルス（HBV）に関する研究

（1）HBV 陽性検体パネル新規ロットの整備

これまでに検体パネル用検体として日本赤十字社から譲渡された HBV 陽性検体の中から 2017 年度, 2020 年度, 2021 年度, 2022 年度に譲渡された検体を用いて HBV 陽性検体パネル新規ロットの整備を行った。HBV 陽性の献血検体合計 75 検体を 1.5mL チューブに 1mL ずつ分注して HBV 陽性検体パネル新規ロット候補品とした。分注した検体は既承認の HBs 抗原定量用体外診断薬および HBV DNA 定量用体外診断薬を用いて値付けを行い, その測定値の相関について評価した。また, これらの検体中の HBV の塩基配列を決定し遺伝子型を推定した。この新規ロットに含まれる検体の HBV の遺伝子型分布は, GTA 株：17 検体, GTB 株：21 検体, GTC 株：34 検体, GTD 株：2 検体, 遺伝子型不明：1 検体であった。

［五十嵐仁美, 山田典栄, 村山麻子, 加藤孝宣］

（2）B 型慢性肝炎患者における TAF 反応不良例の臨床像の解析

過去に核酸アナログ治療歴のない TAF 治療中の B 型慢性肝炎 13 例（男性 8 例, 女性 5 例, 年齢中央値 40 歳, GTA: 1 例, GTC: 12 例）を解析した。治療開始から 1 年後に HBV DNA が陰性であった症例を反応良好例, TAF 投与 1 年後も HBV DNA が陽性であった症例を反応不良例と定義したところ反応不良例は 2 例確認された。反応不良例 2 例はいずれも HBe 抗原陽性, 遺伝子型 C, 治療開始前 HBV DNA は 9.1 log IU/mL と高値であった。いずれの症例でも観察期間内に HBV のブレイクスルーは確認されなかったが, 1 症例で TAF 治療開始後に HBV DNA の上昇を伴わない ALT 値の増加が見られた。

［山田典栄, 安田清美（清川病院）, 鈴木通博（清川病院）, 加藤孝宣］

（3）B 型慢性肝炎 TAF 反応不良例における薬剤耐性変異の解析

B 型慢性肝炎 TAF 反応不良例の治療開始前, 開始から 1 年, 2 年後の 3 ポイントの患者血清より HBV DNA および HBV RNA を抽出し, deep sequencing により HBV RT 領域の変異解析を行った。HBV DNA では治療開始前より rtL269I 変異が検出され rtL269 野生株が優勢であった。治療開始から 1 年後は rtL269I 変異が 1/4 に減少したが, 2 年後では

100%を占めた。HBV RNA におけるこの期間の rtL269I 変異はほぼ半数で経過した。これらの変異比率の推移から rtL269I 変異株が TAF 耐性であることが示唆された。
[山田典栄, 安田清美(清川病院), 鈴木通博(清川病院), 加藤孝宣]

(4)B 型慢性肝炎 TAF 反応不良例における新規薬剤耐性 2 重変異の検出

別の B 型慢性肝炎 TAF 反応不良例に対し同様の deep sequencing 解析を行った。HBV DNA では治療開始前よりこれまでにアナログ耐性変異として報告のない rtT118A, rtL220I の変異が検出され, 主要な株として存在していた。これらの rtT118A, rtL220I の変異は TAF 投与 1 年後に比率が 100%に達し, TAF 治療に対する反応不良性に関与していると考えられた。2 年後にはこれらの変異は消失し, 代わって rtL269I の変異が出現し 99%を占める様になった。これらの結果から, rtT118A, rtL220I の 2 重変異および rtL269I の変異は TAF 耐性であると考えられたが, rtL269I 変異の方がより強い耐性もしくは強い増殖能を有していることが示唆された。
[山田典栄, 安田清美(清川病院), 鈴木通博(清川病院), 加藤孝宣]

(5)TAF 反応不良例における血中 HBV RNA の定量解析

TAF 反応不良例 2 症例において, 治療開始前, 開始から 1 年後, 2 年後の 3 ポイントにおける HBV RNA の定量を行った。患者血清から RNA を抽出後に DNase 処理を行いさらに RNA 精製を行った。得られた RNA から cDNA を合成し HBV S 領域に設定した primer を用いて RTD-PCR を行い定量した。症例 1 では HBV RNA の値が 7.2, 7.5, 7.2 log copies/mL で経過し, 症例 2 では HBV RNA 6.9, 5.6, 6.2 log copies/mL で経過していた。以上の結果から, これらの TAF 反応不良例では 2 年間の TAF 治療においても HBV RNA 量が変動していないことが明らかとなった。
[山田典栄, 安田清美(清川病院), 鈴木通博(清川病院), 加藤孝宣]

(6)B 型慢性肝炎患者の腸内細菌叢が機能的治癒達成に与える影響の検討

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, 機能的治癒の達成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の達成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を行なった。その結果, 短鎖脂肪酸の 1 つである酪酸が HBV 感染後の HBs 抗原産生量を減少させることが明らかとなった。また, HBV 感染時に HBs 抗原産生量を効果的に低下させる酪酸の投与時期について検討したところ, HBV 感染後の培養時の投与が, 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]

(7) HBs 抗原量を増加させる変異の解析

2 種類の HBV 遺伝子型 C 株の比較により HBs 抗原の分泌量および感染性ウイルス量を増加させる HBs 抗原領域の変異を同定した。HBV は大きさが異なる 3 種類の HBs 抗原(L-, M-, S-HBs 抗原)を発現することが知られている。そこで, ウエスタンブロッティング法および HBs 種特異的な ELISA を用いて解析した結果, この変異の導入により, 3 種類の HBs 抗原のすべての HBs 抗原種でそれぞれ発現量が増加していたが, 増加の程度は HBs 抗原種により異なることが分かった。
[村山麻子, 加藤孝宣]

(8)HBs 抗原量を増加させる変異のウイルスの性状への影響の解析

HBs 抗原領域への変異導入により HBs 抗原量, 感染性のウイルス量が増加したウイルスについて, 密度勾配遠心法を用いてウイルスの性状解析を行った。変異導入ウイルスでは, HBs 抗原量が WT と比較して大きく上昇していたが, HBcr 抗原量, HBV DNA 量ともにピークの位置と値には大きな差はなかった。感染性についてはピークの位置は同じであったが, ピークフラクションの感染性は変異導入により上昇していた。
[村山麻子, 加藤孝宣]

(9)HBs 抗原量を増加させる変異によるウイルス感染性への影響の解析

密度勾配遠心法を用いて精製したウイルスを用いて変異ウイルスの感染性への影響を解析した。解析には HBV レポーターウイルスを用いた。それぞれの精製ウイルスに含まれる DNA 量が同じになるように調製して感染させると, 感染後のルシフェラーゼ活性には差がないことから, 変異によりウイルスの感染性には影響がなく, 感染性ウイルスの産生量が増加していることが示唆された。
[村山麻子, 加藤孝宣]

(10)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したのちに HepG2/NTCP 細胞に感染させ，HBV 感染を阻害するペプトイドのスクリーニングを行なった。コントロールとして抗ウイルス活性を持たないペプチドを用いて比較した。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 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]

(11) 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 粒子の感染性を低下させ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]

(12) B 型肝炎ウイルスゲノムにおける HiBiT タグ挿入許容領域の探索

抗 HBV 薬を簡便で高感度に探索できるスクリーニング系の構築のため，HBV ゲノムにおける HiBiT タグ挿入許容領域の網羅的探索を行った。HBV 遺伝子型 C 株の 1.38 倍長のゲノムを持つコンストラクトを用いて，preS1 領域，preS2 領域，HBe 領域，HBx 領域，HB pol 領域の 5 つの領域に HiBiT タグを挿入した HBV プラスミドを作製した。これらのプラスミドから作製した，HiBiT タグ挿入 HBV のヒト初代肝細胞への感染性を評価したところ，preS1 および HB pol 領域に HiBiT を挿入した HBV が感染可能であることが明らかとなった。しかし HiBiT シグナルの測定により HBV 感染が検出できたのは preS1 領域に HiBiT を挿入した HBV のみであった。
[村山麻子，五十嵐仁美，山田典栄，加藤孝宣]

(13) HepG2/NTCP 細胞を用いた HiBiT タグ挿入 HBV 感染系の構築

preS1 領域に HiBiT を挿入した HBV がヒト初代肝細胞に感染可能であることが明らかとなった。そこでこの HiBiT タグ挿入 HBV が培養細胞である HepG2/NTCP 細胞に感染可能であるか検討を行った。HepG2/NTCP 細胞に preS1 領域に HiBiT を挿入した HBV を感染させ，その増殖を HBs 抗原量と HiBiT シグナルでモニターした。その結果，ヒト初代肝細胞への感染性と比較して値は低下したものの経時的な HBs 抗原量と HiBiT シグナルの増加が認められた。また HBV の感染は感染細胞の HBc 抗原の免疫染色によっても確認できた。この HiBiT タグ挿入 HBV と HepG2/NTCP 細胞を用いた HBV 感染評価系は抗 HBV 薬の探索に有用と考えられた。
[村山麻子，五十嵐仁美，山田典栄，加藤孝宣]

(14) サル初代培養肝細胞における HBV 感染の評価

HBV が感染可能であるのはヒトと一部の霊長類のみに限られており，その宿主特異性は HBV のレセプターである NTCP のアミノ酸配列に依存していると考えられている。そこで，非ヒト霊長類を用いた HBV 感染モデルの開発を目指し，サル初代培養肝細胞を用いた HBV 感染系の樹立を試みた。まず，マカクの初代培養肝細胞にアデノウイルスベクターを用いてヒト NTCP を導入し，HBV レポーターウイルスの感染を評価した。その結果，レポーターHBV 感染後にレポーターであるルシフェラーゼの活性増加が見られた。さらに同様に培養細胞由来の HBV を感染させたところ，感染細胞内の HBc 抗原が検出され，HBV 感染が成立していると考えられた。この結果は，HBV がマカク初代培養肝細胞に侵入できれば，その後の感染増殖が成立する可能性を示していると考えられた。
[村山麻子，五十嵐仁美，林咲良（京都大学ヒト行動進化研究センター），明里宏文（京都大学ヒト行動進化研究センター），加藤孝宣]

(15) HBV のサル初代培養肝細胞におけるヒト NTCP 非依存性感染経路の解析

さらにヒト NTCP を導入していないマカクの初代培養肝細胞に HBV レポーターウイルスと培養細胞由来の HBV を感染させ，その感染増殖の評価を行った。その結果，ヒト NTCP を導入した初代培養肝細胞と比較して低レベルではあったがルシフェラーゼ活性および HBs 抗原量の増加が認められた。この感染は HBV のヒト NTCP への結合を阻害する preS1 ペプチドにより阻害されず NTCP 非依存的な感染と考えられた。
[村山麻子，五十嵐仁美，林咲良（京都大学ヒト行動進化研究センター），明里宏文（京都大学ヒト行動進化研究センター），加藤孝宣]

(16) HBV capsid 阻害剤トリアジン誘導体の抗 HBV 効果

合成展開されたトリアジン誘導体・11 化合物の抗 HBV 効果を検討したところ，リード化合物（EC50 値；5.9 μM）と同等以上の効果を有する化合物が 1 化合物同定された（EC50 値；2.5 μM）．引き続き，合成展開を実施し更に抗 HBV 効果の強い化合物の探索を行っていく予定である。
[外山政明，鬼束聡明（鹿児島大学），村松正道，五十川正

記, 加藤孝宣]

（17）HBV capsid 阻害剤トリアジン誘導体と HBV capsid との molecular dynamics を用いた結合様式の検討

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, 化合物の EC50 値とドッキング計算を実施したところ, EC50 値とドッキングスコアとの相関は見られなかった。そのため, 構造式に多様性のある 5 化合物をピックアップし MD 解析を実施後, EC50 値と化合物とのコアタンパク質の結合様式の相関関係を検討したところ, 3 化合物で概ね相関していた。本結果から, 今後は MD 解析を実施する化合物数を増やし引き続き検討を行う。

［外山政明, 池口満徳（横浜市立大学）, 鬼束聡明（鹿児島大学）, 村松正道, 五十川正記, 加藤孝宣］

（18）海綿由来天然化合物の抗 HBV 効果の検討

鹿児島に存在する様々な島の海域より得られた海綿から抽出された天然化合物の抗 HBV 活性を検討した。その結果, 弱いながらも 2 化合物に侵入阻害効果が認められ, また別の 2 化合物にも HBV 複製阻害効果が認められた。引き続き, 海綿由来天然化合物の抗 HBV 活性の検討を実施していく。

［外山政明, 濱田季之（鹿児島大学）, 五十川正記, 加藤孝宣］

（19）DHX35 targets HBV pgRNA.

We analyzed the effect of DHX35 on HBV life cycle. DHX35 did not affect transcription from different HBV promotors. Surprisingly, DHX35 significantly suppressed HBV pgRNA as detected by qPCR and northern blotting analysis. DHX35 targets HBV-pgRNA to restrict HBV infection. HBV core protein is expressed from HBV-pgRNA. As expected, we found that the HBV core level is highly diminished upon DHX35 overexpression. Interestingly DHX35 did not affect other HBV-RNAs as shown by northern blotting or by the HBsAg expression which is known to be expressed from HBs messenger RNA. By analyzing the effect of DHX35 on HBV-pgRNA stability, we found that the suppression of DHX35 significantly increases HBV-pgRNA stability by northern blot analysis after actinomycin D treatment.

[Hussein H Aly, Saied A Hussein, Takanobu Kato]

（20）Regulation of DHX35 expression

We previously reported that DHX35 was upregulated in chronic patients compared to healthy cohorts. We also showed that interferons, especially IFN-λ, highly induced DHX35 expression. We further analyzed the expression of DHX35 in HepaRG highly differentiated cells. As expected, our data showed that in conditions leading to interferon induction (IFN-α treatment, HDV infection, or HBV/HDV co-infection) the expression levels of DHX35 were highly induced but not with HBV infection alone. HBV is known to be a stealth virus with minimum induction of interferon from infected cells. These data conclude that the high expression levels in chronic HBV patients is secondary to the inflammatory condition in the liver, but not due to a direct effect of HBV proteins on IFN induction from the infected cells.

[Hussein H Aly, Saied A Hussein, Takanobu Kato]

（21）RXR agonist X as possible anti-HBV drug

We identified a novel RXR agonist X that suppressed HBV infection. This novel RXR agonist had higher solubility, and stability compared to bexarotene. RXR agonist X suppressed HBV infection through the suppression of the surface expression of the NTCP (HBV/HDV) entry receptor. RXR agonist X IC50 was 2.7 ±0.8 for HBsAg, and 2 ±0.4 for HBV-pgRNA. The suppressive effect of RXR agonist X was reproduced in primary hepatocytes where it prevented the spread of infection leading to 1 log suppression of HBV-DNA after 42 days treatment of the infected cells. HBV in vivo infection experiment was performed, and no significant effect was found.

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

（22）Mechanistic study for NTCP/KIF4 interaction.

In 2021 we analyzed the NTCP sequence required for the interaction with KIF4. 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. In 2023 By selectively introducing a series of point mutations in this area and analyzing its effect on interaction with KIF4 we identified the minimal aa sequence required for this interaction. Disruption of this sequence in NTCP, and Integrin-B1 protein significantly reduced its interaction with KIF4 confirming the importance of this sequence. We are working on specifically blocking the mechanism required for NTCP transport which can minimize the side effects from abrogating the entire KIF4 transport function.

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

(23)宿主因子 EPN3 を介した抗 HBV 免疫応答機構の解明

IFNα 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、IFNα 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)]

(24) 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, EOX1, involved in cccDNA biosynthesis. Reduction of this factor`s expression in Hep38.7, NTCP-HepG2-C4, PXB cells and mice decreases cccDNA levels. An in vitro EXO1 activity assay demonstrated cleavage of 5'-flap from a synthesized r sequence and RNA primer of rcDNA substrate. Furthermore, cccDNA was generated in vitro when purified rcDNA was incubated with recombinant EXO1 protein, DNA polymerase, and DNA ligase. EXO1 is believed to be involved in cccDNA formation by cleaving RNA primer and r sequence of rcDNA.

[李瑩芳、闕路晟、喜多村晃一、若江亨祥、村松正道]

(25) HBV ゲノム挿入の新規検出法の確立

肝発癌へ寄与すると考えられている HBV ゲノム挿入を検出する新規手法を確立した。HBV-HCC 由来細胞株、HBV 感染細胞、HBV-HCC 患者の肝組織などのゲノム挿入を検出し、本法は現行のハイブリッドキャプチャー法と比べ、より少ないシークエンス量で同等レベルの解析が可能であることを示した。

[深野顕人、若江亨祥、斎藤益満、豊嶋孝恵、相崎英樹、渡士幸一、村松正道]

(26)本邦における急性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。特に地域ごとの増減について調べ、特定の地域での増加を認めた。

[相崎英樹、田中純子(広島大)、村松正道、脇田隆字]

(27) 新規 HBV 候補薬物の動物モデルによる評価

分担研究者等が開発した新規抗 HBV 候補薬を ADME 解析をし、その結果に基づいてヒト肝キメラマウスを用いて薬効試験を行う。

[岡野琳恵、青柳東代、末水洋志(公益財団法人実験動物中央研究所)、小林カオル(学校法人明治薬科大学)、政木隆博(東京慈恵会医科大学)、坪田昭人(東京慈恵会医科大学)、古谷裕(国立研究開発法人理化学研究所)、勝二郁夫(国立大学法人神戸大学)、森石恆司(国立大学法人 山梨大学)、渡士幸一、若江亨祥、村松正道、脇田隆字、相崎英樹]

(28) 薬効評価のための動物モデルを構築する

移植用のヒト肝細胞が入手しにくいため、マウスに移植可能で HBV 感受性を有したヒト肝不死化細胞株を樹立している。ヒト肝細胞と星細胞のキメラマウス共移植による線維化モデルの開発している。HDV, HAV, HEV 感染ヒト肝キメラマウスシステムの構築を行っている。

[青柳東代、岡野琳恵、末水洋志(公益財団法人実験動物中央研究所)、小林カオル(学校法人明治薬科大学)、坪田昭人(東京慈恵会医科大学)、村松正道、脇田隆字、相崎英樹]

(29)B 型肝炎ワクチンの国家検定「マウス力価試験」に使用する BALB/c マウス系統の変更

従来、マウス力価試験に使用してきた BALB/c マウスの系統が供給停止になることから、別系統での試験実施と変更の妥当性確認を行った。従来系統/候補系統の順に、A 型肝炎ワクチンのマウス力価は 6.228/8.338、B 型肝炎ワクチン adr: 2.638/3.403、adw: 2.482/3.323 であった。いずれも点推定値が互いの 95%信頼区間に入っていることなどの同等性条件を満たし、2024 年度からの候補系統への変更が可能と判断した。

[清原知子、鈴木亮介、李天成、杉山隆一、松田麻未、丹野久仁子、村松正道、五十川正記]

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 後の病態に関する電顕病理学的研究および遺伝子発現解析

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。オルガネラ異常を起こす遺伝子発現変化およびオルガネラ異常により起こる遺伝子発現変化が観察された。
[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。さらに、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。受診受療通院勧奨により、B 型肝炎患者の受診、C 型肝炎患者の受診受療が有意に増加していた。
[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) 定点診療所での HIV 陽性同性愛者(約 900 名)における肝炎を含む感染症のモニターリング

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。本診療所は、1999 年−2023 年サーベイランスにて届出数全国 1 位となっている。
[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]

(11) 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。現在のところ、ペプチドマッピングにて結合領域を解析している。
[阿南美穂、渡邉則幸、竹山春子、相崎英樹、脇田隆字]

(12) 実験室ラットに持続感染するラット肝炎ウイルス（RHV）から同定した G2211R 変異の解析

合成 RHV RNA をヌードラットの肝臓に接種することで、RHV の持続感染を確認した。その後、持続感染した 3 匹のラットの RHV のゲノム配列を解析して、NS5A 領域に G2211R 変異を同定した。変異は 3 匹全てで確認された。G2211R 変異の効果を解析するため、変異型 RHV-GR を作製、合成 RNA を McA-RH7777 細胞に遺伝子導入して野生型と比較した。GR 変異では一過性の RHV 産生が 2〜3 倍に増加し、ゆるやかに減少した。野生型では 25 日で検出感度以下になったが、GR では 45 日以降も RHV 産生は続いた。GR 変異は RHV 産生に有効な変異であった。
[山形しほり、渡邉則幸、有村裕（日獣大）、相崎英樹、脇田隆字]

(13) ラット肝炎ウイルス（RHV）の受容体探索

ラットに発現するテトラスパニン 37 種類について、クローニングを行い、発現プラスミドを構築した。受容体探索には RHV 複製能の高い C6 細胞（cured 細胞）を用いた。発現プラスミドを C6 細胞に遺伝子導入後に、RHV 感染を行い培養し、細胞内の RHV RNA 量を測定した。その結果、Tetraspanin-18 と Tm4sf4 の 2 種類で RNA 陽性の結果を得た。これらに 2 種のテトラスパニンに注目して解析を進める予定である。
[伊藤大将、渡邉則幸、有村裕（日獣大）、相崎英樹、脇田隆字]

(14) 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]

(15) 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。
[青柳東代、闕路晟、上田竜大、若江亨祥、村松正道、鈴木哲朗（浜松医大）、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 6 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。ウイルスは肝臓、脾臓、胆汁および血清から検出されるが、それ以外の臓器および尿から検出されなかった。病理解析の結果から慢性化および肝硬変の傾向が認められなかった。また、持続感染とともに遺伝子変異が認められなかった。

[張文静、Doan Hai Yen（感染症危機管理研究センター）、網康至（安全実験管理部）、須崎百合子（安全実験管理部）、五十川正記、李天成]

⑵ 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である。HEV-3 に少なくとも 15 の subtype があるので本研究では HEV-3b, HEV-3e, HEV-3f, HEV-3k および HEV-3ra (JP59)をスナネズミに接種し、スナネズミを HEV-3 の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 HEV3-b, HEV-3e, HEV-3f は効率良くスナネズミに感染し、スナネズミは HEV-3 の動物モデルの可能性が示唆された。

[李天成、網康至（安全実験管理部）、須崎百合子（安全実験管理部）、五十川正記]

⑶ HEV-4 と HEV-5 と Rat HEV における交差感染防御の検討

E 型肝炎を引き起こす HEV は異なる属に分類されている。ワクチン開発のため異なる遺伝子型間の交差感染防御を評価することが必要である。30 匹のスナネズミを 5 匹ずつ、6 群に分けて、1 群と 2 群に G4 HEV, 3 群と 4 群に G5 HEV, 5 群と 6 群に rat HEV を接種した。感染後に異なる遺伝子型 HEV を腹腔内に接種し、感染防御を評価した。G4 HEV を感染させたスナネズミに G5 HEV を、G5 HEV を感染させたスナネズミに G4 HEV を接種した場合、ウイルスの増殖が認められなかった。 rat HEV を感染させたスナネズミに G4 HEV あるいは G5 HEV を接種したネズミではすべて感染が確認された。以上の結果から異なる属の HEV の血清型が異なることが示唆された。

[李天成、網康至（安全実験管理部）、須崎百合子（安全実験管理部）、Doan Hai Yen（感染症危機管理研究センター）、五十川正記]

⑷ E 型肝炎ウイルスに対する mRNA ワクチンの効果

E 型肝炎ウイルス（HEV)に対する mRNA の感染防御を評価するため一型 HEV (HEV-1)の ORF2 全長および ORF2 の N-末端一部欠損した mRNA を合成し、293-T 細胞、PLC/PRF/5 細胞にトランスフェクションして蛋白の発現を確認した。一方、我々スナネズミを HEV の小動物モデルとして樹立し、HEV ワクチンの開発に有用である事を確認したので、現在 formulated mRNA を作製し、スナネズミに接種して、抗体の誘導および HEV への感染防御を検討する。

[李天成、網康至（安全実験管理部）、須崎百合子（安全実験管理部）、五十川正記]

⑸ 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

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 HEV-1 および HEV-5 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。G1 と G5 HEV ともにマーモセットに感染することが確認された。この結果によりサルの代わりにマーモセットを低コストの霊長類動物モデルとして HEV の研究に応用できる事が示唆された。

[李天成、Doan Hai Yen（感染症危機管理研究センター）、網康至（安全実験管理部）、須崎百合子（安全実験管理部）]

⑹ キナーゼ阻害剤による HEV 複製への影響の評価

HEV レプリコンとキナーゼ阻害剤ライブラリを用いて HEV 複製に関与するキナーゼのスクリーニングを実施した結果、細胞毒性を示さない濃度で HEV 複製に影響を与えるキナーゼ阻害剤を同定した。同定された阻害剤の中には、同一のキナーゼを標的とするものが複数含まれており、これが HEV 複製において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。さらに、これらの阻害剤の濃度依存性を検討するために詳細な用量反応実験を実施した結果、阻害剤の濃度依存的に HEV 複製に影響を与えた。

[杉山隆一、石井孝司(品質保証・管理部)、鈴木亮介、村松正道]

⑺ DNA 免疫による ORF2 および ORF3 抗体の誘導

HEV G1 の配列を用い、7 種類の発現領域の異なる ORF2 発現プラスミドを作製した。作製したプラスミドは 293T 細胞に導入し、ウエスタンブロットによりタンパク質の発現を確認した。ORF2 と ORF3 を同時に発現するプラスミドでは、両者の発現

が確認された。マウスへの免疫は 2 週間おきに計 3 回、大腿筋に接種し、最終免疫の 2 週後に採血した。いずれのプラスミドを免疫した場合でも ORF2 特異的な抗体が誘導されていた。現在、これらの血清について感染中和試験を行っている。効率良く中和抗体を誘導する ORF2 の発現領域を決定し、今後は mRNA ワクチンによる抗体誘導を検討する計画である。

[吉田莉子、松田麻未、李天成、田村浩二(東京理科大学)、鈴木亮介]

⑻ 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。2023 年の E 型肝炎報告数 552 件のうち、47 検体の遺伝子検査を行い、25 件について HEV 配列の一部を決定した。自治体から提供された 112 件の配列情報と合わせて系統樹解析を行った。配列はほとんどが遺伝子型 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、丹野久仁子、五十川正記、鈴木亮介]

⑼ 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 ウイルスは基本培地の組成の違いにより、ウイルス増殖が異なることが判明した。現在原因となる培地成分を調べている。

[松田麻未、李天成、鈴木亮介]

IV.その他のウイルスに関する研究

1. 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(JCpyV)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、JCpyV 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。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 JCpyV に対する中和抗体価を測定した。臨床で使用されている ELISA と良く相関する結果が得られた。

[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]

2. 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に関する研究

(1) 高齢者介護施設排水中の新型コロナウイルスを含む複数病原体ゲノム検出手法の検討

施設排水調査では非侵襲的に施設内感染者の存在を検知できることから、本手法の適用範囲を拡張すべく複数病原体を対象としたゲノム検出条件を検討した。中部圏の特別養護老人ホーム 5 カ所にて令和 5 年 5 月より同年 12 月まで月 1 回の頻度で施設排水を約 100ml 採取した。調査はトラップ法(4 カ所)、グラブ法(1 カ所)により採水を行い、職員用洗面台 1 か所からも拭き取り調査を行った。試料から得られた核酸を用いて①インフルエンザ A/B・新型コロナウイルス同時検査キット、②新型コロナウイルス、インフルエンザ A/B、ノロウイルス G1/G2、肺炎球菌、レジオネラ属特異的プライマー・probe をプレート上に固相化したカスタム製品、により病原体ゲノムの同時検出を行った。5 施設から採取した延べ 48 検体から、①の検査では下水試料のみ 10 検体が SARS-CoV-2 陽性、インフルエンザはすべて陰性であった。②の検査ではレジオネラ属検出が 1 検体、ノロウイルス G1/G2 が 5 検体から検出され、いずれも下水試料由来であった。②の方法では SARS-CoV-2 は検出されなかった。施設排水調査により複数の病原体ゲノムの検査が可能であることを示したが、検出系の特性を考慮したうえで結果の解釈が必要であることが判明した。

[吉田弘]

(2) 国土交通省、厚生労働省連携による新型コロナウイルス下水サーベイランス調査結果のウエブ公表

令和 4 年度の内閣官房による下水サーベイランス実証事業(下水処理場実証と個別施設実証)を踏まえ新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行状況を重層的に把握するため、国交省と厚労省が連携する下水サーベイランス調査研究を令和 5(2023)年度に実施した。16 か所の地方自治体の協力による連携調査による結果は令和 5 年 9 月よりWeb上で公開を開始した。

[吉田弘]

(3) 感染症流行予測調査事業による新型コロナウイルス下水サーベイランス導入の検討

国土交通省、厚生労働省連携による調査を踏まえ SARS-CoV-2 下水サーベイランスは令和 6 年度から感染症流行予測調査事業に加わることとなり、調査に必要な実施要領、術式の検討を行った。併せて公開するデータのフォーマット作成ツールを民間と開発し、調査に参加する地方衛生研究所

にマニュアルとともに配布、ウエブ説明会を開催した。
［吉田弘］

⑷ 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

感染者のくしゃみ・発声等で排出され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た。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や、低コピー数の不活化 SARS-CoV-2 の拭き取り検体を用いた検討により、サンプル調製から PCR 検査までポータブル機器のみでの検査が可能であることを確認し、研究成果を論文として報告した。
［喜多村晃一、上野(菊池)みなみ、吉田弘］

レファレンス業務

I. ノロウイルス（下痢症ウイルス）レファレンスセンター

1.ノロウイルス（下痢症ウイルス）レファレンスセンター業務

衛生微生物技術協議会第 43 回研究会（岐阜、2023 年 7 月 5～6 日）にあわせて、ノロウイルス（下痢症ウイルス）レファレンスセンター会議を 2023 年 7 月 24 日に WEB で開催した。ロタウイルス、サポウイルスのリアルタイム PCR の条件検討、および、ノロウイルスの one-step リアルタイム RT-PCR の検討について、それぞれ、地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所(白井先生)、山口県環境保健センター(岡本先生)より話題提供があった。
［染谷雄一、岡智一郎、藤井克樹、村上耕介、林豪士、地方衛生研究所担当者］

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

2022 年度（3 年度目）のロタウイルスの感染源調査は、従来の新潟県、大阪府、兵庫県に加えて長崎県が参加し、合計 4 自治体で実施された。合計で 46 名の急性胃腸炎患者から検体が採取されたが、qPCR によるスクリーニングの結果、ロタウイルス陽性検体は 1 例も無かった。他の病原体としては、ノロウイルス GII が 3 例、サポウイルスが 1 例あった。2022 年度も COVID-19 流行対策の影響により医療機関の業務負担が大きく、適切な調査が実施できていない面もあるが、発生動向調査等の結果も踏まえると、ロタウイルスの流行は大幅に抑制されていると考えられる。
［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 型肝炎の感受性調査

本調査は健常人を対象とし、血清中の B 型肝炎ウイルス表面抗体（HBs 抗体）の測定と、聞き取り調査結果（年齢、B 型肝炎ワクチン接種歴等）を組み合わせ、B 型肝炎の集団免疫やワクチン接種状況の把握を目的とする。2022 年度は、東京都と大阪府において調査が実施された(検体数:436)。B 型肝炎ワクチンの接種率は全体で 61.6%であり、年齢群別接種率は 0～4 歳、5～9 歳、10～14 歳、15～19 歳の順に 100%、81.5%、40.0%、21.4%、成人は 38.5%～85.7%であった。全体の HBs 抗体陽性率は 45.2%で、年齢群別では 0～4 歳、5～9 歳、10～14 歳、15～19 歳の順に、90.7%、70.5％、29.6％、15.2％、成人は 27.8％～61.5％であった。定期接種対象年齢を含む 0～4 歳群の接種率は 2020 年度以降 100％を維持し、定期接種が着実に実施されていることが示唆された一方、抗体陽性率は 90％前後で頭打ちになっている。小児の年齢別抗体陽性率は、0、1、2、3、4 歳の順に、100%、100%、92.3%、62.5%、75.0%と 3 歳以降で減少傾向を示し、接種後の抗体価低下、陰性化が危惧される。
［清原知子、鈴木亮介、新井智（感染症疫学センター）、村松正道、五十川正記］

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分子疫学調査を行っている。

A 型肝炎　遺伝子検査　2 検体、配列情報の提供　19 件
E 型肝炎　遺伝子検査　47 検体、配列情報の提供　112 件
［杉山隆一、丹野久仁子、清原知子、李天成、村松正道、五十川正記、鈴木亮介］

品質管理に関する業務

I. 不活化ポリオワクチンの品質管理

1. セービン株由来不活化ポリオワクチンの力価試験に関する検討

(1)セービン株由来不活化ポリオワクチンの力価試験の in vitro 化の検討

日本国内で導入されているセービン株由来不活化ポリオワクチンの力価試験をラット免疫原性試験から D 抗原含量試験へと移行すべく、同一試料の D 抗原含量試験を感染研、BIKEN、KMバイオロジクスの 3 者で実施した。今後、得られたデータの同等性を検証し、必要に応じて D 抗原含量試験法について 3 者間で試験手技の擦り合わせを行う。
［染谷雄一、関　恭幸（一般財団法人阪大微生物病研究会）、山折　晋（KMバイオロジクス株式会社）］

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 97(6):e0065523.

2) Aoki-Utsubo C, Indrasetiawan P, Fukano K, Muramatsu M, Artanti N, Hanafi M, Hotta H, Kameoka M. Amentoflavone inhibits hepatitis B virus infection via the suppression of preS1 binding to host cells. *Microbiol Immunol*. 2023 Jun; 67(6): 281-292.

3) Aoyagi H, Iijima H, Gaber ES, Zaitsu T, Matsuda M, Wakae K, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Kahn J, Saito T, El-Kassas M, Shimada N, Kato K, Enomoto M, Hayashi K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Muramatsu M, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Hepatocellular organellar abnormalities following elimination of hepatitis C virus. Liver Int. 2023, 43, 1677-1690.

4) Ariffianto A, Deng L, Abe T, Matsui C, Ito M, Ryo A, Aly HH, Watashi K, Suzuki T, Mizokami M, Matsuura Y, Shoji I. Oxidative stress sensor Keap1 recognizes HBx protein to activate the Nrf2/ARE signaling pathway, thereby inhibiting hepatitis B virus replication. J Virol. 2023 Oct 31;97(10):e0128723. doi: 10.1128/jvi.01287-23. Epub 2023 Oct 6.

5) Balingit JC, Denis D, Suzuki R, Hayati RF, Ngwe Tun MM, Takamatsu Y, Masyeni S, Sasmono RT, Morita K. Impact of pre-existing cross-reactive antibodies on cyclic dengue outbreaks in the hyperendemic region of Bali, Indonesia. Virus Res. 2024;348:199445.

6)Balingit JC, Dimamay MPS, Suzuki R, Matsuda M, Xayavong D, Ngwe Tun MM, Matias RR, Natividad FF, Moi ML, Takamatsu Y, Culleton R, Buerano CC, Morita K. Role of pre-existing immunity in driving the dengue virus serotype 2 genotype shift in the Philippines: A retrospective analysis of serological data. Int J Infect Dis. 2024;139:59-68.

7) Dianty R, Hirano J, Anzai I, Kanai Y, Hayashi T, Morimoto M, Kataoka-Nakamura C, Kobayashi S, Uemura K, Ono C, Watanabe T, Kobayashi T, Murakami K, Kikuchi K, Hotta K, Yoshikawa T, Taguwa S, and Matsuura Y. Electrolyzed hypochlorous acid water exhibits potent disinfectant activity against various viruses through irreversible protein aggregation. Front Microbiol. 2023 Oct 19:14:1284274.

8) 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 Jul 24;76(4):255-258.

9) Elbahrawy A, Atalla H, Mahmoud AA, Eliwa A, Alsawak A, Alboraie M, Madian A, Alashker A, Mostafa S, Alwassief A, Aly HH. Prediction and surveillance of de novo HCC in patients with compensated advanced chronic liver disease after hepatitis C virus eradication with direct antiviral agents. Front.Virol.2023Oct.24 3 DOI: 10.3389/fviro.2023.1227317.

10) Fukano K, Wakae K, Nao N, Saito M, Tsubota A, Toyoshima T, Aizaki H, Iijima H, Matsudaira T, Kimura M, Watashi K, Sugiura W, Muramatsu M. A versatile method to profile hepatitis B virus DNA integration. Hepatol Commun. 2023 Dec 1; 7(12): e0328.

11) Fukushima S, Kiyohara T, Nakano T, Tada Y and Hamada A. Delaying the third dose of Japanese aluminum-free hepatitis A vaccine Aimmugen elicits effective immune responses against hepatitis A in adults. Vaccine2023: 41:4726-4730.

12) Hayashi T, Murakami K, Ando H, Ueno S, Kobayashi S,

Muramatsu M, Tanikawa T, and Kitamura M. Inhibitory effect of Ephedra herba on human norovirus infection in human intestinal organoids. Biochem Biophys Res Commun. 2023 Sep 3:671:200-204.

13) Itoh E, Shimizu S, Ami Y, Iwase Y, Someya Y. Dose-sparing effect of Sabin-derived inactivated polio vaccine produced in Japan by intradermal injection device for rats. Biologicals. 2023 May:82:101677.

14) Itoh Y, Miyamoto Y, Tokunaga M, Suzuki T, Takada A, Ninomiya A, Hishinuma T, Matsuda M, Yoneda Y, Oka M, Suzuki R, Matsuura Y, Okamoto T. Importin-7-dependent nuclear translocation of the Flavivirus core protein is required for infectious virus production. PLoS Pathog. 2024 20(8):e1012409.

15) Kanda T, Sasaki-Tanaka R, Ishi K, Suzuki R, Inoue J, Tsuchiya A, Nakamoto S, Abe R, Fujiwara K, Yokosuka O, Li TC, Kunita S, Yotsuyanagi H, Okamoto H; AMED HAV and HEV Study Group. Recent advances in hepatitis A virus research and clinical practice guidelines for hepatitis A virus infection in Japan. Hepatol Research. 2024;54:4–23.

16) Kanda T, Li TC, Takahashi M, Nagashima S, Primadharsini PP, Kunita S, Sasaki-Tanaka R, Inoue J, Tsuchiya A, Nakamoto S, Abe R, Fujiwara K, Yokosuka O, Suzuki R, Ishii K, Yotsuyanagi H, Okamoto H, AMED HAV and HEV Study Group. Recent advances in hepatitis E virus research and the Japanese clinical practice guidelines for hepatitis E virus infection. Hepatol Res. 2024;54(8):1-30.

17) Kitakawa K, Kitamura K, Yoshida H. Monitoring Enteroviruses and SARS-CoV-2 in Wastewater Using the Polio Environmental Surveillance System in Japan. Appl Environ Microbiol, 89(4): e0185322, 2023. doi: 10.1128/aem.01853-22

18) Kitamura K, Ueno MK, Yoshida H. Rapid and sensitive on-site detection of SARS-CoV-2 RNA from environmental surfaces using portable laboratory devices. Microbiol Spectr. 2023 Oct 4: e0045623. doi: 10.1128/spectrum.00456-23. Epub ahead of print. PMID: 37791760.

19) Matsumoto T, Suzuki T, Nakamura M, Yamamoto M, Iizuka T, Ono M, Kagami K, Kasama H, Kanda T, Sakai Y, Iwadare J, Matsuoka A, Kayahashi K, Wakae K, Muramatsu M, Kyo S, Yamamoto Y, Mizumoto Y, Daikoku T, Fujiwara H., Androgen promotes squamous differentiation of atypical cells in cervical intraepithelial neoplasia via an ELF3-dependent pathway, Cancer Med. 2023 May;12(9):10816-10828.

20) Oshima M, Stappenbeck F, Ohashi H, Iwamoto M, Fukano K, Kusunoki A, Zheng X, Wang F, Morishita R, Aizaki H, Suzuki R, Muramatsu M, Kuramochi K, Sureau C, Parhami F, Watashi K. Selective inhibition of hepatitis B virus internalization by oxysterol derivatives. Biochem Biophys Res Commun. 2023 Oct 1; 675: 139-145.

21) Kobayashi D, Inoue Y, Suzuki R, Matsuda M, Shimoda H, Faizah AN, Kaku Y, Ishijima K, Kuroda Y, Tatemoto K, Virhuez-Mendoza M, Harada M, Nishino A, Inumaru M, Yonemitsu K, Kuwata R, Takano A, Watanabe M, Higa Y, Sawabe K, Maeda K, Isawa H. Identification and epidemiological study of an uncultured flavivirus from ticks using viral metagenomics and pseudoinfectious viral particles. Proc Natl Acad Sci U S A. 2024;121(19):e2319400121.

22) Li X, Nakashima K, Ito M, Matsuda M, Chida T, Sekihara K, Takahashi H, Kato T, Sawasaki T, Suzuki T. SRPKIN-1 as an inhibitor against hepatitis B virus blocking the viral particle formation and the early step of the viral infection. Antiviral Res. 2023 220:105756.

23)Lo M, Doan YH, Mitra S, Saha R, Miyoshi S, Kitahara K, Dutta S, Oka T, Chawla-Sakar M. Comprehensive Full Genome Analysis of Norovirus strains from Eastern India, 2017-2021. Gut Pathog. 2024 Jan 18;16(1):3.

24)Mai CTN, Ly LTK, Doan YH, Oka T, Mai LTP, Quyet NT, Mai TNP, Thiem VD, Anh LT, Sanh LV, Hien ND, Anh DD, Parashar UD, Tate JE, and Trang NV. Prevalence and Characterization of Gastroenteritis Viruses among Hospitalized Children during a Pilot Rotavirus Vaccine Introduction in Vietnam. Viruses. 2023 Oct 27;15(11):2164.

25) Matsuda M, Hirai-Yuki A, Kotani O, Kataoka M, Zheng X, Yamane D, Yokoyama M, Ishii K, Muramatsu M, Suzuki R. Loxapine inhibits replication of hepatitis A virus in vitro and in vivo by targeting viral protein 2C. PLoS Pathogens 2024;20(3): e1012091.

26) Matsuda M, Li TC, Nakanishi A, Nakamichi K, Saito M,

Suzuki T, Matsuura T, Muramatsu M, Suzuki T, Miura Y, Suzuki R. Generation of JC Polyoma Pseudovirus for High-Throughput Measurement of Neutralizing Antibodies. Diagnostics (Basel). 2024 Jan 31;14(3):311. doi: 10.3390/diagnostics14030311.

27) 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 51(9):4451-4466.

28)Minami Kikuchi Ueno, Kouichi Kitamura, Yorihiro Nishimura and Minetaro Arita*. Evaluation of Direct Detection Protocols for Poliovirus from Stool Samples of Acute Flaccid Paralysis Patients. Viruses, 2023, 15:2113, https://doi.org/10.3390/v15102113

29) Minetaro Arita* and Hiroyuki Fuchino*. Characterization of anti-poliovirus compounds isolated from edible plants. Viruses, 2023, 15:903, https://doi.org/10.3390/v15040903

30) 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 May 10;20(1):93. doi: 10.1186/s12985-023-02054-7. PMID: 37165426.

31) Murayama A, Akari H, Kato T. Production and Purification of Cell Culture-generated Hepatitis B Virus by Transient Transfection and Density Gradient. Bio Protoc. 2023 Jul 20;13(14):e4779. doi: 10.21769/BioProtoc.4779. Jul 20. PMID: 37497458.

32) Murayama A, Igarashi H, Yamada N, Aly HH, Molchanova N, Lin JS, Nishitsuji H, Shimotohno K, Muramatsu M, Barron AE, Kato T. Antiviral effect of peptoids on hepatitis B virus infection in cell culture. Antiviral Res. 2024 Jan 23;223:105821. doi: 10.1016/j.antiviral.2024.105821. Online ahead of print. PMID: 38272318

33) Muthuraman KR, Utomo DIS, Matsuda M, Suzuki R, Park EY. Expression of dengue capsid-like particles in silkworm and display of envelope domain III of dengue virus serotype 2. Protein Expr Purif. 2024 ;222:106543.

34) Nishimura Y, Sato K, Koyanagi Y, Wakita T, Muramatsu M, Shimizu H, Bergelson JM, Arita M. Enterovirus A71 does not meet the uncoating receptor SCARB2 at the cell surface. PLOS Pathogens, 2024, 20:e1012022, doi: 10.1371/journal.ppat.1012022.

35)Shirakawa D, Shirasaki N, Hu Q, Matsushita T, Matsui Y, Takagi H, Oka T. Investigation of removal and inactivation efficiencies of human sapovirus in drinking water treatment processes by applying an in vitro cell-culture system. Water Res. 2023 Jun 1;236:119951.

36) 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 95(6):e28886.

37) Suzuki R, Suzuki T. Reverse Genetics of Hepatitis C Virus Using an RNA Polymerase I-Mediated Transcription. Methods Mol Biol. 2024;2733:175-183.

38) Uchida T, Imamura M, Hayes CN, Suehiro Y, Teraoka Y, Ohya K, Aikata H, Abe-Chayama H, Ishida Y, Tateno C, Hara Y, Hino K, Okamoto T, Matsuura Y, Aizaki H, Wake K, Kohara M, Liang TJ, Oka S, Chayama K. HBV with precore and basal core promoter mutations exhibits a high replication phenotype and causes ER stress-mediated cell death in humanized liver chimeric mice. Hepatology. 2023 Mar 13. doi:10.1097/HEP.0000000000000335. PMID: 36896966

39) 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 323:199014.

40) Zhang W, Mendoza MV, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Maeda K, Li T. Low Replication Efficiency of a Japanese Rabbit Hepatitis E Virus Strain in the Human Hepatocarcinoma Cell Line PLC/PRF/5. Viruses. 2023 Jun 5;15(6):1322. doi: 10.3390/v15061322.

41) Zhang W, Doan YH, Li TC. Detection and isolation of genotype 3 subtype b hepatitis E virus from wild boars in Japan.

J Vet Med Sci. 2024 May 6;86(5):524-528. doi: 10.1292/jvms.23-0478. Epub 2024 Mar 29.PMID: 38556348

42) Morino E, Mine S, Tomita N, Uemura Y, Shimizu Y, Saito S, Suzuki T, Okumura N, Iwasaki H, Terada J, Ainai A, Sakai Y, Park E, Seki S, Akazawa D, Shimojima M, Shiwa-Sudo N, Virhuez-Mendoza M, Miyauchi K, Moriyama S, Iwata-Yoshikawa N, Harada M, Harada S, Hishiki T, Kotaki R, Matsumura T, Miyamoto S, Kanno T, Isogawa M, Watashi K, Nagata N, Ebihara H, Takahashi Y, Maeda K, Matano T, Wakita T, Suzuki T, Sugiura W, Ohmagari N, Ujiie M. Mpox neutralizing antibody response to LC16m8 vaccine in healthy adults. NEJM Evid. 2024, 3(3):EVIDoa2300290. doi: 10.1056/EVIDoa2300290.

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）加藤孝宣, 明里宏文：肝炎ウイルスとワクチン. 79(5) p564-570. 臨床免疫・アレルギー科 2023.

3）清原知子、鈴木亮介、村松正道 A型肝炎ウイルス（HAV）の疫学. ウイルス性肝炎学 2023 日本臨床 2023 (81) 448-453.

4）坂恭平，岩手県環境保健研究センター，北川和寛，藤沼裕希，小川泰卓，長島真美，小澤広規，愛知県衛生研究所，葛口剛，板持雅恵，千葉翔子，藤本泰之，木田浩司，濱崎光宏，喜多村晃一，吉田弘 下水中の新型コロナウイルス調査（NIJIs）プロジェクトとポリオ環境水サーベイランスについて 病原微生物検出情報 44(7) 103-105 2023年7月

5）清水博之、染谷雄一「ポリオ含有ワクチン」臨床と微生物（近代出版）50(6), 677–684, 2023.

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. 2023 64(1):7-13.

7）鈴木亮介. A 型肝炎ウイルスのウイルス学的特徴. ウイルス性肝炎学 2023，日本臨床, 2023 (81), 454-459,

8）鈴木亮介. E 型肝炎ウイルスの疫学. ウイルス性肝炎学 2023,日本臨床, 2023 (81), 488-494.

9）高木弘隆、岡智一郎「ヒトサポウイルス培養法の開発」ウイルス 73(1), 1-8, 2023.

10）藤井克樹「ロタウイルス流行株の変遷」ウイルス 73(1), 33-44, 2023.

11）吉田弘, 喜多村晃一, 梁明秀 SARS-CoV-2の下水サーベイランス 感染制御と予防衛生 7(1),42-47, 2023吉田弘 特集：下水モニタリングによる地域感染状況把握技術 ポリオの環境水サーベイランス. EICA, 28（4）,54-57 2024年.

12）渡 慧、三津橋和也、田宮和真、小林進太郎、好井健太朗、松田麻未、鈴木亮介、山口宏樹（他）北海道におけるダニ媒介脳炎の発生状況調査およびその新規診断法について 臨床とウイルス52巻1号 11-18 2024.3

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Aly HH, Gad SA. The novel Oxaprozin-derived RXR agonist S169 blocked KIF4 mediated NTCP surface trafficking and NTCP dependent HBV/HDV internalization in vitro. The 9th Japan-Taiwan-Korea HBV Research Symposium, Apr. 1-2, 2023. Kumamoto, Japan.

2) Aly HH, Gad SA, Chayama K, Muramatsu M, Wakita T. RXR-mediated regulation of surface NTCP expression and its effect of NTCP-mediated hepatitis B and hepatitis D virus entry. Global Hepatitis Summit, Apr. 25-28, Paris, France.

3) Aly HH. New advances in Hepatitis B virus treatment, a link between research and drug development. The 30th International Conference of the Egyptian Society for Medical Microbiology (ESMM) in Association with the American Society for Microbiology (ASM). Sep. 28, Cairo, Egypt.

4) Aly HH. Development of anti-hepatitis B virus drugs, novel trends and possibilities, Antimicrobials: Novel trends and challenges. Nov. 13, 2023, El Hussein University Hospital, Cairo, Egypt.

5) Fukano K, Wakae K, Nao N, Saito M, Toyoshima T, Tsubota A, Aizaki H, Iijima H, Matsudaira T, Kimura M, Watashi K, Sugiura W, Muramatsu M. A novel method to profile HBV DNA integration supports the detection of viral-host chimeric sequences in cell-free DNA. 2023 International HBV Meeting. 神戸. 2023/9/19-23

6) Gad SA, Merk D, Kato T, Muramatsu M, Chayama K, Wakita T, Aly HH. A newly developed RXR agonist blocked KIF4 mediated NTCP surface trafficking and NTCP dependent HBV/HDV internalization in vitro. The 37th annual International HBV Meeting 2023, Biology of the Hepatitis B and D Viruses. Sep. 19-23, Kobe, Japan.

7) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Minami Kikuchi, Hossam Eid Gewaid , Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Masamichi Muramatsu, Kenjiro Wake, Masaya Sugiyama, Masashi Mizokami, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Hepatocellular organelle and gene expression abnormalities following. 29th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Atlanta. 1-4. October 2023.

8) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Masaya Sugiyama, Masashi Mizokami, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Hepatocellular organelle and gene expression abnormalities following elimination of hepatitis C virus and carcinogenesis.第 3 回　International Liver Conference 2023. 東京. 9 月. 2023

9) Hayashi T, Murakami K, Tanikawa T, Ando H, Ueno S, Kobayashi S, Estes MK, Kitamura M, and Muramatsu M. Screening of antiviral compounds and crude drugs for identifying inhibitors of human norovirus using human intestinal enteroids. 8th International Calicivirus Conference, Netherlands, 7 - 11 May 2023.

10) Hussein SA, Aly HH. DHX35, a DEAD/H box helicase restricting HBV replication. The 9th Japan-Taiwan-Korea HBV Research Symposium, Apr. 1-2, 2023. Kumamoto, Japan.

11) Hussein SA, Aly HH. The identification of new host factors regulating the life cycle of hepatitis B virus. Global Hepatitis Summit, Apr. 25-28, Paris, France.

12) Hussein SA, Aly HH. DHX35 targets pgRNA for HBV restriction. The 37th annual International HBV Meeting 2023, Biology of the Hepatitis B and D Viruses. Sep. 19-23, Kobe, Japan.

13) Honda T, Murayama A, Inukai Y, Muto H, Yokoyama S, Yamamoto K, Ito T, Imai N, Ishizu Y, Ishigami M, Yoshio S, Ishikawa T, Kawashima H, Kato T. Characteristics of gut microbiota associated with functional cure in chronic hepatitis B patients with HBeAg-negative. AASLD The Liver Meeting 2023, Nov. 10-14, Boston, USA.

14) Mai CTN, Ly LTK, Doan YH, Oka T, Mai LTP, Quyet NT, Mai TNP, Thiem VD, Anh LT, Sanh LV, Hien ND, Anh DD, Parashar UD, Tate JE, and Trang NV. Prevalence and Characterization of Gastroenteritis Viruses among Hospitalized Children during a Pilot Rotavirus Vaccine Introduction in Vietnam. The 8th International Calicivirus Conference, Netherlands, 7 - 11 May 2023.

15) Matsuda M, Yamanaka A, Tajima S, Lim CK, Yoshii K, Maeda K, Hewson R, Muramatsu M, Suzuki R. Production of single-round infectious particles for human pathogenic flaviviruses with DNA-based replicon. 29th International Symposium on Hepatitis C virus, Flavivirus, and related viruses. 2023.10.1-4, Atlanta, USA.

16) Muthuraman KR, Boonyakida J, Matsuda M, Suzuki R, and Park EY. Immunological Evaluation of Monovalent Capsid Virus-Like Particle Displayed Envelope Domain III (EDIII) of Dengue Serotype 2 using Silkworm Larvae. The 8th Biochemistry and Molecular Biology Conference. 2023.11.22-25, Bangkok, Thailand

17) Oka T, Li TC, Yonemitsu K, Ami Y, Suzaki Y, Okemoto-Nakamura Y, Kataoka M, Doan YH, Takagi H. Establishment and application of an efficient human sapovirus propagation method using HuTu80 cells. The 8th International Calicivirus Conference, Netherlands, 7 - 11 May 2023.

18) Ong GH, Kusunoki T, Itoi K, Toyosumi R, Shimizu J, Suzuki R, Yamanaka A, Miyazaki K. Evaluation of possible antibody-dependent enhancement in Dengue virus infection. 6th Asia Dengue Summit (ADS 2023) June 15-16, 2023, Bangkok, Thailand.

19) Yang G, Furutani Y, Aoyagi H, Ueda R, Sonobe M, Wakae K. Ogawa K, Niwa T, Kobayashi K, Hosoya T, Kanayama V, 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-producingcellsfordrugdiscovery、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

20)Masanori Isogawa. Interleukin-2 produced by type 2 peripheral T helper cells contribute to the durability of recall antibody responses. 37th Meeting of the US-Japan Cooperative Medical Science Program (USJCMSP) Hepatitis Panel. A Symposium on Immunity and Vaccine Development For Persistent Hepatitis Viruses. 2024/3/7-2024/3/8

2. 国内学会

1) 相崎英樹、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、村松正道、溝上雅史、脇田隆字. C 型肝炎ウイルス除去後の病態、発癌のメカニズム、 第 63 回日本臨床化学会年次学術集会. 東京. 10 月.

2) 青柳東代、相崎英樹. C 型肝炎ウイルス(HCV)除去後の肝細胞オルガネラ異常. 第 79 回日本顕微鏡学会学術講演会. 島根. 6 月. 2023.

3) 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、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病態、発癌のメカニズム. 第 59 回日本肝癌研究会. 大阪. 7 月. 2023

4) 青柳東代、飯島尋子、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、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病態、発癌のメカニズム. 第 30 回肝細胞研究会. 鹿児島. 8 月. 2024

5) 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、杉山真也、坪田昭、島田紀朋、加藤慶三、林和彦、榎本大、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、遺伝子発現異常と発癌. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 仙台. 9 月. 2023.

6) 阿南美穂、渡邉則幸、中島琢自、竹山春子、相崎英樹、村松正道、脇田隆字. 放線菌を用いた C 型肝炎ウイルスの治療薬の開発.第 70 回日本ウイルス学会学術集会 仙台 2023 年 9 月 26-28 日

7) 岡智一郎、中村（桶本）優子、高木弘隆「サポウイルスの感染・増殖に必須な細胞性因子の同定に向けた研究」第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台、2023 年 9 月 26 日～28 日

8) 小林さくら、上野小百合、林豪士、染谷雄一、勝俣昌也、村上耕介「食事由来脂質によるヒトノロウイルス感染への影響に関する研究」第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台、2023 年 9 月 26 日～28 日

9) 染谷友美、桂一茂、加藤（村山）美幸、保坂俊彰、内窪（加茂）友美、伊原健太郎、花田和晴、村山和隆、白水美香子、染谷雄一 「ノロウイルス構造解析から明らかになった抗ヒトノロウイルス抗体結合部位」第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台、2023 年 9 月 26 日～28 日

10) 鄭シン、平井−結城明香、寺原和孝、渡邉則幸、塩田智之、小谷治、山根大典、深野顕人、大崎恵理子、小野寺大志、安達悠、若江亨祥、滝本一広、永田典代、加藤孝宣、相崎英樹、上田啓次、鈴木亮介、高橋宜聖、村松正道. 抗 HAV ヒト抗体の単離および体外及び体内で抗 HAV 効果の検討. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 仙台. 2023/9/26-28.

11) 豊住良子、山口諒也、清水淳、吉村結花、一色りか、坂手里彩、松田麻未、鈴木亮介、宮崎和雄. 種々のSARS-CoV-2変異株のスパイク(S)タンパク質を持つ1回感染性疑似ウイルス（SRIP）の開発. 第70回日本ウイルス学会学術集会 仙台 2023.9.26-28.

12) 西村順裕、佐藤佳、小柳義夫、脇田隆字、村松正道、清水博之、Jeffrey M Bergelson、有田峰太郎. エンテロウイルス A71 と受容体 SCARB2 は、細胞表面で出会わない. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 仙台. 令和 5 年 9 月 26 日.

13) 林豪士、村上耕介、平野順紀、松田麻未、藤井克樹、小林さくら、上野小百合、鈴木亮介、村松正道「遺伝子ノックアウト腸管オルガノイドを用いたヒトノロウイルス感染を規定する宿主因子の解析」第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台、2023 年 9 月 26 日～28 日

14) 平野順紀、林 豪士、染谷雄一、岡田和真、上村健太郎、中込咲綾、小野慎子、田鍬修平、松浦善治「Flip-GFP レポーターシステムを用いたエンテロウイルスプロテアーゼの性

状解析」第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台、2023 年 9 月 26 日～28 日

15）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技術を応用した肝がん再発予測マーカーの開発. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 仙台. 2023/9/26-28

16）村上耕介、小林さくら、上野小百合、林豪士、片山和彦、染谷雄一.「組織幹細胞由来腸管オルガノイドから考察するヒトノロウイルスの感染メカニズム」第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台、2023 年 9 月 26 日～28 日

17）李天成、白慧敏、網康至、須崎百合子、Yen Hai Doan、村松正道. 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。第70回日本ウイルス学会学術集会. 仙台. 2023.9.26-28.

18）李瑩芳、闕路晟、岩本将士、Sameh A. GAD、Hussein Hassan ALY、渡士幸一、相崎英樹、喜多村晃一、若江亨祥、村松正道. DNA repair factor EXO1 is involved in HBV cccDNA formation. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 仙台国際センター. 9 月. 2023

19）渡邉香奈子、岡智一郎、高木弘隆、セルゲイ・アニシモフ、高橋雅彦、樋口雅也、藤井雅寛「ヒトパレコウイルス 3 型は MYADM の第 4 細胞外領域に結合し感染する」 第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台、2023 年 9 月 26 日～28 日

20）Balingit JC, Dimamay MP, Suzuki R, Matsuda M, Xayavong D, Ngwe Tun MM, Matias R, Natividad F, Cullerton R, Moi ML, Takamatsu Y, Buerano C, Morita K. Insights on the mechanism of dengue virus serotype 2 genotype shift in the Philippines. 第70回日本ウイルス学会学術集会 仙台 2023.9.26-28.

21）Gad SA, Merk D, Kato T, Muramatsu M, Chayama K, Wakita T, Aly HH. A newly developed RXR agonist inhibits HBV/HDV internalization in vitro through blocking KIF4-mediated NTCP surface trafficking. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 9 月 26 日−28 日, 仙台.

22）Hussein SA, Mahmoud AA, Aly HH. DHX35, RNA Helicase Inhibits Hepatitis B Virus Replication by Targeting Pregenomic RNA. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 9 月 26 日−28 日, 仙台.

23）Aly HH, Gad SA, Kato T, Chayama K, Wakita T. Oxaprozine analogue S169 significantly suppress HBV infection in vitro, 第 59 回日本肝臓学会総会. 6 月 15 日−16 日, 奈良.

24）加藤孝宣、村山麻子、村松正道. ワクチンエスケープ変異株に有効な Large-HBs 抗原を用いた新規 HB ワクチンの開発. 第 59 回日本肝臓学会総会. 6 月 15 日−16 日, 奈良.

25）村上善基、Aly HH、伊藤義人. 海洋深層水中放線菌抽出成分による抗 HBV 活性物質の探索. 第 59 回日本肝臓学会総会. 6 月 15 日−16 日, 奈良.

26）山田典栄、鈴木通博、安田清美、村松正道、加藤孝宣. TAF 反応不良症例における次世代シーケンスを用いた薬剤耐性変異の解析. 第 59 回日本肝臓学会総会. 6 月 15 日−16 日, 奈良.

27）Yang G, Furutani Y, Ogawa K, Nagoshi S, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H. Construction and application of an animal model transplanted with HBV- producing cells for drugdiscovery、 第 59 回日本肝臓学会総会、奈良、2023 年 6 月 15 日−6 月 16 日

28）伊藤雅、皆川洋子、安井善宏、吉田弘 愛知県における流入下水からの新型コロナウイルス遺伝子の検出について 第 82 回日本公衆衛生学会総会 つくば、令和 5 年 10 月 31 日－11 月 2 日

29）小澤広規、吉田弘、大久保一郎 横浜市における下水中の新型コロナウイルスモニタリングについて（第 3 報） 第 82 回日本公衆衛生学会総会 つくば、令和 5 年 10 月 31 日－11 月 2 日

30）大久保一郎、吉田弘、永田紀子、江原勇登、眞榮城徳之、帖佐徹、上田真稔、服部泰臣 自由集会 6「環境水中の新型コロナウイルス調査の今後」 第 82 回日本公衆衛生学会総会 つくば、令和 5 年 10 月 31 日－11 月 2 日

31）葛口剛、喜多村晃一、吉田弘 岐阜県における流入下水からの新型コロナウイルス遺伝子検出状況 第 82 回日本公衆衛生学会総会 つくば、令和 5 年 10 月 31 日－11 月 2 日

32）葛口剛、喜多村晃一、吉田弘. 岐阜県における流入下水からの新型コロナウイルス遺伝子検出状況. 第82回日本公衆衛生学会総会. 2023年10月31日

33）喜多村晃一、吉田弘. 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. 第82回日本公衆衛生学会総会. 2023年10月31日

34）北川和寛、喜多村晃一、金成由美子、末永美知子、吉田弘. ポリオ環境水サーベイランスを活用した新型コロナウイルス及びエンテロウイルスの監視 第 82 回日本公衆衛生学会総会 つくば、令和 5 年 10 月 31 日－11 月 2 日

35）北川和寛、喜多村晃一, 金成由美子, 末永美知子, 吉田弘. ポリオ環境水サーベイランスを活用した新型コロナウイルス及びエンテロウイルスの監視. 第82回日本公衆衛生学会総会. 2023年10月31日

36）古屋花、黒岩裕太、吉田弘、佐々木顕. 新型コロナウイルス感染動態把握のための感染者数推計ツールの作成 第 82 回日本公衆衛生学会総会 つくば、令和 5 年 10 月 31 日－11 月 2 日

37）井上雄介、小林大介、田島茂、松田麻未、石嶋慧、黒田雄大、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、原田倫子、西野綾乃、山本つかさ、下田宙、鈴木亮介、伊澤晴彦、前田健. フラビウイルスの血清学的調査に関する再考 第 57 回日本脳炎ウイルス生態学研究会 松山 2023.6.30-7.1

38）井上雄介、小林大介、田島茂、松田麻未、石嶋慧多、黒田雄大、立本完吾、Milagros Virhuez Mendoza、原田倫子、西野綾乃、山本つかさ、東英生、瀬戸順次、下田宙、林昌宏、鈴木亮介、伊澤晴彦、葛西真治、海老原秀喜、前田健. Yokoseウイルスの野生動物への感染. 第29回 トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会 仙台. 2023 .9 .25.

39）喜多村晃一. ポリオ環境水サーベイランスを活用した下水中の新型コロナウイルスの検出. 第43回衛生微生物技術協議会. 岐阜 2023年7月6日

40）喜多村晃一、上野(菊池)みなみ、吉田弘. ポータブル機器による環境表面新型コロナウイルスRNAの高感度検出法. 第46回日本分子生物学会年会 2023年12月

41）喜多村晃一、上野(菊池)みなみ、吉田弘. ポータブル機器による環境表面の新型コロナウイルス迅速検出法. 第9回デザイン生命工学研究会. 2024年3月

42）林豪士、平野順紀、村上耕介、谷川尚、北村雅史、染谷雄一「ウイルスプロテアーゼをターゲットとした創薬探索研究」第 9 回デザイン生命工学研究会、浜松、2024 年 3 月 8～9 日

43）伊藤昌彦、Xiaoyu Li、青柳東代、松田麻未、鈴木亮介、岩見真吾、加藤孝宣、渡士幸一、相崎英樹、鈴木哲朗（他）連続定量測定系によるウイルス侵入、複製過程の解析および数理モデルの構築 第 9 回デザイン生命工学研究会, 浜松, 2024 3.9-3.10

44) 松田麻未、鈴木亮介. 病原性フラビウイルスの一回感染性粒子の作製と利用 第 9 回デザイン生命工学研究会. 2024.浜松 3.9-3.10.

45）吉田莉子、松田麻未、李天成、田村浩二、鈴木亮介 DNA 免疫による E 型肝炎 ORF2 抗体の誘導と中和活性評価 第 9 回デザイン生命工学研究会, 浜松, 2024 3.9-3.10

46）佐藤健、滝島茂、村山哲、田中里奈、中溝智也、佐藤薫、松田希、石橋奈保子、高澤啓、岡智一郎、染谷雄一、藤井克樹、村上耕介、長谷川毅、村松正道、森尾友宏「乳幼児のウイルス性胃腸炎に関する分子疫学的研究（第一報）」第 126 回日本小児科学会学術集会、東京、2023 年 4 月 14 日～16 日

47）佐藤健、滝島茂、高澤啓、磯田健志、岡智一郎、染谷雄一、藤井克樹、村上耕介、長谷川毅、村松正道、森尾友宏「多彩な合併症を呈して入院したアストロウイルス性胃腸炎の 5 例」第 55 回日本小児感染症学会学術集会、名古屋、2023 年 11 月 25～26 日

48）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浄水処理におけるヒトサポウイルスの除去・不活化特性の把握」 第 60 回環境工学研究フォーラム、山口、2023 年 11 月 29 日～12 月 1 日

49）柴田麿、本間悠太、鈴木佑典、村上耕介、染谷雄一、山地俊之「ヒトノロウイルス感染を目指した血液型糖鎖抗原発現細胞の試み」第 96 回日本生化学会大会、2023 年 10 月 31 日～11 月 2 日

50）染谷友美、染谷雄一、片岡紀代、佐藤心、白水美香子「抗ノロウイルスモノクローナル抗体の生化学的性状解析」日本薬学会第 144 年会、横浜、2024 年 3 月 29～31 日

51）鄭シン、平井−結城 明香、寺原和孝、渡邉則幸、塩田智之、小谷治、山根大典、深野顕人、大﨑恵理子、小野寺大志、安達悠、佐藤由子、大園誠也、若江亨祥、滝本一広、永田典代、加藤孝宣、相崎英樹、上田啓次、鈴木亮介、高橋宜聖、村松正道．動物モデルにおける抗HAVヒトモノクローナル抗体の感染阻止効果の検討．第31回日本抗ウイルス療法学会学術集会・総会．横浜．2023/9/14-16

52）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技術開発と肝がん再発予測への応用．第 31 回日本抗ウイルス療法学会学術集会・総会．横浜．2023/9/14-16

53）林豪士、岡智一郎「第 8 回国際カリシウイルス学会の紹介」ウイルス性下痢症研究会第 34 回学術集会、仙台，2023 年 9 月 25 日

54）林豪士、村上耕介、藤井克樹「ヒトノロウイルス増殖を阻害する生薬エキスの探索」第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会、静岡、2023 年 10 月 21～22 日

55）藤井克樹、福田裕也、足立周平、本庄紗帆、赤根祐介、近藤謙次、中田修二、藤林伸助、津川毅「北海道における G1 型ロタウイルス流行株の変遷」第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会、静岡、2023 年 10 月 21～22 日

56)渡慧、山口宏樹、三津橋和也、田宮和真、小林進太郎、好井健太朗、松田麻未、鈴木亮介．北海道におけるダニ媒介脳炎の発生状況調査およびその新規診断法について．第27回日本ワクチン学会・第64回日本臨床ウイルス学会合同学術集会．静岡 2023/10/21～22.

57)吉田弘 環境水サーベイランスによって得られた病原体情報の活用について 第 13 回公衆衛生情報研究部会特別講演 千葉市。令和 5 年 11 月 22 日

58）Moriyama S, Lin S, Yoshio S, Onodera T, Suzuki R, Kato T, Isogawa M, Kanto T, Takahashi Y. Identification of hepatitis B viral envelope pre-S epitopes for broadly neutralizing antibodies from convalescent individuals. 日本免疫学会学術集会，幕張 2024.1.17-19.

59）Yang G, Furutani Y, Aoyagi H, Ueda R, Wakae K, Ogawa K, Nia T, Kobayashi K, Hosoya T, Kanayama V, 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 drugdiscovery、第 31 回日本抗ウイルス療法学会、横浜、2023 年 9 月 14 日−9 月 16 日

60）Takayuki Matsumura, Tomohiro Takano, Ryutaro Kotaki, Yu Adachi, Saya Moriyama, Taishi Onodera, Kazutaka Terahara, Masanori Isogawa, Yoshimasa Takahashi. Distinct immune cell dynamics correlate with the immunogenicity and reactogenicity of COVID-19 vaccines, 第 52 回日本免疫学会学術集会, 2024/01/17-19, 国内, 口頭.

61）Ryutaro Kotaki, Saya Moriyama, Yu Adachi, Eita Sasaki, Kota Ishino, Miwa Morikawa, Hiroaki Takei, Hidenori Takahashi, Masanori Isogawa, Takayuki Matsumura, Masaharu Shinkai, Yoshimasa Takahashi. Repeated exposure to SARS-CoV-2 Omicron antigens alleviates immunological imprinting and develops Omicron-specific B cells with phenotypically distinctive features, 第 52 回日本免疫学会学術集会, 2024/01/17-19, 国内, 口頭.

62）Yu Adachi, Ryutaro Kotaki, Saya Moriyama, Keisuke Tonouchi, Shuetsu Fukushi, Taishi Onodera, Kazutaka Terahara, Tomohiro Takano, Ayae Nishiyama, Takayuki Matsumura, Masanori Isogawa, Masaharu Shinkai, Yoshimasa Takahashi. Interclonal B-cell competition for SARS-CoV-2 spike receptor-binding site limits cross-neutralizing memory B cell reactivation, 第 52 回日本免疫学会学術集会, 2024/01/17-19, 国内, 口頭.

63）Taishi Onodera, Yu Adachi, Ryutaro Kotaki, Takeshi Inoue, Ryo Shinnakasu, Saya Moriyama, Takayuki Matsumura, Masanori Isogawa, Masaharu Shinkai, Tomohiro Kurosaki, Kazuo Yamashita, Yoshimasa Takahashi. CD62L expression marks SARS-CoV-2 memory B-cell subset with preference for neutralizing epitopes, 第 52 回日本免疫学会学術集会,

2024/01/17-19, 国内, 口頭.

64) Saya Moriyama, Sun Lin, Sachiyo Yoshio, Taishi Onodera, Ryosuke Suzuki, Takanobu Kato, Masanori Isogawa, Tatsuya Kanto, Yoshimasa Takahashi. Identification of hepatitis B viral envelope pre-S epitopes for broadly neutralizing antibodies from convalescent individuals. The 52nd Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, 2024/1/17, 国内, ポスター.

III. その他

1.研究会

1) Shirato H. WHO workshop on implementation of international standards for quality control of polio vaccines including OPV and IPV. Session VI. The way forward-implementing international standards into manufacturing and regulatory practice. Jakarta, Indonesia, 2023 年 10 月 31 日～11 月 2 日

2) 白土東子「ノロウイルス、ロタウイルスによる小腸特異的な感染成立機構」埼玉大学先端産業国際ラボラトリー　メディカルイノベーション研究ユニット　第 26 回ワークショップ、2023 年 12 月 20 日

3) 白土東子「ノロウイルス検出システムの研究と計測機器開発に期待するもの」第 3 回環境微粒子計測分科会、2024 年 2 月 19 日

2. 新聞取材

1) Kouichi Kitamura, Hiromu Yoshida　2023.10.4　Newsroom, American Society for Microbiology

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 5 年 10 月 31 日に第五室の江川和孝任期付研究員が退職し、同年 12 月 1 日付で第四室の桑原朋子主任研究官が、実地疫学研究センターに転出された。両人の今後のご活躍とご発展をお祈りしたい。また、令和 5 年 4 月 1 日付で、第三室に西真由子が任期付研究員（招聘型）、畑山靖佳が任期付研究員（若手育成型）に、第四室には中居祐介が任期付研究員（若手育成型、感染症危機管理センターとの併任）としてそれぞれ採用された。また、同年 7 月 1 日付で、水越文徳が第五室の任期付研究員（招聘型）として採用され、柿崎正敏が第五室の主任研究官に昇格した。令和 6 年 2 月 1 日付で、ウイルス第二部から杉山隆一が第四室の任期付研究員（招聘型）として新規採用され、武長徹任期付研究員（若手育成型）が感染症危機管理センターから第四室に転入した。

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。

風疹に関しては、国内からの風疹排除を示すための風疹 CRS 検査・サーベイランス体制の構築を目指し、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おこなっている。また風疹ウイルスの研究として、感染性を簡便かつ安全に測定する風疹ウイルス様粒子系やサブゲノムレプリコン系の構築をおこなっている。さらに風疹ウイルスの病原性基盤の解明のため、風疹ウイルスの細胞侵入に関する研究、風疹ウイルス増殖の詳細な細胞内分子機構の解析をおこなっている。加えて近年、海外で発見された動物の風疹ウイルス類似ウイルスの性状解析を行い、潜在的な人への感染リスクの評価を実施している。

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・管理及び交付、並びにこれらに関する研究、さらに呼吸器ウイルス（インフルエンザウイルスを除く）の病因及び病原の検索、予防診断及び治療方法の研究を行っている。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困難なウイルス株を多数分離して病原体パネルを整備すると共に、遺伝子検出法による検査系の評価に用いるとともに、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。2023 年においても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、佐藤佳代子、山田裕加里、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.ナノポアシークエンスを用いた麻疹ウイルスのゲノム解析

麻しんウイルスの遺伝子解析は麻疹ウイルスの国内伝播を確認するために重要であるが、現在 WHO が推奨し、我が国でも利用しているN遺伝子領域の450bp(N450)の遺伝子解析だけでは不十分な面もある。そこでN450からH遺伝子（N450～NCR～F～H）までの領域を次世代シークエンス技術により遺伝子解析を実施し、麻しんウイルスの分子疫学的解析を行うこととした。N450～NCR～F～H は 8kb 程度であり、N450～NCR と F～H に分割して 4kb のアンプリコンを作製し、ナノポアシークエンスを用いてロングリードでの解析を行うこととした。令和 5 年度中には PCR プライマーの設計及び条件検討を行っている。［佐藤佳代子、水越文徳、山田裕加里、田原舞乃、大槻紀之、梁明秀］

3. Hippo 経路と麻疹ウイルスの増殖に関する研究

Hippo 経路は臓器、器官のサイズを制御するシグナル経路で、その機能はショウジョウバエを用いた研究から解明された。最近、Hippo 経路とウイルスの増殖に関する研究が多数報告されている。例えばC型肝炎ウイルス（HCV)では、ウイルスが

肝細胞に感染すると、HCV E2 タンパク質が Hippo 経路を刺激して、細胞の癌化を促進することが明らかにされている。さらに HBV、HPV、EBV、MCV、ZIKV、KSHV などの公衆衛生上重要なウイルスが経路制御異常を誘導することも報告されている。その一方で、Hippo 経路と麻疹ウイルスの関わりについての研究報告は今のところない。そこで、Hippo 経路が麻疹ウイルスの増殖にどのような影響を与えるか検討するため、Hippo 経路阻害剤で麻疹感受性細胞を処理し、ウイルスを感染させてその影響を確認した。その結果、ウイルスの増殖は、阻害剤濃度に依存して抑制されることが明らかにできた。今後は、この現象がどのようなメカニズムにより誘導されるのか解析し、Hippo 経路と麻疹ウイルスの関係性について明らかにしていく。［染谷健二、大槻紀之、梁明秀］

4．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に関する研究

ウイルス感染が培養細胞に引き起こす細胞変性効果(CPE)は、ウイルスと培養細胞の種類により様々な形態が観察される。その一方で、CPEの形成が不明瞭、または確認できない事象も存在する。ウイルス感染によって色素を発現する細胞を作出できれば、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。そこで本研究では、ウイルス感染で誘導される遺伝子プロモーター下流に色素遺伝子を組み込んだプラスミドおよびウイルスベクターを構築し、これらベクターを用いて色素発現細胞を作出した。作出した細胞にウイルスを感染させ、色素の発現が観察できるか確認したところ、色素発現が確認できなかったことから、現在、プロモーター及びベクターの改良を進めている。［染谷健二、大槻紀之、梁明秀］

5．麻疹ウイルス感染におけるガレクチンの役割に関する研究

ガレクチンは特異的な糖鎖を認識し、様々な生体応答に関与する分子であり、臓器特異的に分布する特徴を持つ。麻疹ウイルス糖タンパク質に対しガレクチンが作用するかについて、ヒトガレクチンファミリーの7種に対し解析した。その結果、ガレクチン−7(Gal−7)で細胞融合の抑制がみられた。また、麻疹ウイルス糖タンパク質と相互作用するかについて解析したところ、F タンパク質との作用が確認された。今後は、F タンパク質および麻疹ウイルス感染において Gal−7 が作用する効果について解明を試みる［關文緒、梁明秀］

6．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。MV/DMVH 組換えウイルスを用いれば、新たなマウス感染モデルの作成が可能になると考えられる。本研究では、rMV/DMVH−EGFP にげっ歯類中枢神経系順化株由来のアミノ酸置換を導入した rMV/DMVH,Mmut−EGFP を作製した。本組換えウイルス株を SLAM 陽性マウス血球細胞株へ感染させたが、感染率は低くかった。マウス細胞における感染能力を高めるため、現在 SLAM 陽性マウス血球細胞株で継代し、順化株クローンの分離を試み得ている。［關文緒、大槻紀之、竹田誠(東京大学)］

7．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 1960 年代から 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、国内および海外で販売されている麻疹含有ワクチン中に含まれる各ワクチンウイルスのバリアント配列の検出を試みた。この結果、国内・国外流通のワクチンともに定比率ではあるもののバリアントウイルスが混入していることが明らかとなった。また海外流通の麻疹・風疹・おたふくかぜ混合ワクチンについても NGS による解析が可能であることを確認した。一方でおたふくかぜウイルス に比して麻疹および風疹ウイルスについてはその解析量が少なく、ワクチンの品質管理に用いるためにはさらなる解析法の改良が必要と考えられた。［大槻紀之、山田裕加里：石井孝司（品質保証管理部）］

8．麻疹ウイルス N タンパク質に対するモノクローナル抗体の開発

麻疹ウイルス N タンパク質(MeV-NP)を抗原としてマウスハイ

ブリドーマを 48 クローン樹立した。これらハイブリドーマ上清のうちウェスタンブロットで MeV-NP への反応が確認された 24 クローンについて、細胞免疫染色、ウェスタンブロット、カイネティクス解析を行いクローンの選定を行った。ウイルス感染細胞を用いた細胞免疫染色では、24 クローン全てで MeV-NP の染色が可能であった。このため、バイオレイヤー干渉法（BLI）によるカイネティクス解析の結果をもとに、親和性が高くかつエピトープ領域が異なる6クローンを選定した。今後は、これらのモノクローナル抗体を用いた新規診断法等への応用を検討する予定である。［關文緒、染谷健二、田原舞乃、山田裕加里、大槻紀之、畑山靖佳、梁明秀］

9. 麻疹ウイルス感染による CD4 陽性 T 細胞のサイトカインプロファイリング

麻しんウイルスは上皮細胞に加え、リンパ球にも感染するウイルスであるが、過去の報告ではメモリーT細胞に対する感染実験がなされており、エフェクターT細胞の感染感受性については詳細な解析は行われていない。そこでヒトCD4陽性T細胞をサイトカイン/抗体によりTh1細胞、Th2細胞、制御性T細胞に分化させ、各サブタイプの感染感受性について検討した。その結果、麻しんウイルスはTh2細胞により高率に感染することがわかった。次に、高感度プロテオーム（Olink）を用いて感染により産生されるサイトカイン・ケモカインについて解析したところ、麻疹ウイルス感染によりTh2細胞においてIL-1αとCXCL1が増加していた。今後はこれらの現象の特異性を検証するとともに、生物学的意義について検討を行う予定である。［佐藤佳代子、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、2023 年は 877 件の検査実施と 2 件の陽性数（陽性率 0.2%）であった。陽性例 2 件はいずれもワクチン株が検出されていることから、野外株は 1 例も見つかっていない。検体採取後 5 日以内に施設に搬入された症例割合は、2020 年に 97.7%であったが、2021 年および 2022 年はそれぞれ 88.2%ならびに 85.8%と低下傾向にあったが、2023 年は 95.4%と上昇した。原因として 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の影響が緩和された可能性が示唆され、今後も注視する必要がある。［森嘉生、坂田真史、中津祐一郎、梁明秀、全国地方衛生研究所］

2. 風疹ウイルス流行伝播追跡のためのハプロタイプネットワーク解析

2018 年から 2020 年にかけて全国で遺伝子型 1E の風疹ウイルスの流行が発生した。この間に検出されたウイルスの 98%は遺伝子型 1E Lineage 2, group 5 に細分類されたが、非常に均一性が高いことから、通常の解析ではそれ以上の分類を行うことが難しく、詳細な伝播の追跡は困難であった。そこでハプロタイプネットワーク解析が詳細な伝播追跡に利用可能であるかを検討した。2018 年から 2020 年に国内で検出された遺伝子型 1E Lineage 2, group 5 の風疹ウイルス 1112 株の E1 遺伝子 739bp の塩基配列を用いてハプロタイプネットワーク解析を実施した。1112 株中 754 株は変異が認められなかったが、変異の認められた株において5種類の遺伝子変異クラスターが形成された。これらのクラスターはそれぞれ、時間的、地理的に偏りが認められたことから、均一化された遺伝子型グループ内でも伝播の追跡が可能であることが示された。［森嘉生、水越文徳、坂田真史、中津祐一郎、梁明秀］

3. 感染性物質を使用しない風疹ウイルス中和抗体の迅速測定法の開発

非感染性の風疹ウイルス様粒子（RuVLP）を用いた迅速な風疹ウイルス細胞内侵入評価系の作出を試みた。NanoLuc を基にした分割型ルシフェラーゼである HiBiT タグを風疹ウイルスの構造タンパク質に付加し、細胞に発現させることで、上清中に放出される HiBiT-RuVLP を回収した。分割型 NanoLuc のもう一方の断片である LgBiT を恒常的に発現する Vero 細胞（Vero/LgBiT）に HiBiT-RuVLP を接種すると、3 時間後に HiBiT と LgBiT の会合による特異的な NanoLuc 活性が認められた。また、各種阻害剤による抑制試験により、この HiBiT-RuVLP は風疹ウイルスと同様の経路で細胞内に侵入すること

が確認できた。しかしながら予想外なことに、風疹抗体の陰性血清により HiBiT-RuVLP のみならず、風疹ウイルス自体の細胞内侵入が阻害され、血清中のリポタンパク質がその原因であることが判明した。血清中のリポタンパク質を除去するためにカオリン処理を行なったところ、陰性血清による中和能が減弱した。そこで、カオリン処理血清を用いて風疹抗体陽性血清を評価したところ、一般的に抗風疹抗体価の測定に用いられる EIA 法と相関のある結果が得られた。今後は評価対象の血清数を増やして、この迅速測定法の有用性を確認する予定である。[中津祐一郎、坂田真史、梁明秀、森嘉生]

4. ウイルス中和測定法を用いた風疹ウイルス遺伝子型の抗原性解析

昨年度、感染によってルシフェラーゼ遺伝子を発現する風疹ウイルス様粒子（Ru-VLP-Rep）を作製し、そのルシフェラーゼ発現を指標とした風疹ウイルス中和測定法を確立した。本年度は、近年流行している遺伝子型の抗原性変化を検討するため、全遺伝子型の Ru-VLP-Rep を作製し、同一血清に対する各 Ru-VLP-Rep の中和性を比較解析した。その結果、遺伝子型に依る差は認められなかった。その一方、特定のウイルス株の Ru-VLP-Rep は他よりも顕著に中和され易かった。特定のウイルス株で中和に関連する遺伝的要因があることが示唆されたことから、今後はこのウイルス株の VLP にユニークなアミノ酸残基の中和への寄与を解析する予定である。[坂田真史、中津祐一郎、梁明秀、森嘉生]

5. 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を行った。ペルオキシダーゼである APEX2 を結合させた風疹ウイルス様粒子を胎盤絨毛癌由来培養細胞に接種し、ウイルス粒子と近接する宿主タンパク質をビオチン標識した。ビオチン標識したタンパク質はストレプトアビジンビーズに結合させ、トリプシンによる切断を行った後、質量分析によってタンパク質の同定を行った。ウイルス様粒子未処理細胞と比較して処理細胞のみで特異的に検出されたタンパク質は、通常細胞で 79 種、SMS1KO 細胞で 88 種類見出された。理論的には、レセプター分子は通常細胞および SMS1KO 細胞の両方で見出されることが期待される。両者で共通するタンパク質は 73 種類存在した。今後はこの中からレセプター候補分子を探索する予定である。[森嘉生、坂田真史、中津祐一郎、梁明秀、井野洋子(横浜市立大学)、木村弥生(横浜市立大学)]

6.シュードタイプ VSV を用いたルストレラウイルス細胞侵入機構の解析

近年、ドイツの動物園で原因不明の脳炎を発症して死亡した様々な哺乳類動物の中枢神経組織からルストレラウイルス（RusV）のゲノムが同定された。RusV は Matonaviridae 科 Rubivirus 属に分類される風疹ウイルスに近縁のウイルスである。RusV は野生ネズミが自然宿主であり、さらに広い範囲の哺乳類動物に異種間伝播して致死的な病原性を示すと考えられている。RusV の広範囲な感染宿主域や特徴的な中枢神経指向性を理解し、ヒトへの感染リスクを評価するために RusV のエンベロープを被覆するシュードタイプ VSV を用いて細胞侵入機構解析を行った。データバンクに登録されている RusV の構造タンパク質の遺伝子配列情報から構造タンパク質発現プラスミドを作製した。これをトランスフェクションさせた細胞に G タンパク質遺伝子欠損 VSV を感染させることで、RusV シュードタイプ VSV を作製した。このウイルスをヒト、マウス、ラットやネコ等に由来する細胞株へ接種し、VSV のゲノム複製依存的に発現するレポーター遺伝子を指標にして、RusV エンベロープタンパク質依存的な感染を評価した。その結果、ネコ、ラットおよびヒトの培養細胞で RusV シュードタイプ VSV 感染が認められた。特にネコやヒトの中枢神経組織に由来する細胞株において、レポーター遺伝子の発現が高かった。また、RusV シュードタイプ VSV の細胞侵入における分子経路を明らかにするために、種々の阻害剤による感染への影響を評価した結果、エンドサイトーシスとエンドソームの低 pH が介在する経路で細胞侵入することが示唆された。[坂田真史、中津祐一郎、梁明秀、森嘉生]

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(東京大学)、竹田誠(東京大学)、梁明秀]

2. ムンプスウイルス増殖過程におけるリボソーム品質管理機構関連因子 ZNF598 の機能的意義

近年 E3 ユビキチンリガーゼ zinc finger protein(ZNF598)は、異常な mRNA の翻訳過程で生じるリボソーム同士の衝突を検知し、リボソーム翻訳品質管理機構(RQC)を誘導する中心的な役割を担っていることがわかってきた。さらに、ZNF598 には過剰な自然免疫応答を抑制することから、最近ではウイルス感染との関わりも示唆されている。本研究では、ZNF598 をノックダウンした A549 細胞に MuV を感染させたところ、コントロール細胞と比較して感染後 48-96 時間の細胞内ウイルス mRNA の増加と培養上清中の MuV 力価の上昇が認められた。また、MuV が感染した ZNF598 ノックダウン細胞では IFN-β の mRNA は上昇したが、RIG-I や MDA5 あるいは IFIT1 のような ISG の mRNA 量やタンパク質発現量が顕著に減少していた。以上の結果より、ZNF598 は MuV 感染に対して抑制的に機能している可能性が示唆された。［若田愛加、裵彩元、畑山靖佳、西真由子、加藤文博、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

ワクチン株接種後の無菌性髄膜炎患者から分離されたウイルスには共通してみられる複数の変異が観察される。この変異の内、神経毒性に影響を及ぼしているか明らかにするために、ワクチン株の感染性分子クローンを作出し、プラークサイズや培養細胞における増殖能や乳のみラットにおける神経病原性解析した。その結果、膜融合に関するウイルス蛋白質コード領域の変異が神経病原性を強化していることが示唆された。また、ウイルス蛋白質発現系による膜融合活性を解析したところ、同変異によって優位に活性が強化されていたことを示した。［加藤文博、須崎百合子、網康至(動物管理室)、木所稔(品質保証管理部)、梁明秀］

4. 新規改良型ムンプスワクチンの開発と評価

ワクチン接種後の無菌性髄膜炎患者から分離されたウイルスに見られる共通した変異を除いたワクチン候補株をプラークローニング法と限界希釈法にて作出した。候補株の免疫原性を調べるために、マーモセットに接種したところ、液性免疫と細胞性免疫について共に誘導されていた。また攻撃接種後のウイルス量も、元株と比して同程度以上に抑制されていたことが明らかになった。また候補株の安全性を評価するためにカニクイザルへ接種したところ、顕著な副反応の兆候は確認されなかった。［加藤文博、裵彩元、須崎百合子(安全実験管理部)、網康至(安全実験管理部)、木所稔(品質保証管理部)、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 10 種類ヒットし、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(東京大学)、竹田誠(東京大学)、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および J-PUBLIC 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、19 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、染谷健二、大槻紀之、裵彩元、若田愛加、加藤大志(東京大学)、竹田誠(東京大学)、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(東京大学)、竹田誠(東京大学)、松本祐介(鹿児島大学)、梁明秀]

8. ムンプスウイルス N タンパクに対するモノクローナル抗体作製

コムギ胚芽無細胞タンパク合成法を用いて調製したリコンビナントタンパクを抗原として使用し、ムンプスウイルス(MuV)の N タンパクに対する抗体を産生するハイブリドーマクローンを複数株、樹立した。バイオレイヤー干渉法(BLI)によるカイネティクス解析の結果をもとに、親和性が高くかつエピトープ領域が異なる各種クローンを選定した。各ハイブリドーマから得られたモノクローナル抗体 (mAb) は MuV N タンパクの 8 つのエピトープをそれぞれ認識していた。これらの抗体はいずれも MuV と近縁なヒトパラインフルエンザウイルス 2 型の N タンパクとは交差反応性を示さず、MuV 特異的に検出可能であることが示唆された。今後はこれらの抗体を用いた各種免疫学的ウイルス検出法の開発を行う予定である。[畑山靖佳、加藤文博、西真由子、若田愛加、裵彩元、梁明秀]

9. ムンプスウイルス感染膵細胞におけるトランスクリプトーム解析

ムンプスウイルス MuV が膵組織にも親和性があることが知られている。しかしながら、膵組織におけるムンプスウイルスの標的細胞やその病態機構については不明な点が多い。膵星状細胞(PSCs)は、膵炎や膵炎における膵線維化の病態形成に重要な役割を果たしている。本研究では、PSCs および膵臓上皮細胞(PECs)の MuV に対する感受性や細胞障害性を調べるとともに、MuV 感染にともなう宿主遺伝子の発現変動について考察した。PSCs および PECs の初代培養細胞に HPV-E7 遺伝子を導入し不死化した後、GFP レポータを有する MuV を感染させ、トランスクリプトーム解析を行った。MuV 感染により PSCs において特異的に発現誘導される遺伝子は 328 個であった($p \leqq 0.05$, $FC \geqq 2$)。これらの遺伝子群について GO 解析を行なったところ、自然免疫関連の遺伝子群に加えて、細胞外マトリックスや線維化に関連する遺伝子群、血管形成に関連する遺伝子群、サイトカインストームに関連する遺伝子群の上昇が認められた。[西真由子、中居佑介、加藤文博、畑山靖佳、若田愛加、梁明秀]

10. ペプチジルプロリルイソメラーゼ Pin1 によるムンプスウイルス N タンパク質の制御

ウイルス-宿主間におけるタンパク質の相互作用は、効率的なウイルス複製や病原性発現において重要である。リン酸化依存性のプロリン異性化酵素である Pin1 は、タンパク質の機能と安定性を制御する分子スイッチとして働く。我々は、Pin1 がムンプスウイルス N タンパク質(MuV-NP)のリン酸化部位に結合し安定化させることで、ウイルス粒子産生を促進することを明らかにした。Pin1 結合部位変異体を用いた GST プルダウンアッセイおよび共免疫沈降により、Pin1 は NP の Thr378-Pro モチーフに結合することがわかった。また、Pin1 はプロテアソームを介した NP の分解を阻止することがわかった。本研究は Pin1 による MuV-NP 安定性の重要な調節メカニズムを明らかにするとともに、Pin1 を標的とする新規抗ウイルス戦略の可能性を示唆するものである。[西真由子、畑山靖佳、加藤文博、

若田愛加、梁明秀]

Ⅳ. インフルエンザワクチンに関する研究

1. 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。これまで抗原の精製方法の違いにより明瞭な沈降輪を形成する抗血清が作製できることを明らかにしてきたが、視認性の低い抗血清であっても HI 抗体価の異なる抗血清を混合することにより視認性の改善が認められることがあることを見出した。また、ペプチドアレイによる解析により、明瞭な沈降輪を形成する抗血清は不明瞭な沈降輪を形成する抗血清と比べて認識部位が広いことがわかった。[佐藤佳代子、嶋崎典子、高橋仁、桑原朋子、西嶋陽奈、原田勇一、 石井孝司(品質保証・管理部)、梁明秀]

2. インフルエンザワクチンおよび新型コロナワクチン接種後の抗体応答と感染伝播に関する研究

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ブレイクスルー(BT)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の影響についても同様である。本研究では実態の詳細把握を目的として、2022 年 3 月～2023 年 3 月に、国内 3 施設の、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約 100 人を対象として、約 4 ヶ月おきに中和抗体価を測定し、BT 感染との関連を調べた。ワクチン株の抗体価の経時減衰は、インフルエンザワクチン(2022/23 シーズンの流行の主体 AH3N2 株とした)は殆ど減衰しなかった一方で、COVID-19 ワクチンでは武漢株が 3 回目接種約 9 ヶ月後は接種約1ヶ月後の 1/10 未満となった。更に、インフルエンザに BT 感染した参加者はいなかったが、COVID-19 は参加者の 25%に BT 感染が発生し、研究期間中の国内の新規感染者数の全人口に対する割合と同程度であった。

また、COVID-19の中和試験の中で、部分的に中和能が減弱してワクチン株(武漢株)からの変異ウイルスの出現を許容する現象が見られ、変異を許容する血清検体の殆どが、ワクチン接種のみの人の血清であった。この試験管内でとれた武漢株からの変異ウイルスを解析すると、オミクロン株と同様の変異が入っており、ワクチン接種者の抗血清がオミクロン株への変異を促した一因である可能性が示唆された。[嶋崎典子、板村繁之、浜本いつき、村野けい子、西嶋陽奈、浅沼秀樹、長谷川秀樹、石井淳子(神戸市立医療センター中央市民病院)、森裕紀子(北里大学北里研究所病院)]

3. 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。昨年度の試験実装の高速化やノイズ入り画像への対応という新たな課題を解決する、実用版の処理系を実装した。プログラミング言語を変更して処理速度の高速化を図った。そして直径を決めるサンプルポイントを対話的に指定したり、リング間でサンプルポイントの特徴を共有するようにしたりして、人手での測定に近い結果と、ノイズ入りのリングからの的確なデータ取得が可能になった。 [原田勇一、嶋崎典子、鈴木貢、石井孝司(品質保証・管理部)、 岩城正昭(安全実験管理部)、梁明秀]

4. 次世代型プロテオミクスを活用したパンデミックインフルエンザワクチンに対する迅速品質評価法の開発と検証

抗原抗体反応を利用しないワクチンの力価測定法開発の一環として、ID-MS(Isotope Dilution – Mass Spectrometry)法による HA タンパク定量法の樹立を試みた。A(H5)亜型ウイルス HA 由来の定量用標的ペプチド混合物と、その安定同位体標識ペプチド混合物を用いてパラメータの最適化を実施した。標的ペプチド混合物から全てのペプチドを検出することができた。定量性について評価した結果、分析時間 20 分の構築メソッドにおいて高い直線性(R^2>0.99)での解析を定量範囲 2～250 fmol/μL にて実現した。また、クロスリンク MS によるインフルエンザウイルス HA タンパクの立体構造評価が応用可能であるかを、構造解析ソフト PyMol と Expacy peptide cutter ツ

ールを用いた In silico 解析により検証した。その結果、A(H5)亜型 HA 3 量体構造において、クロスリンク MS の標的候補となる 45 種類の架橋ペプチドが予測され、そのうち 24 種類の架橋ペプチドについては抗原部位を含むことが明らかとなり、クロスリンク MS が新たな力価測定法の候補となる事が示唆された。[中居佑介、嶋崎典子、西嶋陽奈、原田勇一、亀谷太一、梁明秀]

5.標準抗原と参照抗血清の組み合わせの違いにおける抗原-抗体結合力が SRD 力価に及ぼす影響の解析

各国のインフルエンザHAワクチン検定試験等でSRD試験に使用する標準抗原は、国際標準抗原を基準に二次キャリブレーションを実施してその力価を決定している。しかしながら、これら標準抗原を使用してSRD試験を実施した際、検体抗原の力価値に乖離が生ずることがあり、SRD試験の精度管理上、問題となる事が危惧される。この原因を明らかとするため、標準抗原と同時に使用される参照抗血清について、血清中の抗体と標準抗原または検体抗原との結合力に着目し、SRD試験への影響を解析した。その結果、検体抗原の力価値に大きな乖離が観察される場合、抗原抗体結合力(標準抗原と抗体、検体と抗体の反応性の組み合わせ)が一つの有力な因子となる可能性が示唆された。 [西嶋陽奈、嶋崎典子、桑原朋子、中居佑介; 中村一哉(インフルエンザ・呼吸器ウイルス研究センター)、佐藤佳代子、村野けい子、 板村繁之(インフルエンザ・呼吸器ウイルス研究センター)、梁明秀、原田勇一]

Ⅴ. 急性呼吸器ウイルス感染症に関する研究

1. 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(品質保証・管理部)、渡士幸一(治療薬・ワクチン開発研究センター)、竹田誠(東京大学)]

2. 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

E3 ユビキチンリガーゼの Membrane-associated RING-CH (MARCH)ファミリーなど、ウイルスの複製を阻害する宿主因子は数多く同定されている。MARCH8 は、インフルエンザウイルスや HIV-1 などのウイルス複製に拮抗する宿主因子として 1 報告されている。本研究では、MARCH8 が RS ウイルス(RSV)の small hydrophobic(SH)タンパク質を特異的にユビキチン化し、SH タンパク質の分解を促進することを明らかにした。共免疫沈降法により、SH と MARCH8 の相互作用が確認された。SH の細胞質尾部のリジン残基をアルギニンに置換した SH-K13R 変異体と、ユビキチンリガーゼ活性を不活化した MARCH8-W114A 変異体の発現プラスミドをそれぞれ構築した。SH-K13R と野生型 MARCH8、あるいは野生型 SH と MARCH8-W114A 変異体を共発現させると、SH はユビキチン化されず、SH の発現も低下しなかった。SH と MARCH8 を共発現させた細胞をライソゾーム阻害剤であるクロロキンで処理すると、SH の分解が阻害された。さらに、SH と MARCH8 は、後期エンドソーム/リソソームマーカーである Rab7 と共局在した。MARCH8 を発現する HEp-2 細胞を組換え RSV に感染させると、コントロール細胞と比較して、SH が分解されることでより高頻度でアポトーシスが誘導されて、ウイルス産生量が減少した。一方、SH-K13R 変異を含む組換え RSV を感染させた細胞では、MARCH8 が発現していても高頻度のアポトーシス細胞死は誘導されなかった。これらの結果から、MARCH8 は RSV-SH と特異的に相互作用し、SH-K13 でユビキチン化することにより SH を選択的に分解することで、SH のアポトーシス抑制機能を消失させ、ウイルス感染細胞の早期排除を誘導していることが示唆された。 [大倉喬、白戸憲也、大槻紀之、亀谷太一、水越文徳、中居佑介、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]

3. SARS-CoV-2 ORF8 は Keap1-Nrf2 制御系による抗酸化応答を誘導する

我々はこれまでに、SARS-CoV-2 のアクセサリータンパク質である ORF8 と相互作用する宿主因子を NanoBRET 法により網羅的に探索し、Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)を同定した。本研究では、ORF8とKeap1の相互作用様式を詳細に解析するとともに ORF8 発現による Keap1-Nrf2 の転写制御システムへの影響を調べた。共免疫沈降法により ORF8 は Keap1 と相互作用し、さらに Keap1 共発現により ORF8 の発現量は低下した。プロテアソーム阻害剤である MG132 で処理した場合、ORF8 の発現量は低下しなかった。一方、ORF8-H40A と Keap1、ORF8 と Keap1-R415A はそれぞれ相互作用せず、またそれらを組合せて共発現させても ORF8 の発現量の低下が見られなかったことから、ORF8-H40 と Keap1-R415 が両者の相互作用に重要なアミノ酸残基であると考えられる。Nrf2 と Keap1 は細胞質で共局在をしたが、ORF8 を共発現させると Nrf2 の局在は核へ移行した。さらに、ARE(antioxidant response element)レポーターアッセイにて抗酸化応答を調べたところ、ORF8 発現時では、Nrf2 の抗酸化応答が促進したことから、ORF8 は Keap1 と結合することで Nrf2 と Keap1 との結合を阻害し、Nrf2 抗酸化応答経路が活性化したと考えられる。[大倉喬、西嶋陽奈、亀谷太一、畑山靖佳、柿崎正敏、宮川敬(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、白戸憲也、梁明秀]

4. パラミクソウイルスによる宿主 m6A 修飾のハイジャック機構の解析

エピトランススクリプトーム修飾、特に N6-メチルアデノシン(m6A)は、宿主とウイルスの遺伝子発現を制御する上で重要な役割を果たしている。本研究では、パラミクソウイルスが宿主のメチルトランスフェラーゼを利用する新しいメカニズムを明らかにした。牛パラインフルエンザウイルス 3 型(BPIV3)のマトリックス(M)タンパク質が核内でメチルトランスフェラーゼである METTL3/METTL14 複合体と結合したのちに核外移行し、細胞質封入体にリクルートすることで、ウイルス転写産物の効率的な m6A 修飾が判明した。METTL3 と METTL14 の過剰発現は、BPIV3 の複製とウイルス N タンパク質の合成を促進したが、ノックダウンは逆の効果を示した。リバースジェネティクス解析により、N 遺伝子の m6A 部位の変異がウイルス複製を著しく阻害することが確認された。さらに、M タンパク質を発現している細胞では、ウイルス複製を促進するタンパク質のアップレギュレーションが見られた。これらの発見は、パラミクソウイルスが宿主の METTL システムをどのように利用し、ウイルスと宿主の遺伝子発現の両方を変化させているかを解明するものである。この研究は、ウイルスと宿主の相互作用と、パラミクソウイルスのライフサイクルにおける RNA 修飾の役割についての理解を深めるものである。[大倉喬、水越文徳、亀谷太一、柿崎正敏、大槻紀之、白戸憲也、梁明秀]

5.ヒト腸管オルガノイドにおける SARS-CoV-2 オミクロン亜型株の複製効率

昨年度に我々は、SARS-CoV-2 がヒト腸管オルガノイド(ミニ腸)内で増殖し、その増殖効率や細胞障害性が変異株ごとに異なること報告した。本研究では、SARS-CoV-2 オミクロン亜型 BA.2.75、BA.5、XBB.1 のミニ腸での複製効率および細胞障害性を検討した。その結果、オミクロン亜型群 BA.5 と XBB.1 はかなり低い複製性を示したのに対し、BA.2.75 は比較的高い複製効率を示した。さらに、デルタ株および BA.2.75 株に感染したミニ腸では、細胞障害の指標である乳酸脱水素酵素および HMGB1 の上昇が観察された。これらのことは、オミクロン亜型の中でも他のオミクロン亜型株と比較して BA.2.75 株が腸管に高い複製性と細胞障害活性を示す可能性を示唆している。

[宮川敬、長谷川秀樹(インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター)、阿久津英憲(国立生育医療研究センター)、木村弥生(横浜市立大学)、柿崎正敏、梁明秀]

VI. 呼吸器ウイルスに関する研究

1. 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

福島県内における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 による検出を行っている。2018 年から継続して同一地域での検出を行っており、コロナ禍前後での呼吸器ウイルス動態の変遷を明らかに出来ている。[白戸憲也、川瀬みゆき、諏訪麗

子、柿崎正敏、杉元聡子、久米庸平(福島県立医科大学)、知識美奈(福島県立医科大学)、小野貴志(福島県立医科大学)、則藤桜子(福島県立医科大学)、佐藤晶論(福島県立医科大学)、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)]

2. 臨床検体由来の呼吸器ウイルスパネルの作製

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。2023 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、遺伝子検査系評価用の核酸パネルを作製し検査系開発に用いている。また分与用ウイルスを整備し、希望に応じウイルス分与を行っている。［杉元聡子、川瀬みゆき、諏訪麗子、白戸憲也]

3. 最新の株に対応したヒトメタニューモウイルス遺伝子検出系の開発

遺伝子検出系の性能はプライマー・プローブ配列の一致性に依存するため、その性能の担保には最新の流行株を用いた評価が欠かせない。使用していたヒトメタニューモウイルス検出系について、検出できない事例がみられるようになったため、プライマー・プローブ配列を流行株の配列に合わせると共に、サブグループの A と B を識別できる検出法の開発を行った。設計されたプライマー・プローブセットは前述の呼吸器パネルを用いて厳しく評価され、十分な検出感度とメタニューモウイルスにのみを検出できる特異性を併せ持ったセットを選別し、実際の臨床検体を用いた評価を行なわれた。[杉元聡子、川瀬みゆき、諏訪麗子、白戸憲也]

4. 呼吸器ウイルス感染における複数陽性を示す検体からの複数ウイルス同時複製の評価

分子生物的検査手法の発展に伴い、急性呼吸器感染の領域でも遺伝子検出法が多用されるようになり、同時に複数の病原体が検出されるようになった。これらの同時複数陽性が本当にウイルスの存在を示すか否か、ヒトプライマリ呼吸器上皮細胞の気液界面培養系(HBTEC-ALI)を用いて評価を行った。結果として 16 検体において 2 種類以上のウイルスの同時複製が確認でき、うち 11 検体はこれらの同時継代複製も可能であることが判明した。[川瀬みゆき、諏訪麗子、柿崎正敏、杉元聡子、白戸憲也]

5. コロナ禍前後におけるヒトメタニューモウイルス遺伝子の変遷に関する研究

ヒトメタニューモウイルス感染症はコロナ禍において、2020~2021 の 2 年間にわたって国内では目立った流行がみられなかった。一方で 2022 年以降は再び目立った流行がみられるようになり、これらのウイルスの由来が注目された。HBTEC-ALI 培養系によるウイルス分離で得られた株について全長遺伝子解析を行い、系統解析を行った。結果として、2023 年に再流行したものはサブグループBであり、2013~2016 年にかけて横浜で検出された株、2019 年に福島で検出された株と近縁であり、東日本に土着していた株の再流行であることが示唆された。[白戸憲也、川瀬みゆき、諏訪麗子、杉元聡子]

6. ヒト肺胞オルガノイドを用いた SARS-CoV-2 変異株の TMPRSS2 利用能の検討

SARS-CoV-2 が宿主への感染成立のためにはセリンプロテアーゼの一種である TMPRSS2 が重要である。しかし、これまで SARS-CoV-2 の TMPRSS2 利用能を報告してきた研究は、細胞株を用いたものやマウスを用いたものが多く、実際の生理的環境下とは環境が異なることが予想される。そこで本研究では、ヒト肺胞オルガノイドを用いて SARS-CoV-2 の TMPRSS2 利用能を検討した。研究の結果、単一の特異的プロテアーゼではなく、TMPRSS2、他のセリンプロテアーゼ、カテプシンを含む様々なプロテアーゼが、呼吸器オルガノイドにおいて SARS-CoV-2 感染に大きく寄与していることが示された。したがって、ヒト呼吸器組織における SARS-CoV-2 感染は、細胞株やマウスで観察されたよりも複雑であると考えられる。[柿崎正敏、大倉喬、白戸憲也、梁明秀、高山和雄(京都大学)、竹田誠(東京大学)]

7. ヒトボカウイルス 1 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 RS ウイルスと共感染することで RS ウイルスの増殖を促進することが示された。また、免疫蛍光染色の結果、HBoV1 が感染する細胞と RS ウイルスが感染する細胞は異なることが示された。[柿崎正敏、杉元聡子、川瀬みゆき、白戸憲也、梁明秀]

8. ヒトボカウイルス 1 感染による宿主の自然免疫応答

ヒトボカウイルス 1 (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、気相液相境界面(Air-liquid interface: ALI)培養モデルを用いて、HBoV1 感染時の宿主自然免疫応答の解析を行なった。本研究の結果から、HBoV1 感染後に IFNλ1、IFNλ2/3 の発現が上昇することが示された。一方、HBoV1 感染後に IFNλの発現が上昇するにもかかわらず、interferon stimulated genes(ISGs)の発現が上昇しないことから、HBoV1 は ISGs の発現を抑制することが示唆された。[柿崎正敏、中津祐一郎、白戸憲也、梁明秀]

9. ヒトボカウイルス 1 の VP に対する抗体作出

ヒトボカウイルス 1 (HBoV1)感染症に対して、これまでにリアルタイム PCR による遺伝子検査法は確立されているが、抗体を用いた免疫学的手法による検査法は確立されていない。そこで本研究では、HBoV1 のカプシドを構成する VP タンパク質を認識するモノクローナル抗体を開発し、免疫学的手法による検査への適用性を検討した。作出した抗体は Western Blotting、免疫染色、ELISA で優れた反応性を示したことから、HBoV1 の免疫学的手法による検査に有用であることが考えられた。[柿崎正敏、亀谷太一、宮川敬(インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター)、梁明秀]

Ⅶ. その他

1. 新興ヘニパウイルス複製複合体を標的とした抗ウイルス活性を示す高親和性分子の設計

ヘニパウイルス感染症はヒトにおいて重篤な神経症状を引き起こし、致死率も 45-75%と非常に高いが、効果的な抗ウイルス薬は存在しない。本研究では、ニパウイルスや近縁のランヤウイルスのゲノム複製を担う N、P、L タンパク質複合体を標的として、その相互作用や機能を阻害する分子を、AI ツールを用いて設計を試みた。ウイルスのゲノム複製に必須の N-P タンパク質間相互作用に着目し、この結合を競合阻害する N 結合ペプチドを画像生成 AI(拡散モデル)を使用して生成し、計算科学的手法で解析したところ、設計したペプチドは N タンパク質に対して高い親和性を有することが予想された。今後、設計したペプチドを人工合成し、N-P 相互作用検出系に供して阻害活性を検証する。[亀谷太一、加藤文博、大倉喬、梁明秀]

2. 新興ヘニパウイルス複製複合体を制御するリン酸化修飾に関する研究

本研究では、ニパウイルスやランヤヘニパウイルスのゲノム複製を担う N、P、L タンパク質複合体のリン酸化を標的とした治療戦略を目指し、当該タンパク質が潜在的にリン酸化を受けやすい領域ならびに複製複合体の相互作用や活性に影響を与える可能性について in silico 解析において検討した。AI ツールおよび計算科学的手法を用いて解析したところ、N タンパク質において3カ所、P タンパク質において4カ所の潜在的リン酸化部位を新規に同定した。現在、これらの部位に点変異を挿入し、複製複合体活性に影響するかについて検討している。続いて、160 種類のリン酸化阻害剤ライブラリーを用いたミニゲノムアッセイを実施したところ、10 種類の化合物がヒットした。今後はこれら化合物の作用部位について精査し、新たな阻害剤開発に役立てる。[加藤文博、大倉喬、亀谷太一、梁明秀]

3. RS ウイルス NS2 の機能を制御する宿主因子の探索

RS ウイルス(RSV)のウイルスタンパクと相互作用する宿主因子を網羅的に探索し、NS2 と相互作用する因子として Kelch-like ECH-associated protein 1(Keap1)を同定した。NS2 は Keap1 との共発現により発現量が低下し、プロテアソーム阻害剤の MG132 で処理すると NS2 の発現量は増加した。共免疫

沈降法により NS2 は Keap1 と相互作用することから、NS2 は Keap1 によってユビキチン化され、ユビキチン-プロテアソーム系にて分解されることが示唆された。さらに、ARE（antioxidant response element）レポーターアッセイにて抗酸化応答を調べたところ、NS2 発現時に抗酸化応答が促進した。非ストレス条件下において、Nrf2 は Keap1 によるユビキチン化を受け、常に分解されているが、RSV の NS2 が Keap1 と結合することで Nrf2 の分解が阻害され、抗酸化応答経路を活性化することが示唆された。[畑山靖佳、西真由子、大倉喬、梁明秀]

4.ヒトプロテインビーズアレイを活用した Long COVID の病態に関与する自己抗体の探索

COVID-19 罹患後に咳、倦怠感、味覚異常、認知機能障害といった後遺症症状が出現する Long COVID が問題となっている。本研究では Long COVID の病態解明に向け、ヒト由来 23,000 種類の全長タンパクを搭載したプロテインビーズアレイを用いて、後遺症患者で特異的に上昇する自己抗体の探索を実施した。Long COVID 患者血清中の自己抗体について網羅的な解析を行ったところ、健常者血清においてほとんど検出されず、Long COVID 患者において陽性となる自己抗体を数十種同定した。これらの抗体と病態との関連について解析を行ったところ、一部の抗体において後遺症症状と相関があり、病態を反映するマーカーとなる可能性が示唆された。[畑山靖佳、宮川　敬（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）、平畑　光一（医療法人社団 創友会 ヒラハタクリニック）、加藤英明（横浜市立大学附属病院 感染制御部）、木村弥生（横浜市立大学・先端医科学研究センター）、後藤　温（横浜市立大学・先端医科学研究センター）、梁　明秀]

5.中枢神経系原発リンパ腫の in vitro 増殖のための接触型トランスウェル共培養系の開発

原発性中枢神経系リンパ腫（PCNSL）は中枢神経系の悪性新生物であり、治療抵抗性で予後が極めて不良である。PCNSL の治療法の開発を妨げている要因の一つは、in vitro 細胞培養系の樹立が極めて困難であることである。本研究では、脳血管周囲細胞(ペリサイト)を含む接触トランスウェル細胞培養系を用いて、PCNSL 細胞の in vitro 増殖法を開発した。この共培養系は、隣接するペリサイトの生物学的活性に影響される腫瘍微小環境を再現し、in vitro での PCNSL 細胞の生存と増殖を維持することがわかった。さらに、その根底にある分子メカニズムを解明し、HGF-c-Met 軸が PCNSL 細胞の長期 in vitro 培養に関与している可能性を見出した。これらの結果は、我々の in vitro 共培養系が PCNSL の生物学的および分子学的特性の解析に適していることを示唆しており、今後は oncolytic virus を含めた新たな治療法の開発に貢献できることが期待される。[西真由子、中居祐介：立石健祐、山本哲哉、井野洋子、木村弥生（横浜市立大学）、梁明秀]

サーベイランス業務

1. 令和 4 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、梁明秀、感染症疫学センター]
2. 2022 年の国内麻疹・風疹の国内流行状況を取りまとめ、国内麻疹・風疹排除認定会議認定会議に提出する資料を作成し提出を行なった。[厚生労働省、感染症疫学センター、実地疫学研究センター、森嘉生、關文緒、大槻紀之、梁明秀]
3. 令和 5 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、梁明秀]

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 2 ロット、おたふくかぜワクチン中間段階 3 ロット、乾燥弱毒生麻しんワクチン小分け製品 2 ロット、乾燥弱毒生風しんワクチン小分け製品 1 ロット、乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン 28 ロット、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン小分け製品 22 ロットの検定を行った。[染谷健二、關文緒、田原舞乃、大倉喬、佐藤佳代子、大槻紀之、中津祐一郎、坂田真史、森嘉生、加藤文博、西真由子、若田愛加、畑山靖佳、杉元聡子、梁明秀]

2. 人免疫グロブリン製剤 168 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、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. 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン1件について承認前検査対応を行った。[大槻紀之、森嘉生、染谷健二、關文緒、田原舞乃、佐藤佳代子、中津祐一郎、坂田真史、梁明秀]
5. 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/4897/2022 (IVR-238) (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、中居佑介、梁 明秀]
6. 季節性インフルエンザワクチン製造用候補ウイルス株の品質管理試験の実施。2023-24 年シーズンのインフルエンザワクチン製造用候補ウイルス A(H3N2)pdm09 亜型 9 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、中居佑介、西嶋陽奈、村野けい子、浅沼秀樹、若山由香梨、梁明秀]
7. ワクチン国家検定。インフルエンザ HA ワクチン小分け製品 67 ロットの国家検定を行った。[原田勇一、嶋崎典子、佐藤佳代子、桑原朋子、西嶋陽奈、中居佑介、村野けい子、板村繁之;渡邉真治、浅沼秀樹、高橋仁、宮川敬、白倉雅之、中村一哉、藤崎誠一郎、浜本いつき、佐野 芳、長谷川秀樹、梁明秀]
8. 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、中居佑介、西嶋陽奈、村野けい子、若山由香梨、梁明秀]
9. サノフィ社 高用量インフルエンザ HA ワクチン(エフルエルダ筋注)の承認前検査を行った(継続審査中)。[原田勇一、嶋崎典子、梁明秀]
10. 令和 6 年度より開始予定の経鼻弱毒生インフルエンザワクチン国家検定に向けた SOP 作成を実施した。また技術習得試験を実施するとともに、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、中居佑介、杉山隆一、村野けい子、梁明秀]
11. 塩野義製薬社 コブゴーズ筋注について検査責任者として承認前検査を実施した。[柿崎正敏、白戸憲也、梁明秀]
12. 明治製菓ファルマ社 コスタイベ筋注用の承認前検査において書類審査を担当した。[柿崎正敏、白戸憲也、梁明秀]
13. 第一三共株式会社 ダイチロナ筋注の承認前検査において書類審査を担当した。[柿崎正敏、白戸憲也、梁明秀]
14. グラクソ・スミスクライン社 アレックスビー筋注用について検査責任者として承認前検査を実施した。[柿崎正敏、杉元聡子、白戸憲也、梁明秀]
15. ファイザー社 アブリスボ筋注用について検査責任者と

して承認前検査を実施した。[柿崎正敏、杉元聡子、白戸憲也、梁明秀]

16. グラクソ・スミスクライン社 アレックスビー筋注用 3 ロットの国家検定を行った。[柿崎正敏、杉元聡子、白戸憲也、梁明秀]
17. ファイザー社 アブリスボ筋注用 1 ロットの国家検定を行った。[柿崎正敏、杉元聡子、白戸憲也、梁明秀]

レファレンス業務

1. 令和5年度外部精度管理事業・課題2「麻しん・風しんウイルスの核酸検出検査」について、全国 79 ヶ所の地方衛生研究所に対し実施し、評価を行った。[中津祐一郎、水越文徳、山田裕加里、永井美智、大槻紀之、森嘉生、梁明秀、外部精度管理事業事務局]
2. 麻疹遺伝子検査に用いる遺伝子検査用参照RNAを16ヶ所の地方衛生研究所・保健所に配布した。[山田裕加里、大槻紀之]
3. 風疹遺伝子検査に用いる参照 RNA を 19 カ所の地方衛生研究所等に配布した。[永井美智、森嘉生、梁明秀]
4. 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、合格した。[大槻紀之、山田裕加里、森嘉生、永井美智、梁明秀]
5. 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/Astrakhan/3212/2020 (CBER-RG8A) (H5N8) [TGA]、A/California/122/2022 (SAN-022) (H3N2) [CBER]、A/California/122/2022 (SAN-022) (H3N2) [MHRA]、A/Sydney/1304/2022_cell (H3N2) [CBER]、A/Thailand/8/2022 (IVR-237) (H3N2) た。[TGA]、A/Thailand/8/2022 (IVR-237) (H3N2) [MHRA]、A/Victoria/4897/2022 (IVR-238) (H1N1)pdm09[TGA]、A/Victoria/4897/2022 (IVR-238) (H1N1)pdm09 [MHRA]、B/Singapore/WUH4618/2021-cell [MHRA] 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、西嶋陽奈、中居佑介、村野けい子、小栗麻帆、若山由香梨、梁明秀]
6. 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 5 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/4897/2022 (IVR-238) (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(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、桑原朋子、西嶋陽奈、中居佑介、村野けい子、若山由香梨、梁明秀]
7. インフルエンザ HA ワクチンの国家検定のための参照インフルエンザ HA ワクチンの作製。国家検定の力価試験として一元放射免疫拡散(SRD)試験あるいは卵中和試験を行うこととされているが、通常は SRD 試験が力価試験として実施されている。SRD 試験で HA 含量が規定されたワクチンのマウスにおける免疫原性を確認することを主な目的として、卵中和試験に使用するウイルス株 ごとに 15μg/ドーズの HA 抗原を含有する参照インフルエンザ HA ワクチンを作製している。本年度の参照ワクチンとして、令和 5 年度のワクチン製造株である A/Victoria/4897/2022 (IVR-238) (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、西嶋陽奈、中居佑介、村野けい子、若山由香梨、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)、楠英樹（次世代生物学的製剤研究センター）、水上拓郎（次世代生物学的製剤研究センター）、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)配布　国内 1 件
9. SARS コロナウイルス 2 遺伝子検査用陽性コントロール RNA(S2 セット用)配布　国内 1 件
10. MERS コロナウイルス遺伝子検査用陽性コントロール RNA 配布　国内 1 件
11. RS ウイルス遺伝子検査用陽性コントロール RNA 配布 Pan-assay 国内 7 件 Duplex-assay 国内 2 件
12. RS ウイルス RNA 配布　国内 1 件
13. HCoV ウイルス RNA 配布　229E、NL63 国内各 1 件、OC43 国内 2 件
14. メタニューモウイルス RNA 配布　国内 1 件
15. パラインフルエンザウイルス RNA 配布　1　国内 2 件 2, 3,4a,4b　国内各 1 件
16. ボカウイルス DNA 配布　国内 1 件
17. ライノウイルス RNA 配布　国内 1 件
18. パラインフルエンザウイルス(1, 2, 3, 4a, 4b)配布 国内 1 件
19. VeroE6 細胞(感染研ストック)分与　国内 1 件

国際協力業務

1. 21th WHO Global Measles and Rubella Laboratory Network Meeting（2023 年 6 月 26 日−6 月 29 日、アイルランド、ダブリン市）に参加し、情報交換をおこなった。［梁明秀、森嘉生、大槻紀之］
2. Annual Atlanta Winter Summit 2024 （ WHO Global Measles Rubella Laboratory Network）（2024 年 1 月 29 日～2 月 2 日、米国、ディケーター 市)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、日本における麻疹および風疹の確定診断法について発表を行った。［大槻紀之、森嘉生］

研修業務

1. 令和 5 年度 FETP 初期導入コースにて「麻疹」および「風疹」について講義を行なった。2023 年 4 月 11 日［大槻紀之、森嘉生］
2. 令和 5 年度国立保健科学院ウイルス研修にて 「麻疹について」の講義を行った。2023 年 11 月 15 日［大槻紀之］
3. 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。2023 年 11 月 30 日～12 月 1 日 ［森嘉生、岡本貴世子（感染症危機管理研究センター）］
4. 6 名の地方衛生研究所職員に対し「麻疹について」の講義を行った。2023 年 11 月 30 日 ［大槻紀之］
5. 令和 5 年度 希少感染症診断技術研修会 において「麻疹の検査」「風疹・CRS の検査」「流行性耳下腺炎（ムンプス、おたふくかぜ）の検査」の講演を行った。2024 年 2 月 14 日 ［大槻紀之、森嘉生、加藤文博］

発 表 業 績 一 覧

I. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Okura T., Miyakawa K., Tahara M., Someya K., Seki F., Nishi M., Otsuki N, Ryo A. Rapid quantitative detection system for measles virus-neutralizing antibodies using HiBiT-tagged virus-like particles. Microbiol Immunol. (2024)

2) Tahara M. Okura T. Sato M., Takeda M. Optical control of mononegavirus gene expression and replication. (# equal contribution), Measles and Related Morbilliviruses, Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology (2024) Book Volume 2808

3) Miyano S, Vynnycky E, Pattamavone C, Ichimura Y, Mori Y, Nouanthong P, Phounphenghack K, Tengbriacheu C, Khamphaphongphane B, Franzel L, Yang TU, Raaijimarkers H, Komada K, Ota T, Funato M, Takeda M, Hachiya M. Comparison of population-based measles-rubella immunoglobulin G antibody prevalence between 2014 and 2019 in Lao People's Democratic Republic: Impacts of the national immunization program. Int J Infect Dis. 129 70-77, 2023

4) Kurosawa M, Kato F, Hishiki T, Ito S, Fujisawa H, Yamaguchi T, Moriguchi M, Hosokawa K, Watanabe T, Saito-Tarashima N, Minakawa N, Fujimuro M, Sofosbuvir Suppress the Genome Replication of DENV1 in Human Hepatic Huh7 Cells. Int. J. Mol. Sci., 12(5):e0041724, 2024

5) Maeki T, Tajima S, Ando N, Wakimoto Y, Hayakawa K, Kutsuna S, Kato F, Taniguchi S, Nakayama E, Lim CK, Saijo M. J. Infect. Chemother., 29(5): 469-474, 2023

6) Shimasaki N, Kuwahara T, Nishijima H, Nakamura K, Sato K, Murano K, Itamura S, Akahori Y, Takashita E, Kishida N, Arita T, Nakauchi M, Takeda M, Hasegawa H, Ryo A, Harada Y. Establishment of reference reagents for single-radial-immunodiffusion assay on the 2022/23 seasonal influenza vaccine in Japan and their quality validation. Jpn. J. Infect. Dis., 77, 105-111, 2024.

7) Shimasaki N. Current Circumstances and Prospects on Performance Evaluation for Infection Control Technologies of Airborne Viruses in Indoor Environments. J. Micro. Cont., 28(4):177-186, 2023.

8) Kawase M, Suwa R, Sugimoto S, Kakizaki M, Kume Y, Chishiki M, Ono T, Okabe H, Norito S, Ujike M, Hosoya M, Hashimoto K, Shirato K Evidence of the simultaneous replications of active viruses in specimens positive for multiple respiratory viruses. Microbiol Spectr. 2024 Jan 11;12(1):e0192023.

9) 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.

10) Sugimoto S, Kawase M, Suwa R, Kakizaki M, Kume Y, Chishiki M, Ono T, Okabe H, Norito S, Hosoya M, Hashimoto K, Shirato K*. Development of a duplex real-time RT-PCR assay for the detection and identification of two subgroups of human metapneumovirus in a single tube. J Virol Methods. 2023 Dec;322:114812.

11) 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.

12) Ono T, Hashimoto K, Kume Y, Chishiki M, Okabe H, Sato M, Norito S, Aso J, Sada M, Mochizuki I, Mashiyama F, Ishibashi N, Suzuki S, Sakuma H, Suwa R, Kawase M, Takeda M, Shirato K, Kimura H, Hosoya M. Molecular Diversity of Human Respiratory Syncytial Virus before and during the COVID-19 Pandemic in Two Neighboring Japanese Cities. Microbiol Spectr. 2023 Aug 17;11(4):e0260622.

13) Takahashi T, Kimura R, Shirai T, Sada M, Sugai T, Murakami K, Harada K, Ito K, Matsushima Y, Mizukoshi F, Okayama K, Hayashi Y, Kondo M, Kageyama T, Suzuki Y, Ishii H, Ryo A, Katayama K, Fujita K, Kimura H. Molecular Evolutionary Analyses of the RNA-Dependent RNA Polymerase (RdRp) Region and VP1 Gene in Human Norovirus Genotypes GII.P6-GII.6 and GII.P7-GII.6. Viruses. 2023 Jul 1;15(7):1497.

14) 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 Jul 24;76(4):255-258.

15) Oshiro S, Mizukoshi F, Mizutani N, Akiwa M, Sekiguchi JI, Tada T, Yamamoto Y, Tabe Y, Miida T, Kirikae T. Detection of SARS-CoV-2 omicron variants by immunochromatographic kit. Heliyon. 2023 Oct 12;9(10):e20913.

16) Nishi M, Tateishi K, Sundararaj JS, Ino Y, Nakai Y, Hatayama Y, Yamaoka Y, Mihana Y, Miyakawa K, Kimura H, Kimura Y, Yamamoto T, Ryo A. Development of acontacting transwell co-culture system for the in vitro propagation of primary central nervous system lymphoma. Front Cell Dev Biol. 2023 Nov 27;11:1275519.

17) Kato H, Kurosawa T, Horikawa K, Kimura Y, Miyakawa. K, Ryo A, Goto A. Humoralresponse against spike protein enhanced by fifth and sixth. COVID-19 mRNA vaccine in the uninfected and infected subjects. Hum Vaccin Immunother. 2023 Dec15;19(3):2278376.

18) Ariffianto A, Deng L, Abe T, Matsui C, Ito M, Ryo A, Aly HH, Watashi K,Suzuki T, Mizokami M, Matsuura Y, Shoji I. Oxidative stress sensor Keap1recognizes HBx protein to activate the Nrf2/ARE signaling pathway, therebyinhibiting hepatitis B virus replication. J Virol. 2023 Oct 31;97(10):e0128723.

19) Iwase T, Ito K, Nishimura T, Miyakawa K, Ryo A, Kobayashi H, Mitsunaga M.Photoimmunotechnology as a powerful biological tool for molecular-basedelimination of target cells and microbes, including bacteria, fungi and viruses.Nat Protoc. 2023 Nov;18(11):3390-3412.

20) Nagasawa N, Kimura R, Akagawa M, Shirai T, Sada M, Okayama K, Sato-FujimotoY, Saito M, Kondo M, Katayama K, Ryo A, Kuroda M, Kimura H. Molecular Evolutionary Analyses of the Spike Protein Gene and Spike Protein in the SARS-CoV-2 Omicron Subvariants. Microorganisms.2023Sep18;11(9):2336.

21) Ino Y, Ohira T, Kumagai K, Nakai Y, Akiyama T, Moriyama K, Takeda Y, Saito T, Ryo A, Inaba Y, Hirano H, Kimura Y. Identification of mouse soleus muscleproteins altered in response to changes in gravity loading. Sci Rep. 2023 Sep22;13(1):15768.

22) Takahashi T, Kimura R, Shirai T, Sada M, Sugai T, Murakami K, Harada K, ItoK, Matsushima Y, Mizukoshi F, Okayama K, Hayashi Y, Kondo M, Kageyama T, SuzukiY, Ishii H, Ryo A, Katayama K, Fujita K, Kimura H. Molecular EvolutionaryAnalyses of the RNA-Dependent RNA Polymerase (RdRP) Region and VP1 Gene in Human Norovirus Genotypes GII.P6-GII.6 and GII.P7-GII.6. Viruses. 2023Jul 1;15(7):1497..

23) Egashira K, Ino Y, Nakai Y, Ohira T, Akiyama T, Moriyama K, Yamamoto Y,Kimura M, Ryo A, Saito T, Inaba Y, Hirano H, Kumagai K, Kimura Y. Identificationof gravity-responsive proteins in the femur of spaceflight mice using aquantitative proteomic approach. J Proteomics. 2023 Sep 30;288:104976.

24) Takahashi T, Akagawa M, Kimura R, Sada M, Shirai T, Okayama K, Hayashi Y,Kondo M, Takeda M, Ryo A, Kimura H. Molecular evolutionary analyses of thefusion protein gene in human respirovirus 1. Virus Res. 2023 Aug;333:199142.

25) 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-2variants: A cross-sectional study. Front Microbiol. 2023 Apr 11;14:1126527.

26) Shirai T, Akagawa M, Makino M, Ishii M, Arai A, Nagasawa N, Sada M, KimuraR, Okayama K, Ishioka T, Ishii H, Hirai S, Ryo A, Tomita H, Kimura H. MolecularEvolutionary Analyses of the Pseudomonas Derived Cephalosporinase Gene.Microorganisms.2023Mar1;11(3):635.

27) Ino Y, Yamaoka Y, Tanaka K, Miyakawa K, Nishi M, Hatayama Y, Kimura H,Kimura Y, Ryo A. Integrated tandem affinity protein purification using thepolyhistidine plus extra 4 amino acids (HiP4) tag

system. Proteomics. 2023Jun;23(11):e2200334.

28) 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..

29) Miyakawa K, Machida M, Kawasaki T, Kakizaki M, Kimura Y, Sugiyama M, Hasegawa H, Umezawa A, Akutsu H, Ryo A. Replication Efficiency of SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.75, BA.5, and XBB.1 in Human Mini-Gut Organoids. Cell MolGastroenterol Hepatol.2024;17(6):1066-1068.

30) Shizukuishi S, Ogawa M, Kuroda E, Hamaguchi S, Sakuma C, Kakuta S, Tanida I, Uchiyama Y, Akeda Y, Ryo A, Ohnishi M. Pneumococcal sialidase promotes bacterialsurvival by fine-tuning of pneumolysin-mediated membrane disruption. Cell Rep.2024 Mar 26;43(3):113962. doi: 10.1016/j.celrep.2024.113962. Epub 2024 Mar 13.PMID: 38483905.

31) Kimura Y, Nakai Y, Ino Y, Akiyama T, Moriyama K, Ohira T, Saito T, Inaba Y,Kumagai K, Ryo A, Hirano H. Identification of gravity-responsive serum proteins in spaceflight mice using a quantitative proteomic approach with data-independent acquisition mass spectrometry. Proteomics. 2024 May; 24(9): e2300214. doi: 10.1002/pmic.202300214. Epub 2024 Mar 12. PMID: 38475964.

32) Kimura Y, Nakai Y, Ino Y, Akiyama T, Moriyama K, Aiba T, Ohira T, Egashira K,Yamamoto Y, Takeda Y, Inaba Y, Ryo A, Saito T, Kumagai K, Hirano H. Changes inthe astronaut serum proteome during prolonged spaceflight. Proteomics. 2024May;24(10):e2300328. doi: 10.1002/pmic.202300328. Epub 2024 Jan 7. PMID:38185763.

2. 和文発表

1) 田原舞乃、大槻紀之、梁明秀(2023) 海外の麻疹―2022 年の流行状況について 病原体検出情報 44: 136-137

2) 倉田貴子、上林大起、柿本健作、阿部仁一郎、入谷展弘、本村和嗣、福島俊也、宮本妙子、東山佳代、西野裕香、坂本愛、大槻紀之(2023) 大阪府で報告された麻疹症例と府内情報共有体制の構築 病原体検出情報 44: 138-139.

3) 駒込理佳、池田陽子、斎藤望、柏原尚子、石川莉々子、阿部櫻子、齋藤明日美、青木恵美子、中澤景子、富岡恭子、竹内美夏、中西希代子、長谷川道弥、長島真美、鈴木理恵子、櫻木淳一、加藤美和子、昆美也子、小橋奈緒、倉本早苗、桜井麻衣子、小野田伊佐子、長岡宏美、諏訪優希、齋藤典子、矢野拓弥、改田祐子、上林大起、川﨑加奈子、河村有香、松本一繁、金藤有里、濱崎光宏、新田真衣子、吉野修司、真榮城徳之、喜屋武向子、大槻紀之、菊池風花、林愛、新井智、神谷元、鈴木基(2023)、麻疹の抗体保有状況−2022 年度感染症流行予測調査(暫定結果) 病原体検出情報 44:140-142

4) 染谷健二、大槻紀之、梁明秀 (2023) ポリオウイルス非感受性 Vero/SLAM(Vero ΔPVR1/2+hSLAM)細胞の作出について 病原体検出情報 44:143-145

5) 駒林賢一、青木洋子、佐藤重紀、齋藤典子、諏訪優希、板持雅恵、改田祐子、上林大起、倉田貴子、上田豊、眞榮城徳之、森嘉生、永井美智、大槻紀之、梁明秀、麻疹・風疹同時検査が可能なマルチプレックス real-time RT-PCR 法の評価。病原微生物検出情報, 2023, 44(4), 50−51

6) 森嘉生、大槻紀之、梁明秀、ポストコロナの小児感染症〜麻疹・風疹を中心に。感染制御と予防衛生、7(1),67−71,2023.

7) 白戸憲也 呼吸器ウイルス感染症診断における遺伝子検出法のこれまでと今後の展望 臨床とウイルス（日本臨床ウイルス学会） Vol.51 No. 5 p239-246.

8) 柿崎正敏、竹田誠 SARS-CoV-2 変異株の変遷 臨床とウイルス（日本臨床ウイルス学会） Vol.51 No. 5 p253-258.

II. 学 会 発 表

1. 国内学会

1) 白戸憲也 シンポジウム(1) RS ウイルスワクチンについて 第 36 回インフルエンザ研究者交流の会 2023 年 6 月 23 日 広島 講演

2) 嶋崎典子 ウイルス含有エアロゾルの発生・計測技術 日本建築学会第 32 回空気シンポジウム 大阪大学中之島センター(大阪) 2023 年 9 月 11 日

3) 大倉喬、田原舞乃、大槻紀之、佐藤守俊、竹内薫、竹田誠 光制御可能な組換えウシパラインフルエンザ ウイルス3型の作出 第 29 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 大阪国際会議場(大阪) 2023 年 9 月 11-13 日

4) 大倉喬、大槻紀之、白戸憲也、高橋龍樹、神谷亘、梁明秀 MARCH8 は RSV-SH をユビキチン化依存的に分解しウイルスの増殖を抑制する 第 70 回日本ウイルス学会学術講集会 仙台国際センター (宮城) 2023 年 9 月 26-28 日

5) 森嘉生、井野洋子、坂田真史、中津祐一郎、永井美智、木村弥生、梁明秀 風疹ウイルス感染受容体探索のためのウイルス様粒子を用いた近接依存性標識プロテオミクス 第 70 回日本ウイルス学会学術集会 仙台国際センター(宮城) 口演 2023 年 9 月 26 日-28 日

6) 本間悠太、加藤大志、加藤文博、竹田誠、山地俊之 ムンプスウイルスエンベロープ蛋白質が引き起こす細胞膜融合に必要な宿主因子の探索 第 70 回日本ウイルス学会学術集会 仙台国際センター(宮城) 2023 年 9 月 26 ー28 日

7) 加藤文博、網康至、米満研三、須崎百合子、裵彩元、若田愛加、加藤大志、竹田誠、梁明秀、木所稔 ムンプスウイルスワクチン株における神経病原性に関わるウイルス側因子の探索 第 70 回日本ウイルス学会学術集会 仙台国際センター(宮城) 2023 年 9 月 26ー28 日

8) 若田愛加、西真由子、畑山靖佳、裵彩元、加藤文博、梁明秀 ムンプスウイルス感染におけるリボソーム品質管理機構関連因子 ZNF598 の機能的役割 第 70 回日本ウイルス学会学術集会 仙台国際センター, 2023 年 9 月 26-28 日

9) 西嶋陽奈、宮川敬、原田勇一、梁明秀 SARS-CoV2 アクセサリータンパク質 ORF8 を制御する宿主因子の探索 第 70 回日本ウイルス学会学術講集会 仙台国際センター(宮城) 2023 年 9 月 26-28 日

10) 嶋崎典子、板村繁之、藤崎誠一郎、浜本いつき、浅沼秀樹、原田勇一、長谷川秀樹、梁明秀、石井淳子 SARS-CoV-2 抗原変異ウイルスの出現を許容するワクチン接種者及びブレークスルー感染者血清の解析 第 70 回日本ウイルス学会学術集会 仙台国際センター(宮城) 2023 年 9 月 26-28 日

11) 白戸憲也 スポンサードセミナー1 RS ウイルスワクチンについて 第 70 回日本ウイルス学会学術集会 2023 年 9 月 26 日 仙台 講演

12) 川瀬みゆき、諏訪麗子、杉元聡子、柿崎正敏、久米庸平、知識美奈、小野貴史、岡部永生、則藤桜子、氏家誠、細矢光亮、橋本浩一、白戸憲也 呼吸器ウイルス感染における複数陽性を示す検体からの複数ウイルス同時複製の事例 第 70 回日本ウイルス学会学術集会 2023 年 9 月 26-28 日 仙台 口演

13) 杉元聡子、川瀬みゆき、諏訪麗子、柿崎正敏、久米庸平、知識美奈、小野貴史、岡部永生、則藤桜子、細矢光亮、橋本浩一、白戸憲也 遺伝子型を判別可能なヒトメタニューモウイルスのリアルタイム RT-PCR 検出系の検討 第 70 回日本ウイルス学会学術集会 2023 年 9 月 26-28 日 仙台 ポスター

14) 柿崎正敏、杉元聡子、諏訪麗子、川瀬みゆき、白戸憲也、梁明秀 ヒトボカウイルス 1 は RS ウイルスとヒトライノウイルスと共感染するが増殖に影響を与えない 第 70 回日本ウイルス学会学術集会 2023 年 9 月 26-28 日 仙台 口演

15) 小野貴志、橋本浩一、知識美奈、久米庸平、佐藤晶論、佐久間弘子、白戸憲也、細矢光亮 COVID-19 流行前後での RS ウイルス感染症の分子疫学と臨床的特徴の比較 第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会 2023 年 10 月 21~22 日 静岡 ポスター

16） 嶋崎典子、板村繁之、浜本いつき、藤崎誠一郎、長谷川秀樹、竹田誠、石井淳子、若杉安希乃、関根麻理子、遠藤真理、森裕紀子　新型コロナワクチンおよびインフルエンザワクチン接種後の抗体応答とブレイクスルー感染に関する研究　第27回日本ワクチン学会　ホテルアソシア静岡（静岡）　2023年10月21-22日

III. そ の 他

1. 国内意見交換会

1） 森　嘉生　風疹の検査について　感染症意見交換会　オンライン開催　2023年4月24日

2) 白戸憲也　RSウイルスワクチンについて　大下財団シンポジウム2023年5月30日　日本橋　講演

3) 白戸憲也　呼吸器ウイルスワクチンと品質管理　第24回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム　2024年2月3日　府中　講演

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、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。また、各国研究機関（インド NICED、台湾 CDC、ベトナム NIHE、フィリピン RITM、バングラデシュ icddr,b 等）とも連携を深め共同研究を実施している。

レファレンス業務として、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、レジオネラ症、腸管出血性大腸菌感染症に関する活動が進められた。赤痢菌、サルモネラ属菌、ビブリオ属菌、肺炎球菌、ボレリア属菌、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。さらに行政検査として、大腸菌、サルモネラ、肺炎球菌、レジオネラ、レンサ球菌、ボレリア属細菌、レプトスピラ、髄膜炎菌、梅毒トレポネーマ等の病原体、感染症診断を実施している。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、ボレリア属細菌、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、肺炎球菌の感染宿主細胞におけるオートファジーからの逃避メカニズム解析や非典型オートファジーの階層的解析、日本における尿道炎由来髄膜炎菌の詳細解析、レプトスピラの運動性解析、南アジアにおけるコレラ菌のゲノム疫学解析、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。

人事異動は以下の通りである。R5 年 4 月より雫石早矢佳、高部響介（感染症危機管理研究センターとの併任）が、それぞれ研究員として着任した。

業　績

調査・研究

Ⅰ．腸管感染症に関する研究

1. 腸管出血性大腸菌（EHEC）に関する研究

(1) EHEC の多様性解析

ア．EHEC の血清型別と重症例由来株

2022 年に全国から受け付けた EHEC は 2,627 株であった。頻度の高い O 血清群（O 群）の順に O157（60.5%）、O26（10.8%）、O103（4.9%）、O111（3.1%）で、その他は 100 以上の O 群、180 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 989 株で、上記の 4 血清群に O121, O145, O165 を加えた重症例由来の主要 7 血清群で重症例由来株全体の 96.5%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．病原性遺伝子領域（LEE）非保有 EHEC 株の解析

HUS 症例から分離された LEE 非保有 EHEC 8 株について、ロングリードシーケンスを実施し完全長ゲノム配列を決定した。完全長ゲノム配列の解析により 8 株はいずれも 131kb 以上の巨大プラスミドを保有し、当該プラスミド上には共通して細胞毒素因子 Sub および細胞付着因子 Saa の遺伝子が存在

していた。一方で培養細胞を用いた付着性の解析や *saa* 破壊株の作製等により、*saa* とは異なる付着因子が細胞付着性を担っている株が複数存在していることが明らかとなった。以上よりLEE非保有EHEC感染症の重症化に関与する可能性のある未特定の細胞付着因子が存在している可能性が示された。[窪村亜希子、李謙一、伊豫田淳、明田幸宏]

ウ. 腸管出血性大腸菌 O26:H11 広域発生事例の全ゲノム配列解析

2022 年 10 月から 2023 年 3 月までの期間に、類似した MLVA 型(コンプレックス 22c209)を示す EHEC O26 が 28 の地衛研・保健所から 74 株報告された。2023 年 2 月には、横浜市において、同 MLVA 型感染者の喫食物調査によって、生食用と称する馬脂肪注入冷凍馬肉から MLVA 型の一致する菌株が分離された。同食品は、ヨーロッパで生産および食肉処理、国内で加工が行われたものであった。そこで、同 MLVA 型の 24 株(当該食品由来株 2 株を含む)について全ゲノム配列の解読を行い、感染研・細菌第一部内で解読した計 1,103 株の EHEC O26 と共に、系統解析等を行った。この結果、22c209 に属する株はいずれも最大で 3 か所以内の SNP を有するクラスターを形成した。このことから、生食用馬肉による食中毒由来株と非常に近縁な株が全国的に分離されていることが明らかとなった。 [李謙一、伊豫田淳、泉谷秀昌、明田幸宏、小泉充正 (横浜市衛生研究所)、仙田隆一 (横浜市衛生研究所)]

エ. 志賀毒素(Stx)2f サブタイプ遺伝子を保有する新興下痢原生細菌 *E. albertii* の病原性解析

溶血性尿毒症症候群 HUS 症例から *stx2f* 遺伝子保有 *E. albertii* が原因菌として分離されたが、本菌株は、単独培養では Stx2f を産生しなかった。しかしながら、大腸菌実験室株(K-12 株)との混合培養液中には Stx2f が検出され、この Stx2f は、Stx2f ファージを溶原化した K-12 株に産生されたことを見出した。さらに、この混合培養液を接種した培養細胞やマウス感染モデルにおいて、明らかな病原性を認めた。これらの結果から、ヒト感染においても、毒素産生性を獲得した非病原性の腸内細菌が、重症化に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。[石嶋希、李謙一、伊豫田淳、明田幸宏、岩瀬忠行(東京慈恵会医科大学)]

(2) 分子疫学的解析

ア. MLVA 解析

2023 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 2,627 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 2,209 株について MLVA による型別を行った。また 418 株について PFGE による解析を実施した。MLVA については 1,036 の型が同定された。上位 5 型は 23m2049、22m2113、23m0036、22m0027、20m0148 であった(26～41 株)。22m2113 および 22m0027 は、2022 年から広域に検出され、それぞれ食中毒事例関連株が含まれた。[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。2023 年に当該システムで処理した件数は延べ 1,417 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)、原田哲也(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)、芦塚由紀(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 16 例のうち、大腸菌 O 抗原に対する抗体陽性となったのは 12 事例あった。このうち O157 が 10 例, O103 が 1 例, O165 が 1 例 抗体陽性例があり、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 8 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 1 例では *stx2* および *eae* 陽性の血清群 O157 の大腸菌が分離され、EHEC-HUS 症例と確定した。 [伊豫田淳、小澤さお美、李謙一、石嶋希、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

2023 年に当研究所に送付された赤痢菌 32 株(赤痢菌疑い

2 株を含む）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* 14 株、*S. flexneri* 16 株であった。これらには特に特定の MLVA 型の集積は見られなかった。 [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

2023 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 40 株、パラチフス A 菌は 4 株送付された。チフス菌のファージ型で複数株、検出されたものは A、D2、E1、E9 であった。パラチフス A 菌ではファージ型 1 が検出された。[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

2023 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試験を実施した。フルオロキノロン系薬剤、セフェム系薬剤、その他従来の治療薬等合計 16 剤を用いた。その結果、チフス菌は 33 株、パラチフス A 菌は全てがフルオロキノロン非感受性であった。また、第三世代セファロスポリン耐性チフス菌が 4 株検出された。[森田昌知、泉谷秀昌、明田幸宏]

ウ. サルモネラの血清型別

2023 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 189 株であった。主な血清型は Enteritidis、Weltevreden、Infantis 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 *V. fluvialis/V. furnissii* 及び *Aeromonas* spp.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 5 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 5 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 13 株で、国内例の *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 が下痢症由来 1 例、尿路結石患者の尿由来が 1 例であった。また、国内例の腸炎ビブリオ食中毒集団発生の 3 例、国内例の *V. vulnificus* 感染症 3 例であった。この腸炎ビブリオ食中毒の原因菌は、これまでにない O, K 抗原の組合せであり、新規血清型 O10:K4 として正式に認定された。その他 *V. vulnificus* 組換え変異株の O 血清型別依頼が 5 例あった。[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］が同定されつつあり、我々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。令和5年度はSC株とTC株について表現型の比較を行ったところ、25℃においてTC株（世代時間：47 min）はSC株（世代時間：57 min）よりも早く増殖することが分かった。なお、コレラ菌の主要な病原因子であるコレラ毒素の産生量や菌細胞の形態については両株で顕著な違いを見出すことができなかった。[山本章治、東孝真（北里大）、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 196 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 196 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、これら遺伝子を基本として、各 O 抗原特異的遺伝子の PCR による検出を試みた。O 抗原型参照株においては良好な成績であった。[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。しかし、O139 は *wzx-wzy* 輸送系であるが、莢膜型の O 抗原であり、SDS-PAGE 解析ではラフ型を示した。また、O139 と同じ遺伝子構造を持つほぼ全ての O 群もラフ型の泳動像を示した。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. カンピロバクターの phase variation によって生じるバリアントを網羅的に固定したライブラリーの構築と病原性に関連したバリアントのスクリーニング

カンピロバクターは phase variation（PV）によって、単一菌個体から 26 万から 5,500 億という莫大でかつ不安定なバリアントを生じる。我々はゲノム編集を用いてランダムに PV を固定し、網羅的かつ安定なバリアントからなるライブラリーを構築する手法を確立した。令和 5 年度はこのライブラリーを用いて、*in vitro*（血清耐性、抗菌ペプチド耐性、高細胞侵入性）と *in vivo*（鶏とマウスの腸管定着性）の選択圧下でスクリーニングを行い、各選択圧に適応したバリアントを取得することに成功した。

[山本章治、李謙一、窪村亜希子、伊豫田淳、明田幸宏、相川知宏（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

2023 年に当研究所の送付された血清は 31 名 65 検体であった。このうち 11 名 20 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 1 株であった。当該株は、*Yersinia pseudotuberuculosis* で、血清型は O:3 であった。[泉谷秀昌、森佳津美、竹本歩、明田幸宏]

イ. ペスト菌のワクチン開発に関する研究

ペスト菌のワクチン開発研究を実施した。ワクチン候補はペスト菌の膜小胞型ワクチンならびに RNA ワクチン(mRNA-LNP)である。これに先立ち、感染が保有するペスト菌の毒力試験を実施し、ワクチン評価に Alexander 株、Shasta 株が使用できることを確認した。これらワクチン候補品による感染防御能について、評価を継続中である[川端寛樹、佐藤梢、中尾龍馬、安部公博、松村隆之、高野智弘、安達悠、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 2022 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

2022 年に全国の衛生研究所に収集された A 群レンサ球菌 62 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、型別不能(24/62, 38.7%)であった。次いで、TB3264 (24.2%), T12 型(11.3%)であった。昨年最も分離頻度が高かった TB3264 型は、2021 年分離比率が上昇したが、2022 年減少した(2020 年, 15.6%; 2021 年, 31.3%; 2022 年, 24.2%)。T12 型は、2021 年分離比率が減少したが、2022 年上昇した(2020 年, 12.5%; 2021 年, 6.1%; 2022 年, 11.3%)。 [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 2022 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

2022 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 70 症例あった。62 例が *S. pyogenes*、8 例が *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による症例であった。

最も多かったのは、型別不能であり、55.7%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(2021 年, 20.3%; 2022 年, 21.4%)。T1 型は、分離比率が減少している(2019 年, 39.4%; 2020 年, 13.9%; 2021 年, 10.2%; 2022 年, 1.4%)。

STSS の確定診断例 70 例中、*emm81* 型が 21 例(30.0%)と最も多く、次いで *emm89, emm49* 型がそれぞれ 17 例(24.3%)、7 例(10.0%)と多かった。

2021 年と比較し、*emm81* 型は、32.2%から 30.0%に減少し、*emm89* 型は 22.0%から 24.3%に上昇した。*emm49* 型は、10.2%から 10.0%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 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

2022 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 106 例あった。菌種は、105 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 21 例(20.0%)と最も多く、次いで、*stG485* が 20 例(19.0%)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]

エ. 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

2022 年、B 群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の報告が 47 例あった。菌種はすべて、*S. agalactiae* であった。血清型は、V 型が最も多く 15 例(31.9%)であり、次いで Ib 型が 14 例(29.8%)であった。

2022 年、C 群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の報告が 3 例あった。菌種は、すべて *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* であった。*emm* 遺伝子型別を行った結果、それぞれ *stC1400* 型, *stG62647* 型, 型別不能であった。

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. constellatus* ssp. *constellatus* であった。[池辺忠義、明田幸宏、溶血性レンサ球菌レファレンスセンター]

オ. 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)]

カ. 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 が膜に作用する際の足場となるシアル酸を肺炎球菌自身が産生するシアリダーゼ NanA が刈り取ることで、肺炎球菌は Ply による過度のエンドソーム膜損傷とそれに伴う菌の排除を回避していることを見いだした。さらに、オセルタミビル処理により Ply により誘導される細胞傷害性が増悪し、その結果菌の排除が促進されることが明らかになった。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や生存の足場となる宿主細胞の細胞死も抑制するという、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。

自然免疫では xenophagy と呼ばれる 2 重膜からなる典型的なオートファジーと、“conjugation of Atg8s to single membranes”(CASM)と呼ばれる 1 重膜からなる非典型的なオートファジーが細胞内に侵入した細菌を排除している。これまでに、我々は、細胞内の肺炎球菌が CASM 誘導、-消失、それに続く xenophagy 誘導からなるユニークな階層的オートファジーを誘導することを報告している。一方で、LC3A/B/C、GBRP/GBRPL1/GATE16 からなる Atg8 パラログの機能については不明な点が多い。そこで本研究では、肺炎球菌感染における Atg8s の機能解析を行った結果、GATE16 と GBRP が CASM の消失とそれに続く xenophagy 誘導にそれぞれ固有の機能を発揮すること、さらに、そのプロセスでは細胞内で肺炎球菌が産生する H_2O_2 と Ca^{2+} シグナルが必須であることを見出し、host、pathogen の両方の視点から階層的オートファジーの作動原理の一端が明らかになった。[小川道永、雫石早矢佳、佐久間智理、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) *Legionella pneumophila* に NaCl 耐性変異を起こす機能未知の遺伝子 *nslA* の解析

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、変異箇所を同定した。変異が同定できた 12 株のうち、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たが、1 株は機能未知の遺伝子上に変異が生じていた。この遺伝子を NaCl-sensitive *Legionella* responsible gene A (*nslA*)と名付けた。コードされるタンパク質の構造解析および発現ベクターの構築を行なった。[前川純子、小川道永、明田幸宏； 鮎川智紀、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。外部精度管理の一つ UKHSA（英国健康安全保障庁：UK Health Security Agency）の EQA（The external quality assessment legionella isolation scheme）に参加した。本物の環境水に近い試料が用意され、酸処理や熱処理といった培養前処理が必要な、実践的な精度管理であり、通常に行われる検査方法での参加が可能であった。2：レジオネラ属菌の新規培養検査法として、レジオラート/QT 法は従来の平板培養法と一致率が高いことを改めて確認した。培養前の酸処理により感度が若干低下したが、雑菌による偽陽性は抑制された。

イ. 分子疫学の高度化

1：レジオネラ血清型別のための multiplex-PCR 法の改良と普及が進んで全国的に使用可能となった。2：国内で比較的よく検出される遺伝子型（ST）の ST1 と ST138 の全ゲノム解析を行い、ST 型によって多様性が異なること、多様性に乏しい ST138 型などは感染源の判断に注意を要することが示された。3：全ゲノム配列を用いた感染源調査には、ヒト分離株は 2 株で変異を把握できるのに対して、環境分離株では複数が必要であることが実測で示された。

[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 COVID-19 の影響により激減していた国内の IMD 症例も 2023 年度は増加傾向にあり、その起炎菌株の回収数も大幅に増加し、本年度は 18 症例の IMD 起炎菌株（IMD 株）を回収し、それら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 ；8 株（44%）、B ；8 株（44%）、W ；1 株（6%）、Unknown；1 株（6%）であった。分子疫学的解析の結果、血清群 B は ST-2057 (ST-2057 complex) が 6 株、ST-687 及びその一塩基多型で新規 ST に分類される ST-17517（共に ST-41/44 complex）が一株ずつであった。一方、血清群 Y は全て ST-1655 (ST-23 complex)であった。更にそれらの薬剤感受性を解析した結果、ST-17517 株はシプロフキサシン (CPFX) 及びペニシリン G (PCG) に耐性、NIID866 を除く全ての S T-2057 株（4 株）は CPFX 非感性を示した。[高橋英之、志牟田健、大濱侑季、明田幸宏、福住宗久（実地疫学研究センター）]

イ. 非侵襲性髄膜炎菌感染症起炎菌株 (non-IMD) の解析

non-IMD 株に関しては今年度は 16 株収集することが出来た。その血清学的解析の結果は、Y ；2 株 (12%) 、B ；3 株 (19%)、NG; ；11 株 (69%) であった。分子疫学的解析から血清群 Y は ST-5774 (ST-23 complex)及び ST-1466(ST-174 complex)、血清群 B は 3 株全て ST-2057 (ST-2057 complex)、そして NG (Non-groupable；莢膜多糖体非産生株)は 11 株全て 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結果、CPFX 耐性が 9 株 (56%)、CPFX 耐非感性が 3 株 (18%)、PCG 非感性が 12 株 (75%) 存在することが明らかとなった。[高橋英之、志牟田健、大濱侑季、明田幸宏、安田満（札幌医大）]

ウ. アメリカ尿道炎由来髄膜炎菌株 US-Nm-UC 派生の日本オリジナル株 JP-Nm-UC の発見

東京での尿道炎由来株 1 株、名古屋での尿道炎由来株 2 株の血清群及び遺伝子型を解析した結果、血清群 NG の ST-11 と判定された。この phenotype は 2010 年代後半にアメリカで MSM の間で流行した髄膜炎菌性尿道炎の起炎菌株であ

り、窒素代謝系が淋菌型に置換された特殊な髄膜炎菌（US-Nm-UC）に相当する可能性が示唆された。そのため、全ゲノム解析を行なった。その結果、US-Nm-UC と系統学的に非常に近位である一方、C 群莢膜多糖体合成遺伝子群（*cps*)の部分欠損による NG への変化も US-Nm-UC の特徴の一つであったが、*cps* の欠損パターンが US-Nm-UC とは同一でない事が明らかとなった。以上の結果から、本研究で検出された日本の尿道炎由来髄膜炎菌株（JP-Nm-UC）は US-Nm-UC とは近位ではあるが同一ではなく、世界ではアメリカ、イギリス、ベトナムでしか検出されていない US-Nm-UC 株が日本に既に潜在的に流入し、独自に派生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、大濱侑季、明田幸宏、安田満（札幌医大）]

(2) 病原機構に関する研究

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

昨年度までにヒト内皮培養細胞への侵襲にも関与する髄膜炎菌外膜タンパク TspA と相互作用し、髄膜炎菌の侵襲能にも関与する ResA 因子を同定した。本年度は ResA のアンバー (*amber*) 変異ライブラリーを作成し、非天然アミノ酸導入法を用いて ResA と相互作用するタンパク質を探索するスクリーニングを行なった。その結果、9 番目及び 84 番目のリジンにアンバー変異を導入した *resA* K9amb 及び *resA* K84amb 変異帯において優位にクロスリンクするバンドが検出されることを明らかにし、ResA と相互作用する更なるタンパク因子が髄膜炎菌内に存在する可能性を見出した。[高橋英之、志牟田健、大濱侑季、明田幸宏、Kwang Sik Kim（Johns Hopkins Univ）]

イ． Ramdam-barcod transposon mutagenesis 法を用いた髄膜炎菌の病原性因子の網羅的探索

健康保菌状態から侵襲性髄膜炎菌感染症（Invasive Meningococcal Disease：IMD）発症に移行する疫学的素因は不確定であり、髄膜炎菌の病原性の決定因子及び IMD 発症の分子機序も未解明部分が多く残されている。そこで、ヒト培養細胞を用いた *ex vivo* 感染モデルを用いた 20 mer 固有塩基配列 Random barcode（RB）を導入したトランスポゾン（RB-Tn）変異法により構築した髄膜炎菌変異体ライブラリー（RB-Tn-Nm）のマススクリーニング及び次世代シークエンサー（NGS）を用いた変異株の大規模同定を遂行することにより、髄膜炎菌の病原性規定因子の多角的且つ網羅的マッピングを行ない、髄膜炎菌のヒト感染病態の分子機序の包括的解明を目的とした。本年度は *Mariner Himar* C9 transposase を用いた *in vitro* transposition 法による RB-Tn-Nm ライブラリーの作成、及び試験株 HT1125 の WGS による全 Open reading frame のマッピングを行なった。[高橋英之、志牟田健、大濱侑季、明田幸宏、Kwang Sik Kim（Johns Hopkins Univ）、堀場千尋（病原体ゲノム解析研究センター)]

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を実施した。*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。 本研究では代替経路を負に制御する H 因子と結合する 3 つのタンパク質を同定し、このうち1つが血清感受性株である *B. garinii* HT59G 株に血清耐性能を付与することを明らかにした。[佐藤梢、川端寛樹、明田幸宏]

イ. 回帰熱ボレリアの疫学調査研究

ザンビアで新規に発見された回帰熱ボレリア *Borrelia fainii* の全ゲノム配列を決定するとともに、ザンビアで本病原体を媒介すると推定されるヒメダニの保菌調査を実施した。本研究により、患者の発生地域で採取されたヒメダニの一種、*Ornithodoros faini* が本病原体を媒介している可能性を示唆する結果が得られた。[川端寛樹、佐藤梢、明田幸宏]

(2) ライム病ボレリアに関する研究

ア. これまでに得られたライム病ボレリア国内分離株 *Borrelia japonica, B. tanukii, B. turdi, B. yangtzensis* などのゲノム解析を実施した。クロモソーム DNA の他コアゲノムとなる cp26, lp54 についても解析を実施し、共同研究者間でゲノム配列の比較解析を行った。これまでにユーラシアと北米間でのボレリアの系統分岐が最初に起こり、ついで、アジアとヨーロッパ間で次の系統分岐が起こったことが明確に示された。また、cp26/lp45 にコードされる OspC や DbpA などリポタンパク質をコードする遺伝子は遺伝子組換えの痕跡が多数見られたことから、これら遺伝子の変異がボレリアの環境適応性に高く貢献してきた可能性が示唆された。[川端寛樹、Casjens S(University of Utah), Qiu W(City University of New York)他]

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. レプトスピラ腎臓細胞上での運動能の解析

腎臓細胞上のレプトスピラの動きを、蛍光標識を使うことなく、機械学習で自動追跡する手法を開発した。これにより、保菌動物であるラットの腎臓細胞に感染したレプトスピラの多くは

細胞への付着性が高い一方でクロウリング運動性が低く、重症化しやすい犬の腎臓細胞に感染したレプトスピラは付着性が低い一方でクロウリング運動性が高い傾向にあり、レプトスピラの付着性とクロウリング運動性が逆相関の関係にあることを明らかにした。[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

パラオのイヌおよびブタ分離株の cgMLST の結果、血清群 Icterohaemorrhagiae は他国で分離された株と同じグループ（CG）を形成したが、Pyrogenes および血清群未同定株は新規の CG であった。また抗レプトスピラ抗体は、イヌの 14.4%（26/181 頭）とブタの 20%（10/50 頭）から検出され、陽性血清群はパナマ血清群を除いてほぼ同じであった。[小泉信夫、高部響介、森田昌知、明田幸宏：鈴木良（東京都）]

イ. 東京都のイエネズミからのレプトスピラ分離培養

東京都でイエネズミ 190 匹を捕獲し 4 種類の培地を用いて腎臓からレプトスピラの分離を試みた結果、74 匹からレプトスピラが分離され（分離率 38.9%）、すべての血清群は Icterohaemorrhagiae と同定された。また統計的な有意差はなかったものの、HAN 半流動培地（0.15%寒天）を用いた分離率は 100%と一番であった。[小泉信夫、高部響介、明田幸宏：三浦こずえ（東京大学）、坂西梓里（麻布大学）]

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

2023 年 1 月から 2023 年 12 月の間に、京都府内 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 198 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 1.5 %、79.8 %、99.5%、 16.7 %、83.3%、100% が感受性株であった。これらの結果は、薬剤耐性ワンヘルス動向調査報告書年次報告書（厚生労働省）ならびに WHO GLASS の資料の一部として活用された。分離菌株の薬剤感受性の傾向として、本邦における推奨薬剤である、spectinomycin 及び ceftriaxone に対しては昨年同様に高い感受性率を示した。azithromycin、cefixime に関しては近年と同様に感受性株の増加傾向がみられた。ciprofloxacin に関しては昨年同様に高い耐性率を示した。penicillin G に対しては 90%以上が治療効果を望めない株であった。継続したサーベイランスを行っており、2024 年 1 月-3 月では、48 株の淋菌株を分離同定している。[志牟田健、吉田愛、大濱侑季、高橋英之、明田幸宏；飛田収一（飛田病院）、伊東三喜雄（伊東泌尿器科）、岩佐厚（岩佐クリニック）、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. 淋菌の *penA* 遺伝子変異によるセフトリアキソン耐性機序について

非病原性ナイセリア属細菌の Binding Protein 2（PBP2）をコードする *penA* 遺伝子からの伝播が原因と推測されるセフトリアキソン (CRO) 耐性淋菌の出現が、これまでに報告されているが、その機序については不明点が多い。本研究でこれまでに得られた、CRO 耐性を示す（CRO の MIC 値が 0.5mg/L 以上とする）非病原性ナイセリア属 (n=11)について、解析を行なった。現在世界的に流行している CRO 耐性淋菌株、FC428 株とこれら CRO 耐性非病原性ナイセリア属の *penA* 遺伝子周辺領域について類似性を調べた。その内、*Neisseria lactamica* の1 株については、*penA-murE* 遺伝子領域の一部で非常に高い類似性を示した (99%以上)。この *N.lactamica* より gDNA を精製したものを donor DNA、CRO 感受性淋菌株を recipient とした形質転換実験を行なった。その結果得られた形質転換体の予想される *penA* の一次構造は、CRO 耐性淋菌株 FC428 株と 100%一致した。更に、これら形質転換体と FC428 株の *penA* 遺伝子周辺領域の解析では、99%以上の類似性を示した。これらのことは、FC428 株出現には、水平伝播による *N.lactamica* の遺伝子の取り込みが、影響していることが強く示唆した。また、上記の非病原性ナイセリア属 (n=11)については、岐阜大学 微生物遺伝資源保存センター（GCMR）に寄託した。[志牟田健、高橋英之、大濱侑季、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

医療機関より依頼があった場合、梅毒を疑う病変漿液からの梅毒トレポネーマ DNA 検出を行っている。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、2014 年から 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提唱し、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。2023 年までに収集したサンプルを用いて実施した結果、TP_0705 の 3 SNP はゲノム結果と一致し、型別に

利用できるとし、簡易的に型別解析が実施できる手法として、ゲノム解析と併用して進めている。[中山周一、大濱侑季、明田幸宏]

イ. 梅毒トレポネーマの培養系構築に関する研究

これまで、梅毒トレポネーマは難培養菌としてウサギ精巣を用いた培養が広く使用されてきた。近年、S. Norris らによってSf1Ep 細胞（ウサギ上皮細胞）と組織培養を併用した培養法が提唱され、Nichols 株にて継代培養が報告されている。梅毒トレポネーマは、保有する外膜を利用して、細胞に接着することで増殖に必要な生合成因子を吸収することが知られているが、必要因子の詳細は明らかになっていない。これらの増殖に必要な因子の分子疫学的解析や簡易的な *in vitro* 培養系の構築を目指し、予備的検討を行なっている。[大濱侑季、明田幸宏]

3. *Mycoplasma genitalium* に関する研究

M.genitalium は通常の検査室での検体からの培養は難しく、それら薬剤感受性の情報を得ることも困難である。*M.genitalium* 治療に使用可能な薬剤の薬剤感受性の情報を得る手段として、直接、検体からでも検査可能な核酸増幅検査法（Nucleic acid Amplification Test)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 遺伝子変異の簡易的な検出法の創出を目指した。企業との共同研究を通して、QProbe 法を用いた検出法の開発を行い、出願となった（特願2024-059173)。[志牟田健、大西真、明田幸宏、株式会社ミズホメディー]

V 口腔細菌等に関する研究

1. 口腔細菌及び口腔細菌感染症に関する研究

(1) ビーグル幼犬を用いた歯周病ワクチンの研究

歯周病を自然発症するビーグル幼犬 8 頭に対し、歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis*（Pg）と *Treponema denticola*（Td）の培養上清から得た膜小胞を投与し、液性免疫応答が誘導されるか検討した。またアジュバント活性を有するプロバイオティクス大腸菌 Nissle 1917 株べん毛変異株(EcND*flhD*)由来膜小胞も併せて投与した。以上 3 種の膜小胞を 3 回経鼻投与しても Pg 及び Td 特異的抗体はほとんど産生されなかった。その後皮下ブースター接種すると、血中、及び粘膜面（目、口腔、上・下気道等)における抗体の産生誘導を認めた。唾液の菌叢解析において、膜小胞ワクチン微生物構成を変化させることが判明した。[中尾龍馬、山口雄大、井上智(獣医科学部)、佐伯潤(帝京科学大)、大上厚志(群大)、明田幸宏]

(2) 歯周病患者に対する抹茶含嗽の効果の検討

以前、抹茶が *Porphyromonas gingivalis* (Pg)に対する抗菌活性を有する複数のポリフェノール種を多く含み、Pg の付着と増殖を阻害することを報告した。そこで本研究では、歯周病患者 45 名をアズレン、麦茶、抹茶の 3 群に分け、1ヶ月間の含嗽による介入試験を実施した。抹茶群は、含嗽前と比較して含嗽後に唾液中 Pg 菌数が統計学的有意に減少したが、他 2 群ではその有意差を認めなかった。また、歯周ポケット深さは、抹茶含嗽後に改善する傾向を認めたが、統計学的な有意差は認められなかった。以上より、抹茶含嗽が、口腔からの Pg の排除と歯周組織の健全化に寄与する可能性が示唆された。[中尾龍馬、高井英樹(日本大学松戸歯学部付属病院)、小方頼昌(同)]

(3) フェンネルシードによる口腔環境改善の検証

Pg を保有する健康な日本人成人男女 22 名を対象に、ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施し、歯周病関連指標、口腔内細菌数を評価した。フェンネルシード含有ソフトカプセルを 4 週間摂取した群(フェンネル群)において、唾液中口腔内細菌数および Pg 菌数の減少が確認された。また、歯肉炎指数 GI 値の変化量において、フェンネル群でプラセボ群と比べて減少傾向を示した。フェンネルシードには口腔内環境を改善する作用があると期待される。[吉野七海(エスビー食品)、伊藤建吾(同)、中尾龍馬]

2. 細菌由来膜小胞に関する研究

(1) コリバクチンは大腸菌の膜小胞に濃縮される

プロバイオティクス大腸菌 Nissle 1917(EcN)株や結腸癌患者由来株等の菌体及び膜小胞について、細菌由来毒素コリバクチン(Clb)の代謝産物である *N*-myr-Asn を質量分析により定量した。大腸菌 8 株の調査で、菌体に比べ膜小胞は、*N*-myr-Asn の重量あたりの重量が 5〜24 倍多かった。また、EcN の菌体及び膜小胞に検出された *N*-myr-Asn は、同 *clbP* 欠失株(Δ*clbP*)の菌体及び膜小胞に検出されなかった。Clb 非産生性の EcN 由来膜小胞に関する知見は、より安全なワクチンの開発に向けた重要な示唆を与えた。[中尾龍馬、渡辺賢二（静岡県立大）、尾花望(筑波大学)、豊福雅典(同)、野村暢彦(同)、安部公博、山口雄大、明田幸宏]

(2) Clb 非産生性 EcN 由来膜小胞の免疫原性

Clb 非産生 EcN(Δ*clbP*)株の培養上清から回収した膜小胞の皮下または経鼻でのブースター効果について検討した。その結果、2, 3 回目も皮下投与した場合と比べ、2, 3 回目に経鼻投与すると血中の抗原特異的 IgG 産生は同程度だが、血中と粘膜面での抗原特異的 IgA 産生は増強した。以上より、皮下と経鼻のルートを組み合わせることで膜小胞ワクチンの

効果が向上する可能性が示唆された。
[内山大樹(東医歯大)、工藤敏文(同)、宮崎英隆(愛知医科大)、安部公博、山口雄大、明田幸宏、中尾龍馬]

(3) 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

昨年度までに *C. difficle* が産生する細胞外膜小胞をマウスに鼻腔粘膜接種することによって、*C. difficile* 特異的抗体産生が誘導されること、および *C. difficile* 感染を部分的に抑制できることが明らかとなっている。そこで本年度は *C. difficile* 膜小胞の免疫系を改変し、より高い免疫誘導および感染防御を実現する条件を検討した。細胞外膜小胞の積載物は、培養条件や MV 生産経路によって変化し、その活性に影響を与えることから、様々な条件下で培養した *C. difficile* より膜小胞を回収し、それぞれの膜小胞をマウス鼻腔粘膜接種に用いた。特定の培地で培養した *C. difficile* から回収した膜小胞を投与したマウスでは、血中の *C. difficile* 特異的 IgG 抗体量が有意に増加し、*C. difficile* 感染の症状が抑制される傾向が得られた。今後は、*C. difficile* の細胞外膜小胞を利用したワクチン基盤を確立するため、さらにアジュバントや投与ルートも検討する予定である。[尾花望(筑波大学)、野村暢彦(同)、中尾龍馬]

(4) 細菌由来膜小胞の生体内イメージングに関する研究

プロバイオティクス大腸菌べん毛欠損株(EcNΔ)が産生する膜小胞の生体内での動態を非侵襲で観察するための実験系確立を目指した。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膜小胞作製にあたり、EcNΔの外膜タンパク質 OmpA に LumiScarlet を連結させると、前年度検討した Antares2 に比べてより効率の良い発光が確認された。さらに LumiScarlet は、ペリプラズムに局在するマルトース結合タンパク質との融合タンパク質においても効率的な膜小胞への封入が確認され、膜小胞の検出にも有効であることが示された。[木本万結(静岡大)、田代陽介(同)、中尾龍馬]

(5) 膜小胞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

細菌由来の膜小胞を利用したワクチン開発に向け、肺炎球菌血清型 19F の莢膜多糖(CPS19F)を大腸菌 *E. coli* 由来膜小胞に局在可能か検討した。これまで、CPS19F 発現プラスミドを大腸菌 EcNΔに導入しても膜小胞内への 19F 蓄積量に課題があったが、その要因として 19F が内膜から外膜への輸送が要因であることが示された。[竹井奎多(静岡大)、田代陽介(同)、中尾龍馬]

(6) Pg のトランスクリプトーム解析

トランスクリプトーム解析の結果、Pg ATCC 33277 株ゲノムにコードされる多数の non-coding RNA を同定した。さらにこれらのうちのいくつかは、Pg 膜小胞に内包されることが明らかとなった。[安部公博、矢原寛子(国際医療センター)、矢原耕史(薬剤耐性研究センター)、中尾龍馬、山口雄大、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。さらに、これらの膜小胞にワクチン抗原を付加する手法を開発した。[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原細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、歯周病原細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の皮下投与により、マウス心臓の炎症関連遺伝子の発現が誘導され、線維化が誘導され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]

レファレンス業務

Ⅰ. 大腸菌に関するレファレンス業務

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] 。

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 280 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. 市販されていないレジオネラ免疫血清および *L. pneumophila* 血清型別マルチプレックス PCR 用プライマー&コントロール DNA セット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 54 機関が参加し、その取りまとめを行った。

[前川純子、佐伯歩、明田幸宏、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 5 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]

V. カンピロバクターに関するレファレンス業務

カンピロバクター感染症の発生動向の探知に資するために、全国 6 ブロックから分離された散発食中毒事例由来の *Campylobacter jejuni* 計 114 株を対象にして遺伝子型（Penner、mP-BIT、MLST）と薬剤耐性（シプロフロキサシン、テトラサイクリン、アンピシリン、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン）について調査を行い、取りまとめた。

[山本章治、明田幸宏、カンピロバクターレファレンスセンター：今野貴之（秋田県健康環境センター）、赤瀬悟（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）、坂田淳子（大阪健康安全基盤研究所）、大塚仁（山口県環境保健センター）、伊豆一郎（熊本県保健環境科学研究所）]

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]

VI. 20 価結合型肺炎球菌ワクチンに関する承認前検査業務

承認前検査 [常彬、小川道永、明田幸宏]

VII. 梅毒体外診薬

承認前試験 [大濱侑季、高橋英之、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 短期専門家派遣

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]

ザンビア「感染症対策のためのラボサーベイランス強化プロジェクト」、2024 年 3 月、ザンビア［泉谷秀昌、明田幸宏］

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 5 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」、2023 年 12 月、東京　[伊豫田淳]

2. 令和 5 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、2024 年 1 月、岩手県盛岡市 [泉谷秀昌]

3. 令和 5 年度希少感染症診断技術研修会・講演「食中毒－サルモネラ」2024 年 2 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. 令和 5 年度　国立保健医療科学院　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「レジオネラ対策」、2023 年 5 月、オンライン　[前川純子]

2. 国立保健医療科学院　短期研修　新興再興感染症技術研修「レジオネラ」、2023 年 10 月、オンライン&村山庁舎　[前川純子、佐伯歩]

3. 令和 5 年度「地域保健総合推進事業」関東甲信静ブロック地域レファレンスセンター連絡会議「レジオネラ症及び検査法全般」、2023 年 11 月、オンライン　[前川純子]

4. 令和 5 年度「地域保健総合推進事業」関東甲信静ブロック地域レファレンスセンター連絡会議「レジオネラ分子疫学解析」、2023 年 11 月、オンライン　[佐伯歩]

5. 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、2023 年 11 月. 和光市　[前川純子]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Fukusumi M, Sunagawa M, Nakamura-Miwa H, Akeda Y, Shimuta K, Ohnishi M. Genetic characterization of Japanese meningococcal strains isolated over a 17-year period between 2003 and 2020 in Japan. *Vaccine* 1:416-426, 2023.

2) Takahashi H, Morita M, Yasuda M, Ohama Y, Kobori Y, Kojima M, Shimuta K, Akeda Y, Ohnishi M. Detection of Novel US Neisseria meningitidis Urethritis Clade Subtypes in Japan. *Emerg Infect Dis.* 2023, 29(11):2210-2217.

3) Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Fukusumi M, Yasuda M, Sunagawa M, Nakamura-Miwa H, Ohama Y, Shimuta K, Ohnishi M, Saito R, Akeda Y. Emergence of ciprofloxacin- and penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* isolates in Japan between 2003 and 2020 and its genetic features. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023, 15;67(11): e0074423.

4) Ota Y, Okada R, Takahashi H, Saito R. A mismatch amplification mutation assay for specific detection of ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis. J Infect Chemother.* 2023, 29:562-564. doi: 10.1016/j.jiac.2023.02.004.

5) Kado S, Kamiya K, Hosaka T, Kawamura T, Komatsu K, Kajii E, Takahashi H, Komine M. Adult invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* classified as serogroup B and sequence type 15947. *J Dermatol.* 2023, 50:e129-e130. doi: 10.1111/1346-8138.16664.

6) Bamba K, Takabe K, Daitoku H, Tanaka Y, Ohtani A, Ozawa M, Fukamizu A, Nomura N, Kohara A, Kunoh T. Discrimination of mycoplasma infection using machine learning models trained on autofluorescence signatures of host cells. *Sens Diagn*. 2024; 3, 287–294.

7) Kagawa N, Aoki K, Komori K, Ishii Y, Shimuta K, Ohnishi M, Tateda K. Molecular epidemiological and antimicrobial-resistant mechanisms analysis of prolonged *Neisseria gonorrhoeae* collection between 1971 and 2005 in Japan. 2024, *JAC Antimicrob Resist*. 2024 Mar 12;6(2)

8) Abe K, Koizumi N, Nakamura S. Machine learning-based motion tracking reveals an inverse correlation between adhesivity and surface motility of the leptospirosis spirochete. *Nat Commun*. 2023; 14: 7703.

9) Nakamura S, Xu J, Koizumi N. Analysis of adhesion and surface motility of a spirochete bacterium. *Methods Mol Biol*. 2023; 2646:159-168.

10) Shinya S, Muthusinghe DS, Koizumi N, Yoshimatsu K, Nakayama SMM, Ishizuka M, Ikenaka Y. Effects of diazinon exposure on urinary shedding of Leptospira interrogans serogroup Hebdomadis in mice. *Toxics*. 2023; 11, 361.

11) Goto T, Oda R, Norisue Y, Koizumi N. An imported case of severe leptospirosis with septic cardiomyopathy requiring veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in Japan. *Am J Trop Med Hyg*. 2023; 108(3): 507–509.

12) Okada K, Roobthaisong A, Hearn SM, Okada PA, Doung-Ngern P, Wongboot W, Nakkarach A, Morita M, Kodama T, Iida T. Emergence of *Vibrio parahaemolyticus* serotype O10:K4 in Thailand. *Microbiol Immunol*. 2023;67(4):201-203.

13) Monir MM, Islam MT, Mazumder R, Mondal D, Nahar KS,

Sultana M, Morita M, Ohnishi M, Huq A, Watanabe H, Qadri F, Rahman M, Thomson N, Seed K, Colwell RR, Ahmed T, Alam M. Genomic attributes of *Vibrio cholerae* O1 responsible for 2022 massive cholera outbreak in Bangladesh. *Nat Commun*. 2023;14(1):1154.

14) Nguyen DT, Morita M, Ngo TC, Le TH, Le DH, Nguyen HT, Akeda Y, Ohnishi M, Izumiya H. Characterization of *Shigella flexneri* in northern Vietnam in 2012-2016. *Access Microbiol*. 2023;5(6):acmi000493.v4.

15) Wada S, Matsubara K, Naito A, Morita M, Izumiya H. *Salmonella enterica* Jangwani bacteremia in a totally colectomized child. *Pediatr Int*. 2023;65(1):e15715.

16) Boueroy P, Chopjitt P, Hatrongjit R, Morita M, Sugawara Y, Akeda Y, Iida T, Hamada S, Kerdsin A. Fluoroquinolone resistance determinants in carbapenem-resistant *Escherichia coli* isolated from urine clinical samples in Thailand. *PeerJ*. 2023;11:e16401.

17) Hirose S., Ohya K., Yoshinari T., Ohnishi T., Mizukami K., Suzuki T., Takinami K., Suzuki T., Lee K., Iyoda S., Akeda Y., Yahata Y., Tsuchihashi Y., Sunagawa T., and Hara-Kudo Y. Atypical diarrhoeagenic *Escherichia coli* in milk related to a large foodborne outbreak. 2023. *Epidemiol Infect* 151:e150.

18) 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.

19) Nakamura K., Seto K., Lee K., Ooka T., Gotoh Y., Taniguchi I., Ogura Y., Mainil J. G., Piérard D., Harada T., Etoh Y., Ueda S., Hamasaki M., Isobe J., Kimata K., Narimatsu H., Yatsuyanagi J., Ohnishi M., Iyoda S., and 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. *Microbial genomics* 9.

20) Kubomura A., Lee K., Ohnishi M., Iyoda S., Akeda Y., and EHEC Working Group. Complete genome sequence of eight LEE-negative Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from patients with hemolytic-uremic syndrome. 2024. *Microbiology Resource Announcements* 13:e0059123.

21) Lee K., Iguchi A., Terano C., Hataya H., Isobe J., Seto K., Ishijima N., Akeda Y., Ohnishi M., and Iyoda S. Combined usage of serodiagnosis and O antigen typing to isolate Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O76:H7 from a hemolytic uremic syndrome case and genomic insights from the isolate. 2024. *Microbiology Spectrum* 12:e0235523.

22) Harada S, Aoki K, Nomura Y, Ohama Y, Araoka H, Hayama B, Sakurai T, Ueda A, Ishii Y, Tsutsumi T. Transmission of global clones of NDM-producing Enterobacterales and interspecies spread of IncX3 plasmid harbouring *bla*$_{\text{NDM-5}}$ in Tokyo. *J Glob Antimicrob Resist*. 2024 Jul 14:38:309-316.

23) Ikebe T, Okuno R, Uchitani Y, Takano M, Yamaguchi T, Otsuka H, Kazawa Y, Fujita S, Kobayashi A, Date Y, Isobe J, Maenishi E, Ohnishi M, Akeda Y; Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus agalactiae* isolates in nonpregnant adults with streptococcal toxic shock syndrome in Japan in 2014 to 2021. *Microbiol Spectr*. 2023, 11: e0498722.

24) Nishiyama A, Shimiz M, Narita T, Kodera N, Ozeki Y, Yokoyama A, Mayanagi K, Yamaguchi T, Hakamata M, Shaban AK, Tateishi Y, Ito K, Matsumoto S. Dynamic action of an intrinsically disordered protein in DNA compaction that induces mycobacterial dormancy. Nucleic Acids Res. 2024, 52:816-830.

25) Shaban AK, Gebretsadik G, Hakamata M, Takihara H, Inouchi E, Nishiyama A, Ozeki Y, Tateishi Y, Nishiuchi Y, Yamaguchi T, Ohara N, Okuda S, Matsumoto S. Mycobacterial DNA-binding protein 1 is critical for BCG survival in stressful environments and simultaneously regulates gene expression. *Sci Rep* 2023, 13:14157.

26) Nakao R. Hirayama S, Yamaguchi T, Senpuku H, Hasegawa H, Shuzuki T, Akeda Y, Ohnishi M. A bivalent outer membrane vesicle-based intranasal vaccine to prevent infection of periodontopathic bacteria. *Vaccine*. 2023, 41:4369-4383.

27) Nakaya Y, Uchiike M, Mayuko Hattori M, Moriyama M, Abe K, Kim E, Eichenberger P, Imamura D, T Sato. Identification of CgeA as a glycoprotein that anchors polysaccharides to the spore surface in *Bacillus subtilis*. *Mol Microbiol*. 2023. 120: 384-396.

28) Nakao R, Takatsuka A, Mandokoro K, Narisawa N, Ikeda T, Takai H, Ogata Y. Multimodal Inhibitory Effect of Matcha on *Porphyromonas gingivalis. Microbiology Spectrum*. 2024, 12: e0342623.

29) Uchiyama H, Kudo T, Yamaguchi T, Obana N, Watanabe K, Abe K, Miyazaki H, Toyofuku M, Nomura N, Akeda Y, Nakao R. Mucosal adjuvanticity and mucosal booster effect of colibactin-depleted probiotic *Escherichia coli* membrane vesicles. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2024. 20: 2337987.

30) Aoki S, Yahara H, Nakao R, Tsuzukibashi O, Yahara K. Development of selective isolation media for detecting *Actinomyces* and *Schaalia* genera from oral specimens

containing indigenous bacteria. *Access Microbiology*. 2024, 6: 000768.v3

31) Kanno M, Shiota T, Ueno S, Takahara M, Haneda K, Tahara Y, Shintani M, Nakao R, Miyata M, Kimbara K, Futamata H, Tashiro Y. Identification of genes involved in enhanced membrane vesicle formation in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: Surface sensing facilitates vesiculation. *Frontiers in Microbiology*. 14:1252155. 2023.

32) Green VE, Klancher CA, Yamamoto S, Dalia AB. The molecular mechanism for carbon catabolite repression of the chitin response in *Vibrio cholerae*. *PLoS Genet*. 2023, 19:e1010767.

33) Shizukuishi S, Ogawa M, Akeda Y. Individual Atg8 paralogs exhibit unique properties in *Streptococcus pneumoniae*-induced hierarchical autophagy. *Autophagy*. doi: 10.1080/15548627.2024.2375707. (2024)

34) Sakuma C, Shizukuishi S, Ogawa M, Honjo Y, Takeyama H, Guan JL, Weiser J, Sasai M, Yamamoto M, Ohnishi M, Akeda Y. Individual Atg8 paralogs and a bacterial metabolite sequentially promote hierarchical CASM-xenophagy induction and transition. *Cell Rep*. 43:114131. (2024)

35) Shizukuishi S, Ogawa M, Kuroda E, Hamaguchi S, Sakuma C, Kakuta S, Tanida I, Uchiyama Y, Akeda Y, Ryo A, Ohnishi M, Pneumococcal sialidase promotes bacterial survival by fine-tuning of pneumolysin-mediated membrane disruption. *Cell Rep*. 43:113962 -113962 (2024)

36) Ideguchi S, Yamamoto K, Takazono T, Fukuda Y, Tashiro T, Shizukuishi S, Chang B, Ogawa M, Izumikawa K, Yanagihara K, Yatera K, Mukae H, Clinical features relating to pneumococcal colony phase variation in hospitalized adults with pneumonia. *J Med Microbiol* 73 (2024).

37) 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* 67:224-227 (2023)

38) Becker NS, Rollins RE, Stephens R, Sato K, Brachmann A, Nakao M, Kawabata H. *Candidatus* Lariskella arthopodarum endosymbiont is the main factor differentiating the microbiome communities of female and male *Borrelia*-positive *Ixodes persulcatus* ticks. *Ticks Tick Borne Dis*. 2023 Jul;14(4):102183.

39) Itokawa K, Sato K, Qiu Y, Yamagishi J, Changula K, Kawai N, Hayashida K, Ndebe J, Hang'ombe BM, Sawa H, Kasai S, Akeda Y, Kawabata H. Genome Sequence of a Clinical Isolate of the Human Pathogenic Strain "*Candidatus* Borrelia fainii" Qtaro. *Microbiol Resour Announc*. 2023, 12:e0131822.

40) 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, 17:e0011121.

41) Qiu Y, Chambaro HM, Sato K, Squarre D, Simulundu E, Kajihara M, Changula K, Simbotwe M, Harima H, Ndebe J, Moonga L, Nakao R, Takada A, Hang'ombe BM, Sawa H, Kawabata H. Detection of Old and New World Relapsing Fever Borreliae in Ornithodoros Ticks Collected from Warthog Burrows in Zambia. *Microorganisms*. 2023, 11:200.

42) 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, 51: 355-364.

43) 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, 29:482-489.

44) Abe R, Akeda Y, Sugawara Y, Matsumoto Y, Motooka D, Iida T, Hamada S. Carbapenem triggers dissemination of chromosomally integrated carbapenemase genes via conjugative plasmids in *Escherichia coli*. *mSystems* 2023, 8: e0127522.

45) Sakamoto N, Laolerd W, Akeda Y, Sugawara Y, Motooka D, Yamamoto N, Takeuchi D, Shanmugakani RK, Nishi I, Suzuki M, Shibayama K, Iida T, Santanirand P, Tomono K, Hamada S. Temporal shifts in the predominant carbapenemase gene types among carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in Bangkok, Thailand, during 2013-2016. *J Med Microbiol*. 2023, 72.

46) Ullah N, Assawakongkarat T, Akeda Y, Chaichanawongsaroj N. Detection of Extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates by isothermal amplification and association of their virulence genes and phylogroups with extraintestinal infection. *Sci Rep*. 2023, 13: 12022.

47) Kuroda E, Koizumi Y, Piao Z, Nakayama H, Tomono K, Oishi K, Hamaguchi S, Akeda Y. Establishment of a modified opsonophagocytic killing assay for anti-pneumococcal surface protein A antibody. *J Microbiol Methods*. 2023, 212: 106804.

48) Yokota C, Fujimoto K, Yamakawa N, Kono M, Miyaoka D, Shimohigoshi M, Uematsu M, Watanabe M, Kamei Y, Sugimoto A, Kawasaki N, Yabuno T, Okamura T, Kuroda E, Hamaguchi S, Sato S, Hotomi M, Akeda Y, Ishii KJ, Yasutomi Y, Sunami K, Uematsu S. Prime-boost-type PspA3 + 2 mucosal vaccine protects cynomolgus macaques from intratracheal challenge with pneumococci. *Inflamm Regen*. 2023, 43: 55.

49) Kasamatsu A, Otsuka M, Takahashi T, Arima Y, Arashiro T, Ito H, Yamagishi T, Ohama Y, Nakayama SI, Akeda Y, Suzuki M. Epidemiology of syphilis among female sex workers and pregnant women during a period of increasing syphilis among women in Japan, 2019-2021. *Sex Transm Infect*. 2024, 100: 55-56.

50) Chopjitt P, Boueroy P, Morita M, Iida T, Akeda Y, Hamada S, Kerdsin A. Genetic characterization of multidrug-resistant *Escherichia coli* harboring colistin-resistant gene isolated from food animals in food supply chain. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024, 14: 1289134.

51) Kamii Y, Hayashizaki K, Kanno T, Chiba A, Ikegami T, Saito M, Akeda Y, Ohteki T, Kubo M, Yoshida K, Kawakami K, Oishi K, Araya J, Kuwano K, Kronenberg M, Endo Y, Kinjo Y. IL-27 regulates the differentiation of follicular helper NKT cells via metabolic adaptation of mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024, 121: e2313964121.

2. 和文発表

1) 佐藤(大久保)梢, 川端寛樹. ボレリア菌(ライム病ほか). 2023. 小児感染症マニュアル 204-214, 一般社団法人日本小児感染症学会編, 東京医学社

2) 小泉信夫, 大濱侑季, 明田幸宏. 日常診療における肝スピロヘータ感染症. 肝胆膵 2023; 87:279-285.

3) 高津祐太, 川代愛梨, 田宮和真, 越湖允也, 山口宏樹, 三好正浩, 森本洋, 藤谷好弘, 人見嘉哲, 高畑むつみ, 鈴木かなん, 石尾崇, 岩崎博, 井端淳, 川原良介, 大塚圭輔, 山口公一, 森卓哉, 葛岡修二, 山口亮, 小泉信夫. 北海道で初めて確認された水系感染疑いのレプトスピラ症の 1 例. 病原体微生物検出情報. 2024; 45:46-47.

4) 常彬. 肺炎球菌. 2023. 小児内科、55 巻 4 号増大 589-592.

5) 泉谷秀昌、李謙一、伊豫田淳、明田幸宏:2022 年に分離された腸管出血性大腸菌の MLVA 法による解析。IASR、第 44 巻、72-73、2023 年 5 月

6) 泉谷秀昌、荒川英二:赤痢菌・サルモネラ・ビブリオ/コレラ。医学のあゆみ、第 288 巻第 6 号、529-533、2024 年 2 月

7) 前川純子. レジオネラとレジオネラ症. 2023. モダンメディア 69(9) 219-225.

8) 大泉智哉、阿部良伸、山家研一郎、渡部祐司、大島謙吾、池辺忠義、関雅文、遠藤智之. 転帰に差があった家族内発生の *Streptococcus pyogenes* による壊死性筋膜炎の 2 症例の検討. 2023. 日本集中治療医学会雑誌 30 (4): 231–234 (2023).

9) 池辺忠義. A 群溶血性レンサ球菌・B 群溶血性レンサ球菌・*Streptococcus* 属. 小児内科. 東京医学社. 55 (4): 581-584 (2023).

10) 冨田修平、松永慎司、山口雄大. 薬理学授業における水平・垂直的理解の工夫と試み ー 階層別学習目標の設定と ClinicalKey Student Japan (SKSJ) の活用 ー. 2023 日本薬理学雑誌 158(6):444-447.

11) 山本章治. 遺伝的に超不安定な *Campylobacter* のゲノムを安定化する. 日生研たより. 2023 69(2):11-16.

12) 小川道永、雫石早矢佳、明田幸宏.「異物による/擬自己化戦略「潜伏」を暴く」細菌の潜伏機構 ～肺炎球菌と宿主細胞との細胞内攻防～、炎症と免疫、Vol.32、No.1、PP. 18-22、2024

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Shimuta K. Development of a rapid point of care testing method for determining susceptibility of cefixime. International Forum on Gonococcal Infections and Resistance (IFGIR) 2023, Nanjing, Oct, 2023.

2) Shimuta K. Development of a Rapid Point-of-Care Testing Method for Gonococcal infection. 2023 Global Health South Forum, Guangzhou, Oct, 2023.

3) Morita M, Hiyoshi H, Arakawa E, Izumiya H, Ohnishi M, Akeda Y, Kodama T. Genomic characterization of non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* isolated from foodborne outbreaks. 57th United States – Japan Cooperative Medical Science Program – Joint Panel Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections. Dec, 2023. Okinawa.

4) Abe K, Toyofuku M, Nomura N, Obana N. Spo0A-dependent membrane vesicle production in *Bacillus subtilis*. BACELL2023-KOBE. Nov. 2023. Kobe.

5) Nakao R. Research in Bacterial Membrane Vesicles : Towards Understanding Immunological Function and Vaccine Application. MTC Infection and Immunity Seminar at

Karolinska Institutet. Mar. 2024. Stockholm, Sweden.

6) Nakao R. Study in OMV vaccines against periodontitis using Mouse and Beagle Models. Seminar at Molecular Biology Department of Umeå Univeresity. Mar. 2024. Umeå, Sweden.

7) Nakao R. A Novel Vaccine Platform against Pneumococcal Infection Using Glycoengineered Membrane Vesicles of Probiotic *Escherichia coli*. The 4th Asian Pneumococcal Symposium. Dec. 2023. Seoul, Korea.

8) Nakao R, Abe K, Yamaguchi T, Kimura S, Akeda Y. Intranasal immunization with pneumococcal capsular polysaccharides-displayed outer membrane vesicles of probiotic *Escherichia coli* elicits systemic and mucosal immunity and respiratory protection. International Society for Vaccines (ISV) 2023 ANNUAL CONGRESS. Oct. 2023. Lausanne, Switzerland.

9) Akeda Y. A view on antimicrobial resistance surveillance program: Japan and Thailand collaboration. The 45th ACMTT 2023. June 2023, Bangkok, Thailand.

10) Akeda Y. Heterogeneity and Heteroresistance Revealed by WGS. International Online Seminar On Genomics and Molecular Epidemiology of Antimicrobial Resistance in ASEAN and Pacific Rim. September 2023, Online.

11) Akeda Y. Heterogeneity in Antimicrobial Resistance. The 21st Awaji International Forum on Infection and Immunity. September 2023, Karuizawa, Japan.

12) Akeda Y. Genomics and Molecular Epidemiology of Antimicrobial Resistance in Asia. 3rd AMR Symposium 2023. December 2023, Kuala Lumpur, Malaysia.

2. 国内学会

1) 志牟田健. 淋菌の第3世代セファロスポリン系薬剤に対する簡易薬剤感受性予測法の提案 −LAMP法による*penA*遺伝子型別法の開発−. 第15回LAMP研究会、2024年3月、東京.

2) 安田満、志牟田健、高橋英之、明田幸宏、小林寅喆、大澤佳代、陳内理生、三宅啓文、川畑拓也、大西真.2021 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 36 回学術大会、2023 年 12 月、東京.

3) 鈴木良, 小泉信夫. パラオにおける犬及び豚のレプトスピラ感染状況調査. 第 166 回日本獣医学会学術集会. 東京都, 2023 年 9 月

4) 鈴木良、小泉信夫. パラオにおける犬及び豚のレプトスピラ感染状況調査. 第 59 回レプトスピラ・シンポジウム 宮城県 2023 年 9 月

5) Rydhnieya Vijeyakumaran, Umeshi Karunadasa, Nipun Rathnayake, Rohitha Muthugala, Faseeha Noordeen, Yasuhiko Suzuki, Nobuo Koizumi, Chandika Gamage. Validation of a multiplex real-time PCR for acute leptospirosis and dengue virus fever. 第 59 回レプトスピラ・シンポジウム 宮城県 2023 年 9 月

6) 村田佳輝、村田樹紀、村上和三、吉田裕也、松木美生、水谷哲也、小泉信夫. 千葉県東部地域における犬レプトスピラ症多発例での考察. 第 59 回レプトスピラ・シンポジウム 宮城県 2023 年 9 月

7) 阿部圭吾、小泉信夫、中村修一. 培養腎臓細胞に対するレプトスピラの接着性とクロウリング運動の反相関関係. 第 59 回レプトスピラ・シンポジウム 宮城県 2023 年 9 月

8) 小泉信夫、川本晃大、栗林稔樹、森田昌知、中村修一. レプトスピラべん毛形成における鞘タンパク質の異なる役割. 第 59 回レプトスピラ・シンポジウム 宮城県 2023 年 9 月

9) 谷川力、小松謙之、渡辺賢太郎、佐々木健、芝生圭吾、松井尚好、皆川恵子、片平浩孝、坂西梓里、清川泰志、小泉信夫、堀田明豊、平良雅克、立本完吾、前田健. ドブネズミ捕獲時のカゴ罠の餌の検討. 第 39 回日本ペストロジー学会神奈川大会. 神奈川県, 2023 年 10 月

10) Soichi Ugawa, Kyosuke Takabe, Nobuo Koizumi, Shuichi Nakamura. Association of swimming and morphological variation in a spirochete bacterium. 第 61 回日本生物物理学会年会 愛知県 2023 年 11 月

11) 伊豫田淳、HUS 症例における腸管出血性大腸菌の血清診断および菌分離について、第 58 回日本小児腎臓病学会学術集会、大阪、2023 年 6 月.

12) 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、姫路、2023 年 3 月.

13) 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、姫路、2023 年 3 月.

14) 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、姫路、2023 年 3 月.

15) 李 謙一、伊豫田 淳、泉谷秀昌、名塚岳宏、楠本正博、秋庭正人、菅原 庸、菅井基行、明田幸宏. 国内ウシおよびヒト由来腸管出血性大腸菌の比較ゲノム解析. 第 23 回人と動物の共通感染症研究会学術集会. 東京、2023 年 10 月.

16) 柿田徹也、李謙一、森田昌知、奥野未来、喜屋武向子、岡野祥、眞栄城徳之、石津桃子、久手堅剛、平良遥乃、照屋

盛実、椋義俊、大西真. 沖縄県産鶏肉における易熱性エンテロトキシン保有 *Escherichia fergusonii* 汚染実態及び全ゲノム解析. 第 44 回日本食品微生物学会学術総会. 大阪、2023 年 9 月.

17) 泉谷秀昌、李謙一、伊豫田淳、明田幸宏. 腸管出血性大腸菌の MLVA による分子疫学解析(2022 年). 第 44 回日本食品微生物学会学術総会. 2023 年 9 月.

18) 李謙一、伊豫田淳、泉谷秀昌、名塚岳宏、楠本正博、秋庭正人、菅原庸、菅井基行、明田幸宏. 国内ウシ由来腸管出血性大腸菌および近縁なヒト由来株の全ゲノム配列解析. 第 25 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 岐阜、2023 年 9 月.

19) 李謙一. 病原細菌における全ゲノム配列解析の基礎. 衛生微生物技術協議会第 43 回研究会. 岐阜、2023 年 7 月.

20) 李謙一、井口純、寺野千香子、幡谷浩史、磯部順子、勢戸和子、石嶋希、明田幸宏、大西真、伊豫田淳, EHEC Working Group. 腸管出血性大腸菌 O76 による溶血性尿毒症症候群の血清診断および免疫磁気ビーズを用いた原因菌の分離・性状解析. 第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 神奈川、2024 年 2 月.

21) 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の細胞付着性と全ゲノム配列解析. 第 166 回日本獣医学会学術集会. 2023 年 8 月、Web 開催.

22) 泉谷秀昌、李謙一、伊豫田淳、明田幸宏 :腸管出血性大腸菌の MLVA による分子疫学解析(2022 年)。第 44 回日本食品微生物学会学術総会、2023 年 9 月、大阪府堺市。

23) 廣瀬昌平、泉谷秀昌、佐々木貴正、明田幸宏、工藤由起子 :同一食品検体における腸管出血性大腸菌分離株の MLVA 型多様性・病原因子関連遺伝子・薬剤感受性の解析。第 44 回日本食品微生物学会学術総会、2023 年 9 月、大阪府堺市。

24) 中臣昌広、井上浩章、前川純子. 令和 4 年台風第 15 号による大雨被災地の泥から検出されたレジオネラ属菌について. 日本防菌防黴学会第 50 回年次大会. 2023 年 8 月. 大阪.

25) 前川純子. レジオネラ症対策に資する検査・消毒方法の開発のための研究. 第 87 回ウォーター研究会. 2023 年 6 月. 東京.

26) 大濵侑季、志牟田健、中山周一、森田昌知、吉田愛、高橋英之、安田満、川畑拓也、大西真、明田幸宏. 新型コロナウイルス感染症流行前後における *Neisseria gonorrhoeae* の系統変化及び薬剤耐性遺伝子型の解析. 日本性感染症学会第 36 回学術大会、2023 年 12 月、東京.

27) 大濵侑季、志牟田健、中山周一、森田昌知、吉田愛、高橋英之、安田満、川畑拓也、大西真、明田幸宏.国内分離株における *Neisseria gonorrhoeae* の分子型別解析、第 35 回日本臨床微生物学会総会抄録、2024 年 2 月、横浜市.

28) 大濵侑季、志牟田健、森田昌知、吉田愛、高橋英之、安田満、大西真、明田幸宏. *Neisseria gonorrhoeae* の分子型別解析による国内流行株の推移と耐性遺伝子の動向.第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、札幌市.

29) 中尾龍馬. 細菌が創る膜小胞ワクチン:歯周病や感染症の制御に向けた取り組み. 日本小動物歯科研究会. 2024 年 3 月、東京.

30) 木本万結、小根山千歳、二又裕之、中尾龍馬、田代陽介。生物発光共鳴エネルギー移動を用いた細菌膜小胞の生体内観察最適化. 第 36 回日本微生物生態学会. 2023 年 11 月、浜松市.

31) 竹井奎多、今泉昌慶、二又裕之、中尾龍馬、田代陽介。大腸菌膜小胞のワクチン利用に向けた異種多糖抗原輸送効率の向上. 日本膜学会. 第 45 年会、膜シンポジウム 2023 合同大会. 2023 年 11 月、東京.

32) 中尾龍馬、池田剛、明田幸宏。Mahanimbine は歯周病原細菌の表面にクレーター状の穴を開ける. 第 96 回日本生化学会総会. 2023 年 11 月、福岡.

33) 高橋葵、長田勝英、中村知世、西野智彦、小林宏尚、中尾龍馬. 歯周病原細菌とその外膜小胞の構成・構造の解析. 第 96 回日本生化学会総会. 2023 年 11 月、福岡.

34) 中尾龍馬. 膜小胞ワクチン:歯周病や感染症の制御に向けた取組み. 第 106 回日本細菌学会関東支部会. 宇都宮市. 2023 年 10 月、松戸.

35) 中尾龍馬. 膜小胞ワクチン:歯周病や感染症の制御に向けた取組み. 第 33 回日本口腔内科学会・第 36 回日本口腔診断学会・第 43 回日本歯科薬物療法学会・第 32 回日本口腔感染症学会 4 学会合同学術大会。2023 年 9 月、宇都宮.

36) 中尾龍馬. *Porphyromonas gingivalis* (Pg) 対する増殖阻害と凝集を誘導する抹茶由来成分の探索. 第 65 回歯科基礎医学会. 2023 年 9 月、東京.

37) 中尾龍馬、安部公博、山口雄大、木村聡一郎、明田幸宏. プロバイオティクス大腸菌由来外膜小胞を使った肺炎球菌ワクチンの投与ルートの検討. 第 53 回レンサ球菌研究会. 前橋. 2023 年 7 月、前橋.

38) 吉野七海、小池麻里子、伊藤健吾、恩田浩之、池田剛、中尾龍馬. フェンネルシード由来ペトロセリン酸による口腔環境改善の可能性. 第 77 回日本栄養・食糧学会大会. 2023 年 5 月、札幌.

39) 雫石早矢佳、小川道永、明田幸宏、肺炎球菌のシアリダーゼによるコレステロール依存性膜孔毒素に対する活性調節機構の解析、第 96 回日本生化学会大会、2023 年 10 月 31

日-11 月 2 日

40) 小川道永、雫石早矢佳、明田幸宏、エンドソーム損傷を起点とするオートファジー誘導に対する肺炎球菌による制御機構の解析、第 106 回日本細菌学会関東支部総会、2023 年 10 月 29 日

41) 小川道永、雫石早矢佳、明田幸宏、肺炎球菌の病原因子と Host-pathogen interaction、第 34 回日本生体防御学会学術総会、2023 年 9 月 28 日

42) 雫石早矢佳、小川道永、明田幸宏、肺炎球菌による膜孔形成毒素 Pneumolysin 依存的な膜損傷の自己調節メカニズムの解析、第 53 回レンサ球菌研究会、2023 年 7 月 22-23 日、群馬大学昭和キャンパス刀城会館

43) 雫石早矢佳、小川道永、明田幸宏
膜孔形成毒素依存的なエンドソーム膜損傷を制御する肺炎球菌の新規生存戦略の解析、第 74 回日本細胞生物学会、奈良、2023 年 6 月 28-30 日

５．細菌第二部

部長　　見理　剛

概　要

細菌第二部は、百日咳菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマ属、ヘリコバクター属、バルトネラ属、コリネバクテリウム属、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、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進めるとともに、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。

2023 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* 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獲得機構の解明が進められた。

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、複数のワクチン製剤の承認前検査業務に協力した。人事では令和 5 年 4 月 1 日付けで蒲地一成が主任研究官として再任用された。令和 6 年 1 月 1 日付けで第一室の小出健太郎研究員が主任研究官に着任し、3 月 1 日付けで第二室の研究員に青木沙恵が着任した。

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. 百日咳菌抗原キットの精度評価と偽陽性原因の探索

新規百日咳菌抗原キット「リボテスト百日咳」の精度評価と偽陽性原因の探索を行なった。呼吸器症状を呈した百日咳疑いの小児 170 名に対してリボテスト及び百日咳菌特異的遺伝子検査である LAMP 法を実施し、検査結果を比較解析した。170 検体のうち、リボテスト陽性は 68 検体、LAMP 法陽性は 1 検体であり、リボテストの高い偽陽性率（39.6%）が示された。リボテストで交差反応を示す病原体を検索するため、リボテスト検査残液から抽出した DNA を 16S rDNA 細菌叢解析に供試したところ、複数の候補病原体が検出された。本研究により、当該キットによる検査結果には注意が必要であることが指摘された。[大塚菜緒、小出健太郎、後藤雅貴、神谷元（感染症疫学センター）、砂川富正、塚田敬子（実地疫学研究センター）]

2. 百日咳および百日咳類似疾患の遺伝子検査法改良

本研究では、Applied Biosystems 装置で標準化していた百日咳菌、パラ百日咳菌、*Bordetella holmesii*、*Mycoplasma pneumoniae* を一度に鑑別するマルチプレックスリアルタイム PCR 検査法を Roche LightCycler (LC)装置でも適用できるよう改良検討を行った。パラ百日咳菌の IS*1001* ターゲットを検出するため検出プローブを Roche LC で利用可能な LC Cyan500/BHQ1 で標識し、さらに 3 箇所にロック核酸を導入したところ十分な蛍光強度を得ることができた。本法は、従来法と同等の検査精度を有することが確認され、百日咳疑い患者の正確な病原体診断に有用であると判断された。[大塚菜緒、小出健太郎、後藤雅貴]

3. 家族内感染事例から分離された百日咳菌の一塩基多型（SNP）解析

家族内感染 11 事例から分離された 23 株を全ゲノム解析に供試し、各事例のペア株ごとに SNP 解析を行った。その結果、10 事例のペア株に SNP は検出されず、1 事例でのみ 1 個の SNP が確認された（正確には一塩基変異 SNV）。この SNV はニコチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ（PncB）に非同義置換（Ala303Thr）を引き起こし、百日咳菌では新規の

SNV であった。百日咳菌は家族内で同一菌株が感染し、感染中のゲノム安定性は極めて高いことが示された。[蒲地一成、小出健太郎、大塚菜緒、後藤雅貴、見理剛]

4. LAMP 法によるマクロライド耐性百日咳菌迅速検査法の開発

アジアで流行するマクロライド耐性百日咳菌（MRBP）の監視体制強化のため、LAMP 法を応用した迅速検査法の開発を行なった。MRBP は 23S rRNA 遺伝子上の 2,047 番目に一塩基置換(A2047G 変異)を有することから、この領域を増幅する LAMP プライマーセットおよび野生型配列に相補的なペプチド核酸(PNA)プローブを設計した。野生型または A2047G 変異を含む 23S rRNA の PCR amplicon をテンプレートとして LAMP 法によって増幅した結果、開発した検出系は 10^3 から 10^6 コピーの amplicon に対して、A2047G 変異がある場合のみ陽性反応を呈した。開発した検査法は MRBP の迅速スクリーニングに有用な手段となる可能性が示された。[小出健太郎、蒲地一成、大塚菜緒、見理剛]

5. パラ百日咳菌臨床分離株のゲノム解析

静岡県（1 株）および埼玉県（2 株）の医療機関において分離されたパラ百日咳菌株に対し、MLVA 法による遺伝子型別および全ゲノム解析を実施した。その結果、いずれの株も MLVA タイプは MT21 であることが確認された。また、全ゲノム解析によってこれらの菌株は過去に日本国内で分離された菌株よりも海外で分離されたパラ百日咳菌株と遺伝的に近縁であることが明らかとなった。[小出健太郎、大塚菜緒、後藤雅貴]

6. 百日咳菌の病原性に関する研究

多くの病原細菌においてトキシン・アンチトキシン（TA）システムと呼ばれる機構がパーシスターの形成、バイオフィルムの形成、病原因子分泌装置の発現等に関与することが報告されているが、百日咳菌ではこれまで TA システムの機能解析は全く行われていなかった。バイオインフォマティクス検索によって、百日咳菌では TA システムとして機能する可能性がある遺伝子セットが 3 種類存在することが判明した。百日咳菌標準株 Tohama I 株およびいくつかの国内臨床分離株において、予測された遺伝子セットは TA システムの特徴であるオペロンを形成し、一般的な培養条件下で転写されていることを確認した。
[後藤雅貴、大塚菜緒]

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感染症患者由来菌株の解析

2023 年 4 月から 2024 年 3 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 79 株を解析した。莢膜型解析の結果、全て non-typable *H. influenzae*（NTHi）であった。β-lactamase 産生菌株は 16 株（20.3%）であった。薬剤感受性は測定を行った 78 株のうち、β-lactamase 産生菌株 16 株を含む 45 株（57.7%）がアンピシリン耐性（低感受性含む）、13 株（16.7%）がメロペネム非感受性を示した。セフォタキシムおよびセフトリアキソンには全て感受性であった。[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。2023 年 4 月から 2024 年 3 月までに、14 症例（髄膜炎 1 症例、非髄膜炎 13 症例）から分離された株を解析した。莢膜型は全て non-typable *H. influenzae*（NTHi）であった。β-lactamase 産生菌株は 2 株（14.3%）であった。薬剤感受性は、β-lactamase 産生菌株 2 株を含む 7 株（50.0%）がアンピシリン耐性（低感受性含む）、1 株（7.1%）がメロペネム非感受性を示した。セフォタキシムおよびセフトリアキソンには全て感受性であった。[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調査を続けている。COVID-19 パンデミックの影響で 2021 年と 2022 年はマイコプラズマ肺炎の発生が非常に少なく、全く分離株を収集することが出来なかったが、2023 年の後半から分離株が少しずつ得られるようになってきた。これらの遺伝子型や薬剤耐性変異を調査した。
[山崎勉（若葉こどもクリニック）、柳原格、名倉由起子（大阪母子医療センター研究所）、大屋日登美、陳内理生（神奈川県衛生研究所）、林原絵美子、見理剛]

IV. バルトネラ菌に関する研究

東京都済生会中央病院に救急搬送された路上生活者を対象とし、バルトネラ菌分離を試みてきた。その過程で、衣類に付着していたコロモシラミからアシネトバクター属菌が分離され、その分子疫学的解析を実施した。[久保田眞由美、佐々

木年則、井沢晴彦（昆虫医科学部）、山岸拓也（実地疫学研究センター）、安達智英（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

昨年度得られた国内分離 *C. ulcerans* 117 菌株の全ゲノム配列について、引き続き解析を行った。毒素遺伝子が搭載されたプロファージについて、国内株では 5 つのグループに分かれることが明らかとなった。また、大部分を占める ST337 においては 2 種類のプロファージタイプが混在し、次に多い ST344 ではそれらとは異なる1種類のタイプのみであった。さらに、毒素遺伝子保有菌株は全て毒素産生性を示し、NTTB 株は存在しなかった。 [木村美幸、岩城正昭、妹尾充敏：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

昨年度分離された 2 つのジフテリア毒素遺伝子を保有する *C. ulcerans* 株について、各毒素遺伝子の転写・翻訳の有無を調べた結果、両遺伝子ともに転写・翻訳され、それぞれに由来する毒素が産生されることが明らかとなった。[木村美幸、岩城正昭、妹尾充敏：関塚剛、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. *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。昨年度に構築した *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の LAMP 法について、検証を行っている。[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 FRET 用の様々な基質蛋白質(truncate-VAMP2 [6 種類], peptide-VAMP2 [1 種類])を構築し、TeNT を作用させ、評価を行った。[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。前年度までに開発した基質融合タンパク質を固相化したビーズを作製した。本ビーズを用いて、ボツリヌス毒素を検出するための詳細な条件検討を進めた。 [油谷雅広、見理 剛、妹尾充敏]

VIII. *Clostridioides difficile* 感染症に関する研究

1. *Clostridioides difficile* 培養法の改良

C. difficile の培養法の改良を試みている。これまでに選択性および増殖性の高い方法を見出したことから、この方法が菌にどのような影響を与えているかを調べるため、電子顕微鏡を用いて形態を調べたところ、選択性・増殖性の低い方法との違いは認められなかった。 [妹尾充敏]

IX. 結核等抗酸菌に関する研究

1. イソニアジド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 上の新規または稀なアミノ酸変異の情報に基づいて 33 種類の KatG 変異体を組換え体として発現させて精製を行った。昨年度までとは異なり, 培地中に Hemin を加えることによって、活性中心部位にヘム鉄を結合した状態で組換え体を発現させた。酵素活性を測定した結果、15 種類の変異体では酵素活性が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。 また、単独の変異では酵素活性が顕著に低下するが、他の変異と合わさることにより酵素活性が元にもどるアミノ酸残基の変異も存在していた。[森茂太郎、Ruwen Jou (Taiwan CDC)]

2. 新規抗結核薬に対する薬剤耐性獲得機構の解明

新しい抗結核薬であるベダキリン (BDQ) とデラマニド (DLM) に対する耐性獲得機構を明らかにすることを目標として、台湾で分離された BDQ・DLM 耐性菌から見出されたアミノ酸残基の変異情報に基づいて *in silico* で解析を行った。その結果、これらのアミノ酸変異が BDQ・DLM 耐性に関与していることが示唆された。[森茂太郎、Ruwen Jou (Taiwan CDC)]

X. ヘリコバクター属菌に関する研究

1. Non-*H. pylori Helicobacter* の病原性に関する研究

胃疾患の原因となる Non-*H. pylori Helicobacter* (NHPH)

の感染成立および病原性発現には NHPH の高い運動能が深く寄与している。そこで ATP 産生量を菌数の指標として用いることにより NHPH の運動性を考慮した病原性の評価法を確立した。確立した方法を用いて複数 NHPH 菌種の病原性を比較した結果、犬猫由来の NHPH 菌種間で AGS 細胞に対する細胞障害性に違いがあることを見出した。[青木沙恵、松井英則、林原絵美子]

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

H. suis の検査法に関して PCR と血清中抗体価測定法を用いた検査法のプロトコールを報告した。血清中抗体価測定法は研究用試薬として販売するため診断薬メーカーとの共同研究を進めている。また、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行っている。健診受診者については調査結果を取りまとめて論文投稿中である。[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、報告した。[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 化はメチルとは異なり標的配列の一部にのみ起こっていることが分かっている。そこで PT 化修飾を行う *dnd* 遺伝子群の発現を調節することが報告されている *dndB* 遺伝子のノックアウト株を作製し、PacBio シーケンサーにより PT 化修飾を解析した結果、PT 化修飾されている標的配列が増加しており、dndB は PT 化修飾を負に制御していることが明らかとなった。今後、PT 化修飾の病原性への寄与を感染実験により解析していく予定である。[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* スクリーニング法を類縁菌の *B. cepacia, B. thailandensis, B. mallei* についても繰り返し実施し、この方法で *B. pseudomallei* を識別出来ることを示した。[堀野敦子]

2. *B. pseudomallei* に対して増殖抑制作用を示す化合物の検索

B. pseudomallei はアミノグリコシド系、キノロン系、マクロライド系の広範囲の薬剤に対して耐性があり、再発率も高いため新しい治療法の確立も必要である。このため化合物ライブラリーを使用し抗菌活性を示す化合物の探索を開始した。これまでのところ *B. pseudomallei* に対して 0.1 mM の濃度で抗菌活性を示す化合物は 25 品目となっている。引き続き化合物の探索を行う。[堀野敦子、森茂太郎]

XII. 流行予測事業に関する業務・研究

1. ジフテリア流行予測事業に関する業務

ジフテリア流行予測事業実施のために、培養細胞法によるジフテリア抗毒素価測定と判定について説明と実習を行った。高知県、北海道、東京都、福井県、愛知県、愛媛県、富山県が参加した。[木村美幸、妹尾充敏]

2. 破傷風流行予測事業に関する業務

愛知県から血清 140 サンプルを受け取り、EIA キット(デンカ)を用いて破傷風抗体価の測定を実施し、結果を担当部署および衛生研究所と共有した。[金玄、妹尾充敏]

3. ジフテリアおよび破傷風流行予測事業に関する業務

ジフテリア流行予測事業、破傷風流行予測事業に用いる試薬などの調達に関する調整および発送を行った。[木村美幸、金玄、油谷雅広、妹尾充敏、与那嶺澄代]

レファレンス業務

1. 百日咳検査キットとレファレンスの供与

百日咳実験室診断の強化・拡充を目的に、地方衛生研究所 6 施設に 4Plex リアルタイム PCR キット(4 キット)、*Bordetella holmesii*-LAMP キット(1 キット)、マクロライド耐性菌遺伝子検出キット(1 キット)ならびに医療機関 1 施設にパラ百日咳菌陽性コントロール DNA を供与した。[大塚菜緒、柴田美幸]

2. 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 2 施設に供与した。[久保田眞由美、林原絵美子]

3. 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施設および医療機関 1 施設に供与した。[林原絵美子、見理 剛]

4. 百日咳・ボツリヌス合同レファレンスセンター会議

百日咳・ボツリヌス合同レファレンスセンター会議をオンラインにて開催した。[大塚菜緒、小出健太郎、油谷雅広、妹尾充敏]

5. 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]

6. ジフテリア菌類縁菌感染症および *Clostridioides difficile* 感染症についての教育講演

沖縄県衛生環境研究所において、ジフテリア菌類縁菌感染症および *Clostridioides difficile* 感染症について、教育講演を行なった。[妹尾充敏]

7. 希少感染症診断技術研修会

1) ボツリヌス [妹尾充敏]

2) 百日咳 [大塚菜緒]

サーベイランス業務

I. 百日咳関係

1. 医療機関(3 施設)からの依頼を受けて、百日咳様患者の病原体診断を 1 件ならびに百日咳類縁菌の菌同定検査を 3 件実施した。 [小出健太郎、柴田美幸、大塚菜緒]

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

混合ワクチンにおける Hib ワクチン成分の品質管理に関連して、HPAEC-PAD(イオンクロマトグラフィー電気化学検出)法を用いた多糖含量試験法について検討を行い、前処理法などに関して有用な知見が得られた。[荻原健一(細胞化学部)、深澤征義 (細胞化学部)、久保田眞由美、森茂太郎、林原絵美子、見理 剛]

2. 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 細胞を用いた方法を開発した。品質管理法としての普及を目指し、ジフテリアトキソイドの国内製造を行っている 2 社のうち 1 社と共同研究契約を締結した。[妹尾充敏、岩城正昭、嶋崎典子(ウイルス第三部)]

3. 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、破傷風トキソイドの国内製造を行っている 3 社すべてと共同研究契約を締結した。[油谷雅広、岩城正昭、妹尾充敏]

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 5 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. 15 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 2 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)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 9 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。[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、ワーキンググループの一員として今後の方針について議論するとともに、2023 年 9 月にロンドンで行われた国際シンポジウム “Workshop: Implementing the 3Rs in WHO biologicals guidelines”の企画に携わった。 [岩城正昭]

研修業務

Ⅰ．ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会

第 9 回ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会を開催した。愛媛県、大阪府、国立医薬品食品衛生研究所から計 3 名の参加があった。[油谷雅広、妹尾充敏]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ．誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Kamachi K, Koide K, Otsuka N, Goto M, Kenri T. Whole-Genome Analysis of *Bordetella pertussis* MT27 Isolates from School-Associated Outbreaks: Single-Nucleotide Polymorphism Diversity and Threshold of the Outbreak Strains. Microbiol Spectr. 2023:e0406522.
2) Otsuka N, Koide K, Goto M, Kamachi K, Kenri T. Fim3-dependent autoagglutination of *Bordetella pertussis*. Scientific reports. 2023;13(1):7629.
3) Kamachi K, Koide K, Otsuka N, Goto M, Kenri T. Strain identity of *Bordetella pertussis* isolates from household members based on whole-genome sequencing. Microbiol Immunol. 2024. Mar;68(3):111-114.
4) Koide K, Uchitani Y, Yamaguchi T, Otsuka N, Goto M, Kenri T, Kamachi K. Whole-genome comparison of two same-genotype macrolide-resistant *Bordetella pertussis* isolates collected in Japan. PLoS One. 2024;19(2):e0298147.
5) Aoki S, Mori S, Matsui H, Shibayama K, Kenri T, Rimbara E. Characterization of HcaA, a novel autotransporter protein in *Helicobacter cinaedi*, and its role in host cell adhesion. mSphere. 2023 Dec 20;8(6):e0040323.
6) Matsui H, Suzuki M, Aoki S, Shibayama K, Tokunaga K, Suzuki H, Mabe K, Kenri T, Rimbara E. Protocol for detecting *Helicobacter suis* infection in gastric biopsies and serum by PCR and ELISA. STAR Protoc. 2023 Dec 15;4(4):102556.
7) Kenri, T, Yamazaki, T, Ohya, H, Jinnai, M, Oda, Y, Asai, S, Sato, R, Ishiguro, N, Oishi, T, Horino, A, Fujii, H, Hashimoto, T, Nakajima, H, and Shibayama, K (2023). Genotyping of *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated in Japan during 2019 and 2020: spread of *p1* gene type 2c and 2j variant strains. Front Microbiol 14, 1202357. doi: 10.3389/fmicb.2023.1202357.
8) Meyer Sauteur, PM, Beeton, ML, ESGMAC, MAPS Study Group. (2024). *Mycoplasma pneumoniae*: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions. Lancet Microbe 5, e100-e101. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00344-0.
9) Kawase J, Sekizuka T, Sakai T, Fujisawa N, Iwaki M, Kimura M, Kuroda M. Complete Genome Sequence of *Corynebacterium ulcerans* Strain TSU-28, Harboring Two Diphtheria Toxin Genes, Isolated from a Patient with Diphtheria-Like Symptoms. Microbiol Resour Announc. 2023;12:e0007223. doi: 10.1128/mra.00072-23.
10) Iwaki M, Kenri T, Senoh M. An ELISA system for tetanus toxoid potency tests: An alternative to lethal challenge. Biologicals. 2023;82:101681. doi: 10.1016/j.-biologicals.2023.101681.
11) Yamamoto, A.,Hifumi, T., Ato, M., Iwaki, M., Senoh, M., Hatanaka, A., Nureki, S., Noguchi, Y., Hirose, T., Yoshimura, Y., Urakawa, T., Hori, S., Nakada, H., Terada, T., Ishifuji, T., Matsuyama, H., Kinebuchi, T., Fukushima, A., Wake, K., Otsuji, K., Endo, T., Toyoshima, H., Yasuda, I., Tanaka, T., Takahashi, N., Okada, K., Hayashi, T., Kusano, T., Koriyama, M., Otani, N., Takahashi, M. Clinical Characteristics of *Corynebacterium ulcerans* Infection, Japan. Emerg Infect Dis. 2023: 29: 1505-1515.
12) Suwanthada P, Kongsoi S, Miura N, Belotindos L P, Piantham C, Toyting J, Akapelwa M L, Pachanon R, Koide K, Kim H, Thapa J, Nakajima C, Suzuki Y. The impact of substitutions at positions 1 and 8 of fluoroquinolones on the activity against mutant DNA Gyrases of *Salmonella typhimurium*. Microb Drug Resist. 2023. 29(12):552-560.
13) Toyting J, Miuran N, Utrarachkij F, Tanomsridachchai W, Belotindos L P, Suwanthada P, Kapalamula T F, Kongsoi S, Koide K, Kim H, Thapa J, Nakajima C, Suzuki Y. Exploration of the novel fluoroquinolones with high

inhibitory effect against quinolone-resistant DNA gyrase of *Salmonella Typhimurium.* Microbiol Spectr.2023. 5:e0133023.

14) Ayibieke A, Nishiyama A, Senoh M, Hamabata T. Gene expression analysis during the conversion from a viable but nonculturable to culturable state in *Vibrio cholerae*. Gene. 2023;863:147289. doi:10.1016/j.gene.2023.1472-89.

15) Uchida-Fujii E, Niwa H, Senoh M, Kato H, Kinoshita Y, Mita H, Ueno T. *Clostridioides difficile* infection in thoroughbred horses in Japan from 2010 to 2021. Sci Rep. 2023;13:13099. doi: 10.1038/s41598-023-40157-x.

16) Yutani M, Senoh M, Yano H, Kenri T, Iwaki M. Standardization of the Japanese National Standard, Equine Botulinum Antitoxin Type A, and Factors Affecting Standardization. Jpn J Infect Dis. 2024;77:16-20. doi: 10.7883/yoken.JJID.2023.063.

17) Nishida T, Hiramatsu Y, Shinzawa N, Horino A, Mori S, Horiguchi Y. Complete genome sequences of nine *Burkholderia pseudomallei* strains. Microbiol Resour Announc. 2023 Sep 19;12(9).

2. 和文発表

1) 高柳光佑、前田郁子、井元明美、西本恵美子、上霜剛、見坂恒明、鬼岡萌、久保田眞由美．本邦初となる *Haemophilus influenzae* serotype a による侵襲性インフルエンザ菌感染症（IHD）の 1 症例．兵庫県臨床検査技師会報 HYOGO, 2024. 45(1):48-57.

2) 石丸真璃子、新田義宏、藤原早苗、奥村能城、吉金礼三郎、久保田眞由美、諸戸雅治．インフルエンザ菌 a 型が分離された細菌性髄膜炎．日本小児科学会雑誌 2023. 127(11):1407～1412.

3) 徳永健吾、井田陽介、三好佐和子、大野亜希子、久松理一、林原絵美子、松井英則、鈴木仁人、柴山恵吾、大崎敬子.【上部消化管疾患の残された課題】NHPH による胃疾患の疫学と病態. Progress in Medicine(0287-3648)43 巻 9 号 Page813-815(2023.09)

4) 見理 剛. 肺炎マイコプラズマの遺伝子型別法と薬剤耐性の動向．病原微生物検出情報 Infectious Agent Surveillance Report (IASR) Vol. 45 p6-8: 2024 年 1 月号

5) 見理 剛、感染症疫学センター第四室．マイコプラズマ肺炎の疫学．病原微生物検出情報 Infectious Agent Surveillance Report (IASR) Vol. 45 p9-9: 2024 年 1 月号

6) 木原圭梧、梶山裕太、木村康義、岡崎周平、望月秀樹、江左尚哉、野邊亮丞、清水健太郎、嶋津岳士、大野喜代志、元岡大祐、中村昇太、松村拓大、藤永由佳子、余野木伸哉 河合高生、加藤弘子、永井仁美、谷掛千里、妹尾充敏、加藤はる．高齢で発症し，完全閉じ込め症候群を呈したボツリヌス症の一例．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). 44:184-185.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Koide K. Genomic analysis of two macrolide-resistant *Bordetella pertussis* isolates collected in Japan, 2018. The 20th Taiwan-Japan Symposium. 2023, Taipei, Taiwan.

2) Rimbara E, Matsui H, 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 a serological assay to identify *Helicobacter suis* infections, and whole genome-based phylogeny of *H. suis* isolates. ASM Microbe 2023, Houston TX, USA

3) Kenri T, Yamazaki T, Ohya H, Jinnai M, Oda Y, Asai S, Sato R, Ishiguro N, Ohishi T, Horino A, Fujii H, Hashimoto T, Nakajima H, Shibayama K. Genetic characterization of *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated in Japan: Spread of *p1* gene type 2c and 2j variant strains. 24th Congress of the International Organization for Mycoplasmology (IOM) Associated with 50th meeting of the Japanese Society of Mycoplasmology (JSM), July 16th–20th, 2023, Osaka, Japan

4) Algiffari M, Kiyama H, Nakane D, Kenri T, Miyata M. Elongated JCVI-syn3B Cell Caused by Expression of *Mycoplasma pneumoniae*-gliding Type Cytoadherence Regulatory Locus. 24th Congress of the International Organization for Mycoplasmology (IOM) Associated with 50th meeting of the Japanese Society of Mycoplasmology (JSM), July 16th–20th, 2023, Osaka, Japan

5) Marcos-Silva M, Vizarraga D, Kawamoto A, Martín J, Makino F, Miyata T, Miyata M, Piñol J, Namba K, Kenri T, Ignacio Fita I. Structural and functional studies of antibodies halting motility in *Mycoplasma pneumoniae* reveal the dynamic nature of the adhesion complex. 24th Congress of the International Organization for

Mycoplasmology (IOM) Associated with 50th meeting of the Japanese Society of Mycoplasmology (JSM), July 16th–20th, 2023, Osaka, Japan

6) Iwaki M. Japanese perspectives on potency testing of diphtheria and tetanus toxoids. Workshop: Implementing the 3Rs in WHO guidelines. 2023/9/49-20, London, England.
7) Ayibieke A, Nishiyama A, Senoh M, Hamabata T. Gene expression analysis during the conversion from a viable but nonculturable to culturable state in *Vibrio cholerae*. 57th United States–Japan Cooperative Medical Science Program – Joint Panel Conference on Cholera and Other Bacterial Enteric Infections. 2023/12/12-14. Okinawa, Japan.
8) Mori S. Molecular mechanisms of antimicrobial resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. 20th Taiwan-Japan Symposium. 2023 年 9 月. 台湾.

2. 国内学会

1) 大塚菜緒、松井真理、神谷元 百日咳菌 FHA 欠損株に対する MALDI-TOF MS の菌種同定精度. 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学術集会 合同学会. 2023 年 4 月. 横浜
2) 青木沙恵、森茂太郎、松井英則、柴山恵吾、見理剛、林原絵美子. *Helicobacter cinaedi* における新規病原因子の特徴および役割の解明. 第 29 回日本ヘリコバクター学会学術集会、東京、2023 年 7 月
3) 松井英則、林原絵美子、鈴木仁人、徳永健吾、鈴木秀和、佐野正弥、上田孝、津川仁、南條宗八、武田章、佐々木誠人、寺尾秀一、須田烈史、青木沙恵、柴山恵吾、太田浩良、間部克裕. 世界初の *Helicobacter suis* および *Helicobacter pylori* 感染を診断する血清学的検査法の開発. 第 29 回日本ヘリコバクター学会学術集会、東京、2023 年 7 月
4) 佐野正弥、林原絵美子、平井美和、鈴木仁人、寺邑英里香、佐藤博彦、金子元基、森英毅、松井英則、青木沙恵、柴山恵吾、中村正彦、鈴木秀和 *Helicobacter ailurogastricus* のヒト胃からの初めての分離培養. 第 29 回日本ヘリコバクター学会学術集会、2023 年 7 月、東京
5) 徳永健吾、塚平俊久、間部克裕、鈴木秀和、下山克、杉本光繁、沖本忠義、松井英則、柴山 恵吾、太田浩良、加藤元嗣、林原絵美子 日本における Non-*Helicobacter pylori Helicobacter* species 感染の実態調査～中間報告. 第 29 回日本ヘリコバクター学会学術集会、2023 年 7 月、東京
6) 林原絵美子 NHPH って何？！～基礎の立場から～. 第 29 回日本ヘリコバクター学会学術集会、2023 年 7 月、東京
7) 横濵さらら、林原絵美子、見理剛、中根大介. 粘性と狭小空間が誘起するピロリ菌のドリル運動. 第 17 回細菌学若手コロッセウム, 2023 年 8 月、福岡
8) 林原絵美子 ヒト胃に感染するピロリ菌以外のヘリコバクター属細菌の細菌学的特徴と生存戦略. 日本微生物生態学会第 36 回大会、2023 年 11 月、浜松
9) 林原絵美子 ヒトに感染するピロリ菌以外のヘリコバクター属菌について. GI Week20224、2024 年 2 月、沖縄
10) 岩城正昭、見理剛、妹尾充敏. 破傷風トキソイド力価試験における代替法の開発. 第 70 回日本実験動物学会総会. 2023/5/23-24, つくば.
11) 福盛勇介、西村恵子、妹尾充敏、横田恭子. *Clostridium celerecrescens* による難治性左化膿性足関節炎、踵骨骨髄炎を生じた一例. 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学術集会 合同学会. 2023/4/28-30. 横浜

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調査を行った。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、前野芳正、川合覚、岡本宗裕、協力研究員として川島亮、Sanjib Kumar Sardar、有末伸子、吉冨徹、林恭子、花館有希、渡辺恒二、Ghulam Jeelani、 Herbert Santos、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、横田伸一が在籍し、研究等に従事した。非常勤職員として荒木球沙、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、下葵、佐世美帆、Pipithkul Supisara、中村晶、岡村登喜子が在籍し、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赤痢アメーバ症届出数が大きく減少した。幸いにも、劇症型腸炎、あるいはアメーバ性肝膿瘍悪化による死亡例の増加はこの間認められていないが、適切な診断・治療への悪影響が懸念されている。抗体検査に対する高い需要は明らかなことから、新たに抗体検査の保険適用（再適用）を目指すべく、ELISA による血清診断について NCGM との共同研究を進めてきた。今般、協力のあった国内試薬メーカーの PMDA 薬事承認が得られたことから、今後、保険薬価収載のステップを踏んで臨床現場・保険診療での血清診断が再開する見通しが得られた。

[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) 耐塩素性病原微生物の顕微鏡検出と遺伝子検出の一致の確認

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。疑い粒子を別の原理である遺伝子検出で確認して補えば、検査の信頼性の向上が期待できる。平成 19 年の通知において遺伝子検出が導入されてから時間が経過しており、最近の検査結果を振り返って、顕微鏡検査と遺伝子検査が一致することを確認した。関東地方で汚染に苦慮している河川水や排水等の委託試料を検査した結果（N=116）では、検査の原理が異なるので完全な 1:1 対応はしなくても、顕微鏡と遺伝子（RT-PCR 法）の陽性陰性の結果は 7～8 割程度が一致した。顕微鏡法の確定結果を基準に 2×2 分割表を作成し、クリプトスポリジウム RT-PCR 法の感度は 0.86、特異度は 0.73 であった。ジアルジアでは感度 0.66、特異度 0.66 であった。東北地方で山間部で畜産による影響がないにもかかわらず、野生動物等の影響を受けてジアルジア検出に苦慮した水道原水（N=77）では、顕微鏡と遺伝子のジアルジア検出が 7 割の一致、感度 0.74、特異度 0.70 であった。下水疫学を目的に関東地方で都市部の下水処理場の処理水（放流口近傍の河川水）を検査した結果（N=24）は、顕微鏡と遺伝子の検出が 8～9 割一致した。クリプトスポリジウムは感度 0.75、特異度 0.88、ジアルジアは感度 0.90、特異度 0.67 であった。

[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) 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：pH10 程度のアルカリ性温泉の浴場施設の協力を得て、モノクロラミン消毒によるレジオネラ属菌に対する消毒効果を再確認できた。モノクロラミン消毒中の菌叢は、生活環境やヒトの常在菌に変化し、特に問題は感じられなかった。2：試験管内消毒試験により、高アルカリ温泉水と薬湯中の *L. pneumophila* に対して、遊離塩素消毒よりモノクロラミン消毒が有効と確認した。3：洗濯機と加湿器からレジオネラが検出され、このような生活環境中の感染源にも注意を要した。4：循環式浴槽のろ過器にオゾンを注入しただけではレジオネラが増殖してしまい、逆洗による汚れの排出が非常に重要と示唆された。ここで逆洗が適切に行われていれば、遊離塩素消毒の併用もあって、浴槽水中のレジオネラ汚染は長期に抑えられた。ただしオゾン逆洗を継続しても、ろ過器内の微生物は死滅しなかった。遊離塩素濃度 0.4mg/L 以上の重要性が改めて示された。

イ. 迅速検査法

1：フローサイトメトリーや遺伝子検査に塩素濃度測定の非培養な検査法を用いて、5 つの施設との丁寧な対話により、汚染を特定したり、管理を向上することが出来た。2：LAMP（Loop-mediated isothermal amplification）法の遺伝子検査は、培養検査法と概ね一致することを改めて確認した。

ウ. 保健所、衛生部局による監視指導の実態把握と連携

1:保健所の職員を対象にアンケート調査を行い、公衆浴場でのレジオネラ症対応、監視指導の実態が明らかになった。訪問の事前調整を行っているにも関わらず、施設側の担当者が不在で監視項目を十分に確認できないといった困難が見出された。2:入浴施設の衛生管理の手引きの見直しとチェックシートの作成等が行われた。

[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)]

(4)蛍光抗体法を用いた消化管原虫類の実践的検査法の普及

消化管寄生原虫症であるジアルジア症及びクリプトスポリジウム症は5類感染症で感染症発生動向調査の結果に基づいた対策が求められる。その基盤となる簡便・確実な実践的検査法として、蛍光抗体染色法の有用性を令和4-5年度の2年間、のべ全国23地研と協力して評価し、迅速・簡便で即応性のある実践的検査法としての実用性があることを明らかにした。地研での導入を推進し、今後求められる地研の原虫検査機能の強化に結び付けることが重要である。また本法の病院等の一般検査室への導入も今後の重要な課題と考え、NCGMと共同で迅速診断法としての同法の有用性を調査している。

[八木田健司、地方衛生研究所、渡辺恒二(国立国際医療研究センター)]

2. 蠕虫症診断法・検出法の開発

(1)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、山崎浩]

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

トキソプラズマは非常にクローナルな生物であり、世界中で16の遺伝型(ハプロタイプ)の存在が知られており、またハプロタイプと地理的分布や病原性が非常に相関していることも報告されている。我々は最近、日本のトキソプラズマは世界の他の地域とは異なる独自の進化を遂げていることを見出してきた。そこで日本由来トキソプラズマを多数分離して全ゲノム配列を決定、さらに病原性を調べることにより、日本におけるトキソプラズマの特異性の調査を試みている。昨年度までに引き続き、日本のトキソプラズマ原虫株の分離を進めている。分離株は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の比較を試み、さらにマウスに対する病原性を確認する。これらの解析により、日本におけるトキソプラズマの独自進化の過程を明らかにしていく。

[川原史也、松崎素道、永宗喜三郎]

(2)日本におけるトリコモナスのメトロニダゾール耐性の疫学調査

嫌気性の原虫トリコモナスによる性感染症は、WHOの推定では毎年2億人以上が世界で感染しており、海外ではメトロニダゾール(MTZ)耐性原虫が問題となっている。わが国では感染症法に基づく届出基準に含まれていないため、国内の流行状況は不明であるが、今日でもトリコモナス膣炎は典型的な性感染症である。国内におけるMTZ耐性原虫の流行を明らかにするために、過去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した結果では、陽性率は4.2%となった。今回は、感染症科と性感染症科を受診する患者を対象に調査を開始した。また、大量の患者検体を迅速に診断するための検査系を樹立した。全自動抽出器QIAcube connect

で DNA 精製を行い、リアルタイム PCR の反応条件を至適化した。

[中野由美子、梅木優子、下川周子、久枝一、小林正規、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。コントロールを目的にベイト散布トライアルを開始した 2023 年度の陽性率は 0.3%であった。

[森嶋康之、杉山広、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、コアエリアから移入してきた宿主動物から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る。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、両エリアの終宿主動物の生息調査結果に基づいて選定した散布地点を設け、駆虫薬入りベイト剤の散布を実施し、年 4 回の定期モニタリングにより散布効果を評価した。

[森嶋康之、杉山広、塚田英晴（麻布大学）]

III. 分類・同定・臨床

1. 国内の Microsporidia 感染症に関する研究

微胞子虫症 Microsporidiosis は細胞内寄生性真核生物である microsporidia による新興感染症であり、脳炎、角膜炎、消化器疾患等の原因となる、国内ではその感染実態が不明であったが、本研究において下痢症の原因となる *Encephalitozoon* 、*Enterocytozoon* に加え、 *Anncaliia* 、*Vittaforma* による角膜感染、また *Anncaliia* による感染性筋炎例があることが判明した。さらに従来知られていなかったこととして、魚類等を宿主とする microsporidia の複数種が国内の下痢症例より 20％弱の割合で検出されることが分かった。それらの宿主として生食用魚類が含まれることから、生鮮魚介類の生食による健康被害の可能性を調べる必要があると考えられた。

[八木田健司]

2. 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 12 ヶ月後に、残りの 1 クローンも 18 ヶ月後に病原性が低下し、肝膿瘍形成能を失った。3ヶ月毎に RNAseq 解析を行ったところ、過去の報告では得られていない遺伝子群の減少が確認され、特に脂質代謝に関係する遺伝子発現に変化を見出した。よって、赤痢アメーバの病原性は複数の機構で制御されていることが考えられた

[中野由美子、泉山信司、小林正規、梅木優子、柳川泰昭（国立国際医療研究センター）、川島亮、渡辺恒二]

3. 国内で分離した *Entamoeba dispar* の病原性に関する解析

赤痢アメーバの近縁種である *Entamoeba dispar* は形態的には赤痢アメーバ *E. histolytica* と判別することができない。*E. dispar* は欧米とアフリカに主に流行しており、日本国内では専ら *E. histolytica* が流行している。今回、渡航歴の無い日本人の糞便から *E. dispar* の臨床単離株を樹立することに成功した。過去の文献では、*E. dispar* は細菌共棲培地を使用しないと培養維持することが困難であったため、動物モデルや *in vitro* 実験での評価が殆ど行われて来なかった。そこで、樹立した *E. dispar* 株をマウスの盲腸に接種し、定着効率を観察した。感染マウスの盲腸組織を PAS 染色することにより、*E. dispar* 感染は盲腸粘膜組織の肥大化を誘導しないが、最長で 3 週間盲腸に定着することが観察された。よって、*E. dispar* のマウスにおける無症侯感染を示すことができた。

[中野由美子、小林正規、梅木優子、中曽根英子、川島亮（国立国際医療研究センター）、渡辺恒二（国立国際医療研究センター）、津久井久美子]

IV. 生理・生化学・分子生物学

1. 原虫症の病原機構・生物学にかかる研究

(1)トキソプラズマの病原機構・生物学・代謝学にかかる研究

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 6 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ふたつ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、原虫の生存に必須である可能性が強く示唆された。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。現在特定の条件下で遺伝子産物が分解される Auxin inducible degron (AID) を用いた 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]

(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. 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 RacM の性状解析

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 Rho 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を特異的に負に制御する RacM を同定した。RacM の遺伝子発現抑制株では直進運動が低下したことから細胞運動制御にも関与すると考えられた。マクロピノソームの酸性化と RacM の動員は食胞閉鎖後に起こることから、マクロピノソームの成熟過程に関与することが示唆された。遺伝子発現抑制株のトランスクリプトーム解析から細胞骨格制御分子の発現亢進は顕著ではなく、シグナル伝達への関与が示唆された。インタラクトーム解析から RhoGEF や、リボソームやプロテアソームに関与するタンパク質群が同定された。RhoGEF による活性化を受け、マクロピノソーム上でアメーバの栄養状態をなんらかの方法でモニターしながらマクロピノサイトーシスに対し特異的な抑制シグナルを送ると考えられた。

[下山真怜(東京大学)、野崎智義(東京大学)、津久井久美子]

イ. 赤痢アメーバゲノム編集技術開発に向けた取り組み

赤痢アメーバ原虫ゲノム編集技術開発に向け、エレクトロポレーションによる ribonuclear protein (RNP)導入方法開発、Cas9 発現プラスミドの導入と安定発現株取得を目指した。FITC dextran を用い、エレクトロポレーション条件を検討し、約 30%のアメーバが緑色蛍光を発する条件を決定した。Cas9-GFP を用いてさらに検討を行った。しかし、導入効率は相同であるが Cas9-GFP は細胞質の小胞に存在し、核局在が観察されるアメーバはわずかであった。さらなる改善の余地がある。Cas9 発現プラスミドについて、destabilization domain (DD)を融合し、trimethoprim (TMP)添加依存的にタンパク質の安定発現が誘導される Cas9 発現プラスミドを用い、遺伝子導入株の樹立と TMP による発現誘導を行った。TMP 依存的な Cas9 の発現が観察された。今後核局在を検討し、効率的に核へ輸送される Cas9 の開発を行う。

[津久井久美子、柴田久美子(東京大学)、Huda Amilina(東京大学)]

ウ. 赤痢アメーバ類縁種、*Entamoeba dispar* のゲノム解析

Entamoeba dispar は非病原性の赤痢アメーバ(*Entamoeba histolytica*)類縁種である。比較ゲノム解析から、病原性と非病原性を分ける分子機構の解明が期待される。日本で初めて分離、樹立された *E. dispar* 株(NA442)について、ゲノム DNA を抽出し、PacBio Revio (HiFi)により解析を行った。2Gb の解析から、コンティグ数 130, 総リード長 21.55Mbp, シークエンス深度 x16.57 のゲノム情報を得た。現在 AmoebaDB で公開されている *E.dispar* SAW860 株のゲノムはサンガー法により解析され、コンティグ数 3312、総リード長 22.96Mbp、シークエンス深度 x4.32 と、今回の解析は大きく解析精度が上昇した。しかし確実な解析のためには深度を上げる必要があり、再度サンプルを作成、情報量を上げたゲノムシークエンスを行う。

[津久井久美子、菅谷哲郎(東京大学)、泉山信司、小林正規、中野由美子、川島亮(国立国際医療研究センター)、柴田久美子(東京大学)]

エ. 薬剤耐性赤痢アメーバの迅速単離法の開発

これまで薬剤耐性研究のためのツールとして、DNA 複製酵素の校正機能(error-prone)に変異を導入することにより、赤

痢アメーバのミューテーター化に成功している。この赤痢アメーバのミューテーターの全ゲノム解析を行い置換の種類を計測したところ、プリン塩基・ピリミジン塩基間の置換である transition 変異は殆ど検出されず、プリン塩基→ピリミジン塩基あるいはピリミジン塩基→プリン塩基の変異である transversion 変異が検出され、変異の導入効率に隔たりが見られた。より効率的にミューテーターに変異を蓄積させるために、DNA 複製酵素の正確性 (fidelity) を担うアミノ酸にも変異を導入した三重変異 DNA 複製酵素を赤痢アメーバ内で発現させた。三重変異株に transition 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、ゲノムの変異率 mutation rate は二重変異 DNA 複製酵素を発現した時よりも3倍上昇した。よって、三重変異株 DNA 複製酵素発現のミューテーターは野生株に比べて変異率が 150 倍上昇していた。三重変異株のミューテーターから野生株に比べて5倍の選択指数を示すウルソール酸耐性クローンを得ることができた。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クローン株の単離と全ゲノム解析を行った。赤痢アメーバのゲノムが 4N であることを考慮し、Hiseq リードの20%以上の塩基置換を一塩基置換 SNPs と定義した。その結果、ウルソール酸耐性変異を *Entamoeba* 属に保存した5遺伝子5座位に絞り込むことに成功した。

[中野由美子、泉山信司、中曽根英子、平井誠(順天堂大)、Sandipan Ganguly (インド NICED)、野崎智義(東京大学)]

オ. 新規糸状菌代謝産物 ovalicin の赤痢アメーバにおける標的の探索

将来的なアメーバ赤痢新薬の開発のために約7,000 種の微生物培養液から、ヒト細胞に対する毒性が低く、かつ強力な殺赤痢アメーバ活性を示すものを探した結果、糸状菌の代謝産物ovalicin とfumagillinを見出した。また、赤痢アメーバ内でのfumaillinの標的遺伝子を同定するために、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。さらに、出芽酵母のプロテアーゼ欠損株を用いた発現系でEhMetAP2タンパク質を精製し、Fumagillin酵素活性系を作成した。その結果、fumagillinのEhMetAP2の阻害は非可逆的であり、阻害定数*Ki*は60nMであることが示された。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。

[渡辺菜月(東京大学)、中野由美子、栗澤尚瑛(慶應大学)末永聖武、中野賢太郎(筑波大)、野崎智義(東京大学)]

(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二次元あるいは三次元での解析を展開している。これまでの条件検討から、感染肝細胞を用いて肝内型原虫の核、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オルガネラの観察を実施した。その結果、各オルガネラの詳細を観察することができ、その三次元構造解析に成功し、分配様式など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、異なる発育期での構造解析なども検討する。

[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. 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* 感染蚊の調整と、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も成功した。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により、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製にも成功した。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、非常に良好な結果が得られた。特に、*ex vivo* によるライブイメージングに関しては、*P. cynomolgi* 感染後、マラリア治療を行い、休眠期からの再活性化条件でのイメージングも行っており、良好な結果が得られている。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]

ウ．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への遺伝子導入が容易であり、全発育期での解析も比較的容易に行う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、マラリア原虫のゲノム上に存在するヒストン H3 およびバリアントである H3.3 の遺伝子欠損株の作製を行い、H3.3 は原虫のザイゴート形成とオーシスト形成に非常に重要な役割を担うことが明らかとなった。また *h3.3* 欠損原虫株を用いたトランスクリプトーム解析から、H3.3 は雌のガメトサイトにおける雄特異的遺伝子の発現抑制に関与することも明らかとなった。今後、これらのヒストン H3 および H3.3 の制御機構の詳細な解析、その分子メカニズムを明らかにすることで、マラリア原虫の発育期特異的な分子基盤の解明を試みる。

[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]

エ．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。これまでの共同研究から、コモンマーモセットを用いた感染実験に成功し、体温の変動や活動に与える影響をテレメトリーシステムにより観察することができ、また既存のマラリア治療薬を用いた治療モデルも検証できた。また異なる新世界ザルであるリスザルを用いて、ヒトマラリア原虫を用いた感染実験にも成功し、感染原虫の増加をモニターすることができ、こちらも既存のマラリア薬を用いた治療効果も検証できた。今後、これらの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 EHUB）、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]

オ．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。独自に調整した化合物ライブラリーを用いて、抗原虫効果をスクリーニングし、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 *in vivo* での重症化を軽減できる可能性が見出され、重症化阻害薬としての効果が期待された。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。現在、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）、長崎幸夫（筑波大）、久枝一]

カ. ヒト感染サルマラリアを対象とした原虫の休眠・不顕性感染の分子基盤の解明

マラリアなどの感染症の制圧には、病態を示す感染患者や病原体の解析だけでなく、無症状だが病原体を保持する不顕性キャリアの解析、病原体を媒介するベクターの解析など、感染流行地域における「病原体・感染経路・感染宿主」の包括的な解析が必要となる。特に、感染宿主がヒトに限らない人獣共通感染症は、宿主移行のタイミングで爆発的な感染能力の獲得や重症化リスクを増加させる可能性があり、薬剤耐性を生じる要因にもなり得るため、特に注意が必要な感染症に位置づけられる。そこで本研究では、タイ NPRCT-CU（チュラロンコン大学霊長類研究センター）の Malaivijitnond 博士とのMOU の締結に基づく共同研究を発展継続させ、タイのサルマラリア高度流行地から得られるサンプルを用いた詳細な解析を実施している。これまでの共同研究から、ヒト感染性が報告されているサルマラリア原虫種を高頻度に保有するサル集団を、タイの複数の地域において検出している。これらの地域にて原虫を保有するサル集団は、全ゲノム解析から遺伝的バックグラウンドが大きく異なることが示されており、また保有するサルマラリア原虫の種構成も異なる結果を得ている。本調査の一部は、最近論文として報告したが、詳細な調査は現在も進行中であり、背景となるマラリア原虫種の全ゲノム解析、宿主サルとの相互作用、それらマラリア原虫保有サルのリザーバー化の有無など、詳細な分子基盤は全く明らかとなっていない。今後、これらの調査と研究を継続発展させ、マラリア原虫の休眠・不顕性感染の分子メカニズムを明らかにすることで、マラリアの病態化や新規ワクチン開発に付与する分子基盤の解明を試みる。

[案浦健、荒木球沙、関澤秀斗、吉村比呂、中村晶、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 EHUB）、水上修作（長大熱研）、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。昨年度までウガンダで得たマラリア患者サンプル中のバイオマーカー検索を HQ-PLEX 法にて遂行した。今年度は同上の臨床検体を用いて TMT プロテオーム法により網羅的に発現変動するタンパク質の比較解析を行った。健常者に比べマラリア患者(軽症、重症非脳マラリア、脳マラリア)で発現が増加、減少するタンパク質を複数類同定した。また脳マラリアだけで発現増加、減少するタンパク質も見出している。本タンパク質は、マラリア治療後には健常者の発現量に近い値を示した。TMT プロテオーム法では、多検体解析が現実的でないため、今後同定されたタンパク質に関して ELISA 法により多検体解析を行いバイオマーカーになり得るか検討する。

[今井孝、Alex Olia、下川周子、伊藤薫平、佐世美帆、Pipithkul Supisara、久枝一]

(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。さらに、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った。脳マラリアの成因に感染赤血球が血管内皮に結合が必須であるので、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。血管内皮細胞をグリコシダーゼで処理する、あるいはヘパラン硫酸を加えることで、MPO 存在下の感染赤血球の血管内皮への結合が減少したことから、血管内皮細胞上の糖鎖が重要であることがわかった。以上のように、MPO が糖鎖への結合を介し感染赤血球の血管内皮へ結合させるという、脳マラリアの新規発症機序を明らかにした。

[伊藤薫平、今井孝、案浦健、久枝一]

2. マラリア病態を悪化させる環境因子

食品などに含まれるアクリルアミドの大量摂取が臓器機能不全を引き起こすことは既知であるが、本分子の暴露が感染病態に与える影響は未解明であった。本研究では、C57BL/6 マウスにアクリルアミドを 4 週間または 6 週間にわたり投与し、マウスマラリア原虫 PbNK65 感染後の虫血症および生存率を観察した。4 週間投与群では対照群と比べ生存率に有意差は見られなかったが、6 週間投与群では感染病態が悪化し、生存期間の短縮が確認された。MRI および病理組織学的解析により、6 週間曝露されたマウスでは髄膜炎や肺水腫による急性呼吸窮迫症候群が発症しており、これが感染病態の悪化要因であることが示唆された。これらの結果は、長期間にわたるアクリルアミド曝露が感染病態に悪影響を与える可能性を示唆する。

[Ngo-Thanh Ha（群馬大、ベトナム国立熱帯病院)、Trang Dam Thuy(群馬大)、鈴江一友(群馬大)、横尾英明(群馬大)、礒田浩二(群馬大)、下川周子、久枝一、今井孝]

3. 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(T1D)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 が産生する酢酸と CD8Treg 上の GPR43 を介して増殖していることを明らかにした。

今年度は、CD8Treg の T1D 抑制機能についての検討を開始した。マウスの脾臓から CD8Treg と非 CD8Treg を回収し、RNA-seq を行うと、CD8Treg においていくつかの遺伝子が高発現していることを見出した。現在は、その中のどの遺伝子が CD8Treg の機能に効果的なのかを詳細に解析中である。

[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。さらに、腸内細菌の SLE 抑制への関与はないこと、感染マウスの CD4+Treg の防御的役割が示唆された。感染マウスの CD4+Treg の機能を、非感染マウスの CD4+Treg とのトランスクリプトームを比較することで解析している。また、試験管内での増殖抑制実験も行っている。

[Olia Alex、下川周子、今井孝、伊藤薫平、久枝一]

4. 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* をマウスに経口投与して、実際に IgE が増加することを確認した。その際、IgE を分泌する形質細胞の増加だけでなく、その前駆細胞であるプラズマブラスト細胞から形質細胞への分化を誘導する pDC の増加、さらに、pDC からの IL-6 や IL-αの産生が亢進していることを明らかにした。これらの結果から、なんらかの物質によって *Lactobacillus* が増加することがアニサキスアレルギーの発症に重要であることが示唆された。現在、*Lactobacillus* を増加させるアニサキス由来の物質を同定中である。

[下川周子、杉山広、久枝一]

レファレンス業務

I. 衛生微生物技術協議会・レファレンスセンター会議

第 44 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 5 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 6 例、アメーバ赤痢等消化管寄生原虫症 23 例、アメーバ性脳炎 3 例、その他 2 例(ミクロスポリジア筋炎および皮膚アカントアメーバ症)であった。また行政検査は 3 件(消化管原虫類)であった。

[八木田健司、泉山信司、津久井久美子、永宗喜三郎]

輸入感染症として、マラリアについては 4 箇所の地方衛生研究所に陽性コントロールを配布した。3 件のマラリア検査依頼、1 件の行政検査、1 件の病院を対象としたマラリア検査指導に対応した。また、皮膚リーシュマニア症とライム病の診断の相談を行った。

[案浦健、荒木球沙、中野由美子]

III. 蠕虫類のレファレンス活動

令和 5 年度には計 20 件の寄生虫症依頼検査があり、うち 14 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 8 件のうち、マンソン弧虫症 2 件・トキソカラ症 1 件が陽性と判定された。

[森嶋康之、杉山広、山﨑浩、下川周子]

(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 12 件あり、遺伝子の塩基配列解析結果、形態学的・組織学的観察に基づいて種の同定を行った。その結果 11 件が寄生虫で、条虫:*Dibothriocephalus nihonkaiensis*(3)、*Taenia saginata*(2)、*Diphyllobothrium balaenopterae*・*Mesocestoides vogae*・*Spirometra mansoni*(各 1)、線虫:*Ascaris lumbricoides*・*Thelazia callipaeda*・*Trichinella* T9(各 1)であった。

[森嶋康之、杉山広、山﨑浩、下川周子]

研修業務・審議会など

「令和 5 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 5 年 5 月．
[八木田健司、泉山信司]

「令和 5 年度食肉衛生検査研修」国立保健医療科学院．令和 5 年 6 月．
[永宗喜三郎]

「令和 5 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 6 年 2 月．
[泉山信司]

「令和 5 年度短期研修 新興再興感染症技術研修/環境中のアメーバとレジオネラ感染」国立感染症研究所戸山庁舎オンライン．令和 5 年 10 月．
[八木田健司]

「令和 5 年度レジオネラ属菌検査研修会」静岡県．令和 5 年 12 月．
[泉山信司]

「令和 5 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 5 年 9 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) 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.

2) Murata R, Kodo Y, Maeno A, Suzuki J, Mori K, Sadamasu K, Kawahara F, Nagamune K. Detection of *Toxoplasma gondii* and *Sarcocystis* sp. in the meat of common minke whale (*Balaenoptera acutorostrata*): A case of suspected food poisoning in Japan. ***Parasitol. Int.*** (2024) 99, 102832.

3) Mori Y, Nagai Y, Sato D, Toyoda M, Kameyama Y, Tanimura K, Izumiyama S. Effects of Monochloramine and Free Chlorine Disinfection on Alkaline Hot Spring Water as Shows by Inactivation Experiments with *Mycobacterium phlei*, *Bacillus subtills*, and *Escherichia coli*. ***J. Hot Spring Sci***. (2023) 73, 46-55.

4) Kawashima A, Yanagawa Y, Shimogawara R, Yagita K, Gatanaga H, Watanabe K. Amebiasis as a sexually transmitted infection: A re-emerging health problem in developed countries. ***Glob Health Med.*** (2023) Dec, 31, 5(6), 319-327.

5) Hase R, Mito H, Yano Y, Morishima Y, Hasegawa Y. Tapeworm (*Diphyllobothrium nihonkaisense*) detected by abdominal ultrasohography. ***Braz J Infect Dis.*** (2023) 27, 102773.

6) Murakami M, Tokiwa T, Sugiyama H, Shiroyama M, Morishima Y, Watanabe S, Sasamori T, Kondo M, Mano T &, Tsuruga H. *Trichinella* T9 in wild bears in Japan: Prevalence, species/genotype identificaiton, and public health implications. ***Int J Parasitol Parasites Wildl.*** (2023) 21, 264-268.

7) Yamasaki H, Sugiyama H, Morishima Y, Kobayashi H. Description of *Spirometra asiana* sp. Nov. (Cestoda: Diphyllobothriidae) found in wild boars and hound dogs in Japan. ***Parasitol Int.*** (2023) Aug 31, 98, 102798.

8) Sadaow L, Boonroumkaew P, Rodpai R, Janwan P,

Sanpool O, Thanchomnang T, Morishima Y, Sato MO, Sako Y, Kobayashi K, Iwai M, Maleewong W, Yamasaki H, Intapan PM. Development and evaluation of an immunochromatography-based point-of-care test kit for a rapid diagnosis of human cysticercosis. ***Food Waterborne Parasitol.*** (2023) Oct 9, 33, e00211.

9) Tsukada H, Yagi K, Morishima Y. Food habits of feral dogs and red foxes in a new endemic area of *Echinococcus multilocularis*. ***Mammal Study.*** (2024) 49, 69-75.

10) Yamasaki H, Sugiyama H, Morishima Y & Sako Y. Molecular identification of *Spirometra* infections in companion animals and wildlife in Japan. ***J Vet Med Sci.*** (2024) 86,409-412.

11) Horiuchi Y, Nakamura A, Imai T, Murakami T. Infection of tumor cells with Salmonella typhimurium mimics immunogenic cell death and elicits tumor-specific immune responses. PNAS Nexus. (2024) Jan 2, 3(1), pgad484.

12) 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 Regions*** (2023) 7C, 130-135.

13) 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.

14) Sardar SK, Ghosal A, Haldar T, Maruf MM, Das K, Saito-Nakano Y, Kobayashi K, Dutta S, Nozaki T, Ganguly S. Prevalence and molecular characterization of *Entamoeba moshkovskii* in diarrheal patients from Eastern India. ***PLOS Neglected Trop D.*** (2023) 17(5), e0011287. Highlighted in **Nature India** *doi:* https://doi.org/10.1038/d44151-023-00077-1.

15) Sarkar R, Sardar SK, Ghosal A, Das K, Saito-Nakano Y, Dutta S, Nozaki T, Ganguly S. Functional characterization of phospholipase B enzyme from Giardia lamblia. ***Exp Parasitol.*** (2023) 108602.

16) Sardar SK, Ghosal A, Haldar T, Das K, Saito-Nakano Y, Kobayashi S, Dutta S, Nozaki T, Ganguly S. Investigating Genetic Polymorphism in *E. histolytica* Isolates with Distinct Clinical Phenotypes. ***Parasitol Res***. (2023) Nov 122(11), 2525-2537.

17) Ghosal A, Sardar SK, Haldar T, Maruf M, Saito-Nakano Y, Dutta S, Nozaki T, Ganguly S. Genotyping and epidemiological distribution of diarrhoea causing isolates of *Giardia duodenalis* in the southeastern part of West Bengal, India. ***Parasitol Rese***. (2023) Nov 122(11), 2567-2584.

18) Watanabe N*, Saito-Nakano Y*, Kurisawa N, Otomo K, Suenaga K, Nakano K, Nozaki T. Fumagillin inhibits growth of the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica* by covalently binding to and selectively inhibiting methionine aminopeptidase 2. ***Antimicrob Agents Ch***. (2023) Oct 24, e0056023. *contributed equally to the study.

19) Suzuki J, Sardar SK, Ghosal A, Yoshida N, Kurai H, Takahashi YA, Saito-Nakano Y, Ganguly S, Kobayashi S. Phylogenetic analyses of *Chilomastix* and *Retortamonas* species using *in vitro* excysted flagellates. ***Brazilian J Vet Parasitol***. (2023) 32(4),

e011923.

20) Araki T, Koyama A, Yoshimura H, Arai A, Kawai S, Sekizawa S, Umeki Y, Saito-Nakano Y, Imai T, Okamoto M, Sato M, Thabthimthong W, Kemthong T, Hisaeda H, Malaivijitnond S, Annoura T *. Ultrasensitive malaria detection system for Anopheles mosquito field surveillance using droplet digital PCR. ***Parasitol Int***. (2024) Mar 26, 101,102891.

21) Tateishi YS, Araki T, Kawai S, Koide S, Umeki Y, Imai T, Saito-Nakano Y, Kikuchi M, Iwama A, Hisaeda H, Coban C, Annoura T *. Histone H3.3 variant plays a critical role on zygote-to-oocyst development in malaria parasites. ***Parasitol Int***. (2024) Jun 100, 102856.

22) Nakamae S, Miyagawa S, Ogawa K, Kamiya M, Taniguchi M, Ono A, Kawaguchi M, Teklemichael AA, Jian JY, Araki T, Katagami Y, Mukai H, Annoura T, Yui K, Hirayama K, Kawakami S, Mizukami S. Induction of liver-resident memory T cells and protection at liver-stage malaria by mRNA-containing lipid nanoparticles. ***Front Immunol***. (2023) Aug 23, 14, 1116299.

2. 原著論文、総説（和文）

1) 岩永史郎, 津久井久美子, 原虫感染症をめぐる最近のトピック―肝臓との関連― 胆肝膵. (2023) 87(3), 247-252.

2) 大田洋平, 岡智, 津村祥子, 川島淳, 増田太郎, 小崎良平, 森康一, 浅野史雄, 牧野洋知, 有泉泰, 清水博之, 森嶋康之, 山岸茂. 巨大肝嚢胞を形成した単包条虫による嚢胞性エキノコックス症の1切除例. 日本消化器外科学会雑誌. (2023) 56, 479-486.

3) 森嶋康之. 寄生虫症に関する我が国の統計. *Clin Parasitol.* (2024) 34, 35-37.

3. 書籍（和文）

1) 矢崎裕規, 新倉保, 猪飼桂, 矢吹彬憲, 永宗喜三郎, 松崎素道, 白鳥峻志, 島野智之, 小林富美惠 編. 原生生物学事典. 朝倉書店. (2023)

2) 永宗喜三郎. “原生生物とは”矢崎裕規, 新倉保, 猪飼桂, 矢吹彬憲, 永宗喜三郎, 松崎素道, 白鳥峻志, 島野智之, 小林富美惠 編. 原生生物学事典. 朝倉書店. (2023) 2-8.

3) 永宗喜三郎, 矢吹彬憲. “原生生物の細胞構造” 矢崎裕規, 新倉保, 猪飼桂, 矢吹彬憲, 永宗喜三郎, 松崎素道, 白鳥峻志, 島野智之, 小林富美惠 編. 原生生物学事典. 朝倉書店. (2023) 9-12.

4) 永宗喜三郎. “大進化” 矢崎裕規, 新倉保, 猪飼桂, 矢吹彬憲, 永宗喜三郎, 松崎素道, 白鳥峻志, 島野智之, 小林富美惠 編. 原生生物学事典. 朝倉書店. (2023) 16-19.

5) 永宗喜三郎. “共生と原生生物” 矢崎裕規, 新倉保, 猪飼桂, 矢吹彬憲, 永宗喜三郎, 松崎素道, 白鳥峻志, 島野智之, 小林富美惠 編. 原生生物学事典. 朝倉書店. (2023) 20-22.

6) 永宗喜三郎. “原生生物の生態学” 矢崎裕規, 新倉保, 猪飼桂, 矢吹彬憲, 永宗喜三郎, 松崎素道, 白鳥峻志, 島野智之, 小林富美惠 編. 原生生物学事典. 朝倉書店. (2023) 23-24.

7) 永宗喜三郎. “モデル生物としての原生生物” 矢崎裕規, 新倉保, 猪飼桂, 矢吹彬憲, 永宗喜三郎, 松崎素道, 白鳥峻志, 島野智之, 小林富美惠 編. 原生生物学事典. 朝倉書店. (2023) 25-27.

8) 松崎素道, 新倉 保, 永宗喜三郎, Kevin Wakeman, 中山卓郎. “アピコンプレクサ” 矢崎裕規, 新倉保, 猪飼桂, 矢吹彬憲, 永宗喜三郎, 松崎素道, 白鳥峻志, 島野智之, 小林富美惠 編. 原生生物学事典. 朝倉書店. (2023) 131-145.

9) 永宗喜三郎. “生活環” 矢崎裕規, 新倉保, 猪飼桂, 矢吹彬憲, 永宗喜三郎, 松崎素道, 白鳥峻志, 島野智之, 小林富美惠 編. 原生生物学事典. 朝倉書店. (2023) 192-195.

10) 永宗喜三郎, 矢吹彬憲. “細胞分裂” 矢崎裕規, 新倉保, 猪飼桂, 矢吹彬憲, 永宗喜三郎, 松崎素道, 白鳥峻志, 島野智之, 小林富美惠 編. 原生生物学事典. 朝倉書店. (2023) 196-199.

11) 永宗喜三郎. “寄生関連装置” 矢崎裕規, 新倉保, 猪飼桂, 矢吹彬憲, 永宗喜三郎, 松崎素道, 白鳥峻志, 島野智之, 小林富美惠 編. 原生生物学事典. 朝倉書店. (2023) 220-223.

12) 永宗喜三郎, 新倉保. “寄生について” 矢崎裕規, 新倉保, 猪飼桂, 矢吹彬憲, 永宗喜三郎, 松崎素道, 白鳥峻志, 島野智之, 小林富美惠 編. 原生生物学事典. 朝倉書店. (2023) 268-275.

13) 新倉保, 永宗喜三郎. “ヒト感染症” 矢崎裕規, 新倉保, 猪飼桂, 矢吹彬憲, 永宗喜三郎, 松崎素道, 白鳥峻志, 島野智之, 小林富美惠 編. 原生生物学事典. 朝倉書店. (2023) 362-369.

14) 島野智之, 永宗喜三郎, 梁瀬隆二. “顕微鏡観察” 矢崎裕規, 新倉保, 猪飼桂, 矢吹彬憲, 永宗喜三郎, 松崎素道, 白鳥峻志, 島野智之, 小林富美惠 編. 原生生物学事典. 朝倉書店. (2023) 380-383.

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Shimokawa C (invited speaker). CD8+ regulatory T cells are critical in the prevention of autoimmune-mediated diabetes, International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim 2023. Metro Manila, Philippines, March 7-10, 2023.

2) 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. ICIS 2023. Athens, Greece. October 15-18, 2023.

3) Shimokawa C, Hisaeda H. Anisakis-specific IgE prooductions is associated with gastric bacteria, 18th International Congress of Immunology 2023. Cape Town, Sounth Africa. November 27- December 2, 2023.

4) Matsuzaki M, Kawahara F, Fukumoto J, Nagamune K. Genetic diversity of Japanese *Toxoplasma* population based on genome-wide SNP analysis. ECOP-ISOP joint congress 2023. Vienna, Austria. July 2023.

5) Kura F, Amemura-Maekawa J, Izumiyama S. Sources of infection and settings in outbreaks of legionellosis --- Japan, 2018-2022. The 7th ESGLI meeting (ESCMID Study Group for Legionella Infections). Crete, Greece. October 2023.

6) Saito-Nakano Y, Izumiyama S, Hirai M, Kawano-Sugaya T, Jeelani G, Sardar S, Ganguly S, Nozaki T. Rapid identification of miltefosine-resistant loci using the *Entamoeba histolytica* mutator strain. International seminar on amebiasis 2023. Merida Yucatan, Mexico. October 2023.

7) Nakada-Tsukui K, Nozaki T. Establishment of imaging-based live-dead assay system in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica.* The 20th Taiwan- Japan Symposium. Taipei. August 2023.

8) Shimoyama M, Nakada-Tsukui K, Nozaki T. A Rho small GTPase EhRacM is involved in vesicular trafficking and negatively regulates macropinocytosis in *Entamoeba histolytica*. XXXIV Molecular Parasitology Meeting, Massachusetts, USA. September 2023.

9) Shimoyama M, Nozaki T, Nakada-Tsukui K. Rho

uniquely regulates endocytic pathways in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. XX International Seminar on Amebiasis "Entamoeba, the intestinal ecosystem, and infection". Merida, Mexico. October 2023.

10) Shimoyama M, Nozaki T, Nakada-Tsukui K. Rho small GTPases regulate motility and endocytic pathways in isotype-specific fashion in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP), U.S -Japan Parasitic Diseases Joint Panel Meeting. Tokyo, Japan. 2024.

11) Saito-Nakano Y, Izumiyama S, Hirai M, Kawano-Sugaya T, Jeelani G, K Sardar SK, Ganguly S, Nozaki T. Rapid identification of miltefosine-resistant loci using the *Entamoeba histolytica* mutator strain. XX International Seminar on Amebiasis. Mexico, Merida. October 24-28, 2023. Invited speaker.

12) Peng R, Han J, Santos HJ, Watanabe N, Nakada-Tsukui K, Saito-Nakano Y, Nozaki T. Functional characterization of lysine and glutamic acid rich protein and tetraspanins on the human colon 3D crypts and animal models. XX International Seminar on Amebiasis. Mexico, Merida. October 24-28, 2023.

13) Araki T, Kawai S, Umeki Y, Kobayashi H, Tateishi Y, Saito-Nakano Y, Okamoto M, Yasutomi Y, Hisaeda H, Annoura T. Transgenic Plasmodium cynomolgi reporter line expressing GFP-Luciferase to track liver-stage growth and dormancy. BioMalPar XIX: biology and pathology of the malaria parasite, Heidelberge, Germany. May 2023.

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) 今井孝.“宿主のストレス応答とマラリア病態”第 96 回日本生化学会大会シンポジウム. 2023 年 11 月. 福岡市.

2) Ngo-Thanh Ha, Trang Dam Thuy, 鈴江一友, 横尾英明, 礒田浩二, 下川周子, 久枝一, 今井孝.“アクリルアミドの長期間曝露は、マウスマラリアモデルにおいて脳と肺の病態を悪化させる。”第 93 回日本寄生虫学会大会. 2024 年 3 月. 東京都 文京区.

3) 永宗喜三郎. “Analysis of the highjacking-mechanism of host cell function by parasitic protist *Toxoplasma gondii*”第 45 回日本比較生理生化学会. 2023 年 12 月. 大阪府 豊中市.

4) 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 29 回分子寄生虫学ワークショップ・第 19 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会. 2023 年 8 月. 長崎市.

5) 川原史也, 山元佳, 兼重昌夫, 松崎素道, 丸山治彦, 永宗喜三郎.“日本の先天性トキソプラズマ症患者由来原虫の分離と解析”日本原生生物学会・日本寄生虫学会東日本支部・日本衛生動物学会東日本支部 3 学会合同大会(PPEZ2023). 2023 年 10 月, 東京都.

6) 永宗喜三郎, 福本隼平, 川原史也, 松崎素道.“トキソプラズマにおける第 3 の宿主オルガネラリクルート因子の同定と解析”日本共生生物学会第 7 回大会. 2023 年 11 月. 京都府 京都市.

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 32 回年次研究講演会. 2023 年 6 月. 東京都 八王子市.

8) 田栗利紹, 蔡国喜, 加藤定男, 中西典子, 平塚貴大, 井上浩章, 縣邦雄, 新道欣也, 鳥井良太, 齋藤利明, 木村哲也, 小森正人, 小田康雅, 下田貴宗, 泉山信司.“フローサイトメトリー法等の非培養

検査法を利用した入浴施設の衛生管理の推進方法”日本防菌防黴学会第 50 回年次大会. 2023 年 8 月. 大阪府.

9) 森康則, 永井佑樹, 佐藤大輝, 豊田真由美, 亀山有貴, 谷本健吾, 小林章人, 吉村英基, 泉山信司. “高アルカリ温泉水中のモノクロラミンと遊離塩素による *Mycobacterium phlei* と枯草菌・大腸菌の消毒効果の比較” 日本温泉科学会第 76 回大会. 2023 年 9 月. 山口県.

10) 小森正人, 住谷敬太, 泉山信司, 田栗利紹. “レジオネラ属菌を指標とした温浴施設循環式ろ過器の電解オゾン水による消毒方法の検討” 第 26 回日本水環境学会シンポジウム. 2023 年 9 月. 大阪府.

11) 泉山信司, 小澤克行. “河川水クリプトスポリジウム等の検査における顕微鏡検査と遺伝子検査の比較” 日本原生生物学会＋日本寄生虫学会東日本支部＋日本衛生動物学会東日本支部 ・3 学会合同大会. 2023 年 10 月. 東京都

12) 泉山信司, 北沢和, 藤瀬大輝, 井上亘. “クリプトスポリジウム・ジアルジアの下水疫学” 第 23 回環境技術学会年次大会. 2023 年 10 月. 滋賀県.

13) 上松聖典, モハメド ヤッセルヘルミー, 草野真央, 井上大輔, 原田康平, 唐迪雅, 八木田健司, 北岡隆. “Microsporidia 角結膜炎の集団発生” 第 127 回日本眼科学会総会. 令和 5 年 4 月. 東京都.

14) 渡邊菜月, 津久井久美子, 野崎智義. “赤痢アメーバの小胞輸送を制御するレトロマー複合体の機能分化:2 種の Vps35 アイソタイプの機能解析” 75 回日本細胞生物学会大会. 2023 年 6 月. 奈良県 奈良市.

15) 下山真怜, 津久井久美子, 野崎智義. “腸管寄生性原虫赤痢アメーバにおける Rho 低分子量 G タンパク質 EhRacM の機能解析―小胞輸送を介したマクロピノサイトーシスと運動の制御” 第 29 回分子寄生虫学ワークショップ/19 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会. 2023 年 8 月. 長崎県 長崎市.

16) 津久井久美子, 柴田久美子. “寄生性原虫赤痢アメーバ Atg8 化 Atg5 結合タンパク質の検索” 第 5 回「マルチモードオートファジー」班会議・第 15 回 オートファジー研究会. 2023 年 11 月. 新潟県 南魚沼郡.

17) Nakada-Tsukui K, Shimoyama M, Shibata K, Watanabe N, Uesugi Y, Nozaki T. “Molecular basis of target recognition and internalization during phagocytosis and trogocytosis in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*” 第 46 回日本分子生物学会年会. 2023 年 12 月. 兵庫県 神戸市.

18) 津久井久美子, 柴田久美子. “腸管寄生性原虫赤痢アメーバ原虫におけるゲノム編集技術開発” 第 93 回日本寄生虫学会大会. 2024 年 3 月. 東京都 文京区.

19) 森嶋康之. “寄生虫症に関する我が国の統計” 第 34 回日本臨床寄生虫学会大会. 2023 年 6 月. 宮崎県 宮崎市.

20) 森嶋康之. “エキノコックスについて” 令和 5 年度公益社団法人愛知県獣医師会公衆衛生部会学術セミナー. 2023 年 11 月. 愛知県 名古屋市.

21) 下川周子, 竹内直志, 加藤完, 杉山広, 大野博司, 久枝一. “Anisakis-specific IgE production is associated with gastric bacteria” 第 29 回寄生虫学会. 2023 年 3 月. 東京都.

22) 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に向けて～” 第 2 回日本医学会連合 リトリート. 2023 年 3 月. 兵庫県.

23) 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．“我が国における膣トリコモナスの感染実態”第 34 回日本臨床寄生虫学会大会. 2023 年 6 月．宮崎県.

24) 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．“寄生性原虫赤痢アメーバが肝膿瘍形成に必要とするトランスゴルジ輸送”第 75 回日本細胞生物学会大会．シンポジウム：寄生性原虫の細胞生物学から発信する新しい細胞機能研究．2023 年 6 月．奈良県.

25) 大倉優輝，緒方南海子，北将樹，渡辺賢二，吉成浩一，柴田哲男，志津怜太，森美穂子，住井 裕司，中野由美子，野崎智義，恒松雄太．“化学・生物ハイブリッド合成に基づく赤痢アメーバ治療薬創製”第 65 回天然有機化合物討論会. 2023 年 9 月．東京都.

26) Xioxia X Lin，坂本寛和，新倉保，中野由美子，Sichang T Wang，糸山頌理，金子明夏，甲賀かをり，山崎香織，生水 真紀夫，彦坂 健児．“臨床より分離された薬剤耐性膣トリコモナスが形成する嚢子様構造について”日本寄生虫学会東日本支部会 第 82 回支部大会. 2023 年 10 月．東京都.

27) 中野由美子，泉山信司，小林正規，梅木優子，柳川泰昭，川島亮，渡辺 恒二．“赤痢アメーバの肝膿瘍形成に必要な遺伝子の探索”第 93 回日本寄生虫学会大会. 2024 年 3 月．東京都.

28) Xioxia X Lin，坂本寛和，新倉保，中野由美子，Sichang T Wang，糸山頌理，金子明夏，甲賀かをり，山崎香織，生水真紀夫，彦坂健児．“臨床より分離された薬剤耐性膣トリコモナスの嚢子様構造形成と薬剤耐性の獲得について”第 93 回日本寄生虫学会大会. 2024 年 3 月．東京都.

29) 関澤秀斗，荒木球沙，梅木優子，立石祐樹，長谷川早悠里，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マラリア原虫に対する効果とその分子基盤の解明”第 93 回日本寄生虫学会大会． 2024 年 3 月． 東京都.

30) 荒木球沙，川合覚，小林宏尚，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，“サルマラリア原虫への遺伝子導入と *ex vivo* ライブイメージングシステムを用いた肝内型発育期の解析”第 46 回日本分子生物学会年会. 2023 年 12 月．兵庫県 神戸市.

31) 関澤秀斗，荒木球沙，梅木優子，立石祐樹，長谷川早悠里，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マラリア原虫におけるエピジェネティクス制御機構の解明”奄美病害動物研究施設 第 3 棟改築記念シンポジウム． 2023 年 10 月．鹿児島県 奄美市.

32) 吉村比呂，荒木球沙，関澤秀斗，川合覚，岡本宗裕，梅木優子，荒井絢子，中野由美子，久枝一，Suchinda Malaivijitnond，案浦健．“サルマラリア高度流行地域におけるハマダラカの生態疫学調査．奄美病害動物研究施設 第 3 棟改築記念シンポジウム． 2023 年 10 月．鹿児島県 奄美市.

33) 荒木球沙，川合覚，小林宏尚，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．“可視化サルマラリア原虫を用いた肝内型発育期の *ex vivo* ライブイメージング” 第 82 回日本寄生虫学会東日本支部大会． 2023 年 10 月．東京都.

34) 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．“新たなマラリア治療戦略のためのヒストン制御機構の解明” 第 166 回日本獣医学会学術集会. 2023 年 9 月．国内(オンデマンド配信).

35) 吉村比呂，荒木球沙，関澤秀斗，川合覚，岡本宗裕，梅木優子，荒井絢子，中野由美子，久枝一，Suchinda Malaivijitnond，案浦健．“サルマラリア高度流行地域におけるハマダラカの生態疫学調査” 第 29 回分子寄生虫学ワークショップ／第 19 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会．2023 年 8 月．長崎県 長崎市.

36) 案浦健，荒木球沙，川合覚，吉村比呂，関澤秀斗，立石祐樹，梅木優子，中野由美子，岡本宗裕，Suchinda Malaivijitnond，久枝一．“マラリア原虫の休眠・増殖・病態の分子基盤：非ヒト霊長類を用い

たマラリア *in vivo* 疾患モデルと、サルマラリアのフィールド調査”第 29 回分子寄生虫学ワークショップ／第 19 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会. 2023 年 8 月. 長崎県 長崎市.

37) 関澤秀斗, 荒木球沙, 梅木優子, 立石祐樹, 長谷川早悠里, 吉村比呂, 古谷哲也, 中野由美子, 久枝一, 案浦健,“革新的マラリア治療戦略に向けたヒストン制御機構の解明”第 29 回分子寄生虫学ワークショップ／第 19 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会. 2023 年 8 月. 長崎県 長崎市.

38) 立石祐樹, 荒木球沙, 川合覚, 梅木優子, 中野由美子, 久枝一, Coban Cevayir, 案浦健.“マラリア原虫ヒストンバリアント H3.3 の有性生殖期における役割の解明”第 29 回分子寄生虫学ワークショップ／第 19 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会. 2023 年 8 月. 長崎県 長崎市.

39) 案浦健, 中野由美子, 荒木球沙, 梅木優子, 川合覚, 久枝一.“マラリアの原虫種同定において熱帯熱マラリア単独の判定に迷った2症例”第 34 回臨床寄生虫学会大会. 2023 年 6 月. 宮崎県.

40) 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.“ヒストン制御機構に着目した革新的なマラリア治療戦略”日本ケミカルバイオロジー学会 第 17 回年会. 2023 年 5 月. 大阪府.

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 3 名、主任研究官 4 名、研究員 2 名、任期付主任研究官 3 名、任期付研究員 2 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、佐高明子が戸山庁舎で、非常勤職員の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と日置忍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. 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
8. 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
9. ヒトボカウイルスに関する研究

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. HIV-1 潜伏感染に関する研究
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薬剤開発に関する研究
4. 新型コロナワクチンの有効性評価に関する研究
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. エムポックスワクチンの有効性に関する研究
8. RS ウイルスの感染予防に関する研究
9. 中東呼吸器症候群コロナウイルスに対する治療薬開発に関する研究

Ⅳ. 厚生労働省共同利用機器の運用

1. Regulus8220/SU8600 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。2023 年度人体由来検体数は 225 症例であった。その内 101 例について病理学的検索を行った、その結果 SARS-CoV-2 の検索が最も多かったが、ほかに JC ウイルス 7 例、他オズウイルスや M ポックスウイルス、SFTSV 、らい菌、スピロヘータ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、大園誠也、片野晴隆、峰宗太郎、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 を使用してオズ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。2023 年は 50 例の SARS-COV-2 陽性患者の組織、及び、ぬぐい液検体等を解析した。肺ではびまん性肺胞傷害を呈することが基本であり、入院の長期化などにともない、細菌感染など他の合併症を併発し死亡する例がよく見られた。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、免疫不全者におけるウイルスの個体内変異も認められた。 (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 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。さらに蛍光免疫染色によりウイルス局在を詳細に検討したところ、特に合胞体栄養膜細胞において同ウイルスタンパクが局在していることを明らかにした。(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 に関する抗体保有調査

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、2023 年 5 月 8 日に感染症法上の位置付けが 5 類感染症へ変更後も流行動態の把握、新規入院患者や重症者の発生動向、変異株の発生動向などが継続して評価されてきた。その 1 つとして感染症法に基づく積極的疫学調査として検査用検体の残余血液を用いた血清疫学調査も活用されてきた。血清疫学調査は、調査対象集団の人々の血清や血漿を収集し、測定した特定の病原体抗原に対する血液中の抗体を指標とし、感染やワクチン接種による病原体抗原への過去の曝露状況を把握する疫学的調査手法である。COVID-19 の発生動向調査を補完する目的で、感染症法に基づく積極的疫学調査として献血時検査(献血調査)、民間検査機関検査(民間検査調査)および健康診断検査(健診検査)検体の残余血液を用いた血清疫学調査を実施した。

献血検査では、全国の献血センター等で採取された数千名分の血液を約 2 週間で収集することが可能であり、全国規模の血清疫学調査として抗体保有状況の経時的評価に有用である。2022 年 11 月～2024 年 3 月までに 8 回にわたって実施され、全都道府県約 8,000-18,000 検体を収集し、抗体保有割合は第 1-8 回調査でそれぞれ 28.6, 42.0, 42.8, 44.7, 55.8, 56.4, 58.8, 64.5%であった。

民間検査では多くの医療機関における検体検査が民間検査機関へ外部委託されており、これらの検査用検体残余を活用することで、0～80 歳以上までの幅広い年齢層の血液を短期間で収集することが可能である。本方法では、献血調査では得られない 16 歳未満および 70 歳以上の情報を入手することができる。調査は 2022 年 7 月～2024 年 3 月までに 4 回実施され、関西・中部・中四国を中心とした 22 県の診療所からの約 2,000-4,000 検体を収集し、抗体保有割合は第 1-4 回調査でそれぞれ 45.3, 52.3, 55.2, 60.7%と、献血調査より若干低いが、同様のトレンドを描いていた。

健診調査では、労働安全衛生法第 66 条に基づく年 1 回以上の健康診断(事業者健診)にて採取された検査検体の残余を利用した。本方法を用いた調査が成人の抗体保有状況の把握方法の評価を行うため、2023 年 11 月に 1 回実施された。本調査では、30 都府県から約 4,000 検体を収集し、抗体保有割合は 53.0%であった。この結果は、同時期に行われた民間検査調査とほぼ一致していた。

これらの検査用検体の残余血液を用いた COVID-19 の血清疫学調査は大規模かつ頻回に実施可能で、2023 年以降の国内の既感染者数の推移について発生動向調査を補完し、有用な知見を提供した。(宮本翔、鈴木忠樹; 木下諒、米岡大輔、鈴木基[感染症疫学センター])

(4) 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。免疫不全患者で多数の変異が発生することはすでに明らかとなっていたが、免疫不全の要因を詳細に検討したところ、具体的には B 細胞除去療法を実施された患者などを含む、チキサゲビマブ/シルガビマブの適応基準にあたる患者において、特に多数の変異が S 遺伝子を中心に発生することが確認された。(平田雄一郎、片晴隆; 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)

(5) 長期ウイルス排出 COVID-19 患者における鼻咽頭検体中のウイルス量と粘膜抗体量の関連

COVID-19 を発症した免疫不全者 86 症例 446 件の鼻咽頭検体について、粘膜抗体測定に加えてウイルス RNA 定量とウイルス分離試験を完了し、長期ウイルス排出 COVID-19 患者における感染性ウイルス排出と粘膜免疫応答の関連性を評価した。高度免疫不全者と適応を満たさない非高度免疫不全者で分類すると、非高度免疫不全者の感染性ウイルス排出期間は 10 日以内であり、高度免疫不全者では感染性ウイルス排出期間は 12 日から数百日の範囲であることがわかった。さらに、非高度免疫不全者においても高度免疫不全者においても感染性ウイルス排出期間の終了時に抗ウイルス粘膜抗体価が上昇する傾向が観察された。長期ウイルス排出 COVID-19 患者においても感染性ウイルス排出は粘膜抗体と関連して制御される可能性がある。 (宮本翔、齊藤慎二、平田雄一郎、佐高明子、相内章、片野晴隆、菅野隆行、鈴木忠樹; 高橋健一郎[感染症危機管理研究センター])

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 12 症例のうち 5 例で SARS-CoV-2 が検出され、死因への関与が疑われた。その他の 1 例からはインフルエンザウイルスが他の 1 例からは *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(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。当部では、患者の組織検体や血液検体を収集する臨床研究を実施しており、シングルセル RNAseq や空間トランスクリプトームなどにより解析を進めている。 (宮本翔、峰宗太郎、平田雄一郎、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

前年度に高齢フェレットに対する SFTSV の感染実験と組織病変の解析を行ったが、本年度は軽症で耐過するとの報告のある若齢フェレットに対する SFTSV の感染実験を行い、病態と組織病変を高齢フェレットと比較すると共に RNA-seq による遺伝子発現の比較も実施した。高齢個体では SFTSV の増殖が末期まで続くのに対し、若齢個体では感染 5 日後をピークとしてそれ以降は減少に転じることが明らかとなった。また、高齢個体の脾臓では広範な壊死性変化が生じるのに対し、若齢個体では軽微な壊死性変化が生じるのみであった。感染標的細胞である形質芽球の増生は若齢個体と高齢個体のいずれでも認められたが、若齢個体ではウイルス抗原に陰性を呈するものが大半であり、形質芽球の増生自体は当該細胞に SFTSV が感染して生じる変化ではなく、免疫反応の一環であるものと推測された。RNA-seq の解析では高齢個体では炎症性サイトカイン下流の NFkB や STAT3 で制御される遺伝子の発現増加が顕著であったのに対し、若齢個体ではそれよりも I 型 IFN で制御される遺伝子の発現増加の方が強く認められ、NFkB や STAT3 の病態への関与が示唆された。また、細胞傷害性 T 細胞関連遺伝子の発現は高齢個体で低く、SFTSV の排除が進まない原因の 1 つであろうと推測された。 (坂井祐介、宮本翔、岩田奈織子、永田典代、川瀬彩子; 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]; 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 5 年 12 月末までに 107 例の PML の検索を行ってきた。令和 5 年は 16 例の検索依頼があり 9 例で PML とされた。背景では血液系悪性疾患 4 例、慢性腎不全 2 例、および肝硬変、サルコイドーシス各各 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. 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の病理学的解析を実施し確定診断を行った。 (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)

8. 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

重篤なエボラウイルス病患者では液性免疫系の不全が報告されている。この機序を解析するために、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カニクイザルのホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いてB細胞系のポピュレーションの解析を実施した。この結果、レストンエボラウイルス感染により胚中心は萎縮すること、軽症個体では胚中心 B 細胞の替わりに辺縁帯 B 細胞が活性化して増生すること、辺縁帯 B 細胞の数や辺縁帯面積は抗体価と相関することを明らかにした。 (坂井祐介、永田典代、岩田奈織子、川瀬彩子、佐藤由子; 海老原秀喜[ウイルス第一部]; 鈴木忠樹)

9. ヒトボカウイルスに関する研究

ヒトボカウイルス(HBoV)はパルボウイルス科に分類されるウイルスで、急性呼吸器感染症の原因病原体である。鋳型気管支炎の小児から採取された気管支粘液栓についてリアルタイム PCR による網羅的解析を実施した結果、HBoV の遺伝子断片が検出された。ウイルスの全ゲノムの塩基配列を解読したところ、本症例ではヒトボカウイルス 1 型(HBoV1)が検出された。 (飯田俊、片野晴隆、鈴木忠樹; 藪下広樹、大竹正悟、笠井正志[兵庫県立こども病院])

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) 腎不全マウスモデルを用いた MERS-CoV の重症化因子に関する研究

MERS-CoV のレセプターを発現するヒト DPP4 トランスジェニック (hDPP4 Tg) マウスは、MERS-CoV の軽症肺炎モデルであり、重症化モデルではない。そこで、本研究では、MERS-CoV の重症化に関与するバイオマーカーの探索を目的とし、hDPP4 Tg マウスを用いて MERS-CoV の重症化リスク因子である腎不全を誘導した場合における MERS-CoV に対する感受性を検討した。今年度は、薬剤投与による hDPP4 Tg マウスでの腎不全モデルの確立を行った。薬剤投与後の Tg マウスは尿中アルブミンの高値が確認され、腎障害が誘導されたことを示した。今後、このモデルを用いて MERS-CoV に対する感受性を検討する予定である。 (岩田奈織子、坂井祐介、鈴木忠樹、永田典代)

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

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、国内オミクロン流行株 BA.1 あるいは BA.2 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が、再感染後のオミクロン亜系統の上気道における感染・増殖は免れなかった。さらに、従来株あるいはオミクロン株感染ハムスターの中和血清を用いた中和試験においても、従来株のみならず、オミクロン亜系統株間においても交差性は低いことが示唆された。引きつづき、国内流行株の抗原性の変化に関する評価を行っていく。 (志和(須藤)希、岩田奈織子、永田典代、鈴木忠樹; 渡邉真治、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) 重症肺炎を引き起こすベータコロナウイルス属に対する広域感染防御免疫に関する検討

重症肺炎を引き起こすベータコロナウイルス属に対して、広域な感染防御効果を有する免疫の存在を明らかにすることを目的として、MERS-CoV および SARS-CoV-2 感染マウスモデルを用いて検証を行った。その結果、MERS-CoV に感染したマウスがその後の SARS-CoV-2 感染に対して一定の防御効果を示すことが確認された。現在、この感染防御に関与する免疫メカニズムについてさらなる検討を進めている。 (岩田奈織子、坂井祐介、志和(須藤)希; 岡村匡史[国立国際医療研究センター]; 鈴木忠樹、永田典代)

(4) ハムスターモデルを用いた COVID-19 の病態解析

ハムスターモデルを用いた解析により、SARS-CoV-2 の病原性や薬剤耐性に関する検討を実施した。SARS-CoV-2 Delta 系統において、スパイクタンパク質における P681R ならびに D950N 変異は膜融合の促進に関与するものの、病原性の向上には寄与しないことが明らかとなった。また、Nsp5 タンパク質における M49L および E166A は ensitrelvir 耐性に関与するが、E166A 単独または M49L/E166A 両方の変異を有する場合では、病原性が軽度低下することが明らかとなった。 (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])

(5) マウス気道アレルギーモデルを用いた喘息と COVID-19 病態に関する研究

マウス気道アレルギーモデルと SARS-CoV-2 マウス継代株 QHmusX を利用し、気道アレルギーと COVID-19 重症化の関係について、in vivo 実験系で検証した。卵白アルブミン（OVA）腹腔内投与による感作後に反復経気道刺激することで細気管支では過剰な粘液を分泌する杯細胞の増加と好酸球浸潤が認められた。その結果、TMPRSS2 遺伝子発現細胞の局在に明らかな変化はなかったものの、細気管支上皮におけるウイルスレセプターACE2 発現細胞は減少し、肺胞野に増加した。これらの所見から、ウイルス感染動態の変化や免疫病理の変化が予想され、今後、感染実験によって検証する。 (池谷隆男[研究生、東京農工大学]; 岩田奈織子、坂井祐介、志和(須藤)希、須藤久美子、大園誠也、鈴木忠樹、永田典代)

(6) SARS-CoV-2 感染ラットモデルの確立

神経系や脳機能研究分野で実験動物モデルとして確立されているラットを用いて新しい SARS-CoV-2 感染モデルを確立した。感染後のラット脳組織の詳細な解析結果により、急性感染後、中枢神経系において長期にわたるグリア細胞の活性化を示唆する所見が得られた。よって、ラットモデルは、中枢神経系や脳機能への影響を行動学的、免疫学的および病理学的視点から検討が必要とされている COVID-19 後遺症研究への応用が期待される。 (宮﨑かや、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]; 志和希、岩田奈織子、坂井祐介、佐藤由子、大園誠也、須藤久美子、永田典代、鈴木忠樹)

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。SARS-CoV-2 の各種ウイルス表面タ

ンパク組換えワクチンを免疫後、感染実験に供したハムスターのウイルス感染 4 日目の組織像を検索し有効性を病理学的アプローチから明らかにした。同時にワクチン免疫後の疾患増悪のリスク評価として組織上のフィブリン沈着を指標として評価を行った。いずれも複数の指標を用いて、総合的に評価していく必要があると考えられた。 (志和(須藤)希、永田典代、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

本研究では、エムポックスウイルス(MPXV)感染動物モデルを用いて、遺伝子学的にクレード I(コンゴ盆地型)とクレード II(西アフリカ型)と分類されている二つのクレードにおける病原性の違いや重症化の機序を明らかにする目的で、主にカニクイザルおよびマーモセットにおける感染モデルの組織標本を用いて病理学的解析を行った。今年度は、多重免疫染色法を利用して MPXV 感染細胞の同定を試みた。感染マーモセットの腎組織標本を用いて検索を行った結果、瀕死期のマーモセットでは、上皮細胞、組織マクロファージ/単球のほか、B リンパ球にウイルス抗原が検出された。文献的にはワクシニアウイルスの感染モデルで Bリンパ球の感染が報告されており、本研究結果に矛盾はないと考えられた。今後は同手法を用いて株間比較や感染カニクイザルとの比較解析を進める。 (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、エムポックスウイルス(MPXV)のマウスモデルを作製し病理学的な解析を実施した。ヒト化マウスを含む様々な MPXV 感染マウス感染モデル(非致死モデルおよび致死モデル)に対して病理学的な評価を実施し、ウイルス感染細胞の同定や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]; 海老原秀喜[ウイルス第一部]; 前田健[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

新生仔マウスから分離し H1HeLa 細胞で継代した EV-D68 を免疫正常マウスとカニクイザルに脊髄内接種したところ、いずれの動物においても神経毒力を発揮した。発症個体の脊髄組織を検索した結果、ウイルスは神経細胞に感染・増殖したことが明らかとなった。また、弛緩性麻痺はウイルス感染とそれに対する炎症反応による組織傷害によることが示され、いずれの動物モデルにおいても同様の病理像が得られた。(永田典代、志和(須藤)希、岩田奈織子; 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 感染者 FFPE 臨床検体のシングルセル解析にあたって、10xGenomics Chromium シングルセル遺伝子発現 Flex や空間オミクス Xenium において SFTS ウイルスゲノムを検出可能なヒトゲノムプローブパネルを作製した。SFTS ウイルスゲノム検出プローブについては、国内外で利用可能な SFTS ウイルスゲノムを収集し、L 分節(123 件)、M 分節(145 件)、S 分節(198 件)で保存されている領域のプローブセットを設計した。このプローブセットが利用可能であることを確認するために SFTS ウイルスの感染感受性をもつ B 細胞株 PBL-1 細胞に SFTS ウイルスもしくはコントロール培地を接種し、固定・包埋を行った FFPE テストサンプルを調整し、シングルセル遺伝子発現 Flex で解析した。SFTS ウイルス L 分節、M 分節および S 分節のプローブは感染 PBL-1 で特異的に検出され、各分節間で発現量が高い正の相関を示したため、これらプローブセットは FFPE 臨床検体で利用可能と考えられた。現在、SFTS 患者 PBMC に Flex を、SFTS 致死症例のリンパ節組織に空間オミクス Xenium の解析を実施している。いずれの解析においても、事前の RT-qPCR 解析で SFTS ウイルスが検出されていた症例では SFTS ウイルス L 分節、M 分節および S 分節の

陽性細胞が検出された。SFTS ウイルス発現の高い細胞は PBMC においてもリンパ節においても、XBP1 や JCHAIN の発現が高い抗体産生傾向の形質芽細胞であることが観察された。

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。 (宮本翔、坂井祐介、峰宗太郎、佐藤由子、大誠也、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。免疫組織化学による解析を実施したところ、これらの感染細胞は B 細胞系統に属することが明らかとなった。(飯田俊、佐藤由子、大園誠也; 中山絵里[ウイルス第一部])

5. HIV-1 潜伏感染に関する研究

HIV-1 ミニジーンを用いた in vitro 潜伏感染モデルの開発

HIV/AIDS の最終目標は、機能的治癒だけでなく、体内の感染細胞を全て除去する完全治癒である。これに向けて本研究では、2 つのレポーター遺伝子を持つ HIV-1 ミニジーンを作製し、潜伏感染状態をミミックする系を樹立することを目的とした。HIV-1 ミニジーンベースのウイルスで感染後 4 週間以内に潜伏感染細胞の樹立を確認できた。持続感染状態では Gag-Pol 発現プラスミドの再導入により産生されたウイルスは依然として感染性を保持していた。tat 遺伝子を標的とする CRISPR-KO は、潜伏感染細胞内のプロウイルス DNA を効率的に破壊した。本 HIV-1 ミニジーンシステムは、HIV-1 感染の潜伏期を再現し、HIV-1 ノックアウトおよび再活性化方法の評価に利用できると考えられる。 (孔徳川[研究生]、大園誠也; 亀岡正典[神戸大]; 上野貴将[熊本大]; 徳永研三)

6. アルボウイルスに関する研究

老化細胞を標的とした senolytics と呼ばれる薬剤が高サイトカイン血症を主徴とする疾患の病態の軽減に有用である可能性が SARS-CoV-2 感染マウスモデルを用いた実験などから報告されている。デングウイルス感染によって生じるデングショック症候群も高サイトカイン血症が引き金となって生じる病態であり、老化細胞が病態形成に関わる可能性が考えられる。このことから 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において細胞老化が生じるのか、どのような細胞に生じるのか細胞老化マーカーである p16 の染色によって解析を行った。この結果、デングウイルス感染後に脾臓、肝臓、腸管といった主要な標的臓器のマクロファージ、血漿漏出が最も顕著な腸管の血管内皮・リンパ管内皮細胞に細胞老化が生じており、senolytics が有用である可能性が想定された。 (坂井祐介、川瀬彩子; 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

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 4 年度は抗 HA ストー

ク抗体の新しいクラスである抗アンカー抗体に注目し、抗アンカー抗体の作製とその逃避変異体の単理を行った。抗アンカー抗体は抗セントラルストーク抗体と離れたエピトープを持つが、逃避変異体が獲得した変異の位置も物理的に離れた位置にマッピングされた。また、使用した抗体の数が少ないことも一因かもしれないが、変異の位置のパターンは少なかった。 (齊藤慎二、鈴木忠樹、相内章、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。昨年度に引きつづき、ムンプスウイルスの実験的感染マーモセットの脳組織標本を利用し、神経毒力を評価する為の画像認識機械学習システムを活用した客観的評価法を検討した。病変局所において、ミクログリアのマーカーとして知られるIba-1の発現量の数値化は、病理学的スコアリングと同等の結果が得られた。さらに、ミクログリアが髄膜炎や脈絡叢における炎症病変形成において重要な役割を持つと考えられたことから、次に、各種細胞マーカーを用いて多重免疫組織化学法による細胞分類を試みた。その結果、ウイルス感染後の髄膜や脈絡叢には脳境界マクロファージを示唆する Iba-1+/Lyve1+細胞が観察されたが、炎症の激しい個体においては CD163+細胞や CD3+細胞の増加が確認された。引きつづき、詳細な解析を進める。 (永田典代、岩田奈織子、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

引きつづき、当部で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、依頼者に報告した。 (永田典代、岩田奈織子、志和(須藤)希、坂井祐介、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) ドライパウダー化した SARS-CoV-2 をトラップする高親和性変異型 ACE2 デコイ製剤の吸入後の肺内分布

前年度に有効性の評価を行った高親和性 ACE2 デコイ製剤を使用しやすい剤形であるドライパウダー吸入剤とし、肺内にどの程度分布するのかを組織学的に評価した。添加剤としてトレハロースとラクトースの検討を行った。噴霧量が低い場合には細気管支とその周囲の肺胞に限局するが、充分な量で噴霧を行えばどちらの添加剤であっても細気管支から遠い肺胞へ送達可能であることが明らかとなった。(坂井祐介、川瀬彩子; 星野温 [京都府立医科大学]、高木淳一 [大阪大学]、岡徹 [順天堂大学]、伊藤貴章[岐阜薬科大学]、田原耕平[岐阜薬科大学])

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

2023 年 3 月時点で新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン接種や感染によって誘導される抗スパイク(S)タンパク質抗体価の保有割合は我が国において 98%以上であることが報告されている。しかし、SARS-CoV-2 の流行は継続しており、現状においては S 抗体保有そのものではウイルス感染や再感染に対する予防効果推定が困難であることを示唆している。本研究においては、S 抗体価とウイルス感染のみで誘導される抗核タンパク質(N)抗体価を用いてワクチン接種と感染歴をもつハイブリット免疫保有者が増加したオミクロン BA.5 流行期における感染リスク減少効果の推定を実施した。

本研究は、令和 4 年度新型コロナウイルス感染症に対する抗体保有状況を調査する前向きコホート研究の再解析である。宮城県、東京都、愛知県、大阪府、福岡県において 2022 年 12 月の調査では 8157 人、2023 年 2-3 月の調査では 5627 人が参加した。2 回の調査に継続して参加した 4496 名を解析対象候補とした。新規の感染はベースラインの初回試験日以降に COVID-19 検査陽性となった、もしくは N 抗体価が陽転した参加者、もしくは N 抗体価が 4 倍以上上昇した場合を新規感染とみなした。ベースライ

ンとなる 2022 年 12 月の初回調査時の抗 S 抗体価と抗 N 抗体価を用いて、2023 年 2-3 月までの調査期間における再感染を含む感染リスク減少効果を一般化加法モデルにより評価した。

N 抗体価の条件付き効果においては、抗体価が高くなると感染リスクが対数スケールで減少することが推定された。一方で、S 抗体価の条件付き効果においては、高い抗体価で感染リスクの減少が推定されたがその効果は限定的であった。N 抗体と S 抗体の組み合わせ効果を検証すると、上記の結果と同様に S 抗体価の感染リスクの減少は限定的で N 抗体価の上昇に伴う感染リスクが負に関連することが推定された。この結果は感染履歴をもつ個人においては、N 抗体価によって診断後数百日の再感染リスクが評価可能であることを示し、血清疫学調査において、N 抗体価によって特定の地域や集団の再感染リスクを推定できることを示唆する。 (宮本翔、沼倉光希、早川美奈子、菅野隆行、相内章、佐高明子、鈴木忠樹; 木下涼、米岡大輔、鈴木基[疫学センター])

(2) SARS-CoV-2 に対する粘膜抗体の評価系

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。SARS-CoV-2 の S タンパク質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のヒトモノクロナール sIgA 抗体を用いて、MSD 社のメソスケールにおける標準抗体としての使用を検討した。 S2 領域を認識する S2P6 抗体は、SARS-CoV-2 変異体の S タンパク質に広く反応し、S タンパク質に対する粘膜抗体定量の標準抗体としてゆうようであることが示された。 (相内章、齊藤慎二、佐高明子、上野朗、鈴木忠樹)

(3) SARS-CoV-2 に対する粘膜抗体応答の解析

呼吸器感染ウイルスにおいて感染者からの感染性ウイルスの排出は、ヒトからヒトへの感染リスクの推定に用いられている。SARS-CoV-2 の伝播を制御し、流行を制御するには、ウイルス感染だけでなく感染性ウイルスの排出を制御する手法の開発が必要である。そのような手法の1つがワクチンであり、その開発においてウイルス感染を防御する免疫応答指標(Correlates of Protection; CoP)の同定は極めて重要である。呼吸器上皮で感染・増殖・伝播する呼吸器ウイルスにおいて、血清抗体に加えて呼吸器上皮を守る粘膜免疫は CoP の一つと考えられている。一方、感染性ウイルス排出制御における免疫応答指標は同定されておらず、粘膜免疫が SARS-CoV-2 を含む呼吸器ウイルス感染において、感染性ウイルスの排出の制御に関与するかどうかは不明であった。われわれは、医療機関から収集された縦断的な臨床検体と臨床情報をもとに SARS-CoV-2 オミクロン系統感染時の感染性ウイルス排出期間と粘膜抗体応答の関係を検討した。感染者の鼻咽頭拭い液中では、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に対する粘膜分泌型 IgA 抗体(SIgA)量は、IgG や IgA 抗体よりもウイルス RNA 量とウイルス分離効率の減少と強く関連した。IgG や IgA の抗体応答と比較して、感染後の抗スパイク分泌型 IgA 応答までの時間は、感染性ウイルス排出期間とより高く正の相関をすることが明らかとなった。これらの知見は、SARS-CoV-2 感染者における抗スパイク分泌型 IgA 応答が、感染性ウイルスの排出と制御するために重要であることを示し、迅速な分泌型 IgA 抗体応答を誘導するワクチンや医薬品の開発が、呼吸器ウイルスの伝播を制御することに役立つ可能性を示している。(宮本翔、上野朗、鈴木忠樹)

(4) ワクチン接種者・感染者の血清学的特徴の解析研究

現行の抗 SARS-CoV-2 ワクチンは、その防御効果がワクチン接種後日数経過とともに減衰することが知られている。これまでの研究では、1 年を超える長期的な抗体価の減衰動態や、ワクチンの 4 回以上接種が動態に与える影響については不明である。本研究では、成人血清の抗スパイク(S)抗体価のデータを用いて、約 2 年間の抗体価を推定するモデルを構築した。これを用いて、ワクチン接種歴、年齢、感染歴などが抗体価動態に与える影響について調べ、抗体価を高く長期的に誘導する因子の特定を目指した。

新型コロナウイルス感染症に対する抗体保有状況調査から取得された合計 30080 名の血清抗体価を用いて、階層ベイズモデルでワクチン接種回数またはウイルス感染歴

の異なる各群間の抗原曝露後日数の欠損を補完することで抗 S 抗体価の約 2 年間の減衰動態を推定した。抗 S 抗体価と抗原曝露後の経過日数を非線形モデルで表し、各パラメーターのベイズ推定から任意の時点での抗 S 抗体価を推定した。

ワクチン接種回数別の抗 S 抗体価の動態を推定すると、ワクチン 3 回以上接種者では、曝露直後から 2 年後まで 2 回接種者よりも顕著に高い抗体価が維持された。一方で、3 回接種者と 4 回及び 5 回接種者の抗体価動態には明確な差がないことが推定された。次に、年齢・性別による抗体価動態の変化を検証した。2 回接種者では、ワクチン接種後 30 日後までは、65 歳未満と女性がそれぞれ対照の集団に比べて、より高い抗体価を持つことが示された。一方で、3 回以上接種では年齢や性別による差は見られなかった。最後に、感染歴がある既感染者と、感染歴がない未感染者の抗体価動態を推定したところ、曝露直後から 2 年後までいずれのワクチン接種回数においても既感染者の抗体価は未感染者より高く維持された。また、変異ウイルス感染者間の抗体価動態を比較し、オミクロン流行期に感染歴があるものの方が、プレオミクロン感染者よりもワクチン接種後 30 日後までの抗体価が高いことが示された。

未感染者におけるワクチン接種によって得られる抗 S 抗体価やその減衰速度は、ワクチン 3 回以上の接種によって飽和すること、年齢や性別による抗体価動態の差は追加接種により小さくなることを示唆した。また、感染とワクチン双方による抗原曝露があると未感染のワクチン接種者と比べて高い抗 S 抗体価が 2 年間にわたって高く持続することが示された。(沼倉光希、宮本翔、早川美奈子、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。今年度は抗体の中和活性をハイスループットに評価する系の開発に取り組んだ。96 well プレートに MA104 細胞を播種し、ロタウイルスを感染させ、感染細胞を ELISPOT リーダーを用いてカウントする Focus assay 法を確立した。この方法を応用して、抗体と事前に反応させたロタウイルスの感染細胞数の減少率を測定することができるため、本方法を Focus reduction assay(FRA)法として以後の抗体の評価に用いた。昨年度に IgG1 での中和活性を確認した抗体を用いて、ロタウイルスにおいて抗体のアイソタイプによる活性の変化や多量体 SIgA による機能変化について FRA 法を用いて評価した。ロタウイルスにおいてもインフルエンザウイルス等と同様に、抗体の IgA 化および多量体化により中和活性が増強される現象を確認することが出来た。(齊藤慎二、佐高明子、相内章、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と現行ワクチンである無細胞ワクチンの混合液(aP+MVs)を抗原とした経鼻ワクチンによる感染防御効果を検討した。aP+MVs の経鼻接種は、現行ワクチンでは誘導できない上気道粘膜上に分泌型 IgA 抗体を誘導し、ワクチン接種後の感染において百日咳菌の増殖を抑制する、つまり感染防御効果が認められた。また、aP+MVs の経鼻接種により、現行ワクチンでは誘導できない線毛 Fim に対する抗体応答が強く誘導された。(石川青空、相内章、坂本玲奈、中尾龍馬[細菌第一部])

7. エムポックスワクチンの有効性に関する研究

サル痘ウイルス(MPXV)に対する中和抗体化測定法の改良

これまでに、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中和抗体価の測定に従事してきた。これまではプラーク減少法を用いて中和抗体価の測定を行ってきたが、作業が煩雑であり、測定可能域が狭いことが課題であった。そこで、比較的作業が簡便であり、測定可能域が広く、多検体測定への応用が可能である、フォーカス減少法による中和試験法の導入に関する検討を行った。フォーカス減少法では、ウイルス特異的抗体を用いて感染細胞を免疫化学染色で検出する。感染病理部で作製・保管されていたワクチシニアウイルス感染ウサギ血清から得られた IgG 分画を用いた検出に関して評価を行った結果、このウサギ IgG 分画はクレード 2b の MPXV にも十分に反応性を示し、フォーカス減少法を用いた中和試験に使用可能である可能性を見出した。引き続き、中和抗体価測定系の改良を進める必要がある。(相内章、佐高明子、鈴木忠樹)

8. RS ウイルスの感染予防に関する研究

RS ウイルスの感染性ウイルス排出動態とそれを制御する粘膜免疫応答を明らかにするため、公立昭和病院から提供された RS ウイルス(RSV)感染者の呼吸器検体(小児、成人)を取得し、ウイルス定量試験、粘膜抗体価試験、ウイルスゲノム解析系の確立を進めた。1 歳以上の小児や 80 歳以上の高齢者においても 10 万コピー/反応 以上のウイルス RNA が検出される症例が含まれた。また、HEp-2 細胞を用いたウイルス分離試験の結果として臨床検体中のウイルス RNA コピー数が多い検体ほど分離試験陽性となるが、一部で分離陽性検体の中央値である 1 万コピー/反応の検体においても分離試験陰性となる検体があった。これは SARS-CoV-2 感染者の解析結果と同様に、呼吸器検体中の粘膜抗体の存在が影響している可能性を示している。

臨床検体から抽出した核酸を用いて RSV の全ゲノム配列の決定を目指し、多検体においても適応可能な RSV 全ゲノム配列決定のプロトコルを作成した。さらに、臨床検体から抽出した核酸のうち、Ct 値が 30 未満でありウイルス遺伝子が十分量含まれているものを用いて、前述のプロトコルに基づきライブラリを作成し、NextSeq 1000 にてシーケンスを実施した。その結果、対象とした検体の多くで RSVA と RSVB の区別やクレード判定が可能となり、ウイルス遺伝子のコピー数が十分に多い検体においては全ゲノム配列を決定することができた。

RSV に対する粘膜抗体を測定するため、抗原と定量に用いる標準抗体の選定と評価を実施した。RSV には A 型と B 型の二種類のウイルスが存在し、かつウイルス表面の主要抗原として F タンパク質と G タンパク質が存在する。これら 4 種類の抗原の作製とそれぞれを検出する抗体を準備する必要がある。既報の論文情報から、各抗原・各抗体の遺伝子情報あるいは核酸情報から人口遺伝子合成を行い、抗体と抗原の発現・精製を行った。RSV の A 型ならび B 型の主要抗原を検出し、定量する標準抗体を F タンパク質と G タンパク質に対してそれぞれ候補を決定した。引き続き、評価を継続すると同時に、粘膜抗体の評価系構築を行う。 (宮本翔、齊藤慎二、平田雄一郎、相内章、佐高明子、鈴木忠樹)

9. 中東呼吸器症候群コロナウイルスに対する治療薬開発に関する研究

SARS-CoV-2 に対する高親和性変化型 ACE2 デコイ製剤と同様のコンセプトで中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV) に対する高親和性 DPP4 デコイ製剤を作成し、in vitro およびヒト ACE2 トランスジェニックマウスを用いた MERS-CoV の感染実験で薬効の評価を行った。培養細胞系では既存のクローン化された MERS-CoV に対する中和抗体よりも低濃度で感染阻害作用が認められ、動物実験では予防的投与によりウイルス増殖を顕著に抑制することがわかった。(坂井祐介、岩田奈織子、永田典代、川瀬彩子; 星野温[京都府立医科大学]、有森貴夫[大阪大学])

Ⅳ. 厚生労働省共同利用機器の運用

1. Regulus8220/SU8600 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 332 検体で、その内訳は感染研内部 326 検体(戸山庁舎:288 検体、村山庁舎:8 検体、ハンセン研:30 検体)、共同研究 6 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 59 件で、樹脂包埋検体数 118 検体、ネガティブ染色数 186 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 14 回 178 名であった。公務員が 22 名、学生 110 名、一般 43 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 19 件(ネガティブ染色数 61)であった。検索依頼者は、ウイルス第二部、ウイルス第三部、感染病理部であった。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。本年度は昨年度に引き続き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。2023 年は原因不明感染症例 18 例、行政検査 6 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、Web meeting に参加した。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ための動物モデル研究の情報共有を目的として 2020 年 2 月に発足されたが、2023 年始めには「priority pathogens(優先される病原体)」を含む動物モデル研究へとシフトし、2023 年中はオミクロン流行株の病原性の他、フィロウイルスやラッサウイルスなどについて公開討論として月 3 回開催された。
https://www.who.int/publications/m/item/who-working-group-animal-models

2. コロンビアにおけるエムポックスワクチン LC16 の有効性・安全性ならびに免疫原性評価に関する国際共同臨床研究への技術支援

日本とコロンビア政府の共同で実施されるコロンビアでのエムポックスワクチン LC16 の国際共同臨床研究に関して、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した。また、現地コロンビアで実施される免疫原性評価試験に関して、使用する消耗品ならびに機器類の選定を行うと同時に、ウイルス分与等の準備を行った。また、免疫原性評価を担当するコロンビア NIH を訪問し、施設確認を行うと同時に中和試験法の概略に関して指導を行った。 (峰宗太郎、相内章、鈴木忠樹; ミラグロス、前田建 [獣医科学部])

感染症流行予測調査事業

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て 3 年目、引きつづき当該疾病の担当部門として活動した。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る。令和 5 年度は国立医療科学院主催のウイルス研修の一環としておよそ 2 日間で新型コロナウイルス感染症感受性調査に必要な中和試験についての実習を行った。抗体価の測定に必要な、従来株に対する参照抗血清、細胞およびウイルスを参加自治体に配布し、調査を依頼した。また、当所で作製したオミクロン株(BA.5)スパイクタンパク質高度免疫ウサギ血清と参照株(BA.5)を希望自治体に併せて配布した。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、坂井祐介、岩田奈織子、鈴木忠樹; 宮﨑かや、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])

発表業績一覧

Ⅰ. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Kiso M, Yamayoshi S, Iida S, Furusawa Y, Hirata Y, Uraki R, Imai M, Suzuki T, Kawaoka Y. In vitro and in vivo characterization of SARS-CoV-2 resistance to ensitrelvir. Nat Commun. 2023. 14(1):4231.
2) Miyamoto S, Nishiyama T, Ueno A, Park H, Kanno T, Nakamura N, Ozono S, Aihara K, Takahashi K, Tsuchihashi Y, Ishikane M, Arashiro T, Saito S, Ainai A, Hirata Y, Iida S, Katano H, Tobiume M, Tokunaga K, Fujimoto T, Suzuki M, Nagashima M, Nakagawa H, Narita M, Kato Y, Igari H, Fujita K, Kato T, Hiyama K, Shindou K, Adachi T, Fukushima K, Nakamura-Uchiyama F, Hase R, Yoshimura Y, Yamato M, Nozaki Y, Ohmagari N, Suzuki M, Saito T, Iwami S, Suzuki T. Infectious virus shedding duration reflects secretory IgA antibody response latency after SARS-CoV-2 infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023. 120(52):e2314808120.
3) Kishimoto M, Kajihara M, Tabata K, Itakura Y, Toba S, Ozono S, Sato Y, Suzuki T, Ito N, Changula K, Qiu Y, Mori-Kajihara A, Eto Y, Harima H, Mwizabi D,

Hang'ombe BM, Hall WW, Takada A, Orba Y, Sawa H, Sasaki M. Isolation and Characterization of Distinct Rotavirus A in Bat and Rodent Hosts. J Virol. 2023. 97(1):e0145522.

4) Nakamichi K, Miura Y, Shimokawa T, Takahashi K, Suzuki T, Funata N, Harada M, Mori K, Sanjo N, Yukitake M, Takahashi K, Hamaguchi T, Izaki S, Oji S, Nakahara J, Ae R, Kosami K, Nukuzuma S, Nakamura Y, Nomura K, Kishida S, Mizusawa H, Yamada M, Takao M, Ebihara H, Saijo M. Nationwide Laboratory Surveillance of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Japan: Fiscal Years 2011-2020. Viruses. 2023. 15(4):968.
5) Hishiki T, Morita T, Akazawa D, Ohashi H, Park ES, Kataoka M, Mifune J, Shionoya K, Tsuchimoto K, Ojima S, Azam AH, Nakajima S, Kawahara M, Yoshikawa T, Shimojima M, Kiga K, Maeda K, Suzuki T, Ebihara H, Takahashi Y, Watashi K. Identification of IMP Dehydrogenase as a Potential Target for Anti-Mpox Virus Agents. Microbiol Spectr. 2023. 11(4):e0056623.
6) 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. 14(1):1620.
7) Nakao R, Hirayama S, Yamaguchi T, Senpuku H, Hasegawa H, Suzuki T, Akeda Y, Ohnishi M. A bivalent outer membrane vesicle-based intranasal vaccine to prevent infection of periodontopathic bacteria. Vaccine. 2023 Jul 5;41(30):4369-4383.
8) Tonouchi K, Adachi Y, Suzuki T, Kuroda D, Nishiyama A, Yumoto K, Takeyama H, Suzuki T, Hashiguchi T, Takahashi Y. Structural basis for cross-group recognition of an influenza virus hemagglutinin antibody that targets postfusion stabilized epitope. PLoS Pathog. 2023. 19(8):e1011554.
9) Kurosu T, Okuzaki D, Sakai Y, Kadi MA, Phanthanawiboon S, Ami Y, Shimojima M, Yoshikawa T, Fukushi S, Nagata N, Suzuki T, Kamimura D, Murakami M, Ebihara H, Saijo M. Dengue virus infection induces selective expansion of Vγ4 and Vγ6TCR γδ Tcells in the small intestine and a cytokine storm driving vascular leakage in mice. PLoS Negl Trop Dis. 2023. 17(11):e0011743.
10) Hirade T, Abe Y, Ito S, Suzuki T, Katano H, Takahashi N, Koike D, Nariai A, Kato F. Congenital Echovirus 11 Infection in a Neonate. Pediatr Infect Dis J. 2023. 42(11):1002-1006.
11) Saitoh H, Sakai-Tagawa Y, Nagasawa S, Torimitsu S, Kubota K, Hirata Y, Iwatsuki-Horimoto K, Motomura A, Ishii N, Okaba K, Horioka K, Abe H, Ikemura M, Rokutan H, Hinata M, Iwasaki A, Yasunaga Y, Nakajima M, Yamaguchi R, Tsuneya S, Kira K, Kobayashi S, Inokuchi G, Chiba F, Hoshioka Y, Mori A, Yamamoto I, Nakagawa K, Katano H, Iida S, Suzuki T, Akitomi S, Hasegawa I, Ushiku T, Yajima D, Iwase H, Makino Y, Kawaoka Y. High titers of infectious SARS-CoV-2 in corpses of patients with COVID-19. Int J Infect Dis. 2023. 129:103-109.
12) Chiba S, Halfmann PJ, Iida S, Hirata Y, Sato Y, Kuroda M, Armbrust T, Spyra S, Suzuki T, Kawaoka Y. Recombinant spike protein vaccines coupled with adjuvants that have different modes of action induce protective immunity against SARS-CoV-2. Vaccine. 2023. 41(41):6025-6035.
13) Fujisawa M, Adachi Y, Onodera T, Shiwa-Sudo N, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Suzuki T, Takeoka S, Takahashi Y. High-throughput isolation of SARS-CoV-2 nucleocapsid antibodies for improved antigen detection. Biochem Biophys Res Commun. 2023. 673:114-120.

14) Suzuki T, Morioka S, Yamamoto K, Saito S, Iida S, Teruya K, Takasaki J, Hojo M, Hayakawa K, Kutsuna S, Miyamoto S, Ozono S, Suzuki T, Kodama EN, Ohmagari N. Nasopharyngeal SARS-CoV-2 may not be dispersed by a high-flow nasal cannula. Sci Rep. 2023. 13(1):2669.

15) 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. 13(1):1935.

16) 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, Ishii K, Ooki T, Nidaira Y, Asami T, Jinta T, Nakamura A, Taniyama D, Yamamoto K, Tanaka K, Ueshima K, Fuwa T, Stucky A, Suzuki T, Smith C, Hibberd M, Ariyoshi K, Suzuki M. Immune escape and waning immunity of COVID-19 monovalent mRNA vaccines against symptomatic infection with BA.1/BA.2 and BA.5 in Japan. Vaccine. 2023. 41(47):6969-6979.

17) Takahashi T, Ai T, Saito K, Nojiri S, Takahashi M, Igawa G, Yamamoto T, Khasawneh A, Paran FJ, Takei S, Horiuchi Y, Kanno T, Tobiume M, Hiki M, Wakita M, Miida T, Okuzawa A, Suzuki T, Takahashi K, Naito T, Tabe Y. Assessment of antibody dynamics and neutralizing activity using serological assay after SARS-CoV-2 infection and vaccination. PLoS One. 2023. 18(9):e0291670.

18) 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 Other Respir Viruses. 2023. 17(2):e13094.

19) Sasaki M, Sugi T, Iida S, Hirata Y, Kusakabe S, Konishi K, Itakura Y, Tabata K, Kishimoto M, Kobayashi H, Ariizumi T, Intaruck K, Nobori H, Toba S, Sato A, Matsuno K, Yamagishi J, Suzuki T, Hall WW, Orba Y, Sawa H. Combination therapy with oral antiviral and anti-inflammatory drugs improves the efficacy of delayed treatment in a COVID-19 hamster model. EBioMedicine. 2024. 99:104950.

20) 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(5):106694.

21) Higashi-Kuwata N, Tsuji K, Hayashi H, Bulut H, Kiso M, Imai M, Ogata-Aoki H, Ishii T, Kobayakawa T, Nakano K, Takamune N, Kishimoto N, Hattori SI, Das D, Uemura Y, Shimizu Y, Aoki M, Hasegawa K, Suzuki S, Nishiyama A, Saruwatari J, Shimizu Y, Sukenaga Y, Takamatsu Y, Tsuchiya K, Maeda K, Yoshimura K, Iida S, Ozono S, Suzuki T, Okamura T, Misumi S, Kawaoka Y, Tamamura H, Mitsuya H. Identification of SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitors containing P1' 4-fluorobenzothiazole moiety highly active against SARS-CoV-2. Nat Commun. 2023. 14(1):1076.

22) Itoh N, Akazawa N, Kurai H, Kawamura I, Okinaka K, Fujita T, Sekiya N, Takeda K, Shiotsuka M, Ishikane M, Iwamoto N, Ohmagari N, Suzuki T. A nationwide cross-sectional study using a web-based questionnaire survey of the duration of isolation of COVID-19

inpatients with cancer at Japanese cancer centers. J Infect Chemother. 2023. 29(12):1185-1188.

23) Zamoto-Niikura A, Saigo A, Sato M, Kobayashi H, Sasaki M, Nakao M, Suzuki T, Morikawa S. The presence of *Ixodes pavlovskyi* and *I. pavlovskyi*-borne microorganisms in Rishiri Island: an ecological survey. mSphere. 2023. 8(6):e0021323.

24) Sasaki M, Tabata K, Kishimoto M, Itakura Y, Kobayashi H, Ariizumi T, Uemura K, Toba S, Kusakabe S, Maruyama Y, Iida S, Nakajima N, Suzuki T, Yoshida S, Nobori H, Sanaki T, Kato T, Shishido T, Hall WW, Orba Y, Sato A, Sawa H. S-217622, a SARS-CoV-2 main protease inhibitor, decreases viral load and ameliorates COVID-19 severity in hamsters. Sci Transl Med. 2023. 15(679):eabq4064.

25) 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. 228(5):591-603.

26) Arashiro T, Miwa M, Nakagawa H, Takamatsu J, Oba K, Fujimi S, Kikuchi H, Iwasawa T, Kanbe F, Oyama K, Kanai M, Ogata Y, Asakura T, Asami T, Mizuno K, Sugita M, Jinta T, Nishida Y, Kato H, Atagi K, Higaki T, Nakano Y, Tsutsumi T, Doi K, Okugawa S, Ueda A, Nakamura A, Yoshida T, Shimada-Sammori K, Shimizu K, Fujita Y, Okochi Y, Tochitani K, Nakanishi A, Rinka H, Taniyama D, Yamaguchi A, Uchikura T, Matsunaga M, Aono H, Hamaguchi M, Motoda K, Nakayama S, Yamamoto K, Oka H, Tanaka K, Inoue T, Kobayashi M, Fujitani S, Tsukahara M, Takeda S, Stucky A, Suzuki T, Smith C, Hibberd M, Ariyoshi K, Fujino Y, Arima Y, Takeda S, Hashimoto S, Suzuki M. COVID-19 vaccine effectiveness against severe COVID-19 requiring oxygen therapy, invasive mechanical ventilation, and death in Japan: A multicenter case-control study (MOTIVATE study). Vaccine. 2024. 42(3):677-688.

27) Hirata Y, Makino Y, Iida S, Katano H, Nagasawa S, Rokutan H, Hinata M, Iwasaki A, Yasunaga Y, Abe H, Ikemura M, Motomura A, Kira K, Kobayashi S, Tsuneya S, Torimitsu S, Yamamoto I, Nakagawa K, Hasegawa I, Akitomi S, Yajima D, Ushiku T, Saitoh H, Suzuki T, Iwase H. COVID-19 Analysis in Tissue Samples Acquired by Minimally Invasive Autopsy in Out-of-Hospital Deaths with Postmortem Degeneration. Jpn J Infect Dis. 2023. 76(5):302-309.

28) Iwasaki S, Takahashi K, Katano H, Suzuki T, Sasaki H, Harada H, Takada Y, Makita K, Fukasawa Y, Tsuji T. BK Polyomavirus-Associated Urothelial Carcinoma of the Bladder with a Background of BK Polyomavirus Nephropathy in a Kidney Transplant Recipient. Nephron. 2023;147 Suppl 1:53-60.

29) 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. 9(2):84-89.

30) Kitaura S, Tobiume M, Kawahara M, Satoh M, Kato H, Nakayama N, Nakajima N, Komeno T, Furuta Y, Suzuki T, Moriya K, Saijo M, Ebihara H, Takayama-Ito M. Evaluation of a novel severe combined immunodeficiency mouse model for antiviral drug evaluation against Chandipura virus infection. Antiviral Res. 2023. 213:105582.

31) 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.

32) Furusawa Y, Kiso M, Iida S, Uraki R, Hirata Y, Imai M, Suzuki T, Yamayoshi S, Kawaoka Y. In SARS-CoV-2 delta variants, Spike-P681R and D950N promote membrane fusion, Spike-P681R enhances spike cleavage, but neither substitution affects pathogenicity in hamsters. EBioMedicine. 2023. 91:104561.

33) Shimohama S, Iizuka T, Takizawa T, Watanabe N, Tezuka T, Matsuda K, Yamanoi K, Kanazawa N, Kawamura Y, Yoshikawa T, Suzuki T, Takao M, Nakahara J, Izawa Y. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with concurrent human herpes virus-6A deoxyribonucleic acid detection: An autopsy case. Neuropathology. 2023. 43(3):257-261.

34) 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(1):5-14.

35) 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 Surveill. 2023. 28(4):2300034.

36) Yabushita H, Otake S, Iida S, Katano H, Suzuki T, Kasai M. Plastic Bronchitis of Human Bocavirus 1 Detected by Comprehensive Polymerase Chain Reaction of Mucus Casts. Jpn J Infect Dis. 2023. 76(2):155-158.

37) Arashiro T, Arima Y, Kuramochi J, Muraoka H, Sato A, Chubachi K, Yanai A, Arioka H, Uehara Y, Ihara G, Kato Y, Yanagisawa N, Ueda A, Kato H, Oka H, Nishida Y, Nidaira Y, Asami T, Jinta T, Nakamura A, Oba K, Taniyama D, Yamamoto K, Tanaka K, Ueshima K, Fuwa T, Stucky A, Suzuki T, Smith C, Hibberd M, Ariyoshi K, Suzuki M. Effectiveness of BA.1- and BA.4/BA. 5-Containing Bivalent COVID-19 mRNA Vaccines Against Symptomatic SARS-CoV-2 Infection During the BA.5-Dominant Period in Japan. Open Forum Infect Dis. 2023. 10(6):ofad240.

38) Nakaya Y, Nakashima Y, Harada N, Yamada K, Makuuchi Y, Kuno M, Takakuwa T, Okamura H, Nanno S, Nishimoto M, Koh H, Nakagama Y, Kido Y, Kanno T, Suzuki T, Nakamae H, Kakeya H, Hino M. Successful treatment of proven coronavirus disease 2019-associated pulmonary aspergillosis with liposomal amphotericin B in a patient with bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Infect Chemother. 2023. 29(2):223-227.

39) 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. 2023. 23(1):52.

40) 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.

41) Hosoya T, Oba S, Komiya Y, Kawata D, Kamiya M, Iwai H, Miyamoto S, Kataoka M, Tobiume M, Kanno T, Ainai A, Sato H, Hirakawa A, Mitsui Y, Satoh T, Wakabayashi K, Yamada T, Otomo Y, Miyazaki Y, Hasegawa H, Suzuki T, Yasuda S. Apple-shaped obesity: A risky soil for cytokine-accelerated severity in COVID-19. Proc Natl Acad Sci USA. 2023. 120(22):e2300155120.

42) Hirata Y, Katano H, Iida S, Mine S, Nagasawa S, Makino Y, Motomura A, Ozono S, Sato Y, Sekizuka T, Kuroda M, Yamaguchi R, Inokuchi G, Torimitsu S, Akitomi S, Yajima D, Saitoh H, Suzuki T, Iwase H. Genomic analysis of SARS-CoV-2 in forensic autopsy cases of COVID-19. J Med Virol. 2023. 95(8):e28990.

43) 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. Pathol Int. 2023. 73(3):120-126.

44) Watanabe D, Iida S, Hirota K, Ueji T, Matsumura T, Nishida Y, Uehira T, Katano H, Shirasaka T. Evaluation of human herpesvirus-8 viremia and antibody positivity in patients with HIV infection with human herpesvirus-8-related diseases. J Med Virol. 2023. 95:e29324.

45) Tadokoro T, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Sugiyama M, Katano H, Hatakeyama K, Matsumoto M, Tashiro H. COVID-19-associated myocardial injury: A case report. ESC Heart Fail. 2023. 10:1461-1466.

46) 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.

47) Matsumoto Y, Fukano H, Katano H, Hoshino Y, Sugita T. Histopathological analysis revealed that Mycobacterium abscessus proliferates in the fat bodies of silkworms. Drug Discov Ther. 2023. 17:139-143.

48) Inagaki T, Wang KH, Kumar A, Izumiya C, Miura H, Komaki S, Davis RR, Tepper CG, Katano H, Shimoda M, Izumiya Y. KSHV vIL-6 enhances inflammatory responses by epigenetic reprogramming. PLoS Pathog. 2023. 19:e1011771.

49) 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. 97(1):e0136622.

50) Azarias Da Silva M, Nioche P, Soudaramourty C, Bull-Maurer A, Tiouajni M, Kong D, Zghidi-Abouzid O, Picard M, Mendes-Frias A, Santa-Cruz A, Carvalho A, Capela C, Pedrosa J, Castro AG, Loubet P, Sotto A, Muller L, Lefrant JY, Roger C, Claret PG, Duvnjak S, Tran TA, Tokunaga K, Silvestre R, Corbeau P, Mammano F, Estaquier J. Repetitive mRNA vaccination is required to improve the quality of broad-spectrum anti-SARS-CoV-2 antibodies in the absence of CXCL13. Sci Adv. 2023. 9(31):eadg2122.

51) Fujita S, Kosugi Y, Kimura I, Tokunaga K; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Ito J, Sato K. Determination of the factors responsible for the tropism of SARS-CoV-2-related bat coronaviruses to *Rhinolophus* bat ACE2. J Virol. 2023. 97(10):e0099023.

52) Urano E, Itoh Y, Suzuki T, Sasaki T, Kishikawa JI, Akamatsu K, Higuchi Y, Sakai Y, Okamura T, Mitoma S, Sugihara F, Takada A, Kimura M, Nakao

S, Hirose M, Sasaki T, Koketsu R, Tsuji S, Yanagida S, Shioda T, Hara E, Matoba S, Matsuura Y, Kanda Y, Arase H, Okada M, Takagi J, Kato T, Hoshino A, Yasutomi Y, Saito A, Okamoto T. An inhaled ACE2 decoy confers protection against SARS-CoV-2 infection in preclinical models. Sci Transl Med. 2023. 15(711):eadi2623.

53) Kawamura Y, Oka K, Semba T, Takamori M, Sugiura Y, Yamasaki R, Suzuki Y, Chujo T, Nagase M, Oiwa Y, Fujioka S, Homma S, Yamamura Y, Miyawaki S, Narita M, Fukuda T, Sakai Y, Ishimoto T, Tomizawa K, Suematsu M, Yamamoto T, Bono H, Okano H, Miura K. Cellular senescence induction leads to progressive cell death via the INK4a-RB pathway in naked mole-rats. EMBO J. 2023. 42(16):e111133.

54) Kurosu T, Hanabara K, Asai A, Pambudi S, Phanthanawiboon S, Omokoko MD, Sakai Y, Suzuki T, Ikuta K. Chimeric flavivirus causes vascular leakage and bone marrow suppression in a mouse model. Biochem Biophys Res Commun. 2023. 659:54-61.

55) Kawamoto S, Uemura K, Hori N, Takayasu L, Konishi Y, Katoh K, Matsumoto T, Suzuki M, Sakai Y, Matsudaira T, Adachi T, Ohtani N, Standley DM, Suda W, Fukuda S, Hara E. Bacterial induction of B cell senescence promotes age-related changes in the gut microbiota. Nat Cell Biol. 2023. 25(6):865-876.

56) Kamegai K, Iwamoto N, Itoh N, Ishikane M, Asai Y, Akazawa N, Fuwa N, Takasaki J, Hojo M, Hangaishi A, Togano T, Teruya K, Kanno T, Takahashi K, Miyamoto S, Hirata Y, Saito T, Katano H, Suzuki T, Ohmagari N. Duration of Infectious Virus Shedding by SARS-CoV-2 Omicron Variant among Immunocompromised Patients. Open Forum Infect Dis. 2023. 10(Supplement_2). 10.1093/ofid/ofad500.550.

2. 和文発表

1) 高橋健太、鈴木忠樹. 神経 進行性多巣性白質脳症. 病理と臨床. 2023. 41 臨増: 331.

2) 鈴木忠樹. 新型コロナウイルスの流行はこれからも続くのでしょうか. インフルエンザ. 2023. 24(1): 46.

3) 早川美奈子、鈴木忠樹.【非 IgG モダリティ】IgA 抗体を用いた呼吸器ウイルス感染症治療薬の実現可能性. 医学のあゆみ. 2023. 285(10): 902-906.

4) 宮本翔、鈴木忠樹. B 細胞感染による SFTS ウイルスの発病機構. 医学のあゆみ. 2023. 284(2): 121-124.

5) 高橋健太. 臨床医のための神経病理再入門 (第 78 回) 狂犬病. CLINICAL NEUROSCIENCE. 2023. 41(11):1400-1401.

6) 高橋健太. 中枢神経系感染症の病理検査. 臨床検査. 2023. 67(12):1378-86.

7) 峰宗太郎、宮本 翔、片岡紀代、大園誠也、佐藤由子、片野晴隆、鈴木忠樹、寺田教彦、宮﨑賢治、廣瀬知人、小沢昌慶、菊地和德、大澤修一、小室慶子、阿部櫻子、内田好明、柳岡知子、福士秀悦、吉河智城、林 昌宏、海老原秀喜、松鵜彩、西野綾乃、前田 健、伊澤晴彦、比嘉由紀子、葛西真治、黒田誠. 初めて診断されたオズウイルス感染症患者. 病原微生物検出情報月報. 2023. 44(7): 109-111

8) 峰宗太郎、平田雄一郎、飯田俊. 臨床医のための神経病理再入門 COVID-19 (SARS-CoV-2 感染症).Clinical Neuroscience. 2023. 41(5):591-593.

9) 峰宗太郎、飯田俊、片野晴隆. HHV8 関連リンパ増殖性疾患. 日本臨床増刊号 新リンパ腫学. 2023. 81(3):293-297.

Ⅱ.学会発表

1. 国際**学会**

1) Komiya Y, Hosoya T, Oba S, Kawata D, Kamiya M, Iwai H, Miyamoto S, Kanno T, Tobiume M, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H, Yasuda S. Inhibition of FAS-mediated alveolar epithelial cell death suppresses lung injury and subsequent inflammasome activation in murine COVID-19 model. The 2nd International Symposium of Clinical Immunology. 2023.5. (日本).

2) Suzuki T. The virus-B cell axis is involved in the pathogenesis of Severe Fever with Thrombocytopenia. 13th ASIA PACIFIC International Academy of Pathology. 2023.6. (Web)

3) Oba S, Hosoya T, Komiya Y, Kawata D, Kamiya M, Iwai H, Miyamoto S, Kanno T, Tobiume M, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H, Yasuda S. The Underlying Mechanisms of Obesity-Related COVID-19 Exacerbations. the 23rd Annual Meeting of the Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS 2023). 2023.6. (USA).

4) Kamegai K, Iwamoto N, Itoh N, Ishikane M, Asai Y, Akazawa N, Fuwa N, Takasaki J, Hojo M, Hangaishi A, Togano T, Teruya K, Kanno T, Takahashi K, Miyamoto S, Hirata Y, Saito T, Katano H, Suzuki T, Ohmagari N. Duration of Infectious Virus Shedding by SARS-CoV-2 Omicron Variant among Severely and Moderately Immunocompromised Patients. IDWeek 2023. 2023.10. (USA).

5) Suzuki T. Virological and Immunological Characterization of COVID-19 Cases and Development of Animal Models. The 7th Asia-Australasia Pulmonary Pathology Society Annual Conference. 2023.12. (台湾)

6) Suzuki T. Involvement of phospholipase A2 group 4C induced by hepatitis C virus infection in hepatic lipid accumulation. The Joint 24th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim of the U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) in collaboration with the 2nd International Symposium for Infectious Diseases Research Institutes Cooperation (IDRIC). 2024.3. (韓国)

7) Suzuki T. Pathological Analysis of COVID-19 Cases and Animal Model Development. The Joint 24th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim of the U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) in collaboration with the 2nd International Symposium for Infectious Diseases Research Institutes Cooperation (IDRIC). 2024.3. (韓国)

2. 国内学会

1) 鈴木忠樹. COVID-19 対策に資する多領域連携研究における感染病理学の役割. 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学術集会 合同学会. 2023.4. (横浜)

2) 結城明香、塩田智之、松田麻未、ZHENG Xin、永田典代、石井孝司、鈴木亮介、村松正道、滝本一広、LEMON Stanley M、MCGIVERN David R、花木賢一. 急性 A 型肝炎が寛解した後も肝臓で長期間持続するウイルス RNA 複製:マウスモデルを用いた解析. 第 70 回日本実験動物学会総会. 2023.5. (つくば)

3) 入山智沙子、村田貴之、河合鼎治、岡本晃直、後藤尚絵、山本秀行、加藤駿晴、藤垣英嗣、飯田俊、鈴木忠樹、塚本徹哉、齋藤邦明、岩田充永、土井洋平、冨田章裕. 濾胞性リンパ腫維持療法中に発症し、時間的空間的に付加変異を獲得した BA.1.1 COVID-19 の一剖検例. 第 63 回日本リンパ網内系学会学術集会・総会. 2023.6. (さいたま)

4) 宮本翔、鈴木忠樹. SARS-CoV-2 ブレークスルー感染における交差中和反応モデリング. 第 17 回ウイルス学キャンプ in 湯河原. 2023. 6. (熱海)

5) 宮本翔、鈴木忠樹. SARS-CoV-2 ブレークスルー感染者血清抗体価を用いた適切なワクチン接種間隔の推定. 第一回新型コロナウイルス研究集会. 2023.6. (渋谷)

6) 鈴木忠樹. 呼吸器ウイルス感染症患者の感染性ウイルス排出動態解析と感染症対策への応用. 2023 年度第 1 回環境微粒子計測分科会. 2023.8. (江東区)

7) 鈴木忠樹. ワクチン作用機序検討のための COVID-19 症例でのウイルス学的・免疫学的特徴解明について. 第 21 回あわじ感染と免疫国際フォーラム. 2023.9. (軽井沢)

8) 坂井祐介、永田典代、岩田奈織子、森川茂、海老原秀喜、鈴木忠樹. レストンエボラウイルス感染カニクイ

ザルの脾臓における B 細胞の変化の病理組織学的解析. 第70回日本ウイルス学会学術集会. 2023.9. (仙台)

9) 北村秀智、倉崎晴彰、倉崎晴彰、大内政輝、長友一剛、大橋啓史、岩田(吉河)奈織子、志和(須藤)希、坂井祐介、川村直輝、川村直輝、伊藤昌子、伊藤昌子、米村拓麿、千代田健志、山本飛鳥、下井昭仁、舛屋圭一、舛屋圭一、永田典代、渡士幸一、鈴木忠樹、村上雅人. SARS-CoV-2 の S タンパク質の S2 サブユニットを標的とする環状ペプチド PA-001 の非臨床薬効とヒトでの安全性、薬物動態. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023.9. (仙台)

10) 宮崎かや、志和(須藤)希、岩田(吉河)奈織子、坂井祐介、鈴木忠樹、長谷川秀樹、永田典代. マウス継代 SARS-CoV-2を利用した Long COVID ラットモデルへの応用の試み. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023.9. (仙台)

11) 佐々木道仁、杉達紀、飯田俊、平田雄一郎、日下部伸治、小西慧、板倉友香里、田畑耕史郎、岸本麻衣、小林広子、有泉拓馬、Intaruck Kittiya、登治謙、鳥羽晋輔、佐藤彰彦、松野啓太、山岸潤也、鈴木忠樹、大場靖子、澤洋文. SARS-CoV-2 感染ハムスターを用いた経口抗ウイルス薬と抗炎症薬の併用治療効果の解析. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023.9. (仙台)

12) 河村達郎、大内政輝、長澤孝行、大橋啓史、岩田(吉河)奈織子、志和(須藤)希、坂井祐介、松井克磨、松本正俊、倉崎晴彰、倉崎晴彰、長友一剛、伊藤昌子、伊藤昌子、川村直輝、川村直輝、舛屋圭一、舛屋圭一、永田典代、渡士幸一、鈴木忠樹、北村秀智、村上雅人. SARS-CoV-2 の S タンパク質の S2 サブユニットを標的とする環状ペプチド PA-001 の同定と COVID-19 マウスモデルでの治療効果. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023.9. (仙台)

13) 池谷隆男、岩田(吉河)奈織子、坂井祐介、志和(須藤)希、大園誠也、鈴木忠樹、永田典代. OVA 誘発性気道アレルギーマウスモデルにおける SARS-CoV-2 感染と宿主応答. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023.9. (仙台)

14) 黒須剛、坂井祐介、奥崎大介、AL KADI Mohamad、網康至、下島昌幸、吉河智城、永田典代、鈴木忠樹、西條政幸、海老原秀喜. 順化デングウイルスを用いた新規致死性デング出血熱マウスモデル. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023.9. (仙台)

15) 小杉優介、藤田滋、木村出海、徳永研三、伊東潤平、佐藤佳. SARS-CoV-2 関連コウモリコロナウイルスの宿主指向性を規定する因子の同定. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023.9. (仙台)

16) Kong D, Ozono S, Kameoka M, Ueno T, Tokunaga K. The development of in vitro HIV-1 latency models using a viral minigene system. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023.9. (仙台)

17) 宮本翔、西山尚来、上野朗、Park H、菅野隆行、大園誠也、中村直俊、岩見真吾、鈴木忠樹. SARS-CoV-2 ウイルス排出に対する上気道粘膜抗体応答による制御. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023.9. (仙台).

18) 飯田俊. 感染症の病理 -基礎研究から病理診断まで-. 第 102 回日本病理学会近畿支部学術集会. 2023.9. (吹田)

19) 平田雄一郎. COVID-19 症例の解剖と病理組織所見. 第 102 回日本病理学会近畿支部学術集会. 2023.9. (吹田)

20) 鈴木忠樹. SARS-CoV-2 のウイルス学的知見と病原体検査. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会／第 70 回日本化学療法学会東日本支部総会. 2023.10. (文京区)

21) 宮本翔、鈴木忠樹. SARS-CoV-2 ブレークスルー感染者血清抗体価を用いた適切なブースターワクチン接種間隔の推定. 第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会. 2023.10. (静岡)

22) 中村碧、石井洋、野村拓志、岡﨑みどり、相内章、長谷川秀樹、米満研三、須崎百合子、網康至、俣野哲朗. 抗 HTLV-1 Env 抗体誘導ワクチンのカニクイサルでの HTLV-1 感染防御効果. 第 27 回日本ワクチン学

会・第 64 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会. 2023.10. (静岡)

23) 鈴木忠樹、峰宗太郎、平田雄一郎、飯田俊、片野晴隆. 心筋組織検体を用いたウイルス性心筋炎の病原体検索. 第 45 回心筋生検研究会学術集会. 2023.11. (新潟)

24) 中村碧、石井洋、野村拓志、岡﨑みどり、相内章、長谷川秀樹、米満研三、須崎百合子、網康至、俣野哲朗. ワクチン誘導中和抗体の HTLV-1 感染防御効果. 第 9 回 日本 HTLV-1 学会学術集会. 2023.11. (京都)

25) Kong D, Ozono S, Kameoka M, Ueno T, Tokunaga K. HIV-1 minigene system to establish an in vitro latency model. 24th Kumamoto AIDS Seminar. 2023.11. (熊本)

26) 鈴木忠樹. 新興感染症対策における感染病理学の役割. 東北びまん性肺疾患研究会. 2023.11. (福島)

27) 鈴木忠樹. 感染病理学的手法による新しい感染症の発見. 第 55 回小児感染症学会. 2023.11. (名古屋)

28) 石川青空、相内章、小林万倫、坂本玲奈、中尾龍馬、田村浩二、鈴木忠樹. 百日咳菌の外膜小胞を用いた経鼻ワクチンによる抗体応答評価. 第 46 回 日本分子生物学会年会. 2023.12. (神戸)

29) 黒須剛、奥崎大介、AL KADI Mohamad、坂井祐介. 新規致死性デング出血熱マウスモデルを用いた病原機序解析. 第46回日本分子生物学会学術集会. 2023. 12. (神戸)

30) Komiya Y, Kamiya M, Oba S, Kawata D, Iwai H, Miyamoto S, Kanno T, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H, Hosoya T, Yasuda S. Inhibition of FAS-mediated necroptosis in alveolar epithelial cell suppresses lung injury and subsequent inflammasome activation in murine COVID-19 model. 第 52 回日本免疫学会学術集会. 2024.1. (千葉)

31) 鈴木忠樹. COVID-19 患者のウイルス学的および免疫学的特性解析による感染流行制御法の探索. 第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 2024.2. (横浜)

32) 鈴木忠樹. COVID-19 の感染病理学. 第 113 回日本病理学会総会. 2024.3. (名古屋)

33) 平田雄一郎. COVID-19 法医解剖事例を用いた SARS-CoV-2 ウイルスゲノム解析. 第 113 回日本病理学会総会. 2024.3. (名古屋)

34) 坂井祐介、米満研三、宮本翔、下島昌幸、鈴木忠樹、網康至. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染高齢フェレットと若齢フェレットの病理組織学的比較解析. 第 11 回日本獣医病理学専門家協会学術集会. 2024.3. (鹿児島).

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5年度も、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関する調査研究を中心実施した。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、新規クラスの薬剤シーズの抗真菌活性探索、既存薬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た調査研究、腸管からのカンジダ属の播種に関与する因子、腟カンジダ発症に関与する因子、酸素濃度など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および侵襲性カンジダ症の新規診断法・抗真菌薬開発研究を実施した。また疫学調査研究として、厚生労働省事務連絡に基づき、真菌部全体で本邦における*C. auris*発生動向調査を行い、菌株収集・解析、薬剤感受性試験を開始し継続している。

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。

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、クリプトコックス症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、厚労省薬事審議会分科会の委員、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や米国NIAIDとカンジダ症、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、*Faecalibaculum* 属および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、これらの細菌を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、世界的に問題となっている新興真菌 *Candida auris* 複数株を用い、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. 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。また、糖尿病誘導マウスモデルを用いて *in vivo* 条件下における腸管内の *C. tropicalis* 定着を解析したところ、糖尿病

誘導マウス（高血糖マウス）において、非高血糖マウスと比較して腸管内定着が有意に多い結果を認めた。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 auris*の細胞壁多糖構造に環境中の酸素濃度が与える影響に関する解析

真菌の細胞壁は、菌にとって宿主や基質表面と接触する最初の器官である。真菌の細胞壁の主成分は多糖であり、カンジダ属の場合は、主にキチンおよびβ-1,3-グルカン、β-1,6-グルカン、マンナンから成ると推定されている。本研究では、環境中の酸素濃度が*Candida auris*の細胞壁多糖構造に与える影響を解析した。*C. auris* AR 0387株を好気・微好気（酸素濃度5%）・嫌気条件で定常状態に達するまで培養した。微好気・嫌気条件下の細胞は、好気条件下に比べて肥大する様子が見られた。菌体の細胞壁多糖画分を抽出し、酸加水分解後、単糖分析を行った。その結果、微好気・嫌気条件では好気条件よりグルコース量が多く、グルカン量の増加が考えられた。現在は各酸素条件で培養した菌体のバイオフィルム形成能やヒト腸管上皮細胞への接着能の評価を進めている。

［小泉亜未、阿部雅広、篠原孝幸、定本聡太、宮澤拳、上野圭吾、宮﨑義継］

(6) *Candida glabrata*の酸素依存性接着能の解析

カンジダ属は環境中で生育する常在菌である一方、免疫抑制患者を中心に感染をきたす病原菌として、しばしば致死的となる側面を持つ。カンジダ属の感染巣として腟、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、2つの遺伝子（*EPA6, CAGL0F08833g*）が抽出された。これら2つの遺伝子破壊株を作成し接着実験を行うと*EPA6*Δで接着能は最も低下が見られた。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。免疫不全マウスを用いた内因性感染モデルにおいて、*EPA6*Δは腸管から他臓器への播種が有意に少ないことが示された。

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、さらに*EPA6*の宿主に対する病原性が示唆された。現在はこれまでの結果をまとめ論文投稿を行いつつ、*EPA6*が内因性感染をコントロールする治療標的になりうるか検討している。
［篠原孝幸、阿部雅広、白井玲、名木稔、宮﨑義継］

(7)薬剤耐性*Candida auris*に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。以上の結果を、論文投稿し受理された（2024年2月 JAC Antimicrobial Resistance誌）。また国内特許申請を行った。現在は、APC6を医薬品のシード化合物としてヒトへの応用を目指しており、臨床試験を念頭に置いたデータ収集の目的でマウス実験を進めている。また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］

(8) *Candida albicans*ならびに*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。侵襲性カンジダ症の主たる原因菌は *Candida albicans* であるが、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. albicans* ならびに *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］

（9） *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* の遺伝子破壊株ではミトコンドリア量の増加が認められたが、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。一方で、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、ATP 合成能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。単離ミトコンドリアを用いた解析により、電子伝達系の各複合体の活性は*XRN1*破壊株でも保たれているが、酸素消費量が顕著に増加していることが明らかになった。現在は *XRN1* 破壊株におけるミトコンドリア機能低下の原因解明を試みている。

［名木稔、白井玲、大中道麻紀子、阿部雅広、宮﨑義継］

（10） 新興真菌 *C. auris* の本邦における発生動向に関する疫学研究および迅速診断法開発研究

*Candida auris*は2009年に本邦から初めて報告された菌種であり、元々は慢性中耳炎患者の耳漏由来であった。しかしながら近年世界各国から血流感染症例が複数報告され、院内アウトブレイクを引き起こすことおよび高い薬剤耐性率を示すことから対策が進められている。本邦でも初の*C. auris*血流感染症死亡例発生を受け、2023年5月に厚生労働省事務連絡が発出され、*C. auris* への対策が開始されたが、本邦における発生動向・疫学情報は不足している。本研究では同事務連絡に基づき、保健所・地方衛生研究所を経由し菌株収集を行うと同時に、複数の検査会社と共同研究の形で菌株を収集し、本邦における*C. auris*疫学調査を行った。また、同真菌に対する迅速診断法開発研究として、*C. auris*特異的に反応するリアルタイムPCRの系を開発した。

迅速診断法開発研究においては、データベースに登録された*C. auris*および他のカンジダ属の全ゲノムデータを用い、*C. auris*特異的な領域を抽出（カンジダ属に共通する配列を除外）した。その後、同領域を増幅するプライマーの選択・*in silico*解析を行い選別した。さらに、conventional PCRおよびreal-time PCR法にて検証を行い、*C. auris*特異的real-time PCR反応系に使用可能な1組のプライマーセットを抽出した。その後、本プライマーおよび陽性対照を地方衛生研究所に配布・共有した。

また疫学研究としては、令和5年度末時点で、地方自治体および検査会社 3社より計38株を収集した。分離された臨床検体は大半が耳由来（耳漏など）であった。また、clade解析では、1株がclade I (South Asian clade) に属する結果であったが、他の株は全てclade II (East Asian clade) に属する結果であった。薬剤感受性試験では、アゾール系（フルコナゾール）への耐性を8株(21%) に認めたが、ポリエン系・エキノキャンディン系に耐性を示す株は検出されなかった。令和6年度以降も引き続き発生動向調査を進める。

［阿部雅広、小泉亜未、梅山隆、中山靖子、村長保憲、星野泰隆、藤本嗣人、石川淳、篠原孝幸、宮﨑義継、吉見逸郎（感染症危機管理研究センター)、中下愛実・黒須一見・山岸拓也（実地疫学研究センター)］

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。また並行して他のアスペルギルス抗原に対する抗体を作製しており、アスペルギルス属に特異的に反応しうるモノクローナル抗体を評価中である。

［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、宮崎義継］

(2) *A. fumigatus* の細胞死誘導因子の機能解析

Aspergillus fumigatus はアスペルギルス症の主要原因菌種で、宿主による微生物排除機構を逃れる特性を有することが知られる。NPP1 (Necrosis-inducing Phytophthora Protein 1) domain を持つ分泌型タンパク質は、卵菌や糸状菌 *Fusarium oxysporum* で植物細胞のネクロシスへの関与が報告されている。NPP1 domain タンパク質は、保存された GHRHDWE モチーフを有する。遺伝子情報検索の結果、*A. fumigatus* には NPP1 domain を持つタンパク質をコードする遺伝子が三種存在した（Cell Death-inducing Factor proteins; *cdf3*, *cdf5a* および *cdf5b*）。各遺伝子破壊株の病原性を酢酸コルチゾンによる免疫抑制マウスモデルで評価したところ、Δ*cdf5a* 株接種群で親株に比べて顕著に生存率が改善した一方、Δ*cdf3*, Δ*cdf5b* 株では親株と同等であった。そこで、Cdf5a について更なる解析を進めることとした。Δ*cdf5a* 株は微好気環境下の最少培地上で分生子形成能が顕著に低下した。Δ*cdf5a* 株は分生子径が親株と比べてやや増加し、分生子表層の突起が減少した。Δ*cdf5a* 株の分生子細胞壁の厚さについては親株との顕著な差異は認められなかった。最少液体培地・静置培養時の *cdf5a* 発現量は、分生子発芽後に上昇し，培養 24 h がピークとなり、その後減少した。Cdf5a-GFP 発現株を作製して蛍光顕微鏡観察したところ、Cdf5a-GFP は主に隔壁に局在した。以上のことから、Cdf5a は隔壁が形成される時期に発現し、分生子形成に寄与すると示唆された。肺胞上皮由来 A549 細胞に組換え Cdf5a タンパク質を添加したところ、非添加時と比べ死細胞が増加した。現在、Cdf5a の *A. fumigatus* の生育における機能と病原性への関与の分子機構および両者を繋ぐメカニズムについて、更なる解析を進めている。

［宮澤拳、高塚翔吾、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）、宮崎義継］

(3) *A. fumigatus* の濁度法による菌糸生育評価

液体振盪培養において菌糸が凝集塊を形成する性質は、単細胞生物で用いられる生育評価手法を糸状菌に適用できない要因であり、糸状菌の生育を正確に定量する手法が求められていた。*A. fumigatus* の細胞壁多糖 α-1,3-グルカンおよびガラクトサミノガラクタンの生合成遺伝子を破壊した株（Δ*ags1*Δ*gtb3* 株）は、液体振盪培養において菌糸が分散状態になる。当該遺伝子破壊株の菌糸生長は、濁度により定量的に計測可能であることが明らかになった。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、阿部敬悦（東北大学）、梅山隆、高塚翔吾、村長保憲、星野泰隆、宮崎義継］

(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-グルカン含有画分を用いたいくつかの化学分析から、*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て遊離したオリゴ糖を陰イオン交換クロマトグラフィに供したところ、α-1,3-グルコオリゴ糖以外のユニークなピークを含むことが分かった。当該画分を箱守法によるメチル化分析に供したところ、1,4-結合の割合が *ags3* 高発現株では 11.5 ± 0.6%で、親株（5.8 ± 0.9%）よりも顕著に増加していた。すなわち、Ags3 は Ags1 よりも 1,4-結合の割合が高い α-グルカンを生合成することが示唆された。*ags1* 遺伝子破壊時には、条件によって *ags3* が発現して α-グルカンが合成されたことから、構造が異なる多糖でその機能を相補しようとする機構の存在が示唆された。

［宮澤拳、阿部敬悦（東北大学）、田中大（東北医科薬科大学）、梅山隆、高塚翔吾、村長保憲、星野泰隆、宮﨑義継］

3. ムーコル症に関する研究

(1) 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*）、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）とムーコル症の原因２菌種（*Cunninghamella elegans*および*Rhizopus arrhizus*）を用いて検討を行った。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、ムーコル2菌種においては*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、ムーコル症2菌種の染色性が*A. fumigatus*と比較して弱いこと、α-1,3-グルカン欠損株の染色性が親株（*A. fumigatus*）と比較して差がみられないことを証明した。今回の検討より、真菌細胞壁のβ-グルカンの含有量の差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。

［定本聡太、宮澤拳、阿部雅広、栃木直文（東邦大学）、宮﨑義継］

(2) *Cunninghamella elegans* のゲノム解析

ムーコル症は、ムーコル目に属する真菌による急性かつ侵襲性の高い感染症であり、主に免疫不全患者や糖尿病患者に発症し、肺、副鼻腔、脳、皮膚などに感染を引き起こす。致死率が高く、早期診断と適切な治療が重要となる。ムーコル症の原因菌の一つ *C. elegans* は多剤耐性を示し、その遺伝的基盤と作用機序の解明が求められている。本研究では 11 の臨床分離株を使用し、MinION ナノポアシークエンサーでゲノム DNA の解読を行った。データ解析には Flye によるゲノムアセンブリと Funannotate による遺伝子予測・アノテーションを実施した。結果として、平均 14 のコンティグ、約 31 Mb のゲノムサイズ、各ゲノムにおいて約 9,400 のオープンリーディングフレームを同定した。これらの知見は *C. elegans* のゲノム構造を明らかにし、薬剤耐性メカニズムと病原性因子の研究基盤となる。

［梅山隆、戸室弘子、宮澤拳、高塚翔吾、村長保憲、星野泰隆、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］

4. クリプトコックス症に関する研究：*Cryptococcus neoformans*の*TVF1*は熱耐性と病原性に必要な遺伝子である

*C. neoformans*の至適生育温度は、25–30°Cであり、宿主体温の37°C以上では熱ストレス環境となる。一連の解析で未同定遺伝子CNAG_03308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。*TVF1*欠損株(*tvf1*Δ) 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した。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。熱ストレス環境で細胞分裂不全を起こした細胞は、細胞壁のキチン/キトサン層が肥厚しており、細胞壁蛍光染色剤でも強く染色された。これと相関して、熱ストレスを受けた*tvf1*Δは免疫賦活性が亢進しており、樹状細胞のサイトカイン産生を強く刺激した。マウス経鼻感染実験モデルにおいて、*tvf1*Δの病原性を比較した結果、肺と脳における*tvf1*Δ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。

［上野圭吾、Kyung J Kwon-Chung・Yun Chang（米国NIH）、宮﨑義継］

5. トリコスポロン症に関する研究：*Trichosporon asahii* 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

トリコスポロン症は免疫不全患者において血流感染を引き起こす原因真菌であるが、その病態には不明な点も多い。我々は、今までに低酸素環境がカンジダ属の病態に与える影響に関して研究を進めてきたが、ヒト生体内での定着や、播種性感染に至る感染経路などがカンジダ症との類似点が多いトリコスポロン症に関しても低酸素環境が病原性に与える影響がある可能性を考えた。本研究では *Trichosporon asahii* の臨床分離株（血流感染由来）2株を好気環境と低酸素環境（酸素濃度 1%）の2つの条件下における前培養が病原性にどのような影響があるかを *Galleria mellonella* 感染モデルを用いて検討を行った。結果として、低酸素環境（酸素濃度 1%）における前培養が好気環境における前培養と比較して、ガレリアに対する菌の病原性が亢進する結果が示され、病理組織学的な検討でも組織中の菌糸の伸長が目立つ傾向が確認できた。

［定本聡太、阿部雅広、小泉亜未、篠原孝幸、宮﨑義継］

6. フサリウム症に関する研究：フサリウム属に有効な抗真菌活性化合物の探索

フサリウム属菌は土壌に分布する糸状菌で栽培植物の病原菌として知られるが、ヒトに対しても病原性を有する。特に血液内科や移植領域など免疫抑制状態にある患者においては、フサリウム血症の致死率は非常に高い。その原因として、フサリウム属菌の薬剤耐性傾向が高く、既存の抗真菌薬で治療が困難であることが挙げられる。

我々は、理化学研究所との共同研究でフサリウム属菌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。in vitro では、幅広いフサリウム属菌に対して有効であった。今後は、フサリウム血症のマウスモデルにおいても治療効果が見られるのか、検証を進める。

［篠原孝幸、和田章（理化学研究所）、阿部雅広、定本聡太、小泉亜未、宮﨑義継］

7. 不明真菌症の診断に関する研究

(1) 真菌検査における定量 PCR 検出法の導入

真菌部における病原体検査において、病原体検出には培養法、もしくは conventional PCR および塩基配列解析による菌種同定が行われている。本研究では、真菌検査における真菌検出感度の向上と検査の迅速化を目的として、リアルタイム定量 PCR 法を導入した。欧州の診断ガイドラインで推奨されているプライマーセットを参考に、アスペルギルス属もしくはムーコル目を検出できる系を構築し、そのための陽性コントロール DNA を作製した。令和 4 年度から 5 年度にかけて、conventional PCR-配列解析で陰性となった臨床検体由来 DNA 6 検体について検査を行った結果、アスペルギルス属のみ陽性が 2 検体、ムーコル目のみ陽性が 1 検体、両方が陽性となった検体が 1 検体であった。この方法では菌種を特定することはできないが、今後の真菌検査の補助的手法として期待できる。

［梅山隆、戸室弘子、中山靖子、篠原孝幸、宮﨑義継］

(2) 次世代シーケンシング（NGS）技術を利用した真菌症診断法の検討

真菌症診断の精度向上を目的として、Nanopore sequencer MinION を用いた NGS 解析による新たな検出方法を導入した。従来の PCR-配列解析法では検出困難であった混合 DNA 断片を含む 8 検体からの PCR 増幅産物を対象に、MinION によるシーケンシングと Kraken2 および minimap2 による系統解析を実施した。その結果、複数の真菌種を高精度で同定することに成功し、従来法では見落とされていた低濃度の真菌 DNA による感染症の存在も示唆された。本手法は真菌症の迅速かつ正確な診断に新たな可能性を提示しており、今後は真菌のデータベース充実と解析方法の最適化が課題となる。

［梅山隆、戸室弘子、中山靖子、篠原孝幸、宮﨑義継］

II. 宿主因子と免疫制御の解明による難治性感染症の制圧に関する研究

1. *Cryptococcus gattii* に対する不活化経鼻ワクチンの開発と作用機構の研究

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 Th2 細胞 (lung TRM2) を誘導することを明らかにした。lung TRM2 は、肺間質に局在し、抗原再刺激に応答して IL-4・IL-5・IL-13 を産生する。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。この生体防御作用は、IFNγ や IL-5 には依存せず IL-4/IL-13 の産生を必要とする。Rag1 欠損マウスではワクチンによる生体防御作用が完全に消失し、Rag-1 欠損マウスに lung TRM2 を移入すると感染抵抗性を獲得することから、lung TRM2 が感染制御に必要であると考えた。IL-4/IL-13 二重欠損 (DKO) マウスでは、ワクチンによる肺内菌数抑制作用は消失し、感染後の好酸球・Th2 細胞・多核巨細胞 (MGCs) が少なかった。抗原存在下で Lung TRM2 をマクロファージや樹状細胞と共培養すると、IL-4/IL-13 依存的に細胞融合が起こり MGCs が誘導された。以上の結果は、lung TRM2 が IL-4/IL-13 を介して肉芽腫を誘導し *C. gattii* 感染を制御するモデルを示している。

［上野圭吾、Kyung J Kwon-Chung・Yun Chang（米国 NIH）、宮﨑義継］

2. クリプトコックス症に対する経鼻弱毒生ワクチンの開発

C. neoformans と *C. gattii* の感染を予防し、$CD4^+$ T 細胞が減少する宿主でもワクチン効果が消失しないワクチンが望まれている。本研究では、*C. neoformans* の高免疫賦活性弱毒株を全粒子抗原として経鼻生ワクチンを開発した。ワクチン投与群では、*C. neoformans* KN99 株・*C. gattii* R265 株感染後の肺内菌数は有意に減少し、生存率も有意に改善した。ワクチン群では、肺常在性 Th1・Th17 細胞に加えて、肺常在性 $CD8^+$ T 細胞 (lung $CD8^+$ TRMs) も有意に増加した。現在、lung $CD8^+$ TRMs が感染防御作用に関与するか検証している。

［上野圭吾、Kyung J Kwon-Chung・Yun Chang（米国 NIH）、宮﨑義継］

3.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。ウイルス感染後の肺内環境では免疫細胞の集積が著しく、この病原性成分によって宿主の抗真菌応答が正と負に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］

4. COVID-19 続発性肺アスペルギルス症に関する研究

近年、COVID-19 の広がりとともに他の病原体を介した重感染が問題視されている。COVID-19 は SARS-CoV-2 を介して発症するが SARS-CoV-2 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。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が、基盤となる基礎研究のモデルが十分に確立されていない。そうした中で本研究ではマウスにおける COVID-19 続発性肺アスペルギルス症モデルを確立することを目的とし条件検討を行なっている。国立感染症研究所で樹立されたマウス馴化株 QHmusX を用いてマウスの COVID-19 を誘導し、Af293（*A. fumigatus*）株の重感染を起こすことで COVID-19 続発性肺アスペルギルス症モデルを成立させる形をとっている。条件検討の結果、感染させるウイルス価や菌量の条件はほぼ確定してきており、近くマウスモデルが確立できる予定である。

［高塚翔吾、相内章（感染病理部）、宮澤拳、星野泰隆、村長保憲、梅山隆、鈴木忠樹（感染病理部）、宮﨑義継］

5. *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のに対し、*A. fumigatus* に発現させた ChiA は誘導しないことを明らかにした。我々は、この現象には *P. pastoris* の糖鎖には存在せず、*A. fumigatus* の糖鎖に存在するガラクトフラノースが関与していると推測し、実験を進めている。

［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］

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。現在誘導体に関して、精製および活性の評価を実施している。

［星野泰隆、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。マウスへの感染実験において、候補のうち 1 つの遺伝子破壊株では、マウスの生存率に差が認められた。したがって、RiPPs がどのように病原性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］

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 5 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 82 件（菌株数：89 件、臨床検体数：31 件、環境検体数:0 件、核酸検体数:0 件、パラフィン検体数：14 件、抗真菌薬感受性試験依頼数：79 件、行政検査 10 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 0 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 2 件、*Cryptococcus gattii* の検出は 0 件であった。

［篠原孝幸、中山靖子、名木稔、定本聡太、星野泰隆、村長保憲、梅山隆、宮澤拳、髙塚翔吾、戸室弘子、堀口崇典、上野圭吾、藤本嗣人、石川淳、宮﨑義継］

品質管理に関する業務

令和 5 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 5 製剤（注射用剤、錠剤、カプセル）、合計 20 ロット、22 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。また、令和 4 年度の当該事業における当部での力価試験で不適判定であった品目に関して、製造販売業者から提出された資料の確認等を厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課からの依頼により実施した。

［星野泰隆、石川淳、篠原孝幸、本弓奈穂子、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 および VMMU を介してベトナム医療機関からカンジダ属菌の収集を行った。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。

［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) Takashi Abe, Fumihiro Yamaguchi, Shunsuke Sakakura, Yo Shiratori, Ayaka Mase, Toshitaka Funaki, Yoshito Kamio, Takashi Suzuki, Yusuke Shikama, and Yasutaka Hoshino. Surgical Resection to Treat a Japanese Patient with Pulmonary Coccidioidomycosis. Infection and Drug Resistance. 16 2787–2791, 2023.

2) Taiga Miyazaki, Naoki Hosogaya, Yuri Fukushige, Sachiko Takemori, Shinpei Morimoto, Hiroshi Yamamoto, Makoto Hori, Yoshihito Ozawa, Yuki Shiko, Yosuke Inaba, Tomoya Kurokawa, Hideki Hanaoka, Shingo Iwami, Koichi Watashi, Ken Miyazawa, Takashi Umeyama, Satoshi Yamagoe, Yoshitsugu Miyazaki, Takaji Wakita, Makoto Sumiyoshi, Tatsuro Hirayama, Koichi Izumikawa, Katsunori Yanagihara, Hiroshi Mukae, Hitoshi Kawasuji, Yoshihiro Yamamoto, Norihito Tarumoto, Hiroshi Ishii, Hideaki Ohno, Kazuhiro Yatera, Hiroshi Kakeya, Yoshiko Kichikawa, Yasuyuki Kato, Tetsuya Matsumoto, Makoto Saito, Hiroshi Yotsuyanagi, and Shigeru Kohno. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of nelfinavir in asymptomatic and mild COVID-19 patients. Microbiology Spectrum. 11(3) e04311-22, 2023.

3) Yudai Kuroda, Kei Watanabe, Tsukasa Yamamoto, Hiroki Suzuki, Eun-sil Park, Keita Ishijima, Kango Tatemoto, Milagros Virhuez Mendoza, Yusuke Inoue, Michiko Harada, Ayano Nishino, Tsuyoshi

Sekizuka, Makoto Kuroda, Tsuguto Fujimoto, Genki Ishihara, Ryo Horie, Kosuke Kawamoto, Ken Maeda. Pet Animals Were Infected with SARS-CoV-2 from Their Owners Who Developed COVID-19: Case Series Study. Viruses. 15 1–9, 2023.

4) Keigo Ueno, Akiko Nagamori, Nahoko Oniyama Honkyu, Michiyo Kataoka, Kiminori Shimizu, Yun C. Chang, Kyung J. Kwon-Chung, and Yoshitsugu Miyazaki. *Cryptococcus neoformans* requires the *TVF1* gene for thermotolerance and virulence. Medical Mycology. 61(10), 2023.

5) Michael Davis, Rachel Martin, GM Pinheiro, ES Hoke, S Moyer, Keigo Ueno, JL Rodriguez-Gil, MA Mallett, JS Khillan, WJ Pavan, Yun Chang, Kyung Kwon-Chung. Inbred SJL mice recapitulate human resistance to *Cryptococcus* infection due to differential immune activation. mBio. 6;14(5):e0212323, 2023.

6) Sho Miyamoto, Takara Nishiyama, Akira Ueno, Hyeongki Park, Takayuki Kanno, Naotoshi Nakamura, Kazuyuki Aihara, Kenichiro Takahashi, Yuuki Tsuchihashi, Masahiro Ishikane, Takeshi Arashiro, Shinji Saito, Akira Ainai, Yuichiro Hirata, Shun Iida, Harutaka Katano, Minoru Tobiume, Kenzo Tokunaga, Tsuguto Fujimoto, Hidenori Nakagawa, Masashi Narita, Yasuyuki Kato, Hidetoshi Igari, Kaori Fujita, Tatsuo Kato, Kazutoshi Hiyama, Keisuke Shindou, Takuya Adachi, Kazuaki Fukushima, Nakamura-Uchiyama Fukumi, Ryota Hase, Yukihiro Yoshimura, Masaya Yamato, Yasuhiro Nozaki, Norio Ohmagari, Motoi Suzuki, Tomoya Saito, Shingo Iwami and Tadaki Suzuki. Infectious virus shedding duration reflects secretory IgA antibody response latency after SARS-CoV-2 infection. PNAS. 120(52): e2314808120, 2023.

7) Akimichi Nagashima, Tadashi Nagato, Tomoko Kobori, Minoru Nagi, Yasumi Okochi. Uncommon Occurrence of Pulmonary *Aspergillosis* Caused by *Aspergillus sydowii*: A Case Report. Cureus. 15(12):e51353, 2023.

8) Keiko Kan-o, Yasuyoshi Washio, Takeshi Oki, Tsuguto Fujimoto, Takahito Ninomiya, Makoto Yoshida, Masaki Fujita, Yoichi Nakanishi, and Koichiro Matsumoto. Effects of treatment with corticosteroids on human rhinovirus-induced asthma exacerbations in pediatric inpatients: a prospective observational study. BMC Pulmonary Medicine. 23(1):487, 2023.

9) Yoshiaki Kanno, Koh Okamoto, Takayuki Shinohara, Osamu Kinoshita, Masaru Hatano, Mahoko Ikeda, Sohei Harada, Shu Okugawa, Kyoji Moriya, Minoru Ono, Takeya Tsutsumi. Pre-transplant seroprevalence, associated factors, and post-transplant incidence of *Toxoplasma gondii* infection among heart transplant recipients in Japan. Transplant Proc. 2024 Jan-Feb;56(1):148-152.

10) Takayuki Shinohara, Akira Wada, Masahiro Abe, Nobuko Nakayama, Minoru Nagi, Yoshitsugu Miyazaki. A novel zinc-chelating compound has antifungal activity against a wide range of *Candida* species, including multidrug-resistant *Candida auris*. JAC Antimicrob Resist. 2024;6(1): dlad155.

11) Toyohiro Hashiba, Mai Sugahara, Yui Ota, Ken Kaseda, Yusuke Kashiwagi, Motonobu Nakamura, Takayuki Shinohara, Mahoko Ikeda, Shu Okugawa, Kazuma Sugimoto, Kenichi Sasaki, Yoshifumi Hamasaki, Daisuke Yamada, Haruki Kume, Kyoji Moriya and Masaomi Nangaku. Paralytic Ileus during Treatment of Pulmonary and Renal Tuberculosis in a Non-Human Immunodeficiency Virus Patient: An Unusual Presentation of Tuberculosis-immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Intern Med. 2023 Sep 1;62(17):2559-2564.

12) Takashi Ishii, Kensuke Hamada, Daisuke Jubishi, Hideki Hashimoto, Koh Okamoto, Naoko Hisasue, Mitsuhiro Sunohara, Minako Saito, Takayuki Shinohara, Marie Yamashita, Yuji Wakimoto, Amato Otani, Mahoko Ikeda, Sohei Harada, Shu Okugawa, Kyoji Moriya, Shintaro Yanagimoto. Waning cellular immune responses and predictive factors in maintaining cellular immunity against SARS-CoV-2 six months after BNT162b2 mRNA vaccination. Sci Rep. 2023 Jun 13;13(1):9607.

13) Satoshi Murata, Kazuyuki Mimura, Takayuki Kawamura, Hiroyuki Saito, Hideaki Ohno, Emi Tsujii, Takayuki Shinohara, Yoshitsugu Miyazaki, Takao Ohki. Bloodstream infection caused by Wickerhamiella pararugosa in a patient with intestinal obstruction: A case report. J Infect Chemother. Epub 2024 Feb 16.

14) Yasunori Muraosa, Yutaro Hino, Shogo Takatsuka, Akira Watanabe, Emiko Sakaida, Shinobu Saijo, Yoshitsugu Miyazaki, Sho Yamasaki, Katsuhiko

Kamei. Fungal chitin-binding glycoprotein induces Dectin-2-mediated allergic airway inflammation synergistically with chitin. PLOS Pathogens. 20(1):e1011878, 2024.

15) Seigo Korematsu, Takao Fujisawa, Naruo Saito, Junichiro Tezuka, Katsushi Miura, Ichiro Kobayashi, Ippei Miyata, Yujiro Kosugi, Yuji Gohda, Yumi Koike, Ami Suda, Akiko Matsuo, Michiyo Sasaki, Yousuke Handa, Michimasa Fujiwara, Atsushi Ono, Shinya Koizumi, Taku Oishi, Takayuki Tanaka, Yusuke Ando, Naohiko Taba , Yuki Tsurinaga, Takeshi Sato, Rei Kanai, Masato Yashiro, Toshiyuki Takagi, Shinya Hida, Masashi Harazaki, Takayuki Hoshina, Seigo Okada, Motoko Yasutomi, Setsuko Nakata, Ayako Muto, Saori Tanabe, Yutaka Ueda, Shunji Hasegawa, Makoto Kameda, Keiko Tanaka-Taya, Tsuguto Fujimoto, Kenji Okada. Suppressed pediatric asthma hospitalizations during the COVID-19 pandemic in Japan, from a national survey. Clinical and Translational Medicine. 14(1):e12330, 2024.

16) Ken Miyazawa, Takashi Umeyama, Shogo Takatsuka, Yasunori Muraosa, Yasutaka Hoshino, Shigekazu Yano, Keietsu Abe, Yoshitsugu Miyazaki. Real-time monitoring of mycelial growth in liquid culture using hyphal dispersion mutant of *Aspergillus fumigatus*. Medical Mycology. 62(3) myae011, 2024.

17) Keigo Ueno, Yoshitsugu Miyazaki. Detrimental impact of the IL-33/ST2 axis in an animal infection model with *Cryptococcus neoformans*. Allergol Int. 72(4):530-536, 2023.

2. 和文発表

1) 定本聡太、澁谷和俊. 深在性真菌症の病理の基礎知識. 月刊薬事. 65(8) 34-36, 2023 年.
2) 宮﨑義継. 世界的に啓発が始まった真菌症. BIO Clinica. 38(6), 2023 年.
3) 阿部敬悦、吉見啓、宮澤拳. 麹菌の菌糸分散変異株を用いた有用物質生産. アグリバイオ. 7(8) 687-692, 2023 年.
4) 藤本嗣人, エンテロウイルスとは(総論). 小児科.65(1) 5-10, 2024 年.

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Keigo Ueno and Yoshitsugu Miyazaki. Vaccine-inducing lung resident memory Th2 cells protect against lethal pulmonary cryptococcosis. 第 21 回 あわじ感染と免疫国際フォーラム (Awaji2023). 2023 年.
2) Takashi Umeyama, Ken Miyazawa, Shogo Takatsuka, Yasunori Muraosa, Yasutaka Hoshino, Tsuyoshi Sekizuka, Makoto Kuroda, Yoshitsugu Miyazaki. Whole Genome Analysis of *Cunninghamella bertholletiae:* Insights into Multi-Drug Resistance and High Virulence. 11th Advances Against Aspergillosis & Mucormycosis Conference. 2024.
3) Ken Miyazawa, Takashi Umeyama, Shogo Takatsuka, Yasunori Muraosa, Yasutaka Hoshino, Keietsu Abe, Yoshitsugu Miyazaki. Real-time monitoring of mycelial growth in shake liquid culture using hyphal dispersion mutant of *Aspergillus fumigatus*. The 10th Global Network Forum on Infection and Immunity. 2024 年.
4) Keigo Ueno, Yoshitsugu Miyazaki. Lung resident memory Th2 cells induce multinucleated giant cells that can engulf live cryptococcal cells without opsonization. The 10th Global Network Forum on Infection and Immunity. 2024 年.
5) Shogo Takatsuka. A Study of Host Response in post-Influenza *Aspergillus* superinfection. The 10th Global Network Forum on Infection and Immunity. 2024 年.

2. 国内学会等

1) 村田諭、三村一行、川村隆之、大野秀明、篠原孝幸、宮﨑義継、大木孝夫. *Wickerhamiella pararugosa* による中心静脈カテーテル関連血流感染の1例. 第 71 回 日本化学療法学会学術集会. 2023 年.
2) 篠原孝幸、阿部雅広、名木稔、片野晴隆、知花博治、宮﨑義継. *Candida glabrata* の *in vivo* における接着能の検討. 第 97 回 日本感染症学会学術講演会. 2023 年.
3) 藤本嗣人. Epidemic としておこるウイルス感染症に対する総括:COVID-19 パンデミックの影響. 第 127 回 日本眼科学会. 2023 年.
4) 宮澤拳、梅山隆、高塚翔吾、村長保憲、星野泰隆、阿部敬悦、宮﨑義継. 濁度法による *Aspergillus fumigatus* 菌糸分散株の菌糸生育のリアルタイム測定法の確立. 第 42 回関東医真菌懇話会. 2023 年.
5) 藤本嗣人. EKC と COVID-19:新型コロナウイルス流行 3 年の総括. 第 59 回 日本眼感染症学会. 2023 年.
6) 藤本嗣人、髙橋健一郎、花岡希、小林正明. アデノウイルスの 7 不思議. 第 23 回 日本アデノウイルス研究会. 2023 年.
7) 宮澤拳、梅山隆、浦井誠、高塚翔吾、村長保憲、

星野泰隆、矢野成和、阿部敬悦、宮﨑義継. *Aspergillus fumigatus* の推定α-1,3-グルカン合成酵素 Ags3 の合成多糖の解析. 第 67 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2023 年.

8) 定本聡太、木村雅友、栃木直文、澁谷和俊. 希少真菌症の病理組織学的検査. 第 67 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2023 年.
9) 定本聡太、阿部雅広、小泉亜未、越川拓郎、宮澤拳、篠原孝幸、名木稔、宮﨑義継. 代替モデル生物を利用した真菌感染症研究. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 2023 年.
10) 篠原孝幸、阿部雅広、越川拓郎、白井玲、名木稔、知花博治、宮﨑義継. 微酸素環境が *Candida glabrata* の接着に与える影響について. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 2023 年.
11) 星野泰隆、壇辻百合香、阿部雅広、梅山隆、名木稔、上野圭吾、宮澤拳、越川拓郎、高塚翔吾、定本聡太、篠原孝幸、宮﨑義継. 血液疾患における真菌症疑いのパラフィン包埋組織からの遺伝子検査. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 2023 年.
12) 藤本嗣人、荻美貴、押部智宏、大岡徹彦. ヘルパンギーナの病原体サーベイランス. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 2023 年.
13) 藤本嗣人、新橋玲子、花岡希、小長谷昌未、新井智、森野紗衣子、三輪晴奈、前木孝洋、林昌宏、高梨さやか、多屋馨子. 日本における原因不明急性脳炎・脳症患者からの病原体検索（2017～2019 年）. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 2023 年.
14) 荻美貴、押部智宏、大岡徹彦、藤本嗣人. ヘルパンギーナ原因ウイルスの流行傾向：兵庫県のエンテロウイルス 2012～2022. 第 64 回日本臨床ウイルス学会. 2023 年.
15) 髙橋健一郎、小林正明、吉田初佳 、野尻直未 、花岡希、齋藤智也 、藤本嗣人. SARS-CoV-2 パンデミック前後の小児呼吸器感染症におけるアデノウイルスの循環 - 10 年間の観察研究. 第 64 回日本臨床ウイルス学会. 2023 年.
16) 上野圭吾、宮﨑義継. 肺常在性記憶 Th2 細胞 lung TRM2 の *Cryptococcus gattii* に対する感染制御機構. 第 67 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2023 年.
17) 高塚翔吾、壇辻百合香、宮澤拳、梅山隆、村長保憲、星野泰隆、澁谷和俊、宮﨑義継. インフルエンザ続発性肺アスペルギルス症の宿主応答メカニズムに関する研究. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 2023 年.
18) 宮澤拳、高塚翔吾、壇辻百合香、犬飼達也、梅山隆、星野泰隆、村長保憲、山越智、宮﨑義継、*Aspergillus fumigatus* の細胞死誘導因子の機能解析. 第 22 回糸状菌分子生物学コンファレンス. 2023 年.
19) 定本聡太、阿部雅広、星野泰隆、高塚翔吾、名木稔、宮﨑義継、澁谷和俊、栃木直文. おさえておきたい深在性真菌症の最新情報. 第 113 回日本病理学会総会. 2024 年.
20) 小島美紗、木村雅友、定本聡太、筑後孝章、前西修、雨宮和紀、中山靖子、宮﨑義継、佐藤隆夫、桑原一彦. 1 型糖尿病患者剖検肺にムーコルの胞子嚢や厚膜胞子を認めた 1 例. 第 113 回日本病理学会総会. 2024 年.
21) 名木稔. 病原真菌 *C. glabrata* のリボヌクレアーゼ *XRN1* によるミトコンドリア機能調節. ミトコンドリア・サイエンス・ワークショップ（MSW2023）. 2023 年.
22) 名木稔、白井玲、大中道麻紀子、佐藤貴美、中山靖子、越川拓郎、篠原孝幸、定本聡太、阿部雅広、矢原耕史、菅井基行、宮﨑義継. 薬剤耐性カンジダナショナル・サーベイランス（JARBS-Candida）. 第 67 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2023 年.
23) 名木稔、越川拓郎、篠原孝幸、菅井基行、宮﨑義継. 薬剤耐性カンジダナショナル・サーベイランス (JARBS-Candida). 第 70 回日本化学療法学会東日本支部総会. 2023 年.
24) 篠原孝幸. *de novo* が暴く病原性-微酸素環境が *Candida glabrata* の接着に与える影響について-. 第 67 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2023 年.
25) 篠原孝幸. 予防と治療の最前線-治療方針決定に必要な糸状菌感染症の診断と展望-. 第 67 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2023 年.
26) 上野圭吾. 病原性酵母クリプトコックスの感染戦略とその分子機構 ー基礎研究に立脚した感染研でのワクチン開発ー. 第 24 回 酵母合同シンポジウム. 2023 年.
27) 上野圭吾、宮﨑義継. 高病原性クリプトコックスに対する肺常在性記憶 Th2 細胞は多核巨細胞を誘導する. 第 96 回 日本生化学会. 2023 年.
28) 名木稔. 医学分野における薬剤耐性真菌感染症の現状と課題. 第 27 回日本獣医皮膚科学会学術大会. 2024 年.
29) 星野泰隆. 真菌遺伝子検査. 第 67 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2023 年.
30) 荻美貴、押部智宏、大岡徹彦、藤本嗣人. 兵庫県におけるヘルパンギーナの原因ウイルスの流行状況. 令和 5 年度 兵庫県立大学 兵庫県立健康科学研究所 合同研究発表会. 2024 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、品質管理に関する業務としては、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。また。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。以上の感染症基礎研究の成果に基づいて、新規モダリティを含む抗病原体作用物質に関する研究にも取り組み始めている。

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最優先業務として COVID-19 対策関連業務（品質管理業務）に従事した。2019 年度より引き続き、「コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン」の国家検定を臨時に担当した。昨年度と同様に、ファイザー社、モデルナ社の 2 種類の mRNA/LNP ワクチンに、第一三共社の mRNA/LNP ワクチンも加わり、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。国産初となる第一三共社の mRNA/LNP ワクチンは、当部が製剤担当部として承認前検査も取りまとめた。さらに、Meiji Seika ファルマ社の自己複製型 mRNA/LNP ワクチンについても、当部が製剤担当部として各所と連携しながら承認前検査を取りまとめた。その他の生物学的製剤の承認前検査（主に物理化学試験）についても積極的に担当し、製剤の供給に貢献した。その他の品質管理業務に関連した研究としては、ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型（Hib）ワクチンの検査法として用いられている、Hib 多糖の定量試験法について検討し、適切な前処理法を見出した。また、生物製剤基準と日本薬局方との関係性の整理に関する研究にも携わっており、日本薬局方へ収載すべき製剤の検討及び生物基の参考情報の在り方についての検討を進めた。

一方、本年度も臨時の COVID-19 対策関連業務（品質管理業務）に忙殺され、通常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 L 型ウシ海綿状脳症プリオン（L-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。神経症状を呈する前の潜伏期においても脳内の神経変性が生じていること、脳内のプリオン増殖が予想以上に進行し、脊髄頸部から腰部にかけてプリオンが拡散し始めていることなどがわかった。このように非定型 L 型ウシ海綿状脳症の病態が徐々に明らかとなってきている。また、ウシ海綿状脳症の主たる病因である PrP^{Sc} 凝集体は、その不均一性から依然として構造情報が乏しいが、光架橋反応を用いた生化学的手法を用いることで、凝集体内の PrP^{Sc} の配向に関する有用な情報が得られつつある。その他の病原体の研究としては、受容体選択性が広がった C 型肝炎ウイルス（HCV）亜株の研究を進めるべく、受容体欠損細胞のレパートリーを増やし、解析を進めている。本研究は HCV 感染における肝外病変発症の観点だけでなく、宿主の感染許容性とウイルス進化との関係の観点からも興味深いと考えている。また、クラミジア・トラコマティスの封入体タンパク質 IncD と宿主セラミド輸送タンパク質 CERT の分子レベルでの相互作用と機能連関についてさらに分子レベルで解析を進めた。本研究はクラミジアの増殖の場である封入体の形成メカニズムの解明につながるものと考えている。

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により、感染症に関与する宿主因子の同定・機能解析に関する研究もさらに進めた。CRISPR ノックアウトライブラリーは病原体感染に関与する宿主細胞因子の探索に非常に有用なツールであるが、類似機能を有するパラログ遺伝子が存在する場合には表現型が出にくくなる可能性がある。この点を克服できる、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、実際に、HeLa 細胞の生存・生育に必要な遺伝子および志賀毒素の作用経路に必要な遺伝子のパラログセットを複数組同定できることが確認された。本ライブラリーを用いることで病原体感染に関与する新たな宿主遺伝子群が広く見いだされることが期待される。また、ゲノムワイドな探索から得られたムンプスウイルスの細胞侵入に関与する宿主因子 X についてさらに解析を進め、ムンプスウ

イルスの侵入に特異的に関与することもわかってきた。オズウイルスの宿主への侵入に必要な宿主細胞因子のゲノムワイドな探索を行い、複数の遺伝子も同定した。ノックアウト細胞株や阻害剤を用い、これらの候補遺伝子が実際にオズウイルスの感染に関与することも確認し、詳細な関与メカニズムの解析を進めている。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は、これまで細胞種によって宿主因子の利用依存性が異なることがわかってきたことから、複数の細胞種でゲノムワイドな探索を進めるべく準備を進めている。

多くのウイルスは宿主の代謝系に介入し宿主のコレステロールを感染・増殖に利用している。宿主細胞へのコレステロールの供給ルートは、*de novo* 生合成経路と細胞外からのコレステロール取り込み経路があるが、細胞外からのコレステロール取り込み経路とウイルス増殖の関係は依然として不明の点が多く残っている。近年ようやく明らかになってきた細胞内各コンパートメントにおけるコレステロール取り込み経路に関与する遺伝子群の関与を明らかにすべく、遺伝子ノックダウン細胞等を用いてSARS-CoV-2感染におけるコレステロール取り込み経路の重要性を明らかにしてきている。詳細な関与メカニズムの解析を進めるとともに、一般性があるか検討するために他のウイルスにも展開していく予定である。

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、レプリコンの維持条件についての基礎データを取集した。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、ウイルス増殖性のさらなる向上を目指し、インターフェロン応答性の抗ウイルス活性を失活させた細胞株として、STAT1 欠損細胞株を樹立した。さらに、日本脳炎ウイルス（JEV）が安定的に持続感染した Vero 細胞株の樹立に成功し、その持続感染メカニズムの解析をウイルス側及び宿主側双方から進めている。また、病原体感染時において宿主細胞内構造が大きく変化することが知られており、その動的変化をライブで観察できる細胞の構築は重要である。そこで、Vero 細胞を用い、ミトコンドリア、小胞体、ゴルジ体を特異的に蛍光標識した細胞株を樹立した。今後、標識するオルガネラ種、細胞種を増やしていき、広く活用してもらえるようにしていきたい。

各種モダリティによる抗病原体作用物質に関する研究も引き続き進めた。SFTSV に対しては、抗パーキンソン病治療薬の L-DOPA がウイルス粒子に作用することで抗 SFTSV 活性を示すことを明らかにしてきているが、類似構造を有するドーパミン関連化合物ライブラリーを用いた探索から、L-DOPA より有効濃度が低く、かつ感染後の薬剤処理においても感染を阻害できる化合物が見出されてきている。これまでに (1*R*,3*R*) -HPA-12 が新規メカニズムの抗クラミジア活性を有することを明らかにしているが、類縁化合物を用いて、構造活性相関をさらに進めた。SARS-CoV-2 の株間でアミノ酸配列が比較的保存されている S2 領域に対する抗体（抗 S2 抗体）と、受容体結合領域（RBD）に対する抗体（抗 RBD 抗体）を組み合わせた二重特異性抗体を作製し、各種 SARS-CoV-2 変異株に対する中和活性の評価を行った。二重特異性抗体とすることで、各種 SARS-CoV-2 変異株に対して中和活性を広く維持されていることが確認され、免疫逃避型変異を獲得しやすいウイルスに対しても有効な抗体医薬技術になりうると考えられた。この他にも、JEV 増殖阻害剤、HCV 増殖阻害剤、志賀毒素阻害剤の作用メカニズム解析、SARS-CoV-2 の失活剤、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。

高度先端機器等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）を構築し運用している。例えば、YFV 感染では、特徴的な微小管のケージ様構造が形成されることやミトコンドリアが断片化することなどを高解像度で観察できている。今後は共同研究も積極的に行い、様々な病原体での観察を進めていく予定である。また、AI 技術を活用し、アポダイズド位相差像から対象オルガネラ領域を抽出する深層学習モデルを構築する実験系も確立できている。多量の情報量を処理できる AI を活用した自動化技術は今後非常に重要となってくると考えている。また、感染細胞における宿主細胞の代謝変動について、質量分析装置を用いたメタボロミクスやリピドミクスによる解析を所横断的な共同研究として進めている。

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感染症対策の基盤となる基礎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、新規モダリティ製剤の開発など、応用を見据えた研究テーマにも積極的に取り組んでいく予定である。そのためにも、所内外と密に連携しながら研究活動を推進していきたい。

人事については、下記の変更があった。4月1日に以下の3 名が着任した。第三室長に部内より齋藤恭子主任研究官が昇任した。第四室長に九州大学より宮田暖氏が着任した。第四室研究員に同志社大学より濵信一郎氏が着任した。また、3 月 31 日をもって、山地俊之第二室長が順天堂大学薬学部教授に、本間悠太流動研究員(学術振興会特別研究

員)が同助教に転出した。

業 績

調査・研究

I. プリオン、ウイルス等病原体の研究

1. 生化学的アプローチによるプリオンの構造探索

プリオンは 異常型プリオン蛋白質(PrP^{Sc})の凝集体と考えられている。プリオンの構造解析は、凝集体の不均一な性状などが障壁となり容易ではない。構造情報の手がかりを生化学的手法により掴むことを数年前に計画し、光架橋反応による PrP^{Sc} 凝集体構造の解析を進めてきた(令和3年度/2021 年度年報)。本年度までの実験結果から、PrP^{Sc} のアミノ基側の領域が凝集体表面での PrP^{Sc}– PrP^{Sc} の接触面に位置し、カルボキシル基側の領域は PrP^{Sc} の内部に位置すると推測された。最近、クライオ電顕解析によりプリオンの構造モデルが提唱された。本研究の知見は、クライオ電顕によるモデルの検証へ繋がる。[萩原健一]

2. L 型 BSE プリオンに関する研究

非定型 L 型ウシ海綿状脳症プリオン(L-BSE プリオン)は、脳内接種によりウシからカニクイザルへ伝播し、さらにカニクイザルからカニクイザルへ継代・伝播が可能である。これまでにプリオン病の発症後期に安楽殺に処したサルの脳の病変像、プリオンの神経組織等への分布などを調べてきた。今回、神経症状を呈する前の潜伏期でのプリオンの増殖・拡散、病変の進行などを調べるための実験を行った。その結果、潜伏期においても脳内の神経変性が軽度ながら生じていること、脳内のプリオン増殖が予想以上に進行していること、脊髄頸部から腰部にかけてプリオンが拡散し始めていること、などの新たな知見を得た。[萩原健一;飛梅実、佐藤由子(感染病理部);奥平貴成、小野文子(岡山理科大);柴田宏昭、中野望、大藤圭子、羽成光二、小川浩美(予防衛生協会)]

3. 受容体依存性が拡大した C 型肝炎ウイルス変異株解析のための EGFR 欠損細胞の作成

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。また、LDLR、SRBI、EGFR、EphA2、TfR1 等の細胞膜受容体が HCV 感染を促進することも示唆されている。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。感染を促進する因子のうち EGFR に着目し、ゲノム編集により EGFR を欠損させた EGFR ノックアウト細胞を樹立した。本細胞株への各種 HCV 変異株の感染の有無を調べることで、EGFR との相互作用に重要なアミノ酸の同定や、HCV 感染に対する EGFR の役割を明らかにしたいと考えている。[小澤彩香、染谷友美、中村優子、白砂圭崇、深澤征義;深澤秀輔(品質保証・管理部)]

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形成された封入体と呼ばれる寄生胞の内部で増殖する細菌である。本細菌の増殖にはセラミドが必要であり、宿主細胞のセラミド輸送タンパク質 CERT が封入体膜に局在化することによってセラミドが供給される。クラミジアの封入体膜タンパク質 IncD が CERT PH ドメインと結合することでこの局在化が誘導される。我々は IncD との結合に重要な役割を果たす PH ドメイン上のアミノ酸残基を同定し、両者の結合が 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。今年度は CERT 欠損細胞に各種変異体 CERT を戻した細胞を樹立し、解析を行った。CERT PH ドメインの本来の機能であるホスファチジルイノシトール-4-リン酸(PtdIns4P)との結合能を欠いた変異体、及び IncD との結合能を欠いた変異体では封入体への局在化が低下した。上述の2つの変異は単独でも菌の増殖回復能を低下させたが、二重変異体にすることで更に回復能の低下が見られること等が明らかになった。[熊谷圭悟、花田賢太郎(品質保証・管理部);杉木俊彦、藤原敏道(阪大);児嶋長次郎(横浜国大)]

5. ヒト抗ノロウイルス抗体のウイルス粒子への結合様式の解明

ウイルス性急性胃腸炎の主要な原因であるノロウイルス(NoV)は遺伝的に多様である。ヒト NoV の多くは遺伝子群(genogroup)I(GI)と GII に属し、それぞれの遺伝子群はさらに 9 種、27 種の遺伝子型に分類される。このような多様性はワクチン開発の問題となる可能性がある。遺伝子群 I 遺伝子型 4(GI.4)の株に特異的な CV-1A1 と GI の幅広い株に反応する CV-2F5 と呼ばれる抗体2種の生化学的性状を解析し、構造解析結果と併せてこれらの有用性について検証した。組織血液型抗原(HBGA)への抗体結合、および、ウイルス中空粒子への抗体結合に対する HBGA の阻害様式、また、HBGA の粒子構成タンパク質への結合構造から、CV-1A1 抗体は NoV と HBGA の結合を直接阻害するため中和活性をもつ可能性が、また、CV-2F5 抗体は GI NoV の普遍的な検出試薬として使用できる可能性が示唆された。[染谷友美;染谷雄一(ウイルス第二部);片岡紀代(感染病理部);佐藤心、白水美香子(理研)]

6. ウイルス粒子に干渉して抗ウイルス活性を発揮する化合物の探索

SARS-CoV-2 は感染者から放出されたエアロゾルを介して主に感染を拡大する。人体には安全である一方、エアロゾルに含まれるウイルス粒子を不活化する化合物を見出すことができれば感染症対策に資すると考えられる。そこで、異なる特徴(官能基)を有する数十種類の(主に)揮発性化合物を

ウイルス粒子と反応させ、その感染能が低下するか否か検討した。その中で、数種類の化合物が SARS-CoV-2、さらにいくつかのウイルスの感染能を低下させることを見出した。今後さらに検討を重ねることで、抗ウイルス活性を有する化合物やその特性を明らかにしたい。［水上智晴、酒井祥太、本間悠太、山本奈々海、深澤征義 ; 小川基彦（ウイルス第一部）］

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。以前 MuV が引き起こす細胞膜融合に関与する宿主細胞因子 X 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 X が他のパラミクソウイルスにも関与するか検討した。その結果ヒト及びコウモリのムンプスウイルスのみ関与し、パラインフルエンザウイルス等近縁のウイルスは影響を受けなかった。このことから因子 X の関与はムンプス特異的であることが明らかとなった。［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。本年度は以前作製した血液型糖鎖抗原の 1 つ H1 糖鎖抗原の発現株を種々の糖鎖生合成阻害剤で処理し、遺伝子型 GII.4 ウイルス様粒子（VLP）の結合に対する影響を検討した。その結果、結合には糖脂質と O 型糖鎖の両者が寄与していることが明らかとなった。［柴田麿、本間悠太、山地俊之；染谷雄一（ウイルス第二部）；村上耕介（感染症危機管理研究センター）；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の解析を行った。その結果、a. スフィンゴ脂質サルベージ経路の供給源は血清中リポタンパクのスフィンゴミエリンに依存していること、b. リソソームから脱出して再利用される分子種はスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)を経るものの、S1P を経ないスフィンゴシンの直接再利用も同等に可能であること、を明らかにした。［朝平凌矢、本間悠太、酒井祥太、島﨑健太朗、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を用いた志賀毒素耐性遺伝子の探索

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。本年度はこれを用いて、HeLa 細胞の生存・生育に必要な遺伝子および志賀毒素の作用経路に必要な遺伝子のパラログセットを複数組同定することに成功した。［本間悠太、山地俊之］

5. トゴトウイルス属ウイルスの感染に必要な宿主細胞因子のゲノムワイド探索

オルソミクソウイルス科トゴトウイルス属に属するトゴトウイルスやオズウイルスは、マダニを介してヒトや家畜、野生動物に感染することが知られ、死亡例も報告されている。しかしながら、トゴトウイルス属に関する基礎的研究は大きく立ち遅れており、ウイルスの侵入・複製機構などを始めとした基本的な感染メカニズムもほとんど不明である。本研究では、ウイルスの侵入過程に必要な遺伝子を探索するためのシュードウイルスを用いた CRISPR ゲノムワイドスクリーニング系を確立し、これを用いて脂質合成関連遺伝子、糖鎖修飾関連遺伝子など複数の候補遺伝子を同定した。ノックアウト細胞株や阻害剤を用いた実験により、これらの候補遺伝子が実際にオズウイルスの感染に関与することを確認した。

［本間悠太、山本奈々海、山地俊之、深澤征義 ; 伊澤晴彦、葛西真治（昆虫医科学部）；松鵜彩、前田健（獣医科学部）；野口耕司（東京理科大）；谷英樹（富山衛研）］

6. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSV）感染に必要な宿主因子の探索

重症熱性血小板減少症候群は致命率が 6-20％と高いが、抗 SFTSV のワクチンとして日本で承認されたものはなく、治療薬も未だ限定的である。SFTSV は B 細胞やマクロファージを主な標的細胞とすることが臨床検体を用いた研究から明らかとなっているが、B 細胞への 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、本研究では B 細胞における SFTSV 感染に必須の宿主因子の探索を目的とした。今年度は SFTSV に感受性のある B 細胞株を決定し、CRISPR ゲノムワイドスクリーニング系の確立を行った。［濵信一郎、本間悠太、水池彩、水上智晴、山地俊之、深澤征義］

7. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSV）感染に必要な宿主生体膜因子の解析

SFTSV 感染において、宿主スフィンゴ糖脂質グルコシルセラミド (GlcCer)がウイルスの細胞侵入に関わる可能性がこれまでに示唆されている。前年度までに、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糖脂質の SFTSV 侵入への影響の強さが異なることを見出している。本年度は、スフィンゴ糖脂質以外のスフィンゴ脂質の影響を解析した結果、スフィンゴリン脂質であるスフィンゴミエリンも SFTSV 侵入過程に部分的に関与する可能性が示唆された。［入江拓也、水池彩、水上智晴、山地俊之、酒井祥太、濵信一郎、深澤征義］

8. ウイルス増殖における宿主コレステロール取り込み経路の役割に関する研究

殆どのウイルス種は増殖に際して宿主の代謝系に介入し、コレステロールを収奪する。生体内において、肝細胞や中枢神経系細胞では *de novo* 生合成経路が、その他細胞では細胞外コレステロールの取り込み経路が主なコレステロール源である。ウイルス感染初期に *de novo* 生合成経路が活性化される現象は古くから知られており、種々の *de novo* 生合成経路阻害剤が幅広い抗ウイルス効果を発揮することが示されている。一方で、多くのウイルス感染が起こる細胞で優位な細胞外コレステロールの取り込み経路とウイルス増殖の関係は不明であった。本年度は、細胞外コレステロールの取り込み経路に局在化する因子に着目した遺伝子ノックダウン解析を実施し、SARS-CoV-2 レプリコンの複製を抑制する因子及び促進する因子を見出した。また、これら因子について、他ウイルス種への影響を解析する目的で新たにジカウイルスの実験系を立ち上げ、複数種のヒト及びサル由来培養細胞がウイルス感受性を示すことを確認した。［後藤麻子、齊藤恭子、深澤征義；神谷亘（群馬大学）；林昌宏、海老原秀喜（ウイルス第一部）］

9. 宿主の脂質代謝変動と相関する一塩基多型がウイルス感染に及ぼす影響の解析

SARS-CoV-2 パンデミックにおいても報告されたが、ウイルス感染症は、異なるヒト集団間で罹患率や重症化に差が生じる。この要因の一つとして、ヒト集団間で出現頻度に差のある一塩基多型（SNP）に着目している。本年度は、ウイルス増殖に必要な脂質について、代謝変化と相関することが報告されている因子群の SNP を抽出し、SNP が同因子群の機能に及ぼす影響について解析した。その結果、同因子群の活性に必要な蛋白質―蛋白質相互作用に影響を及ぼす可能性のある SNP を見出した。［後藤麻子、深澤征義］

III. 感染症対策に資する培養細胞の研究

1. 広範なウイルスに対して高感受性を示す細胞株の作製

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、さらにインターフェロン応答性の抗ウイルス活性を失活させた細胞株を作出することを目的として、STAT1 欠損細胞株を樹立した。当該細胞株は広範なウイルスに対して高感受性を示すことが期待され、現在、様々なウイルスに対する感受性の評価を進めている。［小池奈月子、中村優子、深澤征義］

2. 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研究

これまでに YFV（17D-204）由来サブゲノミックレプリコンの複製が持続的に起こる Vero 細胞（レプリコン細胞）を樹立している。レプリコンは GFP とゼオシン耐性遺伝子の融合遺伝子をコードしており、ゼオシンを添加することにより細胞でのレプリコンの維持を実現させている。ゼオシン非存在下でのレプリコンの安定性を GFP 蛍光で調べたところ、GFP 陰性細胞は 14 日目までは比較的低値（15%）だったことから、種々のスクリーニングにおけるゼオシン無添加期間の目安となった。また、レプリコンを維持するのに必要な最低限のゼオシン濃度も検討した。［齊藤恭子、深澤征義］

3. 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 Envの細胞侵入能を調べるための Env 外套シュードレンチウイルス作成の条件検討を実施した。［齊藤恭子、山地俊之；花田賢太郎（品質保証・管理部）］

4. 日本脳炎ウイルス持続感染細胞の解析

日本脳炎ウイルス（JEV）に安定的に持続感染を示す Vero 細胞（持続感染株）を取得し、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を示してきた。さらに、持続感染株培養上清からゲノム全長を保持するウイルス粒子のみを単離、解析した結果、オリジナル

JEV と比較して約 20 個のミスセンス変異が確認された。このゲノム全長を保持するウイルスを Vero 細胞に再感染させると、オリジナル JEV に比べ、NS4a タンパク質の発現が高いことが明らかとなった。今後、JEV 持続感染株由来の欠損ウイルスゲノムおよび全長ウイルスゲノムが、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、宮田暖、濵信一郎、深澤征義］

5. 宿主オルガネラ蛍光標識細胞株レパートリーの作製

病原体感染により誘導される宿主オルガネラ形態変動を生きた細胞において観察することを目的として、各オルガネラの蛍光マーカー安定発現細胞株の樹立に取り組んだ。感染症研究において広く使用される細胞株である Vero 細胞をベースに、ミトコンドリア、小胞体、ゴルジ体を蛍光標識した細胞株を樹立した。今後は、初期エンドソーム、後期エンドソーム、リソソームなどのエンドソーム成熟経路の各ステップにおける蛍光マーカーを安定発現する細胞を樹立すること、さらには、Huh7 細胞、A549 細胞、MA104 細胞などをベースとしたオルガネラ蛍光マーカー発現細胞の樹立に取り組むことで、宿主オルガネラ蛍光標識細胞株レパートリーを拡充していく予定である。［島﨑健太朗、中村優子、齊藤恭子、深澤征義］

IV. 各種モダリティ抗病原体作用物質に関する研究

1. L-DOPA 関連化合物による 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。さらに、類似の構造を持つドーパミン関連化合物ライブラリーを用いた検討から、L-DOPA よりも有効濃度が低く、かつ感染後の処理においても感染を阻害する化合物を見出した。［酒井祥太、深澤征義；小川基彦、下島昌幸、海老原秀喜（ウイルス第一部）］

2. 二重特異性抗体による SARS-CoV-2 感染阻害効果の評価

SARS-CoV-2 の株間でアミノ酸配列が比較的保存されている領域に対する抗体（抗 S2 抗体）と、受容体の結合部位領域に対する抗体（抗 RBD 抗体）とを組み合わせた二重特異性抗体を作製し、SARS-CoV-2 変異株に対する中和活性の評価を行った。単独では SARS-CoV-2 に中和活性を示さない抗 RBD 抗体であっても、抗 S2 抗体の骨格と組み合わせた二重特異性抗体とすることで、各種 SARS-CoV-2 変異株に対して中和活性を示すことを見出した。また、既存抗体医薬であるベブテロビマブと抗 S2 抗体の骨格を組み合わせた二重特異性抗体は、ベブテロビマブ耐性変異株 BQ.1 に対しても中和活性を示すことを確認した。以上の結果から、二重特異性抗体は、免疫逃避型変異を獲得しやすいウイルスに対しても有効な抗体医薬技術であると期待される。［中村優子、深澤征義；小川基彦（ウイルス第一部）；野口耕司、山本雄一朗、佐藤薫（東京理科大学）；清水芳実（帝京平成大）； 金子美華、加藤幸成（東北大院）］

3. 感染症の原因 PPI を標的とする合成中分子阻害剤の開発

SARS-CoV2 スパイクタンパク（SP）と hACE2 の Protein-Protein Interaction（PPI）を標的として、生体内安定性や膜透過性の問題が回避可能な「合成中分子」化合物の開発を行った。中分子化合物ライブラリー中の 5000 化合物を対象に、SP-ACE2 の PPI 阻害を評価する ELISA でのスクリーニングを行い、さらにヒット化合物について生ウイルス感染系で評価し、SARS-CoV-2 感染を阻害する 3 化合物を見出した。また、これらの化合物は ACE2 と直接相互作用すること、ACE2 の二量体化を阻害することを明らかにした。［酒井祥太、深澤征義；野口耕司、山本雄一朗（東京理科大学）；清水芳実（帝京平成大）；横川真梨子、米澤朋起、大澤匡範（慶應大）］

4. 発酵脱脂大豆抽出物の C 型肝炎ウイルス増殖に対する効果

ヒト肝がん由来 Huh7.5.1-8 細胞における C 型肝炎ウイルス（HCV）の増殖について、発酵脱脂大豆抽出物の効果を解析した。培養上清のウイルス量を免疫染色によるフォーカス形成法で評価した結果、発酵大豆成分を添加した培養上清の感染性ウイルス量はコントロールに比べて有意に低下していた。今後は発酵大豆成分の作用するウイルス増殖過程と抗ウイルス活性を担う成分について解析する。［北谷明大、島﨑健太朗、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によって合成されたセラミドを必要とする。クラミジアに感染した細胞では、スフィンゴミエリン合成活性（cidSM 合成活性）が出現し、当該活性によってセラミドはスフィンゴミエリンに代謝される。我々はこれまでに、(1*R*,3*R*)-HPA-12 という化合物が強い抗クラミジア活性を示すことを見出していた。この化合物は、cidSM 合成活性を阻害するとともに当該活性によって代謝され、その代謝物の量が抗クラミジア活性の強さと高い相関性を示すことを明らかにした。本年度は、抗クラミジア活性の構造活性相関を明らかにするために、(1*R*,3*R*)-HPA-12 の水酸基をメチル化した化合物を合成し、抗クラミジア活性を測定した。メチル化によって抗クラミジア活性が著しく低下したことから、当該化合物によ

る抗クラミジア活性に水酸基が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。[熊谷圭悟;上野雅晴(徳島大学)]

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、昨年度より引き続き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。現在、マウスにおいてその有用性を解析中である。[水上智晴、白砂圭崇、齊藤恭子、熊谷圭悟、萩原健一、宮田暖、濵信一郎、深澤征義]

8. ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型(Hib)多糖の定量試験法に関する研究

Hib ワクチンは、Hib 菌体表面の多糖 polyribosyl ribitol phosphate(PRP)を抗原とする。ワクチン中の PRP 含量は、PRP を加水分解して遊離するリン酸、リボース、またはリビトール(Rib)のいずれかを定量して決定するが、Hib ワクチンと他のワクチンを混合した製剤(混合ワクチン)では、製剤中のさまざまな共存成分が PRP の定量を妨害しやすい。今回、HPAEC-PAD 法により Hib 混合ワクチン中の Rib を高精度に定量するための前処理法の開発研究を行った。本研究で検討した前処理法を現行販売中の混合ワクチンへ試みたところ、良好な定量結果が得られ、有用かつ実用的な方法であることがわかった。[萩原健一、酒井祥太、深澤征義;林原絵美子、森茂太郎、見理剛(細菌第二部)]

V. 高度先端機器等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

mRNA-脂質ナノ粒子ワクチン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。免疫原性と反応原性はイオン化脂質に起因すると考えられており、反応原性の少ないイオン化脂質の開発は急務である。我々は様々なイオン化脂質を用いて mRNA-脂質ナノ粒子ワクチンを作製し、それらの免疫原性と反応原性について調べた。その結果、現在主流となっている SARS-CoV2 mRNA ワクチンと比べ、免疫原性を維持しながら、より低い反応原性を示すイオン化脂質を見出すことに成功した。[熊谷圭悟、水池彩、水上智晴、深澤征義;高野智弘、松村隆之、高橋宜聖(治療薬・ワクチン開発研究センター)]

2. 新規狂犬病ワクチンに関する研究

mRNA-脂質ナノ粒子をベースとした狂犬病ワクチンに関する研究を開始した。国内で採取された株の中から一株を選定し、そのエンベロープタンパク質をコードする mRNA、及びこれに様々な変異を導入した複数の mRNA を合成した。これらの mRNA をそれぞれ脂質ナノ粒子に封入し、ワクチンを作製した。品質評価試験を行い、当部で作製されたワクチンが高い品質を維持していることが確認された。作製されたワクチンをマウスに投与し、中和抗体価の測定、及び感染防御能について現在検討を行っている。[水池彩、熊谷圭悟、水上智晴、深澤征義;松鵜彩、前田健(獣医科学部)]

3. AI を活用したアポダイズド位相差画像におけるオルガネラ領域抽出モデルの構築

アポダイズド位相差像における無染色生細胞像から、細胞内オルガネラ領域を高精度に自動抽出する AI モデル構築の条件検討に取り組んだ。対話型機械学習の採用によるオルガネラ蛍光マーカー画像を用いた高品質な教師画像の生成、深層学習時に与える学習画像のパターン、学習アーキテクチャの選択やハイパーパラメーターの検討を実施し、アポダイズド位相差像から対象オルガネラ領域を抽出する深層学習モデルを構築する実験系を確立した。[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 株感染細胞における探索的ライブイメージング

アポダイズド位相差顕微鏡とワイドフィールド蛍光顕微鏡を用いて、黄熱ウイルス 17D 株感染 Vero 細胞のタイムラプスライブイメージングを行った。その結果、感染に伴って特徴的な微小管のケージ様構造が形成されることを見いだした。今後は微小管の変化を分子レベルで解析する。[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. 黄熱ウイルス 17D 株感染細胞におけるミトコンドリア断片化のウイルス学的意義に関する研究

新たに導入されたスピニングディスク共焦点／超解像顕微鏡を用いて、ミトコンドリア蛍光マーカー発現 Vero 細胞に黄熱ウイルス 17D 株を感染、タイムラプス観察を行ったところ、感染のある段階でミトコンドリアが断片化されることを見出した。ミトコンドリア断片化は、不良ミトコンドリアのクリアランス機構であるマイトファジーの上流のイベントとして機能すること、また、黄熱ウイルスと同じフラビウイルス感染細胞においてマイトファジーがウイルス増殖制御に寄与し得ることが報告されて

いること、をふまえ、黄熱ウイルス 17D 感染細胞におけるマイトファジー亢進の有無を評価することとした。現在、マイトファジー活性化を定量解析可能な蛍光レポーター細胞の樹立に取り組んでいる。［島﨑健太朗、齊藤恭子、水上智晴、宮田暖、深澤征義；加藤薫（産業技術総合研究所）］

6．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

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、SFTSV およびエンテロウイルス A-71 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。また、SFTSV 感染において、宿主細胞における特定の一次代謝物が減少することを見出した。現在、これらの代謝物の代謝経路とウイルス増殖や病態との関わりについての解析を行っている。［酒井祥太、濵信一郎、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 5 年 10 月および令和 6 年 3 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（SARS-CoV-2）RNA ワクチンの国家検定

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（SARS-CoV-2）RNA ワクチンの国家検定の製造・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 RTU 筋注、コミナティ筋注 5～11 歳用、コミナティ筋注 6 カ月～4 歳用の 3 製剤を担当し、それぞれ 14 ロット、2 ロット、2 ロットを審査した。［齊藤恭子、酒井祥太、熊谷圭悟、深澤征義］

2．モデルナ社製コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチンの国家検定

国家検定として引き続き、モデルナ社製コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチンの製造・試験記録等要約書（Summary Lot Protocol；SLP）審査を行った。3 年間で約 320 ロットの SLP 審査を行った。［山地俊之、萩原健一、中村優子、熊谷圭悟、酒井祥太、深澤征義］

3．第一三共社製コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチンの国家検定

第一三共社製のコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン、ダイチロナ筋注についてはオミクロン株 XBB1.5 株に対応した製剤 13 ロットの SLP 審査を行った。［齊藤恭子、熊谷圭悟、酒井祥太、萩原健一、中村優子、深澤征義］

4．第一三共社製コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチンの承認前検査

第一三共社製のコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン、ダイチロナ筋注の規格試験について承認前検査を実施し、製剤担当として他部担当試験結果も併せて報告した。2023 年 8 月 2 日に同製剤は新規承認された。［齊藤恭子、萩原健一、中村優子、染谷友美、熊谷圭悟、酒井祥太、深澤征義］

5．Meiji Seika ファルマ社製コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチンの承認前検査

Meiji Seika ファルマ社製のコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン、コスタイベ筋注用の原薬および小分製品の規格試験について承認前検査を実施し、製剤担当として他部担当試験結果も併せて報告した。2023 年の 11 月 28 日に同製剤は新規承認された。［齊藤恭子、萩原健一、中村優子、染谷友美、水上智晴、熊谷圭悟、酒井祥太、深澤征義］

6．ファイザー社 RSV ワクチン「アブリスボ筋注」の承認前検査

ファイザー社が開発した RSV ワクチンが承認申請されたことに伴い、2つの試験項目について承認前検査を行った。［萩原健一、酒井祥太、染谷友美、深澤征義］

7．武田薬品工業株式会社 pH4 処理酸性人免疫グロブリン（キュービトル 20％皮下注）の承認前検査

武田薬品工業株式会社が開発した人免疫グロブリン製剤が承認申請されたことに伴い、1つの試験項目について承認前検査を行った。［萩原健一、染谷友美、深澤征義］

8．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。生物基に収載されている生物学的製剤は 102 品目（ワクチンは 50 品目）あるが、日局に収載されるのは 21 品目（ワクチンは 11 品目）に留まる。そこで今年度は、生物基に収載されているワクチンの中から日局に収載すべきワクチンを洗い出す目的で、再審査が完了しているワクチンおよび EP に類似のワクチンが収載されているワクチンに

ついて調査を行った。その結果、前者は 12 品目、後者は 19 品目あった。両方に共通する製剤は 6 品目あり、これらは特に早期の日局収載が望まれた。一方、生物基に新たに背景知識や参考情報を含めるといった将来像が模索されていることから、USP から公表されている mRNA 製剤の分析手順に関するガイドラインドラフトを参考として、生物基の参考情報のあり方も考察した。［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）［深澤征義］

6．（独）医薬品医療機器総合機構専門委員（日本薬局方原案検討委員会・抗生物質委員会）［齊藤恭子］

7．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）］

8．海外 CDC との会議

ケニア中央医学研究所（2023.11.28）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) Ogawa M, Murae M, Mizukami T, Gemba R, Irie T, Shimojima M, Ebihara H, Noguchi K, Fukasawa M, The combination of levodopa with levodopa-metabolizing enzyme inhibitors prevents severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in vitro more effectively than single levodopa. Journal of Infection and Chemotherapy. 29, 549-553, 2023.

2) Ohta K, Saka N, Fukasawa M, Nishio M. Hazara orthonairovirus nucleoprotein facilitates viral cell-to-cell spread by modulating tight junction protein, claudin-1. Front Microbiol, 14, 1192956, 2023.

3) Abe T, Marutani Y, Deng L, Matsui C, Fukasawa M, Suzuki R, Wakita T, Matsuura Y, and Shoji I. Hepatitis C virus disrupts Annexin 5-mediated occludin integrity through downregulation of PKCa and PKCη expression, thereby promoting viral propagation. J Virol, 97, e0065523, 2023.

4) Ogawa M, Murae M, Fukushi S, Noguchi K, Ebihara H, Fukasawa M. An in vitro short-term treatment with black tea-derived theaflavins reduced infectivity of SARS-CoV-2 in saliva. BPB_Rep, 6, 163-165, 2023.

5) Miyoshi K, Hishinuma E, Matsukawa N, Shirasago Y, Watanabe M, Sato T, Sato Y, Kumondai M, Kikuchi M, Koshiba S, Fukasawa M, Maekawa M, Mano N. Global proteomics for identifying the alteration pathway using model cells of Niemann–Pick disease type C. Int J Mol Sci, 24, 15642, 2023.

6) Inoue T, Yamamoto Y, Sato K, Okemoto-Nakamura Y, Shimizu Y, Ogawa M, Onodera T, Takahashi Y, Wakita T, Kaneko M, Fukasawa M, Kato Y, Noguchi K. Overcoming antibody-resistant SARS-CoV-2 variants with bispecific antibodies constructed using non-neutralizing antibodies. iScience, 27, 109363, 2024.

7) Ishii Y, Yamaji T, Sekizuka T, Homma Y, Mori S, Takeuchi T, Kukimoto I. Folliculin Prevents Lysosomal Degradation of Human Papillomavirus to Support Infectious Cell Entry. J Virol, 97, e0005623, 2023.

8) Mizuike A, Sakai S, Katoh K, Yamaji T, Hanada K. The C10orf76-PI4KB axis orchestrates CERT-mediated ceramide trafficking to the distal Golgi. J Cell Biol, 222, e202111069, 2023.

9) Gehin C, Lone MA, Yamaji T et al (77th/85). CERT1 mutations perturb human development by disrupting sphingolipid homeostasis. J Clin Invest, 133, e165019, 2023.

10) Nakayama H, Hanafusa K, Yamaji T, Oshima E, Hotta, Iwabuchi K. Phylactic role of anti-lipoarabinomannan IgM directed against mannan core during mycobacterial infection in macrophages. Tuberculosis, 143, 102391, 2023.

11) Goto A and Hanada K. Protocol for casein kinase 1γ3 *CSNK1G3* gene knockout and recombinant gene expression in cultured HeLa cells. STAR Protocols, 4: 102251, 2023.

12) Someya K., Okemoto-Nakamura Y., Kurata T., Kanbayashi D., Saito N., Itamochi M., Otsuki N., Hanada K. and 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

なし

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Komatsuya K, Sakai S, Fukasawa M, Hanada K, Osada N, Tanegashima K, Hara T, Kikuchi N, Ogura K, Hirabayashi T and Kasahara K. SARS-CoV-2 requires interaction of spike proteins with ganglioside GM1 rafts for efficient infection. Gordon Research Conference, Glycolipid and Sphingolipid Biology: The Role of Sphingo- and Glyco-Lipids in Physiology and Diseases, Galveston, TX, USA, 2024.2.18-23

2) Yokogawa M. Kaneichi S, Horiuchi M, Otake T, Yonezawa T, Shimizu Y, Ikeda K, Yamamoto Y, Sakai S, Shimizu Y, Noguchi K, Fukasawa M, Ikura M, Osawa M, Discovery of the middle-sized compounds inhibiting the SARS-CoV-2 viral entry using in silico approach and NMR analysis, The 30th International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems (ICMRBS 2024), Seoul, Korea, 2024.8.18-23

3) Oka T, Tian-Cheng L, Yonemitsu K, Ami Y, Suzuki Y, Okemoto-Nakamura Y, Kataoka N, Yen HD and Takagi H. Establishment and application of an efficient human sapovirus propagation method using HuTu80 cells. The 8th International Calicivirus Conference. Rotterdam, The Netherlands, 2023.5.7-11

4) Okudaira T, Shibata H, Tobiume M, Nakano N, Sato Y, Hagiwara K, Kimura N, Hanari K, Ogawa, H, Ohto K, Terao K, Sata T and Ono F. Elucidation of the mechanism of prion disease progression by comparison of histopathological lesions in transmission of atypical (L-type) BSE prions to cynomolgus macaques before and after the onset of the disease. Asian Pacific Prion Symposium, Tokyo, 2023.11.9-10

2. 国内学会

1) 小松谷啓介、菊池紀仁、小倉潔、川島育夫、平林哲也、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 65 回日本脂質生化学会、2023.6.8-9、熊本

2) 酒井祥太、村江真奈、清水芳実、小川基彦、野口耕司、深澤征義 ステロール誘導体による SARS-CoV-2 感染阻害効果の解析 第 65 回日本脂質生化学会、2023.6.8-9、熊本

3) 山本雄一朗、堀渕慶太、入間田早瑛、深澤征義、横川真梨子、清水祐吾、米澤朋起、池田和由、浅見仁太、清水敏之、大戸梅治、大澤匡範、野口耕司 HBV PreS1/NTCP 相互作用を標的とした阻害剤簡易スクリーニング系の構築、Establishment of a simple screening system targeting hepatitis B preS1 and NTCP interaction、第 82 回日本癌学会学術総会、2023.9.21-23、横浜

4) 高野智弘、熊谷圭悟、水池彩、齊藤恭子、水上智晴、佐々木永太、足立(中嶋)はるよ、八村敏志、深澤征義、松村隆之、高橋宜聖 副反応評価マウスモデルによる低反応原性 mRNA 脂質ナノ粒子ワクチンのスクリーニング、第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会、2023.10.21-22、静岡

5) 水上智晴、中村(桶本)優子、玄葉隆太郎、宮田暖、染谷友美、島﨑健太朗、齊藤恭子、深澤征義 日本脳炎ウイルス持続感染細胞株の樹立とその持続感染メカニズムの解析、第70回日本ウイルス学会学術集会、2023.9.26-28、仙台

6) 伊藤昌彦、深澤征義、小原道法、鈴木哲朗 HCV 感染による PLA2G4C の発現亢進は脂肪適分解系を抑制することで脂肪適蓄積を促進する、第70回日本ウイルス学会学術集会、2023.9.26-28、仙台

7) 山本雄一朗、井上徹哉、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 二重特異性抗体による SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の機能阻害、第 70 回日本ウイルス学会学術集会、2023.9.26-28、仙台

8) 堀渕慶太、入間田早瑛、山本雄一朗、横川真梨子、清水祐吾、米澤朋起、池田和由、浅見仁太、清水敏之、大戸梅治、深澤征義、大澤匡範、野口耕司 HBV PreS1/NTCP 相互作用に対する阻害剤簡易スクリーニング系の構築。第 67 回日本薬学会関東支部大会、2023.9.16、東京

9) 佐藤薫、井上徹哉、山本雄一朗、中村優子、清水芳実、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作製、第 67 回日本薬学会関東支部大会、2023.9.16、東京

10) 酒井祥太、村江真奈、宮田暖、清水芳実、小川基彦、野口耕司、深澤征義 Nat-20(S)-yne による SARS-CoV-2 感染阻害メカニズムの解析 第 96 回日本生化学会大会、2023.10.31-11.2、福岡
11) 井上徹哉、山本雄一朗、佐藤薫、中村優子、清水芳実、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を標的とする二重特異性中和抗体の創出、次世代を担う若手のためのファーマバイオフォーラム 2023、2023.9.8-9、福岡
12) 入江拓也、酒井祥太、小川基彦、下嶋昌幸、 海老原秀喜、野口耕司、深澤征義 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染を阻害する新規化合物の探索、次世代を担う若手のためのファーマバイオフォーラム 2023、2023.9.8-9、福岡
13) 井上徹哉、山本雄一朗、佐藤薫、中村優子、清水芳実、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に対する広域中和二重特異性抗体の創出、第 2 回日本抗体学会学術大会、2023.12.1-3、鹿児島
14) 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 Discovery of the middle-sized compounds inhibiting the SARS-CoV-2 viral entry、 using in silico approach and NMR analysis、CBI 学会 2023 年大会、2023.10.23-26、東京
15) 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 hACE2 に結合して SARS-CoV-2 の侵入を阻害する化合物の創製、第 62 回 NMR 討論会、2023.11.7-9、横須賀
16) 金一駿希、横川真梨子、堀内まほろ、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 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に結合して SARS-CoV-2 の侵入を阻害する化合物の創製、第 62 回 NMR 討論会、2023.11.7-9、横須賀
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、浅見仁太、清水敏之、大戸梅治、横川真梨子、大澤匡範 タンパク質-タンパク質相互作用をターゲットとした感染阻害大環状物質の探索と構造活性相関解析、第 51 回構造活性相関シンポジウム、2023.11.20-21、東京
18) 水上智晴、玄葉隆太郎、中村(桶本)優子、宮田暖、青木淳賢、深澤征義 日本脳炎ウイルス持続感染 Vero 細胞株の性状解析とその持続感染メカニズムの解析、日本薬学会第 144 年会、2024.3.28-31、横浜
19) 小池奈月子、中村(桶本)優子、水上智晴、齊藤恭子、濵信一郎、野口耕司、深澤征義 ウイルス高感受性 Vero 細胞株樹立の試み STAT1 を欠損させたポリオウイルス非感受性 Vero 細胞の樹立、日本薬学会第 144 年会、2024.3.28-31、横浜
20) 小川基彦、村江真奈、福士秀悦、下島昌幸、野口耕司、海老原秀喜、深澤征義 紅茶由来テアフラビンは、唾液中の新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の感染力を短時間で低下させる、日本薬学会第 144 年会、2024.3.28-31、横浜
21) 北谷 明大、島﨑健太朗、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 C 型肝炎ウイルスの増殖に対する発酵大豆由来成分の効果、日本薬学会第 144 年会、2024.3.28-31、横浜
22) 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 LC/MS/MS によるターゲットメタボローム解析を用いたニーマンピック病 C 型モデル細胞における代謝変動解析、日本薬学会第 144 年会、2024.3.28-31、横浜
23) 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 型病態分子機構の解明に向けたモデル細胞によるプロテオーム変動解析、日本薬学会第 144 年会、2024.3.28-31、横浜
24) 深澤征義 ウイルス感染とタイトジャンクションタンパク質、Virus infection and tight junction proteins、日本薬学会第 144 年会、2024.3.28-31、横浜
25) 佐藤薫、井上徹哉、山本雄一朗、中村優子、清水芳実、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作製、日本薬学会第 144 年会、2024.3.28-31、横浜
26) 朝平凌矢、本間悠太、酒井祥太、鈴木佑典、山地俊之 スフィンゴ脂質再利用経路に関与する因子の網羅的探索、第 42 回日本糖質学会年会、 2023.9.7-9、鳥取
27) 本間悠太、加藤大志、加藤文博、竹田誠、山地俊之 ムンプスウイルスエンベロープタンパク質が引き起こす細胞膜融合に必要な宿主因子の探索、第 70 回日本ウイルス学会学術集会、2023.9.26-28、仙台
28) 加藤未由、小木曽悠里、浜尾竜司、山地俊之、花田賢太郎、松田将也、奈邉 健、北谷和之 シスプラチン誘導性細胞死へのセラミド合成酵素 2 の関与―極長鎖セ

ラミド分子種依存的な細胞死―、第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会、2023.10.14、神戸

29) 池本理乃、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、奈邉健、北谷和之　ネクロプトーシス実行分子 MLKL と極長鎖セラミド分子種との分子間相互作用の解析―ネクロプトーシスにおける分子間相互作用の意義―、第 73 回日本薬学会 関西支部総会・大会、2023.10.14、神戸

30) 朝平凌矢、本間悠太、酒井祥太、島﨑健太朗、谷田以誠、鈴木佑典、山地俊之　スフィンゴ脂質サルベージ代謝経路に関わる因子の探索と解析、第 96 回日本生化学会大会、 2023.10.31-11.2、福岡

31) 柴田麿、本間悠太、鈴木佑典、村上耕介、染谷雄一、山地俊之　ヒトノロウイルス感染を目指した血液型糖鎖抗原発現細胞の試み、第 96 回日本生化学会大会、2023.10.31-11.2、福岡

32) 小木曽悠里、山澤龍治、松田将也、山地俊之、花田賢太郎、坂本渉、Daniel Canals、Yusuf A. Hannun、伊藤潔、奈邉健、北谷和之　極長鎖セラミドによる細胞死制御、第 16 回セラミド研究会学術集会・第 17 回スフィンゴテラピィ研究会合同年会、2023.11.15-17、加賀

33) 中山仁志、花房慶、大嶋恵理子、小畑謙太朗、山地俊之、岩渕和久　抗酸菌の食胞成熟におけるスフィンゴ脂質代謝の重要性について、第 7 回抗酸菌研究会、2023.11.28-29、豊明

34) 花房慶、中山仁志、山地俊之、岩渕和久　ヒトマクロファージの抗酸菌殺菌機構における極長鎖脂肪酸鎖を持つスフィンゴ脂質とその合成酵素の役割、第 7 回抗酸菌研究会、 2023.11.28-29、豊明

35) 染谷友美、桂一茂、加藤（村山）美幸、保坂俊彰、内窪（加茂）友美、伊原健太郎、花田和晴、村山和隆、白水美香子、染谷雄一　ノロウイルス構造解析から明らかになった抗ヒトノロウイルス抗体結合部位、第 70 回日本ウイルス学会学術集会、2023.9.26-28、仙台

36) 染谷友美、染谷雄一、片岡紀代、佐藤心、白水美香子抗ノロウイルスモノクローナル抗体の生化学的性状解析、日本薬学会第 144 年会、2024.3.28-31、横浜

37) 岡智一郎、中村（桶本） 優子、髙木 弘隆　サポウイルスの感染・増殖に必須な細胞性因子の同定に向けた研究、第 70 回日本ウイルス学会学術集会、2023.9.26-28、仙台

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 5 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 2023 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，国内外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 バーコーディング解析を進めた．トルコの蚊サンプルを入手し，リファレンス標本の蓄積及び DNA バーコーディング解析を開始した．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， 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た．本年度は，国内のマダニからジンメンダニウイルス，カブトマウンテンウイルス， 新規ナイロウイルス等を検出した．なお，2023 年 6 月に茨城県において， オズウイルス（OZV） による世界初のヒト感染症例（致死）が報告された．OZV は， 当研究部が以前に愛媛県で行った調査において， タカサゴキララマダニから分離された新規のトゴトウイルスである．その後， OZV の基本性状解析が着実に進められてきたことが，今回の新興ダニ媒介感染症の病原体特定と迅速診断に大きく貢献したといえる．国内の蚊からはリャオニンウイルスを初めて検出した．蚊媒介性の日本脳炎ウイルスやゲタウイルスの流行動態を知る目的で， 産業動物の血清疫学調査を行った．ネッタイシマカ由来培養細胞 AeAe-GH98 に関して， ウイルス感染に応答する宿主遺伝子の発現解析を行った．日本産ヒトスジシマカにおけるデングウイルス各血清型の感受性について *in vivo* 実験系により調査し，感染リスク把握につながる重要な知見を得た．

中部国際空港と羽田空港内で採集されたネッタイシマカを調べた結果，ピレスロイド系殺虫剤抵抗性の要因となる電位依存性ナトリウムチャネル遺伝子の変異（kdr）を確認し，海外からの侵入に警戒が必要であることが判明した．国内においては東京港臨海地区で採集されたヒトスジシマカからも，殺虫剤抵抗性に関わる遺伝子変異が検出された．この変異の分布や拡大について，今後も継続的な監視が必要である．また，畜産害虫であるイエバエの個別飼育法を確立した．この方法により，成長調節剤の殺虫試験やゲノム編集など従来は少数個体での実施が困難であった実験が可能となった．またこの手法を用いて検証した結果，成長阻害剤シロマジンの効果が発育段階によって異なることを明らかにした．全国の畜舎から採集したイエバエについて，ピレスロイド系殺虫剤に対する抵抗性遺伝子の解析を行った．以前より，畜舎において殺虫剤抵抗性がイエバエ駆除の課題となっているが，多くの集団で多様な抵抗性を持つ変異が確認された．サシチョウバエは，海外では畜産害虫でもあり，リーシュマニア症の媒介者でもある．ニホンサシチョウバエのゲノム解析を行い，ドラフトゲノムアセンブリを得ることに成功した．同時に，2 種の細胞内共生微生物のゲノムも解読し，サシチョウバエとの共生関係についての知見を得た．ベトナムやカンボジア，トルコといったアルボウイルス感染症侵淫地で媒介昆虫を採集し，それらの殺虫剤抵抗性機構の解析を進めた．

人事面では，職員 12 名（葛西真治，伊澤晴彦，駒形　修，比嘉由紀子，佐々木年則，糸川健太郎（薬剤耐性研究センターとの併任），小林大介（安全実験管理部との併任），前川芳秀，犬丸瑞枝，上村　望（薬剤耐性研究センターとの併任），Astri Nur Faizah，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，研究生として Faustus Akakperiwen Azerigyik（東京医科歯科大院），松村　凌，甲斐　泉，仲川幹映（いずれも明治大院），実習生として網干有紗ローズ（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，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．2023 年 1－12 月の期間中計 50 回の採集を行い，2 属 4 種，1,261 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8～10月にかけて密度が高く，最高は 10 月の 145 個体/日であった．アカイエカ種群は5 月から 10 月まで増減を繰り返しながら発生していた．最高は5 月の 203 個体/日であった． [比嘉由紀子，谷口ひとみ]

2. 国内のコガタアカイエカの集団遺伝構造

過去に国内外で採集したコガタアカイエカについてナミカ亜科 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 SNP 解析を行い，集団遺伝構造を調べた．その結果，コガタアカイエカは核 DNA でみるとほぼ均一な集団であることが明らかになり，日本型と大陸型は交雑する可能性が高いことが示唆された．また，西表やベトナム周辺からの遺伝子の流入の程度は多くはないものの，あることが示唆された．温帯日本において，長崎とそれ以外の国内のコガタアカイエカは集団遺伝構造が異なり，主に二つの起源をもつ集団から生じている可能性がある．[比嘉由紀子，楊超，糸川健太郎，葛西真治]

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，2022 年までは確認されていない．2023 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．[澤邉京子，比嘉由紀子，楊超]

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．2021，2022 年に続き，2023 年も成田国際空港にて採集を行った．全部で320 地点 1,360 サンプルを解析したところ，本年度は 2021 年以来の海外由来と考えらえる集団が確認された．[比嘉由紀子，楊超，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. ネッタイシマカの日本への再侵入リスクの予測

ネッタイシマカは，気候変動・温暖化と生物学的な適応により日本への再定着が可能かどうかをモデリング方法で検討した．本モデルは，温帯への適応進化した集団をベースにし，日本と似たような環境にいるネッタイシマカの発生地点と環境変数で構築した．その結果，本州すべての都市部に適応したネッタイシマカが定着できることが予測され，人為的環境との関連が深く示唆された．先行研究のモデルと比べると，そのような集団は，寒さと乾燥にもより耐性を持つことが分かってきた．今後，ネッタイシマカの日本への侵入と定着の監視が必要になると考えられる．特にネッタイシマカが生存している温帯地域からの人と貨物の監視が重要である．[楊超，駒形修，葛西真治，比嘉由紀子]

7. 北陸三県におけるマダニの吸血源動物種の特定

マダニの吸血嗜好性ならびに吸血源動物種を知ることは，病原体の自然界での感染環を解明する上で重要な情報となる．そこで 2018 年～2020 年に北陸三県の渡り鳥飛来地を

中心にフランネル法で採集された植生マダニの吸血源動物種の推定を行った. これまでに種特異的プローブを用いた Reverse Line Blot Hybridization（RLB）法により国内の主要な哺乳類 18 種の検出を可能にしたが, 種数が多く種特異的プローブの作成が難しい鳥類・爬虫類・げっ歯類に対しては, 各種共通プローブを用いた RLB 法と次世代シークエンス（NGS）解析を併用した. 調査地の多くで優占種であったキチマダニ（349 頭）とフタトゲチマダニ（162 頭）は哺乳類を最も多く（両種ともに 72%）, 次いで鳥類（21%, 26%）の順に多く吸血していたことが RLB 法により判明した. さらに NGS 解析により, RLB 法で検出された動物種を確認, オナガやコジュケイ等の鳥類種を特定することができた. さらに解析数を増やし両種の吸血嗜好性を比較するとともに, 本検出系の確立を目指す. [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. 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 20 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]

9. ツキノワグマにおけるマダニの寄生状況調査

ツキノワグマにおけるマダニの寄生状況について情報が限られるため, 2023 年 7 月から長野県の北信および東信で錯誤捕獲されたツキノワグマに寄生したマダニの調査を行っている. 2021 年に回収されたマダニを合わせて現在 143 頭のツキノワグマから 8 種 356 頭のマダニが回収されている. キチマダニ, オオトゲチマダニ, ヤマトマダニなどの広域分布種が優占種であった. 今後, 集団遺伝子解析およびウイルス叢解析を試みる予定である. [犬丸瑞枝, 比嘉由紀子; 玉谷宏夫（ピッキオ）; 山本俊昭（日獣大）]

10. 解放式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 17 日から 2024 年 4 月 2 日まで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た. 過去に高病原性鳥インフルエンザウイルスが分離されたことのあるオオクロバエ, ケブカクロバエは 2023 年 3 月 17 日～6 月 12 日まで採集されたが, その後 10 月 11 日まで夏季には確認されなかった. 鶏舎内で採集された大型のクロバエ類 4 種（ケブカクロバエ, オオクロバエ, ホホアカクロバエ, ミヤマクロバエ）, 824 個体は全て冬季を中心に発生し, オオクロバエとケブカクロバエが全体の 86.0%を占め優占種であった. 高病原性鳥インフルエンザウイルスの機械的伝搬にこの 2 種が大きく関与する可能性が高い. [犬丸瑞枝, 楊超, 葛西真治, 比嘉由紀子]

11. ウィンドウレス鶏舎内で発生するハエ調査

2022 年度の国内の高病原性鳥インフルエンザウイルの流行の特徴の一つは, 外部からのウイルス等病原体の持ち込みリスクを低減する目的で設置が推奨されてきたウィンドウレス鶏舎での発生が頻発したことである. その鶏舎における流行のメカニズムは不明であり, ハエの関与を調べるため, 群馬県内のウィンドウレス鶏舎のオーナーの協力を得て, 2024 年 2, 3 月に粘着トラップを用いたハエ類の発生調査を行った. 調査期間中, 大型ハエ類は確認されなかった. [犬丸瑞枝, 楊超, 比嘉由紀子, 葛西真治]

12. トルコにおける蚊相及び DNA バーコーディング

トルコにおける疾病媒介蚊の種同定の基盤開発を行う目的で Izmir, Aydin, Mugla で蚊の調査を行った. 得られたサンプルはリファレンス標本として保管するとともに, 適宜, ミトコンドリア DNA, COI バーコーディングを進める予定である. [比嘉由紀子, 葛西真治]

13. 抗毒素製剤の品質管理のためのセアカゴケグモ収集

2016 年 1 月に製造したセアカゴケグモ抗毒素 Lot.001 の品質管理試験に必要な毒素精製のためセアカゴケグモを捕獲した. 大阪府ペストコントロール協会に採集業務を委託し, 2023 年 8 月から 12 月にかけて, のべ 340 名によって, おもに大阪府内の公園や住宅地等 140 か所から計 6,380 頭が捕獲された. 個別に毒腺を解剖した後（日本環境衛生センタ

ー)，毒素タンパクの粗精製を行った．これにより，当面，抗毒素品質管理試験に必要な毒素が確保された．また，ハイイロゴケグモも 75 頭捕獲し，同様に毒素の粗精製を行った．[葛西真治，伊澤晴彦，澤邉京子；大阪府ペストコントロール協会；日本環境衛生センター]

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. 日本産ヒトスジシマカのデングウイルス全血清型（DENV-1～4）の感受性解析

日本産ヒトスジシマカの DENV 全血清型に対する感受性を明らかにするため，既知の血清型 I～IV に属する DENV 株を用いて感染実験を行った．日本産ヒトスジシマカ2コロニー（神奈川県および群馬県採集個体由来）に対し，それぞれの血清型の DENV を経口的に暴露させ，その 14 日後の体内各部位におけるウイルス RNA を検出・定量した．今回 DENV を暴露させた日本産ヒトスジシマカコロニーは，全ての血清型に感受性を示し，なかでも DENV-1 および 4 に高い感受性を示した．本研究の結果および過去の血清型別のデング熱の発生傾向から，ヒトスジシマカは DENV-1 と高い適合性を示すことが予測され，本血清型が今後日本で流行する危険性が高いことが示唆された．[小林大介，甲斐泉，Astri Nur Faizah，佐々木年則，伊澤晴彦]

2. 黄熱ウイルスおよびジカウイルス感染によって変動するネッタイシマカの免疫関連遺伝子探索

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 は，黄熱ウイルス（YFV）およびジカウイルス（ZIKV）に感受性を示す．本研究では，ネッタイシマカにおける抗ウイルス免疫関連因子の分子基盤を解明する目的で，YFV および ZIKV 感染 AeAe-GH98 細胞を用いた RNA-seq 解析を実施した．その結果，YFV 感染により 27 種の遺伝子が発現誘導され，30 種の遺伝子が発現抑制されていた．一方，ZIKV 感染により 33 種の遺伝子が発現誘導され，28 種の遺伝子が発現抑制されていた．これらの中には，免疫関連遺伝子が含まれており，現在詳細な解析を進めている．[佐々木年則，松村凌，小林大介，伊澤晴彦]

3. 2020 年に北海道内で採集されたマダニからの新規マダニ媒介性ウイルスの発見

2020 年に北海道帯広市内で採集したマダニを対象として，培養細胞を用いたウイルス分離を試みた．その結果，ヤマトマダニからナイロウイルス科オルソナイロウイルス属に属すると考えられる新規ウイルスの分離に成功した．ウイルスゲノムにコードされているタンパク質（L, GP, N）のアミノ酸配列を，既知のナイロウイルスと比較したところ，41～79%の相同性を示した．さらに分子系統解析を行った結果，本ウイルスはヒト病原性のマダニ媒介性ウイルスであるタムディオルソナイロウイルスやエゾウイルスと近縁であることが判明した．また，各種培養細胞における増殖性解析では，マダニ由来やヒト由来の細胞に感染性を示した．今後，本ウイルスの病原性や詳細な地理的分布など明らかし，新興マダニ媒介性感染症としてのリスク評価を行う必要があると考えられた．[松村凌，小林大介，葛西真治，伊澤晴彦；山内健生（帯広畜産大）；糸山享（明治大）]

4. 兵庫県内で採集されたフタトゲチマダニの保有ウイルス叢解析

2020 年 5 月に，兵庫県豊岡市にて重症熱性血小板減少症候群（SFTS）ウイルス媒介への関与が強く疑われているフタトゲチマダニを 1,712 頭採集し，これらが保有するウイルス叢解析を行った．その結果，SFTS ウイルスは検出されなかったものの，マダニ特異的に感染すると考えられるウイルス配列が 2 種類，新規ウイルス様配列が 1 種類検出された．分子系統解析の結果，新規ウイルス様配列はダニ媒介性ウイルスであるクアランジャウイルス属に近縁であることが判明した．今後は，これら検出されたウイルスの詳細なゲノム解析を行い，病原性や当該地域における感染リスクの評価を行っていく．[網干有紗ローズ，松村凌，犬丸瑞枝，沢辺京子，渡辺護，小林大介，伊澤晴彦；糸山享（明治大学）]

5. フィリップマダニが保有するウイルスの網羅的解析

2022 年 9 月に伊豆諸島利島のオオミズナギドリコロニーにおいて採集されたフリップマダニのウイルス保有実態を明らかにするために，ウイルス叢解析とウイルス分離を行った．その結果，イフラウイルス属およびパルティティウイルス科に属すると考えられる新規ウイルスを検出した．このうち，新規イフラウイルスについては，マダニ由来の培養細胞において増殖が認められた．現在，これらウイルスの詳細なゲノム解析や各種培養細胞株における増殖性を解析している．[松村凌，小林大介，伊澤晴彦；白井正樹（電力中央研究所）；山本誉（麻布大学）；糸山享（明治大学）]

6. *Culicoides* 属ヌカカからの新規シードルナウイルスの検出

2023 年に北海道内で採集された *Culicoides* 属ヌカカのプール検体から，新規のシードルナウイルス様配列が検出された．本ウイルス様配列を用いた分子系統解析の結果，中国やオーストラリアの蚊から分離されているリャオニンウイルスと最も近縁であることが判明した．しかし，ヒトスジシマカ由来の C6/36 細胞やハムスター由来の BHK-21 細胞を用いてもウイルス分離には成功しなかった．現在，詳細なゲノム解析および別の方法でのウイルス分離を試みている．[松村凌，網干有紗ローズ，犬丸瑞枝，小林大介，伊澤晴彦；糸山享（明治大）]

7. 2022 年に長崎県で採集されたコガタアカイエカから分離されたゲタウイルスの性状解析

2022 年 8 月に長崎県諫早市で採集したコガタアカイエカから分離されたゲタウイルス（トガウイルス科アルファウイルス属）の遺伝学的および分子生物学的，ならびに血清学的解析を行った．その結果，近年中国を中心に流行が確認されている Group3型に属することが判明した．また，現行のウマ用ワクチン株（MI-110 株）に対する抗血清は，本分離株に対して高い中和活性を示し，日本のウマにおける現行ワクチンの有効性が確認された．[松村凌，比嘉由紀子，甲斐泉，佐々木年則，小林大介，葛西真治，伊澤晴彦；坂内天，根本学（競走馬総合研究所）；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，永田康祐（九州大）；鍬田龍星（岡山理科大）；加来義浩；前田健（獣医科学部）]

8. 2023 年に茨城県内各所で採集されたマダニが保有するウイルスの網羅的解析

2023 年秋季に，オズウイルス患者の初発地である茨城県内各所において，オズウイルス媒介への関与が強く疑われるタカサゴキララマダニを含む 1,102 頭のマダニを採集しこれらのウイルス保有状況調査を実施した．その結果，いずれの検体からもオズウイルスは検出・分離されなかった．一方で，マダニ媒介性ウイルスであるジンメンダニウイルスやカブトマウンテンウイルスを検出し，オズウイルス以外の新興マダニ媒介性ウイルス感染症の潜在的な感染リスクの存在が明らかとなった．今後は，春～夏季に採集されたマダニおけるウイルス保有状況調査についても実施をしていく予定である．[松村凌，犬丸瑞枝，小林大介，佐々木年則，Astri Nur Faizah，比嘉由紀子，葛西真治，伊澤晴彦；阿部櫻子，上野恵，大澤修一（茨城衛研）]

9. 室温環境下における蚊体内のウイルス RNA の長期保存法の評価

前年度に引き続き，コールドチェーンに課題の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．虫体浸漬液として，エタノール，プロピレングリコール，および市販の核酸保存試薬を用い，サンガブリエルモノネガウイルスおよびデングウイルス感染蚊虫体内のウイルス RNA 保存効果を評価した．RT-PCR とリアルタイム PCR による定性的および定量的評価を行った結果，少なくとも処理後8週間はいずれの方法でもウイルス RNA は安定的に保存可能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. マダニ由来オルビウイルスの脊椎動物細胞における増殖性と培養温度との関連解析

セントクロイリバーウイルス（SCRV）はマダニ由来の IDE8 細胞に持続感染しており，脊椎動物細胞には感染しないマダニ特異的なオルビウイルスと考えられている．ところが，シリアンハムスター由来の BHK-21 細胞においては，通常より低い培養温度下で顕著な細胞変性効果を伴って増殖する可能性が示された．詳しく調査した結果，通常の細胞培養温度（37.0℃）より低い温度（32.5℃）での培養が，SCRV のゲノムコピー数を有意に増加させた．このことから，宿主細胞の温度条件が SCRV の感染や増殖の制御要因の一つとなっている可能性が強く示唆された．[甲斐泉，小林大介，佐々木年則，松村凌，伊澤晴彦；佐藤道夫，糸山享（明治大）]

11. 蚊由来シードルナウイルスであるリャオニンウイルスの国内初検出と性状解析

リャオニンウイルス（LNV）はシードルナウイルス属に属する 12 分節の二本鎖 RNA ウイルスであり，国内ではこれまで未確認のウイルスである．今回我々は北海道北部地域において採集したキンイロヤブカ *Aedes vexans nipponii* の雌成虫から LNV を検出・分離に成功し，LNV を含む本属ウイルスが国内にも分布することを初めて明らかにした．分離株を用いた分子系統解析と増殖特性解析を行った結果，本株は中国分離株と近縁であった．しかしながら，脊椎動物細胞への感染性が報告されている中国株とは異なり，本株は試験した6つの脊椎動物細胞株すべてで増殖しなかった．[甲斐泉，小林大介，松村凌，比嘉由紀子，澤邉京子，葛西真治，伊

澤晴彦；糸山享(明治大学)]

12. 愛媛県の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. また, 2021 年に採血された肥育ブタの血清よりJEVが分離に成功し, 遺伝子解析の結果, 本JEV分離株は西日本に土着する株である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)]

13. 野間馬(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

愛媛県産の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. また, 2023 年から 2024 年にかけても抗体陽転した個体が 2 頭認められ, 西日本におけるゲタウイルス感染症の散発的な流行が示唆された. [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)]

14. 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. CTRV-P 遺伝子の選択的スプライシングサイトを特定し, 2 つの P アイソフォーム(CTRV-P1, CTRV-P2)について, 昆虫細胞発現プラスミドを作製した. [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)]

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. イエバエ個別飼育法の確立とその評価

イエバエの飼育は通常数百頭の集団で行われる. ゲノム編集等ではより少ない個体数で飼育する必要が生じるが, 個別または少数の個体の場合, 培地にカビが発生して処置個体が生育できない問題があった. この問題を解決するため, 24 ウェルプレートで個別飼育できないか試みた. 各ウェルに培地約 1 mL を充填し, 1 令幼虫を 1 頭ずつウェルに移した. 羽化までどれくらいの個体が成長できたか, その羽化率を調べたところ, 90%以上が羽化した. このことから新規個別飼育法として活用できると期待される. さらに, 成長阻害剤の 0.05%シロマジンを幼虫の各令及び蛹 1 時間以内の個体から 24 時間後までのステージに投与したところ, 最終令の 3 令幼虫初期までは 100%羽化できなかった. しかし, 蛹化直前の 3 令幼虫以降は約 16%から 40%の羽化率を示した. このことは, シロマジンの効果は成長の時期依存的に効果が低下することを示唆している. [上村望, 澤田恵子, 葛西真治, 駒形修]

2. 中部国際空港のネッタイシマカの *kdr* 保有状況

2023 年 5 月マニラ発の航空機内からネッタイシマカが採集された. これまでも日本の主要な国際空港でネッタイシマカが採集され, 殺虫剤抵抗性に関与する電位依存性ナトリウムチャネル遺伝子の変異, knockdown reisistance (*kdr*)が確認されている. そこで, これまで抵抗性として知られている主な変異 16 箇所の有無を調べることにした. 中部空港検疫所支所から提供された脚 2 本のサンプルからゲノムを抽出し, サンガーシーケンス法により解析した. その結果 S989P(電位依存性ナトリウムチャネル 989 番目のアミノ酸がセリンからプロリンンに置換)及び V1016G(同じく 1016 番目のアミノ酸がバリンからグリシンに置換) の 2 箇所の *kdr* がホモ接合で確認された. この変異は感受性系統に比べて約 50 倍の殺虫剤抵抗性が報告されており, 今後の海外からの侵入に警戒する必要がある. [上村望, 高岡安希, 糸川健太郎, 比嘉由紀子, 駒形修, 葛西真治; 加藤成生, 齊田亜矢子; 川崎浩三(名古屋検疫所中部国際空港検疫所支所)]

3. 羽田空港ネッタイシマカの *kdr* 保有状況

2023 年 7 月及び 10 月にネッタイシマカ数頭が空港内で捕獲された. 各月の 3 頭ずつ, 電位依存性ナトリウムチャネルの変異箇所があるかどうかが次世代シーケンサーによって調べられた. その結果, 7 月の 3 個体からは F1534C（電位依存性ナトリウムチャネル 1534 番目のアミノ酸がフェニルアラニンからシステインに置換）の変異が共通していた. また 10 月の 3 個体からは F1534C 以外に抵抗性を高める L982W（同じく 982 番目のアミノ酸がロイシンからトリプトファンに置換）の変異も検出された. また, 7 月と 10 月の個体が血縁関係にあるか, ゲノムの一塩基置換の解析, ミトコンドリア COI 解析を行ったところ, 変異箇所の塩基配列が異なることから血縁関係は十分否定できる結果となった. [上村望, 楊超, 糸川健太郎, 葛西真治, 駒形修]

4. 東京港臨海地区で採集されたヒトスジシマカの *kdr* 保有状況

2021 年に東京都で採集されたヒトスジシマカ 143 頭の電位依存性ナトリウムチャンネル遺伝子全長次世代シーケンサー解析を行った結果, 日本で初めてヒトスジシマカ 1 頭から V1016G 変異が検出された. この 1 頭が採集された東京港臨海地区において 2023 年 9 月に再度採集調査を行った. 採集区画を 30 ヶ所設け, 区画ごとに約 10 分間の採集を行ったところ, 合計 766 頭が採集された. V1016G アミノ酸変異はアジアと欧州のヒトスジシマカで広く報告されており比較的殺虫剤に強い抵抗性を示すため, この変異が検出されるか調べることにした. 蚊個体ごとにゲノム DNA を抽出し, 次世代シーケンサーにより電位依存性ナトリウムチャネルの全長を調べた. その結果, V1016G ヘテロ接合体個体が 22 頭検出された. 検出された地域は限定的であり調査地全域に分布しているわけではないが, これら変異個体の由来, 他の *kdr* 変異の有無, 今後生息域が拡大するのか, など継続的な監視が必要と考えられた. [上村望, 仲川幹映, 楊超, 糸川健太郎, 犬丸瑞枝, 比嘉由紀子, 駒形修, 葛西真治]

5. 日本の畜舎におけるイエバエのピレスロイド系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いるが, 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. しかし, イエバエがよく発生する畜舎では依然として, 抵抗性は駆除の課題である. そこで, 2013 年から 2023 年までの期間に全国 13 の畜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するべく, kdr 遺伝子の存在を解析した. その結果, 11 の集団で L1014F（kdr）が検出された. さらに, そのほとんどが強力な抵抗性を持つ二重変異の super-kdr であった. また, 海外で一般的とされていた L1014H が 5 つの集団で確認された. [仲川幹映（明治大学）, 上村 望, 糸川健太郎, 葛西真治, 駒形 修; 富岡康浩, 谷川 力（㈱イカリ消毒）; 糸山 享（明治大学）]

6. ニホンサシチョウバエに共感染する 2 種の Rickettsiales 目共生微生物のゲノム解析

サシチョウバエ類（*Phlebotominae*）は重要な病原体媒介種を多く含むが, 飼育の困難さや体サイズの小ささもありゲノム情報等のリソースがまだ十分整備されていない. 本州においては, ニホンサシチョウバエ（*Sergentomyia squamirostris*）の分布が確認されている. 我々は技術的な検証を目的に, 野外から採集したニホンサシチョウバエの雌成虫 1 個体のみを用いたゲノムアセンブリを試みた. 新潟県佐渡島で 2019 年に採取したニホンサシチョウバエのメス成虫 1 個体よりゲノム DNA を抽出した. この DNA をナノポア及び Illumina シーケンサーで解読し, 得られたデータを用いて hybridde novo assembly を行った. ニホンサシチョウバエのドラフトゲノムアセンブリ (Total size: ~196 Mb, N50: ~1.8 Mb, complete BUSCOs (insecta_odb10): 97.5%)を得た. 得られたアセンブリには, サシチョウバエのゲノムの他に, 2 種の異なる細菌の完全長ゲノムも含まれていた. これらの微生物は分子系統解析からいずれも Rickettsiales 目の Wolbachia (wSsq)と Candidatus Tisiphia (RiSsq)に属しており, 解析に用いた一個体のサシチョウバエに共感染した細胞内共生微生物と考えられる. 佐渡島および石川県で同時期に採集されたニホンサシチョウバエの集団サンプルからもそれぞれの遺伝子が検出され, 共感染率が高く, また RiSsq についてはメス個体のみから検出されるといった特徴があった.

7. *Candidatus* Borrelia fainii Qtaro 株のゲノム解読

アフリカで発見された人の回帰熱ボレリア *Candidatus* Borrelia fainii の Qtaro 株について全ゲノム解読を行った. *Candidatus* Borrelia fainii Qtaro 株のゲノムは直鎖状染色体に加えて、5本の直鎖状プラスミドで構成されていた. [糸川健太郎、葛西真治; 佐藤梢, 明田幸宏、川端寛樹（細菌）]

8. マラリアの感染に関するヒト多重遺伝子族の解析

熱帯熱マラリアの感染に関わるヒトの多重遺伝子族をコードする染色体領域について効率的な解析方法が求められている. そこで、この領域の特定配列を標的とする gRNA セットをデザインし、Cas9 を利用した次世代シーケンサーライブラリのエンリッチメント法を開発しその性能を検証した. [糸川健太郎, 新澤直明(東京医科歯科大)、平安恒幸(金沢大)]

9. ニッポンサシチョウバエにおけるリケッチア・ボルバキアの保有状況と伝播様式

吸血昆虫サシチョウバエ(Phlebotominae)は公衆衛生上重要な位置にあるが, その共生細菌に関する研究は殆どされていない. 本研究では日本各地で採集したニッポンサシチョウバエの成虫について PCR によりリケッチア RiSSQ とボルバキア wolSSQ の保有率を調査し, 感染率に地域差があること, メスのみリケッチアの感染が見られること, サシチョウバエ同一個体での両細菌の共感染率が高いことを示した. また成虫から得た卵と幼虫の調査により, 両細菌の垂直伝播率が高いことを明らかにした. さらにサシチョウバエの COI 領域の部分配列の解析により, 共生細菌の保有とサシチョウバエ自身の系統との関連性を探った. [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); 糸川健太郎, 駒形 修]

10. トルコにおけるウエストナイル熱媒介蚊のピレスロイド剤抵抗性とノックダウン抵抗性遺伝子

2023 年 8 月と 11 月にトルコの Izmir, Akbuk, Mugla, Antalya でアカイエカ種群蚊 *Culex pipiens pipiens* 及びチカイエカ *Cx. p.* f. *molestus* を採集した. 成虫を用いて permethrin に対する殺虫試験を行った. チカイエカの感受性系統(戸塚系)のメス成虫に対する LD_{99}(24 ng)および LD_{99}×10(240 ng)の薬量を局所施用法により処理し, 24 時間後の死亡率を観察した. Izmir 産 *Cx. p. pipiens* の 24 ng および 240 ng に対する死亡率はそれぞれ 3.8 %および 88 %であった. Antalya 産チカイエカ 3 集団の 24 ng および 240 ng に対する死亡率は 0～3.8 %および 3.8～8.8 %であり, 特にチカイエカは強い抵抗性を示した. さらに異なる薬量で permethrin の殺虫試験を行った結果, *Cx. p. pipiens* は戸塚系に比べ 16 倍の抵抗性を, チカイエカは 100～200 倍程度の抵抗性を示した. 次に作用点ナトリウムチャネルのコード領域全長を解析した結果, 抵抗性に関連がありそうなアミノ酸変異として M918T, L1014F, L1014C, V1016G, F1534L が確認された. [葛西真治, 糸川健太郎, 高岡安希, 比嘉由紀子, 駒形修; Arserim SK (Celal Bayar Universit); Pekagirbas M (Aydin Adnan Menderes University); Yetismis K, Toz S, Ozbel Y (Ege University); 三條場千寿(東京大)]

11. トルコ・エーゲ海地方で採集されたヒトスジシマカのノックダウン抵抗性遺伝子

ピレスロイド系殺虫剤抵抗性の主な要因は作用点ナトリウム(VGSC)上に生じた変異による薬剤感受性低下, いわゆるノックダウン抵抗性(*kdr*)である. トルコにおいてはイスタンブールから VGSC 上に V1016G 変異をもつヒトスジシマカの報告が 1 例のみあるが, ほかの地域においては *kdr* の分布状況について十分に調べられていない. そこで, エーゲ海地方においてヒトスジシマカを捕獲し, それらのピレスロイド剤感受性を調べるとともに, VGSC 全長を解読することで, *kdr* 変異の頻度を算出した. その結果, F1534C は多くの個体が保有し, その頻度が高いことが判明したが, V1016G の存在は認められなかった. 現時点でこの地方のヒトスジシマカはピレスロイド系殺虫剤で防除可能であると判断された. [葛西真治, 糸川健太郎, 高岡安希, 比嘉由紀子, 駒形 修; Arserim SK (Celal Bayar Universit); Pekagirbas M (Aydin Adnan Menderes University); Yetismis K, Toz S, Ozbel Y (Ege University); 三條場千寿(東京大)]

12. ヒトスジシマカを対象とした ULV 散布の効力持続野外試験

デング熱の国内感染事例が発生した場合を想定して, ピレスロイド剤の濃厚少量噴霧(ULV)散布による媒介蚊ヒトスジシマカの密度抑制持続効果を調べた. フェノトリンを 9000 m^2 に処理し, 散布前後に密度調査を行った. 散布後は 1, 15, 20 時間後および 2, 6, 12 日後に捕獲調査を行った. 処理後は散布エリア内 18 か所で捕獲を試みたが, 20 時間後まで1個体も採集されることはなかった. 処理 2 日後までは密度が抑えられたが, 6 日後には回復傾向が認められた. これらのことから, 一度広範囲にヒトスジシマカが駆除された場合, エリア外から新たな蚊が侵入して密度が回復するまでに一定の時間を要することが確認された. [葛西真治, 糸川健太郎, 比嘉由紀子, 楊超, 駒形修; 皆川恵子, 武藤敦彦, 橋本知幸(日本環境衛生センター); 日本防疫殺虫剤協会]

13. ヒトスジシマカの小エリア内における集団遺伝学

埼玉県内のあるエリアにおいて, 様々な場所から(最長半

径 10 キロメートル)ヒトスジシマカを採集した. 個々に DNA を抽出した後, キャプチャプローブを用いてゲノム中の超保存領域を濃縮し, 次世代シーケンサーに寄って SNP 解析を行った. その結果, 最大 20 キロメートル離れた集団間では, それぞれを判別することが困難であることが判明した. [楊超, 糸川健太郎, 比嘉由紀子, 駒形修, 葛西真治; 皆川恵子, 武藤敦彦, 橋本知幸(日本環境衛生センター); 日本防疫殺虫剤協会]

14. ベトナム・ハノイで採集されたデング熱媒介蚊の *kdr* 頻度解析

2019 年 10 月にハノイ市内 3 か所で採集されたネッタイシマカおよび 4 か所で採集されたヒトスジシマカについて *kdr* 頻度を解析した. ネッタイシマカについては, L982W の頻度が 70.8～91.7 であり, 2016 年の調査同様に高い頻度を維持していた. また, 超耐性をもたらす L982W+F1534C の頻度は 9.7～20.4%と推定され, 2016 年からの頻度上昇傾向は認められなかった. 一方, ヒトスジシマカについては, 4 つの集団のうち 1 集団でペルメトリン感受性低下が認められた. 4 集団それぞれから 96 個体についてナトリウムチャネル全長を解析したところ, ペルメトリン感受性低下が認められた集団で高い V1016G 頻度(77.1%)が確認された. それ以外の 3 集団の V1016G 頻度は 0.0～1.1%であった. エリアごとに *kdr* の頻度が大きく異なり, 殺虫剤の有効性が異なる実態が明らかになった. [糸川健太郎, 高岡安希望, 上村望, 駒形修, 葛西真治; Tran Vu Phong, Tran Tu(ベトナム NIHE)]

レファレンス業務

I. 衛生動物同定検査報告

令和 5 年 4 月から令和 6 年 3 月末までの間に 4 件の衛生昆虫の同定依頼があった. 内訳はハエ類 1 件(食中毒事例における感染症対策の一環として), トコジラミ 2 件(医療機関), 蚊 1 件(在日米軍からの依頼)であった. [比嘉由紀子, 犬丸瑞枝, 楊超]

研修業務

1) 令和 5 年度希少感染症診断技術研修会, 国内の節足動物媒介性ウイルスの同定, 2023 年 2 月 14 日, 国立感染症研究所. [小林大介]

2) 令和 5 年度港湾衛生管理・船舶衛生検査担当者会議, 感染症のベクターを含む衛生害虫の侵入リスクとその対策について, 2024 年 3 月 1 日, 横浜検疫所. [駒形修]

3) Seventh Singapore International Dengue Workshop, Singapore,-WHO-Joint Training Programme, Insecticide classification, toxicity, mode of actions, resistance, 2023 年 5 月 8-17 日, シンガポール. [葛西真治]

4) Seventh Singapore International Dengue Workshop, Singapore,-WHO-Joint Training Programme, Insecticide resistance monitoring and management, 2023 年 5 月 8-17 日, シンガポール. [葛西真治]

5) 第 37 回ペストロジー実習講座, 2023 年 5 月 31 日, 日本環境衛生センター開催. [比嘉由紀子]

6) JICA 技術研修(Ege 大学寄生虫学部大学院生), 2023 年 5 月, 於感染研. [昆虫医科学部]

7) 第 12 回蚊類調査に係る技術研修会, 2023 年 6 月 20-23 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]

8) 大阪府ペストコントロール協会 2023 年度秋期研修会, 飛行機で移動するネッタイシマカ. 2023 年 10 月 16 日, 大阪市開催. [葛西真治]

9) 令和 5 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, 2023 年 11 月 15 日, 国立感染症研究所. [佐々木年則]

10) 令和 5 年度動物由来感染症対策技術研修会, 蚊媒介感染症の最新の状況について, 2023 年 11 月(オンデマンド配信). [葛西真治]

11) 第 59 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, 2023 年 12 月 13 日, 日本環境衛生センター主催(ハイブリッド開催). [葛西真治]

12) 沖縄衛生環境研究所研究員技術研修, 衛生昆虫学研修(おもに分類学と衛生害虫からのウイルス分離), 2024 年 1 月. [昆虫医科学部]

13) JICA 技術研修（Adnan Menderes 大学講師），2024 年 2 月，於感染研. [昆虫医科学部]

14) 東京都「食品内で発見される昆虫等に関する検査技術研修会」，殺虫剤抵抗性について，2024 年 3 月 12 日. [葛西真治]

アウトリーチ活動

1) 令和5年度国立感染症研究所研究発表会，昆虫医科学部の紹介， 2023 年 5 月 27 日， オンライン[駒形修]

2) 第 7 回昆虫講演会，とっても！おもしろい蚊の話，2023 年 6 月 11 日，相模原市民会館. [澤邉京子]

3) 国立感染症研究所一般公開，衛生害虫の標本展示. 2023 年 10 月 28 日. [昆虫医科学部]

4) サイエンスアゴラ 2023，”むし”から探る，人と動物と感染症のこと. 2023 年 11 月 18-19 日. [葛西真治]

5) 国立感染症研究所市民公開講座，知らなかった感染症のへぇー，そうだったんだ！，是非注目してもらいたい感染症媒介昆虫などベスト 10：蚊やマダニやその他諸々. 2024 年 2 月 20 日. [葛西真治]

発 表 業 績 一 覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Uemura N, Itokawa K, Komagata O, Kasai S. Recent advances in the study of knockdown resistance mutations in *Aedes* mosquitoes with a focus on several remarkable mutations. Current Opinion in Insect Science, 63, 101178, 2023.

2) Uemura N, Furutani S, Tomita T, Itokawa K, Komagata O, Kasai S. Concomitant knockdown resistance allele, L982W + F1534C, in *Aedes aegypti* has the potential to impose fitness costs without selection pressure. Pesticide Biochemistry and Physiology, 193, 105422, 2023.

3) Naveca FG, Nascimento VA, Nascimento F, Ogrzewalska M, Pauvolid-Corrêa A, Araújo MF, Arantes I, Batista ÉR, Magalhães AÁ, Vinhal F, Mattos TP, Riediger I, Debur MDC, Grinsztejn B, Veloso VG, Brasil P, Rodrigues RR, Rovaris DB, Fernandes SB, Fernandes C, Santos JHA, Abdalla LF, Costa-Filho R, Silva M, Souza V, Costa ÁA, Mejía M, Brandão MJ, Gonçalves LF, Silva GA, de Jesus MS, Pessoa K, Corado ALG, Duarte DCG, Machado AB, Zukeram KA, Valente N, Lopes RS, Pereira EC, Appolinario LR, Rocha AS, Tort LFL, Sekizuka T, Itokawa K, Hashino M, Kuroda M, Dezordi FZ, Wallau GL, Delatorre E, Gräf T, Siqueira MM, Bello G, Resende PC. SARS-CoV-2 intra-host diversity, antibody response, and disease severity after reinfection by the variant of concern Gamma in Brazil. Sci Rep. 2023 May 5;13(1):7306.

4) Faizah AN, Kobayashi D, Matsumura R, Watanabe M, Higa Y, Sawabe K, Isawa H. Blood meal source identification and RNA virome determination in Japanese encephalitis virus vectors collected in Ishikawa Prefecture, Japan, show distinct avian/mammalian host preference. Journal of Medical Entomology, 60, 620-628, 2023.

5) Kobayashi D, Kai I, Faizah AN, Moi ML, Tajima S, Takasaki T, Sasaki T, Isawa H. Comparative analysis of the susceptibility of *Aedes aegypti* and Japanese *Aedes albopictus* to all dengue virus serotypes. Tropical Medicine and Health, 51, 61, 2023.

6) Faizah AN, Kobayashi D, Azerigyik FA, Itokawa K, Matsumura R, Kai I, Miura K, Hirayama K, Isawa H. Vector competence of two globally distributed mosquito species originated from Japan in transmitting Japanese encephalitis virus—Analyses according to their respective insect-specific virus status. The Microbe, 2, 100037, 2024.

7) Mertz RW, Dressel AE, Fisher CR, Moon RD, Donahue WA, Kasai S, Scott JG. Frequencies and distribution of *kdr* and *Ace* alleles that cause insecticide resistance in house flies in the United States. Pesticide Biochemistry and Physiology 194, 105497, 2023.

8) Kawada H, Higa Y, Kasai S. Reconsideration of importance of the point mutation L982W in the voltage-sensitive sodium channel of the pyrethroid resistant *Aedes aegypti* (L.)(Diptera: Culicidae) in Vietnam. PLoS One 18(5) e0285883, 2023.

9) Yamashita S, Uruma K, Yang C, Higa Y, Minakawa N, Cuamba N, Futami K. The origin and insecticide resistance of

Aedes albopictus mosquitoes established in southern Mozambique. Parasites Vectors 17, 292, 2024.

10) Itokawa K, Sato K, Qiu Y, Yamagishi J, Changula K, Kawai N, Hayashida K, Ndebe J, Hang'ombe B, Sawa H, Kasai S, Akeda Y, Kawabata H. Genome sequence of a clinical isolate of the human pathogenic Borrelia fainii, strain Qtaro. Microbiology Resource Announcements e0131822/mra.01318-22, 2023.

2. 和文発表

1) 峰宗太郎, 宮本翔, 片岡紀代, 大園誠也, 佐藤由子, 片野晴隆, 鈴木忠樹, 寺田教彦, 宮崎賢治, 廣瀬知人, 沢昌慶, 菊地和徳, 大澤修一, 小室慶子, 阿部櫻子, 内田好明, 柳岡知子, 福士秀悦, 吉河智城, 林昌宏, 海老原秀喜, 松鵜彩, 西野綾乃, 前田健, 伊澤晴彦, 比嘉由紀子, 葛西真治, 黒田誠. 初めて診断されたオズウイルス感染症患者, Infectious Agents Surveillance Report, 44, 109-111, 2023.

2) 澤邉京子, 伊澤晴彦. クロバエと高病原性鳥インフルエンザ. 昆虫と自然, 59, 22-27, 2024.

3) 葛西真治, 山口登, 深谷渉. 雨水桝からの蚊の発生問題と対策に関する一考察. 下水道協会誌, 61(735), 2024.

II. 学会発表

1. **国際学会**

1) Itokawa K. A cytochrome P450 responsible for insecticide resistance in southern house mosquito. ICCP450/JSSX International Joint meeting, 2023 年 9 月, 静岡市

2) Faizah AN, Kobayashi D, Matsumura R, Watanabe M, Higa Y, Sawabe K, Isawa H. Identifying the vertebrate hosts with possible association to Japanese encephalitis virus dispersal in nature by blood meal source identification and RNA virome determination in Japanese encephalitis virus vectors. American Society of Tropical Medicine & Hygiene 72nd Annual Meeting, 2023 年 10 月 18-22 日, 米国(ハイブリッド開催)

3) Azerigyik FA, Faizah AN, Kobayashi D, Amoa-Bosompem M, Matsumura R, Kai I, Sasaki T, Higa Y, Isawa H, Iwanaga S, Ishino T. Investigation the vector competence of a scope of mosquito species in the transmission of Getha virus. American Society of Tropical Medicine & Hygiene 72nd Annual Meeting, 2023 年 10 月 18-22 日, 米国(ハイブリッド開催)

4) Faizah AN, Kobayashi D, Matsumura R, Watanabe M, Higa Y, Sawabe K, Isawa H. Investigating the avian/mammalian blood meal source and RNA virome of Japanese encephalitis virus vectors collected in Japan. Entomological Society of America, Entomology 2023, 2023 年 11 月 5-8 日, 米国(ハイブリッド開催)

5) Kasai S. Molecular mechanisms of insecticide resistance in sand flies and mosquitoes. SATREPS Symposium, Parasitology 2023, Annual Meeting of the Turkish Society for Parasitology, 2023 年 11 月 2 日, Antalya, トルコ

6) Higa Y. Taxonomy and ecology of mosquitoes. SATREPS Symposium, Parasitology 2023, Annual Meeting of the Turkish Society for Parasitology, 2023 年 11 月 2 日, Antalya, トルコ

7) Itokawa K. New genomics technologies and their applications to vector research. SATREPS Symposium, Parasitology 2023, Annual Meeting of the Turkish Society for Parasitology, 2023 年 11 月 2 日, Antalya, トルコ

8) Komagata O. In silico screening of insecticides and molecular modeling analysis. SATREPS Symposium, Parasitology 2023, Annual Meeting of the Turkish Society for Parasitology, 2023 年 11 月 2 日, Antalya, トルコ

9) Kasai S. Vector and reservoir control, SATREPS Pre-Kick-off Symposium, 2023 年 11 月 6 日, Ankara, トルコ

10) Sawabe K. NIID promotes international cooperation. SATREPS Kick-off Symposium, 2023 年 11 月 6 日, Ankara, トルコ

11) Pichler V, Itokawa K, Caputo B, Serini P, Bellini R, Veronesi R, de Liberato C, Romiti F, Arnoldi D, Rizzoli A, Lia RP, Otranto D, Michaelakis A, Bisia M, Kasai S, della Torre A. First characterization of knock-down-resistance mutations within the *vgsc* gene in *Culex pipiens*. XI International EMCA Conference, 11 月 7-10 日, Palma, スペイン

12) Kasai S, Itokawa K, Uemra N, Komagata O. Threats of concomitant knockdown resistance mutations in pyrethroid resistant *Aedes aegypti*. Asia Pacific Conference on Mosquito and Vector Control (AMV2023). 2023 年 11 月 27-30 日, Chiang Mai, タイ

13) Uemura N, Furutani S, Itokawa K, Tomita T, Komagata O, Kasai, S. Does the knockdown resistance allele, L982W +

F1534C, in *Aedes aegypti* results in fitness cost? Asia Pacific Conference on Mosquito and Vector Control (AMV2023). 2023 年 11 月 27-30 日, Chiang Mai, タイ

14) Higa Y, Sawabe K. Evidence for two genetically different types in the Japanese Encephalitis mosquito vector, *Culex tritaeniorhynchus* (Diptera: Culicidae). Asia Pacific Conference on Mosquito and Vector Control (AMV2023). 2023 年 11 月 27-30 日, Chiang Mai, タイ

15) Itokawa K, Komagata O, Tomita T, and Kasai S. Genotyping entire coding sequence of the mosquito voltage gated sodium channel gene, *vgsc*, using hybridization capture enrichment. Asia Pacific Conference on Mosquito and Vector Control (AMV2023). 2023 年 11 月 27-30 日, Chiang Mai, タイ

16) Nakagawa M, Uemura N, Itokawa K, Takaoka A, Kasai S, Komagata O. Cross-resistance and gene expression of cytochrome P450 monooxygenase in pyrethroid-resistant strains of *Aedes aegypti* from Vietnam. Asia Pacific Conference on Mosquito and Vector Control (AMV2023). 2023 年 11 月 27-30 日, Chiang Mai, タイ

17) Kasai S, Itokawa K, Uemura N, Takaoka A, Tran CT, Tran VP, Komagata O. Recent advances in the study of knockdown resistance genes in pyrethroid resistant *Aedes albopictus*. 6th International Conference on *Aedes albopictus*: The Asian tiger mosquito, 2024 年 3 月 28-29 日, Phnom Penh, カンボジア

2. 国内学会

1) 上村 望, 古谷章悟, 糸川健太郎, 冨田隆史, 駒形 修, 葛西真治. 超抵抗性ネッタイシマカの kdr アレルのフィットネスコスト, 第 75 回日本衛生動物学会大会, 2023 年 4 月 14-16 日, 新宿区

2) 仲川幹映, 駒形 修, 糸川健太郎, 上村 望, 高岡安希, 糸山 享, 葛西真治. ピレスロイド超抵抗性ネッタイシマカの解毒代謝酵素シトクロム P450 の発現解析, 第 75 回日本衛生動物学会大会, 2023 年 4 月 14-16 日, 新宿区

3) 駒形 修, 糸川健太郎, 上村 望, 高岡安希, 冨田隆史, 葛西真治. ピレスロイド抵抗性ネッタイシマカ電位依存性 Na+チャネル上の 2 重変異 L982W+F1534C が およぼす効果に関する分子モデリングおよびドッキングシミュレーション, 第 75 回日本衛生動物学会大会, 2023 年 4 月 14-16 日, 新宿区

4) 犬丸瑞枝, 糸川健太郎, 松村 凌, 沢辺京子, 渡辺 護, 伊澤晴彦, 比嘉由紀子. フタトゲチマダニにおける生殖型の鑑別方法の検討, 第 75 回日本衛生動物学会大会, 2023 年 4 月 14-16 日, 新宿区

5) 皆川夏奈子, 黒木章弘, 所司悠希, 糸川健太郎, 駒形修, 後藤康之, 三條場千寿. ニッポンサシチョウバエにおける共生細菌ボルバキアの保有状況, 第 75 回日本衛生動物学会大会, 2023 年 4 月 14-16 日, 新宿区

6) 三條場千寿、所司悠希、葛西真治. 北海道におけるサシチョウバエ（Diptera: Psychodidae, Phlebotominae）採集の初記録. 第 75 回日本衛生動物学会大会, 2023 年 4 月 14-16 日, 新宿区

7) 網干有紗ローズ, 松村凌, 犬丸瑞枝, 沢辺京子, 渡辺護, 小林大介, 糸山享, 伊澤晴彦. 兵庫県豊岡市で採集されたフタトゲチマダニの保有ウイルス叢解析. 第 75 回日本衛生動物学会大会, 2023 年 4 月 14-16 日, 新宿区

8) Yang C, Kasai S, Higa Y. Tiger prowling: a distribution modeling for northward expanding *Aedes albopictus* (Culicidae) in Japan. 第 75 回日本衛生動物学会大会, 2023 年 4 月 14-16 日, 新宿区

9) 前川芳秀, 沢辺京子, 葛西真治, 比嘉由紀子. 与那国島で捕集した未記録の *Aedes* (*Stegomyia*) sp.について. 第 75 回日本衛生動物学会大会, 2023 年 4 月 14-16 日, 新宿区

10) 橋本知幸, 堀口智博, 數間亨, 皆川恵子, 武藤敦彦, 楊超, 比嘉由紀子, 葛西真治. 秋季の8分間採集法（人囮法）における飛来ヤブカ属の性比の比較. 第 75 回日本衛生動物学会大会, 2023 年 4 月 14-16 日, 新宿区

11) 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. ヒトスジシマカに対する家庭用殺虫剤を用いた個人的防御手段に関する野外試験結果（2022 年度）. 第 75 回日本衛生動物学会大会, 2023 年 4 月 14-16 日, 新宿区

12) 葛西真治, 犬丸瑞枝, 比嘉由紀子, 前川芳秀, 糸川健太郎, 上村望, 松村凌, 甲斐泉, 藤田龍介, 永田康祐, 日野真人. 鹿児島県出水市のツル渡来地と高病原性鳥インフルエンザ発生養鶏施設の地理的及び環境的考察. 第 75 回日本衛生動物学会大会, 特別企画「歯止めがかからない鳥インフルエンザ感染拡大～何が鶏舎内へウイルスを運んだのか？」, 2023 年 4 月 14-16 日, 新宿区

13) 葛西真治. 節足動物媒介感染症と One Health アプローチ. 第 32 回感染研シンポジウム「One Health アプローチ始動中―連携強化へむけて―」, 2023 年 5 月 22 日, 新宿区

14) 比嘉由紀子, 楊超, 川田均, 星友矩, 糸川健太郎, 澤邉京子, 葛西真治. 長崎市内における日本型及び大陸型コガタアカイエカの発生動態について. 第 57 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2023 年 6 月 30 日-7 月 1 日, 道後温泉

15) Yang C, Kasai S, Itokawa K, Futami K, Osato S, Yamanouchi S, Takeuchi S, Nakamura K, Saitou K, Niizama J, Higa Y. An intensive survey of the exotic population of *Aedes albopictus* at major international entrances in Japan. 第 57 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2023 年 6 月 30 日-7 月 1 日, 道後温泉

16) 佐々木年則, 室田勝功, 前川芳秀, 渡辺護, 山内健生, 小林大介, 伊澤晴彦. イエカ属蚊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の推定. 第 57 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2023 年 6 月 30 日-7 月 1 日, 松山市

17) Faizah AN, Azerigyik FA, Kobayashi D, Itokawa K, Matsumura R, Kai I, Maekawa Y, Higa Y, Mulyatno KC, Bendryman SS, Rohmah EA, Mori Y, Miura K, Hirayama K, Ozbel Y, Sanjoba C, Phong TV, Tu TC, Kasai S, Sawabe K, Isawa H. Competencies of selected mosquito vectors in transmitting Japanese encephalitis virus genotype IV. 第 57 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2023 年 6 月 30 日-7 月 1 日, 松山市

18) 松村凌, 甲斐泉, 比嘉由紀子, 佐々木年則, 二見恭子, 吉川亮, 藤田龍介, 日野真人, 永田康祐, 小林大介, 皆川昇, 糸山享, 伊澤晴彦. 2022 年に長崎県で捕集されたコガタアカイエカからの日本脳炎ウイルス及びゲタウイルスの分離と性状解析. 第 57 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2023 年 6 月 30 日-7 月 1 日, 松山市

19) Azerigyik FA, Faizah AN, Kobayashi D, Amoa-Bosompem M, Matsumura R, Kai I, Sasaki T, Higa Y, Isawa H, Iwanaga S, Ishino T. Deciphering the Getah virus transmission potential of species of medically significant mosquitoes in a laboratory setting. 第 57 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2023 年 6 月 30 日-7 月 1 日, 松山市

20) 井上雄介, 小林大介, 田島茂, 松田麻未, 石嶋慧多, 黒田雄大, 立本完吾, Milagros Virhuez Mendoza, 原田倫子, 西野綾乃, 山本つかさ, 東英生, 瀬戸順次, 下田宙, 林昌宏, 鈴木亮介, 伊澤晴彦, 葛西真治, 海老原秀喜, 前田健. フラビウイルスの血清学的調査に関する再考. 第 57 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2023 年 6 月 30 日-7 月 1 日, 道後温泉

21) 江尻寛子, 林昌宏, 小林大介, 藤田龍介, 室田勝功, 鍬田龍星, 下田宙, 前田健, 木村俊也, 金山敦宏, 加來浩器, 西條政幸, 四宮博人, 澤邉京子, 伊澤晴彦, 葛西真治. オズウイルス発見の経緯と今後の衛生昆虫学的課題, , 第 5 回 SFTS 研究会, 2023 年 9 月 2 日, 宮崎市

22) 武石真音, 鍬田龍星, 下田宙, 伊澤晴彦, 前田健, 森川茂, 吉川泰弘. ニホンジカ *Cervus nippon* 由来培養細胞の樹立と性状解析. 第 70 回日本獣医学会学術集会, 2023 年 9 月 5-8 日, 府中市

23) 佐々木年則, 松村 凌, 小林大介, 伊澤晴彦. 黄熱ウイルスおよびジカウイルス感染によって変動する蚊の免疫関連遺伝子探索. 日本比較免疫学会第 34 回学術集会, 2023 年 9 月 10-12 日, 福岡市

24) 井上雄介, 小林大介, 田島茂, 松田麻未, 石嶋慧多, 黒田雄大, 立本完吾, Milagros Virhuez Mendoza, 原田倫子, 西野綾乃, 山本つかさ, 東英生, 瀬戸順次, 下田宙, 林昌宏, 鈴木亮介, 伊澤晴彦, 葛西真治, 海老原秀喜, 前田健. Yokose ウイルスのコウモリ以外の動物への感染. 第 29 回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会, 2023 年 9 月 25 日, 仙台市

25) 西野綾乃, 朴ウンシル, 立本完吾, 井上雄介, 石嶋慧多, 黒田雄大, MENDOZA Milagros Virhuez, 原田倫子, 山本つかさ, 松村凌, 小林大介, 伊澤晴彦, 葛西真治, 松野啓太, 前田健. マウスにおける 3 種類のオルソナイロウイルスの病原性の検討. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 2023 年 9 月 26-28 日, 仙台市

26) 紺野在, 小林大介, 松田麻未, 鈴木亮介, 伊澤晴彦, 鈴木哲朗. 組織透明化を基盤とした感染蚊体内のデングウイルスイメージング技術の開発. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 2023 年 9 月 26-28 日, 仙台市

27) 佐々木年則, 室田勝功, 前川芳秀, 渡辺護, 山内健生, 小林大介, 伊澤晴彦. 野外の蚊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 74 回日本衛生動物学会東日本支部大会, 2023 年 10 月 21-22 日, 新宿区

28) 甲斐泉, 小林大介, 松村凌, 比嘉由紀子, 澤邉京子, 葛西真治, 糸山享, 伊澤晴彦. 本邦の蚊におけるシードルナウイルスの初確認ならびに性状解析. 第 74 回日本衛生動物学会東日本支部大会, 2023 年 10 月 21-22 日, 新宿区

29) 松村凌, 白井正樹, 水谷友一, 小山偲歩, 武田航, 屋敷智咲, 藤岡珠代, 小林大介, 山本誉士, 糸山享, 依田憲, 伊澤晴彦. 島嶼の海鳥コロニーにおけるマダニ採集. 第 74 回日本衛生動物学会東日本支部大会, 2023 年 10 月 21-22 日, 新宿区

30) 上村 望, 加藤成生, 齊田亜矢子, 高岡安希, 糸川健太郎, 比嘉由紀子, 駒形 修, 川﨑浩三, 葛西真治. 招かれざる客-中部国際空港で採集されたネッタイシマカは殺虫剤抵抗性遺伝子を保有しているか？第 74 回日本衛生動物学会東日本支部大会, 2023 年 10 月 21-22 日, 新宿区

31) 仲川幹映, 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, 駒形修, 日本におけるイエバエの殺虫剤抵抗性遺伝子分布の現状, 第 74 回日本衛生動物学会東日本支部大会, 2023 年 10 月 21-22 日, 新宿区

32) 仲川幹映, 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, 駒形修. 畜舎におけるイエバエのピレスロイド系殺虫剤抵抗性の現状, 第 68 回日本応用動物昆虫学会大会, 2024 年 3 月 28-31 日, 仙台市

33) 松村凌, 白井正樹, 水谷友一, 小山偲歩, 武田航, 屋敷智咲, 藤岡珠代, 小林大介, 山本誉士, 葛西真治, 糸山享, 依田憲, 伊澤晴彦. 海鳥コロニーにおけるダニ類の分布調査およびそれらが保有するウイルス叢解析. 第 68 回日本応用動物昆虫学会大会, 2024 年 3 月 28-31 日, 仙台市

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、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、第四室は節足動物媒介感染症を含む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。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 *C. felis* 感染の国内初症例が発生する等 *Capnocytophaga* 属菌の新菌種についても動物由来感染症原因菌としてのリスク分析を行っている。高齢者に患者が多い鼠咬症については、疑い患者の検査を実施している。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、狂犬病の清浄国における獣医師および関係者の意識改革を効果的に行うために、狂犬病対策に係る多様なステークホルダー（公衆衛生獣医師、臨床獣医師、獣医看護師等およびアカデミー等）の特性とその役割に応じた効果的な研修・実習・演習の方法やこれを助ける教材等について検討を継続した。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）のマウスにおける効果について R4 年度に引き続き検証を行った。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することで、安価なワクチンへと改良した。狂犬病ウイルスの M 蛋白の変異がマウスの神経病原性に関与していることを明らかにした。 狂犬病ウイルスの抗原検出や中和試験では狂犬病モノクローナル抗体（mAb）が使用されている。狂犬病用 mAb は 17 種類の N 蛋白質を検出することができたが、台湾コウモリウイルス（TWBLV）は検出できなかった。リッサウイルスの抗体検査系の開発およびワクチン評価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を作成した。リッサウイルス間の交差反応性を検証した結果、リッサウイルス間で交差反応性が異なっていた。日本国内の野生動物における各種リッサウイルスの浸潤状況については、これまでに十分に解析されておらず、血清診断法および遺伝子診断法の検査マニュアルも整備されていない。そこで、当部で開発・検証した検査法を中心とした「リッサウイルス感染症検査マニュアル」を作成した。シダーウイルス （CedV)について、人工合成した CedV 遺伝子を出発材料として、ゲノム完全長 cDNA および各種ヘルパープラスミドを構築し、感染性クローンを作製した。炭疽菌野生株の病原性を比較した。炭疽菌毒素である防御抗原（Protective Antigen: PA）、浮腫因子（Edema Factor: EF)、致死因子（Lethal Factor: LF)の組換タンパク質のウサギのポリクローナル抗体を作出し、毒素中和活性を確認した。ベトナム北部山岳地域で発生した皮膚炭疽患者の血

清 51 検体および健常人血清 49 検体を使用し、炭疽毒素中和試験と ELISA により 5 検体が陽性となった。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。

第三室では、SARS-CoV-2 やその他の感染症に関する複数の調査や解析が行われた。国内動物園でのライオンへの SARS-CoV-2 オミクロン株感染事例を調査し、感染経路や動物間でのウイルス拡散についての知見が得られた。また、東京都内のドブネズミを対象に SARS-CoV-2 の疫学調査を行い、全個体が陰性であることが確認された。野生動物における SARS-CoV-2 の感染状況把握のため、シカを対象に中和抗体検査を実施し、感染拡大が限定的であることが示唆された。さらに、オミクロン株のマウス馴化株を作製し、治療薬やワクチン開発に活用できる病原性株を確立した。E 型肝炎ウイルスに関しては、イノシシとシカを対象に抗体および遺伝子検出を行い、HEV 感染の実態を調査した。デングウイルス研究では、Ifnar1-Ifngr1DKO マウスを用いたデングウイルス感染モデルを確立し、病態解明や治療法開発に有用であることが示された。また、野兎病菌のゲノム編集技術の開発にも成功し、遺伝子破壊生ワクチン株の作製に向けた重要な進展を見せた。LC16m8 株の特異的免疫応答評価のための新規アッセイ法の開発も行い、痘そうウイルスの検出や評価に関する新たな技術が確立された。

第四室では、One Health アプローチに関わる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、Iwanai Valley ウイルス、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4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）

協力研究員 8 名： 朴天鎬（北里大学獣医学部）、山崎明子（岩手大学農学部）、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）、角田茂（東京大学大学院農学生命科学研究科）、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 6 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）、祝莉佳（東京大学大学院農学生命科学研究科）、武石真音（岡山理科大学獣医学部）、PREEYAPORN PLOYPICHAI（タイ国カセサート大学獣医学部）、NATTAKARN NAIMON（タイ国カセサート大学獣医学部）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）、早稲田大学（客員教員：前田健）として学生指導を行っている。

業 績

調査・研究

I. 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）、SFTS 発症ネコから分離された Cat#1 株（C5、弱毒株）および SFTS 発症犬から分離された Ydog70 株(C5、強毒株)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。更に、SPL010 株と Cat#1 株の M 分節においては 192 番目、256 番目、276 番目のアミノ酸が病原性に重要であると考えられた。そこで、同様の遺伝子型に属する Cat#1 株および Ydog70 株間の病原性に関わる遺伝子を検索した。これら 2 株の M 分節では 3 アミノ酸が異なっていて、それぞれに点変異を導入したウイルスを作製し、IFNAR1 KO マウスを用いた感染実験を実施した。その結果、こちらにおいても 256 番のアミノ酸が病原性に関わっていることが示唆された。また、Ydog70 株の 24 番アミノ酸は更なる弱毒化に関与している可能性が覗えた。[朴ウンシル、立本完吾、石嶋慧多、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. イヌの SFTS ウイルス感染実験

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)はダニ媒介性感染症だけではなく、重要な動物由来感染症の一つでもある。SFTS 発症猫や犬の咬傷により、感染する患者も報告されている。猫は SFTSV 感染により重篤な症状を示し、感受性が高いことは分かっている。しかし、自然感染犬の症例からすると、犬は SFTSV 感染により、猫よりは感受性が低いことが考えられるが、病態に関してまだ不明である。そこで、犬の SFTSV 感染実験を実施し、SFTSV に対する感受性および病態を検証した。生後 6 カ月齢のビーグル 5 頭に 10^7 $TCID_{50}$ の SPL010 株を静脈内接種した。その後、定期的に体温および体重測定を行い、血液、唾液、尿、眼スワブ、鼻腔スワブおよび直腸スワブを採集した。その結果、SFTSV 接種後 3 日目で全頭で血小板減少、白血球分画の好中球比上昇およびリンパ球比減少が認められた。また、一部の個体で発熱、体重減少、食欲不振が認められた。しかし、接種後 7 日目以降は全ての犬が回復し、血液検査でも正常値を示した。また、接種後 3 日目の感染個体全ての血清で SFTSV 遺伝子が検出されたものの、7 日目以降では遺伝子が検出されなかった。ウイルス分離においては、5 頭中 4 頭から接種後 3 日目の血清から SFTSV が分離されたが、7 日目以降では分離されなかった。これらの結果から、犬は SFTSV 感染により急性期に症状を示し、ウイルス血症が確認されるが、直ぐ回復し、猫に比べて、重症化せず、抵抗性を示すことが示唆された。［朴ウンシル、石嶋慧多、前田健；児島一州、紀田泉、有泉拓馬、Anastasiia Kova、水間奎太、尾針由真、松野啓太（北海道大学）］

3. 国内の伴侶動物における 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 171 例、イヌ 26 例について検査を実施し、ネコ 55 例、イヌ 3 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、前田健］

4. シカ・イノシシにおける SFTSV 疫学研究

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 4468 頭・イノシシ 3095 頭に及んでおり、シカ 4468 頭中 1076 頭が抗 SFTSV 抗体陽性となり陽性率は 24.1％であった。イノシシにおいては 3095 頭中 1126 頭が抗 SFTSV 抗体陽性となり陽性率は 36.4％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 1363 頭中 1 頭(0.1%)、イノシシ 1383 頭中 3 頭(0.2%)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］

5. 野生動物の SFTSV 感染死

2023 年 4 月に和歌山県で死亡したアナグマから非常に大量のウイルス遺伝子が検出された。口腔から 1.9×10^7 copy/ml、肛門から 1.0×10^8 copy/ml、血清から 1.4×10^7 copy/ml 検出された。本アナグマは SFTS ウイルス感染により死亡したことが強く疑われた。［立本完吾、前田健］

II. ブルセラ症に関する研究

1. ブルセラ症の疫学的調査研究

ブルセラ症（*Brucellosis*）は、ブルセラ属菌（*Brucella* spp.）による動物由来感染症で、1999 年 4 月 1 日施行の感染症法に基づく感染症発生動向調査では 4 類感染症として、診断した医師に全数届出が義務付けられている。当室では国内の疑い症例について行政検査対応を実施しているが、令和 5 年度には、患者 1 例（*B. melitensis* 感染 1 例）が届け出られ、1999 年度からの届出数の累計は 51 例（*B. melitensis* または *B. abortus* 感染 16 例、*B. canis* 感染 34 例、*B. suis* biovar5 感染 1 例）となった。*B. melitensis* および *B. abortus* 感染例は全て輸入症例であり、*B. canis* および *B. suis* biovar5 感染例は全て国内感染例となっている。［鈴木道雄、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の実施

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（2020.10～2024.3）計 75 件（2023 年度 27 件）の検査依頼があった。そのうち、*B. melitensis* 感染例が 1 例、*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 感染例が 1 例の陽性例があった。残りの 62 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、適切な対応ができている。[鈴木道雄、前田健]

3. *Brucella suis* biovar 5 の研究

2017 年以降、長野県内で 3 件の *B. suis* biovar 5 による感染例が報告されている。分離菌株のゲノム解析を実施し、国内で分離された 3 株にはロシア等海外で分離された *B. suis* biovar 5 菌株にはない 884 塩基の欠損部位が共通して存在することが明らかとなった。この欠損は公共データベースに登録された *B. suis* biovar 5 以外のブルセラ属菌株にも存在せず、長野分離株 3 株に特徴的であった。[鈴木道雄、前田健]

III. カプノサイトファーガ感染症に関する研究

1. カプノサイトファーガ感染症の調査研究

患者の発生状況調査では、国内で累計 146 例(うち死亡 27 例)を把握した。患者の年齢は 40 代以上が 95%超で、男女比はおよそ 3:1 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 82 株の莢膜型は A～C 型が約 93%を占め、特定の莢膜型と高い病原性との関連が示唆された。そのほか新生児では国内初となる *C. canis* による髄膜炎例が発生し、また *C. felis* が国内の患者からは初めて骨髄炎例から分離された。これらの 2016 年以降に発見された菌種の新たな動物由来感染症原因菌としてのリスク分析を行っている。 [鈴木道雄、前田健]

IV. 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

ニパ、ヘンドラウイルス感染症およびオルソポックスウイルス感染症について、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疫学情報等の記述を含めたガイダンスを専門家の協力を得てまとめた。またこれまでに作成したガイダンスに関して、犬口腔スワブ懸濁液からの PCR 法によるパスツレラ属菌の特異的遺伝子検出は、初心者にも簡便でありかつ習熟者による菌分離法よりも高い検出率が得られたことから、有用な方法であることが示された。[鈴木道雄、加来義浩、朴ウンシル、ミラグロス・ビルヘス・メンドーサ、石嶋慧多、立本完吾、堀田明豊; 鈴木里保、三澤琴乃、鳥居恭司(東京農業大学); 前田健]

V. 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

狂犬病の清浄国における獣医師および関係者の意識改革を効果的に行うために、狂犬病対策に係る多様なステークホルダー(公衆衛生獣医師、臨床獣医師、獣医看護師等およびアカデミー等)の特性とその役割に応じた効果的な研修・実習・演習の方法やこれを助ける教材等について検討を継続した。狂犬病対応ガイドライン(2001・2013・2014)を踏まえて関係するステークホルダーに求められる知識、技術、コミュニケーション等を検討するにあたって、狂犬病の疑いや発生時等における国や自治体での初動対応に重要な医療対応や獣医臨床等と自治体担当者とのワンヘルスな連携強化も念頭において、公衆衛生における対応の整備を効果的に促進する研修・実習・演習等の教材を収集して、関係者の意識改革につながる研修等を助ける教材を取りまとめた。また、獣医師および動物看護師を育てる大学等での卒前・卒後の公衆衛生に係る教育は、将来の公衆衛生専門家育成とともに公衆衛生を理解するこれ以外の獣医師および動物看護師を育てることにもつながり、狂犬病対策に必要となる公衆衛生の基盤を強化する波及効果が期待された。[井上智、松鵜彩、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); 日高正人(北海道); 鍬田龍星(岡山理科大学);佐伯潤(帝京科学大学); 佐藤克(日本獣医生命科学大学); 費昌勇(台湾大学)]

2. 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)のマウスにおける効果について R4 年度に引き続き検証を行った。R5 年度は暴露後ワクチンとしての効果を評価した。狂犬病ウイルス街上毒株(Toyohashi 株)を C57BL/6 マウスに筋肉内接種し、6 時間後(d0)および d3 に mRNA-LNP ワクチン 5μg の筋肉内接種を行った。PBS 接種群および市販ワクチン(Rabipur)接種群は 10 日目までにすべて死亡したのに対し、mRNA-LNP ワクチン接種群は 90%の生存性を示した。このことから mRNA-LNP ワクチンによる暴露後接種は Rabipur よりも高い感染防御効果を有することが明らかとなった。

mRNA-LNP ワクチンの効果を高めるために、6 種類の G タンパク質糖鎖付加部位変異体 mRNA(D266N, K177N, R215S, K177N/R548S, K177N/D266N, R215S/D266N)を内包したワクチンを新たに作成し、マウスに各 0.5μg を筋肉内接種後、

21 日後の中和抗体価を比較した。その結果 WT mRNA ワクチン接種群と、6 種類の mRNA ワクチン接種群の間に、有意な差は認められなかった。しかし R215S 変異を含むmRNA ワクチン接種群の中には抗体価が高い個体が存在することに着目し、新たな接種実験を実施した。4種類の糖鎖付加変異体 mRNA ワクチン（R215S, K177S/R215S, R215S/D266N, K177M/R266N）について、マウスに接種後 d3、d7、d10、d14、d21 の中和抗体価を測定した。その結果、やはり著しく高い抗体価を示す個体が存在するものの、すべての採血時点において群間で中和抗体に有意な差は認められなかった。

mRNA-LNP ワクチンは免疫誘導が速やかであり、暴露後ワクチンとして優れた効果を有することが期待される。今後は広範囲のリッサウイルスを感染防御可能なワクチンへの応用をめざす予定である。[松鵜彩、井上雄介、原田倫子、前田健；水池彩、熊谷圭梧、深澤征義（細胞科学部）]

3. 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。これらの変異を挿入した株 rHEP-PG4 株をマウスに筋肉内・皮下接種し、中和抗体の誘導を確認した結果、高い抗体価が認められた。この株はヒト用狂犬病ワクチン候補株として十分期待される。[原田倫子、松鵜彩、朴ウンシル、井上智、前田健]

4. HEP-Flury 株を MNA 細胞に接種後に認められた M 蛋白変異の神経細胞への増殖性・病原性への影響

HEP-Flury (HEP)株の配列を基に作製した組換えウイルス rHEP 株と HEP 株の MNA 細胞における増殖性を比較したところ、増殖性に差が認められた。2 株間の違いならびに増殖性への影響因子解明を目的とする。

MNA 細胞に接種した HEP 株と rHEP 株をそれぞれシークエンス解析した結果、同様の配列が認められた。そのため、増殖性に有意差が認められた接種後 2 日目の培養上清を用いて、シークエンス解析を実施した結果、rHEP 株接種 2 日目の培養上清では接種ウイルスと同様の配列が認められたが、HEP 株接種 2 日目の培養上清では M 蛋白 80 番目のアミノ酸がヘテロになっていた。HEP 株を MNA 細胞で継代したところ、M 蛋白 80 番目のアミノ酸変異は 3 継代目にて完全に置換した。この HEP 株接種後 2 日目の培養上清を limiting dilution にて 2 株を分離し、MNA 細胞における増殖性を比較した結果、M 蛋白変異株で有意に増殖性の向上が認められた。この変異を持つ組換えウイルスを作製したところ、同様の結果が得られた。マウスに組換え M 蛋白変異株と rHEP 株を接種し、病原性を比較したところ、乳飲みマウスでは同様の病原性を示し、成マウスでは有意に変異株で体重が減少した。そして、乳飲みマウスでは脳中のウイルス力価の増加も認められた。このことから、M 蛋白の変異がマウスの神経病原性に関与していることが明らかとなった。[原田倫子、松鵜彩、井上智、前田健]

5. 街上毒株 Toyohashi 株の固定毒化の解明のための研究

2020 年 5 月に国内で 14 年ぶりに狂犬病患者が報告され、狂犬病ウイルス街上毒株の Toyohashi 株を分離した。Toyohashi 株を系統解析の結果フィリピンで認められている株と類似していた。街上毒株の固定毒化は長年行われているが、その固定毒化過程は明らかとなっていない。そのため、分離した Toyohashi 株を vitro・vivo で継代・馴化することでそれに伴う固定毒化過程を解明することを目的とする。マウス・MNA 細胞・Vero 細胞で継代し、遺伝子解析を実施した結果、MNA 細胞で 10 継代した株、および MNA 細胞で 10 継代した後 Vero 細胞で 10 継代した株で N-glycosylation site が 1 ヶ所の増加

が認められた。それぞれの継代過程で認められたアミノ酸変異等が病原性にどのように関与しているかを解析する予定である。[原田倫子、松鵜彩、井上智、前田健]

6. 街上毒株 Toyohashi 株の G タンパクを組み込んだワクシニアワクチンの作成

本研究は野生動物用経口狂犬病ワクチンの作製のため、病原性の低いワクシニアウイルス LC16m8 株に Toyohashi 株の G タンパクを組み込んだワクシニアワクチンの開発を目的とする。現在、LC16m8 に Toyohashi 株の G タンパクを組み込んだ recToyohashi G LC16m8 (recLC16m8)を作製し、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]

7. 狂犬病ウイルス検査用抗体の他のリッサウイルスへの応用

狂犬病ウイルスの抗原検出や中和試験では狂犬病モノクローナル抗体(FITC Anti-Rabies Monoclonal Globulin〈Fujirebio〉)が使用されているが、他のリッサウイルスには専用のモノクローナル抗体(mAb)は開発されていない。そこで狂犬病用 mAb で全リッサウイルス 18 種が検出できるかどうか検証した。リッサウイルス 18 種の N 蛋白質発現プラスミド(末端に His-tag 付与)を作製し、HEK293T 細胞に Transfection したところ全て発現が確認された。狂犬病用 mAb で染色したところ、17 種は各 N 蛋白質を検出することができたが、台湾コウモリウイルス(TWBLV)は検出できなかった。現在他の TWBLV の株を用いて検出できるかどうか検討中である。[井上雄介、加来義浩、松鵜彩、前田健]

8. リッサウイルスの抗体検査系の開発およびワクチン評価

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(VSVp)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 VSVpの作製に成功した。また 18 種リッサウイルスの G 蛋白質に対する抗血清および狂犬病のワクチン抗血清をウサギで作製した。VSVp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。特に狂犬病ウイルスと違うフィログループに属するウイルスは、既存のワクチンでは防御できないことが判明し、新規ワクチン開発の必要性を明らかにした。[井上雄介、加来義浩、松鵜彩、井上智、前田健]

9. リッサウイルス診断マニュアルの作成

狂犬病およびリッサウイルス感染症は、ラブドウイルス科リッサウイルス属のウイルスにより引き起こされる人獣共通感染症であり、痙攣・麻痺等神経症状を主徴とする。リッサウイルス属は、現時点で狂犬病ウイルス(RABV)を含め、18 種類のウイルスが報告されている。狂犬病は世界で毎年 55,000 人以上の死者を出しており、感染研において RABV の各種検査診断法が整備されている。一方、日本国内の野生動物における各種リッサウイルスの浸潤状況については、これまでに十分に解析されておらず、血清診断法および遺伝子診断法の検査マニュアルも整備されていない。そこで、当部で開発・検証した検査法を中心とした「リッサウイルス感染症検査マニュアル」を作成した。内容としてはウイルス分離・同定のほかに、遺伝子検出法および抗体検出法を含む。遺伝子検出法は、Locked nucleic acid を含むプローブを用いた qRT-PCR 法であり、3 種のプライマーセットにより、既知の全リッサウイルスの遺伝子検出が可能となる。抗体検出法は、G 蛋白質を外套したシュードタイプ VSV(VSVp)を用いた中和試験であり、全リッサウイルスの VSVp が整備されている。今後、同マニュアルに基づいて、本症の診断および調査研究が進むことが期待される。[加来義浩、井上雄介、松鵜彩、前田健]

VI. ヘニパウイルス感染症に関する研究

1. BSL2/3 で利用可能なヘニパウイルスの感染性・病原性評価系の構築

ニパウイルス(NiV)感染症、ヘンドラウイルス(HeV)感染症、は、公衆衛生／家畜衛生領域双方において重要な疾病であることから、バイオテロに使用される可能性がある。いずれも BSL4 病原体であり、感染性ウイルスを用いて感染性・病原性等を評価するための in vitro および in vivo モデルの構築が困難である。このため、ヘニパウイルスに共通する感染性・病原

性に関連する分子基盤を解明し、NiV/HeV の治療法・ワクチン開発に寄与することを目指し、BSL2/3 で利用可能なヘニパウイルスを用いて、in vitro／in vivo の感染性・病原性の評価系の構築を進めている。今年度はシダーウイルス (CedV)について、人工合成した CedV 遺伝子を出発材料として、ゲノム完全長 cDNA および各種ヘルパープラスミドを構築し、これらを BHK/T7-9 細胞に co-transfection することにより、CedV の infectious clone を作製した。また、CedV-N, F, G 発現プラスミドを用いて、DNA 免疫を行うことにより、各蛋白質に対するウサギ高度免疫血清を作製した。特異抗血清を用いた IFA により、作製した infectious clone 感染細胞において、CedV 蛋白質が発現していることを確認できた。今後、作製された CedV を NiV/HeV の代替モデルとして in vitro／in vivo の感染性・病原性の評価系の構築に利用する。[Guillermo Posadas-Herrera、加来義浩、前田健]

VII. 炭疽菌およびその類縁菌に関する研究

1. 炭疽菌野生株に対する感受性マウスの半数致死量の算出

抗炭疽菌毒素製剤の作出のための動物実験評価系の確立を目的として、炭疽菌感受性マウスである A/J メス 5 週齢に炭疽菌野生株を 10^-1 から 10^4 spore-based CFUs に 10 倍階段希釈した精製芽胞を感染させた。感染後 14 日間、生死判定と体重測定を行うとともに半数致死量を算出した。炭疽菌野生株はウマ由来 1 株、ウシ由来 5 株、ブタ由来 3 株を用いた。半数致死量は 1.00×10^0 から 1.33×10^1spore-based CFUs を示し、A/J マウスの炭疽菌野生株に対する高い感受性が確認された。[奥谷晶子、朴ウンシル、原田倫子、井上雄介、前田健]

2. ウサギ抗炭疽菌毒素 PA、LF、EF ポリクローナル抗体の作出

炭疽菌毒素である防御抗原(Protective Antigen: PA)、浮腫因子(Edema Factor: EF)、致死因子(Lethal Factor: LF)の組換タンパク質のウサギのポリクローナル抗体を作出した。Japanese White メス 8 週齢に組換タンパク質 3 種を 2 週間おきに計 4 回、100μL ずつ 4 か所に接種し、最終的には心採血を行い血清を確保した。得られたウサギ血清は、各タンパク質を抗原とした IgG ELISA およびマウスマクロファージ J774A.1 細胞に対する PA+LF=Lethal toxin の毒素中和活性試験に用いたところ血清濃度依存的な反応が確認された。[奥谷晶子、朴ウンシル、原田倫子、井上雄介、前田健]

3. 皮膚炭疽患者と診断された患者血清および健常者血清の抗炭疽菌毒素 ELISA および中和抗体活性の解析

ベトナム北部山岳地域で発生した皮膚炭疽患者の血清の炭疽菌毒素 PA, LF, EF を抗原とする IgG ELISA、IgM ELISA およびマウスマクロファージ J774A.1 細胞に対する毒素中和活性試験を行った。ベトナム北部山岳地域で発生した皮膚炭疽患者の血清 51 検体および健常人血清 49 検体を使用した。各血清は 50 倍希釈から 2 倍階段希釈列を作成し、抗ヒト IgG および IgM は 3000 倍希釈で使用した。TNA assay は OD>1.0、ELISA は OD>0.5 を陽性としたところ 5 検体が陽性となった。TNA assay とIgG ELISA(PA,LF)の結果は相関がみられた。[奥谷晶子;Hoang Thu Thi Ha(ベトナム NIHE);前田健]

VIII. 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。本年度の実施内容を以下に示す。1) 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 238 検体について、血清検査を実施した。50 倍希釈した血清を用いた IF、400 倍希釈した血清を用いた IgG 検出 ELISA の結果、少なくとも 47 検体(19.7%)において特異的な抗体が確認された。これまでの調査と合わせて、同地域で採取された計 472 検体の結果を解析したところ、抗体陽性率に大きな地域差があり、インドからの家畜輸入の拠点となっている地域で、陽性率が高い傾向が認められた。2) ブルセラ症:ブータンでは、輸入牛を中心に *Brucella Abortus* の浸潤が確認されていたことから、The National Brucellosis Prevention, Control and Elimination Plan 2022 に基づき、撲滅を進めてきた。今年度は、撲滅計画の効果を確認するために、国内各地の農場のウシ 622 頭から採血し、同菌に対する抗体検査を実施した。市販の ELISA キット(IDEXX Brucellosis Serum X2 test kits)を用いて検査したところ、全検体で陰性の結果が得られたことから、現時点で撲滅計画には一定の効果があることが示唆された。[加来義浩、朴ウンシル、松鵜彩、前田健]

IX. 動物由来ヘルペスウイルスに関する研究

1. B ウイルスの疫学調査

当部では継続的に、野生下のサルおよび飼育下のサルについて、Bウイルスの抗体検査を実施している。昨年度は2022年から 2023 年にかけて採取された鹿児島県のニホンザルについて抗体検査を実施した。抗体陽性率は 32%となり、2019年から 2021 年にかけて実施された前回調査に比較して陽性率の低下が確認された。これらはサンプリングされた個体の年齢に依存するものと考えられた。[石嶋慧多、前田健; 安藤匡子 (鹿児島大)]

X. 新型コロナウイルスに関する研究

1. 国内の飼育ライオンにおけるアウトブレイク

国内の動物園において、ライオン 24 頭がオミクロン株 BF.7.15 に感染し、13 頭が症状を呈した。そのうち、高齢の 3 頭が死亡した。感染経路は飼育員からと考えられ、ライオン間でのウイルスの広がりも示唆された。同じ獣舎で飼育されていたトラ 3 頭は抗体陽性が確認され、隣の獣舎のクマ 1 頭も抗体陽性であった。これらの事例は、動物園内での SARS-CoV-2 の感染拡大リスクを示唆しており、特に飼育員と動物間の接触による感染防止策の重要性が浮き彫りとなった。[黒田雄大; 坂井祐介(病理); 藤井絵里(実地); 山本つかさ、立本完吾; 平田雄一郎、佐藤由子、片野晴隆、永田典代(病理); 加藤博史、島田智恵(実地); 鈴木忠樹(病理); 前田健]

2. 都内のドブネズミにおける SARS-CoV-2 の疫学調査

2023 年 5 月から 12 月にかけて、東京都内 4 か所で捕獲されたドブネズミ 128 頭とクマネズミ 2 頭を対象に、SARS-CoV-2 の遺伝子検出および抗体検出を行った。その結果、全ての個体が遺伝子および中和抗体ともに陰性であった。この調査結果に基づき、日本国内では野生のドブネズミにおける SARS-CoV-2 の伝播は極めて低い可能性が示唆された。この知見は、動物から人への感染拡大の可能性を評価するための重要な情報である。[黒田雄大、堀田明豊、平良雅克; 小泉信夫(細菌1); 立本完吾、朴ウンシル、Milagros Virhuez Mendoza、山本つかさ、井上雄介、西野綾乃、前田健]

3. 野生動物における血清疫学調査

2022 年に国内で捕獲されたシカ 376 頭の血清を用い、オミクロン株(TY40-385)に対する中和試験を実施した。その結果、和歌山県のシカ 1 頭のみが中和抗体価 16 倍を示し、他の全ての検体は陰性であった。これらの結果は、日本国内での野生動物における SARS-CoV-2 感染の広がりが限定的であることを示唆している。2023 年度に採材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]

4. 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 マウスに接種しても臨床症状を全く示さないが、治療薬開発等の実験に使用するために、オミクロン株のマウス馴化による強毒化を試みた。マウスでの継代を重ねた結果、限界希釈により得られた 11w-P20-3 株が、低い力価ながら重度の体重減少を示す病原性株として特定された。さらに、この株の 10 倍力価が高い変異株も作製できた。これらの馴化株は、今後、治療薬やワクチン開発における実験モデルとしての利用が期待されている。[山本つかさ、朴ウンシル、原田倫子、宇田晶彦、前田健]

XI. E 型肝炎ウイルスに関する研究

1. 野生動物の血清からの E 型肝炎ウイルス検出

今年度、6 県のイノシシ 376 頭と 5 県のシカ 355 頭を調査し、E 型肝炎ウイルス(HEV)の抗体と遺伝子検査を実施した。その結果、イノシシでは 13 頭(3.5%)が抗体陽性であったが、シカはすべて陰性であった。遺伝子検出では、イノシシ 85 頭およびシカ 69 頭全てが陰性であった。イノシシにおける抗体陽性率は性別による差異が見られなかったが、体重 30 kg以下の個体で陽性率が極めて低かった。これにより、野生イノシシは HEV 感染にさらされ、成獣になってから抗 HEV 抗体を獲得する可能性が示唆された。[Milagros Virhuez Mendoza、前田健]

2. 野生動物の糞便からの E 型肝炎ウイルス検出

14 都道府県で採取されたイノシシの糞便 200 検体および17都道府県で採取されたシカの糞便288検体を対象に、HEV ゲノムのスクリーニングを行った。その結果、九州地方で捕獲されたイノシシの 3.5%(7/200)が HEV ゲノム陽性であり、シカは全て陰性であった。6 株が遺伝子型 3b、1 株が遺伝子型 4a であり、さらに遺伝子型 3b の 1 株を試験管内で分離することに成功した。この結果は、イノシシが HEV 感染性粒子を排出し、当該地域を汚染し、感染のリスクがあることを示唆している。

[Milagros Virhuez Mendoza、前田健]

XII. Oz ウイルスに関する研究

1. 動物における Oz ウイルス感染状況についての調査

Oz ウイルスは 2018 年に愛媛県のタカサゴキララマダニから発見された新規ウイルスである。2023 年に茨城県の人の Oz 感染症例（致死症例）が報告され、人への病原性を有することが明らかとなった。しかし Oz ウイルスの自然宿主や野外における拡大様式、動物への病原性等は不明である。そのため広範囲の動物種を対象とした疫学調査が重要であり、ニホンイノシシ、ニホンジカ、ニホンザル、ツキノワグマ、犬、猫における血清疫学調査を実施した。

調査に先立ち、タカサゴキララマダニ由来 Oz ウイルス EH8 株から限界希釈法により単一ウイルスを分離し、均一なプラークを形成する株（EH8-2B1 株）を得た。Eh8-2B1 株のゲノム全長配列は次世代シークエンス解析により確認し、疫学調査に用いることとした。次に人患者より分離された Oz ウイルス株をウサギに感染させ、抗血清を作製し、陽性コントロールとして用いた。

全国から収集した各動物血清を用いて 80%プラーク減少中和試験（$PRNT_{80}$）および ELISA を実施した。$PRNT_{80}$ では、ニホンイノシシ 27.5% (33/119)、ニホンジカ 56.1% (97/173)、ニホンザル 19.6% (60/306)、ツキノワグマ 51.0%(182/357)、犬 2.8% (7/249)、猫 1.0% (1/97)が陽性を示し、幅広い動物種が Oz ウイルス感染歴を有することが明らかとなった。特にニホンジカとツキノワグマは高い抗体保有率を示すこと、これまでに報告のなかった伴侶動物も感染歴があることも明らかとなった。抗体陽性動物は関東以西の地域で認められ、東北地方および北海道での陽性は認められなかった。ELISA を実施し、$PRNT_{80}$の結果と比較したところ、ニホンジカは ELISA OD 値が低く、偽陰性が多く認められる傾向があった。また real-time RT-PCR 法による動物血清中の Oz ウイルス遺伝子の検出を試みたが、すべて陰性であった。

本研究により関東以西の動物に広く感染していることが明らかとなった。今後も引き続き調査を行い Oz ウイルスの自然界における増幅動物の特定を目指す予定である。[松鵜彩、石嶋慧多、西野綾乃、前田健]

2. Oz ウイルスおよび Thogoto ウイルスのマウス接種実験

Oz ウイルスおよび Thogoto ウイルスの病原性や治療薬スクリーニングのためには、実験動物を用いた感染モデルが必要である。本研究では Oz ウイルス（EH8-2B1 株）あるいは Thogoto ウイルス（THOV/deer/Yamaguchi/164/2013）を C57BL/6 マウス（10 週齢および>24 週齢）および IFN 受容体ノックアウトマウス（IFNAR-/-, 12 週齢）に腹腔内接種し、その後の生存性を評価した。

Oz ウイルス接種（1.5×10^6PFU/0.1mL/匹)後、すべてのマウスが 14 日間生存したが、IFNAR-/-マウスは一過性の体重減少が認められた。新たに IFNAR-/-マウスへの接種を行い、d2, d4, d6 の臓器中ウイルス力価を測定したところ、脾臓、肝臓、肺において高力価のウイルスが認められた。現在各臓器における病理組織学的解析を実施している。

Thogoto ウイルス接種実験では、C57BL/6 マウス（10 週齢および>24 週齢）はすべて生存し、明らかな体重減少も認められなかった。一方 IFNAR-/-マウスは d5 までにすべて死亡した。改めて IFNAR-/-マウスに 1×10^1～1×10^5PFU/0.1mL/匹を腹腔内接種したところ、すべての群のマウスが死亡し、LD50<10 PFU であった。続いて Thogoto ウイルス（1.0×10^6PFU/0.1mL/匹)を IFNAR-/-マウスに腹腔内接種し、d2 および d4 の臓器中ウイルスを評価したところ、全身臓器で高いウイルス力価を示すことが明らかとなった。今後、各臓器の病理組織学的解析を実施する予定である。[松鵜彩、井上雄介、朴ウンシル、西野綾乃、前田健]

XIII. 痘そうに関する研究

1. ワクシニアウイルス LC16m8 株と LC16mO 株の識別を目的とした B5R タンパク質検査系の開発

ワクシニアウイルス LC16m8 株は、安全性の高いワクチン株であるが、C 末端領域が欠損した B5R タンパク質を発現する。しかし、継代培養により、完全長の B5R タンパク質を持つウイルス型（LC16mO 株）が出現することがあった。本研究では、LC16m8 株とワクシニアウイルスの親株等を区別するための検査系を構築することを目的とし、B5R の N 末端側の 3 種類のタンパク質および C 末端側の 1 種類のタンパク質を作製した。全長 B5R タンパク質に対するウサギ免疫血清は、N 末端および C 末端タンパク質に特異的に反応したが、市販されている LC16m8 B5R 抗体は C 末端とは反応しないことが明らかとなった。この結果は、LC16m8 株と LC16mO 型ウイルスの識別に有用であることを示唆している。[Milagros Virhuez Mendoza、朴ウンシル、前田健]

2. ワクシニアウイルス LC16m8 株の特異的免疫応答評価に

関する新規アッセイ法の開発

ワクシニアウイルス LC16m8 株は、天然痘およびサル痘ウイルスに対する高度弱毒ワクチンであり、B5R タンパク質に一塩基の欠失がある。この欠失により、LC16m8 株は切断型 B5R タンパク質を生成する。本研究では、B5R タンパク質の抗原ドメインを決定し、LC16m8 株と他のオルソポックスウイルス感染症を区別する Luminex アッセイ法を開発した。7 つのヒト血清サンプルのうち、2 人の高齢ドナーと 1 人の Mpox 患者血清が C 末端ペプチドに親和性を示し、完全長 B5R タンパク質を認識した。一方、LC16m8 接種マウス、ウサギ、およびワクチン接種者の血清は高い中和力価を示したが、N 末端および C 末端ペプチドには親和性を示さなかった。これにより、LC16m8 株に特異的な免疫応答を評価するための新たな手法として有望であることが示唆された。[Milagros Virhuez Mendoza、朴ウンシル、前田健]

3. 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

日本国内の野生動物およびペットを対象にオルソポックスウイルスに対する抗体検査を実施した。調査対象は、マウス 772 検体およびペット類 16 種 250 検体であり、全て陰性であった。また、イノシシ、サル、アライグマが各 50 頭、シカは 100 頭についても抗体は検出されなかった。これらの結果から、日本国内の野生動物およびペットにおけるオルソポックスウイルス感染のリスクは低いことが示された。この調査により、日本の野生動物およびペットにおいてオルソポックスウイルスの存在は確認されなかった。[Milagros Virhuez Mendoza、朴ウンシル、前田健]

4. 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感染モデル確立

今まで免疫不全(SCID)マウスおよび CAST/EiJ マウスはエムポックスウイルス、又は、ワクシニアウイルス、牛痘ウイルスの感染モデルとして用いられることを検証した。しかし、SCID マウスは液性および細胞性免疫に欠如し、ワクチン有効性検証実験には適していない。また、CAST/EiJ マウスはエムポックスウイルスに高感受性を示し、免疫系も野生のものであるため、ワクチン有効性検証や治療薬開発に用いられる。ところが、動きが俊敏で、繁殖や扱いに手間がかかる等、感染実験に危険性を伴うため、大量の感染実験には適していない。そこで、より良いモデルを検索するために、SFTSV 等様々な感染症のモデルとして用いられる IFNAR1 KO マウスにエムポックスウイルスを含むオルソポックスウイルス (10^5 pfu)を鼻腔内に接種し、病原性を確認した。その結果、エムポックスウイルス感染マウスは回復するものの、感染後 5 日目から体重減少を示し、エムポックスウイルス感染により発症することが確認された。また、痘そうワクチン株である LC16m8 感染マウスは全く症状を示さず、LC16mO、Lister 株、WR 株のワクシニアウイルス接種マウスでは感染後 5 日目から体重減少を示し、発症することが分かった。特に、WR 株はマウスに致死的感染を引き起こすことが知られているが、本実験においても 80%の致死率を示した。更に、牛痘ウイルス接種マウスは 100%の致死率を呈し、ワクシニアウイルスの WR 株および牛痘ウイルスは IFNAR1 KO マウスにおいて致死的感染を引き起こすことが分かった。回復したマウスの血清は ELISA を実施し、オルソポックスウイルスに対する抗体測定に用いた。その結果、陽性を示し、それは症状の程度と比例する傾向を見せた。これらの結果から、IFNAR1 KO マウスはオルソポックスウイルスの病原性をきちんと反映でき、抗体も誘導される等、オルソポックスウイルスの感染モデルになりえることと、ワクチン有効性検証や治療薬開発に適することが示唆された。[朴ウンシル、Milagros Virhuez Mendoza、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)]

5. SCID マウスを用いたエムポックスウイルスに対する治療薬開発に関する研究

エムポックスウイルスに対する治療薬開発のために、SCID マウスを用いて、エムポックスウイルス感染実験を実施した。In vitro においてエムポックスウイルスに対する防御能を示した薬物 2 種類と陽性対照群(テコビリマット)を用いたウイルス感染前日からテコビリマット(経口、1 回/日)、lonafarnib(経口、2 回/日)および oritavacin(腹腔内、1 回/2 日)を 1 週間マウスに投与した。ウイルスは clade I.a.である Zr-599 株を用いた。感染後 2 週間にかけて体重を測定し、感染後 7 日目、14 日目で解剖を実施した。しかし、テコビリマット投与群を含むいずれの群においても陰性対照群と同様の結果を示し、有効な物質を見つけることはできなかった。今後、化学物の溶媒や接種経路、濃度等を比較し、更に検証する予定である。[朴ウンシル、Milagros Virhuez Mendoza、井上雄介、山本つかさ、前田健;森川茂(岡山理科大学);日紫喜隆行、渡士幸一(治療薬・ワクチン開発研究センター);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)]

XIV. その他の研究

1. 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

大分県のコウモリから分離されたヨコセウイルス(YOKV)について、抗 prME 血清を作製して交差反応性の検証と、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 SRIP の系を使用し、サルヤマウイルス(SAYAV)、YOKV、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 SRIP を作製し中和試験を行った。交差反応性を検証したところ、YOKV は特異的に検出できることが判明した。疫学調査では、山形県のカモシカの血清でYOKV特異的な抗体を持つ検体が見つかり、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、松田麻未(ウイルス第二部);前田健]

2. アナプラズマ症、エーリキア症に関する研究

(1) 野鼠からのアナプラズマ科細菌の分離の試み

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。伊豆諸島のA島で採取された野鼠の脾臓からは *Anaplasma phagocytophilum*, *Neoehrlichia mikurensis* の遺伝子が検出された。遺伝子陽性であった野鼠の脾臓乳剤を実験用マウスに接種したところ、2株の *Neoehrlichia mikurensis* の分離に成功した。[平良雅克、前田健]

(2) イヌ単球エーリキア症の分子疫学解析

イヌ単球エーリキア症は *Ehrlichia canis* が原因となるダニ媒介性感染症である。これまで国内での感染例は報告が無かったが、本年度に国内で初めての報告があった。今回国内で 2 例目の感染の疑われたイヌ単球エーリキア症の診断と解析を行った。*E. canis* の遺伝子型を特定する Tandem Repeat Protein 36 領域の解析を行った結果、これまで海外で報告されているアミノ酸の繰り返し配列パターンと異なっていたことから、新規の遺伝子型の *E. canis* であることが明らかとなった。[平良雅克、前田健]

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 マウスに接種し病原性を評価したところ、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(令和 4 年度年報で報告)。経時的に採材した主要臓器から Real-time RT-PCR 法によりウイルス遺伝子の検出を行ったところ、どのウイルス接種群でも、肝臓、脾臓および血清でウイルス RNA 量が多く、病理組織学的検査では、ウイルス接種群全てで肝細胞のびまん性壊死を伴う肝炎が認められた。[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. コウモリ ACE2 トランスジェニックマウスの作出

サルベコウイルスのコウモリ受容体利用能評価および病原性解析用動物モデル作出のために、コウモリ ACE2 トランスジェニックマウスを作出した。特に、キクガシラコウモリ ACE2 を肺に高発現するラインの作出に成功した。このマウスを用いて、今後は SARS-CoV-2 や国内のコウモリサルベコウイルスの病原性を検討する予定である。これにより、新たな感染症の発生メカニズムの解明や予防策の確立に貢献できる可能性がある。[黒田雄大、宇田晶彦、前田健]

5. 大気中の病源細菌検出法確立の試み

大気中に病原菌が散布された際の被害推定や清浄化確認のため、国立感染症研究所敷地内で大気中の細菌モニタリングを実施した。エアーサンプラーを用い、春季および初冬にサンプルを収集した結果、春季には砂塵や花粉の影響で菌数が多い傾向にあった。土壌由来のグラム陽性菌が多く、マッコンキー培地ではほとんど菌が増殖しなかった。収集したサンプルと野兎病菌を混合した実験では、野兎病菌が他の大気由来菌の干渉を受けずに培養できることが確認された。また

収集した検体と野兎病菌を混合した溶液を抗生物質 5 種を混合させた Eugon チョコレート寒天培地に培養したところ、大気由来菌の増殖は認めず、野兎病菌の増殖が認められた。これより大気中からの検出は炭疽菌に比較し、ペスト菌や野兎病菌では容易と考えられた。[堀田明豊、奥谷晶子、石原朋子、前田健]

6. 野兎病菌ゲノム編集法の確立

Francisella tularensis subsp. tularensis(野兎病菌)は、ゲノム編集が困難な細菌として知られている。本研究では、外来遺伝子を含まないゲノム編集法の確立を目指し、sgRNA、ノビシーダ菌 Cas9、結核菌 Ku、LigD を同時に発現するプラスミドを作出した。このプラスミドを用いた場合、標的配列の近傍での一部欠損が確認され、遺伝子破壊生ワクチン株の作出に向けた重要なステップとなった。[宇田晶彦、前田健]

7. デング熱マウスモデルの構築

Ifnar1-Ifngr1DKO マウスを用いて、デング熱動物モデルの有効性を検証した。5 種類のウイルス株を接種した結果、DENV-1 D1/Hu 株および 02-20 株が 10^7 PFU の力価で致死的感染を引き起こすことが明らかとなった。これにより、Ifnar1-Ifngr1DKO マウスがデング熱マウスモデルとして有用である可能性が示唆された。このモデルを活用することで、デング熱の病態解明や治療法の開発に貢献できると期待される。[宇田晶彦； 日紫喜隆行、渡士幸一(治療薬・ワクチン開発研究センター)； 前田健]

8. 死亡動物調査システムの構築と運用

全国をブロックごとに区分し、各ブロック内の定点で死亡した鳥の状況をサーベイランスするシステムを構築し、運用した。調査情報は WEB システムに登録され、集計されて厚生労働省へ報告されている。令和 5 年度の調査では、カラスやその他鳥類の死亡数において有意な変動は観察されなかった。このシステムにより、動物由来感染症の発生動向を早期に把握することが可能となっている。[宇田晶彦、前田健]

9. 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]

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あるいは依頼検査:26 件(行)、1 件(依)、計 27 件[鈴木道雄、前田健]
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) 鼠咬症の疑い患者検体の依頼検査:1 件(依)[鈴木道雄]
4) SFTS 疑い犬・猫検体の依頼検査:197 件(依) [石嶋慧多、平良雅克、前田健]
5) 狂犬病疑い患者検体の行政検査および動物検体の依頼検査:1 件(行)2 件(依)[加来義浩、松鵜彩、原田倫子、井上雄介、井上智、前田健]
6) イヌ単球エーリキア症疑い犬の依頼検査:1 件(依)[平良雅克、前田健]
7) ヒトエーリキア症疑い患者検体検査:1 件(依)[平良雅克、前田健]

研修業務

1) 人獣共通感染症の動向とリスク評価について.令和 5 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(web 併用)、2024 年 1 月[鈴木道雄]
2) 福岡県 動物保健衛生推進に係る外部研修、2023 年 7 月 31 日-8 月 4 日、国立感染症研究所 [獣医科学部員一同]
3) 第 11 回九州・沖縄地区狂犬病診断研修会および令和五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、2024 年 1 月 31 日-2 月 2 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)]
4) 令和 5 年度狂犬病ブロック技術研修会(東北、北陸ブロック)2023 年 12 月 18-20 日、国立感染症研究所村山庁舎 [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]
5) 令和 5 年度動物由来感染症検査研修会 2024 年 1 月 17-18 日、国立感染症研究所村山庁舎 [堀田明豊、松鵜彩、奥谷晶子、鈴木道雄、平良雅克]

6) 令和 5 年度獣医公衆衛生学術振興事業講習会 東京都 2 月18 日 ホテルルポール麹町 人と動物を守る感染対策 PPE(個人用保護具)を中心に ［堀田明豊］

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ.誌 上 発 表

1.欧文発表

1) Halfmann PJ, Iwatsuki-Horimoto K, Kuroda M, Hirata Y, Yamayoshi S, Iida S, Uraki R, Ito M, Ueki H, Furusawa Y, Sakai-Tagawa Y, Kiso M, Armbrust T, Spyra S, Maeda K, Wang Z, Imai M, Suzuki T, Kawaoka Y. Characterization of Omicron BA.4.6, XBB, and BQ.1.1 subvariants in hamsters. Commun Biol. 2024 Mar 15;7(1):331. doi: 10.1038/s42003-024-06015-w.

2) Morino E, Mine S, Tomita N, Uemura Y, Shimizu Y, Saito S, Suzuki T, Okumura N, Iwasaki H, Terada J, Ainai A, Sakai Y, Park E, Seki S, Akazawa D, Shimojima M, Shiwa-Sudo N, Virhuez-Mendoza M, Miyauchi K, Moriyama S, Iwata-Yoshikawa N, Harada M, Harada S, Hishiki T, Kotaki R, Matsumura T, Miyamoto S, Kanno T, Isogawa M, Watashi K, Nagata N, Ebihara H, Takahashi Y, Maeda K, Matano T, Wakita T, Suzuki T, Sugiura W, Ohmagari N, Ujiie M. Mpox Neutralizing Antibody Response to LC16m8 Vaccine in Healthy Adults. NEJM Evid. 2024 Mar;3(3):EVIDoa2300290. doi: 10.1056/EVIDoa2300290.

3) Sakai Y, Mura S, Kuwabara Y, Kagimoto S, Sakurai M, Morimoto M, Park ES, Shimojima M, Nagata N, Ami Y, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Fukushi S, Watanabe S, Kurosu T, Okutani A, Kimura M, Imaoka K, Saijo M, Morikawa S, Suzuki T, Maeda K. Lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection causes systemic germinal centre failure and massive T cell apoptosis in cats. Front Microbiol. 2024 Jan 5;14:1333946. doi: 10.3389/fmicb.2023.1333946.

4) Okutani A, Okugawa S, Fujimoto F, Ikeda M, Tsutsumi T, Moriya K, Maeda K. Draft genome sequence including the capsule operon of a Bacillus cereus strain isolated from a patient with bacteremia in Japan. Microbiol Resour Announc. 2024 Feb 15;13(2):e0076623. doi: 10.1128/MRA.00766-23.

5) Tashiro K, Hikobe K, Segawa T, Suzuki M, Maeda K, Itou T. Establishment and characterization of a novel lung cell line derived from the common bottlenose dolphin. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2024 Jan;60(1):98-105. doi: 10.1007/s11626-023-00831-w.

6) Ishijima K, Phichitraslip T, Naimon N, Ploypichai P, Kriebkajon B, Chinarak T, Sridaphan J, Kritiyakan A, Prasertsincharoen N, Jittapalapong S, Tangcham K, Rerkamnuaychoke W, Kuroda Y, Taira M, Tatemoto K, Park E, Virhuez-Mendoza M, Inoue Y, Harada M, Yamamoto T, Nishino A, Matsuu A, Maeda K*. High Seroprevalence of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection among the Dog Population in Thailand. Viruses. 2023 Dec 11;15(12):2403. doi: 10.3390/v15122403.

7) Kuan CY, Ou SC, Chang CC, Kao PL, Tsai RS, Rattanapanadda P, Lin TL, Maeda K, Cheng TL, Lee YJ, Chuang ST, Lin SL, Liu HY, Lin FY, Lin JW, Hsu WL, Chou CC. Epidemiology of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Dogs and Cats in Taiwan. Viruses. 2023 Nov 28;15(12):2338. doi: 10.3390/v15122338.

8) Watanabe S, Yoshikawa T, Kaku Y, Kurosu T, Fukushi S, Sugimoto S, Nishisaka Y, Fuji H, Marsh G, Maeda K, Ebihara H, Morikawa S, Shimojima M, Saijo M. Construction of a recombinant vaccine expressing Nipah virus glycoprotein using the replicative and highly attenuated vaccinia virus strain LC16m8. PLoS Negl Trop Dis. 2023 Dec 15;17(12):e0011851. doi: 10.1371/journal.pntd.0011851.

9) Inoue Y, Kaku Y, Harada M, Ishijima K, Kuroda Y, Tatemoto K, Virhuez-Mendoza M, Nishino A, Yamamoto T, Park ES, Inoue S, Matsuu A, Maeda K. Establishment of serological neutralizing tests using pseudotyped viruses for comprehensive detection of antibodies against all 18 lyssaviruses. J Vet Med Sci. 2024 Jan 26;86(1):128-134. doi: 10.1292/jvms.23-0463.

10) Kuroda Y, Watanabe K, Yamamoto T, Suzuki H, Park ES, Ishijima K, Tatemoto K, Virhuez-Mendoza M, Inoue Y, Harada M, Nishino A, Sekizuka T, Kuroda M,

Fujimoto T, Ishihara G, Horie R, Kawamoto K, Maeda K*. Pet Animals Were Infected with SARS-CoV-2 from Their Owners Who Developed COVID-19: Case Series Study. Viruses. 2023 Sep 29;15(10):2028. doi: 10.3390/v15102028.

11) Uraki R, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Sakai-Tagawa Y, Imai M, Koga M, Yamamoto S, Adachi E, Saito M, Tsutsumi T, Otani A, Fukushi S, Watanabe S, Suzuki T, Kikuchi T, Yotsuyanagi H, Maeda K, Kawaoka Y. Antiviral efficacy against and replicative fitness of an XBB.1.9.1 clinical isolate. iScience. 2023 Oct 4;26(11):108147. doi: 10.1016/j.isci.2023.108147.

12) Moriyama S, Anraku Y, Taminishi S, Adachi Y, Kuroda D, Kita S, Higuchi Y, Kirita Y, Kotaki R, Tonouchi K, Yumoto K, Suzuki T, Someya T, Fukuhara H, Kuroda Y, Yamamoto T, Onodera T, Fukushi S, Maeda K, Nakamura-Uchiyama F, Hashiguchi T, Hoshino A, Maenaka K, Takahashi Y. Structural delineation and computational design of SARS-CoV-2-neutralizing antibodies against Omicron subvariants. Nat Commun. 2023 Jul 14;14(1):4198. doi: 10.1038/s41467-023-39890-8.

13) Hishiki T, Morita T, Akazawa D, Ohashi H, Park ES, Kataoka M, Mifune J, Shionoya K, Tsuchimoto K, Ojima S, Azam AH, Nakajima S, Kawahara M, Yoshikawa T, Shimojima M, Kiga K, Maeda K, Suzuki T, Ebihara H, Takahashi Y, Watashi K. Identification of IMP Dehydrogenase as a Potential Target for Anti-Mpox Virus Agents. Microbiol Spectr. 2023 Aug 17;11(4):e0056623. doi: 10.1128/spectrum.00566-23.

14) Zhang W, Mendoza MV, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Maeda K, Li T. Low Replication Efficiency of a Japanese Rabbit Hepatitis E Virus Strain in the Human Hepatocarcinoma Cell Line PLC/PRF/5. Viruses. 2023 Jun 5;15(6):1322. doi: 10.3390/v15061322.

15) Yamayoshi S, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Yasuhara A, Okuda M, Hamabata T, Murakami J, Duong C, Yamamoto T, Kuroda Y, Maeda K, Kawaoka Y. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in dogs and cats during the early and mid-pandemic periods in Japan. One Health. 2023 Dec;17:100588. doi: 10.1016/j.onehlt.2023.100588.

16) 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 May 19;26(5):106694. doi: 10.1016/j.isci.2023.106694.

17) Itakura Y, Tabata K, Saito T, Intaruck K, Kawaguchi N, Kishimoto M, Torii S, Kobayashi S, Ito N, Harada M, Inoue S, Maeda K, Takada A, Hall WW, Orba Y, Sawa H, Sasaki M. Morphogenesis of Bullet-Shaped Rabies Virus Particles Regulated by TSG101. J Virol. 2023 May 31;97(5):e0043823. doi: 10.1128/jvi.00438-23.

18) 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 Aug 31;228(5):591-603. doi: 10.1093/infdis/jiad058.

19) Horiuchi H, Suzuki M, Imaoka K, et al. Non-severe Serovar Type E *Capnocytophaga canimorsus* Infection in a Post-splenectomy Male: A Case Report. Cureus. 2023;15(4):e37630. doi:10.7759/cureus.37630

20) Taniyama D, Imoto K, Suzuki M, Imaoka K. A Case of Uncomplicated Bacteremia Caused by *Capnocytophaga canimorsus* in an Immunocompetent Patient. Cureus. 2023;15(8):e44293. doi:10.7759/cureus.44293

21) Kaneko C., Yoshii K., Kirino Y., Kobayashi S., Arikawa G., Hotta A., Misawa N., and Inoue S. 5 The 'World Café': Strengthening rabies prevention with the Government-Academia collaboration in Japan. In: Eds V.Slack et al. One Health for Dog-mediated Rabies Elimination in Asia. CAB International 2023. p47-59. DOI: 10.1079/9781800622975.0005

22) Petsophonsakul W. and Inoue S. 4 One Health Approach

to control canine rabies in Thailand: The Chiang Mai Model. In: Eds V.Slack et al. One Health for Dog-mediated Rabies Elimination in Asia. CAB International 2023. P34-46. DOI: 10.1079/9781800622975.0004

23) Kubo N., Park C.-H, Inoue S., Hajime Hatta. Comparison of anti-rabies virus nucleoprotein IgY by DNA immunization and protein immunization. J. Poult. Sci. 2023. 60: jpsa.2023014. https://doi.org/10.2141/jpsa.2023014

24) Nara T, Shimoda H, Suzuki C, Tran NTB, Tsukada H, Okayama H, Hu W, Obata M, Mitsunaga S, Sakurai M, Kuroda Y, Maeda K, Kubo M, Saito T, Masuda K. An octavalent dendrimer of multiple antigenic peptide with a property of pan-coronavirus IgM induction improved clinical signs of feline infectious peritonitis in cats. Vet Vaccine. 2024;3(1).

25) Yamada S, Katano H, Sato Y, Suzuki T, Uda A, Ishijima K, Suzuki M, Yamada D, Harada S, Kinoshita H, Nguyen PHA, Ebihara H, Maeda K, Saijo M, Fukushi S. Macacine alphaherpesvirus 1 (B Virus) Infection in Humans, Japan, 2019. Emerg Infect Dis. 2024 Jan;30(1):177-179. doi: 10.3201/eid3001.230435.

26) Fujii H, Fukushi S, Yoshikawa T, Nagata N, Taniguchi S, Shimojima M, Yamada S, Tani H, Uda A, Maeki T, Harada S, Kurosu T, Lim CK, Nakayama E, Takayama-Ito M, Watanabe S, Ebihara H, Morikawa S, Saijo M. Pathological and virological findings of type I interferon receptor knockout mice upon experimental infection with Heartland virus. Virus Res. 2024 Feb;340:199301. doi: 10.1016/j.virusres.2023.199301.

2. 和文発表

1) 前田 健「B ウイルスと One Health」臨床とウイルス(春恒社)2023 年 51 巻 4 号 207－211

2) 前田 健「猫のウイルス性上気道感染症」獣医師のためのインフォームドコンセントガイド (大石元治環州、多川政弘、中山裕之、兼島孝編集)2023 年 7 月 14 日 EDUWARD Press pp50-51, 375

3) 畑 孝、平良 雅克、石嶋 慧多、前田 健「杉並区の地域猫における重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する抗体保有状況調査の取組―地域猫の不妊去勢事業を利用した One Health アプローチ―」(試験・調査・研究・指導報告)日本獣医師会雑誌 76(6): 262-266(2023)

4) 髙井 伸二、鈴木 康規、壁谷 英則、安藤 匡子、入江 隆夫、山崎 朗子、宇根 有美、杉山 広、朝倉 宏、前田 健「我が国における野生獣肉のペットフード利活用の現状と課題」(総説)日獣会誌 76 e213～e225(2023)

5) 高野 愛、前田 健「感染を媒介する代表的な節足動物―ダニ」日本医師会雑誌 2023 年 7 月号原稿 152(4):375-378

6) 前田 健「野生獣におけるE型肝炎、重症熱性血小板減少症候群(SFTS)等の浸潤状況」令和 4 年度野生獣衛生推進体制促進事業に係る普及啓発資料「野生獣と家畜の伝染病伝播防止に向けて」2023 年 5 月 p66-p71

7) 前田 健「SFTS」月刊「CAP」2023 年4月号特集企画書 38 巻第 4 号 p28-p33

8) 前田 健「E 型肝炎ウイルス」『生食のはなし』川本伸一、朝倉宏、稲津康弘、畑江敬子、山﨑浩司編集(朝倉書店)2023 年 4 月 p74-75

9) 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

10) 鈴木道雄【怖い!からこそアップデートしておきたい 人獣共通感染症の今】カプノサイトファーガ感染症. CAP: Companion Animal Practice 38(4) 44-45 2023 年 4 月

11) 井上 智. 狂犬病のバイオセーフティとワクチン. JBSA Newsletter, 第 13 巻, 第 3 号, 28-30(11 月 1 日発行), 2023.

12) 井上 智. 国や自治体で働く公衆衛生獣医師の魅力と特性を活用した学術強化のすすめ. 獣医公衆衛生学研究, 第 26 巻, 第 2 号, 20-28(3 月発行), 2024.

13) Petsophonsakul W., 井上 智, 佐藤 克. チェンマイにおける狂犬病の疫学動態とワンヘルスアプローチの導入による管理の強化). ニュースレター, 狂犬病臨床研究会(The Japan Society of Clinical Study for Rabies), Vol.16, 15-38(3 月), 2024.

14) 井上 智, 堀田 明豊, 伊藤 睦代. 解説:狂犬病におけるバイオセーフティ(ウイルスの取り扱いにおけるリスクとワクチンの役割). The Japanese Journal of Biosafety, Vol.1(1), 1-11, March 2024.

15) 奥谷 晶子「細菌感染症:炭疽」 ヒトと動物の共通感染症ガイダンス. 公益社団法人 東京都獣医師会, 2024 年 3 月. https://www.tvma.or.jp/activities/guidance/infections/anthrax/

Ⅱ. 学 会 発 表

1.国際学会

1) Homkong P., Kewcharoernwong C., Yano T., Thongkorn K., Surachinda S., Pansiri J., Chanachai K., Inoue S., Petsophonsakul W. Field evaluation of immune response to oral rabies vaccination for stray/inaccessible dogs. ISWAVLD 2023 (International Symposium of the World Association of Veterinary Laboratory Diagnostics). 29 June–1 July, 2023. Lyon Convention Centre, Lyon, France.

2. 国内学会

1) 雨宮 優理 1、井上 智 2、前田 健 2、西浦 博「都道府県別の犬個体群における狂犬病免疫保有割合の推定と影響因子の分析」日本衛生学会(2024 年 3 月・鹿児島)

2) 松鵜 彩、立本 完吾、石嶋 慧多、西野 綾乃、前田 健「動物における Oz ウイルスに対する抗体保有状況についての調査」第 23 回人と動物の共通感染症研究会学術集会 2023 年 10 月 28 日

3) 木下 一美、山田 壮一、Phu Hoang Anh Nguyen、原田 志津子、河原 円香、小川 卓真、石嶋 慧多、前田 健、海老原 秀喜、福士 秀悦「VSV シュードタイプを用いた B ウイルスの血清中和抗体測定法の開発」第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台国際センター、2023 年 9 月 26 日

4) 西阪 祐希、渡辺 俊平、小野 文子、藤井 ひかる、嘉手苅 将、小菊 洋行、宇根 有美、瀧野 起一、竹内 千春、竹内 正剛、三木 徹子、徳田 昭彦、大川 恵子、遠矢 幸伸、石嶋 慧多、奥谷 晶子、前田 健、森川 茂「愛媛県の離島に生息するネコから分離されたネコカリシウイルスの遺伝子解析」第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台国際センター、2023 年 9 月 26 日

5) 立本 完吾、石嶋 慧多、朴 ウンシル、平良 雅克、松鵜 彩、黒田 雄大、Milagros Virhuez Mendoza、井上 雄介、原田 倫子、西野 綾乃、山本 つかさ、土井 寛大、森嶋 佳織、小峰 浩隆、亘 悠哉、島田 卓哉、鈴木 和男、前田 健「野生動物の重症熱性血小板減少症候群ウイルスの感染状況:動物種間比較」第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台国際センター、2023 年 9 月 26 日

6) 児島 一州、朴 ウンシル、紀田 泉、有泉 拓馬、Kovba Anastasiia、水間 奎太、尾針 由真、大場 靖子、 澤 洋文、松野 啓太、前田 健「重症熱性血小板減少症候群ウイルスの犬への実験感染」第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台国際センター、2023 年 9 月 26 日

7) 西野 綾乃、朴 ウンシル、立本 完吾、井上 雄介、石嶋 慧多、黒田 雄大、Milagros Virhuez Mendoza、原田 倫子、山本 つかさ、松村 凌、小林 大介、伊澤 晴彦、葛西 真治、松野 啓太、前田 健「マウスにおける3種類のオルソナイロウイルスの病原性の検討」第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台国際センター、2023 年 9 月 26 日

8) 赤澤 大輔、下島 昌幸、朴 ウンシル、前田 健、海老原 秀喜、高橋 宜聖、渡士 幸一「エムポックスウイルス感染中和抗体の標的ウイルス抗原解析」第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台国際センター、2023 年 9 月 27 日

9) 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、西野 綾乃、山本 つかさ、井上 智、前田 健「狂犬病ウイルスの Vero 細胞での増殖に重要な 5 つのアミノ酸の同定」第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台国際センター、2023 年 9 月 28 日

10) 井上 雄介、加来 義浩、松鵜 彩、原田 倫子、石嶋 慧多、黒田 雄大、立本 完吾、Milagros Virhuez Mendoza、西野 綾乃、山本 つかさ、井上 智、前田 健「18 種類のリッサウイルスの交差反応性」第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台国際センター、2023 年 9 月 28 日

11) 日紫喜 隆行、森田 武志、赤澤 大輔、大橋 啓史、朴 ウンシル、片岡 紀代、御舩 淳紀、塩野谷 果歩、土本 佳奈、小島 新二郎、アザム アア、中嶋 章悟、河原 円香、吉河 智城、下島 昌幸、氣駕 恒太朗、前田 健、鈴木 忠樹、海老原 秀喜、高橋 宜聖、渡士 幸一「エムポックスウイルス複製に関与するイノシン一リン酸デヒ

ドロゲナーゼの同定と創薬標的としての可能性」第70回日本ウイルス学会学術集会、仙台国際センター、2023年9月26日

12) 関 洋平、野島 清子、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、水上 拓郎、吉原 愛雄、濵口 功「武漢型及びオミクロン対応型2価ワクチンブースター接種(4回目)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70回日本ウイルス学会学術集会、仙台国際センター、2023年9月27日[ポスター]

13) 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「渡り鳥によるマダニ媒介ウイルスの拡散」第5回SFTS研究会・学術集会、宮崎大学、2023年9月2日

14) 江尻 寛子、林 昌宏、小林 大介、藤田 龍介、室田 勝功、鍬田 龍星、下田 宙、前田 健、木村 俊也、金山 敦宏、加來 浩器、西條 政幸、四宮 博人、澤邉 京子、伊澤 晴彦、葛西 真治「オズウイルス発見の経緯と今後の衛生昆虫学的課題」第5回SFTS研究会・学術集会、宮崎大学、2023年9月2日

15) 松鵜 彩、立本 完吾、石嶋 慧多、西野 綾乃、前田 健「動物における Oz ウイルスの感染状況調査」第5回SFTS研究会・学術集会、宮崎大学、2023年9月2日

16) 立本 完吾、石嶋 慧多、朴 ウンシル、平良 雅克、松鵜 彩、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「SFTSV 感染による野生動物の死亡例」第5回SFTS研究会・学術集会、宮崎大学、2023年9月2日

17) 石嶋 慧多、平良 雅克、立本 完吾、朴 ウンシル、黒田 雄大、Milagros Virhuez Mendoza、井上 雄介、原田 倫子、西野 綾乃、山本 つかさ、森川 茂、松鵜 彩、前田 健「猫及び犬における SFTS 症例の概要」第5回SFTS研究会・学術集会、宮崎大学、2023年9月2日

18) 酢谷 奈津、嶌田 嵩久、島田 智恵、前田 健、砂川 富正「獣医療従事者における SFTS 感染例と感染予防策」第5回SFTS研究会・学術集会、宮崎大学、2023年9月2日

19) 児島 一州、朴 ウンシル、紀田 泉、有泉 拓馬、Anastasiia Kovba、水間 奎太、尾針 由真、大場 靖子、澤 洋文、坂井 祐介、永田 典代、鈴木 忠樹、松野 啓太、前田 健「SFTS ウイルスを用いた犬への感染実験」第5回SFTS研究会・学術集会、宮崎大学、2023年9月2日

20) 山本 つかさ、朴 ウンシル、原田 倫子、黒田 雄大、Milagros Virhuez Mendoza、立本 完吾、井上 雄介、西野 綾乃、石嶋 慧多、宇田 晶彦、前田 健「オミクロン株感染マウスモデルの作製」第5回SFTS研究会・学術集会、宮崎大学、2023年9月2日

21) 石嶋 慧多、宇田 晶彦、前田 健「B ウイルス感染症の分子疫学および診断法」第5回 SFTS 研究会・学術集会、宮崎大学、2023年9月2日

22) 石原 翔、河村 碧衣、立本 完吾、平良 雅克、井上 雄介、西野 綾乃、下田 宙、仲村 昇、森本 元、前田 健、高野 愛「日本における野鳥由来ライム病ボレリア菌の MLST 解析」第5回SFTS研究会・学術集会、宮崎大学、2023年9月2日

23) 武石 真音、鍬田 龍星、下田 宙、伊澤 晴彦、前田 健、森川 茂、吉川 泰弘「ニホンジカ *Cervus nippon* 由来培養細胞の樹立と性状解析」第5回SFTS研究会・学術集会、宮崎大学、2023年9月2日

24) 山本 つかさ、朴 ウンシル、原田 倫子、黒田 雄大、Milagros Virhuez Mendoza、立本 完吾、井上 雄介、西野 綾乃、石嶋 慧多、宇田 晶彦、前田 健「オミクロン株感染マウスモデルの作製」第 166 回 日本獣医学会学術集会 2023年9月5日(火)～8日(金)東京農工大学

25) 武石 真音、鍬田 龍星、下田 宙、伊澤 晴彦、 前田 健、森川 茂、吉川 泰弘「ニホンジカ Cervus nippon 由来培養細胞の樹立と性状解析」日本獣医学会学術集会 WEB (2023)

26) 佐々木 健・木村 悟朗・渡邊 賢太郎・小松 謙之((公社)東京都ペストコントロール協会)・立本 完吾・松鵜 彩・前田 健(国立感染症研究所獣医科学部)「東京都島嶼三宅島における家屋内のダニ相」 第39回ペストロジー学会、神奈川県立県民ホールほか、2023 年11月9日-10 日

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、前田 健、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ハムスターへの投与は、ニパウイルス中和抗体を誘導する」2023 年 9 月 2 日―3 日 岡山大学 中四国ウイルス研究会

28) 川口 虹穂, 板倉 友香里, 井上 智, 前田 健, 伊藤 直人, 澤 洋文, 大場 靖子, 佐々木 道仁「末梢組織における狂犬病ウイルスの固定毒と街上毒の感染性の比較 Comparison of the viral infectivity between the fixed and street strains of Rabies virus in peripheral tissues」2023 年 12 月 6 日(水)～8 日(金)神戸ポートアイランド

29) 木村 俊也、鍬田 龍星、井上 有希、尾形 萌音、山本 麻加、佐々木 旭美、武石 真音、大饗 英章、得居 格、下田 宙、伊澤 晴彦、前田 健、森川 茂、吉川 泰弘「愛媛県肥育ブタにおける抗日本脳炎ウイルス抗体調査ならびにウイルス分離株の遺伝子解析」 令和 5 年度獣医学術四国地区学会、徳島グランヴィリオホテル、2023 年 9 月 10 日

30) 井上 雄介、小林 大介、田島 茂、松田 麻未、石嶋 慧多、黒田 雄大、立本 完吾、Milagros Virhuez Mendoza、原田 倫子、西野 綾乃、山本 つかさ、東 英生、瀬戸 順次、下田 宙、林 昌宏、鈴木 亮介、伊澤 晴彦、葛西 真治、海老原 秀喜、前田 健「フラビウイルスの血清学的調査に関する再考」第 57 回 日本脳炎ウイルス生態学研究会 2023 年 6 月 30 日 (金) 13 時～ 7 月 1 日 (土) 12 時 道後温泉 にぎたつ会館

31) 石嶋 慧多、宇田 晶彦、洲山 有美、山田 壮一、角崎 英志、立本 完吾、黒田 雄大、Milagros Virhuez Mendoza、井上 雄介、原田 倫子、西野 綾乃、山本 つかさ 、福士 秀悦、海老原 秀喜、永田 良一、森川 茂、前田 健 「B ウイルスとその他のシンプレックスウイルスの血清学的識別の試み」第 36 回 ヘルペスウイルス研究会令和 5 年 7 月 8 日

32) 木下 一美、山田 壮一、Phu Hoang Anh Nguyen、(千葉県の協力者)、原田 志津子、河原 円香、小川 卓真、石嶋 慧多、前田 健、海老原 秀喜、福士 秀悦「 VSV シュードタイプを用いた B ウイルスの血清中和抗体測定法の開発」第 36 回 ヘルペスウイルス研究会令和 5 年 7 月 8 日

33) 今岡 浩一, 遠藤 詳大, 高梨 真樹, 鈴木 道雄. 質量分析装置 MALDI Biotyper および VITEK MS による *Brucella* 属菌の同定と検証. 第 35 回日本臨床微生物学会、横浜、2024 年 2 月

34) 今岡 浩一, 鈴木 道雄. 国内の患者, ラットより分離された *Streptobacillus* 属菌の解析. 第 35 回日本臨床微生物学会、横浜、2024 年 2 月

35) 冨島 廉生, 野本 英俊, 丸木 孟知, 水島 遼, 氏家 無限, 森岡 慎一郎, 鈴木 道雄, 前田 健, 大曲 貴夫. リファンピシン耐性 *Brucella melitensis* 菌血症を呈した中国人女性の 1 例. 第 694 回日本内科学会関東地方会、東京、2024 年 3 月

36) 石嶋 慧多, Thanmaporn Phichitraslip, Nattakarn Naimon, Preeyaporn Ploypichai, Benyapa Kriebkajon, Torntun Chinarak, Jirasin Sridaphan, Anamika Kritiyakan, Noppadol Prasertsincharoen, Sathaporn Jittapalapong, Kanate Tangcham, Worawut Rerkamnuaychoke, 黒田 雄大, 平良 雅克, 立本 完吾, 朴 ウンシル, Milagros Virhuez Mendoza, 井上 雄介, 原田 倫子, 山本 つかさ, 西野 綾乃, 松鵜 彩, 前田 健 タイの犬で初めて確認された重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染 2023-04-16 第 75 回日本衛生動物学会 国立国際医療研究センター、東京都、新宿区

37) 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「渡り鳥による Yezo ウイルス保有マダニの運搬」第 75 回日本衛生動物学会、国立感染症研究所・国立国際医療研究センター、2023 年 4 月 14 日～16 日

38) 松鵜 彩、土井 寛大、石嶋 慧多、立本 完吾、越田 雄史、吉田 彩子、木滑 黄平、岩下 明生、羽山 伸一、前田 健「対馬の動物における SFTS 浸潤状況についての調査」第 75 回日本衛生動物学会、2023 年 4 月 15-16 日

39) 井上 雄介、小林 大介、田島 茂、松田 麻未、石嶋 慧多、黒田 雄大、立本 完吾、 Milagros Virhuez Mendoza、原田 倫子、西野 綾乃、山本 つかさ、東 英生、 瀬戸 順次、下田 宙、林 昌宏、鈴木 亮介、伊澤 晴彦、葛西 真治、海老原 秀喜、前田 健「Yokose ウイルスのコウモリ以外の動物への感染」第 29 回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会、宮城県仙台市,仙

台国際センター、2023 年 9 月 25 日

40) 松鵜 彩、井上雄介、井上 智、前田 健「LN34 pan-lyssavirus real-time RT-PCR 法による 18 種類のリッサウイルス遺伝子の検出感度検証とその改良」第41回日本獣医師会獣医学術学会年次大会、2023 年 12 月 1～3 日、神戸

41) 黒田 雄大、渡部 桂、山本 つかさ、朴 ウンシル、鈴木 大毅、黒田 誠、石原 玄基、堀江 亮、河本 光祐、前田 健 「COVID-19 患者からペットへの高率な SARS-CoV-2 感染」第 41 回日本獣医師会獣医学術学会年次大会、兵庫、2023 年 12 月 1 日～3 日

42) 鍬田 龍星、杉山 弘樹、鳥井 駿、Supriyono、Tran Ngo Thuy Bao、黒田 雄大、立本 完吾、Virhuez Mendoza Milagros、南 昌平、米満 研三、石嶋 慧多、寺田 豊、伊澤 晴彦、森川 茂、吉川 泰弘、下田 宙、前田 健「本邦シロハシイエカから分離されたネジェウイルス様ウイルスの性状解析」第 75 回日本衛生動物学会大会、東京、2023 年 4 月 15 日-16 日

43) 石嶋 慧多、宇田 晶彦、前田 健 「エムポックス(サル痘)とサルが関与する人獣共通感染症 B ウイルス感染症の分子疫学および診断法」 第 166 回日本獣医学会学術集会、東京及び Web、2023 年 9 月 5 日～8 日

44) Lijia Zhu, Akihiko Uda, Hsi-Hua Chi, Soohyung Chung, James Kenn Chambers, Kazuyuki Uchida, Chen Wang, Shigeru Kyuwa, Ken Maeda, Yoichiro Iwakura, Shigeru Kakuta. Novel Roles of Interleukin-1 Receptor Antagonist in T helper 2- Related Molecules in Mice After SARS-CoV-2 Mild Infection. JSICR/MMCB 2023 Joint Symposium、和歌山、2023 年 5 月 25 日～26 日

3.セミナー・講演等

1) 前田 健「動物由来感染症対策の立場からの期待！」One Health リサーチセンター開所記念市民公開講座 2024 年 2 月 17 日

2) 前田 健「ダニ媒介人獣共通感染症」第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 教育講演 2024 年 2 月 9 日(金) 16:20-16:50 パシフィコ横浜ノース

3) 前田 健「重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の現状等」令和 5 年度神奈川県衛生獣医師会研修会，令和 6 年 1 月 20 日（土）14 時 00 分～16 時 30 分，藤沢市民会館 第 2 会議室

4) 前田 健「SFTS の東京での X デーに備える！」第 1 回フロンティアワンヘルスネクサスセミナー農工大・東京都獣医師会共同主催「獣医療従事者が知っておくべき SFTS」2023 年 12 月 12 日午後 7 時 30 分～9 時 30 分 WEB

5) 前田 健「One Health アプローチ：動物から学ぶ新興感染症」第 2 回ワンヘルスネットワークフォーラムセミナー「感染症の新たな課題 ～インフルエンザ、新型コロナ、ワンヘルス、そしてリスクコミュニケーション」2023 年 12 月 2 日（土）9:30-11:30 赤坂インターシティコンファレンス

6) 前田 健「獣医の誇り！微生物学の病原体研究を通じて」山口大学農学部・獣医学部同窓会東京支部講演会 令和 5 年 11 月 25 日（土）14：00-16:00 ホテルグランドヒル市ヶ谷

7) Ken Maeda “Oz virus human infection” KDCA-KSZ One Health Forum and Autumn Conference, November 23-24, 2023 in Komodo Hotel in Gyeongju, Korea

8) 前田 健「動物由来感染症;ワンヘルスアプローチの重要性」令和 5 年度地方保健総合推進事業 地方衛生研究所東海・北陸ブロック地域リファレンスセンター連絡会議 2023 年 11 月 21 日 13：30－16:00WEB

9) 前田 健「エキゾチックアニマルの感染症のまとめ」第 44 回動物臨床医学会年次大会ベーシックセミナー 大阪国際会議場 2023 年 11 月 18 日（土）14:00 － 15:30

10) 前田 健「国内発生から 10 年：明らかになったこと」第 44 回動物臨床医学会年次大会パネルディスカッション「犬猫の SFTS に立ち向かうための最新情報」場所：大阪国際会議場（グランキューブ大阪）日時：令和 5 年 11 月 18 日（土）16:45－19:00

11) 前田 健「SFTS 等の最新の動物由来感染症の発生状況について」令和5年度動物由来感染症対策技術研修会について令和5年 11 月9日 WEB 配信

12) 前田 健「ポストコロナのズーノーシス対策：One Health アプローチ」第 23 回 人と動物の共通感染症研究会学術集会 教育講演 2023 年 10 月 28 日（土）13:30 ～ 14:10 東京大学農学部 1 号館 8 番講義室

13) 前田 健「重症熱性血小板減少症候群（SFTS)の現状と診断の留意点」令和 5 年度感染症医療従事者研修会 相模原協同病院 2 階多目的ホール令和 5 年 10 月 23 日（月）19：30－21：00

14) 前田 健「One Health アプローチ―動物由来感染症を知る―」第 26 回アルボースセミナー 2023 年 10 月 19 日(木)15:30～17:00 (オンラインセミナー)
15) 前田 健「SFTS 等の最新の動物由来感染症の発生状況について」令和5年度動物由来感染症対策技術研修会 HP 掲載+YouTube 動画配信
16) 前田 健「近年話題のマダニ媒介感染症－SFTS、エゾウイルス感染症、オズウイルス感染症等－」令和 5 年度「地域保健総合推進事業」全国疫学情報ネットワーク構築会議プログラム令和 5 年 9 月 25 日から 10 月 31 日配信
17) 前田 健「SFTS の自然宿主の探索」宮崎県医師獣医師連携セミナー 宮崎県医師会会館令和 5 年 9 月 1 日
18) 前田 健「One Health: SFTS・Mpox など」日本ペストコントロール協会 感染症対策講習会 2023 年 WEB 配信
19) 前田 健「SFTS(重症熱性血小板減少症候群)の脅威とその対策」日本小動物獣医師会オンラインセミナー令和 5 年 8 月 2 日(水)20:00-
20) 前田 健「エキゾチックアニマルにおける動物由来感染症」日本獣医エキゾチック動物学会 2023 年夏季セミナー in 大阪ブリーゼプラザ 2023 年 7 月 30 日(日)14:00-14:30
21) 前田 健「茨城県にて死亡者から検出されたオズウイルスについて」第 4 回愛媛ワンヘルス研究会、2023 年 7 月 1 日(土) 14 時～17 時 15 分、松山市三番町 4 丁目 5－3 愛媛県医師会館 5 階ホール
22) 前田 健「One Health の実践」2023 年度 短期研修 食肉衛生検査研修 2023 年 6 月 22 日 15:10-17:10 国立保健科学院
23) 前田 健「マダニが媒介する SFTS について」感染症にかかわる特別講習会、神奈川県ペストコントロール協会、令和 5 年 6 月 13 日(火)14:20-15:20(5 分の質疑応答含む)
24) 平良 雅克 「千葉県で確認された SFTS」第 56 回ペストコントロールフォーラム、令和 6 年 2 月 8 日 16:10～16:40
25) 松鵜 彩「動物由来感染症の最新の知見について」滋賀県動物由来感染症対策研修会、2023 年 11 月 17 日
26) Park C-H., Grace B.A., Inoue S. Online training network system for histopathological diagnosis of rabies using digital pathology (High-resolution image). The project for the establishment of the One Health prevention and treatment network model for the elimination of rabies in the Philippines 3rd scientific meeting. JICA-AMED/Oita university/ JAPOHR/ RITM/ DA-BAI. June 21st, 2023. The Bayleaf Hotel, Manila, Philippines.
27) 井上 智. 狂犬病というズーノーシス:病態とバイオセーフティ. 第 22 回さいたま市狂犬病予防協会定期総会・講演. 2023 年 7 月 5 日. さいたま市狂犬病予防協会. 大宮ソニックシティ, さいたま市, 埼玉県
28) 井上 智. 狂犬病のバイオセーフティとワクチン. 第 11 回バイオセーフティシンポジウム. 2023 年 9 月 7 日. 日本バイオセーフティ学会. 予防衛生協会. つくば, 茨城県
29) 井上 智. 清浄国における狂犬病の検査.令和 5 年度狂犬病ブロック技術研修会(東北ブロック). 2023 年 12 月 18 日-20 日. 主催:厚生労働省健康局結核感染症課. 国立感染症研究所村山庁舎(6 号棟講義室・実験室, 2 号棟動物舎解剖室), 武蔵村山市, 東京都.
30) 井上 智. 狂犬病の発生を想定した現場対応を準備について(獣医師からのワンヘルスアプローチ). 令和 5 年度狂犬病予防注射指定獣医師事業推進会議. 2024 年 1月 28 日. 宮崎県獣医師会. TKP ガーデンシティ PREMIUM 仙台西口, 仙台市, 宮城県
31) 井上 智. 狂犬病とは:疑い事例への対応. 第 11 回九州・沖縄地区狂犬病診断研修会. 2024 年 1 月 31 日-2 月 2 日. 主催:宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター・宮崎県福祉保健衛生管理課・厚生労働省健康局結核感染症課. 宮崎大学木花キャンパス(附属図書館 3 階)・同清武キャンパス(医学部第 4 実習室), 宮崎市, 宮崎県.
32) 井上 智. 獣医公衆衛生の視点から見た小動物歯科の魅力:医・歯・薬・看護とのワンヘルスアプローチ. 第 32 回日本小動物歯科研究会(症例検討会・総会). 2024 年 3 月 24 日. 日本所動物歯科研究会. 品川フロントビル, 港区, 東京都
33) 奥谷 晶子 「バイオテロと炭疽菌」 令和 6 年 2 月 14 日 希少感染症診断技術研修会
34) 宇田 晶彦「野兎病」 令和 6 年 2 月 14 日 希少感染症診断技術研修会
35) 鈴木 道雄「ブルセラ」 令和 6 年 2 月 14 日 希少感染症診断技術研修会
36) 奥谷 晶子 「細菌性生物剤に関する基礎知識 炭疽菌

を中心に」 令和5年 4 月 17 日　警察大学校 NBRC テ
ロ専修講義

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)、再任用職員 3 名(深澤秀輔、前山順一、花田賢太郎)、非常勤職員 1 名(福山まり)からなり、放射性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 2 名(藤田賢太郎、湯浅磨里)、再任用職員 4 名(木所稔(ウイルス第三部と併任)、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)、内藤誠之郎、佐々木裕子)、非常勤職員 4 名(内田孝子、富樫祐子(総務部所属)、中川尚志、森田優)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 5 年 9 月 12 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、令和 5 年 11 月 14 日に実地調査が実施された。また、国立感染症研究所は、治療薬･ワクチン開発研究センターが試験担当となっているエンドトキシン試験法を対象試験法として、JIS Q 17025:2018(ISO/IEC 17025:2017)の基準に適合していることが認定された(令和 5 年 9 月 19 日)。

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 2 名(加納和彦、上田善文)、再任用職員 1 名(石川淳(真菌部と併任))、非常勤職員 4 名

（髙橋信彦、氏原正敏、新井万柚子、上石浩一）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、総務部所属の金井英統（11 月まで）と、研究企画調整センター所属の吉田憲弘も、研究情報運営委員会の事務局を支援して、主に Microsoft 365 の管理運営に携わった。

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。さらに、感染症危機管理研究センターの主導で実施している公式 Web サイトのリニューアルでは、仕様策定において、技術的な面で協力した。

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ている。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更なる拡充や技術内容の変更に伴う改訂を行った。そして、所外利用におけるセキュリティ強化を目指して、前年度の概念実証の結果に立脚して、Microsoft Intune を全所に導入した。

国立国際医療研究センター（NCGM）との組織統合では、情報関係ワーキンググループの情報基盤タスクフォースの感染研側のエージェントとして、NCGM 側と意見交換や調整を行いながら、インターネットへの出口の一本化や事務系ネットワークの統合のためのプラン策定や必要な費用の予算獲得を行った。

最後に人事面では、上田善文が第三室主任研究官として令和 5 年 4 月に着任した。ネットワーク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. 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いる。一昨年、Ku70 の核移行シグナル中のリジン残基のアセチル化が Ku70 の核移行を制御している可能性を、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示した。Ku70 にはアセチル化以外にもリン酸化等多くの翻訳後修飾(PTM)を受ける部位が存在することが知られており、Ku70 の多機能性は PTM によって制御されている可能性が示唆されている。昨年度はこれらの PTM が Ku70 に直接結合する DNA やタンパク質と Ku70 との相互作用に与える影響について解析を行った。[藤本浩文、石井孝司;小池学(量研機構)]

また昨年に引き続き、一昨年確立した生体分子間の結合力を比較的高い精度で推定する計算化学的手法を利用して、同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。

カロテノイドの体内輸送に関与することをこれまで遺伝学的に示してきたタンパク質5つについて構造の解析を行った。細胞外のリポタンパク質から水酸基を二つ含むルテインのみを取り込むスカベンジャータンパク質SCRB4の細胞外領域の表面と、水酸基を一つも含まないβカロテンのみを取り込むスカベンジャータンパク質SCRB15の細胞外領域の表面の間には、静電ポテンシャルに明確に大きな違いがあることが分かった。また、細胞外へのカロテノイドの搬出に関わるステロール感受性ドメインを持つタンパク質は、先天性脂質異常症ニーマン･ピック病C型の原因遺伝子産物の一つNPC1ではなく、Patchedと呼ばれる初期発生や癌への影響で知られる遺伝子の産物に構造が類似していることが分かった。Patchedのものとは形状が異なるものの、カロテノイドを含みうる空間がタンパク質の内部に予想された。[作道隆；糸川健太郎(病原体ゲノム解析研究センター)；伴野豊(九州大学)、桑崎誠剛、生川潤子、山本公子、飯塚哲也、瀬筒秀樹(農研機構)]

Ⅲ. 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、大腸菌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、阻害剤の評価系への応用を図った。大腸菌には真核生物キナーゼとは相同性のない、Etk および Wzc の 2 種類のチロシンキナーゼが存在する。4 量体蛍光タンパクタグを付加し、293T 細胞に発現させると、Etk は単独で凝集し蛍光輝点を形成したため、Fluoppi には不適と判断した。Wzc は細胞内に均一に分布したので、多量体形成タグを付加したヒト SH2 ドメインタンパクと共発現させて輝点が形成されるか調べた。20 種類以上の SH2 ドメインを試した結果、SRCSH2 に 3 箇所変異を入れた"superbinder"と共発現させると蛍光の分布は変化し、輝点が形成された。キナーゼ活性のない変異体では輝点は形成されず、蛍光輝点は Wzc のチロシンリン酸化レベルを反映していると考えられた。[深澤秀輔、福山まり、石井孝司]

Ⅳ. CERT機能の制御機序とその破綻に関する研究

1. 先天性神経発達不全の原因となるドミナント遺伝性 *CERT1* 変異の解析

セラミド転送タンパク質 CERT は小胞体で合成されたセラミドを遠位ゴルジ体領域(distal Golgi region)へとオルガネラ接触部位を介して効率よく運ぶ。いくつかの病原体は CERT 機能をハイジャックすることで宿主細胞の合成したセラミドを利用して増殖する。我々は、CERT 内の特定領域のリン酸化によって CERT 機能が抑制制御されることを以前見出していた。そして、CERT をコードする遺伝子 *CERT1* 上のいくつかのミスセンス変異がドミナント遺伝性神経発達不全(neurodevelopmental disorder: NDD)の原因変異となることが最近分かってきた。この度、日欧米の研究者が参画した国際共同研究を通じて、先天性 NDD に連関する変異体 CERT に共通してみられるいくつかの生化学的および細胞生物学的特徴を明らかにし

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)]

2. 恒常活性型 CERT が分布する細胞内構造の解析

先天性 NDD に連関する変異を持つ CERT には、抑制性リン酸化の不全によって恒常的に活性化し、また、正常型 CERT には見られない斑点様の細胞内分布をするという共通した特徴を示す。この斑点様分布という特徴は、*CERT1* 変異の病原性の有無を予備的に判別する非臨床診断に応用できると我々は提唱しているが、かような異常分布を示す機序は不明のままである。恒常活性型 CERT が斑点様分布するには、CERT 自体の小胞体膜タンパク質 VAP 結合活性とホスファチジルイノシトール4一リン酸(PI4P)結合活性の両方が必要であることが分かっており、斑点構造は小胞体—遠位ゴルジ体膜接触部位である可能性もあった。この度、遠位ゴルジ体に主に局在するスフィンゴミエリン合成酵素(SMS1)は恒常活性型 CERT 発現細胞でも斑点様分布をしないこと、恒常活性型 CERT の斑点様分布は SMS1 欠損細胞でも起きることを見出した。遠位ゴルジ体と直接関係しない機序を今後検証していく予定である。[湯浅磨里、水池彩、石井孝司、花田賢太郎]

3. CERT を小胞体一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、VAP 結合および PI4P 結合を介して小胞体一ゴルジ体膜接触部位で機能する。CERT を小胞体一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、遠位ゴルジ体に局在化することを昨年度までに示していた。この度、C10orf76一PI4KB 軸依存的な PI4P 合成が CERT の小胞体一遠位ゴルジ体接触部位へのリクルートに重要であることを示し、C10orf76 をその機能から DGARM(distal Golgi armadillo repeat protein)と呼ぶことを提案した。また、DGARM の局在制御に関わる可能性のある分子内領域を見出した。[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. ウイルス感染細胞のアポダイズド位相差顕微鏡解析

日本脳炎ウイルス感染させた Vero 細胞を高解像アポダイズド位相差顕微鏡システムにて経時的に観察し、ウイルス複製場と目されている convoluted membrane の形成を観察し、さらに、従来見逃されていた宿主細胞核内の構造変化を見出した。[花田賢太郎;中村優子、齊藤恭子、島﨑健太朗、深澤征義(細胞化学部);加藤薫(産総研)]

2. アポダイズド位相差像におけるオルガネラの同定

蛍光性オルガネラマーカーを発現した Vero 細胞を高解像アポダイズド位相差顕微鏡システムを用いてライブ観察し、ミトコンドリア、エンドソーム、リソソーム、および油滴は、それらの特徴的な形態をやコントラストにより、無染色・非侵襲条件で得たアポダイズド位相差像のみからほぼ判別できることを見出した。さらに、細胞内構造が比較的疎である周辺領域では網目構造の小胞体も無染色で観察可能であることを示した。[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)]

3. 位相差顕微鏡画像の人工知能(AI)解析

高解像アポダイズド位相差顕微鏡画像およびそれらとほぼ同時に撮影したオルガネラマーカー蛍光顕微鏡画像を教師画像とし、位相差顕微鏡画像から特定のオルガネラを機械学習によって抽出(segmentation)することを試みた。そして、深層学習ステップを含む公開プログラムを活用することでミトコンドリアのイメージを位相差像から自動抽出することに予備的に成功した。[花田賢太郎;島﨑健太朗、中村優子、齊藤恭子、深澤征義(細胞化学部);加藤薫(産総研)]

4. 二光子蛍光顕微鏡を用いたイメージング基盤

病原体感染事象をライブ観察することは感染症を理解を大きく深める。そこで、一細胞レベルの分解能で臓器のライブイメージングが可能な二光子蛍光顕微鏡システムを当研究所の動物実験管理区に設置した。そして、緑色蛍光タンパク質を全身に発現したマウスの肝臓を始めとした様々な臓器を本システム下でリアルタイム観察し、動画取得できることを確認した。[上田善文、石井孝司]

Ⅵ. 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5年9月末まで）の実績等に基づきリスク評価を実施し、試験頻度を減じることが可能な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、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、内藤誠之郎、佐々木裕子、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、第二段階審査での指摘事項に対する是正処置を完了し、令和5年9月19日にJIS Q 17025:2018（ISO/IEC 17025:2017）の基準に適合していることが認定された。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、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、内藤誠之郎、佐々木裕子；高橋宜聖、森山彩野、上滝隆太郎、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. チクングニアウイルス及びジカウイルス核酸増幅検査用国内参照品の制定に対する統計解析支援

感染研を含む計4施設が参加したチクングニアウイルス及びジカウイルス核酸増幅検査用国内参照品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、チクングニアウイルス核酸増幅検査用国際標準品（First WHO International Standard for Chikungunya virus RNA）及びジカウイルス核酸増幅検査用国際標準品（First WHO International Standard for Zika virus RNA）に対する相対評価により国際単位の算出を行った。［落合雅樹；野島清子、関洋平、今井恵子、石井美枝子、水上拓郎（次世代生物学的製剤研究センター）］

4. エムポックスウイルス核酸増幅検査用国内参照品の制定に対する統計解析支援

感染研を含む計7施設が参加したエムポックスウイルス核酸増幅検査用国内参照品を制定するための共同測定が行われ、結果データの解析を支援した。共同測定データに基づき、国内単位の算出を行った。［落合雅樹；野島清子、櫻木小百合、今井恵子、石井美枝子、関洋平、水上拓郎（次世代生物学的製剤研究センター）］

5. 鳥居株に含まれる髄膜炎起因バリアント(AMV)を特異的に検出するReal-time PCR法の確立

おたふくかぜワクチン鳥居株のワクチン液中に含まれる無菌性髄膜炎の原因となるバリアントクローン(AMV)の含有量を特異的、かつ正確に測定するために、Cycleave PCR法を用いたAMV特異的定量法を確立した。AMV特異的変異部位3ヶ所(NP_{amv}, F_{amv}, HN_{amv})と鳥居株コンセンサス配列(Tori)の2ヶ所(NP_{ori}, L_{ori})を標的としてプライマー・プローブセットをデザインし、それぞれについて、階段希釈したAMV型cDNAプラスミドとTori型cDNAプラスミドを鋳型としてCycleave PCR法を行い、特異性と検出感度を検証した。その結果、AMV特異的プローブとして2種類(F_{amv}, HN_{amv})、鳥居株コンセンサス配列特異的プローブとして1種類(NP_{ori})が特異的な反応を示し、いずれも数コピーまでcDNAを検出可能であった。次にAMV特異的プローブF_{amv}を用いて2つの改良型ワクチン株TmjおよびTmix中のAMVの検出を試みたところ、いずれの株においてもAMVは検出限界以下であった。また、現行鳥居株ワクチン(Lot G513)中のAMV含有率をHN_{amv}およびNP_{ori}を用いてCycleave PCR法で測定したところ13.8%を示し、従来のNGSによる測定結果に近い結果が得られた。これらの結果から、Cycleave PCR法は特異性、定量性に優れており、AMV含有率がワクチンの安全性に直結することが明らかであることから、ムンプスワクチンにおけるマーカー試験の代替法として有望であることが示された。更には、ワクチンの副反応発現に関連する遺伝子変異が明らかな他のワクチンに対する品質管理にも応用が可能であることが示唆された。[木所稔、加藤文博(ウイルス第三部)]

6. 生物学的製剤基準のあり方に関する研究

今後の生物基のあり方の検討に資することを目的として、国内外の薬局方やガイドライン等に記載されている内容の調査を行った。その結果、日本においては、欧米等において示されている生物学的製剤の製造、品質管理に関する指針のうち、特に生物学的試験法のデザインや結果の解析に関する指針、ワクチン、抗毒素製剤、血漿分画製剤の製造、品質管理に関する一般的、包括的な指針が十分に提供されていないと考えられた。米国薬局方や欧州薬局方には、日本薬局方と同様に、医薬品の品質を確保するための必須要件ではないものの、製造及び品質管理を行うにあたって推奨される事項や留意すべき事項等を示した指針がgeneral chapter(日本薬局方では参考情報)に収載されていた。日本においても、今後、生物基の内容を補足するものとしてそのような指針を作成して、生物基に付随する参考情報という形で整理、公表することにより、生物基を従来の単なる要件、規格を集めたもの(規格基準集)という位置づけから、生物学的製剤の開発、製造管理、品質管理をより効果的、効率的に行うための標準文書という位置づけに引き上げることが望ましいと考えられた。欧州においては、欧州薬局方のmonographやgeneral chapterを作成、利用する際の手引が作成されていた。日本においても、日本薬局方については、原案の作成方針や記載方法等に関する指針が、日本薬局方原案作成要領に示されているが、生物基における各条間の統一性、海外薬局方との調和を図るとともに、生物基の作成、改正プロセスの透明性を高め、利用者による生物基に対する理解を深めるために、生物基作成のための指針／手引を作成することが望ましいと考えられた。[石井孝司、藤田賢太郎、落合雅樹、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、内藤誠之郎、佐々木裕子]

VII. 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10,2517回の利用があり、前年度より14%増加した。[石川淳]

VIII. 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

1. 副反応例由来ワクチン株の検出とゲノム解析

国産おたふくかぜワクチンによる副反応発生頻度を正確に評価するため、AMEDの研究班において全国調査が行われた。その中でワクチンに起因すると疑われた無菌性髄膜炎症例3例について、ウイルス学的な検索とゲノム解析を行った。3例中2例からウイルスゲノムが検出され、ウイルスも分離された。分離ウイルスからRNAを抽出し、次世代シーケンサによる全ゲノム解析を行った。その結果、1例は鳥居株、もう1例は星野株であった。鳥居株のゲノ

ム配列は副反応例に特異的な変異部位を全て保持しておりいわゆるAMV型の配列であった。一方、星野株由来の分離株の配列は星野株のコンセンサス配列と完全に一致していたことから、星野株における無菌性髄膜炎の発症機序は鳥居株とは異なることが示唆された。[木所稔、新井智(感染症疫学センター)]

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、安藤逸人(総務部)]

従事者数

1. 戸山　57名

2. 村山　9名(戸山重複登録者を含まず)

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	19	
継続者	104	
合　計	123	

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	8	
村山TBS、警備室 等	12	
合　計	20	

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)、安藤逸人(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	1400.274	37.000	33.800
^{14}C	115.120	12.576	22.050
^{32}P	0.000	9.250	0.000

保管量下限数量比合計 104.5

2. 村山

(単位 MBq)

核種	前年度繰越量	入庫量	使用量
^{14}C	18.130	0.000	9.879

保管量下限数量比合計 0.8

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5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8件、修正14件、改訂79件、廃止23件、有効SOP数568通。検査SOP:新規作成1件、修正0件、改訂1件、廃止0件、有効SOP数60通。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、湯浅磨里、内田孝子、森田優;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、佐々木裕子、内田孝子、森田優、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。[落合雅樹、藤田賢太郎、湯浅磨里、木所稔、内藤誠之郎、佐々木裕子、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5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53通であった。[落合雅樹、藤田賢太郎、湯浅磨里、木所稔、内藤誠之郎、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。[湯浅磨里、内藤誠之郎、藤田賢太郎、落合雅樹、内田孝子、石井孝司;草柳秀雄(総務部)]

3. 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」(2件)を確認し、コメントを提出した。[石井孝司、落合雅樹、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、内藤誠之郎、佐々木裕子、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」(15件)、「逸脱処理完了報告書」(15件)を確認し、コメントを提出した。[石井孝司、落合雅樹、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、内藤誠之郎、佐々木裕子、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5年9月12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、藤田賢太郎、板村繁之、木所稔、湯浅磨里、内藤誠之郎、佐々木裕子、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5年11月14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5年11月29日付でOMCLとして(継続)認定を受けた。[石井孝司、落合雅樹、藤田賢太郎、板村繁之、木所稔、湯浅磨里、内藤誠之郎、佐々木裕子;草柳秀雄、内藤万佐子(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、湯浅磨里、内藤誠之郎、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において講師を務めた。また、研修の参加者名簿の整備、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の事務局としての業務を実施した。[内田孝子、内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎;永田典代(感染病理部);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22版案を作成するのに協力し、令和5年8月21日に一部改正された。[落合雅樹、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、内藤誠之郎、佐々木裕子、石井孝司]

2)第二階層文書の整備

検定検査品質保証委員会が「検定・検査業務に係るマネジメントレビュー実施手順書」第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9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、「ワクチン類のSLP様式作成指針」第6版案、「生物学的製剤の試験法バリデーション指針」第4版案及び「検定・検査に使用する機器等の適格性確認に関する指針」第3版案を作成するのに協力し、各文書は一部改正された。[落合雅樹、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、内藤誠之郎、佐々木裕子、石井孝司]

12. 村山庁舎10号棟標準品保管室管理業務

令和5年3月31日をもって標準品保管室のBSL2実験室の指定が解除され、BSL2実験室としての管理業務は不要となった。温度監視等の管理業務については各部・センターで個別に実施し、必要に応じて標準品保管室を利用している各部・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調整等を図ることとなった(令和5年6月30日検定検査業務委員会にて報告)。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子；富樫祐子(総務部)、石井孝司]

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、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、内藤誠之郎、佐々木裕子、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・運用支援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、内藤誠之郎、湯浅磨里、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)］

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12回Meeting of the Western Pacific Regional Alliance of NRAs for Medical Products: Focus on Regulatory Preparedness during Public Health Emergencies(令和5年8月、Web)［石井孝司;脇田隆字(所長)］

2. Global Bio Conference 2023韓国医薬品食品安全庁主催(令和5年8月-9月、韓国、ソウル)［石井孝司］

3. 第8回Asean NCLワークショップ韓国医薬品食品安全庁主催(令和5年8月、Web)［落合雅樹;水上拓郎(次世代生物学的製剤研究センター)］

4. 第78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10月、Web)［石井孝司、落合雅樹;高橋宜聖(治療薬・ワクチン開発研究センター)］

5. 第5回WHO生物学的製剤の国立試験検査機関ネットワークミーティング(WHO-NNB;令和5年12月、Web)［佐々木裕子、石井孝司;岩城正昭(安全実験管理部)］

6. 第79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6年3月、Web)［石井孝司、落合雅樹;高橋宜聖(治療薬・ワクチン開発研究センター)、水上拓郎(次世代生物学的製剤研究センター)］

Ⅱ. 研修等

1. 共同研究打合せ(韓国NIFDS4名;令和5年12月20日～21日)［石井孝司、落合雅樹、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、内藤誠之郎、佐々木裕子;林昌宏、伊藤睦代(ウイルス第一部);見理剛他(細菌第二部)、水上拓郎他(次世代生物学的製剤研究センター)］

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 5 年度の登録件数は、ユーザ登録 333 件、ホスト登録 1,264 件、その他の登録処理 1,474 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-learning 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5年5月30日	88
2	令和5年7月27日	21
3	令和5年9月27日	16
4	令和5年11月24日	10
5	令和6年1月25日	12
6	令和6年3月25日	21
	合 計	168

II. 今年度の活動内容

令和 5 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、上田善文、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. 令和 4 年度からの所内全体での本格的な導入を行った Microsoft 365 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 を全所に導入した。さらに感染研に特化したマニュアル類等の拡充と保守を行った。（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. 前年度に実施された 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の結果に対応して、指摘事項への対応を行った。
4. 感染症危機管理センターの主導で実施している公式 Web ページリニューアルにおいて、技術的な面での支援を行った。

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. 初めて特定放射性同位元素防護管理者に選任されて1年以内、以降3年に1度の受講が義務づけられている特定放射性同位元素防護管理者のための定期講習（令和5年10月25日）を受講した。［石井孝司、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5年12月11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、水池彩、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）、安藤逸人（総務部）］

3. 戸山庁舎の安全連絡協議会（（第61回令和5年9月13日、第62回令和6年3月13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、水池彩、深澤秀輔、前山順一；安藤逸人（総務部）］

4. 村山庁舎施設運営連絡協議会（ウイルス第三部と併任）（第27回令和5年11月8日、第28回令和6年3月27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. 昨年度戸山庁舎から移転した国立健康･栄養研究所にかかる記述を省く、RI規制法の改正に合わせた文言の加筆、RI管理業務の合理化と省力化のため、戸山研究庁舎、村山庁舎の放射線障害予防規程、特定放射性同位元素防護規程、および各規程の下部規則の改訂を2023年10月1日に行った。[石井孝司、藤本浩文、作道隆、水池彩、深澤秀輔、前山順一；柊元巌(病原体ゲノム解析研究センター)、安藤逸人(総務部)]

6. 戸山庁舎、村山庁舎の入退館システムの更新に伴い、入退室管理クライアントの入替え、HFCモニタ･RI管理端末との連動作業が行われた。[石井孝司、藤本浩文、作道隆、水池彩、深澤秀輔、前山順一；柊元巌(病原体ゲノム解析研究センター)、高橋雅志、齋藤尚(総務部)]

7. 村山庁舎において特定放射性同位元素防護訓練を実施した。[石井孝司、藤本浩文、作道隆、水池彩、前山順一；齋藤尚、田中豊(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:1 機関、国内:0 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。[作道隆、水池彩、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) Someya, K., Okemoto-Nakamura, Y., Kurata, T., Saito, N., Itamochi, M., Otsuki, N., Hanada, K., and Takeda, M. Establishment of Measles virus receptor-expressing Vero cells lacking functional poliovirus receptors. Microbiology and Immunology, 67, 166-170 (2023) doi: 10.1111/1348-0421.13047

2) Goto, A., and Hanada, K. Protocols for casein kinase 1γ3 CSNK1G3 gene knockout and recombinant gene expression in cultured mammalian cells. STAR Protocols, 4, Article 102251 (2023) Open access: https://doi.org/10.1016/j.xpro.2023.102251

3) Gehin, C., Lone, M. A., Lee, W., Capolupo, L., Ho, S., Adeyemi, A., Gerkes, E. H., Stegmann, A. P. A., López-Martín, E., Bermejo-Sánchez, E., Martínez-Delgado, B., Zweier, C., Kraus, C., Popp, B., Strehlow, V., Gräfe, D., Knerr, I., Jones, E., Zamuner, S., Abriata, L. A., Kunnathully, V., Moeller, B. E., Vocat, A., Rommelaere, S., Bocquete, J.-P., Ruchti, E., Limoni, G., Van Campenhoudt, M., Bourgeat, S., Henklein, P., Gilissen, C., van Bon, B. W., Pfundt, R., Willemsen, M., Schieving, J., Leonardi, E., Soli, F., Murgia, A., Guo, H., Zhang, Q., Xia, K., Fagerberg, C. R., Beier, C. P., Larsen, M. J., Valenzuela, I., Fernández-Álvarez, P., Xiong, S., Śmigiel, R., López-González, V., Armengol, L., Morleo, M., Selicorni, A., Torella, A., Blyth, M., Cooper, N., Wilson, V., Oegema, R., Herenger, Y., Garde, A., Bruel, A.-L., Tran Mau-Them, F., Maddocks, A. B. R., Bain, J. M., Bhat, M. A., Costain, G., Kannu, P., Marwaha, A., Champaigne, N. L., Friez, M. J., Richardson, E. B., Gowda, V. K., Srinivasan, V. M., Gupta, Y., Lim, T. Y., Sanna-Cherchi, S., Lemaitre, B., Yamaji, T., Hanada, K., Burke, J. E., Jaksic, A. M., McCabe, B. D., De Los Rios, P., Hornemann, T., D'Angelo, G., and Gennarino, V. A. CERT mutations perturb human development by disrupting sphingolipid homeostasis. Journal of Clinical Investigation, 133, e165019 (2023) (Gehin C., Lone M. A., and Lee W. are co-first authors) Open access :https://rupress.org/jcb/article/222/7/e202111069/214116

4) Mizuike, A., Sakai, S., Katoh, K., Yamaji, T., Hanada, K. The C10orf76-PI4KB axis orchestrates CERT-mediated ceramide trafficking to the distal Golgi. Journal of Cell Biology, 222, e202111069 (2023) Open access: https://rupress.org/jcb/article/222/7/e202111069/214116

5) Ueda Y., Matsushita S., Suzuki M., Ozawa T. Protocol for screening cellular outputs activated by optogenetically controlled temporal PI3K signaling activation patterns. STAR Protoc. 27;4(4):102622 (2023)

6) Eguchi M., Yoshimura H., Ueda Y., Ozawa T. Split Luciferase-Fragment Reconstitution for Unveiling RNA Localization and Dynamics in Live Cells. ACS Sens. 24;8(11):4055-4063 (2023)

7) Mizuike A., and Hanada K. DGARM/C10orf76/ARMH3 for ceramide transfer zone at the endoplasmic reticulum-distal Golgi contacts. Contact 7: 25152564241239443 (2024) Open access: https://doi.org/10.1177/2515256424123944

8) Harada T., Fujimoto H., Fukushi S., Ishii K., Hanaki K., Inactivation of SARS-CoV-2 in Serum Using Physical Methods. Japanese Journal of Infectious Diseases, 77(4):201-204 (2024) 10.7883/yoken.JJID.2023.349

9) Shim SB, Choi CW, Shin JH, Kim JW, Schepelmann S, Jung JH, Chander H, Pujilestari R, Kuramitsu M, Ochiai M, Qi NY, Dimapilis GN, Dung LT, Moon HS, Shin IS. Report on the seventh meeting of national control laboratories for vaccines and biologicals of the WHO Western Pacific and South-East Asia member states. Biologicals. 84:101712 (2023) doi:10.1016/j.biologicals.2023.101712

10) Choi CW, Choi Y, Maryuningsih YS, Wibisono B, Kim JW, Ramondrana D, Mizukami T, Ochiai M, Samat AA, Mangorangca C, Thi DL, Van HP, Shim SB, Seong SK, Shin IS. Report for the Eighth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2023: Self-sufficiency strategy of plasma-derived medicinal products and regulatory harmonisation. Biologicals. 85:101754 (2024) doi: 10.1016/j.biologicals.2024.101754

11) Zheng, Y., Morita, N., Takagi, H., Shiozaki-Sato, Y., Ishikawa, J., Shin-ya, K., and Takahashi, S.: Alanyl-tRNA synthetase-like enzyme-catalyzed aminoacylation in nucleoside sulfamate ascamycin biosynthesis. ACS Catal. 14:3533-3542 (2024).

12) 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. doi: 10.1002/jmv.28886.

13) Kasamatsu A, Kanou K, Fukusumi M, Arima Y, Omori S, Nakamura H, Sato T, Serizawa Y, Takeda A, Fujikura H, Ikenoue C, Nishiki S, Fujiya Y, Arashiro T, Takahashi T, Shimada T, Suzuki M, Sunagawa T., Epidemiologic trends and distributions of imported infectious diseases among travelers to Japan before and during the COVID-19 pandemic, 2016 to 2021: a descriptive study. J Epidemiol. 2023 Jun 17. doi: 10.2188/jea.JE20230025.

14) Kanda T., Li T.-C., Takahashi M., Nagashima S., Primadharsini P. P., Kunita S., Sasaki-Tanaka R., Inoue J., Tsuchiya A., Nakamoto S., Abe R., Fujiwara K., Yokosuka O., Suzuki R., Ishii K., Yotsuyanagi H., Okamoto H. and The AMED HAV and HEV Study Group. Recent advances in hepatitis E virus research and the Japanese clinical practice guidelines for hepatitis E virus infection. Hepatology Research in press. doi: 10.1111/hepr.14062

15) Kanda T., Sasaki-Tanaka R., Ishii K., Suzuki R., Inoue J., Tsuchiya A., Nakamoto S., Abe R., Fujiwara K., Yokosuka O., Li T.-C., Kunita S., Yotsuyanagi H., Okamoto H. and The AMED HAV and HEV Study Group. Recent advances in hepatitis A virus research and clinical practice guidelines for hepatitis A virus infection in Japan. Hepatology Research 54: 4-23 (2024) doi: 10.1111/hepr.13983

16) Juniastuti, Utsumi T., Yamani L. N., Dinana Z., Gunawan E., Maharani A. L., Fitria A. L., Wahyuni R. M., Soetjipto, Doan Y. H., Shimizu H., Ishii K., Matsui C., Deng L., Abe T., Katayama K., Lusida M. I. and Shoji I. A household survey of intrafamily norovirus transmission. Journal of Medical Virology 95: e29164 (2023) doi.org/10.1002/jmv.29164

17) 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

18) 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

2. 和文発表

1) 神谷元, 西藤成雄, 中野貴司, 菅秀, 奥山舞, 田中敏博, 中村豊, 森野紗衣子, 高梨さやか, 新井智, 木所稔, 他, 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報告, 日本小児科学会雑誌 128 巻 1 号 92～104(2024)

2) 花田賢太郎:オルガネラ膜接触ゾーンにおける脂質選別輸送システムの動作原理、生化学、95, 279-295 (2023)

3) 作道隆、カイコの遺伝資源を利用したカロテノイドの体内輸送を担う分子の同定. カロテノイドの科学―基礎,研究の新展開, 生理活性―. 高市真一監修. シーエムシー出版. 93-104 (2024)

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会等

1) Hanada, K.: Introductory remarks for the session of Breakthrough Strategies to Study Sphingolipids' Structure and Functions, FEBS special meeting in "Sphingolipid biology: The dawn of a new era", October 8-13, 2023, Funchal, Portugal. (invited, session chair)

2) Komatsuya, K., Sakai, S., Fukasawa, M., Hanada, K., Osada, N., Tanegashima, K., Hara, T., Kikuchi, N., Ogura, K., Hirabayashi, T., and Kasahara, K. SARS-CoV-2 requires interaction of spike proteins with ganglioside GM1 rafts for efficient infection, The 2024 Gordon Research Conference on Glycolipid and Sphingolipid Biology, 2024.2.18-23, Galveston, TX, USA (Poster)

3) Ueda Y. Sphingomyelin localization in the intestinal crypt surface of living mice using two-photon microscopy., Focus on microscopy (FOM) 2024.3.24-27, Genova, Italy (Poster)

4) Ishii K. Replacements for animal testing for biologicals in Japan. Global Bio Conference 2023. Seoul, South Korea, August 30-September 1, 2023

2. 国内学会等

1) 水池彩、酒井祥太、加藤薫、山地俊之、花田賢太郎:C10orf76 ―PI4KB 軸による遠位ゴルジ体への CERT 依存性セラミド輸送の場の構築、第 65 回日本脂質生化学会, 令和 5 年 6 月, 熊本(口頭)

2) 花田賢太郎、水池彩:小胞体ー遠位ゴルジ体間セラミド輸送ゾーンに必要な DGARM/C10orf76、第 16 回セラミド研究会学術集会・第 17 回スフィンゴテラピー研究会合同年会、令和 5 年 11 月、石川(口頭)

3) 小木曽悠里、山澤龍治、松田将也、山地俊之、花田賢太郎、坂本渉、Daniel Canals、Yusuf A. Hannun、伊藤潔、奈邉健、北谷和之:極長鎖セラミドによる細胞死制御、第 16 回セラミド研究会学術集会・第 17 回スフィンゴテラピー研究会合同年会、令和 5 年 11 月、石川(ポスター)

4) 上田善文:日本分析化学会 ホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸(PIP3)を光制御するツールの開発と応用、日本化学会、第 104 春季年会、令和 6 年 3 月、千葉(発表)

5) 水池彩:DGARM/C10orf76/ARMH3 による小胞体ー遠位ゴルジ体間セラミド輸送の場の構築、第 46 回日本分子生物学会、令和 5 年 12 月, 神戸(口頭)

6) 高野智弘、熊谷圭悟、水池彩、齊藤恭子、水上智晴、佐々木永太、足立(中嶋)はるよ、八村敏志、深澤征義、松村隆之、高橋宜聖:副反応評価マウスモデルによる低反応原性 mRNA 脂質ナノ粒子ワクチンのスクリーニング、第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会、令和 5 年 10 月、静岡

7) 加藤文博、網康至、米満研三、須崎百合子、若田愛加、加藤大志、竹田誠、梁明秀、木所稔.ムンプスウイルスワクチン株における神経病原性に関わるウイルス側因子の同定、第 70 回日本ウイルス学会学術集会、令和 5 年 9 月、国内、口頭.

8) 木所稔、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生機構の解明に基づいたワクチンの改良、第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会、令和 5 年 10 月、国内、口頭.

9) 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

10) Abdelhakim, A. I., Futamura, Y., Kito, N., Shibata, A., Masuda, S., Shirasu, K., Osada, H., Ishikawa, J., Takahashi, S.: Expression of SYO_1.56 SARP regulator unveils unprecedented elasnin derivatives with remarkable antibacterial activity. 第 37 回日本放線菌学会大会, 令和 5 年 9 月 7-8 日, 広島.

11) 小原恭子、M.E.H. Kayesh、Bouchra Kitab、本田智子、M.A. Hashem、Myatt M. Ngwe Tun、Kazi Hosssain、Haroon Rasid、

Akhter Rurally, Lipi Akter、高野淳一朗、安井文彦、石井孝司、保富康弘、森田公一、小原道法:抗体依存性感染増強を起こさない組換えデングワクシニアウイルスワクチンの開発、第 70 回日本ウイルス学会、令和 5 年 9 月、仙台

12) 結城明香、塩田智之、松田麻未、Xin Zheng、永田典代、石井孝司、鈴木亮介、村松正道、滝本一広、花木賢一:急性 A 型肝炎が寛解した後も肝臓で長期間持続するウイルス RNA 複製:マウスモデルを用いた解析、第70回日本実験動物学会総会、令和 5 年 5 月、つくば

１３．安全実験管理部

部長　　花木　賢一

概　要

当部は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所掌としており、7 つの訓令室は 3 庁舎に分かれて所在する。各室の業務は次の通りである。

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、戸山庁舎とハンセン病研究センターの封じ込め（BSL-3/ABSL-3）施設の管理運営並びに 3 庁舎各部・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。

第二室（動物管理室）：戸山庁舎の動物実験施設（ABSL-1 及び 2）の管理運営と ABSL-3 実験室の運営支援、並びに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。

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。

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。

第五室（ウイルスバンク室）：ウイルス研究部・センターにおいて、研究用ウイルスの収集及びパネルの整備を行う。室員は併任先の用務のために戸山庁舎または村山庁舎に所属する。

第六室（細菌バンク室）：細菌等研究部・センターにおいて、研究用細菌等の収集及びパネルの整備を行う。室員は併任先の用務のために戸山庁舎またはハンセン病研究センターで業務を行う。

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等の管理と分与を行う。室員はハンセン病研究センターで業務を行う。

人事は、令和 4 年 4 月 1 日付で国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）に出向していた藤野真之研究員（エイズ研究センター）が復職、主任研究官として安全実験管理部へ配置換えされた。令和 5 年 4 月 1 日付で高木弘隆主任研究官が第七室長へ就任、三木祥治研究員が主任研究官へ昇任、村長保憲主任研究官（任期付）が真菌部より配置換えされた。また、安藤秀二主任研究官（前ウイルス第一部室長）と今岡浩一主任研究官（前獣医科学部室長）が再任用職員として配属された。5 月 1 日付で江田諒太郎氏が第一室研究員（任期付）、7 月 1 日付で渡邉則幸氏が非常勤研究員から主任研究官、村方好子氏が第四室研究員（任期付）に採用された。7 月 31 日付で邱永晋主任研究官（任期付・ウイルス第一部併任）が辞職した。9 月 1 日付で芳田祐子氏（武蔵野大学薬学部講師）が主任研究官（任期付）に採用された。令和 6 年 1 月 1 日付で米満研三研究員（任期付）、3 月 1 日付で村上悠二研究員（任期付）が無任期へ任用換えとなった。

業　績

調査・研究

Ⅰ．病原体に関する研究

1. キャリア試験による呼吸器ウイルス感染症の消毒剤の検証

病院や動物実験施設などで使用される消毒剤の効果を科学的に検証することを目的とし、消毒剤として実績のある次亜塩素酸ナトリウム（NaClO）、有機物存在下でも有効性が保持されるマイクロ水酸化カルシウム水溶液［Micro $Ca(OH)_2$］、それらを組み合せた混合液を用いて、液相混和法、キャリア試験滴下法、キャリア試験拭き取り法により、SARS-CoV-2 と季節性インフルエンザウイルス（H3N2）に対する消毒剤の有効性を検証した。液相混和法では、すべての消毒剤で有効性（3 桁以上のウイルス抑制）が認められた。H3N2 のキャリア試験滴下法では、SARS-CoV-2 と異なり各消毒剤単独で有効性は認められず、混合液で有効性が認められた。H3N2 のキャリア試験拭き取り法では、すべての消毒剤の拭き取りシートでは有効性は認められず、感染性ウイルスの残存が認められた。SARS-CoV-2 では、Micro $Ca(OH)_2$ 単独で有効性は認められなかったが、NaClO との混合液では有効性が認められた。液相混和法で有効であった消毒薬でも実践的な評価

法であるキャリア試験においては十分に効果が得られなかったことから、消毒剤の有効性を評価する際は実使用条件に近い評価方法による検証が重要と考えられた。[酒井宏治、網康至、花木賢一;竹原一明(東京農工大学);前花祥太郎、茂木祐李香、久保誠、北里英郎(北里大学)]

2. パレコウイルス抗血清作成

UV 不活化精製 HPeV 抗原(A1、A3、A6)を作成し、外部委託により抗原毎にウサギ 1 羽及びモルモット 1 匹に対して 2 週ごと計 5 回接種し、抗血清を作成した。固相化抗原プレートによる各抗血清の反応性(ウサギは 6、8、10 週後、モルモットは 6 及び 10 週後)を確認し、A1 及び A3 は最終 10 週目で最も高い反応性を示したが、A6 は共に 6 週目で最も反応性が高かった。[高木弘隆]

3. サポウイルス抗血清作成及びの抗原性の検討

HuTu80 細胞を用いて、GI 型 7 種、GII 型 6 種及び GV 型 2 種の継代・大量培養に成功し、これら精製抗原をウサギ及びモルモットに接種して抗血清を作成した。各抗血清によるサンドイッチ ELISA を構築し、抗原特異性を検討したところ、GII 型の一部及び GV 型で弱い交差反応がみられたが、ほとんどは抗原-抗血清での高い特異性が認められた(論文投稿中)。[髙木弘隆、米満研三、網康至、須崎百合子;岡智一郎、李天成(ウイルス第二部);片岡紀代(感染病理部)]

4. コクサッキーA ウイルス培養及び力価測定検討

手足口病及びヘルパンギーナの主病因となっているコクサッキーA ウイルスは、遺伝子型によっては細胞培養分離が困難なものが散見されている。現在でも RD-18S 細胞や RD-A 細胞を用いても増殖が難しい流行型が存在するため、市販 RD 細胞からのクローン作出及び増殖培地の検討を開始し、有用なクローンと増殖に適したクラシカル培地の検索に成功した。[高木弘隆;有田峰太郎(ウイルス第二部)]

Ⅱ. バイオリスク管理に関する研究

1. スーツ型 BSL-4施設運用におけるバイオリスク

長崎大学 BSL-4 施設において、動物実験に伴う飛沫・エアロゾル可視化試験及び実験室気流可視化試験を行った。前者はマウスケージ交換作業(①)、臓器洗浄作業(②)、開頭作業(③)について検証した。各試験での飛沫、エアロゾルは飛沫・エアロゾル可視化システム CV-74 を用いて可視化してビデオカメラで記録した。また、水滴は飛沫検出シートを用いた。①は解剖台内でゴム製ダミーマウスを用いて実際の手順でケージ交換における粉塵の飛び散りを検証した。目視での結果では粉塵は想定より少なく、解剖台外への流出はないようにみられた。②は解剖台内でホルマリン固定臓器を用いて、実際の手順で洗浄作業を行った。結果、直接臓器を洗浄する際に水滴が多く飛散することを想定していたが、洗瓶から洗浄液が噴出する際に多く飛散することが確認された。③は安全キャビネット内で中型動物(サル)の開頭作業を模倣するため、豚骨に電動解剖鋸で切れ込みを入れ骨片・飛沫の飛び散りを検証した。目視での結果では安全キャビネット外やスーツへの飛び散りはあまりみられなかった。後者では実際にスーツを着用し、実験室間の扉及び中型動物用アイソレータの扉の開閉時の気流の流れを検証した。試験はスモークを焚き、レーザー光を当てて気流の流れを可視化して実施した。両試験とも今後は撮影した動画解析を行い、試験から得られたデータのさらなる解析を行う。[村上悠二、河合康洋、原田俊彦、伊木繁雄、三木祥治、花木賢一;黒﨑陽平、矢島美彩子、中嶋建介(長崎大学)]

2. 感染症研究のデュアルユース問題に関する研究

感染症研究に従事する研究者等のデュアルユース問題に対する認識は、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」の前文で「潜在的な用途の両義性の多様化に比して、病原体研究に関わる研究者・技術者・教育者自身の認識と理解は、残念ながらこれまで不十分であったと言わざるを得ない」と指摘して 9 年が経過した現在も変わっていない。日本学術会議は研究機関と学協会に対して本問題に関する教育の機会を提供するよう提言しており、昨年度、それに応えた教育動画「感染症研究に関するデュアルユース問題について」を制作した。本年度はその動画を編集して国立感染症研究所において病原体を取扱う者すべてに受講が課せられているバイオリスク管理継続者講習において公開した。これにより 705 名が動画を視聴し、感染症研究におけるデュアルユース問題についての理解が進んだ。また、「ReDURC」のホームページ(https://www.redurc.com/)でも動画を公開し、研究倫理に関わる大学関係者や AMED 先進的研究開発戦略センター(SCARDA)への紹介、学術集会で宣伝を行って国立感染症研究所外での周知と視聴も図った。[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。また、マウスの背部皮下にデータロガー(nano tag)を埋め込み体温測定を行った結果においても、ヒト用非接触赤外線体温計による腹部皮膚体温と直腸温度に高い相関性を示した。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では、

死亡前日の顕著な体温低下による「日単位」「時間単位」の死亡予測により、体温を指標とした人道的エンドポイントの設定が有効であることが示唆されている。そこで、複数のボツリヌス毒素濃度を設定してマウスに接種し、死亡までの時間が異なる場合の体温の推移を nano tag で測定して、その情報から人道的エンドポイントの設定を試みた。毒素接種後、毒素濃度により死亡するまでの時間により体温低下の推移が異なったが、死亡までの時間による群分けをすることで各群の人道的エンドポイント(体温閾値+測定時間)を設定することが可能であった。なお、nano tag の測定温度は非接触赤外線体温計の測定温度より 1℃程度高いことが確認されたため、非接触赤外線体温計を用いて人道的エンドポイントを適用する場合は、体温閾値を 1℃下げる必要があると考えられた。[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)]

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

現行ムンプスワクチン株である鳥居株 10^4PFU を 3 頭のコモンマーモセットに皮下接種し、8週後に野外株(大館株) 10^5PFU を経鼻接種し、ワクチン接種による防御効果を調べた。3 頭中 2 頭で接種 3 週後に血中アミラーゼとリパーゼの上昇、1頭で4週後に血中アミラーゼの上昇が確認された。これら逸脱酵素の上昇は感染が防御されなかったことを意味し、本免疫用量では、現行ワクチン接種による防御能を評価できないことが示唆された。新規ワクチンの評価では、ワクチン接種用量を増やして評価することが必要と考えられる。[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) 新しいマウスモデルの特性の解析

最近確立した経口投与により HAV に感染するマウスモデルは、感染機構や宿主免疫応答の解析基盤、ワクチンや治療薬の評価基盤として期待される。そこで動物モデルとしての特性を把握するために、病態、ウイルスへの感受性、性差などを調べた。静脈内投与による旧モデルと比較して、感染成立に高ウイルス量が必要であり、潜伏期間が長かった。ウイルスが腸管から侵入して肝臓に到達する際、腸管の物理的バリアや免疫応答が障壁となると考えられる。[結城明香、滝本一広、花木賢一;鈴木亮介(ウイルス第二部)]

(2) 新規治療薬に関する研究

A 型肝炎には特異的治療薬がない。そこで、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。その一つとして、培養細胞系スクリーニングで見出された Loxapine についてマウスモデルを用いて評価した。その結果、感染初期において抗ウイルス効果があることがわかった。[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);山根大典(東京都医学総合研究所)]

3. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV)フェレットモデルの開発・検証

若齢及び高齢フェレット各 12 頭を使用し、SFTSV 10^7 $TCID_{50}$を筋肉内接種した。感染後 2 日、5 日、7 日に臨床症状観察、採材、解剖を行い、血液と各種臓器を採取し、臨床病理学的検査を行った。若齢、高齢いずれの群においても SFTSV が感染して発症し、発熱、体重減少、血液凝固異常、血小板減少、リンパ球減少、AST と ALT の上昇、抗 SFTSV 抗体産生を示した。高齢群の方が若齢群に比べ重篤な症状を呈する傾向が見られた。今回の実験における各種臨床データの結果から、フェレットの SFTSV 感染モデル動物としての有用性が示された。[米満研三、網康至;宮本翔、坂井祐介、鈴木忠樹(感染病理部);下島昌幸(ウイルス第一部)]

4. TMPRSS2 非依存的な季節性インフルエンザウイルスの性状解析

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。これまでに、マウス生体内では TMPRSS2 が季節性インフルエンザウイルスの唯一の宿主因子であることを実証し、HA8 位糖鎖の有無が、TMPRSS2 依存性に関与していることを明らかにした。継続研究として、TMPRSS2 非依存的な季節性 H3N2 実験室株が自然界に存在するか、データベースに登録されている配列情報を用いた網羅的な解析を行った。TMPRSS2 遺伝子欠損マウス馴化過程で獲得した 2 箇所のウイルス変異を有する株は、既に自然界に複数株存在していた。また、この TMPRSS2 非依存的な実験室株は、正常な iPS 細胞から分化・誘導した気道上皮細胞、肺胞上皮細胞において、季節性 H1N1 や H3N2、変異型 H3N2 と同程度の効率的なウイルスの多段増殖が認められ、親株である季節性 H3N2 のヒト呼吸器組織での HA 開裂能やウイルス増殖性を保持していた。TMPRSS2 阻害剤を抗ウイルス薬として使用した場合、自然界に存在する、本実験室株のような TMPRSS2 非依存的なウイルスの選抜に帰結し、容易に耐性ウイルスが出現することが危惧された。[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、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)]

5. 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、令和4年度に整備した胚操作環境を用いて、操作手技・実験条件の検討を行った。卵子へのタイロード処理、媒精時間の検討等により、体外受精率を向上させた。体外受精及び胚の凍結融解後の胚移植により、産仔が得られることを確認した。［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

株化細胞や初代培養細胞では、気道上皮細胞の線毛細胞や肺胞上皮細胞のⅡ型肺胞上皮細胞の再現は困難である。本研究では、ヒト iPS 細胞の長所を最大限活用し、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、肺胞上皮細胞において、SARS-CoV-2 感染（Wuhan 株、α株、γ株）と A 型インフルエンザウイルス（H1N1）感染、非感染のそれぞれのサンプルを用いて、シングルセル解析を行った。階層クラスター解析では、ウイルス感染に対する気道上皮細胞、肺胞上皮細胞の応答のトランスクリプトームの違いが明らかになった。SARS-CoV-2 感染と H1N1 感染では、ウイルスごとの明確な差は認められなかった。遺伝子発現量解析では、ACE2 欠損の気道上皮細胞と肺胞上皮細胞では、効率的な感染はできないが、非感染細胞とは異なり、有意な遺伝子の変動が認められた。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；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）；ウォルツェン クヌート、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

株化細胞や初代培養細胞では再現が困難な、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に、ヒト iPS 細胞の長所を最大限活用して、ウイルス学的研究基盤の構築を試みた。野生型細胞への感染では、SARS-CoV-2 ウイルスの多段増殖が認められ、変異株間での比較解析では、α株、δ株、γ株は、武漢株や o 株（BA5）に比べ、有意に高いウイルス増殖能が認められた。ACE2 遺伝子改変心筋細胞を用いた感染では、ACE2 非依存的な細胞吸着は認められたが、ウイルス増殖は全く認められなかった。シングルセル解析では、特定の細胞集団で SARS-CoV-2 由来の遺伝子発現が認められた。これまでの解析から、心筋収縮に関連する遺伝子群（TTN, TNNT2, LDB3 等）での遺伝子発現量の有意な低下、蛋白質合成に関与する複数のリボソーム蛋白質遺伝子、炎症やアポトーシスの関連遺伝子での遺伝子発現量の有意な上昇が認められた。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）；ウォルツェン クヌート、畑玲央、吉田善紀（京都大学 iPS 細胞研究所）］

3. 糖鎖修飾変異によるエイズウイルス弱毒化の機序

HIV-1 と同様に病原性野生株 SIVmac239 のスパイク蛋白（Env）は糖鎖に覆われており、Env には 23 カ所の N 型糖鎖付加部位が存在する。5カ所に変異を導入した 5 糖鎖欠失変異株（Δ5G）は初期感染で野生株と同等の感染増殖性を示したが、初期感染は検出感度以下に抑制され、強力な防御免疫を誘導する（弱毒性）。本研究では、Δ5G 感染 2 頭（Mm9922, Mm9923）、Δ5G 感染後 SIVmac239 チャレンジ感染 3 頭（Mm9707, Mm9712, Mm9426）の長期感染（10-年）について血中ウイルス量（SIV RNA レベル）、末梢単核球 SIV DNA レベル、ウイルス変異、獲得免疫（抗体、細胞性免疫）、防御免疫等について解析を行った。SIV RNA レベルは、Mm9922, Mm9923 では初期感染抑制後、Mm9707, Mm9712, Mm9426 ではチャレンジ感染抑制後に検出感度以下であった。SIV DNA は初期感染後減少し、100 週以降は個体差があった。Δ5G DNA 塩基配列は二つのパターンを示した。1）変異がほとんどない。2）高頻度の G to A 変異と休止コドンによるウイルス複製能を喪失した defective proviruses。初期感染における感染抑制の結果と推測される。変異がない SIV DNA は epigenetic な原因により複製能の消失。G to A 変異は APOBEC3G 等によると推測される。CD8 抗体投与による CD8+細胞消失は、潜伏感染細胞（reservoirs）からの一時的なウイルス増殖を誘導する。ウイルス増殖は Mm9707, Mm9712 で検出され、reservoirs が確認された。Mm9707 では 2 カ所の N 型糖鎖が増加し 3 糖鎖欠失変異ウイルス（Δ3G）、Mm9712 では SIVmac239 が検出された。これらの結果から、Δ5G 感染では reservoirs は形成されないと推測された。SIVmac239、Δ3G では reservoirs が形成されることから、糖鎖修飾は SIV の reservoirs の形成に関わることが推測された。［藤野真之、森一泰、花木賢一］

4. 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可能性のある宿主遺伝子をノックアウトした細胞に結核菌を感染させたところ、野生型

の細胞へ感染させた場合に比べて細胞の生存率が高くなることが確認された。今後は再現性を確認すると同時に、遺伝子発現を回復させた場合に結核菌抵抗性が消失するか否かの確認を行う。また、候補として挙がった他の遺伝子のノックアウト細胞の作製を継続して行う。［武田哲；駒野淳（大阪医科薬科大学）］

5. 季節性インフルエンザ H3N2 のウイルス学的性状解析

2022/2023 シーズンに環境から分離されたウイルスの全遺伝子の配列決定、相同性解析、系統解析を行った。分離した H3N2 亜型の A 型 FluV は、系統学的に、近年流行している clade3C.2a1b.2a.2a.3a に分類された。また、既存の H3N2 株とは異なり、本分離株は 2 箇所の N 型糖鎖付加部位を欠損し、Vero 細胞でも効率よく増殖し、トリプシン非依存的に MDCK 細胞でプラック形成能を有した。これら特徴的な糖鎖欠損が HA 抗原性やプロテアーゼ利用能に関与していることが示唆された。［酒井宏治、網康至、花木賢一；茂木祐李香、前花祥太郎、久保誠（北里大学）］

6. 日本産ヒトスジシマカのデングウイルス全血清型（DENV-1～4）の感受性解析

日本産ヒトスジシマカの DENV 全血清型に対する感受性を明らかにするため、既知の血清型 I～IV に属する DENV 株を用いて感染実験を行った。日本産ヒトスジシマカ2コロニー（神奈川県及び群馬県採集個体由来）に対し、それぞれの血清型の DENV を経口的に暴露させ、その 14 日後の体内各部位におけるウイルス RNA を検出・定量した。今回 DENV を暴露させた日本産ヒトスジシマカコロニーは、全ての血清型に感受性を示し、なかでも DENV-1 及び 4 に高い感受性を示した。本研究の結果及び過去の血清型別のデング熱の発生傾向から、ヒトスジシマカは DENV-1 と高い適合性を示すことが予測され、本血清型が今後日本で流行する危険性が高いことが示唆された。［小林大介；甲斐泉、Astri Nur Faizah、佐々木年則、伊澤晴彦（昆虫医科学部）］

7. *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

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のに対し、*A. fumigatus* に発現させた ChiA は誘導しないことを明らかにした。我々は、この現象には *P. pastoris* の糖鎖には存在せず、*A. fumigatus* の糖鎖に存在するガラクトフラノースが関与していると推測し、実験を進めている。［村長保憲；宮澤拳、高塚翔吾、星野泰隆、梅山隆、宮﨑義継（真菌部）］

8. バベシア症に関する研究

（1） *Babesia microti* はヒトバベシア症の病因で、実験動物によってのみ分離、培養が可能である。感染ルートは感染マダニの刺咬、まれに輸血による。日本では、マダニ媒介性感染症のベクターとして重要なシュルツマダニが *B. microti* US-lineage を、ヤマトマダニが *B. microti* Hobetsu-lineage を保有している。感染実態を把握するため、ハイリスクグループにおける抗体（IgG）保有調査とアンケートを実施した。陽性率は *B. microti* Hobetsu-lineage が 2.7%、並行して行ったダニ媒介性脳炎ウイルスの抗体陽性率が 0.2%であった。バベシア抗体陽性者のうち約半数がマダニ刺咬歴ありと回答したが、抗体陰性者の回答とほぼ同値であった。マダニ刺咬歴ありの内、症状としてかゆみ以外の回答は無く、ライム病診断も無かった。今後、新興感染症の発生を注視していくとともに、血清スクリーニングのための診断抗原を探索する必要がある。［新倉（座本）綾、花木賢一；本間健一、中山健史（自衛隊札幌病院）；小林進太郎、好井健太郎（北海道大学）］

（2） 国外からの感染症の侵入は人だけでなく、動物や昆虫によってももたらされる。知らず知らずのうちに病原体が定着すれば、人の健康危機につながる可能性がある。ワンヘルスの観点から行った病原性微生物、動物、媒介昆虫の網羅的環境調査により、人を吸血するが、日本ではほとんど見られないパブロフスキーマダニが北海道利尻島に多数生息していることが明らかになった。ハプロタイプ解析では、このマダニが野鳥を介して北海道本島に供給されていることが示唆され、また、野ネズミからはハバロフスク固有のエーリキア属細菌が日本で初めて検出されたことから、渡り鳥とマダニを介して運ばれた微生物が日本に定着する可能性が示唆された。［新倉綾、西郷明子、花木賢一；佐藤正彦（利尻町立博物館）；佐々木瑞希、中尾稔（旭川医科大学）］

9. 大気中の病原細菌検出法確立の試み

大気中に病原菌が散布された場合、被害推定や清浄化確認に大気中サンプルの収集は重要となる。その方法策定を目的に平時の大気中の細菌をモニタリングした。国立感染症研究所敷地内にてドライ式エアーサンプラー（Airprep Innovaprep 社）を毎分 200L、2 時間大気を吸引し、約6ml の

溶液に濃縮収集した。黄砂飛来時を含む 8 回サンプリングしたところ、春は初冬に比較し、砂塵や花粉が多い傾向にあり、検出菌種や菌数が多かった。菌は土壌由来と考えられるグラム陽性菌が多く、マッコンキー培地に増殖する菌はほとんど認められなかった。また、収集した検体と野兎病菌を混合した溶液を抗生剤 5 種を添加した Eugon チョコレート寒天培地で培養したところ、大気由来菌の増殖は認めず、野兎病菌の増殖が認められた。この結果よりペスト菌や野兎病菌の大気中からの検出や分離は、炭疽菌に比較して容易である可能性が示唆された。[堀田明豊;奥谷晶子、石原朋子、前田健(獣医科学部)]

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、酒井宏治、村方好子、須崎百合子、花木賢一]

2. その他の微生物検査(依頼検査)

戸山庁舎では定期検査とは別に、施設利用者の依頼を受け、搬入前あるいは飼養中の動物を対象とした微生物検査を随時行っている。令和 5 年度に 4 件(マウス 3 件、ハムスター1 件)の依頼を受け、微生物検査を実施した。[滝本一広、田原口元子、結城明香、花木賢一]

国際協力関係業務

Ⅰ. JICA 関係

1. 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、令和 4 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。令和 5 年 7～8 月に野口記念医学研究所の設備スタッフ、バイオリスク管理担当者が来日し、本邦研修が行われた。その中で、感染研にて講義を行い、また、機器・設備メーカーでの研修に同行して研修のサポートを行った。[河合康洋、原田俊彦、三木祥治、村上悠二、棚林清;原田恵嘉、石川晃一(エイズ研究センター)]

2. ナイジェリア共和国:公衆衛生上の脅威の検出及び対応強化プロジェクト

JICA 技術協力プロジェクトとして、ナイジェリア疾病予防センター(NCDC)の公衆衛生検査部門の責任者と中央公衆衛生研究所職員(ラゴス)、計 5 名が令和 5 年 6 月に来日し、本邦研修を行った。この中で、BSL-3 施設の管理・運営に関する講義を行った。[河合康洋、伊木繁雄、原田俊彦、三木祥治、棚林清;鹿児島大学]

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、ワーキンググループの一員として今後の方針について議論するとともに、2023 年 9 月にロンドンで行われた国際シンポジウム“Workshop: Implementing the3Rs in WHO biologicals guidelines”の企画に携わった。[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。今年度は新規/継続合わせて 886 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 18 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、芳田祐子]

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、芳田（祐）
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 5 年度新規/継続取扱者対象講習会受講者数

新規講習実施月日	受講者数
4 月 11 日	27
4 月 12 日	17
6 月 6 日	26
8 月 2 日	31
10 月 3 日	24
10 月 4 日	13
12 月 5 日	22
2 月 6 日	21
計	181
継続者講習 7/18～10/26	705
総合計	886

表 3 令和 5 年度外国人対象講習会受講者数

実施日	受講者数
5 月 24 日	1
5 月 31 日	3
7 月 28 日	1
9 月 7 日	4
10 月 2 日	2
10 月 26 日	1
2 月 8 日	5
3 月 5 日	1
計	18

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基本的な講義と施設の運用方法の変更などの実務的な講義を行った。［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。［花木賢一、河合康洋、武田哲］

4. JICA 研修

（1） 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、ギニア、インドネシア、イラク、ケニア、マダガスカル、ナイジェリア、シエラレオネ、タイ、ベトナムの研修生に対し、「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］

（2） エイズ研修

「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」において、ブラジル、コンゴ民、エスワティニ、ガボン、ガーナ、インドネシア、ケニア、ラオス、マラウイ、ナイジェリア、タイ、フィリピン、東ティモール、ベトナムの研修生に対し、「安全キャビネット使用法」に関する実習を行った。［伊木繁雄］

5. 所外における研修

（1） 厚生労働省主催の研修

ア. 令和5年度　病原体等の包装・運搬講習会において、ゆうパックを利用して病原体等を輸送する際の梱包や表示等についての実技指導を行った。［河合康洋、伊木繁雄、原田俊彦、三木祥治、村上悠二］

イ. 特定病原体等の運搬に関する講習会において、「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。［伊木繁雄、河合康洋］

ウ. 地方衛生研究所職員等を対象とした包装・運搬講習会において、病原体等の運搬に関する知識及び送付に必要な技能等を取得させるため講義及び実技指導を行った。［河合康洋、伊木繁雄、原田俊彦、三木祥治、村上悠二］

(2) 学会における研修

ア. 日本バイオセーフティ学会第 3 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)を基本とした「トレーナーのためのトレーニング」を、ワールドカフェ形式により実施した。[伊木繁雄]

イ. 日本バイオセーフティ学会第 4 回実験室バイオセーフティ専門家講習において、「感染性試料の運搬」に関する講義を行った。[伊木繁雄]

(3) 大学における研修

ア. 東京理科大学 2023 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]

イ. 長崎大学 バイオリスク管理セミナーにおいて、「バイオリスクマネジメントの考え方」に関する講演を行った。[伊木繁雄]

(4) その他の研修

ア. 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」及び「病原体漏洩時の対応」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]

イ. バイオセーフティ技術講習会

病原体等安全管理技術者養成講座(主任管理コース 第 25 期)において、「病原体等の安全輸送について」の講義及び「病原体等の安全輸送(梱包方法、書類作成等)」の実技指導を行った。(NPO バイオメディカルサイエンス研究会)[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はオンサイトまたはオンデマンドで 4 部構成(①動物実験倫理;②動物実験実施規程;③動物実験に係る各種手続き;④動物バイオセーフティ)の動画を視聴する形式で実施している。動物実験継続者講習では「針刺し傷害防止のために」と題した動画約 40 分と理解度テストを行った。令和 5 年度新規講習受講者は 83 名(USB 新規講習受講者 4 名、動画視聴による新規講習受講者 33 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 552 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 325 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 13 日	ハンセン			1	
4 月 18 日	戸山	9			9
4 月 19 日	戸山	10			6
4 月 20 日	ハンセン			1	
4 月	Web				11
5 月 1 日	*USB*	*2*			*2*
5 月 15 日	戸山	2			
5 月 22 日	ハンセン			1	
5 月	Web				2
6 月 7 日	戸山	3			4
6 月 12 日	村山		2		
6 月	Web				2
7 月 7 日	ハンセン			1	
7 月 26 日	村山		4		
7 月	Web				2
8 月 2 日	ハンセン			1	
8 月 8 日	戸山	9			11
8 月 17 日	村山		4		
8 月	Web				4
9 月 22 日	村山		5		
10 月 6 日	ハンセン			1	
10 月 10 日	戸山	7			6
10 月	Web				5
12 月 19 日	戸山	6			4
12 月 21 日	*USB*				*1*
12 月	Web				2
2 月 13 日	戸山	4			6
2 月 14 日	*USB*				*1*
2 月	Web				5
3 月 11 日	村山		1		

3 月	3 庁舎	1			221
合計		52			304

(斜体文字は外国人対象新規講習;開催場所欄の「USB」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);動物実験欄の下線付き数字は継続講習

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。[花木賢一、滝本一広、網康至、武田哲]

4. その他の研修

(1) 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]

Ⅲ. 病原体等バンク関係

(1) パレコウイルス依頼検査

昨年度より開始した外部医療機関からの新生児・乳幼児の敗血症様症候群及び流行性筋痛症疑いの依頼検査を受託した。レアケースとしては小児における筋痛症、高齢者(基礎疾患有)でのウイルス性脳炎からのパレコウイルス 3 型検出が検出された。高齢者での当該脳炎は本邦で初めての症例となった。[高木弘隆;有田峰太郎(ウイルス第二部)]

(2) ウイルス培養研修会(東北・北海道ブロック)

サポウイルスの肺用培養法開発を機に、いくつかの自治体衛生研究所より研修の要請があったが、各所によりその環境にバラツキがあり、また細胞維持・継代や培地、FBS ロットなどの特性といった基礎的知識・手技の補完も鑑み、宮城県保健環境センターの協力とアンケートを基に、サポウイルス・パレコウイルス及びアデノウイルスに関するウイルス培養研修会(前期3 日、後期2 日)を実施した。参加者は北海道 1 名、青森県 1 名、秋田県 1 名、岩手県 2 名、山形県 1 名、福島県 1 名、仙台市 1 名であった。[髙木弘隆;坂上亜希恵、鈴木優子、佐々木美江(宮城県保健環境センター);櫻井敦子(北海道);長崎幸生(青森県);樫尾拓子(秋田県);佐藤直人;高橋知子(岩手県);佐々木美香(山形県);藤田翔平(福島県)、阿藤美奈子(仙台市)]

(3) 第 11 回九州・沖縄地区狂犬病診断研修会及び令和 5 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、2024 年 1 月 31 日-2 月 2 日、宮崎大学(宮崎県)[堀田明豊;井上智(獣医科学部);伊藤睦代(ウイルス第一部)]

(4) 令和 5 年度狂犬病ブロック技術研修会(東北、北陸ブロック)2023 年 12 月 18-20 日、国立感染症研究所村山庁舎[堀田明豊;井上智、加来義浩、松鵜彩、原田倫子、井上雄介(獣医科学部);伊藤睦代(ウイルス第一部)]

(5) 令和 5 年度動物由来感染症検査研修会 2024 年 1 月 17-18 日、国立感染症研究所村山庁舎[堀田明豊;松鵜彩、奥谷晶子、鈴木道雄、平良雅克(獣医科学部)]

(6) 令和 5 年度獣医公衆衛生学術振興事業講習会、主催:東京都獣医師会、2024 年 2 月 18 日、「人と動物を守る感染対策 PPE(個人用保護具)を中心に」を講演[堀田明豊]

その他

Ⅰ. 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、さらに救援に向かった者も注射針により負傷したとの想定で、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、三木祥治、芳田祐子、村上悠二、渡邉則幸、江田諒太郎、武田哲、澤邉京子、棚林清、今岡浩一、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、原田俊彦、棚林清、河合康洋、花木賢一]

4. 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、江田諒太郎、河合康洋]

5. 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 6 年 3 月末日までの実績は 207 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)]

6. 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計画が進んでいる。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四版(GAP IV)を策定し、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、国家封じ込め認証機関(National Authority of Containment, 我が国では厚生労働省健康局結核感染症課)による令和 5 年 7 月の Initial Visit、8 月の Gap Assessment、及び 10 月の Full Audit を受けた結果、暫定的封じ込め証明(Interim Certificate of Containment; ICC)を取得できる見込みである。[原田俊彦、三木祥治、芳田祐子;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)]

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 5 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(7,128 匹)、ラット(225 匹)、モルモット(75 匹)、ウサギ(71 羽)、スナネズミ(18 匹)、ハムスター(43 匹)、フェレット(63 匹)、霊長類(183 頭)、ニワトリ(3 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、酒井宏治、村方好子、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 5 年度は 7 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(同時に SPF 化)を実施した。[田原口元子、花木賢一]

3. 外部検証

厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に基づく戸山庁舎及びハンセン病研究センターの動物実験実施体制に係る外部検証を三浦竜一先生(東京大)と杉山文博先生(筑波大)に依頼し、令和 5 年 2 月 16 日に実地調査が行われ、令和 5 年 3 月 15 日付で検証結果報告書が発行された。[花木賢一、滝本一広、田原口元子、結城明香、野口章、河合康洋、伊木繁雄、武田哲、古矢浩恵、深谷裕子、藤森麻衣;葛西真治、糸川健太郎(昆虫医科学部);阿戸学(感染制御部);脇田隆字(所長)]

Ⅲ. 病原体等バンク関係

感染研病原体等バンクの設置・運営に向けて必要となる情報を収集するため、学術機関における成果有体物コンソーシアムを作成管理している国立大学法人九州大学有体物管理センター深見克哉教授と面談し、学術機関における成果有体物の知財及び管理方法に関する情報交換を行った。[藤野真之、奥村香世、武田哲、花木賢一]

Ⅳ. アウトリーチ活動

1. 一般公開

令和 5 年度の一般公開は戸山庁舎:10 月 28 日、村山庁舎:

7 月 29 日に開催され、バイオセーフティラボ体験と手洗い実習の二つの企画を実施した。バイオセーフティラボ体験では、バイオセーフティについての説明、PPE の着用及び脱ぎ方の説明、実機を用いた安全キャビネットとオートクレーブの機能説明、簡易グローブボックスや安全キャビネットでの模擬検査の体験を行った。また、パーティクルカウンターを用いた N95 マスクのフィットテスト体験も行った。手洗い実習では蛍光性汚れモデルを手に塗った後に手洗いを行ってもらい、最後に UV ランプ下で自分の手洗いが十分できているかどうかを確認してもらった。両庁舎とも多くの方に来場いただき、バイオセーフティの実際を体験してもらうことができた。［藤野真之、米満研三、河合康洋、伊木繁雄、原田俊彦、三木祥治、村上悠二、江田諒太郎、棚林清、今岡浩一、岩城正昭、山本明彦、村松美香、冨依萌、沼田美知；広報運営委員会］

2. 出張授業

武蔵村山市立小中一貫校村山学園 6 年生を対象として、出前授業を行った。授業内容：動物からマダニをとおしてうつる病気や予防について知ろう。［新倉綾、岩城正昭；青木紗江、見理剛、金玄様、青木沙恵（細菌第二部）；広報運営委員会］

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1) Faizah AN, Kobayashi D, Matsumura R, Watanabe M, Higa Y, Sawabe K, Isawa H. Blood meal source identification and RNA virome determination in Japanese encephalitis virus vectors collected in Ishikawa Prefecture, Japan, show distinct avian/mammalian host preference. J Med Entomol. 60(3):620-628, 2023.

2) Hasan MA, Suzuki M, Sakai K, Kabir MH, Miyaoka Y, Hakim H, Kadota C, Shoham D, Takehara K. Complete genome constellations of two bovine rotavirus A strains isolated in Japan reveal a unique T9 NSP3 genotype. J Vet Med Sci. 85(9):998-1003, 2023.

3) Itoh E, Shimizu S, Ami Y, Iwase Y, Someya Y. Dose-sparing effect of Sabin-derived inactivated polio vaccine produced in Japan by intradermal injection device for rats. Biologicals 82:101677, 2023.

4) Iwaki M, Kenri T, Senoh M. An ELISA system for tetanus toxoid potency tests: An alternative to lethal challenge. Biologicals 82:101681, 2023.

5) Kawase J, Sekizuka T, Sakai T, Fujisawa N, Iwaki M, Kimura M, Kuroda M. Complete Genome Sequence of *Corynebacterium ulcerans* Strain TSU-28, Harboring Two Diphtheria Toxin Genes, Isolated from a Patient with Diphtheria-Like Symptoms. Microbiol Resour Announc. 2(6):e0007223, 2023.

6) Kawase M, Suwa R, Sugimoto S, Kakizaki M, Kume Y, Chishiki M, Ono T, Okabe H, Norito S, Ujike M, Hosoya M, Hashimoto K, Shirato K. Evidence of the simultaneous replications of active viruses in specimens positive for multiple respiratory viruses. Microbiol Spectr. 12(1):e0192023, 2024.

7) Kobayashi D, Kai I, Faizah AN, Moi ML, Tajima S, Takasaki T, Sasaki T, Isawa H. Comparative analysis of the susceptibility of *Aedes aegypti* and Japanese *Aedes albopictus* to all dengue virus serotypes. Trop Med Health 51(1): 61, 2023.

8) Kobayashi D, Inoue Y, Suzuki R, Matsuda M, Shimoda H, Faizah AN, Kaku Y, Ishijima K, Kuroda Y, Tatemoto K, Virhuez-Mendoza M, Harada M, Nishino A, Inumaru M, Yonemitsu K, Kuwata R, Takano A, Watanabe M, Higa Y, Sawabe K, Maeda K, Isawa H. Identification and epidemiological study of an uncultured flavivirus from ticks using viral metagenomics and pseudoinfectious viral particles. Proc Natl Acad Sci USA. 121(19):e2319400121, 2024.

9) Kobayakawa T, Yokoyama M, Tsuji K, Boku S, Kurakami M, Fujino M, Ishii T, MiuraY, Nishimura S, Shinohara K, Yamamoto K, Bolar P, Kotani O, Murakami T, Sato H, Tamamura H. Development of small-molecule anti-HIV-1 agents targeting HIV-1 capsid proteins. Chem Pharm Bull (Tokyo). 72(1):41-47, 2024.

10) Kubo M, Eda R, Maehana S, Fuketa H, Shinkai N, Kawamura N, Kitasato H, Hanaki H. Virucidal efficacy of hypochlorous acid water for aqueous phase and atomization against SARS-CoV-2. J Water Health. 22(3):601-611, 2024.

11) Kuramitsu M, Momose H, Uchida Y, Ishitsuka K, Kubota R, Tokunaga M, Utsunomiya A, Umekita K, Hashikura Y, Nosaka K, Koh K-R, Nakamura H, Sagara Y, Sobata R, Satake M, Nagata K, Hasegawa Y, Sasaki D, Hasegawa H, Sato T, Yamano Y, Hiraga K, Tezuka K, Ikebe E, Matsuoka S, Okuma K, Watanabe T, Miura K, Hamaguchi I. Performance evaluation of Espline HTLV-I/II, a newly developed rapid immunochromatographic antibody test for different diagnostic situations. Microbiol Spectr, 11(6):e0207823, 2023.

12) Kurosu T, Okuzaki D, Sakai Y, Kadi MA, Phanthanawiboon S, Ami Y, Shimojima M, Yoshikawa T, Fukushi S, Nagata N, Suzuki T, Kamimura D, Murakami M, Ebihara H, Saijo M. Dengue virus infection induces selective expansion of Vγ4 and Vγ6TCR γδ T cells in the small intestine and a cytokine storm driving vascular leakage in mice. PLoS Negl Trop Dis. 17(11): e0011743, 2023.

13) Kurosu T, Sakai Y, Ami Y, Shimojima M, Yoshikawa T, Fukushi S, Nagata N, Suzuki T, Ebihara H, Saijo M. Mice, myeloid cells, and dengue: a new model for unraveling vascular leakage mysteries. Front Microbiol. 15:1367672, 2024.

14) Luhata LP, IizukaY, Eda R, Uchida H, Chick CN, Kubo M, UsukiT. Synthesis and property of silver nanoparticles with verbascoside. Chemistry Letters 53(2): upad024, 2023.

15) Ma K, Hu X, Nambu K, Ueda D, Ichimaru N, Fujino M, Li XK. Coral calcium carried hydrogen ameliorates the severity of non-alcoholic steatohepatitis induced by a choline deficient high carbohydrate fat-free diet in elderly rats. Sci Rep. 13(1):11646, 2023.

16) Matsuda M, Hirai-Yuki A, Kotani O, Zheng X, Yamane D, Yokoyama M, Ishii K, Muramatsu M, Suzuki R. Loxapine inhibits replication of hepatitis A virus in vitro and in vivo by targeting viral protein 2C. PLoS Pathogens. 20(3):e1012091, 2024.

17) Matsumoto M, Modliszewski JL, Shinozaki K, Maezawa R, Perez VM, Ishikawa Y, Ryosuke Suzuki3, Kevin L. McKnight4, 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. Nucleic Acids Res. 51(9):4451-4466, 2023.

18) Miyazawa K, Umeyama T, Takatsuka S, Muraosa Y, Hoshino Y, Yano S, Abe K, Miyazaki Y. Real-time monitoring of mycelial growth in liquid culture using hyphal dispersion mutant of *Aspergillus fumigatus*. Med Mycol. 62(3):myae011, 2024.

19) Muraosa Y, Hino Y, Takatsuka S, Watanabe A, Sakaida E, Saijo S, Miyazaki Y, Yamasaki S, Kamei K. Fungal chitin-binding glycoprotein induces Dectin-2-mediated allergic airway inflammation synergistically with chitin. PLOS Pathogens 20(1):e1011878, 2024.

20) 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. 11(4):e0151823, 2023.

21) Niwa R, Sakai K, Lung M, Matsumoto T, Mikawa R, Maehana S, Suzuki M, Yamamoto Y, Maurissen T, Hirabayashi A, Noda T, Kubo M, Gotoh S, Woltjen K. ACE2 knockout hinders SARS-CoV-2 propagation in iPS cell-derived airway and alveolar epithelial cells. Front Cell Dev Biol. 11:1290876, 2023.

22) Okumura K, Kaido M, Muratani T, Yamasaki E, Akai Y, Kurazono H, Yamamoto S. Multi-drug resistance pattern and genome-wide SNP detection in levofloxacin-resistant uropathogenic *Escherichia coli* strains. Int J Urol. 31(3):295-300, 2024.

23) Que W, Ueta H, Hu X, Morita-Nakagawa M, Fujino M, Ueda D, Tokuda N, Huang W, Guo W, Zhong L, Li XK. Temporal and spatial dynamics of immune cells in mouse liver transplantation revealed by mass cytometry and immunohistochemistry. iScience 26(9):107691, 2023.

24) 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. 85(4):463-470, 2023.

25) Sakai Y, Mura S, Kuwabara Y, Kagimoto S, Sakurai M, Morimoto M, Park ES, Shimojima M, Nagata N, Ami Y, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Fukushi S, Watanabe S, Kurosu T, Okutani A, Kimura M, Imaoka K, Saijo M, Morikawa S, Suzuki T, Maeda K. Lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection causes systemic germinal centre failure and massive T cell apoptosis in cats. Front Microbiol. 14:1333946, 2023.

26) Sasaki-Tanaka R, Shibata T, Moriyama M, Kogure H, Hirai-Yuki A, Okamoto H, Kanda T. Masitinib inhibits hepatitis A virus replication. International Journal of Molecular Sciences. 24(11):9708, 2023.

27) Shirakawa D, Shirasaki N, Hu Q, Matsushita T, Matsui Y, Takagi H, Oka T. Investigation of removal and inactivation efficiencies of human sapovirus in drinking water treatment processes by applying an in vitro cell-culture system. Water Res. 236:119951, 2023.

28) Shui Y, Hu X, Hirano H, Tsukamoto H, Guo WZ, Hasumi K, Ijima F, Fujino M, Li XK. Combined phospholipids adjuvant augments anti-tumor immune responses through activated tumor-associated dendritic cells. Neoplasia 39:100893, 2023.

29) Sugimoto S, Kawase M, Suwa R, Kakizaki M, Kume Y, Chishiki M, Ono T, Okabe H, Norito S, Hosoya M, Hashimoto K, Shirato K. Development of a duplex real-time RT-PCR assay for the detection and identification of two subgroups of human metapneumovirus in a single tube. J Virol Methods. 322:114812, 2023.

30) Yamamoto A, Hifumi T, Ato M, Iwaki M, Senoh M, Hatanaka A, Nureki S, Noguchi Y, Hirose T, Yoshimura Y,

Urakawa T, Hori S, Nakada H, Terada T, Ishifuji T, Matsuyama H, Kinebuchi T, Fukushima A, Wake K, Otsuji K, Endo T, Toyoshima H, Yasuda I, Tanaka T, Takahashi N, Okada K, Hayashi T, Kusano T, Koriyama M, Otani N, Takahashi M. Clinical Characteristics of *Corynebacterium ulcerans* Infection, Japan. Emerg Infect Dis. 29:1505-1515, 2023.

31) Yoshida T, Kasuya Y, Yamamoto H, Kawai G, Hanaki K-i, Matano T, Masuda T. HIV-1 RNAs whose transcription initiates from the third deoxyguanosine of GGG tract in the 5' long terminal repeat serve as a dominant genome for efficient provirus DNA formation. J Virol. 98(2):e0182523, 2024.

32) Zamoto-Niikura A, Saigo A, Sato M, Kobayashi H, Sasaki M, Nakao M, Suzuki T, Morikawa S. The presence of *Ixodes pavlovskyi* and *I. pavlovskyi*-borne microorganisms in Rishiri Island: an ecological survey. mSphere 8(6):e0021323, 2023.

33) Zhang W, Mendoza MV, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Maeda K, Li T. Low Replication Efficiency of a Japanese Rabbit Hepatitis E Virus Strain in the Human Hepatocarcinoma Cell Line PLC/PRF/5. Viruses 15(6):1322, 2023.

34) Zhuo SH, Noda N, Hioki K, Jin S, Hayashi T, Hiraga K, Momose H, Li WH, Zhao L, Mizukami T, Ishii KJ, Li YM, Uesugi M. Identification of a Self-Assembling Small-Molecule Cancer Vaccine Adjuvant with an Improved Toxicity Profile. Journal of Medicinal Chemistry 66(18):13266-13279, 2023.

2. 和文発表

1) 藤野真之, 李小康. 臓器移植と移植免疫. 小児内科. 55(5):763-768, 2023.

2) 平賀 孔, 関 洋平, 野島 清子, 吉原 愛雄, 水上 拓郎. mRNA ワクチン等の次世代生物学的製剤の新規安全性評価法の開発. 月刊細胞 -mRNA 創薬の新しい展開- 55(11): 930-934, 2023.

3) 村長保憲, 亀井克彦. 連載 臨床医のための微生物学講座(12) ヒトのフサリウム症. 医学のあゆみ. 289(7):525-528, 2024.

4) 村長保憲. 真菌の薬剤感受性試験. 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). 45:24-25. 2024.

5) 佐々木貴正, 米満研三, 百瀬愛佳, 上間匡. 成鶏肉のカンピロバクターおよびサルモネラ汚染状況と株性状. 食品衛生学雑誌 64(4):117-122, 2023.

6) 佐々木貴正, 米満研三, 百瀬愛佳, 上間匡. 鶏肝臓の定量的カンピロバクター汚染実態調査. 食品衛生学雑誌. 64 (6):214-217, 2023.

7) 清水博之, 河合康洋, 厚生労働省結核感染症課. ポリオウイルスのバイオリスク管理と施設認証. IASR. 44:125-127, 2023.

8) 高木弘隆, 岡智一郎. 総説 ヒトサポウイルス培養法の開発. 日本ウイルス学会学会誌ウイルス. 73(1):1-8, 2023.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Aya Zamoto-Niikura, Akiko Saigo, Masahiko Sato, Mizuki Sasaki and Minoru Nakao. *Babesia microti* US-lineage is maintained by *Ixodes pavlovskyi* in Rishiri Island, Japan. International Babesiosis Meeting IBM-IV. April 15-16, 2023 (Online)

2) Oka T, Li TC, Yonemitsu K, Ami Y, Suzaki Y, Okemoto-Nakamura Y, Kataoka M, Doan YH, Takagi H. Establishment and application of an efficient human sapovirus propagation method using HuTu80 cells. The 8th International Calicivirus Conference. May 7-11, 2023 (Rotterdam)

3) Iwaki M. Japanese perspectives on potency testing of diphtheria and tetanus toxoids. Workshop: Implementing the 3Rs in WHO guidelines. September 19-20, 2003 (London)

4) Tomoko Date, Noriyuki Watanabe, Masaya Sugiyama, Masashi Mizokami, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita. Establishment of infectious genotype 5 HCVcc. 29th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. October 1-4, 2023 (Atlanta)

5) Faizah AN, Kobayashi D, Matsumura R, Watanabe M, Higa Y, Sawabe K, Isawa H. Identifying the vertebrate hosts with possible association to Japanese encephalitis virus dispersal in nature by blood meal source identification and RNA virome determination in Japanese encephalitis virus vectors. American Society of Tropical Medicine & Hygiene 72nd Annual Meeting. October 18-22, 2023（Chicago/online）

6) Azerigyik FA, Faizah AN, Kobayashi D, Amoa-Bosompem M, Matsumura R, Kai I, Sasaki T, Higa Y, Isawa H, Iwanaga S, Ishino T. Investigation the vector competence of a scope of mosquito species in the transmission of Getha virus. American Society of Tropical Medicine & Hygiene 72nd Annual Meeting. October 18-22, 2023（Chicago/online）

7) Faizah AN, Kobayashi D, Matsumura R, Watanabe M, Higa Y, Sawabe K, Isawa H. Investigating the avian/mammalian

blood meal source and RNA virome of Japanese encephalitis virus vectors collected in Japan. Entomological Society of America, Entomology 2023. November 5-8, 2023 (National Harbor, MD/online)

8) Ma K, Hu X, Nambu K, Fujino M, Li XK. Coral calcium carried hydrogen ameliorated the severity of non-alcoholic steatohepatitis induced by a choline deficient high carbohydrate fat-free diet in elderly rats. AASLD 2023 THE Liver Meeting. November 10-14, 2023 (Boston)

9) Hu X, Shui Y, Hirano H, Kusano K, Guo WZ, Fujino M, Li XK. PD-L1 antibody enhanced the β-glucan antitumor effects via blockade the immune checkpoints in melanoma model. The 18th IUIS International Congress of Immunology. November 27-December 2, 2023 (Cape Town)

2. 国内学会

1) 星野泰隆, 阿部雅広, 梅山隆, 宮澤拳, 越川拓郎, 高塚翔吾, 村長保憲, 篠原孝幸, 定本聡太, 宮崎義継. 血液疾患における真菌症疑いのパラフィン包埋組織からの遺伝子検査. 第 97 回 日本感染症学会総会・学術講演会・第 71 回 日本化学療法学会学術集会合同学会. 2023 年 4 月. 横浜

2) 宮崎義継, 宮澤拳, 高塚翔吾, 村長保憲, 星野泰隆, 梅山隆. アスペルギルスの基礎研究. 第 97 回 日本感染症学会総会・学術講演会・第 71 回 日本化学療法学会学術集会合同学会. 2023 年 4 月. 横浜

3) 四野宮愛, 芳田祐子, 及川茉那, 島田大雅, 渡辺恵史. 肝臓由来 Fibroblast growth factor(FGF) 21 による新生児マウス 視床下部発達促進. 日本薬学会第 144 年会. 2023 年 3 月. 横浜

4) 芳田祐子, 四野宮愛, 及川茉那, 島田大雅, 花木賢一, 渡辺恵史. 肝臓由来 Fibroblast growth factor (FGF) 21 の新生児マウス脳における役割の検討. 日本薬学会第 144 年会シンポジウム. 2023 年 3 月. 横浜

5) 網干有紗ローズ, 松村凌, 犬丸瑞枝, 沢辺京子, 渡辺護, 小林大介, 糸山享, 伊澤晴彦. 兵庫県豊岡市で採集されたフタトゲチマダニの保有ウイルス叢解析. 第75回日本衛生動物学会大会. 2023 年 4 月. 東京

6) Faizah AN, Kobayashi D, Matsumura R, Watanabe M, Higa Y, Sawabe K, Isawa H. Determining the blood meal sources and RNA viromes of Culex mosquitoes captured in a piggery-free area. 第 75 回日本衛生動物学会大会. 2023 年 4 月. 東京

7) 甲斐泉, 小林大介, 佐藤道夫, 佐々木年則, 松村凌, 糸山享, 伊澤晴彦. 哺乳動物細胞におけるマダニ由来ウイルス St Croix River virus の増殖性と細胞培養温度との相関解析. 第 75 回日本衛生動物学会大会. 2023 年 4 月. 東京

8) 松村凌, 小林大介, 山内健生, 葛西真治, 糸山享, 伊澤晴彦. 北海道内で採集されたマダニからの新規マダニ媒介性ナイロウイルスの発見. 第 75 回日本衛生動物学会大会. 2023 年 4 月. 東京

9) 小林大介. 我が国を取り巻く蚊媒介性ウイルス感染症流行の現状と今後注視すべき蚊媒介性ウイルス. 第 75 回日本衛生動物学会大会. 2023 年 4 月. 東京

10) 鍬田龍星, 杉山弘樹, 鳥井駿, Supriyono, Ngo Thuy Bao Tran, 黒田雄大, 立本完吾, Virhuez Mendoza Milagros, 南昌平, 米満研三, 石嶋慧多, 寺田豊, 伊澤晴彦, 森川茂, 吉川泰弘, 下田宙, 前田健. 本邦シロハシイエカから分離されたネジェウイルス様ウイルスの性状解析. 第 75 回日本衛生動物学会大会. 2023 年 4 月. 東京

11) 胡鑫, 草野妃里, 平野啓, 藤野真之, 李小康. PD-L1 抗体はメラノーマの免疫チェックポイント機構を阻害しβグルカンの抗腫瘍効果を増強する. 第 31 回日本医学会総会. 2023 年 4 月. 東京

12) 岩城正昭, 見理剛, 妹尾充敏. 破傷風トキソイド力価試験における代替法の開発. 第 70 回日本実験動物学会総会. 2023 年 5 月. つくば

13) 結城明香, 塩田智之, 松田麻未, Xin Zheng, 永田典代, 石井孝司, 鈴木亮介, 村松正道, 滝本一広, Stanley M Lemon, David R McGivern, 花木賢一. 急性 A 型肝炎が寛解した後も肝臓で長期間持続するウイルス RNA 複製:マウスモデルを用いた解析. 第 70 回日本実験動物学会総会. 2023 年 5 月. つくば

14) Azerigyik FA, Faizah AN, Kobayashi D, Amoa-Bosompem M, Matsumura R, Kai I, Sasaki T, Higa Y, Isawa H, Iwanaga S, Ishino T. Deciphering the Getah virus transmission potential of species of medically significant mosquitoes in a laboratory setting. 第 57 回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 2023 年 6 月. 松山

15) Faizah AN, Azerigyik FA, Kobayashi D, Itokawa K, Matsumura R, Kai I, Maekawa Y, Higa Y, Mulyatno KC, Bendryman SS, Rohmah EA, Mori Y, Miura K, Hirayama K, Ozbel Y, Sanjoba C, Phong TV, Tu TC, Kasai S, Sawabe K, Isawa H. Competencies of selected mosquito vectors in transmitting Japanese encephalitis virus genotype IV. 第 57 回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 2023 年 6 月. 松山

16) 松村凌, 甲斐泉, 比嘉由紀子, 佐々木年則, 二見恭子, 吉川亮, 藤田龍介, 日野真人, 永田康祐, 小林大介, 皆川昇, 糸山享, 伊澤晴彦. 2022 年に長崎県で捕集されたコガタアカイエカからの日本脳炎ウイルス及びゲタウイルスの分離と性状解析. 第 57 回日本脳炎ウイルス生態学研究会.

2023 年 6 月. 松山

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, 伊澤晴彦. イエカ属蚊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の推定. 第 57 回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 2023 年 6 月. 松山

18) 福住悠太朗, 前花祥太郎, 西川美里, 久保誠, 吉田善紀, 酒井宏治. 心筋細胞における SARS-CoV-2 の増殖性と薬剤によるウイルス特異的抑制の検証. 第 36 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム. 2023 年 6 月. 広島

19) 前花祥太郎, 福住悠太朗, 竹原一明, 久保誠, 酒井宏治. キャリア試験による季節性インフルエンザウイルス消毒の検証. 第 36 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム. 2023 年 6 月. 広島

20) 酒井宏治, 福住悠太朗, 茂木祐李香, 前花祥太郎, 久保誠, 網康至. H3N2 インフルエンザウイルスの進化とプロテアーゼ利用能の変化. 第 36 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム. 2023 年 6 月. 広島

21) 福住悠太朗, 前花祥太郎, 西川美里, 茂木祐李香, 久保誠, 吉田善紀, 酒井宏治. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いたコクサッキーウイルス B 群の研究基盤構築と Remdesivir によるウイルス特異的抑制の検証. 第 17 回日本臨床検査学教育学会学術大会. 2023 年 8 月. 奈良

22) 福住悠太朗, 前花祥太郎, 西川美里, 酒井宏治, 吉田義紀, 久保誠. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いたエンテロウイルスの研究基盤構築とレムデシビルによるウイルス特異的抑制の検証. 第 36 回北里大学バイオサイエンスフォーラム. 2023 年 8 月. 神奈川

23) 阿南美穂, 渡邉則幸, 中島琢自, 竹山春子, 相崎英樹, 村松正道, 脇田隆字. 放線菌を用いた C 型肝炎ウイルスの治療薬の開発. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月. 仙台

24) 伊達朋子, 渡邉則幸, 杉山真也, 溝上雅史, 鈴木亮介, 相崎英樹, 村松正道, 脇田隆字. 感染性を有する 5 型 HCV 株の樹立. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月. 仙台

25) 福住悠太朗, 前花祥太郎, 西川美里, 茂木祐李香, 久保誠, 吉田善紀, 酒井宏治. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いたコクサッキーウイルス B 群の研究基盤の構築. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月. 仙台

26) 柿崎正敏, 杉元聡子, 諏訪麗子, 川瀬みゆき, 白戸憲也, 梁明秀. ヒトボカウイルス 1 は RS ウイルスとヒトライノウイルスと共感染するが増殖に影響を与えない 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月. 仙台

27) 加藤文博, 網康至, 米満研三, 須崎百合子, 裵彩元, 若田愛加, 加藤大志, 竹田誠, 梁明秀, 木所稔. ムンプスウイルスワクチン株における神経病原性に関わるウイルス側因子の同定. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月. 仙台

28) 川瀬みゆき, 諏訪麗子, 杉元聡子, 柿崎正敏, 久米庸平, 知識美奈, 小野貴史, 岡部永生, 則藤桜子, 氏家誠, 細矢光亮, 橋本浩一, 白戸憲也. 呼吸器ウイルス感染における複数陽性を示す検体からの複数ウイルス同時複製の事例. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月. 仙台

29) 紺野在, 小林大介, 松田麻未, 鈴木亮介, 伊澤晴彦, 鈴木哲朗. 組織透明化を基盤とした感染蚊体内のデングウイルスイメージング技術の開発. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月. 仙台

30) 中村碧, 石井洋, 野村拓志, 岡﨑みどり, 米満研三, 須崎百合子, 網康至, 俣野哲朗. 抗体誘導ワクチンで HTLV-1 感染が制御されたカニクイサルにおける CD8 陽性細胞枯渇実験. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月. 仙台

31) 西野綾乃, 朴ウンシル, 立本完吾, 井上雄介, 石嶋慧多, 黒田雄大, MENDOZA Milagros Virhuez, 原田倫子, 山本つかさ, 松村凌, 小林大介, 伊澤晴彦, 葛西真治, 松野啓太, 前田健. マウスにおける 3 種類のオルソナイロウイルスの病原性の検討. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月. 仙台

32) 岡智一郎, 中村(桶本)優子, 高木弘隆. サポウイルスの感染・増殖に必須な細胞性因子の同定に向けた研究. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月. 仙台

33) 渡邉香奈子, 岡智一郎, 高木弘隆, セルゲイ・アニシモフ, 高橋雅彦, 樋口雅也, 藤井雅寛. ヒトパレコウイルス 3 型は MYADM の第 4 細胞外領域に結合し感染する. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月. 仙台

34) 酒井宏治, 畑玲央, 前花祥太郎, 西川美里, 福住悠太朗, 茂木祐李香, 久保誠, 後藤慎平, ウォルツェン・クヌート, 吉田善紀. iPS 細胞由来心筋細胞とシングルセル解析を用いた SARS2-CoV-2 の病原性発現機序の研究. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月. 仙台

35) 杉元聡子, 川瀬みゆき, 諏訪麗子, 柿崎正敏, 久米庸平, 知識美奈, 小野貴史, 岡部永生, 則藤桜子, 細矢光亮, 橋本浩一, 白戸憲也. 遺伝子型を判別可能なヒトメタニューモウイルスのリアルタイム RT-PCR 検出系の検討. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月. 仙台

36) 鄭シン, 平井-結城明香, 寺原和孝, 渡邉則幸, 塩田智之, 小谷治, 山根大典, 深野顕人, 大崎恵理子, 小野寺大志, 安達悠, 若江亨祥, 滝本一広, 永田典代, 加藤孝宣, 相崎英樹, 上田啓次, 鈴木亮介, 高橋宜聖, 村松正道. 抗 HAV ヒト抗体の単離および体外及び体内で抗 HAV 効果の検討. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月. 仙台

37) Zheng X, Hirai-Yuki A, Terahara K, Watanabe N, Shiota T, Kotani O, Yamane D, Fukano K, Oosaki E, Onodear T, Adachi Y, Wakae K, Takimoto K, Nagata N, Kato T, Aizaki H, Ueda K, Suzuki R, Takahashi Y, Muramatsu M. Isolation of a human neutralizing monoclonal antibody that blocks hepatitis A virus infection in vitro and in vivo.（抗 HAV ヒト抗体の単離および動物モデルを使った抗 HAV 効果の検討.） 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月. 仙台

38) 江尻寛子, 林昌宏, 小林大介, 藤田龍介, 室田勝功, 鍬田龍星, 下田宙, 前田健, 木村俊也, 金山敦宏, 加來浩器, 西條政幸, 四宮博人, 澤邉京子, 伊澤晴彦, 葛西真治. オズウイルス発見の経緯と今後の衛生昆虫学的課題. 第 5 回 SFTS 研究会. 2023 年 9. 宮崎

39) 佐々木年則, 松村 凌, 小林大介, 伊澤晴彦. 黄熱ウイルスおよびジカウイルス感染によって変動する蚊の免疫関連遺伝子探索. 日本比較免疫学会第 34 回学術集会. 2023 年 9 月. 福岡

40) 佐久間美帆, 朴文英, 市野瀬慶子, 水谷真之, 渡邊睦房, 藤ヶ崎浩人, 高木弘隆. 本邦初の成人ヒトパレコウイルス脳炎の 1 例. 日本内科学会第 689 回関東地方会. 2023 年 9 月. 東京

41) *Babesia* 原虫の抗体保有調査. 新倉(座本) 綾, 本間健一, 中山健史, 小林進太郎, 好井健太郎. 第 166 回日本獣医学会学術集会. 2023 年 9 月. オンライン

42) 鄭シン, 結城明香, 寺原和孝, 渡邉則幸, 塩田智之, 小谷治, 山根大典, 深野顕人, 大崎恵理子, 小野寺大志, 安達悠, 佐藤由子, 大園誠也, 若江亨祥, 滝本一広, 永田典代, 加藤孝宣, 相崎英樹, 上田啓次, 鈴木亮介, 高橋宜聖, 村松正道. 動物モデルにおける抗 HAV ヒトモノクロ―ナル抗体の感染阻止効果の検討. 第 31 回日本抗ウイルス療法学会学術集会. 2023 年 9 月. 横浜

43) 坂井祐介, 米満研三, 下島昌幸, 網康至, 鈴木忠樹. SFTS ウイルス感染フェレットの病理組織学的検索と免疫グロブリン軽鎖の解析. 第5回 SFTS 研究会. 2023 年 9 月. 宮崎

44) 高木弘隆. ヒトカリシウイルス(ノロウイルス/サポウイルス)の実態に肉薄する −サポウイルス培養系確立のその後と応用で見えてきたこと−. ウイルス性下痢症研究会第 34 回学術集会. 2023 年 9 月. 宮城

45) 中村碧, 石井洋, 野村拓志, 岡﨑みどり, 相内章, 長谷川秀樹, 米満研三, 須崎百合子, 網康至, 俣野哲朗. 抗 HTLV-1 Env 抗体誘導ワクチンのカニクイサルでの HTLV-1 感染防御効果. 第 27 回日本ワクチン学会. 2023 年 10 月. 静岡

46) 甲斐泉, 小林大介, 松村凌, 比嘉由紀子, 澤邉京子, 葛西真治, 糸山享, 伊澤晴彦. 本邦の蚊におけるシードルナウイルスの初確認ならびに性状解析. 第 74 回日本衛生動物学会東日本支部大会. 2023 年 10 月. 東京

47) 松村凌, 白井正樹, 水谷友一, 小山偲歩, 武田航, 屋敷智咲, 藤岡珠代, 小林大介, 山本誉士, 糸山享, 依田憲, 伊澤晴彦. 島嶼の海鳥コロニーにおけるマダニ採集. 第 74 回日本衛生動物学会東日本支部大会. 2023 年 10 月. 東京

48) 佐々木年則, 室田勝功, 前川芳秀, 渡辺護, 山内健生, 小林大介, 伊澤晴彦. 野外の蚊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 74 回日本衛生動物学会東日本支部大会. 2023 年 10 月. 東京

49) 高木弘隆. 科学的根拠に基づく誠実と不誠実ーそのデータが意味すること、ただしく伝えられていますか？（教育講演）. 機能水学会第 21 回学術大会. 2023 年 10 月. 福岡

50) 平賀孔, 手塚健太, 永田幸, 高起良, 中村仁美, 相良康子, 蕎麦田理英子, 佐竹正博, 谷生道一, 三浦清徳, 水上拓郎, 浜口功, 倉光球. Digital PCR を用いた HTLV-1 プロウイルス欠失の簡易検出法の開発. 第 9 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2023 年 11 月. 京都

51) 伊木繁雄, 三木祥治, 村上悠二, 花木賢一. 重力置換式オートクレーブによる滅菌処理時の筒形滅菌缶内温度と滅菌効果. 第 22 回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会. 2023 年 11 月. 東京

52) 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浄水処理におけるヒトサポウイルスの除去・不活化特性の把握. 第 60 回環境工学研究フォーラム. 2023 年 11 月. 山口

53) 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と効果 -先端生命科学を取り巻くデュアルユース性への対応にむけて-. 日本生命倫理学会第 35 回年次大会. 2023 年 12 月. 東京

54) Muraosa Y, Miyazawa K, Takatsuka S, Hoshino Y, Umeyama T, Miyazaki Y. Galactofuranose deficiency in *Aspergillus fumigatus* promotes mannose addition to *O*-linked glycans. 10th Global Network Forum on Infection and Immunity. 2024 年 2 月. 千葉

55) 松村凌, 白井正樹, 水谷友一, 小山偲歩, 武田航, 屋敷智咲, 藤岡珠代, 小林大介, 山本誉士, 葛西真治, 糸山享, 依田憲, 伊澤晴彦. 海鳥コロニーにおけるダニ類の分布調査およびそれらが保有するウイルス叢解析. 第 68 回日本応用動物昆虫学会大会. 2024 年 3 月. 仙台

56) 高木弘隆. Post コロナアウトブレイクにおける感染症の変動人流による感染免疫の成立ちと瓦解（特別講演）. 第 25 回日本口腔機能水学会学術総会・学術大会. 2024 年 3 月. 京都

3. その他

1) 小林大介. 国内の節足動物媒介性ウイルスの同定. 令和

5 年度希少感染症診断技術研修会. 2023 年 2 月. 国立感染症研究所

2) 花木賢一. 感染症法と病原微生物の取り扱い. ILSI Japan・NITE 合同公開シンポジウム 2024. 2024 年 3 月. 横浜

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及び研究・技術面での国際貢献等並びに世界保健機関（WHO）、諸外国の研究機関及び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、国立研究開発法人国立国際医療研究センター（NCGM）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 5 年 4 月から令和 6 年 3 月までに、31 カ国・地域から 141 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 5 年 4 月から令和 6 年 3 月までに、43 カ国・地域に 349 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 5 年 4 月から令和 6 年 3 月までにそれぞれ延べ 339 会議等に 954 名及び 26 会議等に 141 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

国立感染症研究所と国際エイズワクチン推進構想間（IAVI）の感染症制御のための国際的な橋渡し研究を加速することを目的とした共同研究プログラムに関する覚書

（令和 5 年 6 月 12 日）

イ シンポジウム開催

(ア) 令和 5 年 8 月 31 日-9 月 1 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 20 回日本-台湾感染症シンポジウムを開催（ハイブリッド会議にて、サーベイランス、ワクチン、薬剤耐性、共同研究及び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 5 年 9 月 28 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）と第 2 回合同シンポジウムを開催（オンライン会議にて、薬剤耐性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) 令和 5 年 12 月 4 日-6 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 17 回日中韓感染症フォーラムを開催（ハイブリッド会議にて、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、パンデミック対策、薬剤耐性、ダニ媒介感染症とワンヘルス（SFTS、エゾウイルスを含む）、ポストコロナ及び麻疹・結核について発表と討議を行い、また、併せて韓国 DCA の Emergency operation Center 及びバイオバンク見

学を行った）

ウ 外国機関へのワクチン株供与
なし

エ 共同研究報告会ほか
令和 5 年 7 月 12 日-14 日 厚生労働省、米国政府機関と日米ヘルスセキュリティ委員会が開催された（米国ワシントン DC で日米保健省の組織改編、日米 DMAT 連携、健康危機管理対策医薬品等について意見交換を行い、情報を共有した）

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 5 年 5 月 26 日-7 月 7 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」（14 カ国・14 名・感染症疫学センター、エイズ研究センター、品質管理研究センター、安全管理研究センター、感染制御部）

(イ) 令和 5 年 6 月 5 日-17 日 ナイジェリア国国別研修 「バイオセキュリティ・バイオセーフティ」（ナイジェリア・5 名・安全管理研究センター）

(ウ) 令和 5 年 6 月 12 日-7 月 1 日 インドネシア国国別研修「感染症サーベイランス能力強化トレーニング」（インドネシア・10 名・ウイルス第一部、獣医科学部、感染症疫学センター、薬剤耐性研究センター、感染症危機管理研究センター、実地疫学研究センター、安全管理研究センター）

(エ) 令和 5 年 7 月 10 日-8 月 9 日 ガーナ国国別研修「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・9 名・ウイルス第一部、エイズ研究センター、品質管理研究センター、安全管理研究センター）

(オ) 令和 6 年 1 月 29 日-2 月 2 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管理」（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

(ア) 令和 6 年 3 月 29 日 第1回感染研・JICA 情報共有促進会議（JICA10 名・所長、副所長、研究企画調整センター、ウイルス第二部、細菌第一部、感染病理部、感染症疫学センター、エイズ研究センター、薬剤耐性研究センター、感染症危機管理研究センター、実地疫学研究センター、安全管理研究センター、国際協力室）

ウ その他研修
なし

(2) JICA 技術プロジェクト等への協力

ア 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 5 年 7 月 23 日-7 月 29 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 10 月 9 日-13 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

③令和 5 年 11 月 5 日-12 日、令和 5 年 12 月 7 日-16 日、令和 5 年 11 月 15 日-12 月 16 日 調査団員として実地疫学研究センター職員 3 名を派遣

イ コンゴ民主共和国における JICA 協力

「感染症疫学サーベイランスシステム強化プロジェクト」

(ア)派遣

①令和 5 年 9 月 30 日-10 月 28 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 10 月 28 日-11 月 11 日 調査団員として感染病理部職員 2 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 5 年 10 月 13 日-12 月 8 日 調査団員として国際協力室職員 1 名を派遣

(イ)その他

①令和 5 年 9 月 21 日 意見交換会

②令和 5 年 11 月 24 日 Joint Coordinating Committee

③令和 6 年 1 月 29 日 報告会

④令和 6 年 2 月 22 日 第 1 回感染研-FIOCRUZ 合同セミナー

⑤令和 6 年 3 月 19 日 第 2 回感染研-FIOCRUZ 合同セミナー

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

令和 5 年 9 月 30 日-10 月 23 日　調査団員としてエイズ研究センター職員 1 名を派遣

オ コロンビア共和国における JICA 協力

「ワクチン等医薬品の研究開発・生産基盤整備促進のための情報収集・確認調査」

(ア)派遣

①令和 6 年 1 月 20 日-28 日　調査団員として感染病理部職員 2 名を派遣

②令和 6 年 3 月 9 日-24 日　調査団員として感染病理部職員 2 名、獣医科学部職員 1 名を派遣

カ ザンビア国における JICA 協力

「ザンビアにおけるコレラアウトブレイク対応」

(ア)派遣

令和 6 年 2 月 3 日-10 日、令和 6 年 2 月 3 日-16 日、令和 6 年 2 月 4 日-16 日、令和 6 年 2 月 3 日-16 日、令和 6 年 2 月 4 日-16 日　調査団員として感染症疫学センター職員 3 名、実地疫学研究センター職員 2 名を派遣

「感染症対策のためのラボサーベイランス強化プロジェクト」

(ア)派遣

令和 6 年 3 月 3 日-9 日　調査団員として細菌第一部職員 2 名を派遣

(3) 国際緊急援助隊への協力

令和 5 年度実績なし

(4) その他研修協力

ア 名古屋大学大学院

(ア)令和 5 年 5 月 31 日「Young Leaders Program」(4 カ国・7 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 5 年 4 月 5 日　ERL call(オンライン・1 名)
2) 令和 5 年 4 月 5 日　NH2023-2024 influenza vaccine WHO technical call(オンライン・1 名)
3) 令和 5 年 4 月 5 日　WHO Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-CO-VAC) sub-group on vaccine strain selection (オンライン・1 名)
4) 令和 5 年 4 月 12 日　WHO Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-CO-VAC) sub-group on vaccine strain selection (オンライン・2 名)
5) 令和 5 年 4 月 12 日　Meeting about next steps for the collaboration between the NIID and Research Institute of Tropical Medicine in Philippines(フィリピン熱帯医学研究所(健康庁管轄,WPRO))(オンライン・5 名)
6) 令和 5 年 4 月 12-14 日　WHO ポリオ SWG 会議 (オンライン・1 名)
7) 令和 5 年 4 月 19 日　ERL call(オンライン・1 名)
8) 令和 5 年 4 月 19 日　NH2023-2024 influenza vaccine WHO technical call(オンライン・1 名)
9) 令和 5 年 4 月 20 日　Pre-TAG Webinar for WPRO TAG Meeting 2023 :COVID-19 vaccination (1)(オンライン・1 名)
10) 令和 5 年 4 月 20 日　Global country-level variant surveillance(オンライン・1 名)
11) 令和 5 年 4 月 24 日　Contact Tracing Guideline Development Group (GDG)(オンライン・1 名)
12) 令和 5 年 4 月 27 日　SAGE smallpox & mpox WG meeting(オンライン・1 名)
13) 令和 5 年 4 月 27 日　WHO Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-CO-VAC) sub-group on vaccine strain selection (オンライン・1 名)
14) 令和 5 年 5 月 1 日　TAG-CO-VAC(オンライン・1 名)
15) 令和 5 年 5 月 3 日　WHO Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-CO-VAC) sub-group on vaccine strain selection.(オンライン・2 名)
16) 令和 5 年 5 月 4 日　Pre-TAG Webinar for WPR TAG Meeting 2023(オンライン・1 名)
17) 令和 5 年 5 月 8 日　TAG-CO-VAC Manufacturer (オンライン・1 名)
18) 令和 5 年 5 月 10 日　Fifth meeting IHR Emergency Committee regarding the multi-country outbreak of mpox(オンライン・2 名)
19) 令和 5 年 5 月 11 日　Pandemic Influenza Vaccine response Cross Functional Working Group(オンラ

イン・1 名）

20) 令和 5 年 5 月 11 日 高病原性 H5N1 鳥インフルエンザのリスク評価（オンライン・1 名）
21) 令和 5 年 5 月 11 日 WHO TIPRA(Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment) Meeting（オンライン・1 名）
22) 令和 5 年 5 月 11 日 Pre-TAG Webinar for WPR TAG Meeting 2023（オンライン・1 名）
23) 令和 5 年 5 月 11-12 日 TAG-CO-VAC（オンライン・1 名）
24) 令和 5 年 5 月 12 日 NC3Rs WHO project stakeholder meeting steering group（オンライン・1 名）
25) 令和 5 年 5 月 17 日 ポリオ根絶（オンライン・1 名）
26) 令和 5 年 5 月 17 日 GPEI 35: From Polio to Progress（オンライン・1 名）
27) 令和 5 年 5 月 17 日 WHO-ERL Internal Call（オンライン・1 名）
28) 令和 5 年 5 月 17 日 NH 2023/24 WHO-CC, -ERL/ IFPMA Teleconference（オンライン・1 名）
29) 令和 5 年 5 月 18 日 Pre-TAG Webinar for WPR TAG Meeting 2023（オンライン・2 名）
30) 令和 5 年 5 月 23 日 Consultation on the Draft Asia Pacific Health Security Action Framework（オンライン・1 名）
31) 令和 5 年 5 月 23 日 WHO オルソミクソウイルスによる感染症・パンデミックの脅威の優先順位検討会議（オンライン・1 名）
32) 令和 5 年 5 月 25 日 Pre-TAG Webinar for WPR TAG Meeting 2023（オンライン・2 名）
33) 令和 5 年 5 月 25 日 Global country-level variant surveillance（オンライン・1 名）
34) 令和 5 年 5 月 31 日 Contact tracing Guideline Development Group（オンライン・1 名）
35) 令和 5 年 6 月 1 日 Pre-TAG webinars meeting（オンライン・1 名）
36) 令和 5 年 6 月 5 日 WHO Advisory Group meeting on Updating WHO Bacterial Priority Pathogen List (BPPL)（オンライン・1 名）
37) 令和 5 年 6 月 8 日 Pre-TAG Webinar for WPR TAG Meeting 2023（オンライン・2 名）
38) 令和 5 年 6 月 8 日 GLASS IT platform V.2 training（オンライン・1 名）
39) 令和 5 年 6 月 9 日 SAGE smallpox & mpox WG meeting（オンライン・1 名）
40) 令和 5 年 6 月 13 日 a WHO led effort to prioritize pathogens of epidemic and pandemic threat (Orthomyxoviridae) meeting（オンライン・1 名）
41) 令和 5 年 6 月 13-15 日 Third Meeting of the World Health Organization (WHO) Strategic and Technical Advisory Group for Antimicrobial Resistance (STAG-AMR)（オンライン・3 名）
42) 令和 5 年 6 月 14 日 ポリオ根絶（オンライン・1 名）
43) 令和 5 年 6 月 14 日 The GPEI's Mid-Term Update to the Poliovirus Vaccine Manufacturers, NACs and NRAs（オンライン・1 名）
44) 令和 5 年 6 月 15 日 Global country-level variant surveillance（オンライン・1 名）
45) 令和 5 年 6 月 23 日 WHO Working Group on Animal Models - Priority Pathogens（オンライン・1 名）
46) 令和 5 年 6 月 29 日 First internal webinar of the AMR WHO CC Network（オンライン・4 名）
47) 令和 5 年 7 月 5 日 EPI-WIN webinar: Strengthening One Health operations in countries for improved preparedness to emerging zoonotic diseases（オンライン・1 名）
48) 令和 5 年 7 月 6 日 Cross Functional Working Group for Pandemic Infulenza Vaccine Response monthly call（オンライン・1 名）
49) 令和 5 年 7 月 10 日 WHO ERL(Essential Regulatory Laboratory) Meeting（オンライン・1 名）
50) 令和 5 年 7 月 10-13 日 The 36th meeting between WHO ERLs, CCs and influenza vaccine manufacturers（オンライン・2 名）
51) 令和 5 年 7 月 12 日 WHO EPI-WIN webinar: Getting PRET for the next pandemic: national and regional experiences（オンライン・1 名）
52) 令和 5 年 7 月 13 日 GLASS-AMR webinar on data preparation and submission（オンライン・1 名）
53) 令和 5 年 7 月 25 日 GLASS-AMR webinar on data preparation and submission（オンライン・1 名）
54) 令和 5 年 7 月 26 日 WHO-ERL call（オンライン・1 名）
55) 令和 5 年 7 月 26 日 NH2023-2024 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1名）
56) 令和 5 年 7 月 27-28 日 WHO IHR Review Committees Standing Recoomendations

COVID-19 and Mpox（オンライン・1 名）

57) 令和 5 年 7 月 31 日 WHO オルソミクソウイルスによる感染症・パンデミックの脅威の優先順位検討会議（オンライン・1名）
58) 令和 5 年 8 月 1-3 日 The sixtteenth Biregional meeting of National Influenza Centres.（オンライン・1 名）
59) 令和 5 年 8 月 2 日 IHR Review Committee Standing Recommendations COVID-19 and Mpox（オンライン・1 名）
60) 令和 5 年 8 月 2-4 日 Twelfth Meeting of the Regional Alliance of National Regulatory Authorities for Medical Products in the Western Pacific, 2-4 August 2023, Manila, Philippines/ Hybrid（オンライン・2 名）
61) 令和 5 年 8 月 4 日 体外診断検査専門家戦略諮問グループ会議（オンライン・1 名）
62) 令和 5 年 8 月 7 日 IHR Review Committee Standing Recommendations for Mpox（オンライン・1 名）
63) 令和 5 年 8 月 8 日 WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for the Southern Hemisphere 2024（2024 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）
64) 令和 5 年 8 月 9 日 ERL internal call（オンライン・1 名）
65) 令和 5 年 8 月 9 日 NH2023-2024 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
66) 令和 5 年 8 月 11 日 SAGE mpox & smallpox WG meetings (8/11)（オンライン・1 名）
67) 令和 5 年 8 月 16 日 Teleconference for human serology for the WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2024 Southern Hemisphere Influenza Season（オンライン・1 名）
68) 令和 5 年 8 月 18 日 Scientific Committee Meeting of the 1st SAFETYNET Scientific Conferenc（オンライン・1 名）
69) 令和 5 年 8 月 18 日 SAGE mpox & smallpox WG meetings (8/18)（オンライン・1 名）
70) 令和 5 年 8 月 21-24 日 FETP 研修会（フィリピン・43 名）
71) 令和 5 年 8 月 22 日 令和5年度高島義裕先生 VPD 講演会（フィリピン・7 名、オンライン・144 名）
72) 令和 5 年 8 月 23 日 ERL internal call（オンライン・1 名）
73) 令和 5 年 8 月 23 日 NH2023-2024 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
74) 令和 5 年 8 月 25 日 Organising committee for the symposium "Implementing the 3Rs in WHO guidelines: Understanding the impact on quality control and batchrelease testing of biologicals"（オンライン・1名）
75) 令和 5 年 8 月 29 日 TAG-Co-Vac（オンライン・1 名）
76) 令和 5 年 8 月 29 日 MeaNS RubeNS steering Committee (WHO 麻疹・風疹遺伝子データベース運営会議)（オンライン・2 名）
77) 令和 5 年 9 月 1 日 WHO 体外診断検査専門家戦略諮問グループ会議（オンライン・1 名）
78) 令和 5 年 9 月 4 日 WHO Zoonotic TC（オンライン・4 名）
79) 令和 5 年 9 月 5 日 WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for the Southern Hemisphere 2024（2024 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・4 名）
80) 令和 5 年 9 月 13 日 GVRF Webinar Vaccine Adjubants for Global Health（オンライン・1 名）
81) 令和 5 年 9 月 13 日 ポリオ根絶 SWG 会議（オンライン・1 名）
82) 令和 5 年 9 月 14 日 Preparatory call WPRO Informal Consultation on Strengthening Surveillance Systems of Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Consumption in the Western Pacific Region（オンライン・1 名）
83) 令和 5 年 9 月 14 日 Improving Vaccine Effectiveness Studies: A vital step before the next pandemic（オンライン・1 名）
84) 令和 5 年 9 月 14-15 日 Improving Vaccine Effectiveness Studies: A vital step before the next pandemic（オンライン・2 名）
85) 令和 5 年 9 月 18 日 Sounding board member meeting to the 2016 SWITCH review (evaluation of the 2016 global withdrawal of the Sabin poliovirus 2 (OPV2) vaccine and switch from trivalent oral polio vaccine (tOPV) to bivalent OPV (bOPV))（オンライン・1 名）
86) 令和 5 年 9 月 20 日 WHO C.C./ERL/Industry meeting（オンライン・1 名）
87) 令和 5 年 9 月 25-29 日 WHO Strategic

Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE)（オンライン・1 名）

88) 令和 5 年 9 月 26 日　WHO ”the Advisory Group on the Bacterial Priority Pathogen List” Meeting（オンライン・1 名）

89) 令和 5 年 10 月 6 日　体外診断検査に係る戦略的専門家諮問委員会 (SAGE IVD)（オンライン・1 名）

90) 令和 5 年 10 月 11 日　WHO-ERL internal call（オンライン・1 名）

91) 令和 5 年 10 月 11 日　1st SH2024 WHO-Industry Bi-weekly TC（オンライン・1 名）

92) 令和 5 年 10 月 12 日　Global consultation on Plague Vaccines（オンライン・1 名）

93) 令和 5 年 10 月 16-18 日　第 78 回 WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS)（オンライン・2 名）

94) 令和 5 年 10 月 19 日　Launch webinar: People-centred approach to addressing antimicrobial resistance in human health（オンライン・1 名）

95) 令和 5 年 10 月 23 日　The 22nd Annual Consultation between the Global Polio Eradication Initiative and Polio Vaccine Manufacturers, National Authorities for Containment and National Regulatory Authorities（オンライン・2 名）

96) 令和 5 年 10 月 23-24 日　Research and Innovation Forum (GRIF) on the theme of “Building the world’s resilience against future outbreaks and pandemics”（オンライン・1 名）

97) 令和 5 年 10 月 24-25 日　The 7th Annual Consultation Between WHO, the Global Certification Commission for the Eradication of Poliomyelitis - Containment Working Group and National Authorities for Containment（オンライン・2 名）

98) 令和 5 年 10 月 25 日　Sounding Board meeting on the 2016 SWITCH （オンライン・1 名）

99) 令和 5 年 10 月 25 日　WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）

100) 令和 5 年 10 月 25 日　2nd SH2024 WHO-Industry Bi-weekly TC（オンライン・1 名）

101) 令和 5 年 10 月 25 日　TAG-CO- VAC Subgroup Meeting（オンライン・1 名）

102) 令和 5 年 10 月 25-26 日　25th Meeting of the WHO Advisory Committee on Variola Virus Research（オンライン・1 名）

103) 令和 5 年 10 月 25-27 日　ACVVR 25th meeting + mpox meeting（オンライン・1 名）

104) 令和 5 年 10 月 26 日　Cross Functional Working Group for Pandemic Influenza Vaccine Response（オンライン・1 名）

105) 令和 5 年 10 月 31 日　TAG-CO-VAC（オンライン・1 名）

106) 令和 5 年 11 月 1 日　IRVA The HTLV Testing Working Part（オンライン・2 名）

107) 令和 5 年 11 月 2 日　Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics (SAGE IVD)（オンライン・1 名）

108) 令和 5 年 11 月 8 日　WHO TAG-CO-VAC Subgroup on Strain Selection（オンライン・1 名）

109) 令和 5 年 11 月 8 日　WHO TAG-CO- VAC Subgroup Meeting（オンライン・1 名）

110) 令和 5 年 11 月 15 日　ポリオ根絶 SWG 会議（オンライン・1 名）

111) 令和 5 年 11 月 15-16 日　TAG-CO-VAC（オンライン・1 名）

112) 令和 5 年 11 月 16 日　WHO Global Webinar Series to Support Implementation of National Action Plans on Antimicrobial Resistance (AMR)（オンライン・1 名）

113) 令和 5 年 11 月 21 日　All members meeting of the Skin NTDs Working Group on Epidemiology and Surveillance（オンライン・1 名）

114) 令和 5 年 11 月 24 日　“GLASS whole-genome sequencing for surveillance of antimicrobial resistance” by WHO（オンライン・1 名）

115) 令和 5 年 11 月 29 日 WHO TAG-CO-VAC Subgroup on Strain Selection（オンライン・1 名）

116) 令和 5 年 11 月 29 日　WHO TAG-CO- VAC Subgroup Meeting（オンライン・1 名）

117) 令和 5 年 12 月 1 日　Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics (SAGE IVD)（オンライン・1 名）

118) 令和 5 年 12 月 4-5 日 TAG-CO-VAC （オンライン・1 名）

119) 令和 5 年 12 月 5 日　共同プロジェクト(ASPIRE)に関する会議（オンライン・4 名）

120) 令和 5 年 12 月 6 日　EPI-WIN Webinar: Seasonal Influenza Prevention and Control: National and Regional Perspectives（オンライン・1 名）

121) 令和 5 年 12 月 13 日　ポリオ根絶 SWG 会議（オンライン・1 名）
122) 令和 5 年 12 月 13-14 日　5th General Meeting of WHO-National Control Laboratory Network for Biologcals (WHO-NNB)（オンライン・2 名）
123) 令和 5 年 12 月 18 日　2024/2025 年北半球インフルエンザワクチン株選定に関する第 1 回会議（TC1 for WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2023/2024 Northern Hemisphere Influenza Season）（オンライン・2 名）
124) 令和 5 年 12 月 20 日　Sounding Board meeting on tOPV-switch（オンライン・1 名）
125) 令和 5 年 12 月 20 日　WHO オルソミクソウイルス評価会議（オンライン・1 名）
126) 令和 6 年 1 月 9 日　WHO R&D Blueprint team for Epidemics virtual global consultation on "A scientific framework for epidemic and pandemic research preparedness"（オンライン・5 名）
127) 令和 6 年 1 月 9-10 日　WHO R&D Blueprint team for Epidemics virtual global consultation on "A scientific framework for epidemic and pandemic research preparedness"（オンライン・1 名）
128) 令和 6 年 1 月 12 日　Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics (SAGE IVD)（オンライン・1 名）
129) 令和 6 年 1 月 16 日　LECTURE 1 - Biorisk Management Training for National Authorities for Containment（オンライン・1 名）
130) 令和 6 年 1 月 16 日　Informal ERL meeting on influenza reagents and vaccine potency testing（オンライン・1 名）
131) 令和 6 年 1 月 16 日　Mpox SAGE Working group meeting（オンライン・1 名）
132) 令和 6 年 1 月 17 日　WHO ポリオ根絶 SWG（オンライン・1 名）
133) 令和 6 年 1 月 17-19 日　37th Meeting between WHO ERLs, CCs and influenza vaccine manufacturers（オンライン・2 名）
134) 令和 6 年 1 月 18 日　Interactive Session 1 - Biorisk Management Training for National Authorities for Containment（オンライン・1 名）
135) 令和 6 年 1 月 18 日　WHO R&D Blueprint team for Epidemics second global virtual consultation on "Critical research for priority pathogens with epidemic potential"　（オンライン・5 名）
136) 令和 6 年 1 月 18-19 日　WHO R&D Blueprint team for Epidemics second global virtual consultation on "Critical research for priority pathogens with epidemic potential"（オンライン・1 名）
137) 令和 6 年 1 月 19 日　Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics (SAGE IVD)（オンライン・1 名）
138) 令和 6 年 1 月 19 日　WHO R&D Blueprint team for Epidemics third global virtual consultation on "Research response to pathogen X during a pandemic"（オンライン・5 名）
139) 令和 6 年 1 月 19-20 日　HO R&D Blueprint team for Epidemics third global virtual consultation on "Research response to pathogen X during a pandemic"（オンライン・1 名）
140) 令和 6 年 1 月 24 日　Mpox SAGE Working group meeting（オンライン・1 名）
141) 令和 6 年 1 月 25 日　LECTURE 2 - Biorisk Management Training for National Authorities for Containment（オンライン・1 名）
142) 令和 6 年 1 月 26 日　Mpox SAGE Working group meeting（オンライン・1 名）
143) 令和 6 年 1 月 31 日　WHO ポリオ根絶 SWG（オンライン・1 名）
144) 令和 6 年 1 月 31 日　WHO Zoonotic TC（オンライン・2 名）
145) 令和 6 年 1 月 31 日　Mpox SAGE Working group meeting（オンライン・1 名）
146) 令和 6 年 2 月 1 日　2024/2025 年北半球インフルエンザワクチン株選定に関する第 2 回会議（TC2 for WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2024/2025 Northern Hemisphere Influenza Season）（オンライン・2 名）
147) 令和 6 年 2 月 14 日　ポリオ根絶小委員会（オンライン・1 名）
148) 令和 6 年 2 月 16 日　WHO Animal Model WG（オンライン・1 名）
149) 令和 6 年 2 月 28 日　The 2nd meeting of the working group on the WHO Essential Diagnostics List（オンライン・1 名）
150) 令和 6 年 2 月 29 日　WPRO 事務局長感染研訪問（対面・11 名）

151) 令和 6 年 3 月 1 日 Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics (SAGE IVD)（オンライン・1 名）
152) 令和 6 年 3 月 4 日 webinar "WHONET-SaTScan and Cluster/Outbreak Detection, Part 2"（オンライン・1 名）
153) 令和 6 年 3 月 6 日 TAG-CO-VAC（オンライン・1 名）
154) 令和 6 年 3 月 6 日 ポリオ根絶小委員会（オンライン・1 名）
155) 令和 6 年 3 月 8 日 WHO-ERL ID-MS technical working group（オンライン・1 名）
156) 令和 6 年 3 月 11-13 日 第 79 回 WHO Expert Committee on Biological Standardization（ECBS）会議（オンライン・2 名）
157) 令和 6 年 3 月 12 日 TAG-CO- VAC Subgroup Meeting（オンライン・2 名）
158) 令和 6 年 3 月 13 日 NH2024-25 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
159) 令和 6 年 3 月 13 日 WHO-ERL internal call（オンライン・1 名）
160) 令和 6 年 3 月 14 日 Cross Functional Working Group for Pandemic Influenza Vaccine Response monthly call（オンライン・1 名）
161) 令和 6 年 3 月 19-21 日 TAG-CO- VAC（オンライン・1 名）
162) 令和 6 年 3 月 20 日 Mpox Partnership Meeting（オンライン・1 名）
163) 令和 6 年 3 月 22 日 4th AMR WHO-CC Network Webinar "Wastewater and surveillance of AMR"（オンライン・4 名）
164) 令和 6 年 3 月 27 日 NH2024-25 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
165) 令和 6 年 3 月 27 日 WHO-ERL internal call（オンライン・1 名）
166) 令和 6 年 3 月 28 日 TAG-CO- VAC（オンライン・1 名）

ウ WHO フェローシップ受入
なし

エ WHO 評価団による視察
なし

オ WPRO 研修への協力
令和 6 年 2 月 1 日-令和 8 年 1 月 31 日 感染症危機管理研究センター職員1名を派遣

(2) 外国政府機関との関連調整
ア 令和 6 年 2 月 5 日 米疾病予防管理センター東アジア・太平洋地域事務所ワークショップ・開所式（対面・米国 CDC3 名、米国 CDC 東アジア・太平洋地域事務所 2 名、米国 NCIRD1 名、米国 GHC1 名、米国大使館 2 名、厚生労働省 3 名、NCGM2 名、内閣感染症危機管理統括庁 2 名、PMDA1 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 5 年 5 月 11 日 カナダ保健省 保健大臣・他 7 名表敬訪問、意見交換（対面）
イ 令和 5 年 5 月 26 日 駐日キューバ共和国大使館 大使・他 1 名表敬訪問、意見交換（対面）
ウ 令和 5 年 8 月 4 日 タイ保健省疾病管理局 局長・他 5 名表敬訪問、意見交換（対面）
エ 令和 5 年 8 月 10 日 インドネシア保健省タジュディンチャリド病院 院長・他 10 名表敬訪問、意見交換（対面）
オ 令和 5 年 9 月 22 日 コンゴ民主共和国国立生物医学研究所 所長・他 4 名表敬訪問、意見交換（対面）
カ 令和 5 年 11 月 15 日 サウジアラビア保健省 副大臣・他 14 名表敬訪問、意見交換 （対面）
キ 令和 5 年 11 月 22 日 IAEA オマーン Head of the Microbiology and Immunology Department of the College of Medicine and health Sciences at Sultan Qaboos University・他 6 名表敬訪問、意見交換（対面）
ク 令和 5 年 11 月 27 日 野口記念医学研究所 所長・他 1 名表敬訪問、意見交換（対面）
ケ 令和 5 年 11 月 28 日 ケニア医学研究所 所長代行・他 7 名表敬訪問、意見交換（対面）
コ 令和 5 年 11 月 30 日 ガーナ国立ワクチン研究所 CEO 表敬訪問、セミナー（対面）
サ 令和 5 年 12 月 20 日 韓国食品医薬品安全評価院 生物製剤研究部門・他 3 名表敬訪問、意見交換（対面）

シ 令和 6 年 1 月 15 日　インド国立コレラ・腸管感染症研究所　細菌部長・他 2 名表敬訪問、班会議（ハイブリッド）

ス 令和 6 年 1 月 17 日　オーストラリア国立大学 FETP Deputy Director・他 1 名表敬訪問、研修会（対面）

セ 令和 6 年 2 月 9 日　ケニア医学研究所　所長代行・他 1 名表敬訪問、意見交換（対面）

ソ 令和 6 年 2 月 16 日　米疾病予防管理センター東アジア・太平洋地域事務所　所長・他 2 名表敬訪問、意見交換（対面）

タ 令和 6 年 2 月 21 日　台湾衛生福利部疾病管制署感染制御・バイオセーフティ部　部長・他 5 名表敬訪問、意見交換（対面）

チ 令和 6 年 2 月 28 日　欧州保健緊急事態準備・対応総局　総局長代理・他 5 名表敬訪問、意見交換（対面）

ツ 令和 6 年 2 月 29 日　世界保健機関西太平洋地域事務所　所長・他 4 名表敬訪問、意見交換（対面）

テ 令和 6 年 3 月 13 日　シンガポール国立大学 FETP Director・他 1 名表敬訪問、研修会（対面）

ト 令和 6 年 3 月 21 日　香港ジョッキークラブ Executive Director, Charities and Community・他 2 名表敬訪問、意見交換（対面）

(4) 感染研セミナー等の開催

ア 令和 5 年 11 月 29 日　感染研・IAVI グローバルセミナー

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・生活衛生局感染症対策部、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及び日本学術振興会交流事業に係る応募情報等を掲載している。

別表１

令和5年度　　外国人研修員等国別受入数

国　名　等	人数（人）		国　名　等	人数（人）	
	対面	オンライン		対面	オンライン
アジア地域〔15国〕			**北米地域〔2国〕**		
インド	4		カナダ	8	
インドネシア	22		米国	2	
韓国	4				
カンボジア	2				
タイ	8		**中南米地域〔2国〕**		
台湾	7		キューバ	2	
中国	3		ブラジル	1	
フィリピン	3				
東ティモール	1				
ブルネイ	1		**中東・アフリカ地域〔9国〕**		
ベトナム	1		エスワティニ	1	
マレーシア	3		オマーン	5	
ミャンマー	2		ガーナ	12	
ラオス	1		ガボン	1	
WPRO	5		サウジアラビア	15	
			ケニア	5	
			コンゴ民主共和国	5	
太平洋地域〔1国〕			ナイジェリア	6	
オーストラリア	2		マラウイ	1	
ヨーロッパ〔2国〕					
英国		4			
EU	4		国数計	31	
			人数計（対面）	137	
			人数計（オンライン）	4	
			人数合計	141	

別表2

専門家海外派遣について（単位：人）

派遣先＼年度	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※	令和5※
アイルランド			1	2	4	2			2	4
アラブ首長国連邦										2
アルゼンチン		1							2	
イタリア	1	10	4	2	18	5				7
インド	7	9	14	8	8	7			5	8
インドネシア	12	4	15	9	8	15			7	11
ウガンダ	1								2	
英国	9	11	21	15	18	12			13	10
エクアドル	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	3	3		12	7	14			2	15
オーストリア	5	2	13	3		1				1
オマーン									1	
オランダ		7	12	1	15	8			1	6
ガーナ	2	2	6	8	9	8	1	2	10	8
カナダ	24	13	2	4	4	1			2	2
韓国	13	15	35	16	13	21				29
カンボジア	4	10	12	1	3	6			10	4
ガンビア										1
ギリシャ				1	3	1				2
グルジア	1									
クロアチア				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	5
コンゴ民主共和国		3	5	2	10	2			1	5
サウジアラビア			2	2		2				
ザンビア		3	3	5	8	9				9
シエラレオネ	3	1								
シンガポール	4	1	3	15	2	13				6
ジンバブエ						2				
スイス	35	22	37	18	14	20			9	15
スウェーデン	2		4	4	2	3			1	2
スペイン	6	2		4	6	3				
スリランカ	1				2	1			1	3
スロバキア				1						
スロベニア		1			1					
ソロモン諸島										
タイ	28	19	21	18	9	24			9	27
台湾	39	12	28	11	34	6			2	23
タジキスタン										
タンザニア					1	1				
チェコ	1	1								
中国（香港）	14	21	31	39	34	32	1			12
チュニジア										
チリ			1							
デンマーク		2	1		1	3			2	1
ドイツ	4	8	5	4	4	2			5	6
トルコ	5	1							1	7
ナイジェリア		4	2	5	2					
ニュージーランド					1	1				
ネパール			3		3					5
ノルウェー			1							
パナマ									3	
ハンガリー					4					
バングラデシュ										
ブータン				5	2	2			5	2
フィリピン	23	29	35	29	20	24			13	21
フィンランド						2			3	1
ブラジル	3	4	11	6	2	2			3	3
フランス	4	7	2	16	7	14			7	5
ブルネイ										
米国	55	70	55	53	51	35			19	37
ベトナム	52	69	62	56	68	46			37	27
ベナン										
ペルー						1				
ベルギー			1	1		3			2	
ポーランド		2				2				
ポルトガル		2	1	4	5	1				1
マダガスカル			1							
マルタ										
マルティニーク		2								
マレーシア	4			4		1			2	5
南アフリカ	4		1	1		4				5
ミャンマー	2	1		4	1	3				
メキシコ	6	3		3	1	4				2
モザンビーク				2						
モンゴル	3	2	4	5	5	6			1	2
ヨルダン	1				1					
ラオス	2	3	1	1	2	3				1
ラトビア	2			1						
リトアニア										
ルクセンブルグ										1
ロシア	2		1	1	2					
合　計	391	384	463	415	424	380	2	2	186	349

※　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、センター内に第一室及び第二室を設置した。また、令和 3 年度に人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の改正を受け、患者検体を用いた研究の重要性が増大したことから、令和5年4月に人を対象とする感染症に関する医学系研究に関する調整等を行うため、新たに第三室を設置した。

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っている。

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的財産戦略等の技術的指導に関することの調整を行っている。重要事項として、所外業務の増加等を踏まえた情報セキュリティ体制の強化を行うための ICT 化を推進しているほか、国立感染症研究所リポジトリの事業化に向け運用方法及び運用体制の整備を図った。

また、知的財産戦略の所内体制の整備を進め、知的財産戦略を推進するための新たな委員会の設置について、調整を行った。

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を実施し、研修業務では国立保健医療科学院及び厚生労働省による研修に参画した。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。

第三室は、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人を対象とする感染症に関する医学系研究の実施に関することの調整を行うため、その問題点を整理し、支援体制の整備等を進めた。

人事については、以下のとおりである。令和5年4月1日付で、情報管理専門官　下之段　謙二（総務部、国際協力室及び品質保証・管理部併任）、主査　守田　有加梨（総務部併任）、係員　押部　和生（総務部及び品質保証・管理部併任）が着任した。同年9月 1 日付で、千葉県衛生研究所から堀田　千恵美が、令和6年2月7付で、国立国際医療研究センターから今井健二郎が協力研究員として着任し、研究等に従事した。また、令和5年9月11日付で、治療薬・ワクチン開発研究センター　松村　隆之と赤澤　大輔、令和6年1月15日付で、エイズ研究センター　西澤　雅子、安全実験管理部藤野　真之が当センターに併任した。さらに、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）である城　有美、鈴木　晨、松平　慶、田形　愛美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、改善を図った。具体的には、研究事業の進捗状況を把握した上で評価を行うとともに、Program Officer（以下、PO）等を配置し、会議等で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、西澤雅子、守田有加梨、下之段謙二、押部和生、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）の適切かつ円滑な実施を支援するため、肝炎研究に必要な情報収集及び調査の実施、研究課題の進捗管理の方法の検討、適切な研究評価を行うための研究情報の共有、評価の円滑化についての検討を進め、改善を図った。具体的には、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、等を行うことで、研究事業の推進を図った。

［竹下望、石原朋子、西澤雅子、守田有加梨、下之段謙二、押部和生、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及び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、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。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結果及び検体提出日等のデータを集約して、データセットを作成し、感染症疫学センターにおいて、国内における変異株の検出割合等の分析を行った。また、弊所ホームページに掲載することで情報発信を行った。なお、5月（第19週）以降については、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センターに調査研究の引継ぎを行った。

［竹下望、石原朋子、守田有加梨；鈴木基、小林祐介、有馬雄三（感染症疫学センター）；黒田誠、佐々木直文（病原体ゲノム解析研究センター）］

Ⅲ．その他感染症に関する研究

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

生物テロ等人為的な希少感染症の発生への対応能力の強化を目的に、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った。特に、生物テロに使われる可能性がある細菌感染症のペスト、炭疽、野兎病、類鼻疽等の検査技術ガイダンスの取りまとめを通して抽出、整理された検査技術的な課題について、各検査部門に還元し、検査技術ガイダンスの更新を進めた。また、他機関との情報共有、有機的なネットワーク構築の推進に向けて、消防・警察等セキュリティ関係機関との連携を進めた。

［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、松鵜彩（獣医科学部）；堀野敦子（細菌第二部）；片野晴隆（感染病理部）］

2. ナノポアシーケンスデータを用いた識別ツールによる高病原性微生物同定技術の確立

野兎病菌、ペスト菌やそれらの近縁種など細菌の培養試料からナノポアシーケンスデータを取得し、作成したツールが実際に近縁種と識別できるかについての検証を行った。

［石原朋子；堀田明豊（獣医科学部）；武藤淳二（科学警察研究所）］

3. 急性呼吸器感染症（ARI）サーベイランスの実証研究

ARI サーベイランスの導入に資するデータを収集することを目的として、全自動遺伝子解析装置とマルチプレックス PCR による病原体（新型コロナウイルス、インフルエンザウイルス、RS ウイルス）の検出結果と症例情報を収集し、感染症発生動向調査の定点把握患者報告数のトレンドとの比較や症例定義の比較を行った。結果としては、上記検出結果については、定点把握患者報告数のトレンドとは概ね一致するものの、発熱を伴う ILI（インフルエンザ用疾患）症例定義では新型コロナウイルス及び RS ウイルスの検出割合が過小評価される可能性があることが示された。

［堀田千恵美；神垣太郎、小林祐介（感染症疫学センター）］

4. 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究

全国の地方衛生研究所や民間検査会社で実施した新型コロナウイルスのゲノムシークエンスのデータの集約に関して、これまでは令和３年度に構築したシステムを使用してデータ集約を行ってきたが、取り扱うゲノムデータ量が膨大となり、かつ、集計作業をマニュアル操作で実施していたことから、運用に支障が生じてきたことを踏まえて、取り扱うデータ量を必要最低限に抑え、かつ自動集計が可能となるよう、新しいシステムを構築した。また、システムの構築に際しては、将来を見据え、他のウイルスのゲノムサーベイランスにも対応可能な設計とし、平時に流行しているウイルスのサーベイランスにも本システムを活用できるようにした。

［竹下望、石原朋子、藤野真之、堀田千恵美；冨田有里子、高山郁代、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）］

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するとともに、全国における変異株の発生動向の監視及び発生した場合の早期探知を目的に、感染症疫学センター及びインフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センターと協力し、各株別及び系統別の検出状況についてのサーベイランスを実施した。また、弊所ホームページに掲載することで、情報発信を行った。

［竹下望、石原朋子、藤野真之、守田有加梨、堀田千恵美；黒田誠、佐々木直文（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・呼吸器系ウイルス研究センター）；齋藤智也、横田栄一、濱田優一（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）

国の委託先である民間検査機関から提出された検体のゲノム解析結果について、民間検査機関を介し、検査委託元の自治体及び検査委託元の医療機関等に還元した。

［竹下望、石原朋子、守田有加梨；黒田誠、佐々木直文（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

弊所及び地方衛生研究所等で実施された全ゲノム解析のデータを用いて、全国における変異株の発生動向の監視及び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及びインフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンターと協力し、サーベイランスを実施した。また、弊所ホームページに掲載することで、情報発信を行った。

［竹下望、石原朋子、藤野真之、守田有加梨、堀田千恵美；黒田誠、佐々木直文（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（感染症危機管理研究センター）］

4. 国内及び検疫におけるゲノム解析データに関する情報発信

弊所、地方衛生研究所及び検疫所等において実施された全ゲノム解析のデータを用いて、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掲載することで情報発信を行った。

なお、新型コロナウイルス感染症の 5 類感染症への移行に伴い令和 5 年 5 月 7 日時点で対応を終了した。

［竹下望、石原朋子、守田有加梨；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（感染症危機管理研究センター）］

5. 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発信

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ため、日本国内で検体採取され COG-JP システムに登録された遺伝子配列情報の解析を病原体ゲノム解析研究センターで行い、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治療薬・ワクチン開発研究センターにおいて評価し、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センターが取りまとめ、弊所ホームページに掲載することで情報発信を行った。

［竹下望、石原朋子、守田有加梨；長谷川秀樹、渡邉真治、松山州徳、高山郁代、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）；鈴木忠樹（感染病理部）；高橋宜聖、渡士幸一（治療薬・ワクチン開発研究センター）；黒田誠、佐々木直文（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）］

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5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 14 日から 16 日までの 3 日間、卒後 2 年目研修医に対して、保健所勤務等の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、感染症に関わる基礎・応用研究に係る講義や実験室見学等を実施した。

［竹下望、下之段謙二、押部和生；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（感染症危機管理研究センター）；鈴木忠樹（感染病

理部）；神谷元、高橋琢理（感染症疫学センター）；前田健（獣医科学部）；佐々木年則（昆虫医科学部）；梶原俊毅（薬剤耐性研究センター）向井徹（感染制御部）；町田宗仁、竹田飛鳥、鈴木裕太（国立保健医療科学院）］

Ⅱ．厚生労働省による研修

1.令和5年度感染症危機管理専門家養成プログラム：Infectious Disease Emergency Specialist （IDES）Training Program

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、研修を実施した。IDES 研修生の月ごとの受け入れ数を、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の研修生の受け入れ数

受け入れ月	受け入れ数（名）
4月	2
11 月	1
12 月	1

［竹下望、石原朋子、田代充］

III. 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業による研修

1.令和5年度動物由来感染症リファレンスセンター研修会（野兎病の検査研修）

1 月 17 日及び 18 日の 2 日間、地方衛生研究所の職員 15 名に対して開催された研修会について、「バイオテロへの備えについて」のグループディスカッションの講師として参加した。

［石原朋子；前田健、堀田明豊、松鵜彩（獣医科学部）］

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・再興感染症の病態解明の研究及び予防法・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て、令和 3 年 4 月 1 日に国立国際医療研究センターと国立感染症研究所が連携して立ち上げたナショナル・リポジトリであり、本事業を継続的に運営するため、厚生労働省本省、国立国際医療研究センター、国立遺伝学研究所等との調整を行った。

［竹下望、石原朋子、藤野真之、守田有加梨、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；国立国際医療研究センター臨床研究センター、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.　民間検査機関との調整

新型コロナウイルス変異株について全国的な偏りのないモニタリングを行うため、国委託分の民間検査機関のゲノム解析に際して、検体採取の地域、検体数、採取期間等に関する調整を行った。

［竹下望、石原朋子、守田有加梨、下之段謙二、押部和生；高山郁代、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）］

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、地方衛生研究所、保健所、医療機関等の外部機関及び厚生労働省本省並びに所内関連部署（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、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター等）と連携して、所内外への情報共有及び解析結果の公表についての調整を行った。

［竹下望、石原朋子、守田有加梨、堀田千恵美］

3.　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について、第 121 回（令和 5 年 4 月 19 日）から最終開催となった第 124 回（令和 5 年 8 月 4 日）までの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、資料として提供した。

［竹下望、石原朋子、守田有加梨］

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よる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、情報セキュリティ強化のためのICT化の推進を図るため、令和 4 年 4 月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・管理部第三室とともに、「Microsoft 365」の各種操作

手順書やQ＆A等を作成・更新し、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、機器管理アプリケーション Intune の導入を図った。

なお、Intune の導入にあたっては、国立感染症研究所の全職員が対象であるため、職員向けに説明及び端末設定会を計43 回（三庁舎、一事務所）実施し、令和 5 年 11 月に全ての職員への導入が完了した。

また、「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. 知財に関して（所内体制の整備）

国立感染症研究所の知的財産戦略を推進するため、国立感染症研究所 研究戦略推進委員会の下に知的財産小委員会の新設するよう調整を行った。

また、今後の知的財産戦略の所内体制整備について検討を開始した。

［竹下望、立川愛、石原朋子、堀田千恵美］

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、機関リポジトリの事業化推進を図るため「国立感染症研究所リポジトリ構築に向けたWG」において、「国立感染症研究所リポジトリ運用指針」を策定した。

また、機関リポジトリの運用方法として、国立情報科学研究所が運用するの「JAIRO Cloud」の使用することとし、速やかな「国立感染症研究所リポジトリ」の運用が開始出来るよう準備を進めている。

［竹下望、立川愛、田代充；谷口哲也（総務部総務課）、矢口哲治、神尾信、谷口哲也（総務部総務課図書室）］

4. 治療薬・ワクチン研究開発の戦略とその推進

ワクチン開発・生産体制強化戦略（令和 3 年 6 月 1 日閣議決定）の策定及び国立健康危機管理研究機構の設立を受けて、国立感染症研究所における研究開発の戦略を立案した。また、研究を推進するために、国立感染症研究所が所有する研究シーズの調査を行い、マッピングを行うとともに、研究シーズの開発促進を目的とする研究支援事業を開始した。

［竹下望、石原朋子、西澤雅子、松村隆之、赤澤大輔、堀田千恵美］

Ⅳ. 調査及び研究プロジェクトの推進

1. 総合的な調整

厚生労働科学研究費補助金事業及び国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）による研究を効果的に実施するため、関係行政機関や他の研究機関との調整を行った。

［竹下望、石原朋子、藤野真之］

2. 課題の調査

感染症に関する厚生労働科学研究費補助金事業及び AMED による研究の研究課題等より、新興・再興感染症研究の未解決である課題及び新たな課題を調べた。

［竹下望、石原朋子、藤野真之］

Ⅴ. 所外組織の連携

1. 感染症に係る研究

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）等とともに、感染症（公衆衛生、創薬、危機管理、政策等を含む）に係る研究について、意見交換を行った。

［竹下望、石原朋子］

2. 高度封じ込め施設に係る研究

長崎大学と高度封じ込め施設に係る研究に関して、施設間の連携を強化するため、覚書を締結した。

また、施設間における人材交流及び担当人材の強化を図るため、相互施設の視察及び研究の推進、BSL4人材の育成、バイオリスク管理部門等との意見交換を行った。

［竹下望、石原朋子、藤野真之、下之段謙二］

3. 自治体との連携・協力に関して

地方衛生研究所との連携強化及び共同研究を目的に覚書を締結し、千葉県庁と人事交流を行った。

［竹下望、石原朋子、下之段謙二］

Ⅵ. 国立健康危機管理研究機構の創設に伴う対応

1. システム関連ワーキンググループ 情報基盤タスクフォース

国立健康危機管理研究機構の創設に向け、情報システム関連の統合に係る対応のため、「システム関連ワーキンググループ」の下に設置された「情報基盤タスクフォース」において、品質保証・管理部第三室とともに、情報ネットワーク、情報セキュリティ、メール等グループウェア等に関する検討を進めた。具体的には、業務(事務)系ネットワーク基盤の統合、Microsoft 各種サービスの統合、情報管理体制の整備、情報セキュリティ関連規程類の整備等の情報収集、検討及び調整を行った。

[田代充、金井英統、矢野葵;石井孝司、鈴木貢、加納和彦、上田善文(品質保証・管理部)]

2. 研究ワーキンググループ

国立健康危機管理研究機構の創設に向け、国立感染症研究所・国立研究開発法人国立国際医療研究センター協働推進会議研究ワーキンググループに参加し、研究業務の統合に係る調整を行った。

具体的には、国立感染症研究所・国立研究開発法人国立国際医療研究センター合同シンポジウムを開催(4 月及び 8 月)し、災害時に備えた研究倫理審査の在り方、未知病原体に関する研究開発、研究成果の最大化等の検討を進めた。

[竹下望、石原朋子;前田健(獣医科学部)、葛西真治(昆虫医科学部)、末政桂一郎、渡部浩(総務部調整課)]

3. 人材育成ワーキンググループ

国立健康危機管理研究機構の創設に向け、「人材育成ワーキンググループ」を開催し、「感染症危機管理における人材育成」や「感染症危機管理実務専門家育成トラック(仮称)」に関する検討を進めた。

具体的には、実地疫学等の専門人材の育成や行政職員の担当者研修等職務に応じたアドオン、リーダーシップ人材の育成、感染症危機管理専門人材育成戦略等の検討を進めた。

[竹下望、守田有加梨;中平純一、谷口哲也、永田幸子(総務部)、鈴木忠樹(感染病理部)、砂川富正(実地疫学研究センター)、吉見逸郎(感染症危機管理研究センター)]

4. 国際協力ワーキンググループ

国立健康危機管理研究機構の創設に向け、「国際協力ワーキンググループ」に参加し、事業類型化のための整理軸等に関する検討を進めた。

具体的には、弊所と国立国際医療研究センターの国際協力事業の比較し、両組織の事業の「整理軸と事業の分類(案)」を作成した。

[竹下望;俣野哲朗(副所長)、松岡隆介(国際協力室)、齋藤智也(感染症危機管理研究センター)、山中光則(総務部人事課)]

5. 広報ワーキンググループ

国立健康危機管理研究機構の創設に向け、「広報ワーキンググループ」に参加し、新機構のミッション・ビジョン及びそれを達成するための広報活動、広報活動を行うための最適な体制・システム等の検討を進めた。

具体的には、広報の目的・対象・方針等を踏まえた広報体制、メディア対応における基本方針やルール、ホームページの維持管理方法等について検討を進めた。

[竹下望;齋藤智也、加藤美生(感染症危機管理研究センター)、葛西真治(昆虫医科学部)、石井孝司、鈴木貢(品質保証・管理部)、谷口哲也(総務部総務課)]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1.欧文発表 なし

2.和文発表

1) 石原朋子、鈴木基、竹下望. 国立感染症研究所における組織改編と感染症疫学センターの役割について 獣医疫学雑誌. 2023; 27: 73-74.

Ⅱ. 学会発表

1.国内学会

1) 北山明子、濵田優一、太田雅之、村上耕介、高橋健一郎、石原朋子、齋藤智也. 国立感染症研究所感染症危機管理研究センターのセキュリティ部門との連携・協力について.第 29 回日本災害医学会総会・学術集会. 2024 年 2 月. (京都)

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、令和 2 年の組織再編により 14 室体制となり、サーベイランス、予防接種、疫学研究の各分野を担当している。当センターは、感染症法に基づく国のサーベイランス事業の一環として、感染症発生動向調査を実施しており、また予防接種法に基づく血清疫学調査や予防接種後副反応サーベイランスも行っている。さらに、サーベイランスシステムの開発、情報の公開、感染症発生状況のリスク評価を通じて、迅速な公衆衛生対策の意思決定に寄与している。これらの実務に加え、関連する疫学研究も積極的に行っている。情報は、感染症疫学センターのホームページ（https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-idsc.html）や各種報告書を通じて還元や提供を行なっている。各室の概要は以下のとおりである。

企画調整グループ（高橋暁子企画管理調整官）

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）

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）

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）

わが国の感染症サーベイランス基幹業務として、感染症法に基づく医師（及び獣医師）の届け出に基づく感染症情報、地方衛生研究所等からの病原体検出報告を集計・分析・評価し、結果を週報（IDWR）及び月報（IASR）として国民に提供、これに基づく公衆衛生対応・対策の意思決定に繋げる。

第五室（情報還元室：高橋琢理室長）

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）

様々なサーベイランス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等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）

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）

予防接種対象疾患の調査研究、及び国内外の予防接種政策に関する総合的研究を実施している。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、麻疹排除、ポリオ根絶維持及び風疹排除に向けた取り組みを、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疑い報告において、品質保証・管理部とともに迅速な集計解析アプリを構築し、解析及び調査・研究を行い、所内の関係者、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構に情報共有を行なっている。

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、国立感染症研究所の予防接種情報のウェブサイト作成、予防接種に関する情報・資材提供、研修会の講師等のアウトリーチ活動等を通して実施している。

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）

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）

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と評価

(1) サーベイランスシステムの改善に関する研究

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」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の整理し立案に基づき、令和3年度から、次期(新)NESIDに関する検討・整理も行った。令和4年度に引き続き令和 5 年度も厚生労働省等と連携し実装に関する検証を行った。

[有馬雄三、高橋琢理、小林祐介、新橋玲子、新城雄士、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費補助金「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、新城雄士;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) サーベイランスのシステム評価

FETP24 期が、第四室の担当者の助言も得ながら、本邦における薬剤耐性緑膿菌感染症、茨城県における後天性免疫不全症候群(HIV/AIDS)、国内における尖圭コンジローマ、国内におけるクリプトスポリジウム症、大阪府における百日咳、国内における急性弛緩性麻痺(AFP)、国内における水痘(入院例)、沖縄県内医療機関における血液培養、マイコプラズマ肺炎、国内における性器クラミジア感染症、国内における後天性免疫不全症候群(HIV/AIDS)、感染症発生動向調査等のサーベイランス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、駒瀬勝啓、神谷元;他 FETP 関係者一同]

(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・生活衛生局感染症対策部感染症対策課に情報提供した。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、駒瀬勝啓、高原理、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)]

2. データの質向上と技術支援

(1) 感染症発生動向調査事業におけるデータの質向上ガイドラインの改定

感染症発生動向調査事業における届出の質向上のための地方感染症情報センター向けガイドライン(2016 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、改定したガイドラインを 2024 年 3 月に印刷のうえ、自治体衛生主管部等に配布、また、PDF ファイルは

NESID システム内マニュアル・FAQ ページへの掲載を行った。

［高橋琢理、有馬雄三、小林祐介、駒瀬勝啓、新橋玲子、高原理、高橋理恵子；宇野智之、折目郁乃、北岡　政美、佐々木優、村井晋平、小野貴志、清水唯、高橋あずさ、永田瑞絵、大野智裕（FETP）、砂川富正（実地疫学研究センター）］

（2）　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 5 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「医療デジタルトランスフォーメーション時代の重層的な感染症サーベイランス体制の」（代表：鈴木基、分担：新橋玲子）の一環として、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］

（3）　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）］

3.　特定感染症のサーベイランス

（1）　「今冬のインフルエンザ」のまとめ

2023/24 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・生活衛生局感染症対策部感染症対策課、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、林愛、高原理、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）］

（2）　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）］

（3）　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

厚生労働省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）「百日咳とインフルエンザに関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価

に資する研究」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）］

（4） 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たが、5 類感染症への移行に伴い 2023 年 5 月からは定点サーベイランスに切り替わり、感染症サーベイランスシステムへの報告となった。定点移行後のデータによる全国及び地域別のトレンドやレベルの把握、民間検査会社のデータや医療機関等情報支援システム（G-MIS）を用いた評価も並行して行われている。 また厚生労働科学研究費補助金「医療デジタルトランスフォーメーション時代の重層的な感染症サーベイランス体制の整備に向けた研究」の分担研究として、民間検査会社から全国のインフルエンザおよび COVID-19 検査数および陽性数に関する情報を収集して、感染症サーベイランスでのモニタリング代替指標となり得るかと言う検討を行った

［閻芳域、大谷可菜子、滝沢木綿、木村哲也、北村則子、神垣太郎、鈴木基］

（5） 侵襲性肺炎球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、感染症発生動向調査に届出された侵襲性肺炎球菌感染症（Invasive Pneumococcal Disease: IPD）のうち、10 道県・15 歳以上の報告例について、年齢群別・病型別・血清型別の報告数の推移を評価した。さらに、肺炎球菌ワクチンの費用対効果分析を実施している。

［有馬雄三、新橋玲子、木下諒、Pieter de Boer、笠松亜由、高橋理恵子］

（6） 急性呼吸器感染症サーベイランスの実証研究

令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「医療デジタルトランスフォーメーション時代の重層的な感染症サーベイランス体制の整備に向けた研究」（代表：鈴木基、分担研究者：小林祐介）の一環として、新型コロナウイルス、インフルエンザウイルス、RS ウイルス（呼吸器 3 ウイルス）等の急性呼吸器感染症の発生動向を把握するための急性呼吸器感染症（ARI）サーベイランスの実証研究を実施した。全国の医療機関協力の元、全自動遺伝子解析装置とマルチプレックス PCR を用いて、病原体検出結果と症例情報を収集し、各種病原体の発生動向を把握した。

［小林祐介、神垣太郎］

（7） 急性呼吸器感染症（ARI）サーベイランスの実装に向けた調査研究

令和 5 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「医療デジタルトランスフォーメーション時代の重層的な感染症サーベイランス体制の」（代表：鈴木基、分担：新橋玲子）の一環として、全国 24 のインフルエンザ病原体定点医療機関において、症例定義に基づく急性呼吸器感染症（ARI）患者の選定と、全自動遺伝子解析装置による 15 種の病原体検査を実施した。医療機関から地方衛生研究所への検体搬送、地方衛生研究所や国立感染症研究所における検体保存や追加検査、患者情報や検査結果の共有、参加医療機関の診療科、複数病原体検出時の解釈等の課題が明らかとなった。

［新橋玲子、神垣太郎］

（8） 病原体の動向把握を含む急性呼吸器感染症サーベイランスの整備と活用促進に関する研究

令和 5 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「医療デジタルトランスフォーメーション時代の重層的な感染症サーベイランス体制の整備に向けた研究」（代表：鈴木基、分

担研究者:有馬雄三)の一環として、諸外国の急性呼吸器感染症サーベイランスをレビューし、本邦における同サーベイランス体制の構築にあたり、その有用性を明確にし、体制について提案することを目的とした検討を行った。

[有馬雄三、高橋琢理、小林祐介]

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. パンデミック対応

(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

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。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(Pandemic Influenza Severity Assessment)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。なお、本解析結果は 2023 年度に Japanese Journal of Infectious Diseases で受理、公表された。

[有馬雄三、高橋琢理、新城雄士、鈴木基; 堀口裕正(国立病院機構本部総合研究センター); 谷口清州(国立病院機構三重病院)]

2. 公衆衛生対策

(1) 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

令和 5 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「医療デジタルトランスフォーメーション時代の重層的な感染症サーベイランス体制の」(研究代表者:鈴木基、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。

[米岡大輔、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)]

III. 感染症の疫学、統計等に関する研究

1. 疫学的調査およびデータ解析と統計手法開発

(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) 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、2023 年 4 月号:風疹・先天性風疹症候群、5 月号:腸管出血性大腸菌感染症、6 月号:エムポックス、7 月号:新型コロナウイルス感染症(COVID-19)、8 月号:ポリオ、9 月号:麻疹、10 月号:HIV/AIDS、11 月号:インフルエンザ、12 月号:梅毒、2024 年 1 月号:マイコプラズマ肺炎、2 月号:真菌症、3 月号:メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症である。

[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、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、中山周一、大濱侑季、明田幸宏(細菌第一部);見理剛(細菌第二部);海老原秀樹(ウイルス第一部);相崎英樹、村松正道、鈴木亮介、有田峰太郎、清水博之(ウイルス第二部);梁明秀、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);梅山隆、名木稔、村長保憲、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);山岸拓也、砂川富正(実地疫学研究センター);安藤秀二(安全管理研究センター);平井晋一朗、岡本貴世子、影山努、齋藤智也、吉見逸郎(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、横田栄一、杉原淳、松浦 祐史、長江翔平、仲川玲、飯塚渉、吉原尚喜、関口春花、谷口大樹(厚生労働省)(特集記事執筆者、IASR 委員、IASR 事務局)]

(3) 性感染症に関する疫学研究

令和 5 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、令和 3 年、令和 4 年度に実施した淋菌感染症、性器クラミジア感染症、尖圭コンジローマのサーベイランス評価の結果を用い、性感染症定点把握対象疾患のサーベイランスを多角的に評価検討した。また、国内で増加してきていた妊婦梅毒に関し、梅毒罹患リスク因子を明らかにするために症例対照研究を実施した。

[高橋琢理、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)]

(4) 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)]

(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 5 年度厚生労働科学研究費補助金「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: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、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);花岡希、高橋健一郎 (感染症危機管理研究センター);有田峰太郎 (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(福岡市立こども病院);チョン・ピンフィー(九州大学) ;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) 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

厚生労働行政推進調査事業費補助金「新型インフルエンザ発生時における疾病負荷のための研究」(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、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)]

(7) 下水中のコロナウイルス量と COVID-19 感染者数

の比較解析研究

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）「環境水に含まれる新型コロナウイルス等病原体ゲノム情報の活用に関する研究」（研究責任者　吉田弘）の分担研究課題として、内閣官房（現内閣感染症危機管理統括庁）が 2022 年に実施した「ウィズコロナ時代の実現に向けた主要技術の実証・導入に係る事業計画　下水サーベイランスの活用に関する実証事業」において収集された処理場における下水サーベイランスデータを用いて、COVID-19 の定点当たり報告数と下水中に含まれるウイルス RNA 濃度を比較検討した。

［神垣太郎；吉田弘（ウイルス第二部）］

（8）　感染症やワクチンに関する統計、機械学習、AI に関する課題整理と手法開発

感染症やワクチン接種にまつわるデータ解析における統計、機械学習、AI などの数理手法の現状と課題を整理し、新規手法の開発を行った。特に、ネットワークデータや地理データを用いた解析やレアイベント下でのモデリングの開発を行った。

［米岡大輔］

2.　特定感染症の疫学研究

（1）　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、高橋琢理、鈴木基；高橋あずさ、小野貴志、北岡政美、大野智裕、宇野智行、伊東花江、皐月由香、千葉紘子、枡谷真貴、福住宗久、島田智恵、砂川富正（実地疫学研究センター）］

（2）　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）］

（3）　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）］

（4）　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高度な共同研究・連携体制に基づく先進的ネットワーク構築に関する研究」（研究代表者: 俣野哲郎、研究分担者：宮原麗子) 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。

［宮原麗子；Chris Smith (長崎大学)］

(5)　タイにおける宿主と情報に基づく効果的な結核対策及び治療戦略の検討と IGRA 検査を用いた結核接触者健診の実装

JICA の科学技術実装型技術協力プロジェクト「ゲノム情報や新技術を活用した感染症対策の社会実装プロジェクト」として、タイ国保健省医科学局と公益財団法人結核予防会結核研究所と連携し、タイにおける IGRA 検査の普及と遺伝子解析を用いた結核感染対策の実装に関わる阻害要因や促進要因を明らかにするため、関係者に聞き取り調査を実施した。また、IGRA 検査を用いた接触者調査や、遺伝子情報と大規模医療データの紐付けによるコホート研究の計画を立案した。更に、過去に実施された結核コホートデータを用いて、結核伝播リスク及び宿主遺伝子が結核治療成績や予後に及ぼす影響について評価を行った。

［宮原麗子、笠松亜由；他所外研究者］

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.　予防接種プログラムと対策の構築

(1)　麻疹ならびに風疹の予防に関する研究

令和 5 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 4（2022）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、北村則子、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 5 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、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、北村則子、 新井智、菊池風花、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） 新型コロナウイルス感染症流行下における第 1 期麻しん風しんワクチン接種率低下に係る原因検索調査

新型コロナウイルス感染症の流行下において定期予防接種の接種率低下が世界的にも問題となっており、日本においては 2021 年度の第 1 期麻しん風しんワクチンの接種率は 5 ポイント低下が認められた。 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」（研究代表者；森嘉生、研究分担者；神谷元）の一環として、接種率低下の原因検索のため、当該年齢の保護者に対してインターネット調査を行い、検討を行った。
［奥山舞、柴村美帆、田中佳織、高梨さやか、森野紗衣子、神谷元、鈴木基; 森嘉生（ウイルス第三部）］

（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、田中佳織、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）；清信大樹（合同会社 Calux）；坂本博文（川口市保健部国民健康保険課）］

（9） 予防接種データベース（VDB）構築に向けた調査研究

令和 8 年度から運用が予定されている VDB は予防接種歴情報と匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）が連結されることで、接種者と非接種者の比較ができるなど幅広い解析が可能となることが期待されている。本調査では、VDB の開始に向けて評価する疾患や抽出基準、解析方法の検討を進めている。
［奥山舞、柴村美帆、森野紗衣子、高梨さやか、北村則子、神谷元、米岡大輔、神垣太郎、笠松亜由、鈴木基；八幡裕一郎（実地疫学研究センター）］

（10） 帯状疱疹ワクチンの需要予測のための基礎資料作成

「ワクチン等国内需要安定化調査事業」は、ワクチンの将来需要を予測し、安定供給体制の確保に資するエビデンスを構築することを目的とした事業である。令和 4・5 年度は、近年高齢化に伴う疾病負荷が増大している帯状疱疹に対する予防接種について調査した。帯状疱疹の診療をしている全国医療機関約 7000 件を対象に、帯状疱疹ワクチン接種の現状や接種に際して医療従事者が感じる課題や、導入・接種実施状況のアンケート調査を行った。令和 4 年度に調査票を発送し、令和 5 年度は Web フォームと FAX による集

計（回答率 36.6％（2,832 件））を行い、帯状疱疹ワクチンの需要の実態を明らかにした。

［柴村美帆、高梨さやか、神谷元、北本理恵、浅野彩香、北上悦子、森野紗衣子、奥山舞、新井智、林愛、菊池風花、三輪晴奈］

2. ワクチンの副反応とリスク管理

（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、新型コロナワクチンに関しては帳票を作成し、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、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 5 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） 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（川口市保健部国民健康保険課）；清信大樹（合同会社 Calux）］

（5） 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）］

(6) ロタウイルスワクチンと腸重積症に関する研究

令和 5 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。 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、令和 4 年度にサーベイランスを再開し、令和 5 年度は 2022 年 9 月までの 2 年間の発症例について集計し中間報告を行った。

［柴村美帆、田中佳織、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）］

(7) 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）］

(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 5 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）；戸梶 彰彦 (高知県衛生環境研究所)；吉川 亮(長崎県環境保健研究センター)］

(9) ワクチンファクトシートの作成

厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会からの依頼に基づき、ヒトパピローマウイルス（ HPV ）ワクチンファクトシート追補版および帯状疱疹ワクチンファクトシート第 2 版の作成を行った。

［高梨さやか、森野紗衣子、神谷元、奥山舞、柴村美帆、北村則子、菊池風花、新井智、林愛、三輪晴奈、鈴木基；柊元巌、黒田誠、石井克幸、竹内隆正、森清一郎（病原体ゲノム解析研究センター）；海老原秀喜、福士秀悦、原田志津子、山田壮一（ウイルス第一部）；片野田耕太、田中宏和、十川佳代（国立がん研究センター）；五十嵐中（横浜市立大学）；池田俊也（国際医療福祉大学）］

3. 新型コロナワクチンに関する研究

(1) サーベイランス情報を用いた新型コロナウイルス感染症の疫学研究

HER-SYS 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。また、重症・死亡例、外国籍症例、職業等、HER-SYS のデータを用いた感染者情報の詳細な解析を行っている。https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/seifunotorikumi.html

［大谷可菜子、閻芳域、滝沢木綿、木村哲也、北村則子、福島紘平、神垣太郎、鈴木基］

(2)　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］

(3)　献血時の検査用検体の残余血液を用いた新型コロナウイルスの抗体保有割合実態調査

我が国における新型コロナウイルス感染症の感染動向の予測や対策等を検討する目的として、厚生労働省及び日本赤十字社と協力して、47都府県において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。これまで、令和4年度に計2回実施されており、令和5年度には計6回の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、鈴木基；鈴木忠樹、宮本翔（感染病理部）；櫻庭唱子、杉原淳（厚生労働省）；髙橋孝喜（日本赤十字社）］

(4)　民間検査機関での検査用検体の残余血液を用いた新型コロナウイルスの抗体保有割合実態調査

我が国における新型コロナウイルス感染症の感染動向の予測や対策等を検討する目的として、厚生労働省と協力して、22 府県においてに診療所で採取された検査用検体の残余血液を用いた血清疫学調査を令和5年度には計4回の調査を実施した。

［木下諒、米岡大輔、新井智、鈴木基；鈴木忠樹、宮本翔（感染病理部）；櫻庭唱子、杉原淳（厚生労働省）］

(5)　健診検査での検査用検体の残余血液を用いた新型コロナウイルスの抗体保有割合実態調査

我が国における新型コロナウイルス感染症の感染動向の予測や対策等を検討する目的として、厚生労働省と協力して、30 都府県においてに事業者健診で採取された検査用検体の残 余血液を用いた血清疫学調査を令和 5 年度には計1回の調査を実施した。

［木下諒、米岡大輔、新井智、鈴木基；鈴木忠樹、宮本翔（感染病理部）；櫻庭唱子、杉原淳（厚生労働省）］

(6)　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年度から引き続き、香川県内の同一市町にて令和 5 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した。

［森野紗衣子、高梨さやか、新井智、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、鈴木忠樹（感染病理部）；多屋馨子（神奈川県衛生研究所）；他所外協力者］

(7)　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）］

(8)　新型コロナワクチンの有効性評価に関する研究

令和5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）］

V. 病原体等の研究

1. 新規および既知の病原体の対策

(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；山田華蓮(東京理科大学)；Richard Yanagihara（ハワイ大学）］

(2) 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 5 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：有田峰太郎、研究分担者：新井 智）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、新井智；有田峰太郎（ウイルス第二部）、多屋馨子（神奈川県衛生研究所）］

VI. 学会等の中での研究、貢献

1. 日本感染症学会

・令和 5 年度評議員として活動を行った。

［神谷元］

・令和 5 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 5 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 5 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 5 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］

・ダイバーシティー推進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. 日本獣医学会

・評議員として学会活動を行った。

［新井智］

8. 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］

9. 日本学校保健会

・学校において予防すべき感染症の解説改訂委員会委員として活動を行った。

［森野紗衣子］

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、小林祐介、駒瀬勝啓、新橋玲子、新城雄士、中里篤、大竹由里子、新井伸一、高原理、森野紗衣子、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4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 5 年度）
（https://www.niid.go.jp/niid/ja/chumoku.html）

・2023 年第 28 号ヘルパンギーナ・RS ウイルス感染症
https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-idwrc/11612-idwrc-2242.html
https://www.niid.go.jp/niid/ja/herpangina-m/herpangina-idwrc/11850-idwrc-2328.html

・2023 年第 42 号咽頭結膜熱
https://www.niid.go.jp/niid/ja/adeno-pfc-m/adeno-pfc-idwrc/12351-idwrc-2342.html

・2023 年第 43 号 A 群溶血性レンサ球菌咽頭炎
https://www.niid.go.jp/niid/ja/pneumococcal-m/group-a-streptococcus-idwrc/12361-idwrc-2343.html

・2024 年 1 号インフルエンザ
https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-idwrc/12477-idwrc-2401.html

［高橋琢理、駒瀬勝啓、有馬雄三、小林祐介、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、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、民間検査会社や G-MIS を用いた評価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。

[滝沢木綿、木村哲也、 閻芳域、大谷可菜子、福島紘平、北村則子、有馬雄三、小林祐介、高橋琢理、新城雄士、新橋玲子、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。2023 年 4 月～2024 年 3 月に登録された報告票は、以下の通りである(2024 年 8 月 9 日時点)。

・病原体個票(ウイルス 21,831 件、細菌 4,559 件、リケッチア・クラミジア 473 件、原虫・寄生虫 4 件)
・集団発生病原体票:430 件
・ヒト以外からの病原体検出票:126 件
・地方衛生研究所・保健所からの病原菌検出状況報告:233 件
・医療機関からの病原菌検出状況報告:376 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

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

[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。2022/23 シーズンは、複数の発生動向に関する指標の水準が 2020/21 シーズンと 2021/22 シーズンのそれを上回ったが、新型コロナウイルス感染症が流行する前のシーズンと比較すると低い水準であった。これらのインフルエンザ流行に関する情報について、2023/24 シーズンにおいても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、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 WHO 西太平洋事務局（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、橘玲子、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、森野紗衣子、奥山舞、柴村美帆、北村則子 、北上悦子、田中佳織、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健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課 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、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、新橋玲子、高原理、徳永真里子、赤塚昌江、駒瀬勝啓、大谷可菜子、閻芳域、滝沢木綿、木村哲也、 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、Web 掲載した。

［小林祐介;高山郁代、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）;守田有加梨、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、新城雄士、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健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策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、新橋玲子、赤塚昌江、宮間浩史、大谷可菜子、閻芳域 、滝沢木綿、木村哲也、 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、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、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。過去の HTML 版のみ掲載されていた 1999 年 1 月～2023 年 3 月号の PDF 化を行い、追加掲載を行った。

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、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（2024 年 3 月時点で第 4529 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、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。

（2023 年 4 月号:風疹・先天性風疹症候群）

・風疹制御のワクチン戦略

・WHO 西太平洋地域における風疹排除の現在と課題

・風しん含有ワクチンの第 1 期・第 2 期・第 5 期定期予防 接種の現状と課題

・2021 年度風疹予防接種状況および抗体保有状況―2021 年度感染症流行予測調査（暫定結果）

（2023 年 5 月号:腸管出血性大腸菌感染症）

・感染症発生動向調査に届け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, 2022 年

・腸管出血性大腸菌感染症 O157 VT1＆2 における MLVA 21c034/22c010 の広域事例の発生について

・オランダの poliovirus essential facilities における環境サーベイランスでの野生型ポリオウイルス 3 型（WPV3）の検出と従業員感染事例―2022 年 11 月～2023 年 1 月

（2023 年 6 月号:エムポックス）

・感染症発生動向調査に基づくエムポックスの国内における発生状況
（2023 年 7 月号：新型コロナウイルス感染症）
・ COVID-19 サーベイランスの定点化以降の週報での情報還元について
・感染症サーベイランスシステムの病原体検出情報システムに報告された新型コロナウイルス感染症に関する症例について
・新型コロナウイルス感染症死亡例の疫学像と死因，重症化に関連する因子の検討
・ COVID-19 サーベイランスビッグデータの活用法とその教訓について
（2023 年 8 月号：ポリオ）
・近年（2018～2022 年度）のポリオの予防接種状況および抗体保有状況―感染症流行予測調査より
・ポリオワクチンの最近の話題
・感染症発生動向調査における急性弛緩性麻痺報告例のまとめ，2018 年第 18 週～2023 年第 13 週（2023 年 5 月 10 日時点）
（2023 年 9 月号：麻疹）
・麻疹排除・根絶へ向けた世界と日本の状況
・麻疹の抗体保有状況―2022 年度感染症流行予測調査（暫定結果）
・2022 年以降の本邦麻疹届出例における確定例と取り下げ例の比較
・ポリオワクチン（OPV, cIPV, sIPV）接種後の血中抗体持続性: 1974～2022 年度の感染症流行予測調査より
（2023 年 11 月号：インフルエンザ）
・2022 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（2023 年 4 月現在）
（2023 年 12 月号：梅毒）
・感染症発生動向調査における近年の梅毒の動向―2023 年第 1 週～39 週診断例を中心に―
・5 類定点把握対象性感染症とエムポックスの発生動向
・近年の高所得国における梅毒と先天梅毒の発生動向について
・電子カルテの診療データを用いた季節性インフルエンザとCOVID-19 の呼吸器感染症サーベイランスの有用性検討
・香川県における新型コロナウイルスに対する小児血清疫学調査（2020～2022 年度）
（2024 年 1 月号：マイコプラズマ肺炎）
・マイコプラズマ肺炎の疫学
（2024 年 2 月号：真菌症）
・ A 群溶血性レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の 50 歳未満を中心とした報告数の増加について（2023 年 12 月 17 日現在）

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妊娠中の女性における梅毒の届出、2022～2023 年
https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-idwrs/12628-syphilis-20240411.html
・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、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情報として、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、森野紗衣子、新井智、高梨さやか、三輪晴奈、奥山舞、柴村美帆、菊池風花、林愛、北本理恵、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、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、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、髙橋琢理、 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 4 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、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

厚生労働省健康局健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策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。

［林愛、菊池風花、山田華蓮、三浦藍実、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 5（2023）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 2023 年 11 月と 12 月の 2 報、ブタの日本脳炎抗体保有状況については 2023 年 7 月から 2022 年 10 月まで計 9 回、速報結果をホームページに掲載した。

［林愛、菊池風花、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

厚生労働省生活衛生局感染症対策部感染症対策課 と共同で、令和 6 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 5 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。

［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。

［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 4（2022）年度の受け入れ血清は 3,805 検体であった。

［三浦藍実、山田華蓮、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5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、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. コンゴ民主共和国「感染症疫学サーベイランスシステム強化プロジェクト」

JICA 短期専門家（指導科目：ラボベースサーベイランス）として派遣され、コンゴセントラル州の州公衆衛生検査室、病院検査室における病原体検出に関する支援を行った。

［大谷可菜子］

II. ザンビア共和国におけるコレラアウトブレイクへの支援

JICA「ザンビアコレラアウトブレイク対応調査団」としてザンビア共和国に派遣され、臨床データ解析、地理情報解析、検査の支援を行った。

［閻芳域、大谷可菜子、神垣太郎；土橋酉紀、光嶋紳吾（実地疫学センター）］

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、長期研究等に関する講義及び指導を行った。

［有馬雄三、高橋琢理、小林祐介、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、新井智；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務めた。

［神谷元、森野紗衣子、高梨さやか；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］

(2) 国立保健医療科学院による保健所長研修

国立保健医療科学院による保健所長研修（専門課程・分割前期）にて日本の感染症サーベイランス制度について講義を行った。

［高橋琢理］

(3) 国立保健医療科学院による感染集団発生対策研修

国立保健医療科学院による感染集団発生対策研修にて、わが国の感染症サーベイランスについて講義を行った。

［高橋琢理］

(4)　国立保健医療科学院専門課程IIIの研修

国立保健医療科学院専門課程IIIの科目：地域保健臨床研修専攻科にて感染症サーベイランスに関する講義を行った。

［高橋琢理］

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］

(2)　独立行政法人教職員支援機構による健康教育指導者養成研修

独立行政法人教職員支援機構の開催する健康教育指導者養成研修 にて学校における感染症対策に関する研修講師を務めた。

［森野紗衣子］

(3)　予防接種基礎講座

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター、国立研究開発法人 国立成育医療研究センター、公益財団法人予防接種リサーチセンター共催の予防接種基礎講座の講師として、予防接種の間違いを予防するための工夫について、研修講師を務めた。

［森野紗衣子］

(4)　感染症事例のリスクアセスメント研修会

日本公衆衛生学会が主催する感染症事例のリスクアセスメント研修会において、ファシリテーターを務めた。

［笠松亜由］

(5)　JICA インドネシア EWARS 強化プロジェクト研修

JICA インドネシア EWARS 強化プロジェクト研修において日本の感染症サーベイランスについて講義を行った。

[有馬雄三、高橋琢理]

(6)　感染症統計数学サマーセミナー

所内及び所外を対象に 9 月 1 日 （金）に「ワクチン予防可能疾患の評価」と「時空間解析と疫学」に関する講義を実施した。オンラインと現地参加を含めると 80 名以上が参加した。

［米岡大輔、木下諒］

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事務官が行い、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、小林祐介、宮間浩史、小山恵一、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、小林祐介、笠松亜由、新橋玲子、宮間浩史、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、森野紗衣子 、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］
- 厚生労働省感染症サーベイランスシステム設計・開発に係る報告会議構成員
  ［鈴木基］
- 厚生労働省匿名化された感染症情報の提供に係る調査業務一式専門委員会委員
  ［鈴木基］
- 厚生労働省匿名感染症関連情報の提供に関する有識者会議委員
  ［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
  ［鈴木基、神谷元、森野紗衣子］
- 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、高橋琢理］
- 東京都 iCDC 梅毒タスクフォース委員
  ［高橋琢理］
- 宮城県感染症診査協議委員会 委員
  ［神垣太郎］
- 東京 iCDC 専門家ボード情報マネージメントチーム 委員
  ［神垣太郎］

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
橘爪真弘	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	客員研究員	センター長室
神谷元	客員研究員	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
野村周平	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
有馬雄三	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
三輪晴奈	協力研究員	第八室
奥野英雄	協力研究員	第十一室
佐々美保	協力研究員	第十二室
小野洋平	協力研究員	第十二室
Pieter de Boer	協力研究員	第十三室

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) 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 P.P, Yanagihara R. Phylogeny of Shrew- and Mole-Borne Hantaviruses in Poland and Ukraine. Viruses. 2023; 15(4):881.

2) Okuyama M, Kamiya H, Kamidani S, Saitoh A; Adverse Event Following Inmunization Monitoring System in Japan. Pediatr Infect Dis J. 2024; 43(2):e52-e56.

3) Rahman MO, Kamigaki T, Thandar MM, Haruyama R, Yan F, Shibamura-Fujiogi M, Khin Maung Soe J, Islam MR, Yoneoka D, Miyahara R, Ota E, Suzuki M. Protection of the third-dose and fourth-dose mRNA vaccines against SARS-CoV-2 Omicron subvariant: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2023;13(12):e076892.

4) Kinoshita R, Arashiro T, Kitamura N, Arai S, Takahashi K, Suzuki T, Suzuki M, Yoneoka D. Infection-Induced SARS-CoV-2 Seroprevalence among Blood Donors, Japan, 2022. Emerg Infect Dis. 2023;29(9).

5) Kitamura N, Otani K, Kinoshita R, Yan F, Takizawa Y, Fukushima K, Yoneoka D, Suzuki M, Kamigaki T. Protective effect of previous infection and vaccination against reinfection with BA.5 Omicron subvariant in Japan. The Lancet Regional Health-Western Pacific. 2023:41:100911.

6) Sassa M, Kinoshita R, Murano Y, Shoji H, Yoneoka D. Holiday effect on childbirth: A population-based analysis of 21,869,652 birth records, 1979-2018. PLoS One. 2024;19(2):e0296403.

7) Kinoshita R, Arai S, Suzuki M, Nishiura H. Identifying the Population Susceptible to Rubella in Japan, 2020: Fine-Scale Risk Mapping. Journal of Infection and Public Health. 2024;17(6):947-955.

8) Arima Y, Tsuchihashi Y, Takahara O, Shimbashi R, Arashiro T, Kasamatsu A, Kobayashi Y, Komase K, Takahashi T, Otani K, Yan F, Kamigaki T, Taniguchi K, Suzuki M. Letter to the Editor: Pathogens detected from patients with acute respiratory infections negative for SARS-CoV-2, Saitama, Japan, 2020. Western Pac Surveill Response J. 2024;15(1):1-2.

9) Kayano T, Ko Y, Otani K, Kobayashi T, Suzuki M, Nishiura H. Evaluating the COVID-19 vaccination program in Japan, 2021 using the counterfactual reproduction number. Sci Rep. 2023;13(1):17762.

10) Ko YK, Furuse Y, Otani K, Yamauchi M, Ninomiya K, Saito M, Imamura T, Cook AR, Ahiko T, Fujii S, Mori Y, Suzuki E, Yamada K, Ashino Y, Yamashita H, Kato Y, Mizuta K, Suzuki M, Oshitani H. Time-varying overdispersion of SARS-CoV-2 transmission during the periods when different variants of concern were circulating in Japan. Sci Rep. 2023;13(1):13230.

11) Miyahara R, Tamura K, Kato T, Nakazaki M, Otani K, Ko YK, Kamigaki T, Arima Y, Tani H, Oishi K, Suzuki M. SARS-CoV-2 Variants and Age-Dependent Infection Rates among Household and Nonhousehold Contacts. Emerg Infect Dis. 2023;29(8).

12) Malaga JL, Pajuelo MJ, Okamoto M, Tsinda EK, Otani K, Tsukayama P, Mascaro L, Cuicapuza D, Katsumi M, Kawamura K, Nishimura H, Sakagami A, Ueki Y, Omiya S, Okamoto S, Nakayama A, Fujimaki SI, Yu C, Azam S, Kodama E, Dapat C, Oshitani H, Saito M. Rapid detection of SARS-CoV-2 RNA using Reverse Transcription Recombinase Polymerase Amplification (RT-RPA) with Lateral Flow for N-protein gene and variant-specific deletion-insertion mutation in S-protein gene. Viruses. 2023; 15(6):1254.

13) Tu VT, Furey NM, Görföl T, Hassanin A, Arai S, Koyabu D, Douangboubpha B, Csorba G. A taxonomic reassessment of *Rhinolophus rex* Allen, 1923 and its allies (Chiroptera: Rhinolophidae). Vertebrate Zoology. 73. 2023. doi:10.3897/vz.73.e101487.

14) Sakai K, Niimi M, Momosaki R, Hoshino E, Yoneoka D, Nakayama E, Masuoka K, Maeda T, Takahashi N, Sakata N. Nutritional therapy for reducing disability and improving activities of daily living in people after stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024; 8(8):CD014852.

15) Ghaznavi C, Eguchi A, Lwin K.S, Yoneoka D, Tanoue Y, Rauniyar S.K, Horiuchi S, Hashizume M, Nomura S. Estimating global changes in routine childhood vaccination coverage during the COVID-19 pandemic, 2020–2021. Vaccine. 2023;41(28):4151-4157.

16) Gonai S, Yoneoka D, Miyoshi T, da Silva Lopes K. A systematic review with pairwise and network meta-analysis of closed reduction methods for anterior shoulder

dislocation. Annals of Emergency Medicine. 2023;81(4):453-465.

17) Nomura S, Eguchi A, Ghaznavi C, Yamasaki L, Rauniyar S, Tanoue Y, Kawashima T, Yoneoka D, Kohsaka S, Suzuki M. Changes in cerebrovascular disease–related deaths and their location during the COVID-19 pandemic in Japan. Public Health. 2023;218:176-179.

18) Yamaji N, Nitamizu A, Nishimura E, Suzuki D, Sasayama K, Rahman M.O, Saito E, Yoneoka D, Ota E. Effectiveness of the Internet of Things for Improving Working-Aged Women's Health in High-Income Countries: Protocol for a Systematic Review and Network Meta-analysis. JMIR Research Protocols. 2023;12(1):e45178.

19) Yamada D, Matsusako M, Yoneoka D, Oikado K, Ninomiya H, Nozaki T, Ishiyama M, Makidono A, Otsuji M, Itoh H. Ex-vivo 1.5 T MR Imaging versus CT in Estimating the Size of the Pathologically Invasive Component of Lung Adenocarcinoma Spectrum Lesions. Magnetic Resonance in Medical Sciences. 2024;23(1):92-101.

20) Yoneoka D, Rieck B. A note on cherry-picking in meta-analyses. Entropy. 2023;25(4):691.

21) Rauniyar S.K, Hashizume M, Yoneoka D, Nomura S. Projection of morbidity and mortality due to breast cancer between 2020 and 2050 across 42 low-and middle-income countries. Heliyon. 2023; 9(6):e16427.

22) Fujita R, Endo T, Takahata M, Koike Y, Yoneoka D, Suzuki R, Tanaka M, Yamada K, Sudo H, Hasegawa T. High whole-body bone mineral density in ossification of the posterior longitudinal ligament. The Spine Journal. 2023;23(10):1461-1470.

23) Nishimura E, Shoki R, Kato M, Yoneoka D, Okawa S, Tabuchi T, Ota E. Factors associated with father–infant bonding during the COVID-19 pandemic: an internet-based cross-sectional study in Japan. Scientific Reports. 2023;13(1):13653.

24) Yoneoka D, Kawashima T, Tanoue Y, Nomura S, Eguchi A. Estimation of the time of exposure based on interval and censored data using the ε-accelerated EM algorithm. Statistics in Medicine. 2023;42(25):4542-4555.

25) Shimada T, Ishikawa K, Kawai F, Yoneoka D, Mori N. Risk factors associated with infection-related mortality of Bacillus cereus bacteremia in hematologic disorders. International Journal of Hematology. 2023;118(6):726-730.

26) Saito H, Murano Y, Ashikawa S, Yoneoka D, Shoji H, Nakazawa T, Sakamaki K, Shimizu T. The head circumference to chest circumference ratio provided an easy way to detect foetal growth restriction in term infants. Acta Paediatrica. 2024;113(1):67-71.

27) Tokuyama K, Kitamura T, Maruyama K, Toriumi S, Murano Y, Yoneoka D, Nakazawa T, Shimizu T. High number of seizures and unconsciousness in patients with SARS-CoV-2 omicron variants: a retrospective study. Frontiers in Pediatrics. 2023;11:1273464.

28) Eguchi A, Kawamura Y, Kawashima T, Ghaznavi C, Ishimura K, Kohsaka S, Matsuo S, Mizuno S, Sasaki Y, Takahashi A, Tanoue Y, Yoneoka D, Miyata H, Nomura S. The Efficacy of an mHealth App in Facilitating Weight Loss Among Japanese Fitness Center Members: Regression Analysis Study. JMIR Formative Research. 2023;7(1):e48435.

29) Hosono Y, Takahashi K, Shigemitsu S, Akimoto S, Ifuku M, Yazaki K, Wakatsuki H, Yaguchi A, Tomita O, Fujimura J. Saito M, Yoneoka D, Shimizu T. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer survivors during long-term follow-up using strain analysis and intraventricular pressure gradient measurements. Heart and Vessels. 2024;39(2):105-116.

30) Nishimura E, Yoneoka D, Rahman M.O, Yonekura Y, Kataoka Y, Ota E. Projections of maternal mortality ratios in Bangladesh. Journal of Global Health. 2024;14:.

31) Sassa M, Yoneoka D, Ng C.F.S, Cao A.Q, Devanathan G, Hashizume M, Nomura S. A comprehensive assessment of deworming coverage among pregnant women in low-and middle-income countries, 2000–30. Journal of Global Health. 2024;14:.

32) Kasamatsu A, Otsuka M, Takahashi T, Arima Y, Arashiro T, Ito H, Yamagishi T, Ohama Y, Nakayama S, Akeda Y, Suzuki M. Epidemiology of syphilis among female sex workers and pregnant women during a period of increasing syphilis among women in Japan, 2019-2021. Sex Transm Infect. 2023;100(1):55-56.

33) Kasamatsu A, Tachimoto H, Urashima M. Impact of maternal fish consumption on serum docosahexaenoic acid (DHA) levels in breastfed infants: A cross-sectional study of a randomized clinical trial in Japan. Nutrients. 2023;15(20).

34) Tabata Kuribayashi S, Kasamatsu A, Ikenoue C, Fukusumi M, Kamiya H, Shimada T, Tanaka T, Murakami K, Takahashi McLellan R, Sekizuka T, Kuroda M, Sunagawa T. SARS-CoV-2 infection in wrestlers after international tournaments, April 2021. Emerg Infect Dis. 2023;29(11):2393-2395.

35) Kasamatsu A, Takahashi T, Arima Y, Otsuka M, Arashiro T, Ito H, Tabata S, Yamagishi T, Suzuki M. Unprecedented increase in syphilis cases among heterosexual men and women in Japan, 2021-2022. Sex Health. 2023;20(4):370-372.

36) Kasamatsu A, Kanou K, Fukusumi M, Arima Y, Omori S, Nakamura H, Sato T, Serizawa Y, Takeda A, Fujikura H, , Ikenoue C, Nishiki S, Fujiya Y, Arashiro T, Takahashi T, Shimada T, Suzuki M, Sunagawa T. Epidemiologic trends and distributions of imported infectious diseases among travelers to Japan before and during the COVID-19 pandemic, 2016 to 2021: A descriptive study. J Epidemiol. 2023;34(4):187-194.

37) Kamiya H, Kamidani S, Saitoh A. An Introduction to the Japanese Immunization Program: Past, Present, and Future Perspectives. Pediatr Infect Dis J. 2023 May 1;42(5):e154-e157.

38) Ugai S, Ugai T, Kanayama T, Kamiya H, Saitoh A, Slopen N. Mumps vaccine hesitancy: Current evidence and an evidence-based campaign in Japan. Vaccine. 2023;41(41):6036-6041.

39) Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Fukusumi M, Yasuda M, Sunagawa M, Nakamura-Miwa H, Ohama Y, Shimuta K, Ohnishi M, Saito R, Akeda Y. Emergence of ciprofloxacin- and penicillin-resistant Neisseria meningitidis isolates in Japan between 2003 and 2020 and its genetic features. Antimicrob Agents Chemother. 2023;67(11):e0074423.

40) Kawamura H, Arimura S, Saida R, Murata N, Shigemi A, Kodama Y, Nakamura M, Obama Y, Fukuyama R, Hamada Y, Shinkawa N, Sunagawa T, Kamiya H, Nishi J. Enhanced measures, including PCR-based screening and syndromic surveillance for nosocomial outbreaks of the COVID-19 Omicron variant, using descriptive epidemiology and whole-genome sequencing in a Japanese tertiary care hospital. J Infect Chemother. 2024; 30(2):104-110.

41) GBD 2019 IMID Collaborators (Rahman MO). Global, regional, and national incidence of six major immune-mediated inflammatory diseases: findings from the global burden of disease study 2019. EClinicalMedicine. 2023;64:102193.

42) GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators (Rahman MO). Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol. 2023;22(8):685-711.

43) GBD 2021 Anaemia Collaborators (Rahman MO). Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Haematol. 2023;10(9):e713-e734.

44) Shin YH, Hwang J, Kwon R, Lee SW, Kim MS; GBD 2019 Allergic Disorders Collaborators (Rahman MO). Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Allergy. 2023;78(8):2232-2254.

45) GBD 2021 Diabetes Collaborators (Rahman MO). Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2023;402(10397):203-234.

46) GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators (Rahman MO). Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990-2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. EClinicalMedicine. 2023;59:101936.

47) Harada N, Koda M, Eguchi A, Hashizume M, Suzuki M, Nomura S. Changes in Place of Death among Patients with Dementia during the COVID-19 Pandemic in Japan: A Time Series Analysis. J Epidemiol. 2024.

48) Maeda H, Saito N, Igarashi A, Ishida M, Terada M, Masuda S, Osawa R, Hosokawa N, Nakashima K, Kamura H, Imura H, Inoue H, Matsuzaka S, Sugimoto Y, Kuwamitsu O, Motohashi I, Morikawa T, Oda R, Hoshina Y, Matono T, Teshigahara O, Sando E, Asami S, Kudo S, Akizuki N, Muto Y, Hayakawa T, Kishaba T, Ohara Y, Kubo Y, Suzuki M, Morimoto K. Effectiveness of primary series, first, and second booster vaccination of monovalent mRNA COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infections and severe diseases during the SARS-CoV-2 omicron BA.5 epidemic in Japan: vaccine effectiveness real-time surveillance for SARS-CoV-2 (VERSUS). Expert Rev Vaccines. 2024;23(1):213-225.

49) Dhoubhadel BG, Sawada I, Shrestha D, Fukuya Y, Raya GB, Nébié EI, Hayashi Y, Pasakhala R, Suzuki M, Morimoto K, Parry CM, Ariyoshi K. A description of a pre-emptive typhoid Vi capsular polysaccharide vaccination campaign after the 2015 earthquake in Nepal and vaccine effectiveness evaluation. Trop Med Health. 2024;52(1):14.

50) Arashiro T, Miwa M, Nakagawa H, Takamatsu J, Oba K, Fujimi S, Kikuchi H, Iwasawa T, Kanbe F, Oyama K, Kanai M, Ogata Y, Asakura T, Asami T, Mizuno K, Sugita M, Jinta T, Nishida Y, Kato H, Atagi K, Higaki T, Nakano Y, Tsutsumi T, Doi K, Okugawa S, Ueda A, Nakamura A, Yoshida T, Shimada-Sammori K, Shimizu K, Fujita Y, Okochi Y, Tochitani K, Nakanishi A, Rinka H, Taniyama D, Yamaguchi A, Uchikura T, Matsunaga M, Aono H, Hamaguchi M, Motoda K, Nakayama S, Yamamoto K, Oka H, Tanaka K, Inoue T, Kobayashi M, Fujitani S, Tsukahara M, Takeda S, Stucky A, Suzuki T, Smith C, Hibberd M, Ariyoshi K, Fujino Y, Arima Y, Takeda S, Hashimoto S, Suzuki M. COVID-19 vaccine effectiveness against severe COVID-19 requiring oxygen therapy, invasive mechanical ventilation, and death in Japan: A multicenter case-control study (MOTIVATE study). Vaccine. 2024;42(3):677-688.

51) Yamada S, Katano H, Sato Y, Suzuki T, Uda A, Ishijima K, Suzuki M, Yamada D, Harada S, Kinoshita H, Nguyen PHA, Ebihara H, Maeda K, Saijo M, Fukushi S. Macacine alphaherpesvirus 1 (B Virus) Infection in Humans, Japan, 2019. Emerg Infect Dis. 2024;30(1):177-179.

52) Nomura S, Nishio M, Abe SK, Eguchi A, Inoue M, Suzuki M, Hashizume M. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Death Locations in Japan: An Analysis of Excess Mortality Through February 2023. J Epidemiol. 2024;34(7):349-355.

53) 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, Ishii K, Ooki T, Nidaira Y, Asami T, Jinta T, Nakamura A, Taniyama D, Yamamoto K, Tanaka K, Ueshima K, Fuwa T, Stucky A, Suzuki T, Smith C, Hibberd M, Ariyoshi K, Suzuki M. Immune escape and waning immunity of COVID-19 monovalent mRNA vaccines against symptomatic infection with BA.1/BA.2 and BA.5 in Japan. Vaccine. 2023;41(47):6969-6979.

54) Arashiro T, Arima Y, Kuramochi J, Muraoka H, Sato A, Chubachi K, Yanai A, Arioka H, Uehara Y, Ihara G, Kato Y, Yanagisawa N, Ueda A, Kato H, Oka H, Nishida Y, Nidaira Y, Asami T, Jinta T, Nakamura A, Oba K, Taniyama D, Yamamoto K, Tanaka K, Ueshima K, Fuwa T, Stucky A, Suzuki T, Smith C, Hibberd M, Ariyoshi K, Suzuki M. Effectiveness of BA.1- and BA.4/BA. 5-Containing Bivalent COVID-19 mRNA Vaccines Against Symptomatic SARS-CoV-2 Infection During the BA.5-Dominant Period in Japan. Open Forum Infect Dis. 2023;10(6).

55) Han SM, Robert A, Masuda S, Yasaka T, Kanda S, Komori K, Saito N, Suzuki M, Endo A, Baguelin M, Ariyoshi K. Transmission dynamics of seasonal influenza in a remote island population. Sci Rep. 2023;13(1):5393.

56) Miyamoto S, Nishiyama T, Ueno A, Park H, Kanno T, Nakamura N, Ozono S, Aihara K, Takahashi K, Tsuchihashi Y, Ishikane M, Arashiro T, Saito S, Ainai A, Hirata Y, Iida S, Katano H, Tobiume M, Tokunaga K, Fujimoto T, Suzuki M, Nagashima M, Nakagawa H, Narita M, Kato Y, Igari H, Fujita K, Kato T, Hiyama K, Shindou K, Adachi T, Fukushima K, Nakamura-Uchiyama F, Hase R, Yoshimura Y, Yamato M, Nozaki Y, Ohmagari N, Suzuki M, Saito T, Iwami S, Suzuki T. Infectious virus shedding duration reflects secretory IgA antibody response latency after SARS-CoV-2 infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023;120(52)

2. 和文発表

1) 新橋玲子. 肺炎球菌ワクチン. 臨床と微生物. 2023; 50(6):49-53.
2) 森野紗衣子.【ライフコースアプローチに基づく予防接種戦略:Life-course immunization】水痘・帯状疱疹ワクチン. 臨床と微生物. 50(6):711-717, 2023.
3) 森野紗衣子.【予防接種について知りたかったのこういうこと!】予防接種の信頼性を確保するために,国は何をしているんですか?. チャイルド ヘルス. 27(3):199-202, 2024.
4) 柴村美帆, 神谷元.【ライフコースアプローチに基づく予防接種戦略:Life-course immunization】髄膜炎菌ワクチン. 臨床と微生物. 50(6):719-724, 2023.
5) 高梨さやか.【ライフコースアプローチに基づく予防接種戦略:Life-course immunization】風しん含有ワクチン. 臨床と微生物. 50(6):697-704, 2023.
6) 高梨さやか.【連載 All about 日本のワクチン】ロタウイルスワクチン. 公衆衛生. 87(11): 1141-1145, 2023.
7) 高梨さやか.【乳幼児の感染症】乳幼児の下痢. 月刊「母子保健」. 第 769 号: 7, 2023.

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Oishi K, Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Suzuki M, Akeda Y. Uncovered role of preceding influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in adults during the COVID-19 pandemic in Japan. The 13th Meeting of the International Society of Pneumonia & Pneumococcal Diseases (ISPPD-13). Cape Town, South Africa. Mar 17-20, 2024.
2) Arai S, Kikuchi F, Hayashi A, Yamada K, Ohdachi SD, Harada M, Morikawa S, Maeda K, Kamiya H, Yanagihara R, Suzuki M. Genetic Diversity and Phylogeography of Asama Virus in the Japanese Shrew Mole (*Urotrichus talpoides*). International Conference on Hantaviruses 2023 (ICH 2023), Seoul, South Korea. Jun 14-16, 2023.
3) Tsukada K, Takahashi K, Ikenoue C, Fukusumi M, Shimada T, Ko Y, Yamauchi M, Otani K, Kobayashi Y, Suzuki M, Saito T, Sekizuka T, Kuroda M, Sunagawa T. Verification of a Suspected COVID-19 Outbreak at Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games Through Intelligence Activities, 1st SAFTYNET Scientific Conference. Canberra, Australia. Sep 14, 2023.
4) Hayashi A, Kikuchi F, Morino S, Okuyama M, Shibamura M, Takanashi S, Arai S, Kamiya H, Suzuki M. Descriptive epidemiology of adverse events following immunization (AEFIs) with the Japanese encephalitis vaccination using open data in JAPAN. 17th Vaccine Congress 2023. Glasgow, Scotland. Sep 24-27, 2023.
5) Kikuchi F, Hayashi A, Arai S, Hasegawa M, Yamashita Y, Itamochi M, Ito M, Hirose E, Sakurai A, Ikeda Y, Hanada Y, Nagashima M, Ootsuka Y, Aoki N, Tani H, Sato K, Komagome R, Aoki Y, Yoshizumi H, Arita M, Kamiya H, Suzuki M. Comparative Analysis for Antibody Persistence after Opv, Sipv and Cipv Received in Japan. 17th Vaccine Congress 2023. Glasgow, Scotland. Sep 24-27, 2023.
6) Mitsushima S, Tsuchihashi Y, Takanashi S, Kamiya H, Sunagawa T. Characteristics of pediatric deaths from COVID-19 in Japan. 18th Congress of the Asian Society for Pediatric Research (ASPR). Vertual. Nov 11-12, 2023.
7) Kinoshita R, Sassa M, Otake S, Yoshimatsu F, Shi S, Ueno R, Suzuki M, Yoneoka D. Quantifying the influence of airline network on the global importation risk of mpox, 2022. EPIDEMICS9. Bologna, Italy. Nov 28 - Dec 01, 2023.
8) Monoi A, Suzuki M, Flasche S, Endo A. Diversity of RSV seasonality in Japan. EPIDEMICS9. Bologna, Italy. Nov 28 - Dec 01, 2023.

2. 国内学会

1) 笠松亜由、加納和彦、福住宗久、大森俊、中村晴奈、芹沢悠介、竹田飛鳥、藤倉裕之、池上千晶、錦信吾、藤谷好弘、新城雄士、高橋琢理、島田智恵、有馬雄三、鈴木基、砂川富正. 日本への渡航者における輸入感染症のCOVID-19流行前後の動向、2016～2021年. 第97回日本感染症学会総会・学術講演会. 2023 年 4 月 28-30 日. 神奈川県
2) 大竹正悟、山岸拓也、黒須一見、笠松亜由、高橋琢理、有馬雄三、松井真理、鈴木里和、菅井基行、島田智恵、砂川富正. 感染症発生動向調査における薬剤耐性緑膿菌感染症の届出の妥当性評価. 第 97 回日本感染症学会総会・学術講演会. 2023 年 4 月 28-30 日. 神奈川県.
3) 越湖允也、山岸拓也、福住宗久、島田智恵、笠松亜由、高橋琢理、有馬雄三、鈴木基、三鴨廣繁、安田満、荒

川創一、伊藤晴夫、五十嵐辰男、金山博臣、砂川富正. 感染症発生動向調査における尖圭コンジローマ定点あたり報告数の経年変化は正しいか？第 97 回日本感染症学会総会・学術講演会. 2023 年 4 月 28-30 日. 神奈川県.

4) 伊東花江、山岸拓也、福住宗久、島田智恵、笠松亜由、高橋琢理、有馬雄三、鈴木基、三鴨廣繁、安田満、荒川創一、伊藤晴夫、五十嵐辰男、金山博臣、砂川富正. 感染症発生動向調査における性器クラミジア感染症定点あたり報告数の経年変化は正しいか？第97回日本感染症学会総会・学術講演会. 2023 年 4 月 28-30 日. 神奈川県.

5) 菊地正、笠松亜由、加納和彦、高橋琢理、松岡佐織、有馬雄三. 感染症発生動向調査における HIV 感染症診断時の症状の有無、HIV 感染初期と推測された記載についての集計. 第97回日本感染症学会総会・学術講演会. 2023 年 4 月 28-30 日. 神奈川県.

6) 笠松亜由. 新型コロナウイルス感染症パンデミック下における輸入感染症の報告状況と今後に向けて. 第 38 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2023 年 7 月 20 日－22 日. 神奈川県.

7) 奥山舞、柴村美帆、高梨さやか、森野紗衣子、森嘉生、鈴木基、神谷元. 新型コロナウイルス感染症流行下における第 1 期麻しん風しんワクチン接種率低下に係る原因検索調査. 第 27 回日本ワクチン学会学術集会.2023 年 10 月 21-22 日.静岡県.

8) 林愛、菊池 風花、新井 智、加藤美和子、田澤 崇、河村有香、濱崎光宏、川﨑加奈子、加茂奈緒子、矢野拓弥、中澤景子、兵藤杏花、齋藤典子、諏訪 優希、竹内美夏、長谷川道弥、河原 晶、渡邉裕子、若林勇輝、石川莉々子、絹川恵里奈、鈴木理恵子、駒込理佳、小橋奈緒、木村恵梨子、昆 美也子、松本 一繁、田中嘉良子、松本知美、和田由美、宮田志保、佐藤克彦、安井善宏、中西希代子、吉住秀隆、長島真美、青木佳代、青木 均、阿部櫻子、櫻木淳一、倉本 早苗、森 嘉生、鈴木 基、感染症流行予測調査グループ. 1972 年から 2022 年の感染症流行予測調査事業の 風疹抗体価のデータを用いたワクチン接種スケジュールとの抗体保有状況の関連性の比較. 第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 2023 年 10 月 21-22 日.静岡県.

9) 田中佳織、柴村 美帆、神谷 元、津川毅、 細矢光亮、石和田稔彦、齋藤昭彦、菅秀、藤枝幹也、岡田賢司、森内浩幸、張慶哲、鈴木基. ロタウイルスワクチン定期接種化後の腸重積症サーベイランス（中間報告）. 第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 2023 年 10 月 21-22 日. 静岡県.

10) 菊池風花、林愛、新井智、長谷川道弥、山下育孝、板持雅恵、伊藤雅、廣瀬絵美、櫻井敦子、池田陽子、花田裕司、長島真美、大塚有加、青木紀子、谷英樹、佐藤克彦、駒込理佳、青木洋子、吉住秀隆、有田峰太郎、神谷元、鈴木基、感染症流行予測調査グループ. 1974 年度から 2022 年度の感染症流行予測調査のデータを用いたポリオワクチン（OPV、cIPV、sIPV）接種後の血中抗体持続性に関する解析. 第27回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 2023 年 10 月 21-22 日. 静岡県.

11) 菊池風花、林愛、新井智、武内健一、吉山崇、中西好子、腰山真、加藤誠也、木下諒、米岡大輔、鈴木忠樹、神谷元、鈴木基. 岩手県と東京都の検診センターで収集された検診時血清の残余血清を用いた継時的な血清疫学調査. 第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 2023 年 10 月 21-22 日. 静岡県.

12) 北村則子、大谷可菜子、木下諒、閻芳域、滝沢木綿、福島紘平、米岡大輔、鈴木基、神垣太郎. 日本における既感染およびワクチン接種歴による BA.5 オミクロン亜種への再感染リスク評価. 第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 2023 年 10 月 21-22 日.静岡県.

13) Rahman MO, Kamigaki T, Thandar MM, Haruyama R, Yan F, Shibamura-Fujiogi M, Khin Maung Soe J, Islam MR, Yoneoka D, Miyahara R, Ota E, Suzuki M. Protection of fourth-dose mRNA vaccine against SARS-CoV-2 Omicron subvariant. 第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 2023 年 10 月 21-22 日.静岡県.

14) 森野紗衣子. シンポジウム 23 「今、注目すべき VPDs とワクチン接種の現状」麻しん・風しんワクチン. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 70 回日本化学療法学会東日本支部総会　合同学会. 2023 年 10 月 27 日. 東京都.

15) 大谷可菜子、神垣太郎、鈴木基. 新型コロナウイルス感染症として報告された死亡例の死因・重症化因子に関する検討. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 10 月 31-11 月 2 日. 茨城県.

16) 森野紗衣子、森山彩野、相内章、鈴木忠樹、高橋宜聖、藤川愛、新井智、鈴木基、多屋馨子. 小児における新

型コロナウイルス血清疫学調査（2020～2022 年）. 第 55 回日本小児感染症学会 2023 年 11 月 25 日. 愛知県.

17) 菊池風花、大場真己、竹前等、林愛、山田華蓮、妹尾佳英、篠原明男、石嶋慧多、前田健、土屋公幸、川田伸一郎、大舘智志、横畑泰志、Hejduk J, Liberski P.P, Liphardt S.W, Cook J.A, Ruedas L.A, Grunwald A, Son N.T, 神谷元、鈴木基、Yanagihara R, 水谷哲也、新井智. アジアおよびヨーロッパにおけるコウモリおよびモグラ由来ガンマヘルペスウイルスの性状解析と系統地理解析. 第 46 回日本分子生物学会年会. 2023 年 12 月 6-8 日. 兵庫県.

18) 山田華蓮、菊池風花、土屋公幸、原田正史、前田健、神谷 元、Yanagihara R.、鈴木 基、新井 智. Okutama Virus, a Novel Hantavirus in the True's Shrew Mole (*Dymecodon pilirostris*) from Japan. 第 46 回日本分子生物学会年会. 2023 年 12 月 6-8 日. 兵庫県.

19) 笠松亜由、八幡裕一郎、田中佳織、瀧川美和、伊豆香織、西野裕子、福島若葉、神谷元. レセプトデータと予防接種台帳の紐づけによる高齢者でのインフルエンザワクチンの有効性, 2017/18 シーズン. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 1 月 31 日-2 月 2 日. 滋賀県.

20) 木下諒、新城雄士、北村則子、新井智、髙橋孝喜、鈴木忠樹、鈴木基、米岡大輔. 2022 年の日本における献血者の自然感染由来SARS-CoV-2抗体保有状況. 第34回日本疫学会学術総会, 2024 年1月 31 日-2 月2日.滋賀県.

21) Monoi A, Flasche S, Endo A, Suzuki M. Nationwide investigation into local seasonality of respiratory syncytial virus. 第 34 回日本疫学会学術総会, 2024 年1月 31 日-2 月2日.滋賀県.

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、2023年のHIV感染者数・エイズ患者数をあわせた新規報告数は960件で、総感染者数の増大は続いている。前年度に続きエイズ発症で感染判明の比率は高く（2022年：291件[30%]）、多くの感染者が早期診断に至っていないと考えられ、憂慮すべき事態である。2020年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すると共に、次世代のHIV制御戦略の基盤知見を生み出しうる、免疫障害に関する多分野融合型の免疫学研究を開始している。

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。国外機関と協同しての先端的なリバーストランスレーショナル研究や、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/モダリティ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成果の国内外への発信・導入による、本邦そして世界の感染症の制圧への貢献を目標としている。

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) 抗エイズウイルス中和抗体誘導サル群の同定と中和抗体誘導機構の分子免疫学的解析

HIV は、既存モダリティによる防御抗体誘導が難しいウイルスとして知られており、新しい概念によるこの克服が求められている。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。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。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。本年度は、以上を踏まえてウイルスによる B 細胞攪乱の中心となる主要なシグナル機構を同定した(AOP)。一連の成果は、当該分野における長年の未解決問題にブレイクスルーを与える最重要な知見であり、新たなタイプの NAb 誘導型ワクチン等モダリティ開発への革新的基盤となりうる。

[菅野芳明、関紗由里、西澤雅子、Hau Thi Thu Trang、原田恵嘉、俣野哲朗、山本浩之;阿部淳(University of Fribourg)、田中麻理子(東京大学)、野村拓志(熊本大学)、Mike Recher(バーゼル大学)]

(2) 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 細胞応答の持続を見出した。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いまた 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。本年度は、T 細胞消耗に関わる PD-1 以外の分子基軸への薬理介入につき候補化合物を複数見出した。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、特にレパトワ維持につき示唆を与える知見である。

[山本浩之、Hau Thi Thu Trang、菅野芳明、西澤雅子、関紗由里、中村碧、石井洋、野村拓志、俣野哲朗]

2. 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る。本年度は、CTL による SIV 経直腸感染防御機序を明らかにするため、SIV 接種後早期における腸管

組織の解析を進めるとともに、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、岡﨑みどり、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)、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、機能性抗体誘導は HIV ワクチン開発における標準候補戦略である。有効な抗体誘導には標的 Env 抗原の構造を考える必要があり、Env 三量体は候補の一つである。本研究では CTL 誘導型ワクチンシーズ開発で奏功しているセンダイウイルス(SeV)粒子に効率よく取り込まれる新規改変 EnvF 抗原を別途設計し、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)を作出した。EnvF 抗原の広域交差性抗 HIV 中和抗体による認識と CD4・CCR5 を介した膜融合能の保持を示し、抗体誘導抗原として構造的に適することを示した。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 HIV 株由来の Env gp120 結合抗体が誘導され、複数個体の血漿に抗 HIV 中和活性を認めた。EnvF 抗原ワクチン接種カニクイサルへの低用量 SHIV 経直腸反復接種実験では有意な感染防御効果を認めなかった一方、ワクチン接種個体では感染後早期の抗 HIV 中和抗体誘導を認めた。今年度は、より効率のよい抗 HIV 中和抗体誘導を目的とした Env 抗原最適化(三量体安定化)に関する研究を進めた。
[石井洋、中村碧、俣野哲朗]

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、論文報告を行った。また、実験の中で、逆転写過程に置換変異を獲得する機構を新たに、見出し、現在、HIV-1 逆転写酵素の置換変異獲得能の責任領域同定を目指している。HIV RNA の機能的分業のメカニズム、さらには HIV-1RNA の遺伝的多様性を生み出す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。ヒトの防御機構の1つである Tetherin タンパク質の動物のウイルスによる不活化は、動物からヒトへのウイルス伝播(スピルオーバー)に寄与する可能性があり、注視が必要である。一方で 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、ウイルスの Vpu タンパク質が自然宿主以外の動物種の Tetherin を不活化する分子メカニズムの解明を目指している。
[芳田剛、山本浩之、俣野哲朗;花木賢一(安全実験管理部)、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)、顕性 *LIG4* 不全症候群を発見し、機序と共に報告した。今年度は、前記の解析で得たノウハウを基に、新たな未解明 IEI の家族性 *CD46* 不全疾患につき分子免疫学的病態の解明を行

って報告した。本研究は、新規 HIV 制御手法開発への重要な基盤的知見群となりうる。

[関紗由里、西澤雅子、宮内浩典、原田恵嘉、山本浩之；田中麻理子、山本一樹（東京大学）、阿部淳（University of Fribourg）、Julia R Hirsiger, 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、CD4mc および第二世代 Triterpene を軸に、有用化合物を見出し、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、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、サルエイズモデルを用いて検討を進めた。Kick and Kill 戦略の概念実証実験として、cART によりウイルス複製を抑制した SIV 感染アカゲザルに潜伏感染細胞再活性化剤投与・SIV-iPS-T の移植を実施した。低レベルではあるが末梢血中に移植細胞が検出され、cART 中断後、解剖までの期間、血中ウイルス量は低レベルに抑えられていた。

[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、欧米諸国では第三者ウイルス特異的 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第三者由来ウイルス特異的 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。これらの技術を用いて共同研究機関において、臨床試験に使用する細胞製剤の作製を進められた。

T 細胞誘導を目的とした HPV に対する治療ワクチン開発において、HPV 特異的 T 細胞の機能解析をおこなった。

[立川愛；森尾友宏（東京医科歯科大学）、高橋聡（東京大学）、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、この考察はWBによる生化学的実験結果からも支持された。

[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、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投稿した(R6年度受理)。

[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。引き続いて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い、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。今年度は、これまでに注目していた慢性感染における動態から早期感染における動態へとターゲットを替えて基礎的な研究を進めた。また昨年度までと同様に、NIHE若手研究者を大学院生(博士)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。

[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、立川愛、山本浩之;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)およびガーナ保健省のガーナヘルスサービス(GHS)との共同研究を推進している。HIVの分子疫学、薬剤耐性、腸内細菌叢解析を終え、論文発表を行った。さらに、あらたにMSMを対象としたHIVおよびSTI感染の調査検体においてHTLV感染の基礎調査として血清スクリーニングおよび確定検査を現在、共同研究として遂行中である。

[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: 2003-2023年に全国の11,895例の未治療HIV感染者のHIV-1プロテアーゼ(PR)、逆転写酵素(RT)領域、インテグラーゼ(IN)領域)の塩基配列解析を行った。2023年は350例を収集し、エイズ発生動向調査の新規報告数を分母とすると36.5%であった。2023年新規未治療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33例(9.4%)に確認された。薬剤クラス別内訳ではNRTI 6.0%(21/349), NNRTI 2.0%(7/349),

PI 1.4%(5/350), INSTI 0.6%(2/349)であった。NRTI のラミブジン(3TC)やエムトリシタビン(FTC)に対する耐性変異である M184V は 4 件(1.1%)に検出された。M184V の近年の増加については、HIV 曝露前予防内服(PrEP)開始前に HIV 検査を確実に行うことと定期的な HIV 検査を受ける必要性についてあらためて注意喚起が必要である。

(イ) 情報分析研究:2023 年新規登録例におけるサブタイプは B 78.0%, CRF01_AE 14.0%, CRF07_BC 1.4%, C 1.1%, G または CRF02_AG 0.3%, A 0.3%, 他の CRF・URF 4.9%であった。近年 B 以外の、CRF01_AE, CRF07_BC, 他の CRF・URF が増加傾向である。国籍・性別別にサブタイプをみると、日本国籍男性では 85%が subtype B であるのに対し、外国国籍男性では subtype B が 40%であり、CRF01_AE、C, 07_BC, その他の CRF,URF などが比較的高い割合を占めた。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、subtype B では dTC2 が引き続き最も多く検出され、近年九州地方で増加し、サブクラスタが東海、関東でも検出された。その他、各地域で特徴的な dTC が検出され、コロナ禍で報告が遅れたことが示唆される dTC も認められた。CRF01_AE の dTC については、関東の MSM におけるアウトブレイクが疑われる dTC が認められ、2022 年以降は減少したものの引き続き報告されている。HIV-TRACE による遺伝的距離に基づいたクラスタ解析において、2023 年は全体では 73%が遺伝的距離<1.5%閾値でのクラスタに属し(27%が singleton)、35%が <0.5%閾値のクラスタに属した。国籍別にみると、外国国籍男性で singleton の割合が比較的高く、53%が singleton であった。

(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、西澤雅子、Lucky R Runtuwene、小島潮子、大谷眞智子、椎野禎一郎、吉村和久;松田昌和、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)、川畑拓也(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、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、秋山季奈、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)、川畑拓也(大阪健康安全基盤研究所)、宮本道彦(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)、塩野徳史(大阪青山大学)、Stuart Guilmor(聖路加国際大学公衆衛生大学院]

3. 検査・研究技術の開発・確立に関する研究

(1)HIV-2 RNA 検出・定量検査法の整備

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、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とから、行政検査として HIV-2 核酸増幅検査依頼があり、検査系を維持している。プライマー・プローブのミスマッチによる誤判定を防ぐため、新たに 2 種類の TaqMan PCR 系の検討を行った。HIV-2 Group A, B, AB 組換体のスパイク検体を用いた測定で、LTR 領域を検出する系は従来の系の測定結果との間で Slope 値と決定係数に問題は見られなかった。pol 遺伝子インテグラーゼ領域を増幅する系は Group ごとのばらつきが見られた。インターカレーター法での検討には問題がなく、プローブの Group 特異性に問題があると考えられた。前者の TaqMan 法及び後者のインターカレーター法を補助手段として採用するとともに、使用した 8 種類の検体を精度管理用検体として整備した。

[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 5(2023)年度は 2022 年度以降に HIV 確定診断法がイムノクロマト法を原理とする確認 IC 法の導入に伴う影響を調査し、診断困難例について検査の進め方とその結果および総合判定について情報を収集した。収集した情報はレファレンスセンターコアメンバーで精査した後、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、ワクチン接種により抗 HTLV-1 中和抗体を誘導した個体においては HTLV-1 チャレンジ後に血中プロウイルスが検出されず、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。さらに、HTLV-1 チャレンジ後にプロウイルスが非検出であった個体へ CD8 陽性枯渇実験を行ったところ、複数の個体で CD8 陽性細胞枯渇後のプロウイルス出現や抗 HTLV-1 抗体価の上昇が認められず、ワクチン接種が機能的に sterile な感染防御効果を有することが示された。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)、内丸薫、渡邉俊樹(東京大学)]

(2) HTLV-1 感染症/成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する iPS 細胞由来抗 CAR-T 細胞療法の開発

HTLV-1 感染症は、成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)や HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)などの予後不良疾患の原因となっており、発症阻止・新規治療法の開発が待たれている。我々は、ほぼ全ての HTLV-1 感染細胞/ATL 細胞に発現する細胞接着因子 CADM1 に注目し、iPS 細胞技術を用いた CADM-1 を標的としたキメラ抗原受容体(CAR)-T 細胞療法の開発を開始した。本研究では、iPS 細胞に由来する抗 CADM1-CAR-T 細胞を作製し、その性状・機能解析、HTLV-1 感染/ATL 細胞細胞に対する傷害活性を、細胞レベル、動物モデルで評価する。CAR の単鎖抗体部の構造、シグナル伝達ドメイン構造は CAR の細胞傷害活性に大きく影響することが想定される。今年度は、抗 CADM1 抗体遺伝子情報に基づいた CAR の構築と、その最適化を行なった。T 細胞株にさまざまな CAR 遺伝子を導入し、CADM1 発現を発現する各種細胞に対する細胞傷害活性を評価した。CADM1 発現細胞特異的に高い細胞傷害活性を有する CAR を同定した。細胞レベルでのより詳細な解析を進めるとともに、マウスモデルを用いて安全性と有効性についての検討を行う予定である。

[田部亜季、久世望、石井洋、中村碧、立川愛; 俣野哲朗;中野和民(次世代生物学的製剤研究センター)、金子新、 南川淳隆(京都大学)、渡邉俊樹(聖マリアンナ医科大学)、高橋良明(琉球大学)、津本浩平(東京大学)、布矢純一(獨協医科大学)]

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。FV は宿主域が広く、野生ザルからヒトに伝播した例が複数報告されており、人獣共通感染ウイルスとし

て無視できない存在である。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 12 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。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を行ない、その累積検査頭数は 51 頭、うち FV 陽性は 44 頭(86%)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 115 株(カニクイザル FV 85 株、アカゲザル FV 30 株)のウイルス分離に成功した。ウイルス分離に際して、(1) 腎は腎細胞の初代培養を、(2) 唾液、全血、PBMC は野生マウス由来細胞株 M. dunni との共培養を行った。従来、血液は PBMC を分離後、PHA 等により幼若化し、M. dunni との共培養を行ってきた。今回、我々は全血からのウイルス分離に際し、PBMC 分離を行なわず、直接 M. dunni との共培養を行う方法を考案し、簡便で再現性良くウイルス分離する手法を確立した。

[阪井弘治、俣野哲朗、山本浩之;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。COVID-19 回復者における SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答の解析を進め、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するとともに、日本人で高頻度に T 細胞の標的となっている領域を明らかにした。

HIV 感染は COVID-19 の重症化リスクの一つと考えられているが、HIV 感染者での COVID-19 の免疫病態については未だ明らかになっていない。本研究では、HIV 感染者での SARS-CoV-2 感染に対する炎症性応答について明らかにするため、HIV 感染/非感染者について、SARS-CoV-2 感染急性期での血漿中の多様な炎症性サイトカイン濃度の測定を行なった。HIV 非感染者では、IFN-α, IL-6 などの COVID-19 重症化に関連するサイトカイン濃度が、軽症者に比して重症者で有意に高かった。一方、HIV 感染者では、COVID-19 重症者/軽症者間でそれらのサイトカインに有意差は見られなかった。さらに、測定したサイトカイン同士の相関について解析したところ、HIV 非感染者では IFN-α/TNF-αとさまざまなサイトカインの間で強い相関が確認されたが、HIV 感染者では相関関係は見られなかった。末梢血単核球の LPS 刺激による炎症性サイトカイン産生についても解析を行なったところ、血漿と同様に HIV 感染者ではサイトカイン間の相関が喪失していた。これらの結果から、HIV 感染者では、HIV 感染者における COVID-19 の重症化機序は非感染者と異なっており、過剰な炎症性応答・サイトカイン産生というよりは、本来強調して順次的に作用する炎症反応、炎症性サイトカインの不調和である可能性が示唆された。

[立川愛、Alitzel Anzurez、Dang Thi Thu Thao、俣野哲朗;鈴木忠樹(感染病理部)、高橋宜聖(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。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。S 抗原を発現するワクチンを用いたマウス実験では、ワクチン経鼻接種により気管支肺胞洗浄液中に抗 SARS-CoV-2 中和抗体が誘導されることを明らかにした。経鼻ワクチン接種個体では、SARS-CoV-2 接種後の体重減少が認められず、ウイルス RNA やウイルス抗原陽性細胞がほとんど確認されなかったことから、経鼻ワクチンによる粘膜抗体の誘導が SARS-CoV-2 経気道感染防御効果を有することを示した。

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解析した。培養細胞を用いた解析では、プラズマ乳酸菌で刺激した pDC から産生された IFN-αを含む培養上清が SARS-CoV-2 増殖抑制効果を示すことを明らかにした。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。マウスモデルを用いた解析では、プラズマ乳酸菌の経口投与ならびに経鼻接種が、主に呼吸器粘膜における自然免疫反応や呼吸器ウイルス感染へ及ぼす影響の解析を進めている。

[石井洋、中村碧、金田大樹、岡崎みどり、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、高橋宜聖(治療

薬•ワクチン開発研究センター)、須﨑百合子、網康至(安全実験管理部)、野村拓志(熊本大学)、城内健太、大塚礼乃、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

2023 年度に HIV RNA 定量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。HIV 抗原•抗体検出診断薬の製造販売申請書に記載する試験内容について 2 件の問い合わせがあり、対応した。

[草川茂]

2. HIV 行政検査

2023 年度、HIV-2 RNA モニタリングのための HIV-2 RNA 定量検査依頼 2 件、抗体確認検査 HIV-2 判定保留例の確認検査依頼 1 件、抗体確認検査 HIV-2 陽性疑い例の確認検査依頼 1 件の計 4 件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。2023 年度は、製造販売承認申請書作成のため譲渡申請を行った診断薬企業に対し HIV-1 陽性検体パネルを 3 セット譲渡、承認前試験のため HIV-1 陽性検体パネルを 1 セット使用した。

[草川茂、立川愛]

2. 日赤献血由来検体を用いた新たなパネル検体の整備

2022年度に日本赤十字社から譲渡されたHTLV-1陽性検体の測定結果を取りまとめ、HTLV-1陽性検体パネルの検体数変更国内標準パネル委員会に検体数変更を申請、承認された。また、80検体からなる新たなロットのHIV-1陽性検体パネルを整備し国内標準パネル委員会に登録を申請、承認された。

[草川茂、立川愛;加藤孝宣(ウイルス第二部)、影山努(感染症危機管理研究センター)、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

2016年以降に日本赤十字社から譲渡されたHIV-1陽性検体のタイピングと、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ため既登録ロットを含む検体の当該領域の塩基配列解析を進めた。前者のタイピング結果は国内の状況を反映していることを確認した。ほとんどの検体で前者と後者のタイピング結果に矛盾は見られなかったが、タイピングでどの分類にも属さなかった検体、2つの領域でタイピング結果に矛盾が見られた検体の計4検体について領域間の塩基配列を決定し、サブタイプ間組換構造解析を行った。いずれも既存の分類に属さない孤立型組換体であることが分かった。

[草川茂、立川愛]

III. HIV 感染診断のための標準品整備

1. HIV-1 NAT 検査精度管理用標準物質「18-00」配布と検査精度管理

HIV 無料匿名検査における要確認検査検体への対応を行っている地方衛生研究所を対象に、HIV-1 NAT 検査法の精度管理に資する目的で 2018 年度から配布を開始した標準物質「18-00」の測定を実施した。-80ºC 保存 6 年目までの測定値は規格(値付け値 ± 0.5Log)の範囲内であり、安定性に問題は見られなかった。2024 年 1 月に大阪健康安全基盤研究所から標準物質、同 3 月に鳥取県衛生環境研究所から標準物質と教育訓練用検体の譲渡依頼があり対応した。

[草川茂、松岡佐織、立川愛]

国際協力関係業務

I. 令和 5 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 5 年 5 月 29 日-7 月 7 日)

いまだに世界的に拡大を続けているHIV感染のグローバルな抑制のためには、確固とした診断技術に基づいたHIV感染診断による世界におけるHIV蔓延状況の正確な把握が欠かせない。近年、HIVの感染診断は従来の感染の有無のみを判断する血清学的診断に加えて、感染ウイルスの質、量を知ることができるPCR法を始めとした核酸増幅に基づいた診断法が重視されるようになってきている。さらに、継時的に変化するHIV多様性に対応することも重要で、そのためにはウイルスDNA配列解析のような高度な技術が求められる。しかし、現在感染の中心となっている発展途上国では必ずしもこれらの診断技術が確立されていないのが現状である。これらの状況に対応するため当センターではJICAとの共催によりアジア•アフリカ等のHIV流行国等の研修員を対象にHIV-1の感染診断のための技術講習コースを1993年以降毎年1回開催している。過去6フェーズ(各フェーズ5年間、3回前のフェーズから3年間)に渡って血清診断を中心とした研修を行ってきた。前々回のフェーズ

(H26-H28年度)では、途上国のナショナルレファレンスラボ(またはそれに準ずる組織)にHIV感染・エイズの診断とモニタリングに必要な理論的背景知識およびそれらの検査技術の普及を図るため、「サーベイランスを含むHIV対策のための検査技術・実験室マネジメント」を実施した。平成29年度からは、従来の内容に加えて、HIV関連感染症を含む検査技術およびサーベイランスが研修項目に加わった。本年度は、合計14か国14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29の講義、12の実習、および9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)、川畑拓也(大阪健康安全基盤研究所)、川原康嗣(広島市衛生研究所)、吉田レイミント(長崎大学)、津野寛和(日本赤十字社)、鈴木修一(フジタプランニング)、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。本年度も、現地に赴きながら、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、を進めた。同時に、7月13日から8月8日の4週間、バイオセーフティー責任者、研究者およびエンジニアが合計9名が来日し、9つの機関を訪問し、ハンズオンによる実技実習を行い、各分野の更なる強化も図ることができた。

[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 5 年度エイズ対策研修講義 国立保健医療科学院 (令和 5 年 10 月 17-19 日)[松岡佐織]
2. 令和 5 年度 JICA 課題別研修講義 結核研究所 (令和 6 年 3 月 12 日)[村上努]

発 表 業 績 一 覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) 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, 43:1840-1856, 2023.

2) 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.

3) 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.

4) 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.

5) 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.

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 13:1935, 2023.
7) 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.
8) Tanabe A, Tsumoto K. Analytical Method for Experimental Validation of Computer-Designed Antibody. Methods Mol Biol 2552:409-433, 2023.
9) 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.
10) 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, 11:e0151823, 2023.
11) Kuse N, Gatanaga H, Zhang Y, Chikata T, Oka S, Takiguchi M. Epitope-dependent effect of long-term cART on maintenance and recovery of HIV-1-specific CD8$^+$ T cells. J Virol, 97:e0102423, 2023.
12) Abana CZ, Kushitor DK, Asigbee TW, Parbie PK, Ishikawa K, Kiyono H, Mizutani T, Siaw S, Ofori SB, Addo-Tetebo G, Ansong MRD, Williams M, Morton S, Danquah G, Matano T, Ampofo WK, Bonney EY. Community based multi-disease health screening as an opportunity for early detection of HIV cases and linking them to care. BMC Public Health, 23:1051, 2023.
13) Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, Imahashi M, Minami R, Koga M, Samukawa S, Watanabe D, Fujii T, Tateyama M, Nakamura H, Matsushita S, Yoshino Y, Endo T, Horiba M, Taniguchi T, Moro H, Igari H, Yoshida S, Teshima T, Nakajima H, Nishizawa M, Yokomaku Y, Iwatani Y, Hachiya A, Kato S, Hasegawa N, Yoshimura K, Sugiura W, Kikuchi T; on behalf of the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harboring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicenter retrospective study. J Antimicrob Chemother, 78(12):2859-2868. doi: 10.1093/jac/dkad319. 2023
14) Kato M, Yoshimatsu F, Yamamoto T, Kobayashi N, Kikuchi T, Matsuoka S, Matano T, Iwahashi K, Ikushima Y, Shiono S, Ishikane M, Morioka S, Nakamoto T, Yoshimi I, Saito T. Development of a partnership between academia, community, and government in response to the 2022 mpox outbreak in Japan. Nihon Koshu Eisei Zasshi, 71(2):103-107, 2023.
15) Adachi E, Saito M, Kikuchi T, Ikeuchi K, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection among men who have sex with men in Japan from 2009 to 2023. J Med Virol, 95(8):e29039, 2023.
16) Kawana K, Kobayashi O, Ikeda Y, Yahata H, Iwata T, Satoh T, Akiyama A, Maeda D, Hori-Hirose Y, Uemura Y, Nakayama-Hosoya K, Katoh K, Katoh Y, Nakajima T, Taguchi A, Komatsu A, Asai-Sato M, Tomita N, Kato K, Aoki D, Igimi S, Kawana-Tachikawa A, Schust DJ. Phase I and II randomized clinical trial of an oral therapeutic vaccine targeting human papillomavirus for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3. JNCI Cancer Spectr, 7:pkad101, 2023.
17) Dang TTT, Anzurez A, Nakayama-Hosoya K, Miki S, Yamashita K, de Souza M, Matano T, Kawana-Tachikawa A. Breadth and Durability of SARS-CoV-2-Specific T Cell Responses following Long-Term Recovery from COVID-19. Microbiol Spectr, 11:e021432, 2023.
18) Kusagawa S, Kawana-Tachikawa A, Matsubayashi K, Sobata R, Hamaguchi I. Evaluation of human T-cell leukemia virus in vitro diagnostics using plasma specimens collected in Japan. BMC Infect Dis, 23:418, 2023.

19) Seki S, Parbie PK, Yamamoto H, Matano T. Virion-surface display of a chimeric immunoglobulin Fc domain facilitating uptake by antigen-presenting cells. J Biotechnol. 391:57-63, 2024.
20) Baldrich A, Althaus D, Menter T, Hirsiger JR, Köppen J, Hupfer R, Juskevicius D, Konantz M, Bosch A, Drexler B, Gerull S, Ghosh A, Meyer BJ, Jauch A, Pini K, Poletti F, Berkemeier CM, Heijnen I, Panne I, Cavelti-Weder C, Niess JH, Dixon K, Daikeler T, Hartmann K, Hess C, Halter J, Passweg J, Navarini AA, Yamamoto H, Berger CT, Recher M, Hruz P. Post-transplant Inflammatory Bowel Disease Associated with Donor-Derived TIM-3 Deficiency. J Clin Immunol 44:63, 2024.
21) Nakamura-Hoshi M, Ishii H, Nomura T, Nishizawa M, Hau TTT, Kuse N, Okazaki M, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H, Yoshida T, Yonemitsu K, Suzaki Y, Ami Y, Yamamoto H, Matano T. Prophylactic vaccination inducing anti-Env antibodies can result in protection against HTLV-1 challenge in macaques. Mol Ther, 32:2328-2339, 2024.
22) Kuse N, Noyori O, Takahashi N, Zhang Y, Suzu S, Takiguchi M. Recognition of HIV-1-infected fibrocytes lacking Nef-mediated HLA-B downregulation by HIV-1-specific T cells. J Virol, 98:e0079124, 2024.
23) Runtuwene LR, Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Matsuoka S, Abana CA, Kushitor D, Bonney EY, Ofori SB, Kiyono H, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano M. Longitudinal analysis of microbiome composition in Ghanaians living with HIV-1. Front Microbiol, 15:1359402, 2024.
24) Kusagawa S, Kawana-Tachikawa A, Matsuoka S. Establishment of qualitative human immunodeficiency virus type 1 nucleic acid amplification test as an adjunct confirmatory test in low-prevalence areas and small- and medium-sized diagnostic laboratories. Heliyon, 10:e24451, 2024.
25) Morino E, Mine S, Tomita N, Uemura Y, Shimizu Y, Saito S, Suzuki T, Okumura N, Iwasaki H, Terada J, Ainai A, Sakai Y, Park E, Seki S, Akazawa D, Shimojima M, Shiwa-Sudo N, Virhuez-Mendoza M, Miyauchi K, Moriyama S, Iwata-Yoshikawa N, Harada M, Harada S, Hishiki T, Kotaki R, Matsumura T, Miyamoto S, Kanno T, Isogawa M, Watashi K, Nagata N, Ebihara H, Takahashi Y, Maeda K, Matano T, Wakita T, Suzuki T, Sugiura W, Ohmagari N, Ujiie M. Mpox Neutralizing Antibody Response to LC16m8 Vaccine in Healthy Adults. NEJM Evidence, 3(3), 2024.
26) Takeuchi R, Fujimoto J, Ide R, Kyan R, Sato K, Mase N, Yokoyama M, Harada S, Narumi T. Late-stage derivatization of oleanolic acid-based anti-HIV-1 compounds. Chem Pharm Bull, 72(3):330-335, 2024.
27) Yoshida T, Kasuya Y, Yamamoto H, Kawai G, Hanaki K, Matano T, Masuda T. HIV-1 RNAs whose transcription initiates from the third deoxyguanosine of GGG tract in the 5′long terminal repeat serve as a dominant genome for efficient provirus DNA formation. J Virol, 98(2):e0182523, 2024.
28) Kobayakawa T, Yokoyama M, Tsuji K, Boku S, Kurakami M, Fujino M, Ishii T, Miura Y, Nishimura S, Shimohara K, Yamamoto K, Kotani O, Murakami T, Sato H, Tamamura H. Development of small-molecule anti-HIV-1 agents targeting HIV-1 capsid proteins. Chem Pharm Bull, 72:41-47, 2024.
29) Yoshida Y, Niimi Y, Fushihara D, Katakura H, Fukui R, Murase H, Tomoike F, Hashiya F, Murakami T, Kodama E, Suzuki T, Yasukawa K, Kimura Y, Abe H. 2'-β-Methylselenyl nucleos(t)ide analogs as reverse transcriptase inhibitors against diverse HIV mutants. Bioorg Med Chem, 110:117813, 2024.
30) Yamamoto H, Matano T. AIDS virus-neutralizing antibody induction reciprocal to a PI3K gain-of-function disease. eLife, ver 1 Aug 8 2023 AOP; ver 2 in press.
31) Anzurez A, Runtuwene L, Dang TTT, Nakayama-Hosoya K, Koga M, Yoshimura Y, Sasaki H, Miyata N, Miyazaki K, Takahashi Y, Suzuki T, Yotsuyanagi H, Tachikawa N, Matano T, Kawana-Tachikawa A. Characterization of proinflammatory cytokines profile during acute SARS-CoV-2 infection in people with human immunodeficiency virus. Jpn J Infect Dis, in press.

2. 和文発表

1) 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.
2) 石井洋. HIV ワクチン開発の現状と今後の課題. 医学と薬学 80:783-788, 2023.

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Ishii H, Miyauchi K, Harada S, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Kaneda D, Okazaki M, Matano T. Protective efficacy of intranasal vaccination with a Sendai virus vector expressing a spike antigen against SARS-CoV-2 infection in mice. 12th IAS Conference on HIV Science (IAS2023). Jul 23-26, 2023, Brisbane, Australia.
2) Otani M, Imahashi M, Minami R, Hachiya A, Matsuda M, Nishizawa M, Shiino T, Matano T, Yokomaku Y, Iwatani Y, Kikuchi T, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network, A cluster of phylogenetically close strains to the highly virulent variant of HIV-1 subtype B circulating in the Netherlands was detected in

Japan, 12th IAS Conference on HIV Science (IAS2023). Jul 23-26, 2023, Brisbane, Australia.

3) Shiino T, Otani M, Kikuchi T, Yoshimura K, Sugiura W, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network, Recent HIV outbreaks in Japan originated from late presenters: Implementation of molecular transmission network analysis, 12th IAS Conference on HIV Science (IAS2023). Jul 23-26, 2023, Brisbane, Australia.
4) Yoshida T, Yamamoto H, Matano T, Masuda T. HIV-1 RNAs preferentially used as genomic RNA for generating provirus DNA. 12th International Retroviral Symposium Assembly, Maturation and Uncoating, Sep 6-9, 2023, Snowbird, USA.
5) Kikuchi T, Imahashi M, Gatanaga H, Watanabe D, Minami R, Yoshida S, Hayashida T, Runtuwene LR, Shiino T, Nishizawa M, Hachiya A, Otani M, Sato K, Teshima T, Ito T, Koga M, Nagashima M, Sadamasu K, Sano T, Kondo M, Kato S, Uno S, Taniguchi T, Igari H, Samukawa S, Nakajima H, Yoshino Y, Horiba M, Moro H, Watanabe T, Iwatani Y, Yokomaku Y, Kawahata T, Mori H, Fujii T, Takada K, Nakamura A, Nakamura H, Tateyama M, Matsushita S, Yoshimura K, Sugiura W, on behalf of the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network, Trends in prevalence of pretreatment drug-resistance in Japan: a comparison between the pre- and post-second-generation INSTI era, 30th International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, Sep 20-22, 2023, Cape Town, South Africa.
6) Kawana-Tachikawa A, Dang TTT, Matano T. Inferior durability of SARS-CoV-2-specific T cells induced by mRNA vaccination in people living with HIV. FASEB Science Research Conferences, The HIV Reservoirs and Immune Control Conference, Oct 1-4, 2023. Malahide, Ireland.
7) Yamamoto H. SIV-specific neutralizing antibody responses: Targeting specificity, predispositions. 24th Kumamoto AIDS Seminar, Nov 6-7, 2023, Kumamoto, Japan.
8) Asigbee TW, Nakamura-Hoshi M, Kuse N, Matano T. HTLV-1 specific immune responses in latently HTLV-1 infected individuals. 24th Kumamoto AIDS Seminar, Nov 6-7, 2023, Kumamoto, Japan.
9) Yamamoto H. Targeting specificity of SIV-specific B-cell responses. USJCMSP 2024 AIDS Panel Meeting, Mar 7-8, 2024, Incheon, South Korea.

2. 国内学会

1) 菊地正. 日本の伝播性薬剤耐性 HIV サーベイランス(教育講演 1). 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学術集会, 2023 年 4 月 28-30 日, 横浜.
2) 菊地正, 笠松亜由, 加納和彦, 高橋琢理, 松岡佐織, 有馬雄三. 感染症発生動向調査における HIV 感染症診断時の症状の有無, HIV 感染初期と推測された記載についての集計. 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学術集会, 2023 年 4 月 28-30 日, 横浜.
3) 古賀道子, 齋藤真, 津田春香, 菊地正, 池内和彦, 安達英輔, 堤武也, 四柳宏. MSM-HIV 感染者の NAFLD 有病率および腸内細菌叢の検討. 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学術集会, 2023年4月28-30日, 横浜.
4) 石井洋. 粘膜免疫誘導ワクチンによる SARS-CoV-2 感染防御効果の解析. 第 25 回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE (SRC2023), 2023 年 7 月 19-21 日, 東京.
5) 中村碧. カニクイザルにおける抗 HTLV-1 抗体誘導ワクチン接種効果の解析. 第 25 回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE (SRC2023), 2023 年 7 月 19-21 日, 東京.
6) Runtuwene LR. HIV transmitted drug surveillance in Japan. Symposium & Workshop for Diagnosis-by-Sequencing using MinION 2023, Sep 4-6, 2023, Hokkaido.
7) Runtuwene LR. From a clinician to a full-time researcher. 2023 年日本バイオインフォマティクス学会年会, Sep 7, 2023, Kashiwa.
8) 石井洋, 宮内浩典, 原田恵嘉, 中村碧, 関紗由里, 金田大樹, 岡﨑みどり, 俣野哲朗. 経鼻 S 抗原発現ワクチンのマウスにおける SARS-CoV-2 感染防御効果. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 2023 年 9 月 26-28 日, 仙台.
9) 中村碧, 石井洋, 野村拓志, 岡﨑みどり, 米満研三, 須崎百合子, 網康至, 俣野哲朗. 抗体誘導ワクチンで HTLV-1 感染が制御されたカニクイサルにおける CD8 陽性細胞枯渇実験. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 2023 年 9 月 26-28 日, 仙台.
10) 久世望, 潟永博之, Yu Zhang, 近田貴敬, 岡慎一, 滝口雅文. 長期多剤併用療法が HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞の誘導と維持に及ぼす影響. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 2023 年 9 月 26-28 日, 仙台.
11) 宮内浩典, 関紗由里, 原田恵嘉, 俣野哲朗. CoV-2 スパイク産生に対する TMPRSS2 の影響. 第 70 回 日本ウイルス学会学術集会, 2023 年 9 月 26-28 日, 仙台.
12) 芳田剛, 山本浩之, 花木賢一, 俣野哲朗, 増田貴夫. 感染性ウイルスが逆転写の鋳型として使用する HIV-1 RNA の特徴. 第 70 回 日本ウイルス学会学術集会, 2023 年 9 月 26-28 日, 仙台.
13) 石井洋, 宮内浩典, 原田恵嘉, 中村碧, 関紗由里, 金田大樹, 岡﨑みどり, 俣野哲朗. 経鼻 S 抗原発現ウイルスベクターワクチン接種により誘導された粘膜免疫反応の SARS-CoV-2 感染

防御効果. 第 27 回日本ワクチン学会・第 67 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会, 2023 年 10 月 21-22 日, 静岡.

14) 中村碧, 石井洋, 野村拓志, 岡﨑みどり, 米満研三, 須崎百合子, 網康至, 俣野哲朗. 抗 HTLV-1 Env 抗体誘導ワクチンのカニクイサルでの HTLV-1 感染防御効果. 第 27 回日本ワクチン学会・第 67 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会, 2023 年 10 月 21-22 日, 静岡.

15) 中村碧, 石井洋, 野村拓志, 岡﨑みどり, 相内章, 長谷川秀樹, 米満研三, 須崎百合子, 網康至, 俣野哲朗. ワクチン誘導中和抗体の HTLV-1 感染防御効果. 第 9 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2023 年 11 月 10-12 日, 京都.

16) 田部亜季, 高橋良明, 中野和民, 由井杏奈, 中木戸誠, 久世望, 石井洋, 立川愛, 俣野哲朗, 渡邉俊樹, 津本浩平. 成人 T 細胞白血病リンパ腫を標的とする抗 CADM1scFv の機能解析. 第 9 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2023 年 11 月 10-12 日, 京都.

17) 中野和民, 田部亜季, 佐藤知雄, 鴨居功樹, 宇都宮與, Lloyd Einsiedel, 渡邉俊樹. HTLV-1 type-a と type-c のウイルス特性と病原性の違いに関する研究:ウイルス学的比較解析の試み. 第 9 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2023 年 11 月 10-12 日, 京都.

18) 中野和民, 田部亜季, 高橋良明, 由井杏奈, 中木戸誠, 内丸薫, 渡邉俊樹, 津本浩平. 新規抗 CADM1 抗体を用いた抗体薬物複合体の生体内動態と効果の検討. 第 9 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2023 年 11 月 10-12 日, 京都.

19) Shigeyoshi Harada. Human resource development and personal exchange based on JICA programs. グローバルヘルス合同大会 2023, 2023 年 11 月 24-26 日, 東京.

20) 山本浩之. HIV/SIV vs passive neutralizing antibody: Synergism with cellular immunity. 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2023 年 12 月 3-5 日, 京都.

21) 山本浩之. 抗 HIV/SIV 中和抗体の誘導とウイルス制御能に関する分子細胞免疫学研究(令和 5 年度 日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞 受賞講演). 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2023 年 12 月 3-5 日, 京都.

22) 松岡佐織. 近年の日本国内 HIV 発生動向. 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2023 年 12 月 3-5 日, 京都.

23) 久世望, 潟永博之, Yu Zhang, 近田貴敬, 岡慎一, 滝口雅文. 長期多剤併用療法が HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞の誘導と維持に及ぼすエピトープ依存的効果. 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2023 年 12 月 3-5 日, 京都.

24) 菊地正, 西澤雅子, 小島潮子, 大谷眞智子, Lucky Runtwene, 椎野禎一郎, 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, 佐野貴子, 近藤真規子, 宇野俊介, 谷口俊文, 猪狩英俊, 寒川整, 中島秀明, 吉野友祐, 堀場昌英, 茂呂寛, 渡邉珠代, 蜂谷敦子, 今橋真弓, 松田昌和, 重見麗, 岡﨑玲子, 岩谷靖雅, 横幕能行, 渡邊大, 阪野文哉, 川畑拓也, 藤井輝久, 高田清式, 中村麻子, 南留美, 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. 2022 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 37 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2023 年 12 月 3-5 日, 京都.

25) 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. 2022 年度 HIV-1 薬剤耐性検査外部精度評価の報告. 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2023 年 12 月 3-5 日, 京都.

26) 椎野禎一郎, 大谷眞智子, 中村麻子, 南留美, 今橋真弓, 吉村和久, 杉浦亙, 菊地正. 国内 HIV-1 伝播クラスタ動向(SPHNCS 分析)年報―2022 年. 第37回日本エイズ学会学術集会・総会, 2023 年 12 月 3-5 日, 京都.

27) 河上麻美代, 北村有里恵, 伊藤仁, 黒木絢士郎, 小泉美優, 藤原卓士, 椎野禎一郎, 菊地正, 長島真美, 貞升健志, 吉村和久. 東京都内公的検査機関での HIV 検査における HIV-1 陽性例を用いた分子生物学的解析. 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2023 年 12 月 3-5 日, 京都.

28) 古賀道子, 久保田めぐみ, 千光寺智恵, 安達英輔, 池内和彦, 菊地正, 大谷天人, 齋藤真, 堤武也, 四柳宏. MSM-PLWH における A 型肝炎ワクチン(エイムゲン)接種の 3 年後 HA 抗体価についての検討. 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2023 年 12 月 3-5 日, 京都.

29) 立川(川名)愛. HIV リザーバーと免疫システム(共催シンポジウム). 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2023 年 12 月 3-5 日, 京都.

30) Dang Thi Thu Thao, 細谷(中山)香, Alitzel Anzurez, 田部亜季, 吉村幸浩, 立川夏夫, 俣野哲朗, 立川(川名)愛. HIV 長期感染者における SARS-CoV-2 mRNA ワクチン誘導性 S 抗原特異的 T 細胞応答の解析, 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2023 年 12 月 3-5 日, 京都.

31) 宮内浩典, 関紗由里, 原田恵嘉, 俣野哲朗. TMPRSS2 はウイルス産生細胞における CoV-2 スパイク輸送を制御する. 第37回 日本エイズ学会学術集会・総会, 2023 年 12 月 3-5 日, 京都.

32) Keshta Abeer, Kovba Anastasiia, 鷲崎彩夏, 松岡和弘, 平野淳, 大出裕高, 岩谷靖雅, 保富康宏, 原田恵嘉, 石井洋, 俣野哲朗, 三浦智行, Grover Poonam, Kidiga Maureen, 林咲良, Zaixi Fang, 明里宏文. Assessment of oral ART on the HIV-reservoir size in the natural controller non-human primate model. 第 37 回 日本エイズ学会学術集会・総会, 2023 年 12 月 3-5 日, 京都.

33) 芳田剛, 山本浩之, 花木賢一, 俣野哲朗, 増田貴夫. HIV が逆転写の鋳型として使用するRNA. 第37回日本エイズ学会学術集会・総会, 2023 年 12 月 3-5 日, 京都.

34) Ai Kawana-Tachikawa, Thi Thu Thao Dang, Alitzel Anzurez, Kaori Hosoya-Nakayama, Aki Tanabe, Yukihiro Yoshimura, Natsuo Tachikawa, Tetsuro Matano. Analysis of S-specific T cell responses after SARS-CoV-2 mRNA vaccines in people living with HIV. 第 52 回日本免疫学会学術集会, 2024 年 1 月 17-19 日, 千葉.

35) Alitzel Anzurez, Lucky Runtuwene, Thi Thu Thao Dang, Kaori Hosoya-Nakayama, Aki Tanabe, Michiko Koga, Yukihiro Yoshimura, Natsuo Tachikawa, Tetsuro Matano, Ai Kawana-Tachikawa. Pro-inflammatory cytokine production after SARS-CoV-2 infection in people living with HIV. 第 52 回日本免疫学会学術集会, 2024 年 1 月 17-19 日, 千葉.

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、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。

第三室では、次世代シークエンサーを用いた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と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。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に開発した GenEpid-J (Genomics and Epidemiology in Japan) をセキュリティー対策のため一時的に運用を停止している。ゲノム情報解析の支援が停滞しており、できるだけ早期に万全なセキュリティー対策が施された新システムへ移行できるよう準備を進める。

人事面では、令和 5 年 4 月に小谷治主任研究官が第二室長に、令和 6 年 1 月に堀場千尋主任研究官が第三室長に就任した。また黒田 誠は令和 6 年 3 月末に退職し、熊本保健科学大学に教授として転任した。在職 14 年間の各方面のご協力やご支援に、この場を借りて感謝申し上げる。

業　績

調査・研究

I. HPV に関する研究

1. HPV の感染増殖機構の研究

(1) HPV の持続感染機構の解明

HPV ゲノムは、染色体外エピソームとして安定に維持され、持続感染を成立させる。以前、正常ヒト不死化ケラチノサイト（NIKS）における HPV16 および HPV18 ゲノムの短期保持を仲介する宿主タンパク質として、ホメオボックス転写因子 HOXC13 を同定した。今回、CRISPR-Cas9 技術を用いて HOXC13 ノックアウト（KO）NIKS 細胞を構築し、高リスク型 HPV ゲノムの長期維持に HOXC13 が必要かどうかを検討した。HPV16、HPV52、HPV58 ゲノムのコピー数は、HOXC13 KO 細胞では継代ごとに連続的に減少したが、HPV18 ゲノムのコピー数は継代を通して安定に維持された。HOXC13 KO 細胞における HPV16、HPV52、HPV58 の初期遺伝子発現量は親株と比較して有意に減少したが、HPV18 では有意差はなかった。HOXC13 と HPV 初期遺伝子転写調節領域（LCR）との結合性は HPV18 が最も低かった。HOXC13 は HPV16、HPV52、HPV58 ゲノムの安定維持に必要であるが、HPV18 ゲノムの維持には必要ないことが示された。NIKS 細胞での HPV16、HPV52、HPV58 ゲノムの長期維持は、HOXC13 と LCR との相互作用による HPV 初期遺伝子発現レベルの上昇が原因と推測された。一方で HPV18 には HOXC13 に依存しない初期遺伝子発現機構が存在し、その分子機構の解明は HPV18 感染に特徴的な腺組織指向性の究明に繋がると考えられる。（石井克幸）

(2) HPV16 E2 バリアントの機能解析

E2 はウイルスゲノムの複製・転写・維持に働く HPV タンパク質であり、日本人に特異的に検出される HPV16 E2 変異体（A105T, F271C）の機能解析を行った。発現プラスミドから野生型（WT）及び変異型 E2 を子宮頸癌由来 HeLa 細胞に発現させたところ、A105T は WT と比べて細胞内のタンパク質レベルが著しく低下していた。HeLa 細胞で E2 を発現させると、細胞ゲノムに組み込まれた HPV18 プロモーターからの E6 発現が抑えられ、p53 の発現が回復する。A105T は発現レベルが低いにも関わらず WT と同等に p53 を誘導した。一方、F271C は WT と比べて発現レベル及び p53 誘導能に違いは認められなかった。また HPV 陰性子宮頸癌由来 C33A 細胞での HPV 複製アッセイでは、どちらの変異型 E2 も WT と同等の複製活性を示した。（柊元巌）

(3) E2 による Twist1 プロモーターの抑制

E2 の生物活性として、上皮間葉転換を促進する転写因子 Twist1 の発現を抑制することが報告されている。そこで WT 及び変異型 E2 による Twist1 発現抑制の違いを検討するために、Twist1 のプロモーター領域を組み込んだレポータープラスミドを構築した。また日本人の子宮頸癌及びその前癌病変の臨床検体から E2 遺伝子を PCR 増幅し、発現プラスミドに組み込んだ。HeLa 細胞でのレポーターアッセイで、WT 及び臨床検体由来の E2 による Twist1 プロモーターの抑制が認められ、その抑制の程度には臨床検体ごとに違いが認められた。E2 の配列解析の結果、検体ごとのアミノ酸配列の違いが認められた。（宮村知弥、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 186 検体の HPV タイピングを実施した。（中村浩美、柊元巌、岩田卓[慶應義塾大学]）

(2) 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 24 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。今年度は 793 名（CIN1: 116 名、CIN2-3/AIS: 599 名、子宮頸癌: 78 名）を新たに登録した。（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）

(3) HPV ワクチンによる子宮頸癌の予防効果

国立がん研究センター及び日本産婦人科学会が公開しているがん登録データを解析したところ、いずれのがん登録においても子宮頸癌罹患率は 20 代でのみ、2011 年以降は統計的に有意に減少していることがわかった（P<0.0001）。また MINT study II の HPV タイピングデータを解析したところ、20 代の子宮頸癌における HPV16/18 陽性率低下は 2017 年以降で顕著であり、90.7%（2017～2018 年）から 64.7%（2021～2022 年）に減少していた（P=0.05）。一方、同様の変化は 30 代の子宮頸癌には見られなかった。これらの結果は我が国でも HPV ワクチンが子宮頸癌に対して一定の予防効果を示した所見と考えられた。（小貫麻美子[昭和大学]、柊元巌、松本光司[昭和大学]、MINT study group）

(4) HPV ワクチン接種者の血清 HPV 抗体価

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 のウイルス様粒子（VLP）を用いた VLP-ELISA により、HPV16/18 抗体価の測定を行った。検体（31 例）の臨床区分は、CIN1（3 例）、CIN2-3（18 例）、健常者（10 例）、接種したワクチンの種類は、2 価（10 例）、4 価（2 例）、9 価（2 例）、不明（17 例）だった。接種時の平均年齢は 15.8 歳、接種から採血までの平均年月は 10.7 年だった。HPV16/18 抗体価の測定の結果、抗体陰性を示した 2 例を除いて、自然感染では見られない高いレベルの血清抗体価が検出され、HPV16 と HPV18 の抗体価の間には強い相関が認められた。また 2 価ワクチンの方が 4/9 価ワクチンよりも抗体価が高い傾向が認められた。一方、CIN 患者と健常者の間で、HPV16/18 抗体価に顕著な違いは見られなかった。ワクチン接種歴ありの CIN 患者では HPV52/58 DNA が多く検出され、HPV16/18 DNA は全く検出されなかった。HPV16/18 に加えて、HPV31/33/45/52/58 の感染も予防できる 9 価ワクチンの接種の必要性が強く示唆された。（柊元巌、小貫麻美子[昭和大学]、松本光司[昭和大学]、MINT study group）

(5) 日本及び中国からの HPV16 ゲノム配列の系統解析

HPV16 のゲノム配列には約 1%以内の違いが認められ、系統解析により lineage（A, B, C, D）と sublineage（A1-4, B1-4, C1-4, D1-4）に分類されている。これまでに、日本人女性の子

宮頸部病変から HPV16 の全長ゲノム配列を決定し、日本人に特異的な新たな sublineage（A5）を見出している。日本及び東アジア地域の HPV16 ゲノムの分子進化機構を解明することを目的とし、日本株（n=73）、中国・長沙株（n=82）（Genomics 113 (2021) 3895–3906）、NCBI に登録されている中国株（n=9）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が sublineage A4 と A5 に確認された。また長沙株に特異的なクラスター（M, N）も認められた。A5 と M のクラスターは直近共通祖先を有し、その分岐年代は約 83,000 年前と推定された。またこれらの日本及び長沙特異的な HPV16 ゲノムは、それぞれ特徴的なアミノ酸残基を持つ E2 タンパク質をコードしていた。考古学的な証拠から、日本列島に最初にヒトが渡来したのは約 38,000 年前と推察されており、推定された A5 と M の分岐年代はそれよりも古い年代を示したことから、A5 の祖先ウイルスは初期のヒト渡来時に中国南方から日本列島に移入したことが推定された。E2 タンパク質は HPV ゲノムの子宮頸部基底細胞での維持に必要であり、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、核内の S100A9 が TEAD1 との直接相互作用を介して LCR に結合し、転写共役因子として E6/E7 遺伝子の発現を活性化することを明らかにしている。S100A9 は種々の炎症性疾患や癌で発現が上昇しており、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。本年度は、S100A9 の転写における機能をさらに詳しく調べた。子宮頸癌細胞で S100A9 をノックダウンすると、E6/E7 mRNA の半減期が 3.5 時間から 2.1 時間に減少した。反対に、S100A9 を核内で安定に過剰発現させると E6/E7 mRNA の半減期が 2.8 時間から 4.1 時間に増加した。これらのことから S100A9 は、転写共役因子として E6/E7 mRNA の安定性に関わることが示唆された。（森清一郎）

(2) HPV 遺伝子発現におけるケラチン 6A の役割

上記のプロテオーム解析の結果、TEAD1 結合配列への変異導入によりケラチン 6A（KRT6A）の LCR DNA への結合が減少したことから、E6/E7 遺伝子発現との関連を調べた。HPV16 陽性子宮頸癌細胞（CaSki）で siRNA により KRT6A をノックダウンすると、E6 mRNA および E7 タンパク質の発現が低下した。また、KRT6A のノックダウンにより、HPV16 LCR のプロモーター活性が低下した。レンチウイルスベクターから shRNA を発現させて KRT6A を安定的にノックダウンすると、CaSki 細胞の増殖が抑制された。さらに CaSki 細胞内で KRT6A が LCR に結合していることをクロマチン免疫沈降法により確認した。CaSki 細胞の核抽出液を用いた共免疫沈降実験で、抗 KRT6A 抗体は TEAD1 を共沈させた。以上の結果から、子宮頸癌細胞の核内で、KRT6A が TEAD1 と複合体を形成して LCR に結合し、HPV 癌遺伝子の転写を維持している可能性が示唆された。（宮村知弥、森清一郎）

(3) 子宮頸癌における HPV 組込み部位の同定

小型ナノポアシークエンサーを用いて HeLa 細胞での HPV18 組込み部位の同定が可能かを検討した。minION を用いて 82 万リード、1.04 x 10^{10} 塩基のデータが得られた。一般用の Windows マシンを用いてマッピングを行った。13 リードが HPV18 にマッピングされ、これらのうち 12 リードはヒト 8 番染色体に、1 リードはヒト 7 番染色体にマッピングされた。HeLa 細胞では HPV18 が主として 8 番染色体に組込まれているという報告と矛盾しない結果が得られたが、アーチファクトとの区別が minION のリード数では難しいと考えられた。（竹内隆正、柊元巌）

II. 臨床応用されたウイルスベクターの安全性・有効性に関する情報の収集

我が国での遺伝子治療臨床試験計画を審査する作業部会に適切な意見を提供するため、Human Gene Therapy、Gene Therapy、Molecular Therapy、Journal of Gene Medicine、及び Nature Medicine 等の遺伝子治療専門誌の論文、日本遺伝子治療学会での講演等からウイルスベクターの安全性・有効性に関する情報を収集・検討する作業を継続して行った。特記すべき有害事象は認められなかった。（竹内隆正、森清一郎、石井克幸、柊元巌）

III. *in silico* 解析を用いた構造生物学研究

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ダイナミクス

HIV-1エンベロープ糖タンパク質（Env）は、gp120とgp41のヘテロダイマーからなり、ウイルス粒子表面に三量体で存在する。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。中和抵抗性株のJR-FLでは、GaMDの2 μsの間、それぞれのプロトマーが三回対称を保っていた。一方、中和感受性株のNL4-3では、3個のプロトマーが非対称に配置されていた。さらに、NL4-3のそれぞれのプロトマーがなす角度は、一定ではなく時間とともに変化していた。次に、Env-gp120のα2ヘリックスの位置に注目した。JR-FLでは、いずれのプロトマーでも、α2ヘリックスとCD4結合ループやC4領域から見た配置はほぼ同じであった。一方、NL-4-3では、α2ヘリックスのC末端が、CD4結合ループやC4領域から離れた配置も見られた。この結果は、Env-gp120のCD4結合部位構造が、JR-FLとNL-4-3では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

これまで、我々はHIV-1 Env-gp41に、高度にアミノ酸残基が保存されたセクターを見出した。ここでセクターとは、機能的あるいは構造的に制約がかかっているアミノ酸残基のセットのことである。このセクターを構成する5つのアミノ酸残基のアラニン変異体（gp41変異体群）では、いずれも感染性が消失することを明らかにした。このgp41の脆弱部位のウイルス複製における意義・役割は明らかでない。また、この脆弱部位は変異を許容することができないことから、脆弱部位の構造解析により耐性変異の生じにくい医薬品のデザインが期待される。野生株およびセクター変異株のEnv-gp160三量体の分子動力学計算を行った。野生株の切断部位は、フーリン様プロテアーゼによるによる切断できる位置にあった。一方、セクター変異株では、切断部位が野生株よりも三量体の中心に位置していた。それゆえ、フーリン様プロテアーゼがgp120/gp41切断部位に到達できなく、gp120/gp41の切断が起きないと考えられる。したがって、セクター変異株では、ウイルスの感染性が消失すると推測される。（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（$Pr55^{Gag}$）を軸に細胞質で開始し、細胞膜で進行する。細胞質で進行する前期課程は、構造レベルでの理解が全く進んでいない。本研究では、粒子形成前期課程の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、計算科学で構築したGag-Gag相互作用部位を基に、Gag-MA-NTDがGag二量体化を制御する部位であることを見出した。さらに変異させるアミノ酸の種類によって、Envの取り込み量が低下することを実験で明らかになった。MAは細胞膜上で多量体を形成し、Envと相互作用することが知られている。そこでMA多量体モデルを用いて、MA変異がMA多量体構造に与える影響を調べた。その結果、MA-NTD領域はMA-MAの境界に位置した。また、インシリコ変異導入解析から、変異がMA多量体の構造安定性に影響することがわかった。これらの結果から、Envの取り込みにはMA多量体の構造安定性が関与する可能性が示唆された。（小谷治、横山勝、駒貴明[徳島大学]、神庭圭佑[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 Gag折畳み制御機構の構造生物学的研究

インシリコ技術を用いて構築した$Pr55^{Gag}$モデルの折畳み様式は、主に二種類存在することがわかった。二種類の折畳み様式は過去に報告された構造解析結果と類似する。インシリコ変異導入解析からGag折畳み様式の形成頻度に影響する制御部位を予測した。その変異部位の生理的意義を評価するために、変異導入解析を実施し、ウイルス学的解析を行った。その結果、変異の種類により、ウイルス産生能は維持しつつ、産生ウイルスの感染価が半減する変異体を確認した。さらに、変異体の中にはGagのプロセッシング効率が低下していることを明らかにした。引き続き、異なるGag折畳み様式がウイルス粒子形成を制御する要因であるのかを調べていく。（村上努[エイズ研究センター]、横山勝、佐藤裕徳、小谷治）

(5) 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、逆転写酵素（RT）活性中心の構造特性を変えて逆転写反応の効率を変化させるシス制御機能を持つ。さらに実験から RT と IN の融合（RTIN）により抗 HIV 薬の抗ウイルス活性が抑制されたことから、IN 融合が RT と抗 HIV 薬間の相互作用に与える影響を解析した。既知の RT/抗 HIV 薬構造情報（Nevirapine や Efavirenz）を鋳型に RTIN/抗 HIV 薬と RT/抗 HIV 薬の複合体を構築し、MD 計算を行った。得られた構造を用いて、MM-PBSA を算出した。その結果、RT より RTIN の方が抗 HIV 薬との結合エネルギーが高い傾向がみられた。したがって、IN 融合が RT の抗 HIV 薬結合領域の構造特性を変えて、RT 阻害剤の感受性を低下させたと考えられた。（小谷治、横山勝、佐藤裕徳、増田貴夫[千葉工業大学]）

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

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HA配列の予測法の開発を行う。また、伝播リスクを予測するために、構造安定性およびレセプターとの結合親和性の、機械学習による予測法の開発も行う。深層強化学習によりアミノ酸配列の最適化を行うことで、集団免疫から逃れ、伝播リスクの高いウイルスの予測法の構築を目指す。今年度は、集団免疫から逃れるウイルスの予測法を構築するための予備的検討として、季節性インフルエンザウイルスのHAアミノ酸配列変化の数学的理解に資する情報を収集した。H1N1およびH3N2のHA全長のアミノ酸配列を、GISAID（https://gisaid.org/）から入手した。2014年～2023年にアジアで採取されたHA全長のアミノ酸配列を、1年毎にグループに分け解析に用いた。グループ内のアミノ酸配列の類似性を明らかにするために、グループ内のハミング距離（hamming distance）および抗原距離（antigen distance）を解析した。各グループのハミング距離は、対数正規分布または混合対数正規分布に従っていた。H3N2では、H1N1よりも多くの対数正規分布が混合している傾向が見られ、対数正規分布の分散が大きいと考えられる。さらに、各グループの抗原距離は、H3N2ではH1N1よりも大きい傾向にあった。次に、翌年最も多く採取された株とのアミノ酸配列の類似性を明らかにするために、翌年最も多く採取された株とのハミング距離および抗原距離を解析した。翌年最も多く採取された株とのハミング距離は5～10であることが多く、抗原距離は1.0以下が多いことが明らかになった。（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の次期流行株候補をできるだけ早期に特定する予測システムの開発に着手した。A/H1N1pdm主要流行株の置換が生じた 2011.6～2013.7 の2年間をモデル期間とし、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センターが開発・管理する Influenza Database を用いて HA 前駆体の全長アミノ酸配列を2ヶ月ごとに分別収集した。それぞれの時期において HA タンパク質の個々のアミノ酸残基の情報エントロピー*H(i)*を算出し、*H(i)*の経時変化を解析した。その結果、*H(i)*の変動を2ヶ月ごとに監視することで新たな抗原変異株の流行拡大傾向を従来より数ヶ月早期に察知できることがわかった。現在、*H(i)*解析で検出した複数の流行株候補の変異セットを特定し、*in silico* と実験の変異導入解析による性質決定を進めている。（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]）

3. デングウイルスの構造生物学研究

(1) デングウイルスの増殖に関わるタンパク質の構造機能相関の解析

表現型が異なる 2 種類の DENV-2 の増殖力と感染性の違いを決定している遺伝子領域の同定を試みた。環状ポリメラーゼ伸長反応を使用して、Asian-I 遺伝子型と Cosmopolitan 遺伝子型の DENV-2 遺伝子型間で遺伝子を交換した親ウイルスとキメラウイルスを生成した。シングルラウンドの感染性粒子アッセイの結果により、Cosmopolitan 構造タンパク質（特に prM/E）を持つキメラウイルスのルシフェラーゼ活性が大幅に増加していた。レプリコンアッセイの結果は、Cosmopolitan NS1-NS2B タンパク質のレポーター遺伝子発現レベルが増加していることを示した。さらに、インターフェロン受容体ノックアウトマウスでは、Cosmopolitan 構造タンパク質と NS1-NS2B タンパク質をもつウイルスの血中力価がより高く、重篤な疾患経過を引き起こした。2 種類の DENV-2 の増殖力と感染性の違いを決定している遺伝子領域は、構造タンパク質（特に prM/E）および NS1-NS2B タンパク質内の配列の違いの原因である可能性を示唆した。Asian- I 型と Cosmopolitan 型の感染性の差異に影響を及ぼしていると考えられる構造タンパク質 prM/E タンパク質のヘテロ四量体の立体構造の解析を行った。Asian-I 型と Cosmopolitan 型の違いの原因となる E タンパク質の変異の多くが、E タンパク質二量体の界面付近または界面上に位置していることが示唆された。（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）

4. ピコルナウイルスの構造生物学研究

(1) ピコルナウイルス非構造タンパク質の創薬解析基盤の構築

ピコルナウイルスの感染・複製を阻止する治療薬（低分子化合物や抗体）の研究開発に向けて、様々なウイルス分子の構造や機能に基づく創薬基盤の構築を行う。共同研究者らが見つけた A 型肝炎ウイルス（HAV）に対して抗ウイルス活性をもつ低分子 loxapine と HAV-2C タンパク質の結合様式を調べた。タンパク質構造予測システム AlphaFold2 を用いて、HAV-2C 六量体モデルを予測した。この2Cモデルを用いて、分子動力学（MD）計算を実施し、安定な HAV-2C 構造を獲得した。loxapine の耐性変異情報を基にドッキングシミュレーションを行い、HAV-2C/ loxapine の複合体モデルを構築し、

MD 計算を実施した。その結果、溶液中で loxapine は HAV-2C のN末端の疎水性領域に安定に結合した。一方、loxapine に対して抗ウイルス活性がない EV-D68-2C との結合能を調べると、loxapine は EV-D68-2C とは結合しなかった。次にインシリコ変異導入解析から loxapine 耐性変異が HAV-2C の親和性に与える影響を調べた。その結果、変異により loxapine の 2C 親和性が低下した。したがって、インシリコ技術を活用して、loxapineとHAV-2Cとの結合様式を解明した。（小谷治、横山勝、松田麻未[ウイルス第二部]、村松正道[ウイルス第二部]、鈴木亮介[ウイルス第二部]）

IV. 原因不明感染症に対する病原体検出法としての Clinical Metagenomic NGS 解析の研究開発

感染症が疑われるが従来の微生物検査法では原因が明らかにできない原因不明感染症において、次世代シークエンサー（NGS）を用いた網羅的病原体検索は病原体の検出に有用な手法と考えられる。臨床検体から直接、全ゲノムシークエンスを行い、メタゲノム解析で病原体検出を試みる手法を Clinical Metagenomic NGS 解析と呼ぶ。第三室では、これまでに複数の原因不明感染症に対して Clinical Metagenomic NGS 解析を実施し、臨床現場と検索結果の共有を行ってきた。

(1) Standard Operating Procedures (SOP)の作成

Clinical Metagenomic NGS 解析の網羅性を維持しつつ、正確性・迅速性の向上を目指し、臨床検体からの核酸抽出及び NGS ライブラリ作成方法の改良、SOP の作成を行った。特に検体採取時のコンタミネーション、ライブラリ調製時のコンタミネーションを区別できるように、実験室内のコンタミネーションとなりうる微生物群や、SOP で使用されるキットに含まれる Kit-ome の解析を行った。また、作成した SOP に準じて自治体より協力依頼を受けた原因不明例 14 例に対応した。（橋野正紀、堀場千尋、染野里紗、石田とも子、黒田誠）

(2) Clinical Metagenomic NGS 解析のための自動解析パイプラインの開発

臨床検体から得られた NGS の解読リードより、低品質配列やアダプター配列のトリミング、宿主由来の解読リードの除去、メタゲノム解析による微生物種の推定を自動で行うためのパイプライン Pathogen DETection tool through sequence data from in and ex vivo environment (PATHDET) を導入した。特に誤判別の原因となる非特異的配列や宿主由来の解読リードの残存を減らす改良を行い、原因不明症例から病原体候補を選出しやすいツール開発を行った。（堀場千尋、石田とも子、黒田誠）

(3) 医療機関における原因不明感染症に対する Clinical Metagenomic NGS 解析の応用

これまでに開発した、実験室側の SOP とデータ解析側のパイプラインを使用し、原因不明症例の様々な臨床検体に対して Clinical Metagenomic NGS 解析を行い、病原体検出を試みた。取り扱った検体種は血液、髄液、膿瘍、咽頭拭い液、抜去後のカテーテル洗浄液、手術除去された壊死組織であった。全国の市中病院や大学病院から集められた 44 症例に対して実施し、Clinical Metagenomic NGS 解析により 5 症例で病原体候補が提示された。（堀場千尋、橋野正紀、染野里紗、石田とも子、黒田誠）

V. 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。昨年度に引き続き、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。（堀場千尋、橋野正紀、田中里奈、染野里紗、石田とも子、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）

VI. 毒素産生細菌のゲノム情報解析

国内の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の結果、国内株は国外株と同様の分子系統を示し地域性が見られなかった。これは、国外株の多くが国内株として定着している（もしくは、その逆もありうる）ことを示唆しており、世界的な伝播経路を推定するための貴重なゲノム情報を得た。また、分離された 185 株（国内の破傷風菌（33 株）および熊本での分離株（152 株:そのうち 1 株は臨床株）の毒素発現量を ELISA で測定した結果、毒素の大量発現株は Clade I-3 株に集まる傾向があり、基準株（KHSU-154301-001）と比較すると平均 7 倍発現量が多かった。この Clade I-3 株には臨床分離株が有意に多く含まれ、Clade I-3 株の発現量と臨床症状との関連性が示唆された。一方、毒素遺伝子 *tetX* を欠損している株を複数発見した。このように

破傷風菌は環境状況にあわせ、毒素を大量に発現したり、毒素遺伝子の欠損を選択的に行うなどの生存戦略を行っていると推察された。（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. 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。本年度は、昨年度より引続き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。TYG1620 株、ESAT-6 like protein 欠損変異株、T7SS machinery protein の変異株をそれぞれマウス皮下に投与し誘導された皮下膿瘍組織を採材した。菌体投与による宿主免疫応答の解析のために、採材した病変部組織を使用して病理学的解析および空間的遺伝子解析を実施した。病理学的解析の結果、膿瘍部には高い細胞集積像が確認されるとともに好中球およびマクロファージの浸潤が確認された。さらに、空間的遺伝子解析では TYG1620 株投与により誘導された皮下膿瘍部において、他の群では認められない複数因子の遺伝子高発現が検出された。これらの結果から、膿瘍部で遺伝子高発現が認められた因子が T7SS 依存的な病原性に関連する宿主因子であることが考えられた。（橋野正紀、堀場千尋、黒田誠）

VIII. 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

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）

IX. 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。男性接種に関する 9 価 HPV ワクチンファクトシートの追補版を、疫学センターと共同で作成した。（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）のリファレンスラボとしての活動を行った。HPV DNA proficiency panel study 2023 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。2024 年 2 月、HPV ラボネットのオンライン会議に出席した。（中村浩美、柊元巌）

研修業務

長崎大学大学院リーディングプログラムのインターンシップ

2024 年 2 月 5 日～9 日、長崎大学熱帯医学研究所から留学生1名を受入れ、出血熱ウイルスのインシリコ構造解析の研修を行った。（小谷治、横山勝、佐藤裕徳）

発 表 業 績 一 覧

I. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Ishii Y, Yamaji T, Sekizuka T, Homma Y, Mori S, Takeuchi T, Kukimoto I. Folliculin prevents lysosomal degradation of human papillomavirus to support infectious cell entry. ***J Virol.*** 2023, 97(5):e0005623. doi: 10.1128/jvi.00056-23.

2) Mori S, Ishii Y, Takeuchi T, Kukimoto I. Nuclear proinflammatory cytokine S100A9 enhances expression of human papillomavirus oncogenes via transcription factor TEAD1. ***J Virol.*** 2023, 97(8):e0081523. doi: 10.1128/jvi.00815-23.

3) Kogure G, Tanaka K, Matsui T, Onuki M, Matsumoto K, Iwata T, Kukimoto I. Intra-patient genomic variations of human papillomavirus yype 31 in cervical cancer and precancer. ***Viruses.*** 2023, 15(10):2104. doi: 10.3390/v15102104.

4) Onuki M, Takahashi F, Iwata T, Nakazawa H, Yahata H, Kanao H, Horie K, Konnai K, Nio A, Takehara K, Kamiura S, Tsuda N, Takei Y, Shigeta S, Matsumura N, Yoshida H, Motohara T, Yamazaki H, Nakamura K, Hamanishi J, Tasaka N, Ishikawa M, Hirashima Y, Kudaka W, Mori-Uchino M, Kukimoto I, Fujii T, Watanabe Y, Noda K, Yoshikawa H, Yaegashi N, Matsumoto K; MINT Study Group. Human papillomavirus vaccine impact on invasive cervical cancer in Japan: Preliminary results from cancer statistics and the MINT study. ***Cancer Sci.*** 2023, 114(11):4426-4432. doi: 10.1111/cas.15943.

5) Mitani T, Kukimoto I, Tsukamoto T, Nomura H, Fujii T. A prospective clinical trial of diathermy ablation for patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia from a single institution in Japan. ***Sci Rep.*** 2024, 14(1):2632. doi: 10.1038/s41598-024-53197-8.

6) Nishio E, Iwata A, Kawasaki R, Kukimoto I, Nishizawa H, Fujii T. Metabolomic and microbiome analysis of cervicovaginal mucus in in vitro fertilization-embryo transfer: Toward predicting pregnancy success. ***Reprod Med Biol.*** 2024, 23(1):e12568. doi: 10.1002/rmb2.12568.

7) Toyohara Y, Taguchi A, Ishii Y, Yoshimoto D, Yamazaki M, Matsunaga H, Nakatani K, Hoshi D, Tsuchimochi S, Kusakabe M, Baba S, Kawata A, Ikemura M, Tanikawa M, Sone K, Uchino-Mori M, Ushiku T, Takeyama H, Oda K, Kawana K, Hippo Y, Osuga Y. Identification of target cells of human papillomavirus 18 using squamocolumnar junction organoids. ***Cancer Sci.*** 2024, 115(1):125-138. doi: 10.1111/cas.15988.

8) Kukimoto I. Recent topics of human papillomavirus and cervical cancer. ***Recent Topics on Prevention, Diagnosis, and Clinical Management of Cervical Cancer*** (Springer book). 2024, p.3-21.

9) Kobayakawa T, Yokoyama M, Tsuji K, Boku S, Kurakami M, Fujino M, Ishii T, Miura Y, Nishimura S, Shinohara K, Yamamoto K, Bolah P, Kotani O, Murakami T, Sato H, Tamamura H. Development of small-molecule anti-HIV-1 agents targeting HIV-1 capsid proteins. ***Chem Pharm Bull (Tokyo).*** 2024, 72(1):41-47.

10) Samune Y, Saito A, Sasaki T, Koketsu R, Srimark N, Phadungsombat J, Yokoyama M, Kotani O, Sato H, Yamanaka A, Haga S, Okamoto T, Kurosu T, Nakayama EE, Shioda T. Genetic regions affecting the replication and pathogenicity of dengue virus type 2. ***PLoS Negl Trop Dis.*** 2024, 18(1):e0011885.

11) Matsuda M, Hirai-Yuki A, Kotani O, Kataoka M, Zheng X, Yamane D, Yokoyama M, Ishii K, Muramatsu M, Suzuki R. Loxapine inhibits replication of hepatitis A virus in vitro and in vivo by targeting viral protein 2C. ***PLoS Pathog.*** 2024, 20(3):e1012091.

12) Takeuchi R, Fujimoto J, Ide R, Kyan R, Sato K, Mase N, Yokoyama M, Harada S, Narumi T. Late-stage derivatization of oleanolic acid-based anti-HIV-1 compounds Equal contribution. ***Chem. Pharm. Bull.*** 2024, 72(3), 330-335. doi: 10.1248/cpb.c23-00891.

13) Azuma T, Matsunaga N, Ohmagari N, Kuroda M. Development of a High-Throughput Analytical Method for Antimicrobials in Wastewater Using an Automated Pipetting and Solid-Phase Extraction System. ***Antibiotics (Basel).*** 2024, Apr 5;13(4):335.

14) Kadokura K, Kato H, Yoshizumi K, Kamikuri M, Kamenosono A, Shinkawa N, Hamada Y, Kawamura H, Shimada T, Kuroda M, Sunagawa T. Rapid response to a COVID-19 outbreak at a nightclub in Kagoshima prefecture, Japan, in the early phase of the COVID-19 pandemic, June and July 2020: A descriptive epidemiological study. ***J Infect Chemother.*** 2024, Oct;30(10):1001-1007.

15) Shitada C, Sekizuka T, Yamamoto A, Sakamoto C, Hashino M, Kuroda M, Takahashi M. Comparative

pathogenomic analysis reveals a highly tetanus toxin-producing clade of *Clostridium tetani* isolates in Japan. ***mSphere.*** 2023, Dec 20;8(6):e0036923. Epub 2023 Nov 27.

16) Ferhaoui N, Tanaka R, Sekizuka T, Kuroda M, Sebaihia M. Whole genome sequencing and pan-genome analysis of *Staphylococcus/Mammaliicoccus* spp. isolated from diabetic foot ulcers and contralateral healthy skin of Algerian patients. ***BMC Microbiol***. 2023, Nov 16;23(1):342.
17) Tamura K, Inasaki N, Itamochi M, Saga Y, Shimada T, Yazawa S, Sasajima H, Kawashiri C, Yamazaki E, Ichikawa T, Kaya H, Yamamoto Y, Morinaga Y, Yamashiro S, Nomura S, Takeda S, Ito H, Hirota K, Horie Y, Hirano N, Sekizuka T, Kuroda M, Tani H, Oishi K. Impact of COVID-19 and Closed Transmission of SARS-CoV-2 during the First Wave in Toyama Prefecture, Japan, March 30 to May 18, 2020, ***Jpn J Infect Dis.*** 2024 Mar 21;77(2):75-82. Epub 2023 Oct 31.
18) Kuroda Y, Watanabe K, Yamamoto T, Suzuki H, Park ES, Ishijima K, Tatemoto K, Virhuez-Mendoza M, Inoue Y, Harada M, Nishino A, Sekizuka T, Kuroda M, Fujimoto T, Ishihara G, Horie R, Kawamoto K, Maeda K. Pet Animals Were Infected with SARS-CoV-2 from Their Owners Who Developed COVID-19: Case Series Study. ***Viruses.*** 2023, Sep 29;15(10):2028.
19) Nagasawa N, Kimura R, Akagawa M, Shirai T, Sada M, Okayama K, Sato-Fujimoto Y, Saito M, Kondo M, Katayama K, Ryo A, Kuroda M, Kimura H. Molecular Evolutionary Analyses of the Spike Protein Gene and Spike Protein in the SARS-CoV-2 Omicron Subvariants. ***Microorganisms.*** 2023, Sep 18;11(9):2336.
20) Iwamoto T, Arikawa K, Murase Y, Sekizuka T, Kuroda M, Nishiuchi Y, Kusunoki N, Fujiyama R, Mitarai S. Transmission dynamics variability of lineage 2 *Mycobacterium tuberculosis* strains in Kobe, Japan, determined using population-based whole-genome sequencing analysis. ***Infect Genet Evol.*** 2023, Oct;114:105495. Epub 2023 Aug 29.
21) Hirata Y, Katano H, Iida S, Mine S, Nagasawa S, Makino Y, Motomura A, Ozono S, Sato Y, Sekizuka T, Kuroda M, Yamaguchi R, Inokuchi G, Torimitsu S, Akitomi S, Yajima D, Saitoh H, Suzuki T, Iwase H. Genomic analysis of SARS-CoV-2 in forensic autopsy cases of COVID-19. ***J Med Virol.*** 2023, Aug;95(8):e28990.
22) Kakizaki N, Asai K, Kuroda M, Watanabe R, Kujiraoka M, Sekizuka T, Katagiri M, Moriyama H, Watanabe M, Saida Y. Rapid identification of bacteria using a multiplex polymerase chain reaction system for acute abdominal infections. ***Front Microbiol.*** 2023, Jul 10;14:1220651.
23) Ohno Y, Sekizuka T, Kuroda M, Ikeda T. Outbreaks of Campylobacteriosis Caused by Drinking Raw Milk in Japan: Evidence of Relationship Between Milk and Patients by Using Whole Genome Sequencing. ***Foodborne Pathog Dis.*** 2023, Sep;20(9):375-380.
24) Sekizuka T, Yamaguchi N, Kanamori H, Kuroda M. Multiplex Hybrid Capture Improves the Deep Detection of Antimicrobial Resistance Genes from Wastewater Treatment Plant Effluents to Assess Environmental Issues. ***Microb Drug Resist.*** 2023, Nov;29(11):510-515. Epub 2023 Jul 11.
25) Azuma T, Katagiri M, Sasaki N, Kuroda M, Watanabe M. Performance of a Pilot-Scale Continuous Flow Ozone-Based Hospital Wastewater Treatment System. ***Antibiotics (Basel).*** 2023, May 19;12(5):932.
26) Baba H, Kuroda M, Sekizuka T, Kanamori H. Highly sensitive detection of antimicrobial resistance genes in hospital wastewater using the multiplex hybrid capture target enrichment. ***mSphere.*** 2023, Aug 24;8(4):e0010023. Epub 2023 May 24.
27) Naveca FG, Nascimento VA, Nascimento F, Ogrzewalska M, Pauvolid-Corrêa A, Araújo MF, Arantes I, Batista ÉR, Magalhães AÁ, Vinhal F, Mattos TP, Riediger I, Debur MDC, Grinsztejn B, Veloso VG, Brasil P, Rodrigues RR, Rovaris DB, Fernandes SB, Fernandes C, Santos JHA, Abdalla LF, Costa-Filho R, Silva M, Souza V, Costa ÁA, Mejía M, Brandão MJ, Gonçalves LF, Silva GA, de Jesus MS, Pessoa K, Corado ALG, Duarte DCG, Machado AB, Zukeram KA, Valente N, Lopes RS, Pereira EC, Appolinario LR, Rocha AS, Tort LFL, Sekizuka T, Itokawa K, Hashino M, Kuroda M, Dezordi FZ, Wallau GL, Delatorre E, Gräf T, Siqueira MM, Bello G, Resende PC. SARS-CoV-2 intra-host diversity, antibody response, and disease severity after reinfection by the variant of concern Gamma in Brazil. ***Sci Rep.*** 2023, May 5;13(1):7306.
28) Kawase J, Sekizuka T, Sakai T, Fujisawa N, Iwaki M, Kimura M, Kuroda M. Complete Genome Sequence of *Corynebacterium ulcerans* Strain TSU-28, Harboring Two Diphtheria Toxin Genes, Isolated from a Patient with

Diphtheria-Like Symptoms. ***Microbiol Resour Announc.*** 2023, Jun 20;12(6):e0007223.

29) Okumura T, Horiba K, Tetsuka N, Sato Y, Sugiyama Y, Haruta K, Yamaguchi M, Suzuki T, Torii Y, Kawada JI, Ogi T, Hayakawa M, Ito Y. Next-generation sequencing-based detection of *Ureaplasma* in the gastric fluid of neonates with respiratory distress and chorioamnionitis. ***J Matern Fetal Neonatal Med.*** 2023, Dec;36(1):2207113.

30) Haruta K, Takeuchi S, Yamaguchi M, Horiba K, Suzuki T, Torii Y, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y, Ito Y, Kawada JI. Droplet Digital PCR Development for Adenovirus Load Monitoring in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ***J Mol Diagn***. 2023, Jun;25(6):403-409.

31) Yamaguchi M, Horiba K, Haruta K, Suzuki T, Torii Y, Kawabe S, Wada S, Ikeyama T, Ito Y, Ogi T, Kawada JI. Utility of nanopore sequencing for detecting pathogens in bronchoalveolar lavage fluid from pediatric patients with respiratory failure. ***J. Clin. Virol. Plus***, 2023, 3(2), 100154.

32) Go K, Horiba K, Yamamoto H, Morimoto Y, Fukasawa Y, Ohashi N, Yasuda K, Ishikawa Y, Kuraishi K, Suzuki K, Ito Y, Takahashi Y, Kato T. Dysbiosis of gut microbiota in patients with protein-losing enteropathy after the Fontan procedure. ***Int J Cardiol.*** 2024, Feb 1;396:131554.

2. 和文発表

1) 柊元巖. パピローマウイルス科/ポリオーマウイルス科. 臨床と微生物、Vol.50、No.4、2023

2) 柊元巖. 子宮頸がんの発がんメカニズム. 産科と婦人科、Vol.90、No.11、2023

3) 石井克幸、森清一郎、柊元巖. ヒトパピローマウイルスのライフサイクルを支える新たな宿主因子の同定. ウイルス、第 73 巻、第 2 号、p.189-198、2023

4) 柊元巖. パルボウイルス科. 標準微生物学(第 15 版)、2024

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Kukimoto I. Intra-patient variation of human papillomavirus genome contributing to cervical cancer development. International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim（2024 年 3 月、Incheon）

2) Kitamura H, Kukimoto I, Yajima M, Kanda T. Epstein-Barr virus strains transmitted among Transeurasian language speakers. International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim（2024 年 3 月、Incheon）

3) Horiba K, Camporeale A, Örmälä-Tiznado AM, Giske GC. PHINISH: a bacterioPHage genome fINISHing pipeline for phage therapy. ECCID 2023 (2023 年 4 月、コペンハーゲン、ハイブリッド開催)

2. 国内学会

1) 柊元巖. 日本人に感染している発がん性ヒトパピローマウイルスのゲノム解析. 第 64 回日本臨床細胞学会総会(春期大会)（2023 年 6 月、名古屋）

2) 森清一郎、柊元巖. 核内炎症性サイトカイン S100A9 によるヒトパピローマウイルスがん遺伝子の発現促進. 第 82 回日本癌学会学術総会（2023 年 9 月、横浜）

3) 柊元巖、小暮剛太、小貫麻美子、岩田卓、松本光司. ヒトパピローマウイルス 31 型の全長ゲノム配列の統合的解析. 第 82 回日本癌学会学術総会（2023 年 9 月、横浜）

4) 石井克幸、山地俊之、関塚剛史、本間悠太、森清一郎、竹内隆正、柊元巖. FLCN はリソソームによる HPV の分解を抑制し、細胞への侵入をサポートする. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会（2023 年 9 月、仙台）

5) 柊元巖、小暮剛太、小貫麻美子、岩田卓、松本光司. ヒトパピローマウイルス 31 型の全長ゲノム配列の統合的解析. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会（2023 年 9 月、仙台）

6) 柊元巖、山地俊之、関塚剛史、石井克幸. Folliculin はヒトパピローマウイルスの分解を制御する. 第 20 回生命科学研究会（2023 年 10 月、東京）

7) 鄭シン、平井-結城明香、寺原和孝、渡邉則幸、塩田智之、小谷治、山根大典、深野顕人、大崎恵理子、小野寺大志、安達悠、佐藤由子、大園誠也、若江亨祥、滝本一広、永田典代、加藤孝宣、相崎英樹、上田啓次、鈴木亮介、高橋宜聖、村松正道. 動物モデルにおけるヒトモノクロ抗 HAV 抗体の感染阻止効果の検討. 第 31 回日本抗ウイルス療法学会学術集会（2023 年 9 月、横浜）

8) 横山勝、小谷治、佐藤裕徳. 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ダイナミクス. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会（2023 年 9 月、仙台）

9) 鄭シン、平井-結城明香、寺原和孝、渡邉則幸、塩田智之、小谷治、山根大典、深野顕人、大崎恵理子、小

野寺大志、安達悠、若江亨祥、滝本一広、永田典代、加藤孝宣、相崎英樹、上田啓次、鈴木亮介、高橋宜聖、村松正道. 抗 HAV ヒト抗体の単離および動物モデルを使った抗 HAV 効果の検討. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会（2023 年 9 月、仙台）

10) Bao Quoc Le、横山勝、土肥直哉、一ノ宮匠海、薦田奈々子、近藤智之、足立昭夫、小谷治、佐藤裕徳、野間口雅子、駒貴明. R5 指向性 HIV-1 複製における Env V3 内 ITI triplet モティーフの重要性. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会（2023 年 9 月、仙台）

11) 小谷治、増田貴夫、横山勝、河合剛太、佐藤裕徳. HIV-1 複製機構のシスアロステリック制御. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会（2023 年 9 月、仙台）

12) 實宗由浩、齊藤暁、佐々木正大、纐纈律子、Srimark Narinee、Phadungsombat Juthamas、横山勝、小谷治、佐藤裕徳、山中敦史、芳賀紗緒里、岡本徹、黒須剛、中山英美、塩田達雄. デングウイルス 2 型における複製と病原性に影響を与える遺伝子領域について. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会（2023 年 9 月、仙台）

13) 横山勝、小谷治、佐藤裕徳. HIV-1 エンベロープ糖タンパク質三量体の中和抵抗性株で見られた特徴的構造. 第 37 回日本エイズ学会学術集会（2023 年 12 月、京都）

14) 小谷治、増田貴夫、横山勝、河合剛太、佐藤裕徳. インテグラーゼによる HIV-1 逆転写反応のシスアロステリック制御. 第 37 回日本エイズ学会学術集会（2023 年 12 月、京都）

15) 玉村啓和、佐藤裕徳、横山勝、村上努. HIV Gag をターゲットとした創薬研究. 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会（2023 年 12 月、京都）

16) 黒田誠. 環境中の薬剤耐性菌モニタリングと環境負荷軽減策の開発に係る研究. 第97回日本感染症学会総会・学術講演会. ランチョンセミナー（2023 年 5 月、横浜）

17) 馬場啓聡、黒田誠、関塚剛史、金森肇. マルチプレックス・ハイブリッドキャプチャー法による病院排水中の薬剤耐性遺伝子の検出. 第 38 回日本環境感染学会（2023 年 7 月、横浜）

18) 志多田千恵、関塚剛史、坂本智代美、山本明彦、黒田誠、髙橋元秀. 破傷風菌の毒素産生能とゲノム解析. 第 69 回トキシンシンポジウム（2023 月 9 月、京都）

19) 山越智、赤羽優燿、泉和生、栗村尚子、松永展明、大柳一、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. REBIND の利活用の現況. 第 31 回日本抗ウイルス療法学会（2023 年 9 月、横浜）

20) 黒田雄大、渡部桂、山本つかさ、朴ウンシル、鈴木大毅、黒田誠、石原玄基、堀江亮、河本光祐、前田健. COVID-19 患者からペットへの高率な SARS-CoV-2 感染. 第 41 回日本獣医師会獣医学術学会年次大会（2023 年 12 月、神戸）

21) 渡部真文、玉村雪乃、神田宗欣、ゴスワミ プラスン、楠本正博、グルゲ キールティ シリ、関塚剛史、黒田誠. 養豚場の排水処理による細菌叢及び薬剤耐性遺伝子の変化. 第58回日本水環境学会年会（2024年3月、福岡）

22) 麻生さくら、浦邦子、新藤純子、斉木由美、相澤茜、立石哲則、織田錬太郎、堀場千尋、大楠清文. 新種のらせん状菌が 血液培養より分離された症例. 第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会（2024 年 2 月、横浜）

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、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）として国内及び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、技術支援等、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 および国内の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 6 年 1 月 31 日、第二室の小林淳が退職した。

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6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。日本でキツネから分離された高病原性鳥インフルエンザウイルス（H5N1 亜型）を元株にしたワクチン候補株を作製した。

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。SARS-COV-2ゲノムサーベイランスを行った。

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

一一丸となって推進し、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. SARS-CoV-2 変異株の抗ウイルス薬に対する耐性変異獲得頻度

COVID-19 治療薬に耐性を示す SARS-CoV-2 の出現は感染症対策において重大な懸念事項である。本研究では、抗ウイルス薬の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRP）阻害剤および 3C 様プロテアーゼ（3CLpro）阻害剤に対する SARS-CoV-2 変異株の耐性変異獲得頻度を評価した。SARS-CoV-2 デルタおよびオミクロン変異株を、RdRP 阻害剤（レムデシビル、モルヌピラビル）および 3CLpro 阻害剤（ニルマトレルビル、ルフォトレルビル）の存在下において in vitro で連続継代し、耐性変異の獲得状況を調べた。その結果、SARS-CoV-2 デルタおよびオミクロン変異株は、RdRP 阻害剤よりも 3CLpro 阻害剤に対する耐性変異を獲得しやすいことが明らかになった。さらに、デルタ変異株はオミクロン変異株と比較して、3CLpro 阻害剤に対する耐性変異をより高頻度で獲得することが示された。［高下恵美、藤崎誠一郎、森田博子、永田志保、三浦秀佳、渡邉真治、長谷川秀樹、長島真美（東京都健康安全研究センター）、竹田誠（ウイルス三部、東京大学）、河岡義裕（東京大学医科学研究所、東京大学国際高等研究所新世代感染症センター、国立国際医療研究センター）］

2. バロキサビル耐性変異インフルエンザウイルスの community cluster

COVID-19 流行下で 3 シーズンぶりにインフルエンザの流行があった 2022/23 シーズンに、世界的にも初めてバロキサビル耐性変異ウイルスの community cluster を確認した。2023 年 2～3 月にかけて奈良県保健研究センターで分離された A(H3N2)ウイルスは、PA 蛋白質に E199G 変異を持ち、バロキサビルに対する感受性が低下していた。一方、4 種類のノイラミニダーゼ阻害剤（オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル、ラニナミビル）に対しては感受性を示した。耐性変異ウイルスに感染した患者間に疫学的関連はなく、検体採取前にバロキサビルの投与を受けた患者もいなかった。また、耐性変異ウイルスの全ゲノム配列はほぼ同一であり、奈良県において同一由来の耐性変異ウイルスが感染伝播し、community cluster を引き起こしたと考えられた。一般に、耐性変異ウイルスは感受性ウイルスと比べて増殖・伝播能が低いと考えられているが、PA E199G 耐性変異ウイルスは、少なくとも成人での community cluster を引き起こすのに十分な増殖・伝播能を持つと考えられる。今後もバロキサビル耐性変異ウイルスの感染拡大について継続的な監視が必要である。［高下恵美、藤崎誠一郎、森田博子、永田志保、三浦秀佳、岸田典子、中村一哉、白倉雅之、菅原裕美、佐藤彩、秋元未来、渡邉真治、長谷川秀樹、松浦侑輝*、山本紗也*、千葉翔子*、井上ゆみ子*、美並衣織*、吉川采也加*、山﨑聖子*（*奈良県保健研究センター）、全国地方衛生研究所］

3. コロナウイルスのスパイク蛋白の構造変化に関する研究

エンベロープウイルスはその表面に存在する膜融合蛋白を用いて、ウイルス膜と細胞膜を融合させ、ウイルス遺伝子を細胞内へ送り込む。しかしどうやって膜融合蛋白が膜を融合させているのか、その動作機構は未解明である。コロナウイルスは膜融合蛋白「スパイク」の活性化に宿主細胞のプロテアーゼを必要とする点において特殊であり、その特徴を利用した解析により新たな研究の展開が期待できる。我々は、ウエスタンブロット法によりスパイクのプロテアーゼ分解産物を解析することにより、構造変化の中間体構造の推定を試みている。［松山州徳、小林淳、福士秀悦（ウイルス第一部）］

4. 新型コロナウイルス薬剤耐性変異の国内発生

2023 年3月から日本では、COVID-19 治療薬として抗ウイルス薬 Ensitrelvir が処方されている。我々はこの薬に耐性の性質をもつ新型コロナウイルスが、日本国内で散発的に何度も発生していることを、GISAID 登録情報を解析することにより見出し、地理的、系統樹的、統計的に解析している。［松山州徳、土井昭宏、太田雅之、斎藤益満（感染症危機管理研究センター）］

5. SARS-CoV-2 マウス継代株を用いたラットモデルの確立と Long COVID 研究への応用

COVID-19 発症後の罹患後症状（Long COVID）の病態解明のため、ラットを用いて検討した。F344 ラットにマウス継代

SARS-CoV-2 株（QHmusX 株）またはその親株を経鼻接種し、短期・長期的影響を評価した。接種 3 日後、上下気道でウイルスの感染と急性肺炎像を確認し、SARS-CoV-2 感染ラットモデルを確立した。感染後の長期にわたる行動観察試験では嗅覚や学習能力の変化が示唆され、感染約 3 ヶ月後のラットの脳組織でミクログリアの腫大が確認された。これらは SARS-CoV-2 感染が長期的に行動や神経系へ影響を与える可能性を示唆しており、現在、再現性を含めた追加解析と関連因子の探索を進めている。［宮﨑かや、長谷川秀樹; 志和希、岩田奈織子、坂井祐介、佐藤由子、大園 誠也、須藤久美子、永田典代、鈴木忠樹（感染病理部）］

6. 腸管オルガノイドを用いた SARS-CoV-2 性状解析

SARS-CoV-2 感染者の便検体からウイルスが長期に検出されることから、腸管での持続感染が疑われている。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 増殖効率や持続感染性について検証したところ、デルタ株やオミクロン株の一部は腸管で 2 ヶ月以上複製することが分かった。また、インターフェロンラムダ 2 を添加することでこれらの株の持続感染が有意に抑制されることが分かった。［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］

7. 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用いた迅速中和抗体検出パネルを構築中である。今年度は新たに BA.2.86 系統のスパイクをもつ疑似粒子を作成し、ワクチン接種者検体における液性免疫の評価を行った。また、インフルエンザウイルス A/PR8 株の HA, NA タンパク質を搭載した疑似粒子の作成に成功しその評価を行っている。［宮川敬、佐野芳、百瀬文隆（感染症危機管理研究センター）、大倉喬*、梁明秀*（*ウイルス第三部）、長谷川秀樹］

8 エンドヌクレアーゼ阻害剤を用いたインフルエンザウイルスタンパク質 PA-X の性状解析

PA-X は A 型インフルエンザウイルスがコードするタンパク質であり、PA をコードする mRNA から翻訳の過程でリボソーマルフレームシフトが起こることで発現する。 PA-X はエンドヌクレアーゼ活性をもち mRNA 分解を行うことが知られており、感染細胞において IFNβ の発現を抑制し、抗ウイルス抗体の産出を阻害することで宿主によるウイルス排除に対抗する。このように PA-X は非常に重要な機能を有しているにも関わらずその性状解析はほとんど行われておらず、PA-X による mRNA 分解の詳細な機序は未だ明らかになっていない。そこで我々は培養細胞において PA のエンドヌクレアーゼ活性を阻害するバロキサビルアシッド（BXA）を用い、PA-X の大量発現・精製を試みた。Expi293F 細胞を用いて BXA 存在下で PA-X を発現させることで、大量の PA-X を発現・精製することに成功した。また精製 PA-X を RNA や DNA と試験管内で反応させることで、PA-X は一本鎖の DNA/RNA を分解する一方で、二本鎖の DNA/RNA の切断を行わないこと、PA-X による核酸切断にはマンガンイオンが必要であることが明らかとなった。今後は PA-X と核酸の結合の有無について解析を行い、さらに PA-X 自身の構造を明らかにするため構造解析についても取り組んでいく予定である。［佐野芳、大石康平*、海老原秀喜*（*ウイルス第一部）、宮川敬、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と流行株の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、2023/24 シーズン（令和 5 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 、A(H3N2)と B ビクトリア系統について赤血球凝集抑制(HI)試験で評価した。ワクチン製造株の A/Victoria/4897/2022 (IVR-238) (H1N1) pdm09 、A/Darwin/9/2021 (SAN-010) (H3N2)と B/Austria/1359417/2021 (BVR-26) （ビクトリア系統）株に対して、成人層は 80HI 価以上を、高齢者層は 40HI 価以上を示した血清を試験に使用した。A(H1N1) pdm09 については、遺伝子サブクレード C.1.1のワクチン株の細胞分離株 A/Wisconsin/67/2022 を基準とする解析において、サブクレード C.1、C.1.7、D、D.2 の流行株との反応性を調べると、抗原部位 Sa 付近のアミノ酸置換（T120A）と抗原部位 Ca にある（K142R）を持つ C.1.7 に属するに対してワクチン接種者血清の反応性が低下したが、他のサブクレードのウイルスは概ねよく反応した。A(H3N2)については、サブクレ

ード G.1 のワクチン株の細胞分離株の A/Darwin/6/2021 を基準とする解析において、ワクチン接種者血清は流行の主流でサブクレード J.1 と J.2 の流行株との反応性が大きく低下した。B ビクトリア系統流行株については、サブクレード C のワクチン株の細胞分離株の B/Austria/1359417/2021 を基準とする解析において、ワクチン接種者血清は流行の主流の 1 つであった C.5.7 の株とよく反応した。A(H1N1)pdm09 と B ビクトリア系統についてはワクチン株と流行株の抗原性が一致しており、ワクチンの効果が期待された。しかしながら、A(H3N2)については、ワクチン株と流行株の抗原性が異なっていたことからワクチン効果の減弱が予想された。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(現・次世代生物学的製剤研究センター)で構築されたワクチンの有効性および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として新規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。さらにハムスターやサルを用いて本アジュバントの免疫増強効果を検討したところ、マウスと同様に免疫増強効果が認められた。一方で、本ポリマー分子は構造の違いによる有効性の違いも明らかとなった。[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(東興薬品工業株式会社)]

3. 細胞培養季節性インフルエンザワクチン製造株の開発

国内の細胞培養季節性インフルエンザワクチン製造の基盤確立の一環として細胞培養ワクチン製造候補株(CVV)の開発を行った。2021/22 インフルエンザシーズンの臨床検体から作製した A/H3N2 と B/Victoria それぞれ 2 株の CVV 準備株(pccCVV)を作製した。pccCVV に対するフェレット感染抗血清と 2022/23 シーズン市中流行株との反応性(抗原性)を評価した。A/H3N2 については市中流行株の遺伝的多様性が観察されており、供試した市中流行株(37 株)のうち作製した pccCVV と遺伝学的に同じあるいは近縁な株と抗血清は良好な反応性を示す一方で、遺伝学的に離れた株では抗原性乖離していることが示された。抗 B/Victoria CVV 血清は供試した全ての市中流行株(30 株)と良好な反応性を示し pccCVV と市中流行株に抗原性の相違がないことを示した。鶏卵培養ワクチン B/Victoria CVV に対するフェレット感染抗血清を用いて同様に実施した試験の結果と比較した場合、細胞培養ワクチン pccCVV の方が市中流行株との抗原的類似性に優れていた。

2022/23 インフルエンザシーズンに入手できた臨床検体から、NIID-MDCK 細胞およびワクチン製造所細胞を用いてそれぞれ 3 株の A/H1N1、4 株の A/H3N2 ウイルスを分離し、抗原性解析、遺伝子解析を行った。A/H1N1pdm ウイルスについては全ての分離株が当該シーズンの WHO 推奨基準株 A/Wisconsin/67/2022 と抗原的に類似していた。A/H3N2 ウイルスについては市中流行株の遺伝的多様性を反映し、遺伝学的クレードの異なる株を分離した。WHO 推奨基準株 A/Darwin/6/2021 と遺伝学的に近縁な分離株は基準株との抗原的類似性が確認できた一方で、基準株と抗原性が乖離している分離株も確認された。これら流行株および分離株の性状多様性、混在流行の傾向についてはワクチン製造所と情報共有を行った。また、ウイルス分離過程でウイルス膜タンパク質 HA の糖鎖修飾に影響する遺伝子変異が高頻度に観察されたため、この糖鎖修飾による分離株の抗原性への影響を検討した。プラーク純化により HA 上の糖鎖を保持、あるいは糖鎖が完全に脱落したウイルス株を調製し、両者間の抗原性差異を検討した結果、この糖鎖の有無が分離株の抗原性に与える影響はごく軽微であり、当該糖鎖修飾関連の遺伝子変異は CVV 作製過程において特に問題とならないことを示した。今期の一連の試験からも初回分離時に使用する細胞基材の違いによる分離株性状への影響は無い、ある

いは軽微であることが示唆された。［中村一哉、高橋仁、中内美名、長谷川秀樹、ワクチン製造所（BIKEN）］

4. 抗原性を維持した細胞培養ワクチン株の作製検討
細胞表面の 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 結合したシアル酸を特異的に阻害する組換体レクチン（RPL-Sia1）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、長谷川秀樹］

5. 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に係る細胞因子の同定と機能解析
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に係る細胞因子を同定し、そのなかの IGF2BP1 に着目して解析を進めた。IGF2BP1 は哺乳類細胞内においてメチル化修飾された RNA に結合し、mRNA の安定性や核外輸送に関与していることが知られている。検討の結果、IGF2BP1 は HA, NA mRNA と結合し、mRNA の安定化や核外輸送を通して、 ウイルス複製に関与していることが示唆された。IGF2BP1 を一過性に高発現させた細胞において、ウイルスの増殖性が増加したことから、安定高発現細胞を作出することで、ウイルスの高増殖性を示す細胞株が得られると考え、検討を行っている。［中内美名、高橋仁、中村一哉、長谷川秀樹］

6. 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。複数の宿主因子候補が得られたが、コントロールと比較して有意な差は認められなかった。［浜本いつき、高橋仁、長谷川秀樹］

7. マヌマイシン A によるインフルエンザウイルスの増殖性への影響
A549 細胞において、マヌマイシン A 処理によるウイルスの増殖性への影響を検討した。その結果、マヌマイシン A によるウイルスタンパク発現量への影響は認められなかった。従って、マヌマイシン A はインフルエンザウイルスの増殖には関与しないことが示唆された。［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の検討を行った。細胞培養ワクチン株（2020/21 インフルエンザシーズンに採取された臨床検体から作製した A/H3N2 亜型株）を用いて一元放射免疫拡散（SRD）試験用試薬（一次標準品[PLS]、標準抗原、ヒツジ抗血清）とワクチンを作製した。また、SRD 試験の代替法として ELISA 法の検討を行い、選別したモノクローナル抗体を Capture 抗体として用いることで、亜型特異的に HA 抗原量測定を行えることを確認した。［高橋仁、中内美名、浜本いつき、中村一哉、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
経鼻ワクチンは血清 IgG に加え、鼻腔/唾液分泌型 IgA 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。鼻腔/唾液分泌型 IgA 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 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 を特異的に認識するマウスモノクローナル抗体を取得し、これを用いて、インフルエンザウイルス HA 抗原や SARS-CoV-2 のスパイク抗原に対する多量体型 IgA を検出する技術を立ち上げた。今後はこの技術を用いて、ヒト鼻腔洗浄液などの臨床検体中に含まれる多量体型 IgA 抗体量を測定する上での実験系の最適化を行なっていく。また、インフルエンザおよび SARS-CoV-2 に対する抗体応答を評価する上で用いる組

み換えインフルエンザウイルス HA、NA、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の発現・精製系を立ち上げた。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）、A(H3N2)（細胞株）、B ビクトリア系統（細胞株）および B 山形系統（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、ベトナム、ミャンマー、モンゴル）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、本年度は中国・四国地区および九州地区の地方衛生研究所を主として 29 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、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、2023 年 4 月から 2024 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 2023/24 シーズン WHO ワクチン推奨株の細胞分離 A/Wisconsin/67/2022 株（サブクレード C.1.1）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、2023/24 シーズンの WHO ワクチン推奨株の細胞分離 A/Darwin/6/2021 株（サブクレード G.1）に対するフェレット感染血清に対して、解析した株は概ねよく反応したが、サブクレード J に属するウイルスに対するフェレット感染血清ともよく反応した。B ビクトリア系統分離株は 2023/24 シーズン WHO ワクチン推奨株の細胞分離 B/Austria/1359417/2021 株（サブクレード C）のフェレット感染血清とよく反応した。以上のフェレット感染血清を用いた解析からは、2023/24 シーズンの A(H1N1)pdm09、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 2023 年 4 月から 2024 年 3 月の間に提供を受けた A(H1N1)pdm09、A(H3N2) および B ビクトリア系統の 45 株（ミャンマー5 株、ラオス 40 株）について抗原性解析を行なった。B 山形系統の分離株は無かった。A(H1N1)pdm09 株のほとんどが 2023/24 シーズン WHO ワクチン推奨株である細胞分離 A/Wisconsin/67/2022 株（サブクレード C.1.1）のフェレット感染血清とよく反応したが、ラオス分離株の 1 株は、HA に G155E のアミノ酸置換があり、反応性が大きく低下していた。A(H3N2)分離株は、2023/24 シーズンの WHO ワクチン推奨株の細胞分離 A/Darwin/6/2021 株（サブクレード G.1）に対するフェレット感染血清と概ねよく反応したが、サブクレード J に属するウイルスに対するフェレット感染血清ともよく反応した。B ビクトリア系統分離株は 2023/24 シーズン WHO ワクチン推奨株の細胞分離 B/Austria/1359417/2021 株（サブクレード C）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. 2023/2024 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、地衛研および海外研究機関の協力をもとに、A(H1N1)pdm09 亜型 302 株、A(H3N2) 亜型 347 株、B 型ビクトリア系統 214 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.2a (新クレード名: C.1) に属した。C.1 の中に C.1.1 (共通アミノ酸 P137S, K142R)、C.1.7 (D94N, I533V)、C.1.8 (T120A, V47I)、C.1.9 (T120A, K169Q)など複数のクレードが派生している。また C.1.1 内には D (T216A)、D.1 (R45K)、D.2 (R113K)などが派生した。我々が解析した株は D.2 (48.3%)、C.1.9 (23.2%)、C.1 (8.9%)などに属した。最近の A(H3N2)亜型ウイルスはクレード 3C.2a1b.2a.2a (略名: 2a) (新名称: G.1)に属している。2a (G.1) 内では 2a.1 (D53G, D104G, K276R) (G.1.1), 2a.2 (D53G, R201K, S219Y) (G.1.2), 2a.3 (D53N, N96S, I192F) (G.1.3), 2a.3a (E50K) (G.1.3.1)などが派生しているが、主流は 2a.3a.1 (I140K) (J)である。さらに J 内には J.1 (I25V, V347M)や J.2 (N122D, K276E)が派生し流行の中心となっている。我々が解析した株は、J.1 (74.6%)、J.2 (18.4%)などに属した。最近の B 型ビクトリア系統は V1A.3a.2 (A127T, P144L, K203R) (新名称: C) に属する。C 内には C.1 から C.5 (D197E)まで 5 つのクレードが派生しており、C.5 内には C.5.1 (E183K), C.5.6 (D129N), C.5.7 (E183K, E128G)などに分岐している。解析した株は C.5.7 (52.3%), C.5.1 (26.2%) C.5.6 (14.0%)などに属した。B 型山形系統は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 5 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、オセルタミビル・ペラミビル耐性

A(H1N1)pdm09 ウイルスが 2 株検出された。いずれも薬剤未投与例で、耐性ウイルスのヒトからヒトへの感染伝播が示唆された。また、バロキサビル耐性変異 A(H3N2)ウイルスが 15 株検出されたが、その中で奈良県では耐性変異ウイルスの community cluster が確認された。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、感染症サーベイランスシステムを通して随時、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、三浦秀佳、岸田典子、佐藤彩、秋元未来、白倉雅之、中村一哉、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. 2022/23 シーズンに国内において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

2022/23 シーズンにおいても、国内においてキタキツネから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。A/Ezo red fox/Hokkaido/2/2023 (H5N1)株を受け入れ、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、本株の HA 遺伝子は、H5 HA クレード 2.3.4.4 b に属した。また、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、本株に良く反応した。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. 2023/24 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 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

2023/24 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。これら報告があった中から分離株 5 株 A/large-billed crow/Hokkaido/4810Z002C/2023 (H5N1) 、 A/eastern buzzard/Hokkaido/0110P094T/2023 (H5N1) 、 A/northern pintail/Kagoshima/KU-1E/2023 (H5N1) 、 A/northern pintail/Kagoshima/KU-1T/2023 (H5N1) 、 A/Eurasian wigeon/Kagoshima/KU-2T/2023 (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、2022/23 シーズンに欧州において分離された株と類似していた。抗原性解析のため、同クレードのワクチン製造候補株である IDCDC-RG71A（A/Astrakhan/3212/2020）株に対するフェレット抗血清を用いて HI 試験を実施した。その結果、IDCDC-RG71A に対するフェレット抗血清は、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、内田裕子（動物衛生研究所）、小澤 真（鹿児島大学）、渡邉真治、長谷川秀樹］

7. 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 5 年度の対象疾患は COVID-19 と Mpox 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］

8. 入国時感染症ゲノムサーベイランス事業における SARS-CoV-2 分離ならびにウイルスゲノム解析

入国時感染症ゲノムサーベイランス事業にて、空港検疫で採取された SARS-CoV-2 を含む検体について、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、高山郁代、松山州徳、渡邉真治、長谷川秀樹］

9. 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 年度に受領した計 1196 検体(そのうち 539 検体については前年度年報で報告済み)全検体について 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]

10. 呼吸器感染症サーベイランス検体の解析方法の検討

日本では、インフルエンザ以外の呼吸器系ウイルスに対するサーベイランス体制が整備されていない。本研究では、急性呼吸器感染症(ARI)サーベイランスで得られた検体に対して、保管や輸送方法を検討するとともに、ウイルス分離やウイルス性状の詳細解析を実施する際の方法を検討した。今年度は、全国の 21 の医療機関を対象とし、あらかじめ検体採取に必要な資材を送付し、必要に応じてメディカルフリーザーを貸与した。2024 年 1 月～3 月の間に臨床現場にてインフルエンザウイルス、SARS-CoV-2、RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルスのいずれかが FilmArray もしくは Spotfire 陽性になった検体の残余検体を医療機関で保管し、研究終了時に輸送業者を通じて感染研に回収した。2023 年度内に受領した計 444 検体について、ウイルス分離や次世代シークエンス法によるゲノム解析を実施中である。[冨田有里子、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)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. 国内の SARS-CoV-2 ゲノムサーベイランス

国内では、2023 年 5 月に COVID-19 が感染症法上の 5 類感染症に移行した後も、都道府県ごとに週 100 件程度を目安に各自治体において臨床検体からの SARS-CoV-2 ゲノム解析を実施している。また、感染研では民間検査機関と契約し、全国をブロックに分けそれぞれの地域の人口に比例した数の臨床検体をランダムに抽出し、週 200 件を目安にウイルスゲノム解析を実施した。これらの解析結果は、感染研の COG-JP(COVID-19 Genomic Surveillance Network in Japan)システムに登録され集約し、毎週ホームページで系統別検出状況等を公表した。また、次世代シークエンス解析に用いる ARTIC-N プライマーセットが流行株に対して増幅不良が確認されたことから、プライマーセットの更新を行い、全国の自治体等に情報提供した。[高山郁代、冨田有里子、小林淳、望月理加、宮﨑かや、大倉日和、松山州徳、渡邉真治、長谷川秀樹]

13. 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、抗原性が市中流行株に近いウイルスの鶏卵分離を試み、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):5 株、B ビクトリア系統:3 株の分離に成功した。このうち A/Kanagawa/ZC2201/2022 (H3N2)を用いてリアソータント株 A/Kanagawa/ZC2201/2022 (NIID-H301)を作製した。[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. 2024/25 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

2024/25 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・作製および SPF 卵を用いての増殖を行なった。

A(H3N2):

A/Sichuan-Gaoxin/1144/2023 (CNIC-2302D)

A/Sichuan-Jianyang/35/2023 (CNIC-2303A)

A/Brisbane/837/2022 (IVR-246)

A/California/122/2022 (NYMC X-407)

A/California/122/2022 (SAN-022)

A/Kanagawa/ZC2201/2022 (NIID-H301)

A/Shanghai-Fengxian/1912/2023 (CNIC-2401B)

A/Shanghai-Fengxian/1912/2023 (CNIC-2401)

A/Shanghai-Fengxian/1912/2023 (CNIC-2401C)

A/Kanagawa/ZC2201/2022 (CNIC-2306)

A/Albania/290270/2022 (NYMC X-411A)

A/Albania/290270/2022

A(H3N2)株を延べ 26 株、当センターで増殖性および蛋白収量の検討を行った。ワクチン製造所で増殖性、蛋白収量等の検討を行うため、A(H3N2)株の 6 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、2024/25 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］

2. 令和 5 年度プレパンデミックワクチン備蓄のためのワクチン候補株の準備

第 77 回厚生科学審議会感染症部会（令和 5 年 5 月 26 日）において、世界的な鳥インフルエンザの流行が確認された H5 亜型 Clade2.3.4.4b のうち H5N8 のワクチン候補株である A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) (IDCDC-RG71A)が備蓄ワクチン株に決定した。当該株はカルタヘナ法に該当する遺伝子組換え生物であったため、カルタヘナ法上のナチュラルオカレンスに該当するものとして判断されるために必要な資料や意見書の作成を行った。ナチュラルオカレンスに該当するものとして判断された後、GMP 準拠環境下で増殖した IDCDC-RG71A および当センターで作製したフェレット感染血清をワクチン製造所に分与した。［鈴木康司、有田知子、白倉雅之、岸田典子、佐野芳、渡辺佳世、渡邉真治、浅沼秀樹、長谷川秀樹］

3. 2022 年に日本でキツネから分離された高病原性鳥インフルエンザウイルス（H5N1 亜型）を元株にしたワクチン候補株の作製

2022 年 3 月に日本でキツネから分離されたクレード 2.3.4.4b に属する H5N1 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルス A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022(H5N1)を元株にしたワクチン候補株の作製を行った。HA 遺伝子と NA 遺伝子は A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022(H5N1)由来、その他の遺伝子は PR8 株由来としたウイルス(NIID-002 株)をリバースジェネティクス法で作製した。NIID-002 株の HA 遺伝子については、HA の開裂部位を高病原性の配列から低病原性の配列に改変した。NIID-002 株について、遺伝子解析、作製したフェレット感染血清を用いた抗原性と免疫原性の確認、鶏卵での連続継代における遺伝子安定性の検討、トリプシン依存性試験、50%発育鶏卵感染価と 50%発育鶏卵致死感染価の測定、フェレットを用いた安全性試験を行なった。各種試験を終えた NIID-002 株は WHO-ERL における検討後、ワクチン候補株として承認、登録され、配布可能なワクチン候補株となった。［鈴木康司、有田知子、渡邉真治、浅沼秀樹、長谷川秀樹］

4.NIID-002 株のフェレットを用いた安全性確認試験

フェレットを用いて NIID-002 株の安全性試験を実施した。WHO の指針に従い、ABSL3 実験室内で元株の A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022(H5N1)と NIID-002 株をそれぞれ 6 頭のフェレットに経鼻接種した。それぞれの接種群で感染 3 日後に 3 頭の解剖を行い、臓器（鼻甲介、肺、気管、脾臓、腸管、脳、嗅球、血液）を採材してウイルス力価を測定した。元株接種群では全ての臓器からウイルスが検出され。一方、NIID-002 接種群では、鼻甲介と気管のみからウイルスが検出され、ウイルス力価は元株よりも低かった。それぞれの接種群で 3 頭は感染 14 日後まで臨床症状の観察と体重測定を行った。元株接種群では 3 頭全てで体重の減少、発熱、倦怠感が認められ、2 頭は呼吸器症状や神経症状も認められた。また、3 頭全てが感染 7 日後に死亡した。NIID-002 接種群では 1 頭に発熱と体重減少が見られたが、元株と比較する

と軽微であった。また、3 頭全てが 14 日間生存した。以上の結果から、元株のフェレットにおける病原性は高いことが示され、NIID-002 株の病原性は元株と比較すると低いことが示された。[有田知子、鈴木康司、白倉雅之、岸田典子、佐野芳、永田典代(感染病理部)、岩田奈緒子(感染病理部)、坂井祐介(感染病理部)、鈴木忠樹(感染病理部)、渡邉真治、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 月にリオデジャネイロで開催された 12th 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報告した。[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(H1N1)pdm09、A(H3N2)および 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(H1N1)pdm09、A(H3N2)および 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) に対する、NGS を使用したインフルエンザウイルスゲノムシークエンスの技術指導

モンゴル国 NCCD に対し、iSeq100 を用いたインフルエンザウイルスのゲノムシークエンス法、および解析手法についてオンラインによる指導を行った。[藤崎誠一郎]

6. 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(ジュネーブ)と 2 月(モントルー)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、浅沼秀樹、佐野芳、長谷川秀樹]

7. 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、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]

8. ベトナム南部での鳥インフルエンザに関する共同研究
ベトナム ホーチミン パスツール研究所と鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染状況を調査する共同研究を実施している。[高山郁代、白倉雅之]

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 2023」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情報共有を行い、学際的な議論を深めた。[浜本いつき]

10. WHO 必須体外診断検査モデルリスト改訂に向けた取り組み
WHO は全ての国の医療拠点及び検査室向けに推奨される必須体外診断検査モデルリストを公表している。WHO 本部の体外診断検査に係る戦略的専門家諮問委員会において、WHO 必須体外診断検査モデルリストの改訂第 5 版に向けて、体外診断用医薬品の選択及び使用に係る意見交換、助言を行った。また、パンデミック等の緊急時の対応に向けて、我が国においても関連する医薬品等を現行のリストに新たに追加する必要性を提言し、ワーキンググループにおいて WHO 本部の関連担当部署と意見交換を行い、草案作成に寄与した。[浜本いつき]

研修業務

1. 令和5年度国立保健医療科学院ウイルス研修における細胞培養、季節性インフルエンザウイルスの培養および赤血球凝集抑制試験の技術研修
令和 5 年 11 月 6 日–14 日に当該研修参加の地衛研職員を対象に、細胞培養、季節性インフルエンザウイルス培養及び赤血球凝集抑制試験の技術研修を行った。[岸田典子、中村一哉、佐藤彩、秋元未来、渡邉真治]

発 表 業 績 一 覧

I. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1. Sato M, Takashita E, Katayose M, Nemoto K, Sakai N, Fujisaki S, Hashimoto K, Hosoya M. Clinical and Virologic Impacts of Respiratory Viral Co-infections in Children With Influenza. Pediatr Infect Dis J. 2023 Aug 1;42(8):e268-e273.

2. Takashia E, Fujisaki S, Morita H, Nagata S, Miura H, Nagashima M, Watanabe S, Takeda M, Kawaoka Y, Hasegawa H. Assessment of the frequency of SARS-CoV-2 Omicron variant escape from RNA-dependent RNA polymerase inhibitors and 3C-like protease inhibitors. Antiviral Res. 2023 Aug;216:105671.

3. Takashita E, Fujisaki S, Morita H, Nagata S, Miura H, Matsuura Y, Yamamoto S, Chiba S, Inoue Y, Minami I, Yoshikawa S, Yamazaki S, Kishida N, Nakamura K, Shirakura M, Watanabe S, Hasegawa H. A community cluster of influenza A(H3N2) virus infection with reduced susceptibility to baloxavir due to a PA E199G substitution in Japan, February to March 2023. Euro Surveill. 2023 Sep;28(39):2300501.

4. Shimasaki N, Kuwahara T, Nishijima H, Nakamura K, Sato K, Murano K, Itamura S, Akahori Y, Takashita E, Kishida N, Arita T, Nakauchi M, Takeda M, Hasegawa H, Ryo A, Harada Y. Establishment of Reference Reagents for Single-Radial-Immunodiffusion Assay on the 2022/23 Seasonal Influenza Vaccine in Japan and Their Quality Validation. Jpn J Infect Dis. 2024 Mar 21;77(2):105-111.

5. 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. Jan 31; 97 (1): e0136622. 2023.

6. Nishiyama A, Adachi Y, Tonouchi K, Moriyama S, Sun L, Aoki M, Asanuma H, Shirakura M, Fukushima A, Yamamoto

T, Takahashi Y. Post-fusion influenza vaccine adjuvanted with SA-2 confers heterologous protection via Th1-polarized, non-neutralizing antibody responses. Vaccine. Jul 12; 41 (31): 4525-4533. 2023.

7. 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 May 19;26(5):106694. doi: 10.1016/j.isci.2023.106694.

8. Uraki R, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Sakai-Tagawa Y, Imai M, Koga M, Yamamoto S, Adachi E, Saito M, Tsutsumi T, Otani A, Fukushi S, Watanabe S, Suzuki T, Kikuchi T, Yotsuyanagi H, Maeda K, Kawaoka Y. Antiviral efficacy against and replicative fitness of an XBB.1.9.1 clinical isolate. iScience. 2023 Oct 4;26(11):108147. doi: 10.1016/j.isci.2023.108147.

9. Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhata K, Mizukami T, Matsumura T, Takahashi Y, Hamaguchi I. Systemically inoculated adjuvants boost lung innate immunity to enhance IgA production via type 1 IFN-producing cell-mediated mechanisms. Mucosal Immunology. 2023 Mar 18:S1933-0219(23)00018-1.

10. Nishiyama A, Adachi Y, Tonouchi K, Moriyama S, Sun L, Aoki M, Asanuma H, Shirakura M, Fukushima A, Yamamoto T. Post-fusion influenza vaccine adjuvanted with SA-2 confers heterologous protection via Th1-polarized, non-neutralizing antibody responses. Vaccine. 2023 Jul. 12;41(31):4525-4533.

11. Cousins K, Sano K, Lam B, Röltgen K, Bhavsar D, Singh G, McRae O, Jeong S, Aboelregal N, Ho HE, Boyd S, Krammer F, Cunningham-Rundles C. Detection of SARS-CoV-2 Antibodies in Immunoglobulin Products. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Aug;11(8):2534-2541.e2.

12. Bhavsar D, Singh G, Sano K, Gleason C, Srivastava K; PARIS Study Group; Carreno JM, Simon V, Krammer F. Mucosal antibody responses to SARS-CoV-2 booster vaccination and breakthrough infection. mBio. 2023 Dec 19;14(6):e0228023.

13. Sano K, Kimura M, Sataka A, Hasegawa H, Tani H, Suzuki T. Characterization of antibodies targeting severe fever with thrombocytopenia syndrome virus glycoprotein Gc. Arch Virol. 2024 Feb 3;169(3):40.

14. Shingai M, Iida S, Kawai N, Kawahara M, Sekiya T, Ohno M, Nomura N, Handabile C, Kawakita T, Omori R, Yamagishi J, Sano K, Ainai A, Suzuki T, Ohnishi K, Ito K, Kida H. Extraction of the CDRH3 sequence of the mouse antibody repertoire selected upon influenza virus infection by subtraction of the background antibody repertoire. J Virol. 2024 Mar 19;98(3):e0199523.

15. Iwase T, Ito K, Nishimura T, Miyakawa K, Ryo A, Kobayashi H, Mitsunaga M. Photoimmunotechnology as a powerful biological tool for molecular-based elimination of target cells and microbes, including bacteria, fungi and viruses. Nat Protoc. 2023 Nov;18(11):3390-3412.

16. Nishi M, Tateishi K, Sundararaj JS, Ino Y, Nakai Y, Hatayama Y, Yamaoka Y, Mihana Y, Miyakawa K, Kimura H, Kimura Y, Yamamoto T, Ryo A. Development of a contacting transwell co-culture system for the in vitro propagation of primary central nervous system lymphoma. Front Cell Dev Biol. 2023 Nov 27:11:1275519.

17. Kato H, Kurosawa T, Horikawa K, Kimura Y, Miyakawa K, Ryo A, Goto A. Humoral response against spike protein enhanced by fifth and sixth COVID-19 mRNA vaccine in the uninfected and infected subjects. Hum Vaccin Immunother. 2023 Dec 15;19(3):2278376.

18. Miyakawa K, Machida M, Kawasaki T, Kakizaki M, Kimura Y, Sugiyama M, Hasegawa H, Umezawa A, Akutsu H, Ryo A. Replication efficiency of SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.75, BA.5, and XBB.1 in human mini-gut organoids. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2024;17(6):1066-1068.

2. 和文発表

1. 高下恵美. ウイルス学的知見. インフルエンザ診療ガイド 2023-24、日本医事新報社、51-57, 2023.

2. 高下恵美. インフルエンザの流行とは？インフルエンザ[その他の呼吸器感染症]、24(3):5-6, 2023.

3. 高下恵美. 7th ISIRV-AVG Conference 参加報告. インフルエンザ[その他の呼吸器感染症]、24(3):60-61, 2023.

4. 高下恵美、藤崎誠一郎、森田博子、永田志保、三浦秀佳、岸田典子、中村一哉、白倉雅之、菅原裕美、佐藤彩、秋元未来、渡邉真治、長谷川秀樹、松浦侑輝、山本紗也、千葉翔子、井上ゆみ子、美並衣織、吉川采也加、山﨑聖子、全国地方衛生研究所. 奈良県におけるバロキサビル耐性変異インフルエンザウイルスの community cluster. 病原微生物検出情報、45:31-32, 2024.

5. 岸田典子、中村一哉、藤崎誠一郎、高下恵美、佐藤 彩、秋元未来、三浦秀佳、森田博子、永田志保、白倉雅之、菅原裕美、渡邉真治、長谷川秀樹、インフルエンザ株サーベイランスグループ. 2022/23 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、44:171-176, 2023.

6. 佐々木永太、浅沼秀樹、百瀬暖佳、前山順一、水上拓郎、永田典代、鈴木忠樹、長谷川秀樹、濱口 功、宮崎 隆、高橋宣聖 ゲノミクス技術を駆使した医薬品添加物からのアジュバント活性物質のスクリーニングとその安全性・有効性評価. 第 27 回日本ワクチン学会学術集会、静岡、2023 年 10 月

7. 渡邉真治. 山形系統の B 型インフルエンザウイルスはもう流行しないのでしょうか. インフルエンザ[その他の呼吸器感染症]、24: 182, 2023.

8. 渡邉真治. 最近の H5 亜型鳥インフルエンザウイルスの動向. インフルエンザ[その他の呼吸器感染症]、24: 239-248, 2023.

9. 渡邉真治. インフルエンザウイルスの季節外れの集団感染はなぜ起きるのですか. インフルエンザ[その他の呼吸器感染症]、25: 45, 2024

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1. Tomita Y. HAI-2, a physiological inhibitor of TMPRSS2 mediates SARS-CoV-2 replication. 16th Nidovirus Symposium, Switzerland, May, 2023

2. Kobayashi J, Matsuyama S, Shirakura M, Arita T, Suzuki Y, Asanuma H, Watanabe S, Hasegawa H, Nakamura K. The particle agglutination/particle agglutination-inhibition test for antigenic analysis of SARS-CoV-2.
16th Nidovirus Symposium, Switzerland, May, 2023

3. Matsuyama S. SARS-CoV-2 surveillance in the Post-COVID-19 situation. The 17th Korea-Japan-China Forum for Communicable Disease Control and Prevention. Seoul Korea, Dec 5. 2023

4. Sano K. Induction of mucosal antibody responses by SARS-CoV-2 mRNA vaccination in previously infected individuals. The Joint 24th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim of the U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) Acute Respiratory Infections Panel, Incheon, Korea, March 2024

2. 国内学会

1. 岸田典子、藤崎誠一郎、中村一哉、白倉雅之、高下恵美、秋元未来、佐藤彩、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、インフルエンザ株サーベイランスグループ. 2022/23 シーズンのインフルエンザ流行株の性状と2023/24 シーズンのワクチン株選定について. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台、2023 年 9 月

2. 高下恵美、藤崎誠一郎、岸田典子、白倉雅之、中村一哉、安倍隆、市川正孝、山崎雅彦、三田村敬子、渡邉真治、長谷川秀樹. 2022/23 インフルエンザシーズンにおける薬剤未投与例からのバロキサビル耐性変異ウイルスの検出. 第 55 回日本小児感染症学会学術集会、名古屋、2023 年 11 月

3. 宮﨑かや、志和(須藤)希、岩田(吉河)奈織子、坂井祐介、鈴木忠樹、長谷川秀樹、永田典代. マウス継代 SARS-CoV-2 を利用した Long COVID ラットモデルへの応用の試み. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会、宮城、2023 年 9 月

4. 中村一哉、中内美名、千田修平、藤本貴男、信澤枝里、長谷川秀樹、高橋仁. 細胞培養季節性インフルエンザワクチン製造株の作製と特性評価. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台、2023 年 9 月

5. 中内美名、井野洋子、高橋仁、信澤枝里、宮川敬、木村弥生、梁明秀、長谷川秀樹. Proximity-dependent biotin identification 法を用いた A 型インフルエンザウイルス NS1 タンパク質と相互作用する宿主因子の同定とウイルス複製における機能解析. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会、仙台、2023 年 9 月

6. 中内美名、高橋仁、信澤枝里、中村一哉、浜本いつき、長谷川秀樹. 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. 第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会学術集会、静岡、2023 年 10 月

7. 浜本いつき、高橋仁、千田修平、藤本貴男、原田勇一、中内美名、中村一哉、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 抗原量測定法の検討、静岡、2023 年 10 月

8. 藤本友香、梁明秀、宮川敬、浅見知市郎、林由里子、亀子光明、小河原はつ江、木村博一. 新型コロナウイルスワクチン接種による発熱の有無が中和抗体価に及ぼす影響、第 73 回日本医学検査学会、群馬、2023 年 5 月

9. 井野洋子、西真由子、山岡悠太郎、宮川敬、梁明秀、木村弥生. Phos-tag 技術を用いた新型コロナウイルスヌクレオカプシドタンパク質の機能的リン酸化部位の同定、日本プロテオーム学会 2023 年大会、新潟、2023 年 7 月

10 .宮川敬, 阿久津英憲, 長谷川秀樹, 梁明秀: 腸管オルガノイドを用いた SARS-CoV-2 性状解析、第 70 回日本ウイルス学会学術集会、宮城、2023 年 9 月

11. 光永眞人、西村尚、伊藤公博、宮川敬、梁明秀、小林久隆、岩瀬忠行. 免疫療法を応用した標的選択的な病原体除去法 photoimmuno-antimictobial strategy の開発、第 33 回日本光線力学学会学術講演会、東京、2023 年 11 月

12. Kaori Sano, Hideki Asanuma, Kei Miyakawa, Hideki Hasegawa. Low induction efficiency of 11. anti-SARS-CoV-2 spike IgA antibodies at the upper respiratory tract by intranasal immunization. 第 52 回日本免疫学会学術集会、千葉、2024 年 1 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感染症対策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等に由来する薬剤耐性に関する調査研究を行う。第六室は、併任している所内関係部職員により構成されており、研究および成果の詳細は昆虫医科学部・寄生動物部の報告書に記載する。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。

2023 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）の収集を実施した。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・八室が中心となり 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、バンコマイシン耐性腸球菌、血液分離カンジダ属菌）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菌株の受け入れを開始した。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 16,000 検体の解析を実施した。薬剤耐性菌バンクでは、サーベイランスで収集された菌株や学会からの寄託株等約 9,000 株を収納した。また、19 件の薬剤耐性菌パネルの分与依頼を受け分与を行った。行政検査業務として保健所、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の薬剤耐性菌試験解析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品質管理試験、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 年度発出した薬剤耐性（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、2023 年 4 月 1 日付で于連升、北村徳一、黒須一見（実地疫学研究センター併任）、佐藤優花里が主任研究官に、沓野祥子、小出将太が研究員に、7 月 1 日付で上村望（昆虫医科学部併任）が研究員に着任した。

業　績

調査・研究

Ⅰ．薬剤耐性菌に関する研究

1. 薬剤耐性菌に関する菌株・検体等の解析依頼および共同研究の概要

医療機関や地方衛生研究所等から解析依頼もしくは共同研究として、*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]

6 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* 11 株、*K. pneumoniae* 11 株、*Pandoraea sputorum* 3 株、*Acinetobacter soli* 2 株)。NGS を用いて保有薬剤耐性遺伝子の検索、タイピングを実施した。これらの薬剤耐性菌は、薬剤耐性菌バンク棟へ収容した。[鹿山鎭男、于連升、林航、内野清香、森谷晃、奥田幹久、菅原庸、菅井基行]

17 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* 184 株、腸球菌 244 株、*S. epidermidis* 84 株、*S. coagulans* 18 株、*S. pseudintermedius* 5 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

感染症法の CRE 感染症届出基準見直しのため、届出由来株の解析を行った。イミペネムとセフメタゾール耐性に基づく基準(IP 基準)のみを満たしていた株はすべてカルバペネマーゼ遺伝子陰性、多剤耐性率 1.2%であったのに対し、メロペネム耐性に基づく基準(MP 基準)を満たす株は 67.8%がカルバペネマーゼ遺伝子陽性、多剤耐性率 65.8%であった。IP 基準のみを満たす株が分離された症例の死亡率は、MP 基準を満たす株の症例よりも低く(1.8% v.s. 6.9%)、届出基準は MP 基準単独とするのが妥当であると考えられた。

また、届出症例分離株約 3,000 株について新規抗菌薬を含む薬剤感受性を測定し、自動検査機器の機種間差等の特性を明らかにするとともに全ゲノム解析を実施し、臨床症例からの報告が過去にない新型のカルバペネマーゼ産生菌や、カルバペネマーゼ FRI-9 をコードする遺伝子のコピー数が多重化により抗菌薬暴露の有無にともなって変化し、カルバペネムの薬剤感受性も変化する機序を明らかにした。

さらに、CRE 届出症例を対象とした CRE 感染症治療抗菌薬と予後の相関解析を実施するため、全国の医療機関に対して症例情報の提供依頼を行った。[松井真理、稲嶺由羽、甲斐久美子、村松茂、鈴木里和、(以下、実地疫学研究センター)藤井英里、佐々木優]

3. 染色体性 AmpC β-ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌におけるセフェピム薬剤感受性

メロペネム感性かつカルバペネマーゼ非産生の染色体性 AmpC β-ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌 721 株(*Klebsiella aerogenes* 431 株, *Enterobacter cloacae* complex 255 株, *Citrobacter* spp. 35 株)を対象に、セフェピムの薬剤感受性を複数の自動感受性測定装置で測定し装置特性を検討した。CLSI M100-Ed33 基準で感性と判定される株の割合は 93～99%と測定装置による差を認めた。Etest 測定の MIC(最小発育阻止濃度)を基準に各装置の MIC を比較すると、特定の菌種や耐性機構に関わらず、Etest MIC 0.5～8μg/mL の株では測定装置によって MIC が高めもしくは低めに判定される傾向を認め、セフェピム薬剤感受性の解釈は各装置の特性に留意する必要があると考えられた。[松井真理、稲嶺由羽、甲斐久美子、村松茂、鈴木里和]

4. 国内医療機関で分離された *Acinetobacter baumannii* international clone II の比較解析

Acinetobacter baumannii international clone II 系統株は、カルバペネム耐性アシネトバクター属として世界的に最も多く報告されるクローンである。全ゲノムの SNPs 数を用いたタイピング基準を検討するため、主要な Sequence Type である *A. baumannii* ST208 の国内分離株(独立した 2 つの院内感染事例株及びこれらと疫学関連の無い株、計 56 株)を対象に、疫学関連の有無と全ゲノムの SNPs 数を比較した。解析対象株や用いるレファレンスゲノムによって SNPs 数は変化するが、本検討条件下では、疫学関連のある株間の SNPs 数は 0～28、疫学関連の無い株間の SNPs 数は 48～122 となった。疫学関連の無い株間では SNPs 数が多く、タイピング解釈の目安値を得ることができた。[松井真理、稲嶺由羽、鈴木里和]

5. 国内の臨床分離検体より分離された *Enterobacter cloacae* complex(ECC)の分子疫学解析

2017 年～2018 年に国内 25 府県から分離された ECC 382 株を対象に分子疫学解析を実施した。全ゲノム配列比較によって同定された菌種それぞれのカルバペネマーゼ遺伝子保有率および薬剤感受性を比較した。*Enterobacter hormaechei* は ECC に含まれる他菌種に比べカルバペネマーゼ遺伝子保有率が高く、多剤に対して薬剤耐性傾向にあり、ECC の他菌種とは異なる特徴を持つことを示した。研究成果は日本臨床微生物学会にて発表した。[稲嶺由羽、松井真理、鈴木里和、甲斐久美子、村松茂]

6. 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]

7. 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]

8. 食品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、市販魚介類から分離された *mcr-10* 保有 *Enterobacter spp.* 1 株を全ゲノム解読に供し解析を行った。その結果、これまでに日本での報告がない食品由来 *mcr-10* 保有 *E. xiangfangensis* が初めて確認された。 [于連升、鹿山鎭男、菅原庸、菅井基行]

9. 臨床検体、健常人、市中下水から分離される薬剤耐性菌の解析

埼玉県立大学から依頼を受け、328 株の 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、鹿山鎭男、菅原庸、久恒順三、森谷晃、内野清香、菅井基行]

10. 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、2012 年度から 2020 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 750 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 CTX-M-2 ESBL 産生株や *mcr-9.1* 遺伝子保有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、鹿山鎭男、奥田幹久、森谷晃、内野清香、菅井基行]

11. グラム陽性薬剤耐性菌の研究

国内の医療機関や研究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。血液培養で分離された黄色ブドウ球菌サーベイ、ならびに、皮膚科領域における黄色ブドウ球菌サーベイで収集された株を継続して解析した。

伴侶動物由来 *S. aureus* の薬剤耐性トレンド解析を継続して実施した。伴侶動物由来 *S. coagulans* や Enterococci の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。伴侶動物由来 *S. aureus* の消毒剤耐性やホスホマイシン耐性遺伝子変異に関する解析を実施した。

黄色ブドウ球菌の superbiofilm について、脱アセチル化体の PIA の性状解析及びマウス感染モデルを用いた病原性解析を実施した。また、表層タンパク質 SasL 陽性 CA-MRSA/J 株について、生物発光、または、蛍光菌をマウスに感染させて生体イメージングによる病原性解析を実施した。

バンコマイシン(VCM)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。国内で vanA を保有するが、VCM 感性を示すステルス株 VRE (*E. faecium*)が分離され、VCM 感性株から耐性株(表現型復帰株)も分離された。ゲノム配列と発現解析による耐性復帰するメカニズムを明らかにした。

リネゾリド耐性腸球菌(LRE)について、国内の医療機関でリネゾリド投与後に長期間 LRE が検出された症例が発生し、検出された株について精査した。

これまでにヒト由来 β-ラクタム耐性 *Corynebacterium striatum* のゲノム比較解析から D,D-transpeptidase 活性を有する新規 *pbp* 様遺伝子について継続して解析した。また、伴侶動物由来 *Corynebacterium* 属菌の β-ラクタム薬耐性について調査した。 [久恒順三、岩尾泰久、沓野祥子、黒木香澄、瀬川孝耶、菅井基行]

12. 黄色ブドウ球菌における外来性因子を排除する遺伝子の探索

本センターが中心となって実施したサーベイランスにより、アトピー性皮膚炎から単離された黄色ブドウ球菌は、プラスミドや薬剤耐性遺伝子などの外来因子をほとんど持たないことが明らかとなっている。ゲノム比較解析により、アトピー性皮膚炎由来の黄色ブドウ球菌における外来因子を排除する候補遺伝子を同定した。候補遺伝子を実験室株にクローニングし、ファージの感染効率を調べたところ、複数種類のファージ感染を抑制した。さらにプラスミドの形質転換効率においても有意に減少することが明らかとなり、アトピー性皮膚炎の黄色ブドウ球菌は、様々な外来性因子を排除するための防御システムを備えていることが明らかとなった。[近藤恒平、中野哲志、菅原庸、久恒順三、菅井基行、(以下、治療薬・ワクチン開発研究センター)アア ハエルマン アザム、小島新二郎、千原康太郎、氣駕恒太郎]

13. 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）ならびに Vietnam Military Medical University（VMMU）と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。VMMUを介してベトナム医療機関からカンジダ属菌を収集し、菌種同定および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。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。NDH では真菌検査技術に関する研修会も実施した。[名木稔、（以下、真菌部）宮澤拳、宮﨑義継]

14. 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た。2024 年 3 月時点で、5 医療機関より提供された 108 株について、MLST 解析と SNP 解析を実施したところ、全て 38SNPs 以内の違いであり、地域での広がりが確認された。[黒須一見、松井真理、鈴木里和、瀬川孝耶、黒木香澄、久恒順三、山岸拓也、菅井基行]

15. ヒトおよび環境から分離された薬剤耐性菌の解析

長崎県の医療施設で収集した妊婦直腸スワブ、北海道、徳島県、岡山県、広島県で採取した市中下水および河川水、岐阜県で採取したと畜場/食鳥処理場の排水から、薬剤耐性菌 1,246 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、林航、菅原庸、久恒順三、黒木香澄、森谷晃、内野清香、菅井基行]

16. 本邦小児から検出される肺炎球菌に関する研究

全国小児肺炎球菌感染症サーベイランス（ニューモキャッチサーベイランス）では、全国の 15 歳以下の児から分離された肺炎球菌の収集を行っている。本研究では 2020 年から 2023 年の間に侵襲性、非侵襲性肺炎球菌感染症から収集された計 151 株の全ゲノム解析、患者情報解析を行った。現在論文投稿にむけて準備中である。 [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）、菅井基行]

17. 結合型肺炎球菌ワクチンの定期接種化前後に流行した莢膜型 19A 株の分子疫学解析

7 価結合型肺炎球菌の定期接種化前後より、世界的に莢膜型 19A による肺炎球菌感染症が流行した。諸外国では 19A-ST320 が流行したが、本邦では 19A-ST2331 という本邦独自のクローンが流行した。このクローンの起源を明らかにすべく、第一三共株式会社より譲渡いただいた肺炎球菌菌株コレクションから同クローン株を選定し、2004 年以降の株について全ゲノム解析を用いた解析を行った。現在この結果を論文投稿に向けて準備中である。 [中野哲志、小出将太、安齋栄子、菅井基行]

18. 薬剤耐性緑膿菌のサーベイランス評価

感染症発生動向調査で 5 類定点把握対象疾患となっている薬剤耐性緑膿菌のサーベイランス評価として、定点医療機関を対象に過去 5 年間の薬剤耐性緑膿菌の検出状況と届出状況を調べる質問紙調査を実施した。定点あたり報告数は、概ね経年変化を捉えられていたが、薬剤耐性基準の誤解などから届出されていなかった症例や反対にご報告されている症例が一定数あることが確認された。インタビュー結果と併せて論文化していく予定である。[大竹正悟、中下愛実（以上、実地疫学研究センター）、黒須一見、山岸拓也]

Ⅱ. 院内感染に関する研究

1. 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

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。沖縄県では 2023 年 2 月に県内 758 施設に配布し、540285 施設（37.6%）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、オンライン研修により効果がみられたのは口腔ケア時のマスク着用、BCP 作成と運用であった。[小林祐介、原國政直（以上、実地疫学研究センター）、黒須一見、山岸拓也]

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（バイオアッセイ）法はばらつきが大きく、頑健性が問題となる。バイオアッセイ法での力価測定必要かつ臨床的需要の高い複合医薬品であるゲンタマイシン硫酸塩（GM）について LC-MS/MS 法により標準品に含まれる各成分量を算出し、これとバイオアッセイ法で求めた各成分の力価から、標準品としての力価に換算する方法を開発した。本定量系を用いて、異なる 3 ロットの標準品の力価を定量したところ、算出された

力価は、バイオアッセイ法に基づく制定力価とほぼ一致し、本手法の頑健性が証明され、バイオアッセイ法による力価制定を補完しうる有効な手法となりうると考えられた。（同志社女子大学、公益財団法人微生物化学研究会、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団との共同研究）[鈴木里和、松井真理、加藤はる、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 2016 年から 2021 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 MRSA 感染症または MSSA 感染症の入院患者 496 例および MRSA 感染症または MRSA 保菌の入院患者 1178 例のデータを用いて（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 保菌の院内死亡率、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。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、血液透析または血液濾過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。以上の成果をまとめ、Antimicrobial Resistance and infection Control 誌に論文を発表した。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研究の経時的検討を試みた。2018 年に経口抗菌薬において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診療所で病院の 3 倍以上であることが、二つの抗菌薬に共に耐性の血液由来の大腸菌の割合が診療所で病院より 5.6%高いことに寄与している可能性を示唆していた。この結果を論文にまとめ、Journal of Antimicrobial Chemotherapy 誌に発表し、2024 年 3 月に Wellcome conference において発表を行った。経時的な検討の為に、診療所の感受性データとして 2023 年開始の JANIS 診療所部門の使用を試みたが、参加施設数が非常に少なく、必要な感受性データの収集が困難であった。[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嫌気性菌に関する研究

血流感染症を起こした嫌気性菌のうち、*Bacteroides* 属、*Clostridium* 属、*Fusobacterium* 属及び *Prevotella* 属の 2011 年から 2020 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。*Bacteroides fragilis*、*Clostridium perfringens* と *Fusobacterium nucleatum* による血流感染症の発症率は経時的に上昇を認めた。薬剤感受性検査では前期(2011 年から 2015 年)と後期(2016 年から 2020 年)を比較すると、*B. thetaiotaomicron* の clindamycin 耐性と *B. ovatus* の ampicilin 耐性が前期と比較し上昇を認めた。以上の結果を論文にまとめ Open Forum Infectious Diseases 誌に発表し、Editors' Choice paper に選出された。[梶原俊毅、矢原耕史、北村徳一、平林亜希、保阪由美子、菅井基行]

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た。収集サンプルについてメタゲノム解析を行った。口腔と便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い、便ではサンプル内相対量が有意に変動した 3 綱を検出し、薬剤耐性遺伝子総量が抗菌薬投与有り群で有意に増加していることを明らかにした。また、同一対象者から抗菌薬投与前と投与中または投与後に採取した便サンプルの比較では、微生物叢の多様性は抗菌薬投与により減少しておらず、日常の臨床治療における抗菌薬投与が腸内微生物叢に与える影響はこれまで考えられてきたよりも小さいことが示唆された。さらに、メタゲノム解析結果と ESBL 培地を用いた分離結果に基き、メタゲノムデータにおける耐性遺伝子の検出限界は、耐性遺伝子を含むコンティグのカバレッジが 2 であることを示した。以上の結果を論文にまとめ Microbial Genomics 誌に発表した。[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. JANIS の海外展開（ASIARS-Net）

WHOCC で連携するメルボルン大学主催の AMR 関連国際シンポジウムで、ASIARS-Net の紹介とメルボルン大学連携国での trial 導入交渉を行った。インドネシアやマレーシアとも学会関係者との面談や MOH とのオンライン会議で trial 参加を協議した。

タイの Mahidol 大学での trial は追加 3 病院の ASIARS-Net 解析結果を共有した。

ベトナムでは、住友ファーマ主導の AMR 研究でのデータを臨床活用するため online ASIARS-Net training course を開催した。103 軍病院との連携でも ASIARS-Net training course を開催し今後軍病院ネットワークで trial 展開予定。民間検査会社とも ASIARS-Net trial に関し MOA を締結。

他の WHOCC とも、韓国 KDCA 主催国際 AMR シンポジウムでの ASIARS-Net 紹介や WHOCC AMR Network Webinar 参加を通じて交流している。[矢原耕史、保阪由美子、Le Nhat Minh、菅井基行]

6. JANIS データを活用したその他の研究

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 2022－2023 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 開発を行った。実際の VRE アウトブレイクを、SaTScan に実装され従来汎用されていた Space-time permutation という統計アルゴリズムは18.8%しか探知できなかったが、WHONETの為に開発された Space-time uniform は 100%探知出来ており、有用性が示された。[保阪由美子、平林亜希、矢原耕史、菅井基行]

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 75 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 を送付した。 [松井真理、村松茂、甲斐久美子、稲嶺由羽、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検査結果を毎週確認し、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実施した。2021 年検体採取分 1,441 株の試験結果集計を、病原微生物検出情報 2023 年 8 月号（IASR Vol.44, No.8）で公開した。2022 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 0%もしくは一定時期以降の報告がない自治体に検査実施状況等を問い合わせたのち、1,426 株の報告データを集計した。[松井真理、鈴木里和]

2. 薬剤耐性菌感染症リスク評価の試み

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。2023 年 4 月 1 日～2023 年 5 月 16 日までは毎週実施した（期間内 3 回開催）。また、2023 年 5 月 17 日以降は、FETP と実地疫学センターで毎週会議を行い、その結果、合同のリスク評価が必要と判断された事例について、月 1 回の薬剤耐性研究センターと感染症疫学センターとのテレビ電話会議にて合同のリスク評価を行う体制とした。リスク評価後の結果延べ 113 事例について、自治体に問い合わせを行い、更なる対応を協議した。113 事例のうち、CRE 感染症は 58 事例（51%）、VRE 感染症は 43 事例（39%）、MDRA 感染症は 9 事例（8%）、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症は 2 事例（いずれもその後取り下げ）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）高橋琢理、有馬雄三、（以下、実地疫学研究センター）島田智恵、中下愛実、（以下、実地疫学専門家養成コースFETP）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、椎木創一、高橋佑紀、津田侑子、折目郁乃、村井晋平、塩本高之、清水唯、佐々木優、北岡政美、永田瑞絵、宇野智行、大野智裕、後藤滉平、金﨑美奈子、小野貴志、中村夏子、高橋あずさ]

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）

1. JARBS-GNR

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、Nature Communications 誌に発表した。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。[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、北村徳一、瀧世志江、石塚貴久、安齋栄子、藤村詠美、大木留美、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、菅井基行]

2. JARBS-GNR・VRE 2.0

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、JARBS 第 2 期（JARBS-GNR・VRE 2.0）の菌株収集を開始し、ホームページ（https://jarbs.net/）を開設した。全 124 参加施設のうち、89 施設から菌株を受領し、GNR は 1530 株を、VRE は 101 株を収集した。収集した菌株は NGS 解析を行い、主要耐性遺伝子の検出結果および菌株の型別結果を定期的にフィードバックレポートにまとめ、菌株を提供頂いた医療機関に送付した。[矢原耕史、矢野大和、北村徳一、平林亜希、梶原俊毅、保阪由美子、川上小夜子、若井智世、青木貞男、瀧世志江、安齋栄子、藤村詠美、奥田マキ、大木留美、久恒順三、沓野祥子、瀬川孝耶、菅原庸、坂本典子、Elahi Shaheem、左卉、荒井千夏、中野哲志、近藤恒平、菅井基行]

3. JARBS-SA

「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、論文を作成して投稿した。[久恒順三、沓野祥子、岩尾泰久、黒木香澄、瀬川孝耶、鹿山鎭男、矢原耕史、梶原俊毅、北村徳一、川上小夜子、若井智世、青木貞男、瀧世志江、石塚貴久、安齋栄子、于連升、森谷晃、奥田幹久、内野清香、坂本典子、Elahi Shaheem、左卉、荒井千夏、中野哲志、近藤恒平、菅井基行]

4. JARBS-SA-Skin

「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。[久恒順三、沓野祥子、岩尾泰久、黒木香澄、瀬川孝耶、青木貞男、瀧世志江、安齋栄子、于連升、森谷晃、奥田幹久、内野清香、坂本典子、Elahi Shaheem、左卉、荒井千夏、中野哲志、近藤恒平、菅井基行]

5. JARBS-Candida

「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 113 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。薬剤感受性試験結果の JANIS データとの比較から、医療機関実施検査の結果と、JARBS-Candida の結果に大きな乖離が認められた。現在、結果乖離の原因解明を行っている。[名木稔、矢原耕史、安齋栄子、白井玲（真菌部）、大中道麻紀子（真菌部）、佐藤貴美（真菌部）、菅井基行]

6. JARBS-KP

全国の国立病院機構約 30 施設より無菌検体由来 *K. pneumoniae* の収集を 2023 年 11 月より開始した。分離された菌株のゲノムデータに加えて、患者情報(基礎疾患、予後)や臨床情報(治療効果、検査値)も収集を行っている。得られた菌株は全て薬剤感受性試験およびショートリード NGS 解析を実施予定である。[林航、鹿山鎭男、中野哲志、保阪由美子、小出将太、于連升、奥田幹久、内野清香、森谷晃、菅井基行]

7. JARBS-GBS

昨年度に引き続き、妊婦 GBS ワクチンの導入を見据えた小児、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、薬剤感受性、菌株全ゲノム情報、患者情報を統合したサーベイランス研究を実施した。妊婦保菌 GBS サーベイランス研究では、昨年の長崎県でのサーベイランスに引き続き愛媛県、広島県、愛知県、岐阜県、宮城県、岩手県、青森県においてサンプリングを開始した。また長崎県のサンプルで行った妊婦 GBS スクリーニング検査方法に関する検討結果が、Journal of Medical Microbiology に掲載された。小児については 15 歳以下、無菌検体から GBS が分離された症例を対象に菌株および患者情報の収集を行っている。現時点で全国 145 施設の施設登録および、135 症例が登録されている。提供された GBS 株は莢膜型を決定し各施設に結果を返却するとともに、順次全ゲノム解析を行っ

ている。成人（高齢者）については、全国の国立病院機構ネットワークを通じて、全年齢を対象に無菌検体あるいは尿から GBS が分離された患者を対象に症例登録を行っている。現時点で 22 施設、319 名の患者登録がある。これらについて今後、順次菌株解析、患者情報解析を行っていく予定である。[中野哲志、保阪由美子、小出将太、大竹正悟（実地疫学研究センター）、鹿山鎮男、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]

8. JARBS-PW-ESBL

産婦人科学会と連携した妊婦保有 *E. coli* を収集する全国サーベイランスを実施し、愛媛県、広島県、愛知県、岐阜県、宮城県、岩手県、青森県においてサンプリングするための準備を行っている。分離された菌株の薬剤感受性試験およびショートリード NGS 解析を実施予定である。[于連升、鹿山鎮男、中野哲志、保阪由美子、小出将太、大竹正悟（実地疫学研究センター）、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]

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 600 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分与実績は 19 件である。[菅原庸、荒井千夏、北村徳一、菅井基行]

ワンヘルスサーベイランス関連でヒト由来株 224 株、環境由来株 5,186 株を保存した。[于連升、鹿山鎮男、菅原庸、久恒順三、黒木香澄、森谷晃、内野清香、菅井基行]

Ⅳ. 肺炎桿菌と溶血性レンサ球菌の薬剤耐性、病原性、及び関連患者予後因子に関する全国サーベイランス

全国の国立病院機構約 30 施設より無菌検体由来 *K. pneumoniae* および無菌検体・尿由来 *Streptococcus agalactiae* の収集を 2023 年 11 月より開始した。また、分離された菌株のゲノムデータに加えて、患者情報(基礎疾患、予後)や臨床情報(治療効果、検査値)も収集を行っている。得られた菌株は全て薬剤感受性試験およびショートリード NGS 解析を実施予定である。[中野哲志、保阪由美子、林航、小出将太、鹿山鎮男、于連升、奥田幹久、内野清香、森谷晃、菅井基行]

Ⅴ. アジア諸国と協調して展開する Advanced One Health Tricycle Project（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 2022 年血液由来大腸菌を 108 株収集し、妊婦直腸スワブから 403 株を分離した。また、食鳥盲腸由来大腸菌 142 株の DNA サンプルを収集し、環境由来の検体として北海道、埼玉県、徳島県、岡山県、広島県の下水と河川水、岐阜県のと畜場/食鳥処理場の排水を継続して収集し、2024 年 3 月までに大腸菌を 4,134 株分離した。また、国際比較のためにベトナムの Cho Ray Hospital で血液から分離された大腸菌 166 株を輸入した。すべての菌株は MALDI-TOF MS による菌種同定を実施した。うち 961 株のショートリード NGS 解析、321 株の薬剤感受性試験を行った。さらに、2023 年度にマレーシアの Institute for Medical Research Ministry of Health Malaysia およびインドネシアの Universitas Airlangga, University of Mataram でも三輪車サーベイランスの試行を開始した。マレーシアからは血液由来 60 株、直腸スワブ由来 14 株、食鳥盲腸由来 422 株、水環境由来 91 株の大腸菌を輸入した。また、インドネシアからは血液由来 111 株、直腸スワブ由来 105 株の大腸菌を輸入した。[于連升、Hazim Khalifa（協力研究員）、林航、鹿山鎮男、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）: ストレプトマイシン硫酸塩標準品、クロラムフェニコールコハク酸エステル標準品、ピラルビシン標準品、イセパマイシン硫酸塩標準品、ブレオマイシン A2 塩酸塩標準品

（2）サブロット更新（1品目）: ゲンタマイシン硫酸塩標準品

[松井真理、加藤はる、吉村由美子、西郷明子、稲嶺由羽、近田俊文、鈴木里和、菅井基行]

2. 後発医薬品品質確保対策事業関連

2023 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、アモキシシリンカプセル 3 ロット、注射用セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム 2 ロット（4 成分）、注射用メロペネム 5 ロット、注射用セフタジジム 6 ロット、ミノサイクリン塩酸塩錠4ロット（以上、試験担当真菌部）、注射用テイコプラニン5ロットについて試験・判定を実施した。

また、2022 年度同事業において国立感染症研究所の試験で不適と判定された製剤について、製造販売業者からの資料に基づき、力価試験法に関する検討を実施した。[松井真理、加藤はる、吉村由美子、西郷明子、稲嶺由羽、近田

俊文、鈴木里和]

3. 日本薬局方抗生物質標準品製造交付業務移管準備

日本薬局方抗生物質標準品のうち、6 品目（セフポドキシムプロキセチル、セフカペンピボキシル塩酸塩、セフタジジム、セフォペラゾン、セフォゾプラン塩酸塩、セフジトレンピボキシル）について、第十八改正日本薬局方第二追補にて、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するため、品質管理試験に関する情報共有および移管手順の調整を行った。[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

1. WHOCC メンバーのオーストラリア・メルボルン大学に招かれ The Partnerships to combat Antimicrobial Resistance across the Asia-Pacific symposium（2023 年 8 月 14 日オーストラリア・メルボルン）に参加し、「Data driven initiative to address AMR through ASIARS-Net」について発表した。[菅井基行]

2. WPRO 主催でマレーシアの主要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（2023 年 9 月 4～6 日現地開催）に講師として参加した。[山岸拓也、中下愛実（実地疫学研究センター）]

3. WPRO 主催 WHO Regional AMR surveillance meeting（2023 年 9 月 19 日フィリピン・マニラ）に参加し、「Japan's surveillance system-JANIS and ASIARS-Net」について発表した。[菅井基行]

4. WPRO とモンゴル保健省からの依頼を受け、2024 年 3 月にモンゴル Sukhbaatar 州立病院における MRSA アウトブレイク対応支援を WHO、モンゴル保健省と共同で行った。[山岸拓也]

Ⅱ. その他

1. 英国 DHSC Fleming Fund との ASIARS-Net や WHONET との提携を活用した海外協力の展開について online meeting を行った（2023 年 4 月 21 日）。[菅井基行、矢原耕史、保阪由美子]

2. 第 20 回日台感染症シンポジウム（2023 年 8 月 31 日台湾）にて、「National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) 2023-2027 –strengthening points and newly implemented actions-」について発表した。[菅井基行]

3. International Online Seminar on Genomics and Molecular Epidemiology of Antimicrobial Resistance in ASEAN and Pacific Rim（2023 年 9 月 8 日オンライン開催）にて、「National Genomic Surveillance of Antimicrobial Resistant Enterobacterales in Japan」について発表した。[菅井基行]

4. サウジアラビア大使館よりの依頼で、サウジアラビア保健省との薬剤耐性菌感染症会議（2023 年 11 月 15 日オンライン開催）にて、「Activities in AMR Research Center」について発表した。[菅井基行]

5. 台湾 CDC との薬剤耐性菌サーベイランスと対応に関する情報交換

2024 年 2 月 20 日～22 日に、台湾 CDC より 6 名の専門家が来日し、国立感染症研究所（飯田橋事務所、戸山庁舎、ハンセン庁舎）および国立国際医療研究センターにおいて会議を行った。国立感染症研究所より 12 名、国立国際医療研究センターより 4 名、厚生労働省より 6 名が参加し、薬剤耐性菌や医療関連感染に関するサーベイランスや病原体検査体制、アウトブレイク対応、政策ポリシー等について意見交換を行った。[脇田隆宇、俣野哲朗、松岡隆介、菅井基行、矢原耕史、鹿山鎮男、菅原庸、保阪由美子、黒須一見、山岸拓也、（以下、実地疫学研究センター）島田智恵、中下愛実、藤井英里、（以下、実地疫学専門家養成コース FETP）椎井創一、塩本高之]

6. 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（2024 年 2 月 28 日浜松町コンベンションホールにて開催）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、鹿山鎮男、于連升、Hazim Khalifa（協力研究員）、林航、黒須一見、山岸拓也、中下愛実（実地疫学研究センター）、菅井基行]

2) ベトナムの Cho Ray Hospital における 2021 年、2022 年血液培養から分離された大腸菌 166 株を 2023 年 12 月に輸入し分析を実施した。[于連升、鹿山鎮男、林航、Le Nhat Minh、菅井基行]

3) 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インドネシア、フィリピンとオンライン会議を行った。[林航、于連升、鹿山鎭男]

4) 三輪車サーベイランスのための協議と準備にあたり、インドネシアおよびマレーシアからサンプル収集が開始された。[林航、Hazim Khalifa（協力研究員）、于連升、鹿山鎭男、菅井基行]

5) International Scientific Conference at VMMMU（ベトナム軍病院ネットワーク 75 周年記念式典）に招かれ、「Asia-Pacific One Health Initiative to combat antimicrobial resistance」について記念講演を行った。

研修業務

Ⅰ. 薬剤耐性菌に関する研修

1. 薬剤耐性菌の検査に関する研修、基本コース

地方衛生研究所等の薬剤耐性菌検査担当者を対象に、院内感染の原因となる薬剤耐性菌の基本知識及びその検査技術の取得を目的とした技術研修（講義及び実習）を 2023 年 9 月 26 日～28 日に村山庁舎で実施し、修了者に参加証明書を発行した。講義は Zoom ウェビナーで配信し、自施設からの聴講も可能とした。修了者は 30 施設 30 名、聴講 40 施設 62 名、合計 56 施設 92 名の参加があった。[松井真理、鈴木里和、甲斐久美子、村松茂、稲嶺由羽]

2. 薬剤耐性菌の検査に関する研修、アップデートコース

地方衛生研究所等で薬剤耐性菌検査に継続従事する職員を対象に、薬剤耐性菌の疫学や検査技術に関する最新知識の取得を目的とした座学研修（講義のみ）を、2023 年 9 月 28 日に村山庁舎を主会場に Zoom ウェビナーで開催した。受講者は村山庁舎参加 33 名を含む、67 施設 129 名であった。[松井真理、鈴木里和、甲斐久美子、村松茂、稲嶺由羽]

3. 地方衛生研究所等の検査担当者向け研修体制の検討

薬剤耐性菌の検査に関する研修受講者にアンケートを依頼し、基本コース修了者 29 名及び聴講 26 名（対象者の 96%及び 42%）、アップデートコース 97 名（対象者の 75%）より回答を得た。基本コース修了者の 83%、聴講者の 51%が薬剤耐性菌検査従事 1 年以内であったが、研修難易度はおおむね適当と評価された。アップデートコース受講者の約半数が従事 3 年以上であり、難易度は従事歴の浅い一部受講者を除きおおむね適当と評価された。自由回答では継続従事者向け研修の継続を希望する意見が最も多かった（n=15）。以上より、従事経験に合わせて選択可能な複数の研修プログラムの継続実施が望ましいと考えられた。[松井真理、鈴木里和]

4. 令和 5 年度地域保健総合推進事業（九州ブロック）地域レファレンスセンター連絡会議（2023 年 10 月 26 日、北九州市総合保健福祉センター）において、「薬剤耐性菌のタイピング解析 現状と課題」について発表した。[松井真理]

5. 地方自治体において薬剤耐性菌や医療感染に関する研修を実施した

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、2023 年度感染症危機管理対応力向上研修. 2023 年 10 月 10 日－12 日 [山岸拓也、（以下実地疫学専門家養成コース（FETP）越湖允也、千葉紘子、清水唯]

2) 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（オンライン開催）.「今注目すべき感染症～感染症の動向～」として薬剤耐性菌の発生動向. 2023 年 10 月 5 日[山岸拓也]

3) 茨城県、広島県広島市、徳島県、静岡県、群馬県、山形県庄内保健所、山形県村山保健所、東京都港区、東京都葛飾区に対し、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。[山岸拓也、黒須一見]

6. 国立国際医療研究センター国立感染症研究所共催. 第 11 回医療疫学講習会（7 月 1 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の講演を行い、ケーススタディ講師を務めた。[山岸拓也、中下愛実（実地疫学研究センター）]

7. 機能水研究振興財団主催 生物安全実践講習会（8 月 23 日神奈川県相模原市）にて「AMR に関わる今知っておくべき新知識・情報-AMR サーベイランス-」について発表した。[菅井基行]

8. 国立保健医療科学院令和 5 年度医師卒後臨床研修（11 月 16 日ハンセン庁舎開催）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。[梶原俊毅]

9. 国立感染症研究所主催、2023 年度 IHEAT 研修（2023 年 11 月 1 日～12 月 28 日、2024 年 1 月 9 日～2 月 29 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]

10. 日本病院会主催、2023 年度感染対策担当者のためのセミナー（2024 年 1 月 20 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]

11. 東京都ナースプラザ（東京都看護協会）（2023 年 7 月、10 月、2024 年 2 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]

12. 厚生労働省.「院内感染対策講習会事業」に係る講習会（2023 年 9 月～2024 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]

13. インドネシア ロンボク島のマタラム大学において、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 2023 年 7 月 9 日～12 日に実施した。[于連升、林航、鹿山鎭男、菅井基行]

14. フィリピンの マニラ Natural Resources and Environment (EMB-DENR)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 2023 年 12 月 12 日～15 日に実施した。[林航、Hazim Khalifa（協力研究員）、鹿山鎭男、于連升、菅井基行]

15. JICA とシンガポール保健省が主催し 2024 年 3 月に実施したアジア太平洋地域の感染症担当者向け疫学講習会で薬剤耐性菌対応に関する講演を行った。[山岸拓也]

16. 在パキスタン日本大使館の仲介により、2023 年 6 月にパキスタン実地疫学専門家養成コース（FETP）関係者を対象に薬剤耐性菌に関する講義を行った。[山岸拓也]

その他

Ⅰ. 感染症等についての対応

1. 薬剤耐性菌・医療関連感染アウトブレイク事例対応支援

3 自治体からの依頼を受け、薬剤耐性菌アウトブレイクが新規に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。また、1 自治体において継続した薬剤耐性菌アウトブレイク 3 事例に関し、昨年度から継続した支援を行った。[黒須一見、山岸拓也、松井真理、鈴木里和、保阪由美子、瀬川孝耶、黒木香澄、久恒順三、菅井基行、（以下実地疫学研究センター）池上千晶、中下愛実、大野智裕、村井晋平、砂川富正、福住宗久、皐月由香、津田侑子、宇野智行、佐々木優、小野貴志]

II. 国のガイドライン、ガイダンス、マニュアルの作成

1. 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 4 版 2023 年 4 月 26 日、第 4.1 版 2023 年 6 月 14 日）。[黒須一見、山岸拓也]

2. 厚生労働省老健局.「介護現場における感染対策の手引き」の改訂を行った（第 3 版 2023 年 9 月）。[黒須一見、中下愛実、山岸拓也]

3. 令和 5 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）「AMR に関するアジア太平洋ワンヘルス・イニシアチブ（ASPIRE）の実行のための体制整備に資する研究」（研究代表者 菅井基行、研究分担者石金正裕）. エムポックス診療の手引きを作成・改訂した。（第 1.0 版、2023 年 12 月 26 日公開、第 2.0 版、2024 年 3 月 29 日改訂、4 月 1 日公開）[黒須一見、山岸拓也]

4. 令和 5 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）「AMR に関するアジア太平洋ワンヘルス・イニシアチブ（ASPIRE）の実行のための体制整備に資する研究」（研究代表者 菅井基行、研究分担者石金正裕）. カンジダ・アウリス 診療の手引きを作成した。（第 1.0 版、2023 年 12 月 26 日公開）[黒須一見、山岸拓也]

III. 自治体等への助言、等

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、静岡県東部保健所 VRE 対策会議にて助言を行った。[山岸拓也]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) 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 Apr;134;35-42.

2) 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 Apr;29(4):833-835.

3) Toyoshima H, Tanigawa M, Ishiguro C, Tanaka H, Nakanishi Y, Sakabe S, Hisatsune J, Kutsuno S, Iwao Y, Sugai M. Primary bacterial intercostal pyomyositis diagnosis: A case report. Medicine (Baltimore). 2023 May 5;102(18): e33723.

4) Nguyen-Tra ML, Huu-Huong TN, Minh VT, Phuc-Bao TN, Kawada-Matsuo M, Kayama S, Sugai M, Komatsuzawa H. Comprehensive Analysis of Bacteriocins Produced by the Hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* Species Complex. Microbiol Spectr. 2023 May;11(3): e0086323.

5) Ha HTA, Nguyen PTL, Hung TTM, Tuan LA, Thuy BT, Lien THM, Thai PD, Thanh NH, Bich VTN, Anh TH, Hanh NTH, Minh NT, Thanh DP, Mai ST, The HC, Trung NV, Thu NH, Duong TN, Anh DD, Ngoc PT, Bañuls AL, Choisy M, van Doorn HR, Suzuki M, Hoang TH. Prevalence and associated factors of *optrA*-positive-*Enterococcus faecalis* in different reservoirs around farms in Vietnam. Antibiotics. 2023 May 24;12:954.

6) Sakamoto N, Laolerd W, Akeda Y, Sugawara Y, Motooka D, Yamamoto N, Takeuchi D, Shanmugakania RK, Nishi I, Suzuki M, Shibayama K, Iida T, Santanirand P, Tomono K, Hamada S. Temporal shifts in the predominant carbapenemase gene types among carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in Bangkok, Thailand, during 2013–2016. J Med Microbiol. 2023 Jun;72(6).

7) Sugai M, Yuasa A, Miller RL, Vasilopoulos V, Kurosu H, Taie A, Gordon JP, Matsumoto T. An Economic Evaluation Estimating the Clinical and Economic Burden of Increased Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Infection Incidence in Japan. Infect Dis Ther. 2023 Jun;12(6):1695-1713.

8) Segawa T, Hisatsune J, Ishida-Kuroki K, Sugawara Y, Masuda K, Tadera K, Kashiyama S, Yokozaki M, Le MN, Kawada-Matsuo M, Ohge H, Komatsuzawa H, Sugai M. Complete genome sequence of *optrA*-carrying *Enterococcus faecalis* isolated from open pus in a Japanese patient. J Glob Antimicrob Resist. 2023 Jun;33:276-278.

9) Kasamatsu A, Takahashi T, Arima Y, Otsuka M, Arashiro T, Ito H, Tabata S, Yamagishi T, Suzuki M. Unprecedented increase in syphilis cases among heterosexual men and women in Japan, 2021-2022. Sex Health. 2023 Aug;20(4):370-372.

10) Ishida-Kuroki K, Hisatsune J, Segawa T, Sugawara Y, Masuda K, Tadera K, Kashiyama S, Yokozaki M, Nguyen-Tra ML, Kawada-Matsuo M, Ohge H, Komatsuzawa H, Sugai M. Complete genome sequence of *cfr*(B)-carrying *Enterococcus raffinosus* isolated from bile in a patient in Japan. J Glob Antimicrob Resist. 2023 Jun 24;34:43-45.

11) 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 Jun;25(6):1071-1076.

12) Abe R, Akeda Y, Sugawara Y, Matsumoto Y, Motooka D, Iida T, Hamada S. Carbapenem triggers dissemination of chromosomally integrated carbapenemase genes via conjugative plasmids in *Escherichia coli*. mSystems. 2023 Jun 29;8(3):e0127522.

13) Kajihara T, Yahara K, Kitamura N, Hirabayashi A, Hosaka Y, Sugai M. Distribution, trends, and antimicrobial susceptibility of *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, and *Prevotella* species causing bacteremia in Japan during 2011-2020: A retrospective observational study based on national surveillance data. Open Forum Infect Dis. 2023 Jul 3;10(7):ofad33.

14) Tabata-Kuribayashi S, Yamagishi T, Suzuki N, Asari G, Abo R, Yamamoto H, Yasutomi K, Ohara T, Tachibana Y, Shimada T, Sunagawa T. Association of a promotional campaign for local dining facilities with the occurrence of COVID-19 in Asahikawa City, Japan, in November 2021. Public Health Practice. 2023(6):100403.

15) Kubota H, Nakayama T, Ariyoshi T, Uehara S, Uchitani Y, Tsuchida S, Nishiyama H, Morioka I, Koshinaga T, Kusabuka A, Nakatsubo N, Yamagishi T, Tabuchi Y, Okuno

R, Kobayashi K, Mitobe M, Yokoyama K, Shinkai T, Suzuki J, Sadamasu K. Emergence of *Phytobacter diazotrophicus* carrying an IncA/C2 plasmid harboring *bla*$_{NDM-1}$ in Tokyo, Japan. mSphere. 2023 Jul 14:e0014723.

16) Ote H, Ito H, Akira T, Sugai M, Hisatsune J, Uehara Y, Oba Y. A fatal case of disseminated infection caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone. Jpn J Infect Dis. 2023 July;76(4):251-254.

17) Obata S, Hisatsune J, Kawasaki H, Fukushima-Nomura A, Ebihara T, Arai C, Masuda K, Kutsuno S, Iwao Y, Sugai M. Comprehensive Genomic Characterization of *Staphylococcus aureus* Isolated from Atopic Dermatitis Patients in Japan: Correlations with Disease Severity, Eruption Type, and Anatomical Site. Microbiol Spectr. 2023 Aug 17;11(4):e0523922.

18) Hisatsune J, Koizumi Y, Tanimoto K, Sugai M. Diversity and Standard Nomenclature of Staphylococcus aureus Hyaluronate Lyases HysA and HysB. Microbiol Spectr. 2023 Aug 17;11(4):e0052423.

19) Sakaguchi K, Tanabe M, Takizawa S, Kasahara S, Denda T, Koide S, Hayashi W, Nagano Y, Nagano N. Zoonotic potential and antimicrobial resistance of *Escherichia* spp. in urban crows in Japan-first detection of *E. marmotae* and *E. ruysiae*. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2023 Sep;100:102040.

20) Sato T, Yamaguchi T, Aoki K, Kajiwara C, Kimura S, Maeda T, Yoshizawa S, Sasaki M, Murakami H, Hisatsune J, Sugai M, Ishii Y, Tateda K, Urita Y. Whole-genome sequencing analysis of molecular epidemiology and silent transmissions causing meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in a university hospital. J Hosp Infect. 2023 Sep;139:141-149.

21) Hasan MA, Suzuki M, Sakai K, Kabir MH, Miyaoka Y, Hakim H, Kadota C, Shoham D, Takehara K. Complete genome constellations of two bovine rotavirus A strains isolated in Japan reveal a unique T9 NSP3 genotype. J Vet Med Sci. 2023 Sep 7;85(9):998-1003.

22) Kondo K, Nakano S, Hisatsune J, Sugawara Y, Kataoka M, Kayama S, Sugai M, Kawano M. Characterization of 29 newly isolated bacteriophages as a potential therapeutic agent against IMP-6-producing *Klebsiella pneumoniae* from clinical specimens. Microbiol Spectr. 2023 Sep 19;11(5): e04761-22.

23) Matsui H, Suzuki M, Aoki S, Shibayama K, Tokunaga K, Suzuki H, Mabe K, Kenri T, Rimbara E. Protocols for detecting *Helicobacter suis* infection. STAR Protoc. 2023 Sep 26; 4(4):102556.

24) Boueroy P, Chopjitt P, Hatrongjit R, Morita M, Sugawara Y, Akeda Y, Iida T, Hamada S, Kerdsin A. Fluoroquinolone resistance determinants in carbapenem-resistant *Escherichia coli* isolated from urine clinical samples in Thailand. PeerJ. 2023 Nov 8;11: e16401.

25) Kayama S, Yahara K, Sugawara Y, Kawakami S, Kondo K, Zuo H, Kutsuno S, Kitamura N, Hirabayashi A, Kajihara T, Kurosu H, Yu L, Suzuki M, Hisatsune J, Sugai M. National genomic surveillance integrating standardized quantitative susceptibility testing clarifies antimicrobial resistance in Enterobacterales. Nat Commun. 2023 Dec 5;14(1):8046.

26) Niwa R, Sakai K, Lung MSY, Matsumoto T, Mikawa R, Maehana S, Suzuki M, Yamamoto Y, Maurissen TL, Hirabayashi A, Noda T, Kubo M, Gotoh S, Woltjen K. ACE2 knockout hinders SARS-CoV-2 propagation in iPS cell-derived airway and alveolar epithelial cells. Front Cell Dev Biol. 2023 Dec 8;11:1290876.

27) Xedzro C, Shimamoto T, Yu L, Zuo H, Sugawara Y, Sugai M, Shimamoto T. Emergence of colistin-resistant *Enterobacter cloacae* and *Raoultella ornithinolytica* carrying the phosphoethanolamine transferase gene, *mcr-9*, derived from vegetables in Japan. Microbiol Spectr. 2023 Dec 12;11(6):e0106323.

28) Zuo H, Sugawara Y, Kayama S, Kawakami S, Yahara K, Sugai M. Genetic and phenotypic characterizations of IncX3 plasmids harboring *bla*$_{NDM-5}$ and *bla*$_{NDM-16b}$ in Japan. Microbiol Spectr. 2023 Dec 12;11(6):e0216723.

29) Tanabe M, Sugawara Y, Denda T, Sakaguchi K, Takizawa S, Koide S, Hayashi W, Yu L, Kayama S, Sugai M, Nagano Y, Nagano N. Municipal wastewater monitoring revealed the

predominance of *bla*GES genes with diverse variants among carbapenemase-producing organisms: high occurrence and persistence of *Aeromonas caviae* harboring the new *bla*GES variant *bla*GES-48. Microbiol Spectr. 2023 Dec 12;11(6):e0218823.

30) Sugai K, Kawada-Matsuo M, Le MN, Sugawara Y, Hisatsune J, Fujiki J, Iwano H, Tanimoto K, Sugai M, Komatsuzawa H. Isolation of *Streptococcus mutans* temperate bacteriophage with broad killing activity to *S. mutans* clinical isolates. iScience. 2023 Dec 15; 26(12):108465.

31) Nagashima A, Nagato T, Kobori T, Nagi M, Okochi Y. Uncommon Occurrence of Pulmonary *Aspergillosis* Caused by *Aspergillus sydowii*: A Case Report. Cureus. 2023 Dec; 15(12):e51353.

32) Yano H, Suzuki M, Nonaka L. Mobile class A β-lactamase gene *bla*GMA-1. Microbiol Spectr. 2024 Jan 11;12(1): e0258923.

33) Kasamatsu A, Otsuka M, Takahashi T, Arima Y, Arashiro T, Ito H, Yamagishi T, Ohama Y, Nakayama S, Akeda Y, Suzuki M. Epidemiology of syphilis among female sex workers and pregnant women during a period of increasing syphilis among women in Japan, 2019-2021. Sex Transm Infect. 2024 Jan 17;100(1):55-56.

34) Kamijo T, Horiuchi K, Negishi T, Natori T, Yamane T, Hachiro A, Uehara T, Hayashi W, Nagano N. First Detection of Chimeric β-Lactamase CTX-M-64-Producing *Salmonella* Typhimurium from a Domestic Source in Japan. Jpn J Infect Dis. 2024 Jan 24;77(1):47-50.

35) Hosaka Y, Muraki Y, Kajihara T, Kawakami S, Hirabayashi A, Shimojima M, Ohge H, Sugai M, Yahara K. Antimicrobial use and combination of resistance phenotypes in bacteraemic *Escherichia coli* in primary care: a study based on Japanese national data in 2018. J Antimicrob Chemother. 2024 Feb 1; 79(2):312-319.

36) Ikenoue C, Matsui M, Inamine Y, Yoneoka D, Sugai M, Suzuki S. The importance of meropenem resistance, rather than imipenem resistance, in defining carbapenem-resistant *Enterobacterales* for public health surveillance: an analysis of national population-based surveillance. BMC Infect Dis. 2024 Feb 15;24(1):209.

37) Kitamura N, Kajihara T, Volpiano C-G, Naung M, Meric G, Hirabayashi A, Yano Y, Yamamoto M, Yoshida F, Kobayashi K, Yamanashi M, Kawamura T, Matsunaga N, Okochi J, Sugai M, Yahara K. Exploring the effects of antimmicrobial treatment on the gut and oral microbiomes and resistomes from elderly long-term care facility residents via shotgun DNA sequencing. Microb Genom. 2024 Feb 20;10(2):001180.

38) Shinohara T, Wada A, Abe M, Nakayama N, Nagi M, Miyazaki Y. A novel zinc-chelating compound has antifungal activity against a wide range of *Candida* species, including multidrug-resistant *Candida auris*. JAC-Antimicrob Resist. 2024 Feb 21;6(1):dlad155.

39) Hirabayashi A, Yahara K, Oka K, Kajihara T, Ohkura T, Hosaka Y, Shibayama K, Sugai M, Yagi T. Comparison of disease and economic burden between MRSA infection and MRSA colonization in a university hospital: a retrospective data integration study. Antimicrob Resist Infect Control. 2024 Feb 29;13(1):27.

40) Maekawa K, Sawa R, Matsui M, Konda T, Kubota Y, Matsuo A, Maeda A, Takahashi C, Tanimoto T, Nakagawa Y, Yoneda S, Mori Y, Suzuki S. Quality Evaluation of Gentamicin Sulfate Reference Standards in Japanese Pharmacopoeia Using Hydrophilic Interaction Chromatography Combined With Tandem Mass Spectrometry. J AOAC Int. 2024 Mar;107(2):234-241.

41) Kusaka S, Haruta A, Kawada-Matsuo M, Le MN, Yoshikawa M, Kajihara T, Yahara K, Hisatsune J, Nomura R, Tsuga K, Ohge H, Sugai M, Komatsuzawa H. Oral and rectal colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term care facility residents and their association with clinical status. Microbiol Immunol.2024 Mar;68(3):75-89.

42) Sato'o Y, Hisatune J, Aziz F, Tatsukawa N, Shibata-Nakagawa M, Ono K H, Naito I, Omome K, Sugai M. Coordination of prophage and global regulator leads to high enterotoxin production in staphylococcal food poisoning-associated lineage. Microbiol spectr. 2024 Mar 5; 12(3): e02927-23.

43) Yamashita W, Ojima S, Tamura A, Azam AH, Kondo K, Yuancheng Z, Cui L, Shintani M, Suzuki M, Takahashi Y, Watashi K, Tsuneda S, Kiga K. Harnessing a T1 Phage-Derived Spanin for Developing Phage-Based Antimicrobial Development. Biodes Res. 2024 Mar 20;6:0028.

44) Hayashi W, Kaiju H, Kayama S, Yu L, Zuo H, Sugawara Y, Azuma K, Takahashi A, Hata Y, Sugai M. Complete sequence of carbapenem-resistant *Ralstonia mannitolilytica* clinical isolate co-producing novel class D β-lactamase OXA-1176 and OXA-1177 in Japan. Microbiol Spectr. 2024 Apr 2;12(4):e0391923.

45) Yano H, Hayashi W, Kawakami S, Aoki S, Anzai E, Zuo H, Kitamura N, Hirabayashi A, Kajihara T, Kayama S, Sugawara Y, Yahara K, Sugai M. Nationwide genome surveillance of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2024 in press.

46) Segawa T, Masuda K, Hisatsune J, Ishida-Kuroki K, Sugawara Y, Kuwabara M, Nishikawa H, Hiratsuka T, Aota T, Tao Y, Iwahashi Y, Ueda K, Mae K, Masumoto K, Kitagawa H, Komatsuzawa H, Ohge H, Sugai M. Genomic analysis of inter-hospital transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* sequence type 80 isolated during an outbreak in Hiroshima, Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2024 in press.

和文発表

1) 日本疫学会、三浦克之、玉腰暁子、尾島俊之. 疫学の辞典. 1-6 薬剤耐性菌と医療関連感染の疫学. 朝倉書店. 2023. 山岸拓也. 薬剤耐性菌の疫学.

2) 川上小夜子、矢原耕史、梶原俊毅、保阪由美子、菅井基行. 薬剤耐性と JANIS の取り組み.微研ジャーナル友. 2023 年 11 月;46(3):3-19

3) 岩尾泰久、沓野祥子、久恒順三、菅井基行. 黄色ブドウ球菌（MRSA 含む）が産生する病原因子. 病原微生物検出情報 IASR. 2024;45(3):35-36.

4) 久恒順三、川上小夜子、保阪由美子、菅井基行. JANIS における MRSA 分離状況. 病原微生物検出情報 IASR. 2024;45(3):37-38.

5) 保阪由美子、矢原耕史、久恒順三、菅井基行、北川浩樹、柴山恵吾. MRSA 薬剤耐性プロファイルの経年変化の特徴と全ゲノムシーケンス解析結果との関連について. 病原微生物検出情報 IASR. 2024;45(3):40-41.

6) 角井真名美、久恒順三、菅井基行. 伴侶動物由来 MRSA に関する最新動向. 病原微生物検出情報 IASR. 2024;45(3):43-44.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Mahazu S, Prah I, Ota Y, Hayashi T, Suzuki M, Hoshino Y, Akeda Y, Suzuki T, Ishino T, Ablordey A, Saito R. Chromosomal *mcr-3*-related lipid A phosphoethanolamine transferases conferring colistin resistance in *Aeromonas* species from river water samples. ECCMID 2023 (32th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), Copenhagen, Denmark, April, 2023, poster.

2) Shintani M, Suzuki H, Nojiri H, Suzuki M. *Pseudomonas* plasmids revisited: new insights and comprehensive analysis of their features for horizontal gene transfer. BAGECO 2023 (16th Symposium on Bacterial Genetics and Ecology), Copenhagen, Denmark, June, 2023.

3) Rimbara E, Matsui H, 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 a serological assay to identify *Helicobacter suis* infections, and whole genome-based phylogeny of *H. suis* isolates. ASM Microbe 2023, Houston, USA, June, 2023, poster.

4) Fujita R, Takano Y, Watanabe T, Sakaki H, Kurosu H, Kubota S, Agata C, Shinomiya S, Akiko S, Morikane K. Quantitatively evaluation of time-course effectiveness of feedback reports of healthcare associated infections surveillance. APIC 2023 Annual Conference & Exposition, Orland, USA, June, 2023, poster.

5) Suzuki M. Genomic epidemiological analysis of AMR bacteria using a novel plasmid replicon database. APCCMI 2023 (The 19th Asia Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection), Seoul, Korea, July, 2023.

6) Sugai M. Data driven initiative to address AMR through ASIARS-Net. The Partnerships to combat Antimicrobial Resistance across the Asia-Pacific symposium. Melbourne, Australia, August, 2023.

7) Sugai M. National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) 2023-2027 –strengthening points and newly implemented actions–. The 20th Taiwan-Japan Symposium on Communicable Diseases and Prevention, and Collaborative Project Reports, Taipei, Taiwan, August, 2023.

8) Sugai M. National Genomic Surveillance of Antimicrobial Resistant Enterobacterales in Japan. International Online Seminar on Genomics and Molecular Epidemiology of Antimicrobial Resistance in ASEAN and Pacific Rim, September, 2023, online.

9) Sugai M. Japan's surveillance system - JANIS and ASIARS-Net. WHO Regional AMR surveillance meeting, Manila, Philippines, September, 2023.

10) Ito H, Yamagishi T, Fukusumi M, Shimada T, Kasamatsu A, Takahashi T, Arima Y, Mikamo H, Yasuda M, Suzuki M, Sunagawa T. Is Genital Chlamydia Disease Truly Increasing in Japan? -Results of a Surveillance Evaluation. 1st Safetynet Scientific Conference, Canberra, Australia, September, 2023.

11) Masutani M, Otake S, Kurosu H, Shirai Y, Sano K, Mitsui T, Anbe K, Anma T, Kurai H, Yamagishi T, Shimada T, Sunagawa T. Outbreak Investigation of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* in a City Hospital — Shizuoka, Japan, 2022. 1st Safetynet Scientific Conference, Canberra, Australia, September, 2023, poster.

12) Hashimoto Y, Suzuki M, Tomita H. A pELF1-type linear plasmid associated with multidrug resistance in enterococci isolated in Vietnam. 6th International Conference on Enterococci, Porto, Portugal, September, 2023, poster.

13) Suzuki M. Antimicrobial adjuvants: compounds that enhance the activity of existing antimicrobials. Tsukuba Conference 2023, Ibaragi, Japan, September, 2023.

14) Sugai M. AMR pathogen surveillance and Antimicrobial Resistant Bacterial Bank in Japan. 16th NCGM International Infectious Diseases Forum (NCGM-IIDF). Tokyo, Japan, September, 2023.

15) Itoga M, Taima K, Tanaka H, Makiguchi T, Ishioka Y, Sakamoto H, Shiratori T, Hayashi W, Kayama S, Sugai M, Tasaka S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Infection in a Patient with Coronavirus Disease 2019: A Case Report. APSR 2023, Singapore, November, 2023, poster.

16) Suzuki M. Antimicrobial adjuvants: compounds that enhance the activity of existing antimicrobials. The 2024 International Conference on Bacteria and Global Health, Shenzhen, China, January, 2024.

17) Sugai M. Asia-Pacific One Health Initiative to combat antimicrobial resistance. International Scientific Conference "Update on knowledge and apply technology to improve the health care quality for soldiers and people", Hanoi, Vietnam, March, 2024.

18) Hosaka Y, Muraki Y, Kajihara T, Kawakami S, Hirabayashi A, Shimojima M, Ohge H, Sugai M, Yahara K, Antimicrobial use and combination of resistance phenotypes in bacteraemic *Escherichia coli* in primary care: a study based on Japanese national data in 2018. Antimicrobial Resistance – Genomes, Big Data and Emerging Technologies conference, Hinxton, England, March, 2024, poster.

2. 国内学会

1) 菅井基行. Genomic Surveillance の時代. マイクロバイオロジー特別講演会in松山、松山、2023 年 4 月

2) 菅井基行. 近年のグラム陰性耐性菌の状況-病原体サーベイランス JARBS の結果を中心に-. 第 49 回動物用抗菌剤研究会、東京、2023 年 4 月

3) 大塚奈緒、松井真理、神谷元. 百日咳菌 FHA 欠損株に対する MALDI-TOF MS の菌種同定精度. 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学術集会 合同学会、横浜、2023 年 4 月

4) 池上千晶、松井真理、鈴木里和、島田智恵、砂川富正、菅井基行. 全国研究参加地方衛生研究所. 感染症法におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症の届出基準の検討. 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学術集会 合同学会、横浜、2023 年 4 月

5) 大竹正悟、山岸拓也、黒須一見、笠松亜由、高橋琢理、有馬雄三、松井真理、鈴木里和、菅井基行、島田智恵、砂川富正. 感染症発生動向調査における薬剤耐性緑膿菌感染症の届出の妥当性評価. 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学術集会　合同学会、横浜、2023 年 4 月

6) 川上小夜子、矢原耕史、梶原俊毅、平林亜希、保阪由美子、菅井基行.「院内における多剤耐性菌の感染制御-サーベイランスの確立に向けて」JANIS での取り組み. 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学術集会　合同学会、横浜、2023 年 4 月

7) 伊澤紘輝、江 諒太郎、久保誠、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-toprJ1b の機能解析. 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学術集会　合同学会、横浜、2023 年 4 月ポスター

8) 菅井基行. 薬剤耐性（AMR）の動向とサーベイランスについて. 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学術集会　合同学会、横浜、2023 年 4 月

9) 黒須一見. 臨床現場以外のフィールドでみえた ICN の資質. 第 11 回日本感染管理ネットワーク学術集会、東京、2023 年 5 月

10) 菅井基行. 国内初の薬剤耐性菌ゲノムサーベイランス-JARBS-GNR-. 第 40 回近畿ID カンファレンス、2023 年 5 月オンライン

11) 菅井基行. 近年のグラム陰性耐性菌の状況-病原体サーベイランス JARBS の結果を中心に-. 第 30 回阪神 ICT 活動研究会、2023 年 6 月オンライン

12) 三上万理子、石井則久、河野真純、中南秀将、岩尾泰久、沓野祥子、黒木香澄、瀬川孝耶、久恒順三、菅井基行. 日本における皮膚感染症由来黄色ブドウ球菌のサーベイランス JARBS-SA-Skin の進捗について. 第 122 回日本皮膚科学会、横浜、2023 年 6 月

13) 山岸拓也. 患者と病院を救う！多職種で学ぶ感染対策とアウトブレイク対応法. アウトブレイク対応～記述疫学を中心に～. 臨床微生物学会 第 29 回医師・臨床検査技師・薬剤師・看護師のための感染症学セミナー、2023 年 6 月オンライン

14) 松井真理. VRE（vancomycin-resistant enterococci, バンコマイシン耐性腸球菌）の疫学. 第 38 回日本環境感染学会総会・学術集会 シンポジウム 25VRE アウトブレイク対応、横浜、2023 年 7 月

15) 小松美雪、清地秀典、山崎裕自、大石勝美、眞継賢一、有島友美、坂口健治、山田祐一郎、鈴木里和、松井真理. バンコマイシン耐性腸球菌アウトブレイク対応への感染制御チームの取り組み. 第 38 回日本環境感染学会総会・学術集会、横浜、2023 年 7 月

16) 黒須一見. 市中・医療などさまざまな領域での消毒における問題と課題. 第 38 回日本環境感染学会総会・学術集会、横浜、2023 年 7 月

17) 黒須一見. 海外での感染管理に日本での経験をいかに応用するか. 第 38 回日本環境感染学会総会・学術集会、横浜、2023 年 7 月

18) 黒須一見. 滅菌手袋の適正使用. 第 38 回日本環境感染学会総会・学術集会、横浜、2023 年 7 月

19) 沓野祥子. 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高速旋回を伴う攪拌により自己凝集を引き起こす. 第 17 回細菌学若手コロッセウム、福岡県久留米、2023 年 8 月

20) 山岸拓也. 全数調査から見えてきた性感染症サーベイランス改善のポイントなど. 第 14 回東海 STI 研究会、名古屋、2023 年 8 月

21) 名木稔. 病原真菌 C. glabrata のリボヌクレアーゼ XRN1 によるミトコンドリア機能調節. ミトコンドリア・サイエンス・ワークショップ（MSW2023）、長崎、2023 年 9 月

22) 菅井基行. 新薬剤耐性(AMR)対策アクションプランー歯科の役割ー. 広島県歯科医師会第 3 回学術講演会、広島、2023 年 9 月

23) 名木稔、白井玲、大中道麻紀子、佐藤貴美、中山 靖子、越川拓郎、篠原孝幸、定本聡太、阿部雅広、矢原耕史、菅井基行、宮﨑義継. 薬剤耐性カンジダナショナル・サーベイランス（JARBS-Candida）. 第 67 回日本医真菌学会総会・学

術集会、埼玉県川越、2023 年 10 月

24) 菅井基行. AMR サーベイランスの今後の展開. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第 70 回日本化学療法学会東日本支部総会　合同学会、東京、2023 年 10 月

25) 鹿山鎭男、矢原耕史、川上小夜子、菅原庸、菅井基行. JARBS-GNR にて得られた日本国内のカルバペネマーゼ産生菌. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第 70 回日本化学療法学会東日本支部総会　合同学会、東京、2023 年 10 月

26) 名木稔、越川拓郎、篠原孝幸、菅井基行、宮﨑義継. 薬剤耐性カンジダナショナル・サーベイランス (JARBS-Candida). 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第 70 回日本化学療法学会東日本支部総会　合同学会、東京、2023 年 10 月

27) 古谷賢人、倉井華子、黒須一見、越湖充也、山岸拓也. バンコマイシン耐性腸球菌アウトブレイクにおけるスクリーニング検査とスタッフ専従化の試み. 第 72 回日本感染症学会、東京、2023 年 10 月

28) 黒須一見. 本邦の医療器具関連感染サーベイランスの現況. 第 45 回日本手術医学会総会、横浜、2023 年 11 月

29) 菅井基行. 日本の薬剤耐性菌状況について. 第 93 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、第 71 回日本化学療法学会西日本支部総会　合同学会、富山、2023 年 11 月

30) 山岸拓也. カンジダ・アウリスの臨床、行政対応 アウトブレイクへの備え_環境整備を含めた感染対策とアウトブレイク対策. 国立国際医療研究センター・国立感染症研究所共催セミナー、2023 年 11 月、オンライン

31) 鈴木里和、松井真理、稲嶺由羽、池上千晶、佐々木優、内田英里、島田智恵、菅井基行. 地方衛生研究所薬剤耐性研究グループ. 感染症法発生動向調査のカルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症届出症例分離株の薬剤感受性. 第 52 回薬剤耐性菌研究会、愛知県蒲郡、2023 年 11 月

32) 左卉、菅原庸、近藤恒平、鹿山鎭男、川上小夜子、矢原耕史、菅井基行. 第一期 JARBS-GNR で収集された *bla*$_{NDM-5}$ 遺伝子を保有する IncX3 プラスミドの解析. 第 52 回薬剤耐性菌研究会、愛知県蒲郡、2023 年 11 月

33) 鹿山鎭男、川上小夜子、青木貞男、奥田幹久、于連升、林航、菅原庸、矢原耕史、菅井基行. JARBS-GNR で収集されたカルバペネマーゼ産生グラム陰性菌に対する Cefiderocol の抗菌活性. 第 52 回薬剤耐性菌研究会、愛知県蒲郡、2023 年 11 月

34) 林航、海住博之、鹿山鎭男、于連升、左卉、菅原庸、東薫、髙橋あけみ、秦由佳、菅井基行. ヒト臨床材料由来カルバペネム耐性 Ralstonia mannitolilytica の薬剤耐性解析. 第 52 回薬剤耐性菌研究会、愛知県蒲郡、2023 年 11 月

35) 瀬川孝耶、沓野祥子、久恒順三、于連升、小林宏尚、宮崎博章、菅井基行. VanA 陽性ステルス型バンコマイシン耐性腸球菌における耐性メカニズムの解析. 第 52 回薬剤耐性菌研究会、愛知県蒲郡、2023 年 11 月

36) 角井真名美、久恒順三、伊從慶太、沓野祥子、黒木香澄、瀬川孝耶、岩尾泰久、鐘ヶ江裕美、菅井基行. 伴侶動物由来 Staphylococcus aureus の全ゲノム解析を基盤とした薬剤耐性トレンド解析. 第 52 回薬剤耐性菌研究会、愛知県蒲郡、2023 年 11 月

37) 黒木香澄、林幾江、沓野祥子、久恒順三、菅原庸、中野哲志、宮本仁志、村上忍、小濱邦彦、菅井基行. Corynebacterium striatum の β-ラクタム薬耐性機序に関する研究. 第 52 回薬剤耐性菌研究会、愛知県蒲郡、2023 年 11 月

38) 菅井基行. 我が国の薬剤耐性菌動向. 地方衛生研究所全国協議会・近畿支部細菌部会研究会、和歌山、2023 年 11 月

39) 菅井基行. 我が国の薬剤耐性菌動向と耐性菌制御の試み. 横浜市医療局主催　令和5年度横浜市感染防止対策支援連絡会全体会、横浜、2023 年 11 月

40) 菅井基行. 院内感染対策サーベイランス～次期アクションプラン～. 日本家畜学会　家畜衛生フォーラム 2023、東京、2023 年 12 月

41) 村山浩基、久恒順三、于連升、鹿山鎭男、菅原庸、菅井基行、岸井こずゑ、村井美代. コロニーダイレクト PCR による CA-MRSA クローン特定の試み. 第 51 回埼玉県医学検査学会、さいたま、2023 年 12 月

42) 木村豪、鈴木直樹、滝野景、于連升、菅原庸、鹿山鎭

男、村井美代、岸井こずゑ. 下水由来カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌を対象とした mCIM の評価. 第 51 回埼玉県医学検査学会、さいたま、2023 年 12 月

43) 鈴木直樹、木村豪、滝野景、于連升、菅原庸、鹿山鎭男、村井美代、岸井こずゑ. 下水由来 ESBL 産生 Escherichia coli の分離率と遺伝子型に関する地域間の比較. 第 51 回埼玉県医学検査学会、さいたま、2023 年 12 月

44) 山岸拓也.「梅毒の急増にどう立ち向かうか 性感染症と疫学」動向 update 疫学分析. 日本性感染症学会第 36 回学術集会、東京、2023 年 12 月

45) 矢野大和、林航、川上小夜子、北村徳一、梶原俊毅、平林亜希、鹿山鎭男、菅原庸、矢原耕史、菅井基行. カルバペネム耐性緑膿菌全国サーベイランス、第 58 回緑膿菌感染症研究会、横浜、2024 年1月

46) 菅井基行. 密やかに拡がる VRE 感染症. 広島県医師会主催 令和 5 年度感染症講習会、広島、2024 年 2 月

47) 松井真理、稲嶺由羽、全国研究参加地方衛生研究所、西村翔、鈴木里和、菅井基行. 染色体性 AmpC 産生菌種における基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ遺伝子保有状況とセフェピム薬剤感受性. 第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、横浜、2024 年 2 月

48) 富川知広、富永桂、矢越美智子、鈴木里和、松井真理、稲嶺由羽、菅井基行. 全自動細菌検査装置ライサス S4 を用いたカルバペネム耐性腸内細菌目細菌の薬剤感受性測定結果. 第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、横浜、2024 年 2 月

49) 稲嶺由羽、鈴木里和、松井真理、菅井基行. 国内分離 *Enterobacter cloacae* complex のカルバペネマーゼ遺伝子保有率による菌種分類と薬剤感受性. 第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、横浜、2024 年 2 月

50) 野田万希子、古田綾子、桐井久美子、足立知香、亀山芳彦、稲嶺由羽、松井真理、鈴木里和、菅井基行. 岐阜県内の下水処理場流入水から検出された bla_{NDM} 保有大腸菌の検出状況と詳細解析. 第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、横浜、2024 年 2 月、ポスター

51) 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. 2022 年 JANIS データから見る薬剤耐性菌の動向 COVID-19 パンデミックの影響を含めて. 第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、横浜、2024 年 2 月、ポスター

52) 左卉、菅原庸、近藤恒平、鹿山鎭男、川上小夜子、矢原耕史、菅井基行. JARBS-GNR で収集された bla_{NDM-5} 遺伝子搭載 IncX3 プラスミドの解析. 第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、横浜、2024 年 2 月

53) 鹿山鎭男、川上小夜子、青木貞男、矢原耕史、菅井基行. JARBS-GNR で収集されたカルバペネマーゼ産生グラム陰性菌に対する Cefiderocol の抗菌活性. 第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、横浜、2024 年 2 月

54) 小出将太、中野哲志、長谷川ゆり、保阪由美子、川上小夜子、林航、于連升、鹿山鎭男、三浦清徳、菅井基行. 妊婦 B 群レンサ球菌スクリーニング検査における培養方法の検討. 第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、横浜、2024 年 2 月

55) 山岸拓也. 20 歳代で急増している性器クラミジア感染症 - 感染症発生動向調査の結果から -. 第 40 回日本クラミジア研究会総会・学術集会、2024 年 2 月、オンライン

56) 名木稔. 医学分野における薬剤耐性真菌感染症の現状と課題. 第 27 回日本獣医皮膚科学会学術大会、東京、2024 年 3 月

57) 鹿山鎭男、矢原耕史、菅原庸、川上小夜子、近藤恒平、左卉、沓野祥子、北村徳一、平林亜希、梶原俊毅、黒須一見、于連升、鈴木仁人、久恒順三、菅井基行. National genomic surveillance integrating standardized quantitative susceptibility testing clarifies antimicrobial resistance in Enterobacterales. 第 18 回日本ゲノム微生物学会、千葉県木更津、2024 年 3 月

58) 久恒順三、小幡祥子、川崎洋、野村彩乃、海老原全、荒井千夏、増田加奈子、沓野祥子、天谷雅行、種瀬啓士、菅井基行. 日本におけるアトピー性皮膚炎患者由来黄色ブドウ球菌の包括的ゲノム解析. 第 18 回日本ゲノム微生物学会、千葉県木更津、2024 年 3 月

59) 菅井基行. 薬剤耐性菌全国サーベイランス JARBS から見えて来た医療分野の薬剤耐性菌動向. 第 28 回関東甲信越地区マイクロスキャン研究会、東京、2024 年 3 月

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

東京 2020 オリンピック・パラリンピック競技大会や EXPO2025 大阪・関西万博などに関連した感染症危機の発生等の可能性を鑑み、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とを背景に、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（東良俊孝企画管理調整官）

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：村上耕介室長）

他の部の所管に属さない病原体に関すると思われる原因不明疾患の検査、レファレンス、病原診断のための方法の開発を行っている。全国衛生微生物技術協議会のアデノウイルスレファレンスセンターを担当している。

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：平井晋一郎室長）

細菌性感染症の検査に関する情報収集、依頼検体の検査、結果解析及びこれらから得られた情報の提供を行っている。また、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。さらに、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 5 年度は、主な危機管理業務としては、 前年度からの継続事案となる複数国で発生したエムポックスへの対応に加えて、新たに G7 広島サミット、令和 6 年能登半島地震、麻しん広域アウトブレイクへの対応のために 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。 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・モニタリング等を実施した。そのほかにも、オズウイルス感染症、カンジダ・アウリス感染症、動物由来鳥インフルエンザ等の新興・再興感染症に対して、リスク評価報の取りまとめや検査体制の整備、所内の情報共有体制の整備や業務調整を行った。コミュニケーション活動としては、昨年度に引き続き毎月開催する感染症意見交換会を中心としたメディアコミュニケーション、サイエンスアゴラ 2023 への出展等を通じたサイエンスコミュニケーション、感染症コミュニケーション円卓会議を通じたリスクコミュニケーション＆コミュニティエンゲージメントを展開した。 研修業務としては、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、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実施した。

人事： 令和 5 年 4 月 1 日付で佐藤旭が第一室係員に、5 月 1 日付で川戸智が第八室研究員に、7 月 1 日付で東良俊孝が企画管理調整官に、村上耕介が第四室長に、平井晋一郎が第六室長に、8 月 1 日付で上野みなみが第八室研究員に、12 月 1 日付で村上裕子が第二室主任研究官に、内木場紗奈が第二室研究員に着任した。また、令和 6 年 3 月 25 日付で古賀政史情報管理専門官が退官した。

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を深化させ、相互に訓練及び研修を実施・参加することで、活動及び行動の具現化に努めた。また、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 ）、明田幸宏（細菌第一部）、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 5 年度は、国葬儀に際して EOC 及び関係自治体が連携した図上訓練を実施して訓練シナリオを作成するなどの活動を記録し、標準業務対応手順（SOP）の作成、演習・訓練事例、運用振り返りテンプレートの作成に取り組んだ。

［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。研究分担者として、公衆衛生部門の危機管理初動対応者への研修資料および対策本部の役割に関する研修コンテンツの作成・アップデートを行なった。

［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、平時に配慮が必要な集団を特定し、信頼関係を構築する具体的な方法を記した資料を作成するため、海外の健康危機管理機関の一次資料を基本として対策マニュアルを制作した。また、エムポックス 2022 アウトブレイク初期におけるコミュニティエンゲージメント事例として、アカデミア、コミュニティ、政府・行政とのパートナーシップ構築プロセスを報告することで、平時のプリペアドネスの重要性を示した。さらに、誤情報や偽情報の有無や人々の情報ニーズを探知するためのインフォデミック・インサイト・レポート（インフォデミックに関する報告書）の作成マニュアル案を制作した。

［齋藤智也、加藤美生］

5. 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。特に、東京 2020 大会の事前準備プロセスを文献的にレビューし、時系列でまとめ、リスク・レディネス・ギャップを整理した。その上で、準備プロセスを3ステップに整理し、健康危機管理（ヘルスセキュリティ）強化の機会として活用する一般化したステップとして提案した。また、昨年度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構築した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、G7 広島サミットにおける対応でも運用し、改良を行った。

［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）］

6. 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。また国内体制強化の一環として、セキュリティ機関（消防庁/自衛隊）が実施する対テロ訓練に実動参加し、生物剤に関する知見及び対応活動について助言者として準備しておくべき事項を明らかにした。
［齋藤智也、北山明子］

7. 感染症危機対応医療薬品（MCM）の利用可能性確保の方針検討に資する研究

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）の利用可能性確保の方針検討に資する研究（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）」の両面から検討している。今年度は備蓄確保目標量の算出ステップを検討し、特にリスクシナリオに沿ったリスク人口の算定方法を検討し、これらを反映した MCM 必要量の試算を行った。また海外調査により、①リスク評価・必要量試算、②重点感染症の選定、③Disease X との戦い方について多くの示唆を得た。
［齋藤智也］

8. 感染症危機管理に関する臨床試験ネットワーク構築および専門人材の育成に資する研究

厚生労働行政推進調査事業費補助金「感染症危機管理に関する臨床試験ネットワーク構築および専門人材の育成に資する研究（研究代表者：國土典宏）」においては、研究分担者として感染症危機管理における人材育成及び研修資材作成に従事した。行政・政策や公衆衛生等、感染症危機管理における必要な専門的知識を有識者からインタビューし、感染症危機における地域リーダーとして習得すべきコンピテンシーを定義した。また、その座学（e-learning）資材作成と、他者影響力理解をテーマとした対面研修資材を試作し、対面研修プログラムをトライアル実施した。
［齋藤智也］

9. ネットワークコア拠点の設置にかかる研究開発及び支援機能

AMED 新興・再興感染症研究基盤創生事業「ネットワークコア拠点の設置にかかる研究開発及び支援機能（研究代表者：國土典宏）」においては、コア拠点として、海外研究拠点や拠点間連携促進のサポート（研究基盤強化）、及び各拠点から日本の感染症インテリジェンス強化につながる現地情報を収集・活用する仕組みの整備（モニタリング体制の拡充）を行っている。研究分担者としてモニタリング体制の拡充に係る研究に従事し、各拠点からの自発的報告の体制の整備、政府の感染症発生情報に係る照会対応等の体制の整備、その他窓口業務（疫学研究者の人材層強化等）を担当した。今年度は、国内外の各拠点と密なコミュニケーションを図り、信頼関係を醸成することを目標として、国内 10 大学と 6 ヶ国の海外拠点（ガーナ、タイ、インド、ベトナム、ザンビア、フィリピン）の関係者との対面での意見交換（視察含む）を代表者研究グループとともに実施し、特に、モニタリング体制強化に関するヒアリングを行い、サーベイランス体制に関する意見交換を行うとともに、感染症情報提供に関するプロトタイプを示して具体的な意見を得た。

また、コア拠点より各拠点へ定期的に現地国の感染症情報を発信、それをもとに継続的に各拠点とコミュニケーションを図る手法を考案、その発信する現地国の感染症情報のプロトタイプ（コミュニケーションフォーム）を完成させた。
［齋藤智也、太田雅之、村上裕子、内木場紗奈］

10. 平時及び有事における政策決定に資する質の高いエビデンスを集積・創出する人材を育成するための研修プログラムの開発研究

厚生労働行政推進調査事業費補助金「平時及び有事における政策決定に資する質の高いエビデンスを集積・創出する人材を育成するための研修プログラムの開発研究（研究代表者：曽根智史）」においては、健康危機管理事案が発生した際に、エビデンスを迅速かつ網羅的に収集・整理・蓄積できる研究者等と行政官が協働することで政策決定に資するエビデンスの迅速な創出を目指したワークショッププログラムの開発を行なった。特に、ワークショッププログラムの開発、試行及び評価を担当した。
［齋藤智也、佐々木広視］

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、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。 Tixagevimab/Cilgavimabの適応基準を満たす高度免疫不全症例でのみ長期感染性ウイルス排出が起こることを明らかにし、免疫不全者におけるCOVID-19 の臨床対応指針案を作成した。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「長期ウイルス排出 COVID-19 患者の臨床的・ウイルス学的・免疫学的特徴解明と臨床対応指針案の作成（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.　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積極的に実施されていた地方衛生研究所での検査対応は 2023 年 8 月で終了した。厚生労働行政推進調査事業費補助金やAMED研究班として引き続き、原因不明の小児急性肝炎解明への研究に協力し、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］

3.　急性脳炎・急性弛緩性麻痺の原因究明に関する研究

令和 5 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。脳炎に関与しうる主要な病原体について、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］

4.　DNA ウイルスに対する抗ウイルス薬評価系の開発とウイルス変異、薬剤耐性株早期探知システム開発に関する研究

令和 5 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、及び福岡大学との共同研究で、アデノウイルス等に対するウイルス変異探知、薬剤評価系を検討し、 NGS を用いた変異株解析、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を検討した。
［花岡希；川村朋子、内尾英一（福岡大学）］

5.　アデノウイルスレファレンスのための研究

令和 5 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検討を行った。自治体からの要請に応じてアデノウイルス解析の補助を行った。共同研究している静岡県の小児科クリニックや福岡大学、福島県ほばら眼科、日本大学等から送付された呼吸器、眼等由来の検体等のアデノウイルス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、矢口紀子、村上耕介；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）、金子久俊（ほばら眼科）、川村朋子、内尾英一（福岡大学）、牛島廣治（日本大学）］

6.　ぶどう膜炎をはじめとする眼炎症疾患の眼炎症発作の病態を反映する生物指標の探索

九州大学が中心となり実施されているぶどう膜炎をはじめとする眼炎症疾患の眼炎症発作の病態を反映する生物指標の探索研究の一環として、ぶどう膜炎等に関連する病原体の分離同定を検討した。
［花岡希；八幡信代（九州大学）］

7.　性感染症関連病原体の病原性解明のための研究

令和 5 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）、研究分担者　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、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）、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、矢口紀子、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 5 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）　研究分担者　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。特に、梅毒郵送検査を中心に、人工ろ紙血の作製、陽性コントロール作成を検討した。

［花岡希］

9. 粘膜抗体による呼吸器ウイルス感染症のウイルス排出制御に資する研究

新型コロナウイルス感染症患者において、鼻腔の分泌型IgA 抗体の迅速な誘導が感染性ウイルス排出期間の短縮と相関することが明らかになったが、他の呼吸器ウイルス感染症でも同様なのかなど臨床的意義についてはまだ確立していない。本研究では日本で流行の多い RS ウイルス、インフルエンザウイルスを対象として経時的な上気道のサンプリング検体によりウイルス排出量と粘膜抗体の関連性を数理モデルによる動態解析を実施する。呼吸器ウイルス排出制御における分泌型IgA 抗体の臨床的意義の確立、新規コンセプト医薬品開発促進に資する基礎データの構築を目指し、研究デザインを設計し検体採取を開始した。本研究は、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「粘膜抗体による呼吸器ウイルス感染症のウイルス排出制御に資する基盤技術創出研究 （研究代表者：鈴木忠樹）」の一環として実施した。

［髙橋健一郎］

10. ATL 発症リスク評価・判定法に関する研究

HTLV-1 感染細胞クロナリティ解析技術 RAISING とクロナリティを数値化するソフト（CLOVA）を用いてキャリアおよびHAM 患者の ATL 発症リスクを評価し、ATL ハイリスクキャリア・HAM 患者を同定した。また新たに ATL400 検体のクロナリティ解析を実施し、くすぶり型 ATL における急性転化リスク評価法を確立した。本技術に関する特許が国内で登録された。本研究は、令和 5 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（研究代表者：山野嘉久）」の一環として実施した。

［斎藤益満；山野嘉久（聖マリアンナ医科大学）］

11. *Escherichia albertii* に関する研究

食中毒細菌である *Escherichia albertii* について遺伝子型に基づく感染経路の推定法の確立を目指している。感染者、動物及び環境由来の本菌株について、multilocus sequence typing（MLST）で解析される遺伝子の配列を基に集団構造解析を行ったところ、3 つの系統とそれ以外に分かれた。1 つの系統は動物及び環境由来のみだったが、それ以外の系統の由来は様々だった。この結果は、動物や環境に特有に分布する系統と動物等から人に感染する系統の存在を示唆している。次に、病原因子遺伝子の保有状況を調査したところ、動物由来の菌株は固有の保有パターンを示した。以上より、感染者由来の 本菌株について、MLST に基づく系統分類や病原因子の保有状況の調査を行うことは、感染経路の推定に有用と思われた。本研究は、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］

12. 腸管出血性大腸菌の反復配列多型解析法の精度管理

地方衛生研究所における腸管出血性大腸菌（EHEC）の反復配列多型解析（MLVA）法の検査精度を担保するために、精度管理試験を実施してきた。今年度は本法の導入歴が少ない施設等を対象に、EHEC 菌株を用いた試験を行った。その結果、全体的に高い検査精度にあったが、一部の施設ではノイズをタンデムリピートと誤判定する等、基本的な工程を正しくできていなかった。次に、過去の試験で得られた電気泳動データについて、機器や試薬の情報を基に再分析したところ、非典型的ピークの発生を抑えるには、特異性が高い Master mix の使用が有効と分かった。さらに、これまでの精度管理試験で把握した情報を基にトラブルシューティング集を作成した。本研究は、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 「広域食中毒発生時の早期探知のための調査の迅速化及びゲノム解析技術を利用した調査法の確立に資する研究（研究代表者：明田幸宏）」として実施した。

［平井晋一郎、島袋梢；明田幸宏、泉谷秀昌（細菌第一部）］

13. 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、昨年度に引き続き、行政検査の残余検体（咽頭ぬぐい液）を用いた検討を継続した。リアルタイム PCR に対する感度は約 93.6%、特異度は 100%であった(投稿中)。

［岡本貴世子、門澤和恵、小林純子；富岡恭子（埼玉県衛生

研究所)、鈴木理恵子(神奈川県衛生研究所)]

14. 麻疹ウイルスゲノム検出法の検討

麻疹ウイルスゲノム検出 Q-LAMP 法を作製した。麻疹ウイルス全遺伝子型を検出可能な条件は見出せなかったため、近年流行している遺伝子型 D8, B3,及びワクチン株の A を対象に条件検討を行った。遺伝子型 A の合成 RNA を用いた比較検討では、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た。今後、種々のウイルス RNA を用いて感度・特異性を評価する予定である。

[岡本貴世子、門澤和恵、小林純子]

15. 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、麻疹風疹ウイルス遺伝子同時検出リアルタイム PCR 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)、阿藤美奈子(仙台市衛生研究所)、中村保尚(名古屋市衛生研究所)、瀬野智史(千葉市環境保健研究所)、小林勇人(さいたま市健康科学研究センター)、松平美咲(福岡市保健環境研究所)、濱本紀子(埼玉県衛生研究所)]

16. 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 SARS-CoV-2 やインフルエンザウイルス等、病原体ウイルスゲノムを網羅的に濃縮するターゲットキャプチャー法を最適化・検証し、病院で診断ができなかった臨床検体からEV-D68のゲノム解析を行った。本研究は、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「感染症対策強化に向けた高感度・迅速な呼吸器系ウイルス病原体遺伝子の網羅的解析法及び検出法の開発に関する研究 (研究代表者:竹前喜洋)」として実施した。

[竹前喜洋、川戸智、久場由真仁、影山努]

17. 既存リアルタイム PCR 検査系による遺伝子変異病原体検出能力の検証

パンデミックリスクの高い急性呼吸器感染症病原体は多くが遺伝子変異の生じやすい RNA ウイルスであり、既存の PCR プライマー・加水分解プローブのセットで検出できない変異株が出現する可能性がある。標的配列にどの程度まで変異が許容されるのか限界を確認し、変異発生時に検出系更新が必要か早期判断するための基盤情報収集を目指した。検証の結果、変異標的配列に対する PCR プライマーのミスマッチ許容率を 10%程度の誤差で簡易推定する計算モデルを構築した。本研究は、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「感染症対策強化に向けた高感度・迅速な呼吸器系ウイルス病原体遺伝子の網羅的解析法及び検出法の開発に関する研究 (研究代表者:竹前喜洋、研究開発分担者:百瀬文隆)」の一環として実施した。

[百瀬文隆、竹前喜洋、影山努]

18. 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。本年度は、昨年度よりも高感度な方法で検討を実施した。本研究は、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「感染症対策強化に向けた高感度・迅速な呼吸器系ウイルス病原体遺伝子の網羅的解析法及び検出法の開発に関する研究 (研究代表者:竹前喜洋)」として実施した。

[久場由真仁、竹前喜洋、川戸智、影山努]

19. 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、昨年度までに設計・合成したターゲットキャプチャー法に用いる A 型インフルエンザウイルス用カスタムプローブパネル(168,091 プローブを含む)の検証を H1 亜型から H15 亜型及び N1 亜型から N9 亜型のヒト又は動物由来の A 型インフルエンザウイルス 28 株から作成した各ライブラリーを用いて進めた。本研究は、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］

20.　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）

2023 年度は、ガーナにおける小児急性下痢症患者の便検体の収集を継続して実施した。ガーナではロタウイルスの感染率が 48%から 28%に低下し、ワクチンの有効性が観察された。全塩基配列を解析した結果、ガーナではワクチン導入前後でロタウイルス流行株の遺伝子型構成が変化していた。動物から人間への異種間伝播と考えられる事例も確認された。また、腸管分泌型 IgA の変化を調査するため、ELISA 法による測定系を開発した。更に、リバースジェネティクス法により抗体の標的となる表面抗原（VP7、VP4、VP6)の組換えロタウイルスを作出する準備を整えた。本研究は、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）］

21.　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 175 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。本研究は、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。
［Yen Hai Doan;岡智一郎（ウイルス第二部）］

22.　下痢症ウイルスの分子疫学を基盤にした流行制御にかかる研究

より迅速で高感度な下痢症ウイルス遺伝子の網羅的検出法を構築するため、まずは様々な遺伝子型のノロウイルスゲノム RNA 陽性コントロールの作成を進め、ハイブリキャプチャー法をベースとしたより高感度で解析対象範囲の広いウイルスゲノム解析法を開発するため、プローブ設計およびハイブリキャプチャー法による NGS 解析法を検証しプローブの最適化を進めた。また、下痢症ウイルスに対する網羅的抗体調査を実施するため、ウイルスごとの性質、研究の進行状況に合わせた解析手法の開発を進めた。RV は中和抗体の汎用的な測定法が未確立であることから、近年の流行株を用いた中和試験法を開発するべく、保有している RV 胃腸炎患者の便検体からウイルス分離を試み、12 種類の流行株の分離に成功した。本研究は、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「下痢症ウイルスの分子疫学を基盤にした流行制御にかかる研究（研究代表者:影山努）」として実施した。
［村上耕介、Yen Hai Doan、影山努］

23.　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、 昨年度までに設計し合成した SARS-CoV-2 ゲノムに対するプローブを用いて引き続きライブラリ調製の検討を実施した。本研究は、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］
日本公衆衛生学会ヘルスシステム・レジリエンス委員会委員［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］

3. 日本性感染症学会

第 36 回学術大会　プログラム委員［花岡希］

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. 入国時感染症ゲノムサーベイランス

海外から流入する感染症を把握することを目的として 2023 年 5 月 8 日から国内 5 空港（成田・羽田・中部・関西・福岡）にて実施されている。発熱・咳等の有症状者のうち、調査協力いただいた方の鼻腔ぬぐい液を採取し、呼吸器感染症を引き起こす主なウイルスや細菌の病原体遺伝子を網羅的に検出できるPCR 検査を実施した後、新型コロナウイルス及びインフルエンザウイルスのゲノム解析等を実施した。

［髙橋健一郎、斎藤益満、吉田初佳、野尻直未、村上耕介、濵田優一、吉見逸郎、竹前喜洋、東良俊孝、影山努、太田雅之、齋藤智也；高山郁代、冨田有里子、松山州徳、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）］

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 5 年度は実際の派遣はなかった。

［花岡希、髙橋健一郎、村上耕介；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

令和 5 年度は、前年度からの継続事案となる複数国で発生したエムポックスへの対応に加えて、 以下の 3 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) G7 広島サミット への対応

令和 5 年 5 月、広島市において開催された G7 広島サミットの開催にあたり、High-profile event（注目度の高いイベント）として、生物テロ等への万全の備えや、各国外交団が一同に会することによる感染症発生リスクへの対処等について所として対応するため、EOC をアクティベーションした。感染症リスク評価においては、麻しん、腸管出血性大腸菌などの感染症に係る輸入リスク又は国内感染リスクが一定程度あるとされた。また、バイオテロほか重篤な感染症の緊急検査を想定し、地方衛生研究所を含めた所内外の関係者間による情報伝達・連絡体制を確認するための事前演習を実施した。さらに、サミット開催期間中は、現地の医療対策本部に EOC 職員を派遣して、現地対応や支援を行うとともに、EOC においても、感染症発生状況に関する強化サーベイランスやメディア等モニタリングにより必要な状況把握を行った。

［第一・二・三・四・五室、 G7 広島サミット 対応 EOC 関係者一同］

(2) 能登半島地震への対応

令和 6 年 1 月 1 日、石川県能登半島を震源として発生した令和 6 年能登半島地震については、発生後の避難生活が長期化し、避難所における感染対策の強化や関係機関との連携強化が必要になることが予想され、公衆衛生 3 センターを中心に所内横断的な対応が必要と判断されたことから、EOC をアクティベーションして必要な対応を行った。能登半島地震に関する感染症関連として、被災地・避難所におけるリスクアセスメント報（計2回）、ボランティア向けの感染予防対策に係る注意喚起文書の作成・公開を通じ、現地の感染対策に係る側面支援を実施した。

［第一・二・三・五室、能登半島地震対応 EOC 関係者一同］

(3) 麻しん広域アウトブレイク への対応

2023 年以降、世界的に麻疹の報告が相次いでいたところ、国内において 2024 年 2 月末に麻疹の輸入例が報告され、感染可能期間に国際線に搭乗していたことが判明した。この輸入例に関連した症例に加え、新たな輸入例の懸念もあり、さらなる感染者増加の可能性も見込まれた。 麻疹の国内流行のリスクに加え、状況説明や適時のリスク評価、注意喚起の発信に関するコミュニケーションの検討が必要であること、広域に拡大した場合や長期の対応になった場合の対応規模の拡大に備える必要があることから、2024 年 3 月 8 日に感染研 EOC をアクティベーションした。アクティベーション期間中は、EOC のミッションを①Situation awareness & Early Alerting、②国内発生時の技術的支援、③国の疫学調査、④麻しんの公衆衛生対応に関する未知の事象を明らかにする研究と定めて必要な対応を行ったほか、リスク評価の公開や医療機関向けの注意喚起文書の公開等の情報発信を行った。

［第一・二・三・五室、麻しん広域アウトブレイク対応 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いる。令和 5 年度は、内閣感染症危機管理統括庁、厚生労働省、国立保健医療科学院、東京消防庁、東京都特別区保健予防課長会、東京医科歯科大学、WPRO、米国ハーバード大学、英国ロンドン大学、ガーナ野口研究所、サウジアラビア保健省、オマーン保健省、米国CDC 東アジア事務所、香港ジョッキークラブ、JICA 研修等からの見学者の受け入れを行った。

［第一・二・三・五室］

(5) 訓練・演習

国内のセキュリティ機関との連携・協力を深化・拡充するために以下の事項を実施した。

- 東京消防庁（第3ハイパーレスキュー隊（NBC 対応部隊））の研修訪問を受け入れ、BSL3関連施設の確認及び当該施設における災害発生/曝露事故の際の東京消防庁及び NIID 双方の活動要領・動線等の確認のために図上訓練を実施した。
- 陸上自衛隊（第1師団隷下第1特殊武器防護隊）/東京消防庁（第8ハイパーレスキュー隊（NBC 対応部隊））が共同開催した NBC 対応連携図上訓練・実動訓練（東京消防庁立川航空基地）へ参加した。

［第一・二・四・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
2023/04/21	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 27 報）
2023/09/07	新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の変異株 EG.5.1 系統について
2023/09/08	新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の変異株 BA.2.86 系統について
2023/11/16	新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の変異株 BA.2.86 系統について(第 2 報)
2024/02/16	新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の変異株 JN.1 系統について

［齋藤智也、東良俊孝、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

1997 年に中国（香港）から初めて WHO へ報告された高病原性インフルエンザウイルス(HPAIV)A（H5N1 亜型）によるヒト感染事例は、2023 年 3 月 3 日時点で少なくとも 873 例が WHO に報告されており、少なくとも 458 例（52%）が死亡しているが、ほとんどは 2019 年以前の報告である。2021 年以降は Clade 2.3.4.4b に属する HPAIV(H5N1)の世界的な感染拡大に伴い、海生哺乳類を含む野生の哺乳類や農場のミンクなどでも感染例の報告があり、散発的なヒト感染例も世界各所で報告されていることから 2020 年以降の状況について、HPAIV(H5N1)感染事例の疫学情報の更新及びリスクアセスメントを行い、国立感染症研究所ホームページに「高病原性鳥インフルエンザウイルス A(H5N1)感染事例に関するリスクアセスメントと対応」として 2023 年 4 月 13 日に公開した。また、2023 年 6 月から 7 月にかけて、ポーランドと韓国飼い猫や動物保護施設で飼育されていたネコでの HPAIV(H5N1)感染事例が報告されたことから、これら事例に関する情報の更新及びリスクアセスメントを行い、国立感染症研究所ホームページに「ポーランド共和国および大韓民国におけるネコの高病原性鳥インフルエンザウイルス A(H5N1)感染事例について」として 9 月 15 日に公開した。

［太田雅之、竹前喜洋、影山努、嶋田聡、小林望、山本朋範、加藤美生、吉見逸郎、東良俊孝、齋藤智也；実地疫学研究センター、FETP、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター］

4. その他の新興・再興感染症に関するリスク評価に係る業務

国内に影響を及ぼす可能性がある新興・再興感染症に対するリスク評価の取りまとめを行い、国立感染症研究所ホームページに公開した。2022 年度から引き続き発生している原因不明の小児急性肝炎について「複数国で報告されている小児の急性肝炎について」の第 5 報（2023 年 4 月 20 日公開）、第 6 報（8 月 21 日）を作成した。エムポックス（2023 年 5 月 26 日に国内における名称をサル痘からエムポックスに変更）に関して、「複数国で報告されているエムポックスについて」の第 5 報（5 月 8 日）、第 6 報（11 月 8 日）、第 7 報（2024 年 3 月 21 日）、また 2023 年にコンゴ民主共和国で世界的に流行しているエムポックスウイルスクレード II と異なり、エムポックスウイルスクレード I の感染が拡大したことから、「コンゴ民主共和国におけるクレード I によるエムポックスの流行について」を作成した（2023 年 12 月 22 日）。

また、2023 年 6 月に、世界初となるオズウイルス感染症の症例が国内で報告されたことから 6 月 23 日に「オズウイルスとは」「オズウイルス感染症に関する Q&A」を取りまとめ、公開した。また、世界初の報告であることから、「オズウイルスとは」国外向けに英語版を合わせて取りまとめ、公開した。

［太田雅之、村上裕子、内木場紗奈、吉見逸郎、小林望、山本朋範、加藤美生、吉松芙美、花岡希、東良俊孝、齋藤智也；実地疫学研究センター、FETP、感染症疫学センター、ウイルス第一部、昆虫医科学部、感染病理部］

5. 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 5 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
2023/04/24	風疹・先天性風疹症候群について	ウイルス第三部 森 嘉生
	風疹・先天性風疹症候群 について～主に疫学～	感染症疫学センター、実地疫学研究センター 神谷 元
2023/05/29	腸管出血性大腸菌の現状について	細菌第一部 伊豫田 淳
2023/06/26	エムポックスについて	感染症危機管理研究センター 齋藤 智也
2023/07/31	「重層的サーベイランス」とは何か：定点化後の新型コロナウイルス感染症サーベイランス体制について	感染症疫学センター 鈴木 基
	入国時におけるCOVID-19のゲノムサーベイランス	感染症危機管理研究センター 影山 努
2023/08/28	ポリオ 2023 年現在	ウイルス第二部 有田 峰太郎
2023/9/25	昨今の麻疹の流行状況	感染症疫学センター、実地疫学研究センター 神谷 元
2023/10/23	日本の HIV 感染症の動向	エイズ研究センター 菊地 正
2023/11/20	インフルエンザの発生動向について	感染症疫学センター 高橋 琢理
	インフルエンザのグローバルサーベイランスとワクチン株選定	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
2023/12/25	梅毒	薬剤耐性研究センター、 実地疫学研究センター 山岸 拓也
2024/01/29	マイコプラズマ肺炎	細菌第二部 見理 剛
2024/02/26	侵襲性真菌症	真菌部 宮﨑 義継 、阿部 雅広
2024/03/25	MRSA 感染症（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症）について	薬剤耐性研究センター、 実地疫学研究センター 山岸 拓也
	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の細菌学的特徴	薬剤耐性研究センター 久垣 順三

［齋藤智也、田中厚行、佐藤旭、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急激な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 5 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、川戸智、上野みなみ］

研修業務

I. 国立保健医療科学院による研修

1. 短期研修:ウイルス研修

令和 5 年 10 月 30 日から 11 月 17 日まで 14 日間、国立感染症研究所村山庁舎で、短期研修ウイルス研修（国立保健医療科学院・当所共同実施）を実施した。本研修は、全国地方衛生研究所において、ウイルス検査業務に従事する専門職員を対象とし、インフルエンザウイルス、下痢症ウイルス、COVID-19 中和抗体価測定法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。本年度の受講生は 20 名であった。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・室等の協力を得て遂行された。
［岡本貴世子、平井晋一郎、武長徹、門澤和恵、小林純子、影山努］

2. 短期研修:新興再興感染症技術研修

令和 5 年 10 月 12 日から 10 月 18 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。本研修の目的は、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、レジオネラ属菌の基礎的な知識、およびこれらの基本的並びに新しい検査診断技術・知識の習得である。受講生は 21 名であった。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、地方衛生研究所（北海道、岩手県、富山県及び神奈川県）、大分県薬剤師会検査センター、高崎健康福祉大学等の協力を得て遂行された。
［平井晋一郎、島袋梢、岡本貴世子、土井朋美、山田珠美、影山努］

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］
- 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］
- 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［齋藤智也］、リスクコミュニケーション［加藤美生］の講義を担当した。
- 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 3 年度から感染症危機管理研究センターが事務局を担当し、感染症の危機管理に関する知識の普及を目的としてオンライン研修を開催している。

令和 5 年度は 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（事例紹介等含む）を行った。地方自治体の感染症担当部局及び保健所等、国の関係部局・関係機関からそれぞれ 772 名、640 名、805 名（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 チャンネルにて行政職員へ限定公開で事後配信を行った。各回の事後配信の合計視聴数は第 1 回が 692 回、第 2 回は 713 回、第 3 回は 707 回であった。

開催日、演題及び発表者は以下の表のとおりである。

表 感染症危機管理研修会

開催日	発表演題	発表者
2023/04/28	感染症対策に関係する法律について 感染症法	感染症危機管理研究センター 齋藤 智也
	地方衛生研究所における危機管理への準備・体制について	東京都健康安全研究センター 吉村 和久
	FETP-J について	実地疫学研究センター 砂川 富正
2023/9/29	クライシス・緊急事態リスクコミュニケーション（CERC）：概念と原則	株式会社グローバルヘルスコミュニケーションズ 蝦名 玲子

	CERC リズム:事前準備、初動期、維持期、解決期	株式会社グローバルヘルスコミュニケーションズ 蝦名 玲子
	ワーク:『お悩み解決！危機管理者からの、よくある5つの質問に答えを考えてみよう』	
	新型コロナ対応	岩手県
	岩手県におけるクライシス・リスク・コミュニケーション	県央保健所 仲本 光一
	AMR 対策における CERC の事例	久留米大学 大学院医学研究科 公衆衛生学講座 渡邉 英之
2024/1/18	平素の地域連携強化と危機管理	ぎふ綜合健診センター 村上 啓雄
	高度急性期病院と地方自治体との訓練事例	高崎総合医療センター 中沢 まゆみ
	地方衛生研究所における地域連携強化の事例	川崎市健康安全研究所 三﨑 貴子
	保健所における地域連携強化の事例～新興感染症等の発生を想定した訓練を通じて～	釧路保健所 石井 安彦

［第一・三・五室］

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オンライン専門講習会を開催している。

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が、実施後のアンケート結果から、動画教材等を利用した継続学習が必要であるという意見が聞かれたため、令和 5 年度は、オンデマンド配信のオンライン研修として、年 2 回（11 月～12 月、1 月～2 月）実施した。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 876 名が受講した。

［第一室；実地疫学研究センター、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）」を開始した。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 5 年 12 月 19 日から 20 日までオンライン講義を実施した。160 施設の地方衛生研究所の細菌分野の職員 320 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細菌検査業務において、必須となる技術・知識に関する講義を行った。具体的には、「検査基礎技術に関するビデオ」を配信・解説し、さらに講師により「バイオセーフティ」、「主要な食中毒原因菌（腸管出血性大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属菌、カンピロバクター）の検査」、「検査の心構え」及び「細菌検査で必須となる検査法（PCR 法、シークエンス）」等に関する講義を行った。

［平井晋一郎、島袋梢、岡本貴世子、土井朋美、山田珠美、田中厚行、佐藤旭、古賀政史、影山努 ］

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 5 年 9 月 6 日（水）～令和 5 年 9 月 8 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実習及び座学を実施した。11 検疫所の職員 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及び MERS-CoV 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、川戸智、上野みなみ］

VI. 希少感染症診断技術向上事業に関する業務

令和 6 年 2 月 14 日、15 日に開催された全国自治体の検査技術担当者に対して動物由来インフルエンザに関して講義を行った。

［竹前喜洋］

VII. 教育・講義等

- 国立国際医療研究センター国際感染症危機管理対応推進センター主催国際感染症インテリジェンス研修にて「感染症のインテリジェンス」の講義を行なった。
  ［齋藤智也］
- 国立国際医療研究センター国際感染症危機管理対応

推進センター主催 IDES 能力開発研修にて「感染症危機管理を学ぶには」の講義を行なった。[齋藤智也]

- 佐賀県衛生薬業センター健康危機管理研修で「地域における感染症健康危機管理体制の確保について」の特別講演を行なった。[齋藤智也]
- 内閣感染症危機管理統括庁職員研修会で「危機管理対応者の心得」の講義を行なった。[齋藤智也]
- 慶應義塾大学医学部熱帯医学・寄生虫学講義にて「感染症の危機管理」の特別講義を行なった。[齋藤智也]
- 京都大学大学院医学研究科「健康危機管理の制度政策と実践」にて「感染症の危機管理」の講義を行なった。[齋藤智也]
- 日本中毒情報センター主催 NBC 災害・テロ対策研修において「B 災害各論「生物災害・シナリオ検討」」の講義を行なった。[太田雅之、齋藤智也]
- 北里大学大学院・感染制御科学府にて「グローバルな視点から見た感染症の危機管理」について講義を行なった。[影山努]
- 感染研市民セミナーにて、「最近のヒト・動物インフルエンザの流行状況」の講義を行った[影山努、竹前喜洋]
- 消防大学校において「B 災害対応「生物テロ発生時の対応」」の講義を行なった。[太田雅之]
- 東京消防庁消防学校において「B 災害対応「生物テロ発生時の対応」」の講義を行なった。[太田雅之]
- 防衛省情報本部において「B 災害対応「生物テロ発生時の対応」」の講義を行なった。[太田雅之]
- 福島大学食農科学研究科にて「ノロウイルスの培養の最新状況」の講義を行なった。[村上耕介]
- 令和 5 年度 国立感染症研究所研究発表会(学生・若手研究者対象 研究部紹介)にて、「パンデミック時における新たなスクリーニング検査系の開発と網羅的シーケンス法の活用について」の講義を行なった。[竹前喜洋]

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)の全国調査を随時実施した。また、各種マニュアルの更新や改定、新規診断法の開発を検討した。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. ノロウイルスレファレンスセンターとしての活動

従来から実施されてきたノロウイルス遺伝子型の分類法に加え、RdRp による分類法が提案されたことに対応するため、NESID への登録方法を検討し、レファレンスセンターで周知した上で運用を開始した。
[村上耕介;染谷雄一(ウイルス第二部)、新橋玲子(感染症疫学センター)]

III. *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]

IV. 令和 5 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 5 ヶ所へ配布した。
[岡本貴世子、門澤和恵、小林純子]

V. インフルエンザウイルス、MERS-CoV 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、MERS-CoV 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等に配布している。今年度は、地方衛生研究所 3 ヵ所と検疫所 3 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、地方衛生研究所数ヵ所に MERS-CoV 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

- **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、内部監査を担当した。
[斎藤益満、影山努]

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. GHSI/GHSAG における活動

- G7 加盟国、メキシコ、EU による、世界健康安全保障イニシアチブ（Global Health Security Initiative; GHSI）の技術的 WG である Global Health Security Action Group; 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（2023 年 6 月及び 2024 年 2 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］
- GHSI コミュニケーターズネットワークのメンバーとして、健康危機管理におけるコミュニケーションの知見を共有し、対面会合（2024 年 3 月）にて知識（Knowledge）・態度（Attitude）・行動（Practice）を向上した。［加藤美生］

2. 諸外国との意見交換

- 2023 年 6 月に開催された JICA プロジェクト「インドネシア（国別）感染症サーベイランス能力強化トレーニング」において” Diagnosis flow of. Avian Influenza virus infection to human in Japan”の講演を行った。［影山努］
- 2023 年 7 月に開催された US-Japan Health Security Meeting（アメリカ）に参加し” Laboratory network in Japan” の講演を行った。［齋藤智也、影山努、北山明子］
- 2023 年 9 月に開催された ECDC 主催の Annual meeting of the ECDC National Focal Points for Preparedness, Response, and for Threat Detection, EWRS and IHR（スウェーデン）に招待参加し、”Discussion on main areas for further collaboration in 2024”にパネリストとして登壇した。［齋藤智也］
- 2023 年 12 月に開催された The 17th Korea- Japan- China Forum for Communicable Disease Control and Prevention（韓国）において、”Pandemic Preparedness and Response in Japan”の講演を行なった。［齋藤智也］
- 2024 年 2 月に国立国際医療研究センター国際感染症危機管理対応推進センターの派遣により、米国 CDC の視察、及び同公衆衛生インテリジェンス担当部局との意見交換を行った。［齋藤智也、内木場紗奈］
- 2023 年 6 月 5 日-7 日にブラジルリオデジャネイロで開催された 13th 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、上野みなみ］

3. 米国 LRN（Laboratory Response Network）への参画

- 2023 年、前年（2022 年）に米国 CDC と締結した MOC（Memorandum of Cooperation）に基づき、協力体制の深化に努めた。具体的には、四半期ごとにウェブ会議に参加し、エムポックスやポリオ等に関する最新の情報を得た。［齋藤智也、影山努、北山明子；国際協力室］
- その他、 ECDC との定期的な情報交換として、人材育成、最近の事案に対する対応状況、について 2 回（2023.4 と 2024.3）会合を開催した。また、英国・UKHSA と定期的な情報交換として、緊急事態対応の準備や体制等について 4 回（2023 年 7 月、同 9 月、2024 年 2 月、同 3 月）会合を行った。
［齋藤智也、北山明子、吉見逸郎］

4. 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、川戸智、上野みなみ］

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］
- 世界保健機関・エムポックスに対する定常的勧告に関する検討委員会（The IHR Review Committee regarding Standing Recommendations for mpox, World Health Organization.）メンバー ［齋藤智也］
- 世界保健機関・新型コロナウイルス感染症に対する定常的勧告に関する検討委員会（The IHR Review Committee regarding Standing Recommendations for COVID-19, 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］
- WHO ワクチンに関する戦略的諮問グループ天然痘・エムポックスワクチンワーキンググループ 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］
- 新型インフルエンザ等対策推進会議委員［齋藤智也］
- 厚生科学審議会専門委員（感染症部会新型インフルエンザ対策に関する小委員会）［齋藤智也］
- 厚生科学審議会専門委員（危機対応医薬品等に関する小委員会（委員長）［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］
- 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、影山努］
- 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］
- 外部精度管理事業企画検討委員［影山努］
- 参議院内閣委員会参考人（2023 年 4 月 13 日）［齋藤智也］
- 内閣府 令和5年度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に関する調査・分析等業務委員 ［吉見逸郎］
- 日本公衆衛生協会 健康危機管理支援事業 運営委員会 委員、IHEAT 教育内容検討作業部会 委員、研修検討作業部会 委員 ［吉見逸郎］

その他

I. 情報提供及びコミュニケーション活動

- 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。［第三室］
- 感染研の認知度の向上と、平時から市民とコミュニケーションを行い信頼関係を築くことを目的として、科学技術振興機構（JST）が主催する全国規模の科学コミュニケーションイベント「サイエンスアゴラ 2023」に出展した（開催地：東京・お台場、2023 年 11 月 18、19 日）。「”むし”から探る、人と動物と感染症のこと」と題し、寄生虫標本、蚊の生体、パネル展示などを行った。［第三室；葛西真治（昆虫医科学部）、案浦健、吉村比呂（寄生動物部）、荒木球沙（寄生動物部/安全実験管理部）］

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) 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.

2) 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.

3) Otake, S., Ikenoue, C., Sudani, N., Kobayashi, M., Takahashi, K., Shimada, T., Yoshimi I., Saito T., Sunagawa, T. (2023). National Surveillance of Pediatric Acute Hepatitis of Unknown Etiology, Japan, October 2021–December 2022. Emerging Infectious Diseases, 29(6), 1288-1291.

4) Misaki T, Saito T, Okabe N. Inoculating Cities Volume II: Case Studies of the Urban Response to the COVID-19 Pandemic. Academic Press. 2023.

5) Adachi E, Otani A, Yotsuyanagi H, Saijo M, Saito T. Crisis management for the future: Building a platform to provide information on emerging and re-emerging infectious diseases from normal times in Japan. Glob Health Med.

6) Miyamoto S, Nishiyama T, Ueno A, Park H, Kanno T, Nakamura N, Ozono S, Aihara K, Takahashi K, Tsuchihashi Y, Ishikane M, Arashiro T, Saito S, Ainai A, Hirata Y, Iida S, Katano H, Tobiume M, Tokunaga K, Fujimoto T, Suzuki M, Nagashima M, Nakagawa H, Narita M, Kato Y, Igari H, Fujita K, Kato T, Hiyama K, Shindou K, Adachi T, Fukushima K, Nakamura-

Uchiyama F, Hase R, Yoshimura Y, Yamato M, Nozaki Y, Ohmagari N, Suzuki M, Saito T, Iwami S,and Suzuki T. Infectious virus shedding duration reflects secretory IgA antibody response latency after SARS-CoV-2 infection. PNAS. 2023. 120 (52).

7) McCloskey B, Saito T, Shimada S, Ikenoue, Endericks T, Mullen L, Mota P, et al. 2024. “The ToCkyo 2020 and Beijing 2022 Olympic Games Held during the COVID-19 Pandemic: Planning, Outcomes, and Lessons Learnt.” Lancet 403 (10425): 493–502.

8) Kato M, Yoshimatsu F, Yamamoto T, Kobayashi N, Kikuchi T, Matsuoka, S, ... & Saito T. (2024). Development of a partnership between academia, community, and government in response to the 2022 mpox outbreak in Japan. *Nihon Koshu Eisei Zasshi (JAPANESE JOURNAL OF PUBLIC HEALTH)*, *71*(2), 103-107.

9) 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. Invasive *Haemophilus infuenzae* disease among adults in Japan during 2014–2018. Infection 51(2) 355-364. doi: 10.1007/s15010-022-01885-w.

10) Hayashi, T., Murakami, K., Ando, H., Ueno, S., Kobayashi, S., Muramatsu, M., Tanikawa, T., Kitamura, M. Inhibitory effect of Ephedra herba on human norovirus infection in human intestinal organoids. Biochem Biophys Res Commun, 671, 200-204, 2023.

11) Hayashi T, Kobayashi S, Hirano J, Murakami K, Human norovirus cultivation systems and their use in antiviral research., Journal of Virology, March 2024, e0166323, https://doi.org/10.1128/jvi.01663-23

12) Tsukahara-Kawamura T, Hanaoka N, Uchio E. Evaluation of anti-adenoviral effects of the polyvinyl alcohol iodine ophthalmic solution. Jpn J Ophthalmol. 2024 Jan;68(1):64-69. doi: 10.1007/s10384-023-01027-1

13) Ishii M, Hoshina T, Fujimoto T, Hanaoka N, Konagaya M, Shimbashi R, Takanashi S, Arai S, Tanaka-Taya K, Kusuhara K. A Pediatric Case of Encephalopathy With Hypoglycemia Induced by Coxsackievirus A4 Infection. Pediatr Infect Dis J. 2024 Sep 1;43(9):e324-e326. doi: 10.1097/INF.0000000000004390. Epub 2024 May 10.

14) Ushijima H, Pham NTK, Hoque SA, Nomura A, Kumthip K, Shimizu-Onda Y, Okitsu S, Kawata K, Hanaoka N, Müller WE, Maneekarn N, Hayakawa S, Khamrin P. Evaluation of a novel triplex immunochromatographic test for rapid simultaneous detection of norovirus, rotavirus, and adenovirus on a single strip test. J Infect Public Health. 2024 Apr;17(4):619-623. doi: 10.1016/j.jiph.2024.02.010. Epub 2024 Feb 16.

15) Takahashi T, Kimura R, Shirai T, Sada M, Sugai T, Murakami K, Harada K, Ito K, Matsushima Y, Mizukoshi F, Okayama K, Hayashi Y, Kondo M, Kageyama T, Suzuki Y, Ishii H, Ryo A, Katayama K, Fujita K, Kimura H. Molecular Evolutionary Analyses of the RNA-Dependent RNA Polymerase (RdRp) Region and VP1 Gene in Human Norovirus Genotypes GII.P6-GII.6 and GII.P7-GII.6. Viruses. 2023 Jul 1;15(7):1497.

16) Fukano K, Wakae K, Nao N, Saito M, Tsubota A, Toyoshima T, Aizaki H, Iijima Hiroko, Matsudaira T, Kimura M, Watashi K, Sugiura W, and Muramatsu M. A versatilemethod to profile hepatitis B virus DNA integration. Hepatol Commun. 2023 Dec 1;7(12):e0328. doi: 10.1097/HC9.0000000000000328.

17) Wang Y, Shimosaki S, Ikebe E, Iha H, Yamamoto J, Fife N, Ichikawa T, Hori M, Ogata M,Tsukamoto Y, Hijiya N, Moriyama M, Hagiwara S, Kusano S, Saito M, Ahmed K, Nishizono A, Handa H, and Morishita K. IMiD/CELMoD-induced growth suppression of adult T-cellleukemia/lymphoma cells via cereblon through downregulation of target proteins and theirdownstream effectors. Front Oncol. 2024 Jan 24:13:1272528. doi: 10.3389/fonc.2023.1272528. eCollection 2023.

18) Nao N, Okagawa T, Nojiri N, Konnai S, Shimakura H, Tominaga M, Yoshida-F H, Nishiyama E, Matsudaira T, Maekawa N, Murata S, Muramatsu M, Ohashi K, Saito M. Chimeric provirus of bovine leukemia virus/SMAD family member 3 in cattle with enzootic bovine leukosis. Arch Virol. 2024 Feb 16;169(3):47. doi: 10.1007/s00705-024-05970-3

19) Akihiro Doi, Masayuki Ota, Masumichi Saito, Shutoku Matsuyama. Sporadic Occurrence of Ensitrelvir-Resistant SARS-CoV-2, Japan. Emerg Infect Dis. 2024 Jun;30(6):1289-1291. doi: 10.3201/eid3006.240023.

20) 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 Jul 24;76(4):255-258.

21) Zhang W, Mendoza MV, Ami Y, Suzaki Y, Doan YH, Maeda K, Li T. Low Replication Efficiency of a Japanese Rabbit Hepatitis E Virus Strain in the Human Hepatocarcinoma Cell Line PLC/PRF/5. Viruses. 2023 Jun 5;15(6):1322.

22) Juniastuti, Utsumi T, Yamani LN, Dinana Z, Gunawan E, Maharani AT, Fitria AL, Wahyuni RM, Soetjipto, Doan YH, Shimizu H, Ishii K, Matsui C, Deng L, Abe T, Katayama K, Lusida MI, Shoji I. A household survey of intrafamily norovirus transmission. J Med Virol. 2023 Oct;95(10):e29164.

23) Mai CTN, Ly LTK, Doan YH, Oka T, Mai LTP, Quyet NT, Mai TNP, Thiem VD, Anh LT, Van Sanh L, Hien ND, Anh DD, Parashar UD, Tate JE, Van Trang N. Prevalence and Characterization of Gastroenteritis Viruses among Hospitalized Children during a Pilot Rotavirus Vaccine Introduction in Vietnam. Viruses. 2023 Oct 27;15(11):2164.

24) Doan YH, Dennis FE, Takemae N, Haga K, Shimizu H, Appiah MG, Lartey BL, Damanka SA, Hayashi T, Suzuki T, Kageyama T, Armah GE, Katayama K. Emergence of Intergenogroup Reassortant G9P[4] Strains Following Rotavirus Vaccine Introduction in Ghana. Viruses. 2023 Dec 18;15(12):2453.

25) Lo M, Doan YH, Mitra S, Saha R, Miyoshi SI, Kitahara K, Dutta S, Oka T, Chawla-Sarkar M. Comprehensive full genome analysis of norovirus strains from eastern India, 2017-2021. Gut Pathog. 2024 Jan 18;16(1):3.

26) Kato M, Yoshimatsu F, & Saito T. (2023). Trends in media coverage during the monkeypox outbreak: content analysis. *Journal of Medical Internet Research*, *25*, e45787.

2. 和文発表

1) 齋藤智也. 東京 2020 オリンピック・パラリンピック大会における新型コロナウイルス感染症対策. 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(監修 尾身茂・脇田隆字、編集:正林督章). 日本公衆衛生協会. 2023 年 4 月. pp.465-469.

2) 竹前喜洋、百瀬文隆、Yen Hai Doan、川戸智、上野みなみ、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. IASR44 180-182.

3) 加藤美生. (2023). リスクコミュニケーションのモニタリング報告 2023—リスクコミュニケーションは進んだか. 公衆衛生, 87(12), 1244-1249.

4) 宮脇梨奈、加藤美生、河村洋子、石川ひろの & 岡浩一朗. (2024). デジタル・ヘルスリテラシー尺度 (DHLI) 日本語版の開発. 日本公衆衛生雑誌, 71(1), 3-14.

5) 髙橋健一郎、野尻直未、吉田初佳、濵田優一、斎藤益満、横田栄一、齋藤智也、木下一美、仲山紀子、山田壮一、福士秀悦、黒田雄大、山本つかさ、加来義浩、堀田明豊、鈴木道雄、Guillermo Posadas-Herrera、前田健、河合康洋、花木賢一、菅野隆行、鈴木忠樹. 検疫検体の SARS-CoV-2 ゲノムサーベイランスの実際と役割. IASR44. 101-102.

6) 齋藤智也、影山努、嶋田聡、横田栄一、吉見逸郎、海老原秀喜、下島昌幸、吉河智城、黒須剛、鈴木忠樹、永田典代、四宮博人、調恒明、吉村和久. エムポックスの検査体制の全国展開. IASR Vol. 44 p91-92. 2023.

7) 高橋あずさ、小野貴志、佐々木優、藤井英里、中下愛実、島田智恵、砂川富正、黒須一見、山岸拓也、宮崎義継、阿部雅広、嶋田聡、吉見逸郎. 国内における Candida auris の施設内アウトブレイク対応の備え. IASR Vol. 45 p22-23. 2024.

8) 花岡希.【新型コロナウイルス感染症時代に忘れてはならないウイルス感染症】DNA ウイルス ポックスウイルス科/アデノウイルス科.臨床と微生物(0910-7029)50 巻 4 号 Page297-306(2023.07).

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Tsukada K, Takahashi K, Ikenoue C, Fukusumi M, Shimada T, Ko Y K, Yamauchi M, Otani K, Kobayashi Y, Suzuki M, Saito T, Sekizuka T, Kuroda M, Sunagawa T. Verification of a Suspected COVID-19 Outbreak at Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games Through Intelligence Activities. SAFTYNET. 2023

2) Kato M, Yoshimatsu F, Yamamoto T, Kobayashi N, Kikuchi T, Matsuoka S, Matano T, Iwahashi K, Ikushima Y, Shiono S, Ishikane M, Morioka S, Nakamoto T, Yoshimi I, Saito T. Building an Academia-Community-

Government Partnership in the early phase in Japan to respond to the 2022 mpox outbreak. 16th National Conference on Health Communication, Marketing & Media. US. 2023

3) Kato M, Kobayashi N, Saito T. Competencies of risk communicators at public health emergency operations centers: A scoping review. 16th National Conference on Health Communication, Marketing & Media. US. 2023

4) Kobayashi S and Murakami K. Do nutrients also help norovirus to infect in the small intestine? The Joint 24th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim of the USJCMSP. South Korea. 2024.

2. 国内学会

1) 齋藤智也. 新興感染症に備えた我が国の体制：今後の展望. 第 63 回日本呼吸器科学会学術講演会 ICD 講習会. 2023 年 4 月 30 日

2) 竹田飛鳥、奥田博子、齋藤智也、冨尾淳. 合同外部評価（JEE）高評価国から学ぶリスクコミュニケーション：流言や誤報の対処. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 10 月 31 日.

3) 齋藤智也. 地方衛生研究所における感染症危機管理と感染症情報センターの在り方. 令和 5 年度地方衛生研究所全国協議会関東甲信静支部第 13 回公衆衛生情報研究部会研究会. 2023 年 11 月 22 日.

4) 齋藤智也. シンポジウム4「感染症情報の収集・解析・提供のあり方を考える:COVID-19 対応により見えてきた課題 と展望」：感染症インテリジェンスの強化に向けて. 第 37 回公衆衛生情報研究協議会総会・研究会. 2024 年 1 月 25 日.

5) 齋藤智也. メインシンポジウム「未来社会と疫学」：感染症の危機管理. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 2 月 1 日.

6) 齋藤智也. バイオテロに備える. 第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 2024 年 2 月 10 日.

7) 齋藤智也. 我が国の健康危機管理センター創設に向けて～オールハザードの叡智の結集への挑戦～：感染症危機管理研究センターの参画に向けて. 第 30 回日本災害医学会総会・学術集会. 2024 年 2 月 22 日.

8) 齋藤智也.COVID-19 パンデミック対策を（その前から）振り返る. JSPS 課題設定による先導的人文学・社会科学研究推進事業 学術知共創プログラム 課題 A 将来の人口動態を見据えた社会・人間の在り方 ~コロナ危機から視る政策形成過程における専門家のあり方~第 1 回カンファレンス ~パンデミック禍における EIPM を再考する~.大阪.2024.

9) 齋藤智也. 感染症対策とジレンマ. デュアルユース研究を通してつなげる・つながるクロージングフォーラム.東京. 2024.

10) 藤本嗣人、新橋玲子、花岡希、小長谷昌未、新井智、森野紗衣子、三輪晴奈、前木孝洋、林昌宏、高梨さやか、多屋馨子. 日本における原因不明急性脳炎・脳症患者からの病原体検索(2017～2019 年) 第 73 回日本感染症学会東日本地方会学術集会.東京.2023.

11) 伊藤晋、安田満、花岡希、出口隆. M.genitalium 尿道炎に対するガイドライン推奨薬およびその併用療法の臨床効果 テトラサイクリン系薬とシタフロキサシンの併用療法を中心に. 日本性感染症学会 第 36 回学術大会. 東京. 2023 年 12 月.

12) 伊藤晋、花岡希、荒川創一. 医療相談サイトに記載された臨床所見から疑われ、受診により確定したアデノウイルス尿道炎の 1 例. 日本性感染症学会 第 36 回学術大会. 東京. 2023 年 12 月.

13) 伊藤晋、安田満、花岡希、玉川由香、金子良、古矢早希、高梨真樹、出口隆. クラミジア核酸増幅検査と比較したコバス TV/MG アッセイの実施状況. 日本性感染症学会 第 36 回学術大会. 東京. 2023 年 12 月.

14) 花岡希、伊藤晋、野尻直未、吉田初佳、髙橋健一郎. 尿道炎関連アデノウイルスの遺伝学的解析. 日本性感染症学会 第 36 回学術大会. 東京. 2023 年 12 月.

15) 花岡希. 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 性感染症関連郵送検査の精度管理への課題. 日本性感染症学会 第 36 回学術大会. 東京. 2023 年 12 月.

16) 花岡希. 非クラミジア性非淋菌性尿道炎原因微生物の診断・治療 アデノウイルス性尿道炎の診断と治療. 日本性感染症学会 第 36 回学術大会. 東京. 2023 年 12 月.

17) 花岡希、吉田初佳、野尻直未、齋藤智也. アデノウイルス病原体レファレンス活動における最新型別法に準じた病原体診断法の有用性の検討. 第 64 回日本臨床ウイルス学会・第 27 回日本ワクチン学会合同学術集会. 静岡. 2023 年 10 月.

18) 竹田洋子、佐々木彩、七浦仁紀、三輪晴奈、花岡希、新井智、榊原崇文、藤本嗣人、多屋馨子、野上恵嗣. ヒトパレコウイルス 1 型,サイトメガロウイルスの混合感染を認めた Guillain-Barre syndrome の 1 例. 第 65 回日本

小児神経学会学術集会. 岡山. 2023 年 5 月.

19) 今野瑛之、花岡希、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. フォーサム 2023 大阪. 大阪. 2023 年 7 月.

20) 松浦一貴、井上幸次、宮崎 大、内尾英一、佐伯祐介、寺坂祐樹、藤本嗣人、花岡希. アデノウイルス 54 型結膜炎に伴う豚脂様角膜後面沈着物および星芒状角膜炎. 第 59 回 日本眼感染症学会. 大阪. 2023 年 7 月.

21) 加藤美生. 性感染症とリスクコミュニケーションの研究事例～若年層を対象としたデジタルメディア介入を中心に～. 第 36 回日本性感染症学会学術集会.東京.2023

22) 石川ひろの、加藤美生、宮脇梨奈、河村洋子. 大学生のデジタル・ヘルスリテラシー: 日米印比較調査. 第 15 回日本ヘルスコミュニケーション学会. 福島. 2023

23) 加藤美生、石川ひろの、岩橋恒太、生島嗣、塩野徳史、金子典代、菊地正、山本朋範、吉松芙美、小林望、齋藤智也. リスクコミュニケーターとしての コミュニティヘルスワーカーの役割: エムポックス発生初期を事例に. 第 15 回日本ヘルスコミュニケーション学会. 福島. 2023

24) 坪倉正治、加藤美生、横田理恵、宮脇梨奈. シンポジウム II 新型コロナウイルス感染症、そして、今後の健康リスク. 第 15 回日本ヘルスコミュニケーション学会. 福島. 2023

25) 林豪士、村上耕介、平野順紀、松田麻未、藤井克樹、小林さくら、上野小百合、鈴木亮介、村松正道. 遺伝子ノックアウト腸管オルガノイドを用いたヒトノロウイルス感染を規定する宿主因子の解析. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 仙台. 2023 年 9 月

26) 小林さくら、上野小百合、林豪士、染谷雄一、勝俣昌也、村上耕介. 食事由来脂質によるヒトノロウイルス感染への効果. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 仙台. 2023 年 9 月

27) 上野小百合、林豪士、小林さくら、片山和彦、村上耕介. ヒト生理活性阻害物質化合物ライブラリーとヒト腸管オルガノイドを用いた HuNoV 感染増殖機構の研究. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 仙台. 2023 年 9 月

28) 村上耕介、小林さくら、上野小百合、林豪士、片山和彦、染谷雄一. 組織幹細胞由来腸管オルガノイドから考察するヒトノロウイルスの感染メカニズム. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 仙台. 2023 年 9 月

29) 百瀬文隆、瀬下恵利佳、森川裕子、竹前喜洋、影山努. インフルエンザウイルスゲノム RNA パッケージングシグナル配列の同定に向けた高精度分節比測定系の開発. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 仙台. 2023 年 9 月

30) 林豪士、村上耕介、藤井克樹. ヒトノロウイルス増殖を阻害する生薬エキスの探索. 第 64 回日本臨床ウイルス学会・第 27 回日本ワクチン学会合同学術集会、静岡、2023 年 10 月

31) 柴田麿、本間悠太、鈴木佑典、村上耕介、染谷雄一、山地俊之. 第 96 回日本生化学会大会、福岡、2023 年 11 月

32) 佐藤健、滝島茂、高澤啓、磯田健志、岡智一郎、染谷雄一、藤井克樹、村上耕介、長谷川毅、村松正道、森尾友宏. 第 55 回日本小児感染症学会学術集会、京都、2023 月 11 月.

33) 林豪士、平野順紀、村上耕介、谷川尚、北村雅史、染谷雄一、ウイルスプロテアーゼをターゲットとした創薬探索研究、第9回デザイン生命工学研究会、浜松、024 年 3 月.

34) 久場由真仁、竹前喜洋、川戸智、大場邦弘、影山努. 第 27 回日本ワクチン学会第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 静岡. 2023 年 10 月.

35) 北山明子、濵田優一、髙橋健一郎、太田雅之、村上耕介、石原朋子、齋藤智也. 国立感染症研究所感染症危機管理研究センターのセキュリティ部門との連携・協力について. 第29回日本災害医学会総会・学術集会. 京都. 2024 年 2 月.

36) 髙橋健一郎、小林正明、吉田初佳、野尻直未、花岡希、齋藤智也、藤本嗣人. SARS-CoV-2 パンデミック前後の小児呼吸器感染症におけるアデノウイルスの循環 - 10 年間の観察研究. 第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 静岡. 2023 年 10 月.

37) 大場邦弘、河島裕樹、助﨑あきら、青栁塁、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、改田厚、久場由真仁、竹前喜洋、影山努. 呼吸障害で入院を要したエンテロウイルス D68 感染症の臨床像と分子疫学, 第 55 回日本小児感染症学会総会・学術集会, 2023 年 11 月 25 日.

38) 竹前喜洋、久場由真仁、大場邦弘、改田厚、影山努. 東京都における呼気性喘鳴を呈し入院を要した小児の鼻咽頭拭い液中のエンテロウイルス D68 型の遺伝的な多様性. 第27回日本ワクチン学会・第64回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 2023 年 10 月 22 日.

39) 竹前喜洋、久場由真仁、大場邦弘、影山努.ターゲットキャプチャー法による臨床検体中の呼吸器感染症ウイルスゲノム解析効率の向上. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 2023 年 9 月 28 日.

40) 影山努. PCR 法によるウイルス核酸検出検査と検査精度管理について. 第 46 回日本分子生物学会年会. 2023 年 12 月 8 日

41) 吉松芙美、齋藤智也. 新型コロナウイルス感染症5類移行に関するマスメディアとソーシャルメディアの分析. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 10 月 31 日.

42) 吉松芙美、齋藤智也. 国内の新興再興感染症の発生時における情報発信についてーエムポックス事例を基に. 第 37 回公衆衛生情報研究協議会研究会、2024 年 1 月 26 日

43) 田村恒介、村上光一、藤田次郎、渡邊浩、田邊嘉也、黒沼幸治、大島謙吾、丸山貴也、阿部修一、笠原敬、西順一郎、窪田哲也、池上千晶、砂川富正、久保田眞由美、平井晋一郎、明田幸宏、大石和徳、成人 IHD サーベイランスグループ. わが国の成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症:2014〜18 年. 第 97 回日本感染症学会総会・学術講演会, 第 97 回日本感染症学会総会・学術講演会. 2023 年 4 月 28 日〜4 月 30 日、横浜

44) Doan YH, Takemae N, Haga K, Shinomiya H, Sakon N, Shirabe K, Kimura H, Katayama K, Kageyama T. Genotype Distribution and Molecular Evolution of Norovirus Strain Detected in Japan. Yen Hai Doan 第 70 回日本ウイルス学会学術集会 . 2023 年 9 月 26 日〜28 日, 仙台.

45) Dinana Z, Doan YH, Maharani AT, Fitria AL, Yamani LM, JJuniastuti J, Soetjipto S, Matsui C, Deng L, Abe T, Takemae N , Kageyama T, Katayama K, Lusida MI, Shoji I. Unusual G9P[4] rotavirus emerged after the dynamic changes in rotavirus genotypes from equine-like G3 to typical human G1/G3 in Indonesia 第 70 回日本ウイルス学会学術集会 . 2023 年 9 月 26 日〜28 日, 仙台. 口頭

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 5 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と免疫に関する研究
2.　万能インフルエンザワクチンの開発研究
3.　狂犬病ワクチンに関する免疫研究
4.　肝炎ウイルスに関する免疫研究
5.　フラビウイルスに関する免疫研究
6.　RS ウイルスワクチンに関する免疫研究
7.　細菌ワクチンの開発研究
8.　ワクチン非臨床評価に関する研究
9.　アジュバントに関する研究
10.　天然痘ワクチンに関する研究
11.　マラリア免疫に関する研究

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.　セアカゴケグモ毒素中和モノクローナル抗体の研究
2.　セアカゴケグモ抗毒素の品質管理に関する研究
3.　ヤマカガシ抗毒素の品質管理に関する研究

品質管理に関する業務

I.　国家検定
II.　承認前検査
III.　抜き取り検査
IV.　試験毒素交付
V.　試験毒素ロット更新
VI.　体外診断薬委員会業務

研修業務

共同利用機器管理

令和 5 年 4 月 1 日付で高野智弘主任研究官、長野真主任研究官、王禕玫研究員が着任した。

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と免疫に関する研究

(1) 新型コロナウイルス新規ワクチン抗原の開発研究

SARS 関連コロナウイルスに対する広域中和抗体を誘導

するワクチン開発を目的として、情報科学的手法によりワクチン抗原の分子設計を実施した。デザインされたワクチン抗原候補は哺乳細胞系にて組換えタンパク質を作製し、抗原の安定性や発現量を評価した。今後は安定性や発現量が優れていたデザインワクチン抗原候補についてマウスに免疫して抗体応答の評価を予定している。また、SARS-CoV-2 ウイルス変異株に対して幅広く中和活性を発揮する抗体を効率的に誘導するため、交差中和モノクローナル抗体に対する抗イディオタイプ抗体の作製とワクチン抗原としての活用に取り組んでいる。

［王禕玫、黒田大祐、森山彩野、湯本航平、伊藤啓(株式会社カイオム・バイオサイエンス)、高橋宜聖］

（2）COVID-19 mRNA ワクチン接種者における血漿抗体応答の経時解析

各種新規変異株のスパイク変異を持つシュードタイプウイルスを作製し、BNT162b2 mRNA ワクチン被接種者の血漿検体を用いて変異株に対する中和抗体価を測定した。測定結果はワクチン接種回数やワクチン抗原の種類、接種後感染の有無で層別化して、変異株に対する中和抗体応答の変化を解析した。解析結果はワクチン株選定の科学的根拠の一部として活用された。

［森山彩野、上滝隆太郎、王禕玫、安達悠、小野寺大志、寺原和孝、高野智弘、松村隆之、五十川正記、高橋宜聖］

（3）COVID-19 mRNA ワクチン被接種者における免疫学的刷込みに関する研究

COVID-19 二価 (Wuhan/BA.5) mRNA ブースターワクチン接種者のうち、接種前にオミクロン BA.5 株ウイルスにブレイクスルー感染したヒト及びしていないヒトの液性免疫応答を解析し、ブレイクスルー感染と二価ワクチン接種により 2 回 BA.5 株抗原に曝露されることで従来株ワクチンによる免疫学的刷込みを解除された BA.5-skewed B 細胞が検出されることを見出した。シングル B 細胞培養系を用いてさらに詳細な解析を行ったところ、この BA.5-skewed B 細胞は従来株ワクチン接種によって成熟してきた B 細胞が BA.5 株抗原に適合するように進化して生じることが示された。また、ワクチン接種前後における液性免疫パラメータの相関解析から、このような免疫学的刷込みの解除に BA.5 株への初回曝露によって誘導された交差抗体による抗体フィードバックが重要であることが示唆された。

［上滝隆太郎、森山彩野、大石真太郎、小野寺大志、安達悠、佐々木永太、石野航太、高野智弘、西山紋恵（医薬基盤・健康・栄養研究所）、湯本航平、寺原和孝、五十川正記、松村隆之、新海正晴（東京品川病院）、高橋宜聖］

（4） COVID-19 mRNA ワクチン接種後の抗体・免疫応答の持続性解析

BNT162b2 mRNA ワクチン 3 回接種者を対象とし、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。加えて、接種直前および接種後複数のタイムポイント 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1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（医薬基盤・健康・栄養研究所）、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）COVID-19 mRNA ワクチン副反応評価モデルの開発研究

COVID-19 に対する mRNA-脂質ナノ粒子ワクチン接種に伴う副反応の低減は大きな課題であるが、副反応評価

動物モデルはこれまで確立されていなかった。そこで本研究では、マウスを用いた新規のワクチン副反応評価系の構築を検討した。ヒトにおけるワクチン接種では、発熱以外のほとんどの副反応の評価項目は、活動に対する支障の度合いが指標となっているが、本評価系では mRNA-脂質ナノ粒子ワクチンの副反応としてマウスの体温上昇と自発活動量低下を定量することが可能であった。また、本評価系はマウス体重減少の測定より感度が良く、投与後の副反応の時間的推移もヒトの場合に類似していた。現在、本評価系の妥当性の検証および副反応メカニズムの解析等を進めている。

［高野智弘、松村隆之、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］

（7）変異株交差中和抗体のデザイン研究

これまでに新型コロナウイルス感染回復者末梢血検体から変異株に対して幅広く中和活性を示すモノクローナル抗体を複数クローン樹立している。これらのモノクローナル抗体の配列情報と構造情報に基づいて、情報科学的手法により交差中和活性の上昇を目的として抗体配列のデザインを実施した。デザイン抗体配列情報をもとに組換え抗体タンパク質を作製して交差結合活性および交差中和活性を評価し、交差結合および中和活性の上昇したデザイン抗体の取得に成功した。

［森山彩野、黒田大祐、安達悠、高橋宜聖］

（8）変異株交差中和抗体の構造学的特徴に関する研究

新型コロナウイルス感染回復者末梢血検体から同定した変異株に対して幅広く中和活性を示すモノクローナル抗体について、in situ と in vitro でアラニンスキャニングを実施し、オミクロン XBB.1.5 変異株との結合性に関わる抗体配列中のアミノ酸を同定した。さらに結晶構造解析を行い、幅広い中和活性を示す構造学的特徴を検討した。

［森山彩野、黒田大祐、安達悠、喜多俊介（北大）、前仲勝実（北大）、高橋宜聖］

（9）COVID-19 感染回復者と mRNA ワクチン被接種者における抗体応答の比較研究

COVID-19 感染回復者と COVID-19 mRNA ワクチン BNT162b2 接種者の血漿中の抗体について解析し、感染回復者の血漿抗体は NPI (SARS-CoV-2 スパイク RBD 結合抗体に占める中和抗体価の割合) が高いことが見出された。さらに一アミノ酸変異 RBD パネルに対する結合抗体価を測定することで血漿抗体のエピトープ分布を解析し、感染回復者の血漿抗体のエピトープ分布はワクチン接種者のものと比べて receptor-binding motif に偏っていることが示され、このようなエピトープ分布の違いが NPI の違いの要因となっていることが示唆された。

［大石真太郎（研究生）、上滝隆太郎、森山彩野、佐藤隆（信州大学）、片山 和彦（北里大学）、松村 隆之、新海 正晴（東京品川病院）、高橋宜聖］

（10）新型コロナウイルスに対する細胞性免疫に関する研究

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た。抗体応答の誘導には、濾胞性ヘルパーT 細胞 (follicular helper T cells :Tfh)が重要であることがわかっているが、末梢血中の T 細胞因子については不明な点も多い。COVID-19 mRNA ワクチンである BNT162b2 を 3 回接種後に、抗体応答を 1 年間にわたって検討したところ、中和抗体価の持続性は、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。一方で末梢血中の Tfh のカウンターパートとされる cTfh の頻度とは強い相関を示さなかった。現在、IL-2 産生 T 細胞について、詳細な解析をおこなっている。

［五十川正記、寺原和孝、上滝隆太郎、小野寺大志、安達悠、登内奎介、佐藤隆（信州大学）、森山彩野、高野智弘、松村隆之、山下和男（KOTAI バイオテクノロージーズ

株式会社）、新海正晴（東京品川病院）、高橋宜聖］

（11）新型コロナウイルスにおけるヘルパーT 細胞エピトープの探索

ヘルパーT 細胞は液性免疫と細胞性免疫の惹起に重要な役割を果たす。SARS-CoV-2 に対して免疫を有する感染回復者あるいはワクチン接種者由来の末梢血単核球検体を用いて、スパイクタンパクをカバーするオーバーラッピングペプチド、および個別ペプチド感作後のヘルパーT 細胞反応を指標としたエピトープ探索を行った。その結果、8 種類のエピトープを同定するに至った。COVID-19 ワクチン接種の普及により、日本人の大部分がスパイクタンパクに対するT細胞応答を持つことが確認された。本研究で同定した T 細胞エピトープを活用した新規ワクチン開発を進めている。

［寺原和孝、五十川正記、佐藤隆（信州大学）、松村隆之、新海正晴（東京品川病院）、高橋宜聖］

（12）新規シングルセルマルチオミックス解析技術の確立と液性免疫記憶を対象とした研究

新型コロナウイルス特異的な記憶B細胞が持つ抗体の機能（変異株への交差反応性や中和能）とその細胞表現型、抗体遺伝子情報をシングルセルレベルで紐づけて網羅的に解析する技術の確立は、次世代のハイスループットな治療抗体の探索や機能的な記憶 B 細胞の探索に欠かせないものとなる。本研究ではシングルセル RNA シークエンス技術を応用することで抗原特異的なB細胞のマルチオミックスデータを収集し、それらの情報をシングルセルレベルで紐づけることを可能とするシングルセルマルチオミックス解析の基盤技術を立ち上げた。更にこの技術を用いることで、BNT162b2 mRNA ワクチン 2 回目、3 回目接種後、1 ヶ月および 6 ヶ月の検体に対し武漢型、オミクロン型交差反応性を示す B 細胞の解析を進めており、今後ワクチン接種後の変異株対応可能な抗体レパトアの進化過程や抗体機能に特徴的な細胞表現型が明らかになることが期待される。

［小野寺大志、黒田大祐、森山彩野、上滝隆太郎、安達悠、佐藤隆（東京品川病院）、新海正晴（東京品川病院）、山下和男（KOTAI バイオテクノロジーズ）、高橋宜聖］

（13）新型コロナウイルスレプリコンワクチンの抗体持続性の理解に向けた研究

レプリコンワクチンは、従来の mRNA ワクチンよりも少ない量で、長期的に高い抗体価を誘導できることが示されている。この高い抗体価の持続性を担保する細胞学的背景を明らかにすることは今後のワクチン開発において非常に重要である。本研究にてレプリコンワクチン接種後に形成される B 細胞を詳細に解析した結果、従来型ワクチンに比して特徴的に増加している複数の記憶 B 細胞サブセットが存在することを明らかにした。更にこれらの B 細胞サブセットのうち、血中抗体価の持続性と強い相関を示すサブセットを同定した。この記憶 B 細胞サブセットの詳細を明らかにすることで抗体価の長期的な維持を目的としたワクチン開発に応用できることが期待される。

［小野寺大志、森山彩野、野木森拓人（医薬基盤・健康・栄養研究所）、西山紋惠（医薬基盤・健康・栄養研究所）、山本拓也（医薬基盤・健康・栄養研究所）、赤畑渉（VLP Therapeutics Japan, Inc.）、高橋宜聖］

（14）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］

2．万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デザイン抗原ワクチンの免疫原性および有効性評価に関する研究

有効性の高いユニバーサルインフルエンザワクチンの実現には、抗原変異に耐性を持つ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が生じる動的な領域であることから、情報科学的手法によりエピトープ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の増強が確認された。今後、ワクチン有効性を評価する予定である。また、デザイン抗原を搭載した新規モダリティワクチンの開発に向けた研究を進めている。

［安達悠、湯本航平、黒田大祐、高橋宜聖］

（3）インフルエンザウイルス交差中和抗体の感染防御活性の評価

新規交差中和抗体について、H5N1 株と H7N9 株のマウス感染系を用いることで抗体の事前投与による感染防御活性を評価した。

［森山彩野、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）、安達悠、上滝隆太郎、佐々木永太、小野寺大志、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）、高橋宜聖］

3．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た。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、黒田大佑、湯本航平、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］

4．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、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）、五十川正記、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 抗原の消失である。HBs 抗原の消失に最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、HBs 抗原を抑制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（San Raffaele 研究所）、五十川正記、大西雅也（東京大学）、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）、考藤達哉（国立国際医療研究センター）、田中靖人（熊本大学）］

（3）B 型肝炎ウイルスに対する RNA 創薬研究

B 型肝炎ウイルス（HBV）の排除には、HBV に対する獲得免疫応答が必須であるが、B 型慢性肝炎（CHB）患者では HBV に対する獲得免疫応答が脆弱であり、いわゆる免疫寛容状態にある。CHB 患者から HBV 複製の鋳型となる cccDNA を完全に排除することは極めて困難とされており、現実的には、HBs 抗原の陰性化と HBs 抗体陽性化を目指した機能的治癒の達成が目標となる。この機能的治癒には、HBV に対する免疫寛容を克服し、HBV 特異的な細胞性免疫と液性免疫を誘導することが必須であることから、本研究では、核酸医薬技術を用いて各課題を克服可能な RNA 創薬研究を進めている。

［高野智弘、松村隆之、河島圭吾（San Raffaele 研究所）、五十川正記、高橋宜聖］

5．フラビウイルスに関する免疫研究

（1）抗フラビウイルス交差中和抗体の性状解析

新規フラビウイルスワクチンの開発に際し、とくに他のフラビウイルスとの抗体交差性に起因した抗体依存性感染増強（ADE）のリスクが大きな克服課題となる。単離したフラビウイルス IgG モノクローナル抗体のうち、NFV-1 抗体は多様なフラビウイルスに対して広域中和活性を示すことを明らかにした。また、NFV-1 の ADE 活性は、従来の抗体に比べて極めて低いことが確認された。マウス感染試験においてはジカウイルスおよび日本脳炎ウイルスの感染前あるいは感染後に NFV-1 を投与することで重篤な神経症状から防御可能であることが明らかとなった。現在、NFV-1 と E タンパク質複合体の構造解析に取り組んでおり、広範な中和活性と低い ADE 活性を示す抗体の作用メカニズムの解明を目指している。

［渡辺光風、松本玄（東京大学）、湯本航平、Arnone Nithichanon（コンケーン大学）、黒田大祐、木瀬孔明（東京大学）、松村隆之、小野寺大志、松田麻美（ウイルス第二部）、鈴木亮介（ウイルス第二部）、林昌宏（ウイルス第一部）、竹山春子（早稲田大学）、Lan Anh Nguyen Thi（ベトナム NIHE）、William Hall（ダブリン大学）、Ganjana Lertmemongkolchai（チェンマイ大学）、濡木理（東京大学）、高橋宜聖］

6．RS ウイルスワクチンに関する免疫研究

（1）高齢 RS ウイルスワクチン接種者における液性免疫応答の解析

従来法（プラークアッセイ）よりもスループット性に優れる In-cell ELISA 法を用いた RS ウイルス中和アッセイを確立した。この実験系を用いて RS ウイルスワクチンを接種された高齢者のワクチン接種前及び接種 1 ヶ月後の血漿の中和抗体価を測定し、ワクチン接種前でも中和抗体価が検出されることや多くの被験者ではワクチン接種により中和抗体価が上昇することを確認した一方、一部の被験者ではワクチン接種による中和抗体価の上昇が見られないことが観察された。

［上滝隆太郎、小野寺大志、柴田岳彦（東京医科大学）、松村隆之、新海正晴（東京品川病院）、高橋宜聖］

（2）RS ウイルス記憶 B 細胞検出系の確立と中和抗体パネルの整備

RS ウイルスワクチン接種者における液性免疫記憶をモニタリングするための記憶 B 細胞の検出系を確立した。記憶 B 細胞が持つ抗体の特異性、広域反応性を同時に検出可能とするため、複数種類の抗原蛍光プローブも同時に作製した。また、F タンパク質に対する既報の中和抗体パネルを整備し、それぞれの F タンパク蛍光プローブのバリデーションを行った。今後、これらの検出系を用いることで新たに実用化された RS ウイルスワクチン接種者の液性免疫記憶を解析することが可能になる。

［小野寺大志、上滝隆太郎、柴田岳彦（東京医科大学）、松村隆之、新海正晴（東京品川病院）、高橋宜聖］

7．細菌ワクチンの開発研究

（1）炭疽に対するワクチン開発研究

炭疽菌の組換え防御抗原（PA）タンパク質は有望な第二世代のワクチン候補と考えられているが、PA は複数の部位でアスパラギンが脱アミド化されるため、化学的に不安定であり、長期保存すると効力が失われるため使用できないことが問題となっている。また、国内で接種可能な炭疽ワクチンは存在しない。本研究では、炭疽に対する mRNA-脂

質ナノ粒子ワクチンの作製を検討し、各問題点を克服可能なワクチン開発を推進している。
［高野智弘、松村隆之、奥谷晶子（獣医科学部）、前田健（獣医科学部）、高橋宜聖］

（2）ペストに対するワクチン開発研究

ペスト菌の莢膜抗原および低カルシウム応答 V 抗原は有望なワクチン候補の1つと考えられているが、組換えタンパク質が動物モデルで肺炎を完全に予防できないことが問題となっている。また、国内で接種可能なワクチンは存在しない。本研究では、ペストに対する mRNA-脂質ナノ粒子ワクチンの作製を検討し、各問題点を克服可能なワクチン開発を推進している。
［高野智弘、松村隆之、佐藤（大久保）梢（細菌第一部）、川端寛樹（細菌第一部）、高橋宜聖］

8．ワクチン非臨床評価に関する研究

（1）天然痘ワクチン LC16m8 の非臨床評価に関する研究

天然痘ワクチン LC16m8 は、本邦においてエムポックスに対する適応拡大が承認されている。エムポックスを含め、様々なポックスウイルスに対するワクチン開発を進める上で、その免疫原性および免疫応答の評価系構築は必須である。LC16m8 由来の組み換えタンパク抗原 L1, A27, A33, B5, D8 および H3 を作成し、主に LC16m8 のマウスでの免疫原性を解析した。その結果、LC16m8 接種マウスでは、欠損している B5 を除き、これらの抗原に対する得意的な IgG 抗体が産生された。一方で、免疫したマウスの脾臓およびリンパ節における抗原得意的な B 細胞を、蛍光標識した抗原プローブを用いてフローサイトメーターで解析したところ、得意的な B 細胞は検出されなかった。一方で、組み換えタンパク抗原と AS03 様アジュバントで免疫したマウスにおいては、それぞれの抗原に対する強い抗原特異的 IgG 抗体産生が誘導され、脾臓およびリンパ節においてはそれぞれの抗原に結合する特異的 B 細胞が顕著に増加していることが判明した。以上の結果から、作成した抗原プローブが ELISA や特異 B 細胞解析に使用可能であること、ポックスウイルスワクチンの抗体価や B 細胞解析などの評価系の基盤を構築することができた。
［佐々木永太、小野寺大志、小檜山康司（東京大学医科学研究所）、石井健（東京大学医科学研究所）、高橋宜聖］

（2）SARS コロナウイルスのマウス感染実験系の整備

新規コロナウイルスワクチンの感染防御効果を評価するため、SARS コロナウイルスのマウス感染実験系を整備した。感染病理部からマウス順化株 F-musX ウイルスストックの分与を受け、ウイルスストックを作製したのち、マウスでの感染条件を検討した。その後、新規コロナウイルスワクチンを接種したマウスに F-musX を経鼻感染させて、ワクチンによる感染防御効果を評価した。
［森山彩野、上滝隆太郎、王禕玫、安達悠、永田典代（感染病理部）、鈴木忠樹（感染病理部）、高橋宜聖］

（3）ワクチンに対するヒト抗体応答の予測に有用なマウスモデルの構築

ヒト抗スパイク抗体等のワクチン標的となる様々な高機能ヒト抗体遺伝子をノックインすることで、目的のヒト抗体を B 細胞に発現するノックインマウスを作出した。本ノックインマウスは、新規ワクチン候補品に対するヒト抗体応答を予測する上で有用なマウスモデルになる。
［森山彩野、中野堅太(国立国際医療研究センター)、岡村匡史(国立国際医療研究センター)、高橋宜聖］

9．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。本年度は、SARS-CoV-2 spike を抗原とした CVP 含有筋注ワクチンの接種によって、肺胞洗浄液ならびに鼻腔洗浄液中に抗原特異的な IgA 抗体産生が誘導されることを明らかにした。さらに抗体産生の持続性を解析し、最終接種から半年後においても 50%以上の IgA titer を維持することを明らかにした。また、CVP アジュバントの作用機序として TLR レポーター細胞を用いて TLR シグナルの刺激性を解析したところ、CVP 自

体には TLR や STING シグナルの活性化は惹起させないこと見出した。

［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、細胞性免疫の解析として、MHC クラス 1 抗原提示細胞の解析を行なった。BALB/c マウスの H-2K^{d} で提示される OVA ペプチド配列と H-2K^{d} の複合体を認識する抗体を用いてフローサイトメーターで提示細胞を解析した。その結果、CD103^{+}樹状細胞において、CVP による H-2Kd 抗原提示細胞の増加が認められた。この結果から、CVP は抗原提示細胞を増加させることで CTL 誘導を促進させている可能性が示された。

［佐々木永太、浅沼秀樹（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター）、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、肺に集簇し、抗原提示を行う pDC のサブセット解析を行なった。その結果、肺に集簇する pDC は PDCA1^{+}CD11c^{+}CD11b^{+}B220^{-}F4/80^{-}の抗原発現パターンを示した。同定したサブセットについて、pDC 特異的に発現する *e2-2* 遺伝子の発現が認められることを見出した。また、ギムザ染色から、細胞の形態は pDC に近いが、突起状の形状を持つことが明らかになった。以上の結果から、肺に集簇する PDCA1^{+}CD11c^{+}CD11b^{+}B220^{-}F4/80^{-}CD9^{+}CD81^{+}のマクロファージ様 pDC のサブセットが、TLR を発現し、高い抗原提示能を有することが見出され、当該 pDC サブセットが、肺における感染免疫やワクチン免疫に重要な役割を担っていることを見出した。

［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）、高橋宜聖］

10．天然痘ワクチンに関する研究

エムポックスの世界的な流行拡大に伴い、有効なワクチンの開発研究が求められている。痘そうワクチン LC16m8 接種により日本人健康成人において血中に誘導される抗体のエムポックスに対する中和抗体価を感染病理部・エイズ研究センター・ウイルス第一部・獣医科学部と共同で測定し、エムポックスウイルスに対する痘そうワクチンの免疫原性を評価した。

［赤澤大輔、森山彩野、日紫喜隆行、上滝隆太郎、松村隆之、五十川雅紀、渡士幸一、前田健（獣医科学部）、俣野哲郎（エイズ研究センター）、鈴木忠樹（感染病理部）、海老原秀喜（ウイルス第一部）、氏家無限（国立国際医療研究センター）、高橋宜聖］

11．マラリア免疫に関する研究

マラリアは亜熱帯・熱帯地域を中心に多くの感染者がおり、世界的に対策が求められる感染症である。三日熱マラリア感染回復者の末梢血に含まれるマラリア抗原特異的なメモリーB 細胞を解析し、変異株に対して交差性を示す中和抗体を同定した。

［Piyawan Kochayoo（Mahidol University）、森山彩野、上滝隆太郎、Patchanee Chootong（Mahidol University）、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）とデングウイルス（DENV）感染実験により、両方のウイルス増殖抑制効果を示すコレステロール誘導体を3個見出した。それらの作用点を解析するために HCV レプリコンおよび擬似粒子を用いたアッセイをおこなったところ、2化合物は用量依存的にレプリコン活性

を減少させた一方で、擬似粒子アッセイでは侵入活性の低下は認められなかった。また残りの1化合物はレプリコンおよび擬似粒子アッセイともに活性低下は認められなかった。さらにこれらの作用標的を、さまざまな標的に対する阻害剤を用いて解析した。

［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

これまでの解析によって取得した抗フラビウイルス化合物のうち、阻害剤によって影響をうける下流因子の添加実験から、核酸代謝に関与するイノシン 1 リン酸脱水素酵素ならびにジヒドロオロト酸脱水素酵素が DENV 複製に関与していることや、それらが抗 DENV 活性の標的因子であることをそれぞれ明らかにした。

［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 活性を持つ化合物 9E を得た。HCV のライフサイクルのどの段階に 9E が作用するかを解析したところウイルス粒子放出を抑制することが示唆された。9E の標的分子を特異的にノックダウンした細胞からの感染性 HCV の産生が低下した。9E の標的分子はコレステロール代謝系に関与するため、9E 処理細胞にコレステロールを添加したところ、HCV 産生が限定的ではあるが回復した。今後、9E 標的分子によるコレステロール産生が感染性 HCV 粒子放出を制御する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］

（4）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。得られたファミリータンパク質を個別にノックダウンし、ウイルス増殖が低下した分子についてはノックダウン細胞内にウイルスを感染させたところ二重膜小胞を形成する細胞数が低下した。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）、脇田隆字、渡士幸一］

（5）新型コロナウイルスに対する感染阻害抗体に関する研究

ウイルス変異に影響されない感染中和抗体の作製を目指し、SARS-CoV-2 受容体であるヒト ACE2 に対する抗体を作製した。In vitro 感染細胞実験系を用いて抗体の中和活性を評価し、複数の感染中和モノクローナル抗体候補を得た。得られた抗 ACE2 抗体は、SARS-CoV や SARS-CoV-2 バリアントの感染を同様に阻害し、受容体が異なる MERS-CoV の感染は阻害しなかったことから、ACE2 を受容体とするサルベコウイルス類に抗ウイルス活性を示す広域中和抗体であることが示された。

［赤澤大輔、村田武士（千葉大学）、小笠原論（千葉大学）、渡士幸一］

（6）新型コロナウイルスの増殖を抑制するアンチセンス核酸の同定

アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）は一本鎖の DNA/RNA であり、標的 RNA に結合すると RNaseH 依存的または非依存的に標的を分解する。プラスミドトランスフェクション法を用いた非感染細胞実験系および新型コロナウイルス感染細胞実験系を用いて、合成した 292 種類の Gapmer（RNaseH 依存）型アンチセンスオリゴヌクレオチドから抗 SARS-CoV-2 活性を持つ ASO#41 を得た。得られ

た ASO#41 は、SARS-CoV-2 馴化株 QHmusX を用いた感染マウスモデルにおいても抗ウイルス活性を示した。また ASO#41 をリードとして様々な修飾を付加した ASO#41 誘導体に対して抗ウイルスを評価したところ、より活性の高い誘導体が複数得られた。今後 ASO の活性発揮メカニズムを解析することで、より迅速で抗活性な核酸医薬創出への貢献を目指す。

[山崎雅子、青山(佐宗)若奈 (ウイルス第二部)、山本拓弥 (大塚製薬株式会社)、佐藤政芳 (大塚製薬株式会社)、高木裕子 (大塚製薬株式会社)、長谷川哲也 (大塚製薬株式会社)、小櫻裕司 (大塚製薬株式会社)、横井宏之 (大塚製薬株式会社)、大橋啓史、土本佳奈、橘本里奈 (京都大学)、福士秀悦 (ウイルス第一部)、宇田晶彦 (獣医科学部)、村松正道 (神戸医療産業都市推進機構)、高山和雄 (京都大学)、前田健 (獣医科学部)、高橋宜聖、長瀬剛 (大塚製薬株式会社)、渡士幸一]

(7)新型コロナウイルス迅速検出法の開発

共同研究者が開発した「ウイルス遺伝子の非増幅迅速検出法(SATORI 法)」に基づいた新規感染症検査法の確立を目指し、新型コロナウイルスを感染させた培養細胞から抽出したウイルス RNA を用いて、公定法であるリアルタイム RT-PCR 法による検査法、ならびに次世代シーケンス法を用いたウイルス遺伝子配列解析法を整備した。続いて、SATORI 法による多施設臨床検体を用いた性能評価の結果から従来法との相違が生じた検体について、ウイルス遺伝子配列やウイルス遺伝子コピー数の面から原因究明を試みたが特定には至らなかった。

[日紫喜隆行、豊田雅士(東京都健康長寿医療センター)、武内寛明(東京医科歯科大学)、渡邉力也(理化学研究所)、渡士幸一]

(8) 出血熱ウイルスに対する抗ウイルス評価系の構築と探索

出血熱ウイルスであるクリミア・コンゴ出血熱ウイルスとラッサ熱に対に対し、それぞれのサロゲートウイルスであるハザラウイルスとリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスを用いて培養細胞感染評価系を構築した。ハザラウイルスに対して化合物スクリーニングを行い、抗ウイルス作用を示す化合物を得た。今後、マウスを用いた動物実験により抗ウイルス活性を評価する。

[森田武志、下島昌幸(ウイルス第一部)、海老原秀喜(ウイルス第一部)、渡士幸一]

(9) C 型肝炎ウイルス感染に関わる新規な宿主因子の探索とその機能解析

HCV を含む多くの病原性ウイルスは宿主のメンブレントラフィック機構をハイジャックして、細胞内侵入、自己複製、さらには粒子構築と細胞外分泌を実行するが、その分子機構には不明な点が多く残されている。新たなウイルス感染治療の標的分子の同定を目的として、HCV 感染時に、非感染時と異なる挙動を示すメンブレントラフィック因子を探索し、そのウイルス感染における役割を解析した結果、感染に寄与する 6 種類と感染抑制に働く 1 種類の Rab GTPase を同定した。感染に寄与する Rab は感染時に特異的な挙動を示すことから、感染阻害の標的分子として有望と考えられる。また感染抑制に働く Rab の同定から、新規な宿主防御機構の存在が示唆された。現在、これらの因子群の機能解析を進めており、今後、ウイルス感染機序の解明と新たな感染阻害手法の分子基盤の構築へとつなげる。

[長野真、大橋啓史、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 12 倍低いこと、および発現プラスミドを細胞培養系でトランスフェクションした実験から ETV に対する

感受性が野生型 HBV の 6 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)、脇田隆宇、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)は、B 型肝炎ウイルス(HBV)の侵入受容体であり、主にウイルス吸着の媒介を行う。ウイルスが細胞内に内在化するためには上皮成長因子受容体(EGFR)が NTCP と相互作用することを必要とし、そのエンドサイトーシスを通じて HBV の内在化を仲介する。アルファスクリーニングにより得られた NTCP と EGFR 相互作用阻害剤を用い、HBV 感染への影響を評価した。HBV 感受性細胞では阻害剤処理により、HBV 感染を用量依存的に阻害した。また、HBV の吸着・複製には影響せず、内在化阻害することを示した。この化合物は EGFR とその下流への機能には影響しないことを示しており、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。

[楠温登、塩野谷果歩、Frank Stappenbeck(MAX BioPharma)、森下了(CellFree Science)、長野真、大橋浩史、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)胆汁酸トランスポーターNTCP ホモログによる B 型肝炎ウイルス吸着制限機序の解析

B 型肝炎ウイルス(HBV)は表層抗原の一部の preS1 領域を肝細胞基底膜上に発現する sodium taurocholate cotransporting polypeptide(NTCP)に結合させることによって感染を開始する。HBV の感染宿主域は限定的であるが、その主な理由の一つとして、HBV 非感受性動物が有する NTCP ホモログがウイルス受容体機能を欠損していることが挙げられる。本研究では HBV 非感受性動物由来 NTCP ホモログのクライオ電子顕微鏡構造を取得し、それと既報の HBV preS1-ヒト NTCP のクライオ電子顕微鏡構造を用いた構造解析およびウイルス学実験を行った。HBV 非感受性動物由来 NTCP ホモログによるウイルス吸着制限の責任アミノ酸領域を 2 箇所同定し、1 箇所は preS1 と立体障害を引き起こし、もう 1 箇所は preS1 結合を不安定化させていることを明らかにした。これは、HBV preS1 吸着が NTCP の異なる 2 箇所により厳密に制御されていることを示しており、本研究成果は NTCP を標的とした HBV 吸着阻害剤開発の一助となると期待される。

[塩野谷果歩、Jae-Hyun Park (横浜市立大学)、浴本亨(横浜市立大学)、竹内(柴田)潤子 (国立国際医療研究センター)、御舩淳紀、森田武志、石本直偉士 (横浜市立大学)、梅澤遥佳 (横浜市立大学)、山本健一郎 (横浜市立大学)、小林ちさ、楠温登、野村紀通 (京都大学)、岩田想(京都大学)、村松正道 (神戸医療産業都市推進機構)、Jeremy R.H. Tame (横浜市立大学)、池口満徳 (横浜市立大学)、Sam-Yong Park (横浜市立大学)、渡士幸一]

(4)B 型肝炎ウイルス preS1 領域と宿主側受容体 NTCP の相互作用アミノ酸の解析

B 型肝炎ウイルス(HBV)は表面抗原の一部の preS1 領域が肝細胞基底膜上に発現する sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP)に結合することで感染を開始する。しかし、NTCP の preS1 認識に関する詳細なメカニズムは理解されていない。本研究では、既報の HBV preS1-ヒト NTCP のクライオ電子顕微鏡構造から、preS1 と分子間距離の近い複数の NTCP アミノ酸をアラニンに置換した発現コンストラクトを作製し、HBV 感染への寄与を調べた。preS1 結合、感染、そして生体内の機能である胆汁酸取り込みにおいて、その活性を低下させる NTCP アミノ酸が複数同定された。

[松澤佳世、小林ちさ、御舩淳紀、塩野谷果歩、森田武志、川口敦史(筑波大学)、渡士幸一]

(5)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、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]

(6)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]

(7)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 は肝細胞特異的に発現する胆汁酸トランスポーター(NTCP)を感染受容体として認識し吸着する。その後 NTCP と相互作用する上皮成長因子受容体(EGFR)によるエンドソーム機構を利用して細胞内へ侵入する。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、阻害効果が確認された化合物を基に、溶解性の改善などの最適化を行い動物試験での活性評価を計画している。

[御舩淳紀、岩本将士、塩野谷果歩、大石真也(京都薬科大学)、渡士幸一]

(8)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 Oxy185 について抗 HBV メカニズムを解析した。Oxy185 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、NTCP の多量体を抑制することで HBV の侵入阻害活性を発揮することがわかった。薬物動態試験により、一日 3 回の投与で肝臓中での薬物濃度が IC_{50} 以上を達成することが示唆された。今後は感染動物実験により、in vivo での抗ウイルス活性を検証する。(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]

(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)感染細胞実験系と承認薬を含む 4000 以上の化合物ライブラリーを用いて抗 MPXV 活性化合物をスクリーニングし、得られた候補化合物の 50%阻害濃度や、各々の最大血中濃度情報をもとに優先順位付けをおこない上位 5 化合物を選抜した。さらにそれら 5 化合物を新規購入し種々濃度における抗ウイルス活性評価を行った結果、2 化合物が低濃度域においても有意な抗エムポックスウイルス活性を示すことが明らかとなった。また、その 2 化合物についてはワクシニアウイルスと牛痘ウイルスに対しても抗ウイルス活性を有することが示された。

[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)、下島昌幸(ウイルス第一部)、前田健(獣医科学部)、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、SARS-CoV-2 およびエムポックスを標的とした三価ワクチンの開発

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、SARS-CoV-2 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・SARS-CoV-2 ワクチンを接種した 3 匹のマウス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・SARS-CoV-2 だけでなくエムポックスに対する三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)、山本祐太朗(金沢大)
吉田栄人(金沢大学)、渡士幸一］

（11）エムポックスウイルス感染中和抗体の標的分子探索

エムポックスウイルス(MPXV)の感染中和に寄与するウイルス抗原を探索するため、類縁のワクシニアウイルスの知見から候補とされる 6 種の MPXV 抗原について検証した。In vitro MPXV 感染細胞実験系で評価した結果、MPXV の A35R、B6R、H3L および M1R はウイルスの吸着／侵入に関与することが示唆された。また、弱毒ワクシニアウイルス LC16m8 ワクチンを接種したカニクイザル血清に含まれる MPXV 感染中和抗体の標的分子を調べたところ、抗 M1R 抗体の寄与が高いことが示された。

［赤澤大輔、下島昌幸（ウイルス第一部）、朴ウンシル（獣医科学部）、前田健（獣医科学部）、海老原秀喜
（ウイルス第一部）、高橋宜聖、渡士幸一］

（12）オルソポックス属ウイルスの新規検査法の開発

これまでに共同研究者が開発してきた迅速遺伝子検査法を改良し、より高感度な MPXV 検査法を確立するために、MPXV を多量に安定して回収する培養条件（細胞種、感染ウイルス量、感染時間）を検討した。その結果、Vero 細胞（サル腎臓細胞由来）に、感染多重度 0.1 で、感染 24 時間後の細胞内から抽出する条件が適していることが明らかとなった。

［日紫喜隆行、西増弘志（東京大学）、渡邉力也（理化学研究所）、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1000種類のファージを単離・保存し、200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、佐藤優多、中村涼、前田知哉、酒井純（埼玉医科大学）、近藤恒平（薬剤耐性研究センター）、中村暢宏（カリフォルニア大学サンディエゴ校）、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）、早川佳代子（国立国際医療研究センター）、齋藤翔（国立国際医療研究センター）、大曲貴夫（国立国際医療研究センター）、三室仁美（大分大学）、高橋宜聖、渡士幸一、氣駕恒太朗］

（2）ファージ療法の開発

収集したファージライブラリーを利用し、国立国際医療研究センターと個別ファージ療法の開発を実施している。国立国際医療研究センターで分離された薬剤耐性菌に対してファージを収集できるか、検討した。さらにファージ精製法や保存法の検討を実施した。

［小島新二郎、田村あずみ、山下和可奈、千原康太郎、ア

ザム・アア・ハエルマン、佐藤優多、中村涼、前田知哉、酒井純（埼玉医科大学）、近藤恒平（薬剤耐性研究センター）、中村暢宏（カリフォルニア大学サンディエゴ校）、早川佳代子（国立国際医療研究センター）、齋藤翔（国立国際医療研究センター）、大曲貴夫（国立国際医療研究センター）、Daria Van-Tyne（ピッツバーグ大学）、土井洋平（藤田医科大学）、高橋宜聖、渡士幸一、氣駕恒太朗］

（3）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実施されているが、臨床細菌が持つファージ感染阻害システム（防御システム）が、臨床応用における大きな障壁となっている。我々は、この防御システムを深く理解し、その機能を阻害する因子を利用することで、防御システムに左右されない効果的なファージセラピーの実現を目指している。具体的には、防御システム阻害因子をファージに組み込む手法や、防御システムを回避できるファージを構築する研究を進めている。これらの改変ファージを用いた実験の結果、殺菌力の強化を確認している。

［アザム・アア・ハエルマン、千原康太郎、小島新二郎、田村あずみ、山下和可奈、佐藤優多、中村涼、前田知哉、酒井純、（埼玉医科大学）、近藤恒平（薬剤耐性研究センター）、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）、西増弘志（東京大学）、大塚裕一（埼玉大学）、高橋宜聖、渡士幸一、氣駕恒太朗］

（4）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を行っている。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、山下和可奈、千原康太郎、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）、渡士幸一、高橋宜聖、四柳宏（東京大学）、加藤一希（東京医科歯科大学）、氣駕恒太朗］

（5）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であるエンドライシン・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。［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 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。

［松村隆之、高野智弘、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、2015-2016 年の製造当初から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。

［松村隆之、高野智弘、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 について抗凝固活性の安定性試験（in vitro 血液凝固試験）を行った結果、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る。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。

［松村隆之、高野智弘、山本明彦（安全実験管理部）、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：247 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］

2023 年 9 月 19 日付で JIS Q 17025:2018 (ISO/IEC 17025:2017)に適合していることが認定された。

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］

乾燥はぶウマ抗毒素：1 ロット

［佐々木永太、松村隆之、高橋宜聖］

Ⅱ．承認前検査

エンドトキシン試験：8 製剤

［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. 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］

IV. 試験毒素交付

はぶ試験毒素（致死）

［松村隆之、高野智弘、佐々木永太、高橋宜聖］

V. 試験毒素ロット更新

はぶ試験毒素（致死） Lot. 7

［松村隆之、高野智弘、佐々木永太、高橋宜聖］

VI. 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 5 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)陽性検体パネルの整備

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 HAV および HEV 陽性検体パネルの整備を担当している。HAV 陽性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日本赤十字社や国内医療機関から候補検体を収集し、これらの値付を行っている。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］

研修業務

I. 大学など教育機関における講義や研修

1. 早稲田大学先進理工学部（10 月 9 日、11 月 6 日、11 月 13 日）感染症と生体防御の講義を行った。［高橋宜聖］
2. 東京理科大学生命科学研究所（12 月 20 日）臨床医学概論講義を行った［高橋宜聖］。
3. 北里大学生物科学特別講義（11 月 10 日）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 5 日、12 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（11 月 27 日）。［渡士幸一］
6. 杏林大学医学部で抗ウイルス創薬および肝炎ウイルスに関する講義を行った（11 月 10 日、20 日 ）。［渡士幸一］
7. 東京理科大学生命医科学研究所（7 月 5 日）感染免疫に関する講義を行った。［森山彩野］
8. 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］
9. 千葉工業大学先進工学研究科（12 月 5 日）最先端生命科学研究特論の講義を行った。［日紫喜隆行］
10. 自治医科大学医学部（6 月 23 日）で細菌学講義を行った。［氣駕恒太朗］
11. 早稲田大学先進理工学部（7 月 13 日）先端微生物学講義を行った。［氣駕恒太朗］
12. 大分大学医学部（11 月 22 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5年度の使用実績は、669 回、2100 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） Inoue T, Yamamoto Y, Sato K, Okemoto-Nakamura Y, Shimizu Y, Ogawa M, Onodera T, Takahashi Y, Wakita T, Kaneko MK, Fukasawa M, Kato Y, Noguchi K. Overcoming antibody-resistant SARS-CoV-2 variants with bispecific antibodies constructed using non-neutralizing antibodies. ***iScience*** 2024 27, 109363, April 19, 2024

2） Yamashita W, Ojima S, Tamura A, Azam AH, Kondo K, Yuancheng Z, Cui L, Shintani M, Suzuki M, Takahashi Y, Watashi K, Tsuneda S, Kiga K. Harnessing a T1 Phage-Derived Spanin for Developing Phage-Based Antimicrobial Development. ***Biodes Res***2024March 6: 0028 doi:10.34133/bdr.0028

3） Kitagawa K, Kim KS, Iwamoto M, Hayashi S, Park H, Nishiyama T, Nakamura N, Fujita Y, Nakaoka S, Aihara K, Perelson AS, Allweiss L, Dandri M, Watashi K, Tanaka Y, Iwami S. Multiscale modeling of HBV infection integrating intra- and intercellular viral propagation to analyze extracellular viral markers. ***PLoS Compt Biol.***2024 Mar.20(3): e1011238

doi: 10.1371/journal.pcbi.1011238

4） Aoki K, Tsuda S, Ogata N, Kataoka M, Sasaki J, Inuki S, Ohno H, Watashi K, Yoshiya T, Oishi S. Synthesis of the full-length hepatitis B virus core protein and its capsid formation. ***Org Biomol Chem*** 2024 Mar. 22(11): 2218-2225 doi:10.1039/d3ob02099a

5） Morino E, Mine S, Tomita N, Uemura Y, Shimizu Y, Saito S, Suzuki T, Okumura N, Iwasaki H, Terada J, Ainai A, Sakai Y, Park E, Seki S, Akazawa D, Shimojima M, Shiwa-Sudo N, Virhuez-Mendoza M, Miyauchi K, Moriyama S, Iwata-Yoshikawa N, Harada M, Harada S, Hishiki T, Kotaki R, Matsumura T, Miyamoto S, Kanno T, Isogawa M, Watashi K, Nagata N, Ebihara H, Takahashi Y, Maeda K, Matano T, Wakita T, Suzuki T, Sugiura W, Ohmagari N, Ujiie M. Mpox Neutralizing Antibody Response to LC16m8 Vaccine in Healthy Adults. ***NEJM Evid*** 2024Feb.3 3(3): EVIDoa2300290 doi: 10.1056/EVIDoa2300290.

6） Kurosawa M, Kato F, Hishiki T, Ito S, Fujisawa H, Yamaguchi T, Moriguchi M, Hosokawa K, Watanabe T, Saito-Tarashima N, Minakawa N, Fujimuro M. Sofosbuvir Suppresses the Genome Replication of DENV1 in Human Hepatic Huh7 ***Cells. Int J Mol Sci*** 2024 Feb.25(4): doi: 10.3390/ijms25042022

7） Paul R, Kasahara K, Sasaki J, Pérez JF, Matsunaga R, Hashiguchi T, Kuroda D, Tsumoto K. Unveiling the affinity-stability relationship in anti-measles virus antibodies: a computational approach for hotspots prediction. ***Front Mol Biosci.*** 2024 Mar 1;10:1302737. doi: 10.3389/fmolb.2023.1302737.

8） Sulea T, Kumar S, Kuroda D. Editorial: Progress and challenges in computational structure-based design and development of biologic drugs. ***Front Mol Biosci.*** 2024 Feb 7;11:1360267. doi: 10.3389/fmolb.2024.1360267.

9） Fujisawa M, Adachi Y, Onodera T, Shiwa-Sudo N, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Suzuki T, Takeoka S, Takahashi Y. High-throughput isolation of SARS-CoV-2 nucleocapsid antibodies for improved antigen detection. ***Biochem Biophys Res Commun.*** 2023 Sep 17;673:114-120. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.06.067. Epub 2023 Jun 19.

10） Asami J, Park JH, Nomura Y, Kobayashi C, Mifune J, Ishimoto N, Uemura T, Liu K, Sato Y, Zhang Z, Muramatsu M, Wakita T, Drew D, Iwata S, Shimizu T, Watashi K, Park SY, Nomura N, Ohto U. Structural basis of hepatitis B virus receptor binding. ***Nat Struct Mol Biol*** 2024 Jan.31(3): 447-454 doi: 10.1038/s41594-023-01191-5.

11） Hossain A, Akhter R, Rashid H, Akter L, Utsunomiya M, Kitab B, Ngwe M, Hishiki T, Kohara M, Morita K, Tsukiyama-Kohara K. Suppression of dengue virus replication by the French maritime pine extract ***Pycnogenol. Virus Res*** 2024Jan. 339: 199244 doi: 10.1016/j.virusres.2023.199244.

12） Ohashi H, Nishioka K, Kurihara T, Nakamura K, Yamasaki M, Ibayashi Y, Fuchiyama K, Kamo S, Furuyama Y, Ohgane K, Okada M, Kamisuki S, Watashi K, Kuramochi K. Anti-Hepatitis C Virus Activity of Juglorubin Derivatives. ***Chem Pharm Bull*** 2023 Nov.71(11): 843-845 doi: 10.1248/cpb.c23-00489.

13） Kawakami E, Saiki N, Yoneyama Y, Moriya C, Maezawa M, Kawamura S, Kinebuchi A, Kono T, Funata M, Sakoda A, Kondo S, Ebihara T, Matsumoto H, Togami Y, Ogura H, Sugihara F, Okuzaki D, Kojima T, Deguchi S, Vallee S, McQuade S, Islam R, Natarajan M, Ishigaki H, Nakayama M, Nguyen T, Kitagawa Y, Wu Y, Mori K, Hishiki T, Takasaki T, Itoh Y, Takayama K, Nio Y, Takebe T. Complement factor D targeting protects endotheliopathy in organoid and monkey models of COVID-19. ***Cell Stem Cell*** 30 2023 Oct.30(10): 1315-1330 doi: 10.1016/j.stem.2023.09.001.

14） Nagano M, Aoshima K, Shimamura H, Siekhaus DE, Toshima JY, Toshima J. Distinct role of TGN-

resident clathrin adaptors for Vps21p activation in the TGN-endosome trafficking pathway. ***J Cell Sci*** 2023 Sep.136(17): jcs261448 doi: 10.1242/jcs.261448

15） Hishiki T, Morita T, Akazawa D, Ohashi H, Park ES, Kataoka M, Mifune J, Shionoya K, Tsuchimoto K, Ojima S, Azam AH, Nakajima S, Kawahara M, Yoshikawa T, Shimojima M, Kiga K, Maeda K, Suzuki T, Ebihara H, Takahashi Y, Watashi K. Identification of inosine monophosphate dehydrogenase as a potential target for anti-mpox virus agents. ***Microbiol Spectr*** 2023 Aug.11(4): e0056623 doi: 10.1128/spectrum.00566-23

16） Oshima M, Stappenbeck F, Ohashi H, Iwamoto M, Fukano K, Kusunoki A, Zheng X, Wang F, Morishita R, Aizaki H, Suzuki R, Muramatsu M, Kuramochi K, Sureau C, Parhami F, Watashi K. Selective inhibition of hepatitis B virus internalization by oxysterol derivatives. ***Biochem Biophys Res Commun*** 2023 July 675: 139-145 doi:10.1016/j.bbrc.2023.07.014

17） Nakamura K, Yamasaki M, Ohashi H, Saito S, Ashikawa K, Sato K, Nishioka K, Suzuki Y, Tsurukawa Y, Kanno K, Mosu N, Murakami H, Nagane M, Okada M, Watashi K, Kamisuki S. Identification of methylsulochrin as a partial agonist for aryl hydrocarbon receptors and its antiviral and anti-inflammatory activities. ***Chem Pharm Bull*** 2023 May 71(8): 650-654 doi:10.1248/cpb.c23-00243

18） Maehara S, Nakajima S, Watashi K, Agusta A, Kikuchi M, Hata T, Takayama K. Anti-SARS-CoV-2 agents in Artemisia endophytic fungi and their abundance in Artemisia vulgaris tissue. ***J Fungi*** 2023 Sep.9(9): 905 (2023) doi:10.3390/jof9090905

19） Toshima JY, Tsukahara A, Nagano M, Tojima T, Siekhaus DE, Nakano A, Toshima J. The yeast endocytic early/sorting compartment exists as an independent sub-compartment within the trans-Golgi network. ***eLife*** 2023 July 12: e84850 doi:10.7554/eLife.84850.

20） Fukano K, Wakae K, Nao N, Saito M, Tsubota A, Toyoshima T, Aizaki H, Iijima H, Matsudaira T, Kimura M, Watashi K, Sugiura W, Muramatsu M. A versatile method to profile hepatitis B virus DNA integration. ***Hepatol Commun*** 2023 Dec.7(12): e0328 doi: 10.1097/HC9.0000000000000328

21） Ariffianto A, Deng L, Abe T, Matsui C, Ito M, Ryo A, Aly HH, Watashi K, Suzuki T, Mizokami M, Matsuura Y, Shoji I. Oxidative stress sensor Keap1 recognizes HBx protein to activate the Nrf2/ARE signaling pathway, thereby inhibiting hepatitis B virus replication. ***J Virol*** 2023 Oct.97(10): e0128723 Doi: 10.1128/jvi.01287-23

22） Aoyagi H, Iijima H, Gaber ES, Zaitsu T, Matsuda M, Wakae K, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Kahn J, Saito T, El-Kassas M, Shimada N, Kato K, Enomoto M, Hayashi K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Muramatsu M, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Hepatocellular organellar abnormalities following elimination of hepatitis C virus. ***Liver Int*** 2023 Jun. 43(8): 1677-1690 doi:10.1111/liv.15624.

23） Tonouchi K, Adachi Y, Suzuki T, Kuroda D, Nishiyama A, Yumoto K, Takeyama H, Suzuki T, Hashiguchi T, Takahashi Y. Structural basis for cross-group recognition of an influenza virus hemagglutinin antibody that targets postfusion stabilized epitope. ***PLoS Pathog.*** 2023 Aug 9;19(8):e1011554. doi: 10.1371/journal.ppat.1011554.

24） Moriyama S, Anraku Y, Taminishi S, Adachi Y, Kuroda D, Kita S, Higuchi Y, Kirita Y, Kotaki R, Tonouchi K, Yumoto K, Suzuki T, Someya T, Fukuhara H, Kuroda Y, Yamamoto T, Onodera T, Fukushi S, Maeda K, Nakamura-Uchiyama F, Hashiguchi T, Hoshino A, Maenaka K, Takahashi Y. Structural delineation and computational design of SARS-CoV-2-neutralizing antibodies against Omicron subvariants. ***Nat Commun.*** 2023 Jul 14;14(1):4198. doi: 10.1038/s41467-023-39890-8.

25） Nishiyama A, Adachi Y, Tonouchi K, Moriyama S, Sun L, Aoki M, Asanuma H, Shirakura M, Fukushima A, Yamamoto T, Takahashi Y. Post-fusion influenza vaccine adjuvanted with SA-2 confers heterologous protection via Th1-polarized, non-neutralizing antibody responses. ***Vaccine.*** 2023 Jul 12;41(31):4525_4533.doi:10.1016/j.vaccine.2023.06.019.

26） Hishiki T, Morita T, Akazawa D, Ohashi H, Park ES, Kataoka M, Mifune J, Shionoya K, Tsuchimoto K, Ojima S, Azam AH, Nakajima S, Kawahara M, Yoshikawa T, Shimojima M, Kiga K, Maeda K, Suzuki T, Ebihara H, Takahashi Y, Watashi K. Identification of IMP Dehydrogenase as a Potential Target for Anti-Mpox Virus Agents. ***Microbiol Spectr.*** 2023 Aug 17;11(4):e0056623. doi: 10.1128/spectrum.00566-23. Epub 2023 Jul 6.

27） 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 Jun;16(3):275-286. doi: 10.1016/j.mucimm.2023.03.003.

28） Onodera T, Sax N, Sato T, Adachi Y, Kotaki R, Inoue T, Shinnakasu R, Nakagawa T, Fukushi S, Terooatea T, Yoshikawa M, Tonouchi K, Nagakura T, Moriyama S, Matsumura T, Isogawa M, Terahara K, Takano T, Sun L, Nishiyama A, Omoto S, Shinkai M, Kurosaki T,Yamashita K, Takahashi Y. CD62L expression marks SARS-CoV-2 memory B cell subset with preference for neutralizing epitopes. ***Sci Adv.*** 2023 Jun 16;9(24):eadf0661. doi: 10.1126/sciadv.adf0661.

29） Takeshita M, Fukuyama H, Kamada K, Matsumoto T, Makino-Okamura C, Lin Q, Sakuma M, Kawahara E, Yamazaki I, Uchikubo-Kamo T, Tomabechi Y, Hanada K, Hisano T, Moriyama S, Takahashi Y, Ito M, Imai M, Maemura T, Furusawa Y, Yamayoshi S, Kawaoka Y, Shirouzu M, Ishii M, Saya H, Kondo Y, Kaneko Y, Suzuki K, Fukunaga K, Takeuchi T; Keio Donner Project. Potent neutralizing broad-spectrum antibody against SARS-CoV-2 generated from dual-antigen-specific B cells from convalescents. ***iScience.*** 2023 Jun 16;26(6):106955. doi: 10.1016/j.isci.2023.106955.

30） 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 May 19;26(5):106694. doi: 10.1016/j.isci.2023.106694.

31） Miyazaki T, Hosogaya N, Fukushige Y, Takemori S, Morimoto S, Yamamoto H, Hori M, Ozawa Y, Shiko Y, Inaba Y, Kurokawa T, Hanaoka H, Iwanami S, Kim K, Iwami S, Watashi K, Miyazawa K, Umeyama T, Yamagoe S, Miyazaki Y, Wakita T, Sumiyoshi M, Hirayama T, Izumikawa K, Yanagihara K, Mukae H, Kawasuji H, Yamamoto Y, Tarumoto N, Ishii H, Ohno H, Yatera K, Kakeya H, Kichikawa Y, Kato Y, Matsumoto T, Saito M, Yotsuyanagi H, Kohno S. A Multicenter Randomized Controlled Trial To Evaluate the Efficacy and Safety of Nelfinavir in Patients with Mild COVID-19. ***Microbiol Spectr*** 2023 May.11(3): e0431122. doi:10.1128/spectrum.04311-22

32） Wing PAC, Schmidt NM, Peters R, Erdmann M, Brown R, Wang H, Swadling L; COVIDsortium Investigators; Newman J, Thakur N, Shionoya K, Morgan SB, Hinks TS, Watashi K, Bailey D, Hansen SB, Davidson AD, Maini MK, McKeating JA. An ACAT inhibitor suppresses SARS-CoV-2 replication and boosts antiviral T cell activity. ***PLoS Pathog*** 2023 May.19(5): e1011323 10.1371/journal.ppat.1011323.

2. 和文発表

1） 木村香菜子、渡士幸一:B 型肝炎ウイルス受容体の構造、*ウイルス*、73(1): 89-94、2023 年 8 月

2） 渡士幸一:国際 B 型肝炎ウイルス学会主催にあたり思うこと、*ウイルス*、73(1): 115-116、2023 年 8 月

3） 渡士幸一:HBV の細胞内侵入機構と創薬標的、*ウイルス性肝炎学 2023*（日本臨床）、247-252、2023 年 8 月

4） 渡士幸一:新興再興ウイルスに対する抗ウイルス薬開発のための連携体制構築、*日本バイオセーフティ学会ニュースレター13*(2): 15-17、2023 年 7 月、

5） 森山彩野. 新型コロナウイルスの中和抗体. *ウイルス* 第 73 巻第 2 号 pp.153-162 (2023 年 6 月).

6） 五十川正記. HBV 感染に対する免疫応答機構. ウイルス性肝炎学―最新の病態・診断・治療情報―V. 各論 2. B 型肝炎(6)臨床を目指した基礎研究 *日本臨牀* 81 巻増刊号 7, 271-275.2023 年

7） 安達悠, 小野寺大志, 高橋宜聖 液性免疫記憶による COVID-19 制御 *実験医学* 41 (4) 515-520 2023

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1). Watashi K、Structure of HBV preS1/NTCP complex and its implication to HBV entry, U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) International Conference Hepatitis Panel、2024 Mar,7、国際

2). Kobayashi C, Asami J, Park JH, Nomura Y, Mifune J, Ishimoto N, Uemura T, Liu K, Sato Y, Zhikuan Z, Muramatsu M, Wakita T, Drew D, Iwata S, Shimizu T, Park SY, Nomura N, Ohto U, Watashi K、Cryo-EM structure of the preS1-NTCP complex and its implication in mode of binding International HBV Meeting、2023,Sep,国際

3). Analysis of the amino acid substitutions in NTCP determining the susceptibility to viral binding and its mechanisms 、Shionoya K, Morita T, Mifune J, Kusunoki A, Kobayashi C, Wakae K, Aizaki1 H, Watashi K、International HBV Meeting、2023,Sep,国際

4). Oshima M, Stappenbeck F, Ohashi H, Iwamoto M, Fukano K, Kusunoki A, Zheng X,Wang F, Morishita R, Aizaki H, Suzuki R, Muramatsu M, Kuramochi K, Sureau C,Parhami F, Watashi K, Inhibition of hepatitis B virus internalization by a synthetic oxysterol, Oxy185、International HBV Meeting、2023,Sep,国際

5). Okumura A, Yamashita Y, Iguchi Y, Yokogawa M, Ohashi H, Arai J, Umezawa K, Ikeda K, Osawa M, Watashi K, Wakita T, Une M, Ito K, AH-337 is a novel bile acid derivative designed to inhibit HBV entry, International HBV Meeting、2023,Sep,、国際

6). Kusunoki A, Shionoya K, Stappenbeck F, Morishita R, Matsuzawa K, Wang F, Katayama K,Parhami F, Watashi K, Inhibition of HBV infection by disrupting the interaction between NTCP and epidermal growth factor receptor, International HBV Meeting, 2023,Sep, 国際

7). TakeuchI F, Ikeda S, Tsukamoto Y, Narita R, Akahori Y, Hijikata M, Watashi K, Wakita T, Chayama K, Kato H, Fujita T, Development of cccDNA inhibitors derived from mutant lentivirus screening system、、International HBV Meeting, 2023,Sep, 国際

8). Deng L, Ariffianto A, Abe T, Matsui C, Ito M, Ryo A, Hassan AH, Watashi K, Oxidative stress sensor Keap1 recognizes HBx protein to activate the Nrf2/ARE signaling pathway, thereby inhibiting hepatitis B virus replication Tetsuro Suzuki, Masashi Mizokami, Yoshiharu Matsuura, Ikuo Shoji 、International HBV Meeting、2023,Sep,国際

9). Fukano K, Wakae K, Nao N, Saito M, Toyoshima T, Tsubota A, Aizaki H, Iijima H, Matsudaira T, Kimura M, Watashi K, Sugiura W, Muramatsu M.A novel method to profile HBV DNA integration supports the detection of viral-host chimeric sequences in cell-free DNA 、International HBV Meeting、2023,Sep、国際

10). Shionoya K, Morita T, Mifune J, Kusunoki A, Kobayashi C, Wakae K, Aizaki H, Watashi K.

Analysis of the amino acid substitutions in NTCP determining the susceptibility to viral binding and its mechanisms. 2023 International HBV meeting 、2023,Sep、国際

11). Watashi K. Rapid Drug Discovery against mpox through infection cell culture platform、6th Workshop on Virus Dynamics、2023,July、国際

12). 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. The 9th Japan-Taiwan-Korea HBV Research Symposium、2023, April、国際

13). Shionoya K, Morita T, Mifune J, Kusunoki A, Kobayashi C, Wakae K, Aizaki H, Watashi K. Analysis of the amino acid substitutions in NTCP determining the susceptibility to viral binding and its mechanisms. 2023 International HBV meeting、2023, Sep、国際

14). Matsumura T. Distinct immune cell dynamics correlate with the immunogenicity and reactogenicity of COVID-19 vaccines. The 15th Annual Westin Immunogenicity Seminar (東京/9 月)

15). Kawashima K, Onishi M,Iannacone M, Suzuki Y, Tanaka Y, Isogawa M, Spatial transcriptomic atlas of cytokine-producing and cytolytic HBV-specific CD8+ T cells in the liver after OX40 stimulation. 2023 International HBV Meeting, Kobe, （神戸/9 月）

2. 国内学会

1） 新海正晴, 園山拓洋, 高野智弘, 篠田雅宏, 松村隆之, 有安まり, 高橋宜聖. トジナメラン（コミナティ）接種者における S-268019 による異種ブースター後の免疫原性非劣性検証、安全性評価および免疫動態研究について. 第 63 回日本呼吸器学会学術講演会（東京/4 月）

2） 氣駕 恒太朗、ファージによる抗菌治療革命、日本薬学会第 144 年会 2024 年 3 月, 国内

3） Yoshimasa Takahashi Understanding humoral immunity by multi-disciplinary approach The 52nd Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology.（千葉/1 月）

4） Yoshimasa Takahashi Humoral immune memory elicited by COVID-19 vaccine. The 52nd Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology.（千葉/1 月）

5） Saya Moriyama, Sun Lin, Sachiyo Yoshio, Taishi Onodera, Ryosuke Suzuki, Takanobu Kato, Masanori Isogawa, Tatsuya Kanto, Yoshimasa Takahashi. Identification of hepatitis B viral envelope pre-S epitopes for broadly neutralizing antibodies from convalescent individuals.（第 52 回日本免疫学会学術集会 （千葉/1 月）

6） Eita Sasaki, Hideki Asanuma, Noriyo Nagata, Takuo Mizukami, Tadaki Suzuki, Hideki Hasegawa, Isao Hamaguchi, Takashi Miyazaki, Yoshimasa Takahashi. Unveiling immune dynamics behind carboxyl vinyl polymer adjuvanticity for nasal vaccine. 第 52 回日本免疫学会学術集会（千葉/1 月）

7） Matsumura T, Takano T, Kotaki R, Adachi Y, Moriyama S, Onodera T, Terahara K, Isogawa M, Takahashi Y. Distinct immune cell dynamics correlate with the immunogenicity and reactogenicity of COVID-19 vaccines. 第 52 回日本免疫学会学術集会（千葉/1 月）

8） Kotaki R, Moriyama S, Adachi Y, Sasaki E, Ishino K, Morikawa M, Takei H, Takahashi H, Isogawa M, Matsumura T, Shinkai M, Takahashi Y. Repeated exposure to SARS-CoV-2 Omicron antigens alleviates immunological imprinting and develops Omicron-specific B cells with phenotypically distinctive features. 第 52 回日本免疫学会学術集会（千葉/1 月）

9） Adachi Y, Kotaki R, Moriyama S, Tonouchi K, Fukushi S, Onodera T, Terahara K, Takano T, Nishiyama A, Matsumura T, Isogawa M, Shinkai M, Takahashi Y. Interclonal B-cell competition for SARS-CoV-2 spike receptor-binding site limits cross-neutralizing memory B cell reactivation. 第 52 回日本免疫学会学術集会（千葉/1 月）

10） Onodera T, Adachi Y, Kotaki R, Inoue T, Shinnakasu R, Moriyama S, Matsumura T, Isogawa M, Shinkai M, Kurosaki T, Yamashita K, Takahashi Y. CD62Lexpression marks SARS-CoV-2 memory B-cell subset with preference for neutralizing epitopes. 第 52 回日本免疫学会学術集会（千葉/1 月）

11） Kuroda D, Moriyama S, Yumoto K, Adachi Y, Onodera T, Takahashi Y. In silico evolution of SARS-CoV-2 antibodies in humans increases the resilience

against emerging Omicron subvariants. 第 52 回日本免疫学会学術集会（千葉/1 月）

12） 小笠原諭, 赤澤大輔, 中村星王, 原田誉士, 陳思思, 渡士幸一, 村田武士. 新型コロナウイルス由来スパイクタンパク質の結合阻害をする抗 ACE2 モノクローナル抗体の樹立. 第 2 回日本抗体学会学術大会, 2023 年 12 月, 国内

13） 土田渚紗, 額賀滉矢, 島村洋輝, 長野真, 十島純子, 十島二朗. 出芽酵母におけるエンドサイトーシスの初期/選別区画形成の分子機構の解明. 第 46 回日本分子生物学会年会, 2023 年 12 月, 国内

14） 高橋宜聖 Immune profiling for understanding vaccine immunogenicity and reactogenicity 近未来ワクチンのサイエンスとデザインシンポジウム 第97回日本薬理学会年会 2023 年 12 月

15） 島村洋輝, 長野真, 仲田瑛亮, 額賀滉矢, 十島純子, 十島二朗. N 結合型糖鎖修飾酵素による酵母 Rab5 ホモログ Vps21p 活性化機構の解明. 第 96 回日本生化学会大会, 2023 年 10 月, 国内

16） 佐々木永太, 浅沼秀樹, 百瀬暖佳, 前山順一, 水上拓郎, 永田典代, 鈴木忠樹, 長谷川秀樹, 濱口功, 宮崎隆, 高橋宣聖. ゲノミクス技術を駆使した医薬品添加物からのアジュバント活性物質のスクリーニングとその安全性・有効性評価. 第 27 回 日本ワクチン学会（静岡/10 月）

17） 松村隆之, 高野智弘, 佐藤隆, 上滝隆太郎, 森山彩野, 福士秀悦, 篠田雅宏, 樺澤清美, 高坂美央, 安達悠, 小野寺大志, 寺原和孝, 五十川正記, 新海正晴, 高橋宜聖. SARS-CoV-2 スパイク組換えタンパク質ワクチンによる異種ブースター接種は、受容体結合ドメインに対して持続的な広域中和抗体応答を誘導する. 第 27 回日本ワクチン学会 第 64 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会（静岡/10 月）

18） 高野智弘, 熊谷圭悟, 水池彩, 齊藤恭子, 水上智晴, 佐々木永太, 足立(中嶋)はるよ, 八村敏志, 深澤征義, 松村隆之, 高橋宜聖. 副反応評価マウスモデルによる低反応原性 mRNA 脂質ナノ粒子ワクチンのスクリーニング. 第 27 回日本ワクチン学会 第 64 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会（静岡/10 月）

19） 上滝隆太郎, 森山彩野, 佐々木永太, 安達 悠, 石野航太, 森川美羽, 髙橋秀徳, 武井啓朗, 新海正晴, 鈴木忠樹, 松村隆之, 五十川正記, 高橋宜聖. オミクロン対応 2 価ワクチン追加接種後の液性免疫応答の解析. 第 27 回日本ワクチン学会 第 64 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会（静岡/10 月）

20） 五十川正記, 上滝隆太郎, 小野寺大志, 篠田雅宏, 樺澤清美, 高坂美央, 高野智弘, 安達悠, 寺原和孝, 森山彩野, 松村隆之, 新海正晴, 高橋宜聖. BNT162b ブースター接種前の T 細胞 IL-2 産生能は中和抗体価の持続性と相関する. 第 27 回日本ワクチン学会 第 64 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会（静岡/10 月）

21） 日紫喜隆行, 森田武志, 赤澤大輔, 大橋啓史, 朴ウンシル, 片岡紀代, 御舩淳紀, 塩野谷果歩, 土本佳奈, 小島新二郎, アザム アア, 中嶋章悟, 河原円香, 吉河智城, 下島昌幸, 氣駕恒太朗, 前田健, 鈴木忠樹, 海老原秀喜, 高橋宜聖, 渡士幸一 エムポックスウイルス複製に関与するイノシン一リン酸デヒドロゲナーゼの同定と創薬標的としての可能性、第 70 回日本ウイルス学会学術集会、2023 年 9 月

22） 河村達郎, 大内政輝, 長澤孝行, 大橋啓史, 岩田(吉河)奈織子, 志和(須藤)希, 坂井祐介, 松井克磨, 松本正俊, 倉崎晴彰, 長友一剛, 伊藤昌子, 川村直輝, 舛屋圭一, 永田典代, 渡士幸一, 鈴木忠樹, 北村秀智, 村上雅人. SARS-CoV-2 の S タンパク質の S2 サブユニットを標的とする環状ペプチド PA-001 の同定と COVID-19 マウスモデルでの治療効果、第 70 回日本ウイルス学会学術集会、2023 年 9 月

23） 松田朋佳, 日紫喜隆行, 大橋啓史, 山崎雅子, 栗原僚己, Frank Stappenbeck, Feng Wang, Farhad Parhami, 渡士幸一. 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第 70 回日本ウイルス学会学術集会、2023 年 9 月

24） 赤澤大輔, 下島昌幸, 朴ウンシル, 前田健, 海老原秀喜, 高橋宜聖, 渡士幸一. エムポックスウイルス感染中和抗体の標的ウイルス抗原解析、第 70 回日本ウイルス学会学術集会、2023 年 9 月、国内

25） 氣駕恒太朗, 柴山恵吾. ヘリコバクター・ピロリの sRNA を介した病原性遺伝子の発現制御、木下遼, 西田叶, 木村幸司第 34 回日本生体防御学会学術総会 2023 年 9 月, 国内

26） 氣駕恒太朗, アア ハエルマン アザム. ファージの逆襲:tRNA を利用した細菌へのカウンターアタック、第 34 回日本生体防御学会学術総会 2023 年 9 月, 国内

27） Masako Yamasaki, Wakana Saso, Takuya Yamamoto, Masayoshi Sato, Hiroko Takagi, Tetsuya Hasegawa,

Yuji Kozakura, Hiroyuki Yokoi, Hirofumi Ohashi, Kana Tsuchimoto, Rina Hashimoto, Shuetsu Fukushi, Masamichi Muramatsu, Kazuo Takayama, Yoshimasa Takahashi, Tsuyoshi Nagase, Koichi Watashi 、Identification of anti-SARS-CoV-2 gapmer antisense oligonucleotides targeting viral RNA for the main protease region 第 70 回日本ウイルス学会学術集会、2023 年 9 月、国内

28) 塩野谷果歩, 御舩淳紀, 楠温登, 小林ちさ, 森田武志, 若江亨祥, 相崎英樹, 渡士幸一. B 型肝炎ウイルス感染受容体 NTCP のウイルス吸着および感染感受性における役割. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会、2023 年 9 月、国内

29) 佐々木永太. ワークショップ講演: ヒト化マウスやゲノミクス技術を用いたワクチンアジュバントの安全性評価. 第 30 回日本免疫毒性学会学術年会. (神奈川/9 月)

30) 島村洋輝, 長野真, 額賀滉矢, 仲田瑛亮, 十島純子, 十島二朗. ポストゴルジ輸送を介した酵母 Rab5 ホモログ Vps21p 活性化機構の解明. 第 75 回 日本細胞生物学会大会, 2023 年 6 月, 国内

31) 十島二朗, 長野真, 戸島拓郎, 中野明彦, 十島純子. エンドサイトーシス経路における初期 TGN 区画による積荷選別と Rab5 局在区画の形成機構. 第 75 回 日本細胞生物学会大会, 2023 年 6 月, 国内

32) 渡士幸一 肝炎創薬の現状と研究のトピック HCV 学術講演会、2023 年 4 月、国内

33) 高橋宜聖 SARS-CoV-2 から教えられた免疫の適応力 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学術集会合同学会 (横浜/2023 年 4 月)

34) 高橋宜聖 COVID-19 ワクチンの有効性を免疫学的に評価する 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学術集会合同学会 (横浜/2023 年 4 月)

3. 研究会・講演会

1) 黒田大祐, 森山彩野, 湯本航平, 安達悠, 小野寺大志, 高橋宜聖. 計算・情報学的アプローチによる SARS-CoV-2 交差中和抗体の分子設計と探索. 第 2 回新型コロナウイルス研究集会 (東京/8 月)

2) Yoshimasa Takahashi Vaccine-elicited memory B-cell responses for tackling virus variants 37th Meeting of the USJCMSP Hepatitis Panel. (韓国/2024 年 3 月)

3) Yoshimasa Takahashi Humoral Immunity for Durable Control of SARS-CoV-2 Variants. Duke University Special Seminar (アメリカ/2024 年 2 月)

4) 森山彩野. 新型コロナウイルス変異株に対する中和抗体. Cross-disciplinary conference 2024 (東京/2 月)

5) Yoshimasa Takahashi Human immune profiling for vaccine and immunotherapeutic design Hwasun International Vaccine and Immunotherapy Forum 2023 (韓国/2023 年 11 月)

6) 氣駕 恒太朗 ディフェンスシステムとアンチディフェンスシステム ～細菌とファージの死闘～公益財団法人大隅基礎科学創成財団 微生物機能探求コンソーシアム G3 定例会 2023 年 10 月, 国内

7) 氣駕 恒太朗 地球上の極限バトル:細菌 vs ウイルス(ファージ)第 20 回グローカル感染症研究セミナー 2023 年 11 月, 国内

8) 氣駕 恒太朗, アザム アア ハエルマン ファージによる異種ファージの感染阻害、第67回日本ブドウ球菌研究会 2023 年 9 月, 国内

9) 山下和可奈, 千原康太郎, 小島新二郎, Aa Haeruman Azam, 田村あずみ, 常田聡, 氣駕恒太朗 ディフェンスシステム tmn/anti-tmn の解明、ファージ若手会 2023 年 9 月, 国内

10) 田村あずみ, Aa Haeruman Azam, 中村暢宏, 李謙一, 伊豫田淳, 近藤恒平, 小島新二郎, 千原康太郎, 山下和可奈, 崔龍洙, 明田幸宏, 渡士幸一, 高橋宜聖, 四柳宏, 氣駕恒太朗、合成ファージによる高感度・高特異的な大腸菌 O157:H7 検出方法の開発 (ASM (American Society for Microbiology) Best Poster 賞) 第 1 回 ファージ若手会 2023 年 9 月, 国内

11) Aa Haeruman Azam, Kotaro Chihara, Kohei Kondo, Tomohiro Nakamura, Shinjiro Ojima, Azumi Tamura, Wakana Yamashita, Wenhan Nie, Yuta Sato, Longzhu Cui, Yoshimasa Takahashi, Koichi Watashi, Kotaro Kiga、Viruses encode tRNA and harbor Anti-retron to evade bacterial immunity(優秀発表賞(若手の部)) 日本ファージセラピー研究会 第3回 研究集会

2023 年 9 月, 国内

12） 田村あずみ, Aa Haeruman Azam, 中村暢宏, 李謙一, 近藤恒平, 小島新二郎, 千原康太郎, 山下和可奈, 崔龍洙, 伊豫田淳, 明田幸宏, 渡士幸一, 高橋宜聖, 四柳宏, 氣駕恒太朗 合成ファージによる高感度・高特異的な大腸菌 O157:H7 検出方法の開発（優秀発表賞（学生の部））日本ファージセラピー研究会 第3回 研究集会 2023 年 9 月, 国内

13） 田中真由子, 花輪智子, 須田智也, Le Nhat Minh, Aa Haeruman Azam, 氣駕恒太朗, 大森拓哉, 山田慎, 西田 豊, 丹治保典, 松田剛明、尿路感染症由来の ESBL 産性大腸菌とそれを溶菌するファージの解析～ファージ感受性に基づくクラスタリング～、日本ファージセラピー研究会 第3回 研究集会 2023 年 9 月, 国内

14） 島守祐月, 李峰宇, タン シンイー, 西川裕太郎, Anujin Batbold, Tergel Nayanjin, 氣駕恒太朗, 渡邊真弥, 下條誉幸, 崔龍洙、野生型ファージの混入を防ぐファージミドのパッケージング方法の開発 日本ファージセラピー研究会 第3回 研究集会 2023 年 9 月, 国内

15） Feng-yu Li, Xin-Ee Tan, Kotaro Kiga, Shinya Watanabe, Yuzuki Shimamori, Yutaro Nishikawa, Takayuki Shimojyo, Longzhu Cui、Establishment of phagemid-based packaging technology for generation of antimicrobials against MRSA 日本ファージセラピー研究会 第3回 研究集会 2023 年 9 月, 国内

16） 氣駕恒太朗、バイオテクノロジーで感染症を治療する筑波会議 2023 年 9 月, 国内

17） 松田朋佳, 日紫喜隆行, 大橋啓史, 山崎雅子, 栗原僚己, Frank Stappenbeck, Feng Wang, Farhad Parhami, 渡士幸一、コレステロール誘導体のブラビウイルス感染阻害効果の解析 第 29 回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会、2023 年 9 月、国内

18） 千原康太郎, 近藤恒平, Aa Haeruman Azam, 小島新二郎, 菅原庸, 氣駕恒太朗、大腸菌臨床分離株に保存された新規ファージ防御システムの多様性とファージ防御能の評価 第 19 回 21 世紀大腸菌研究会 2023 年 6 月, 国内

19） 森山彩野. Broadly neutralizing antibody to SARS-CoV-2 variants. 9th CiDER Seminar on Microbiology and Immunology (大阪/5 月)

4. 知的財産権の出願・登録状況

1). 小笠原論、村田武士、陳思思、中村星王、渡士幸一、赤澤大輔. アンジオテンシン変換酵素 II(ACE2)に対する高親和性モノクローナル抗体. 出願日 2023 年 9 月 20 日

2). 大西朗之、渡士幸一、赤澤大輔. コロナウイルスの増殖を抑制するアンチセンスオリゴヌクレオチド. 出願日 2024 年 3 月 7 日

3). 日紫喜隆行、渡士幸一、斎藤結愛、豊住良子、清水淳、宮﨑和雄. ウイルス易感染性細胞の製造方法. 特願 2024-57807. 出願日 2023 年 3 月 29 日

4). 高橋宜聖、佐々木永太、上下泰造、宮崎隆、池田千将、山内美紀、富岡聡子. ワクチンアジュバント組成物およびその使用. 2023 年 6 月 28 日. 特願 2023-105990

5). 氣駕恒太朗、小島新二郎、アア ハエルマン アザム、山下和可奈、渡士幸一、高橋宜聖. 組換えファージ及び遺伝子のスクリーニング方法. 2024 年 3 月 28 日. 特願 2024-53820

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 on-the-job トレーニングを行う研修コースである。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。24 年間（第 24 期）に渡り養成された FETP 修了者は、令和 5 年度の終了時点で 110 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。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。また、第一室、第二室、第三室それぞれの室が独立して公衆衛生の実務・疫学研究を行う役割を有しており、それぞれ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、すなわちエピデミック・インテリジェンス(EI)活動、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。FETP 修了者の増加に伴い、リフレッシュメント研修のあり方に関する研究、実地疫学分野としての One health アプローチに関する研究等に関する需要も増大している。

第二室（実地疫学分析室：土橋酉紀室長）

実地疫学研究センター全体をリードする、疫学分析の専門家集団としての役割が期待され、得られた情報をステークホルダーや市民向けにどのように提供していくか、特に効果的・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担う点で極めて重要なグループである。対象の基本を感染症としつつ、非感染症を含む健康危機事象全体を含む疫学調査や解析疫学をデザインしていく重要な役割がある。

第三室（国際派遣室）

海外で発生した重要な感染症事例に対して実地疫学の立場で調査を行う。特に、世界保健機関（WHO） や Global Outbreak Alert and Response Network（GOARN） 等からの要請に応じた対応の調整を司る。COVID-19 パンデミック以降は、各国の FETP、さらには JICA との協同の機会が著しく増大しており、危機対応、国際交流及びそのためのトレーニング等で役割が増大している。

業績

調査・研究

調査

Ⅰ. 感染症等集団発生事例の実地疫学調査支援

令和 5 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. 感染症等集団発生事例の実地疫学調査支援

令和 5 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 2 回、関東 5 回、中部 2 回、北陸 1 回、関西 1 回、中国・四国 3 回、九州・沖縄 4 回の計 18 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。

①2023 年 4 月、九州・沖縄、自治体、小林祐介、椎木創一、原國政直

②2023 年 5 月、関東、自治体、塚田敬子、池上千晶、島田智恵、砂川富正、枡谷真貴、宮﨑彩子、伊東花江、津田侑子

③2023 年 5 月、九州・沖縄、自治体、土橋酉紀、光嶋紳吾、島田智恵、千葉紘子

④2023 年 6 月、関東、自治体、塚田敬子、小林祐介、島田智恵、砂川富正、清水唯、宮﨑彩子

⑤2023 年 7 月、中国・四国、自治体、加藤博史、塚田敬子、八幡裕一郎、砂川富正、中村夏子、佐々木優

⑥2023 年 7 月、九州・沖縄、自治体、小林祐介、椎木創一、原國政直、後藤滉平、金﨑美奈子

⑦2023 年 7 月、中部、自治体、池上千晶、山岸拓也、黒須一見、大野智裕、村井晋平

⑧2023 年 8 月、関東、自治体、八幡裕一郎、砂川富正、小野貴志

⑨2023 年 8 月、関東、自治体、池上千晶、黒須一見、高橋あずさ、折目郁乃

⑩2023 年 9 月、九州・沖縄、自治体、小林祐介、椎木創一、原國政直、清水唯

⑪2023 年 9 月、北海道・東北、自治体、北岡政美、津田侑子、塩本高之、土橋酉紀、島田智恵

⑫2023 年 9 月、北海道・東北、自治体、永田瑞絵、中村夏子、砂川富正、島田智恵、八幡裕一郎

⑬2023 年 10 月、中部、自治体、加藤博史、藤井英里、島田智恵、宇野智行、永田瑞絵

⑭2024 年 1 月、北陸、自治体、砂川富正、島田智恵、山岸拓也、福住宗久、小林祐介、池上千晶、塚田敬子、中下愛実、加藤博史、塩本高之、村井晋平、津田侑子、後藤滉平、金﨑美奈子、北岡政美、折目郁乃、椎木創一、高橋あずさ、清水唯

⑮2024 年 2 月、中国・四国、自治体、砂川富正、八幡裕一郎、加藤博史、高橋祐紀、後藤滉平

⑯2024 年 2 月、関東、医療機関、山岸拓也、黒須一見、中下愛実、佐々木優、小野貴志

⑰2024 年 3 月、関西、医療機関、福住宗久、黒須一見、砂川富正、皐月由香、津田侑子、宇野智行

⑱2024 月 3 月、中国・四国、自治体、土橋酉紀、島田智恵、山岸拓也、村井晋平、高橋あずさ

2. マスギャザリングに関わる包括的感染症対策支援

①2023 年 4 月、九州・沖縄、自治体、小林祐介、塚田敬子、原國政直、千葉紘子、椎木創一

②2023 年 5 月、中国・四国、自治体、塚田敬子、池上千晶、福住宗久、島田智恵、砂川富正、大沼恵、宮﨑彩子、大竹正悟、枡谷真貴、皐月由香、

③2023 年 9 月、関西、自治体、FETP24 期・25 期、FETP 関係者一同

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）に関連して、G7 加盟国による Global Security Agneda Initiative(GHSI)の Early Warning, Alert, and response（EAR）team の活動について情報収集を開始した。さらに、令和 5 年度から開始された FETP の「大阪拠点（令和 6 年 5 月現在、第 25 期生 2 名、第 26 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、砂川富正；齋藤智也（感染症危機管理研究センター）、FETP 第 24 期、第 25 期］

2.「今冬のインフルエンザ」のまとめ

2022/23 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。
［砂川富正、八幡裕一郎、島田智恵；小林祐介、高橋琢理、駒瀬勝啓、森野紗衣子、神谷元、高原理、鈴木基（感染症疫学センター）、加納和彦（品質管理研究センター）、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）］

3. サーベイランスのシステム評価

FETP 第 25 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、梅毒、ライム病、エムポックス、風疹、RS ウイルス感染症についてのサーベイランスシステム評価を実施した。
［池上千晶、加藤博史、福住宗久、塚田敬子、島田智恵、FETP 関係者一同；高橋琢理（感染症疫学センター）、加藤美生、吉松芙美（感染症危機管理研究センター）］

4. 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 の運用について、令和 5 年度は、厚生労働科学研究「医療デジタルトランスフォーメーション時代の重層的な感染症サーベイランス体制の整備に向けた研究」（研究代表者：鈴木基）の分担研究の一部として協力した。COVID-19 パンデミック影響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；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）］

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に関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する研究」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（第二版）－百日咳－」に基づき届け出られたデータを整理し、疫学情報をまとめた。国内の百日咳に関する問題点を整理し精度の高いサーベイランスの実施に寄与するとともに、就学時前の追加接種の必要性について提言した。

また、より正確な質の高いサーベイランスを実現するため、評価が定まっていない新規検査法イムノクロマト法の感度や特異度について評価を実施した。
［砂川富正、塚田敬子、皐月由香・大沼恵・折目郁乃（FETP）；神谷元、高橋琢理、有馬雄三（感染症疫学センター）、蒲地一成、小出健太郎、後藤雅貴、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に関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する研究」（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、並びに沖縄県衛生環境研究所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 5 年度（2022/23 シーズン）については、COVID-19 流行と対象医療機関の状況から、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；神谷元、高橋琢理、小林祐介（感染症疫学センター）、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

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。

［土橋酉紀、光嶋紳吾、砂川富正；加納和彦（品質管理研究センター）、高橋琢理（感染症疫学センター）、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、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活動を令和 4 年度から沖縄県で（初年度はパイロットとして）、令和 5 年度から大阪府で開始し、継続中である。

［島田智恵、山岸拓也、八幡裕一郎、福住宗久、小林祐介、砂川富正］

2．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、3 か月に 1 回の更新を継続している。

［福住宗久、島田智恵、砂川富正、大野智裕・北岡政美・高橋あずさ・小野貴志・後藤滉平・塩本高之・宇野智行・佐々木優・千葉紘子・皐月由香・伊東花江・桝谷真貴（FETP）；笠松亜由、有馬雄三、鈴木基（感染症疫学センター）］

3．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。

［砂川富正；高橋琢理、有馬雄三、鈴木基（感染症疫学センター、谷口清州（国立病院機構三重病院）］

4．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

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。沖縄県では 2023 年 2 月に県内 758 施設に配布し、540,285 施設（37.6％）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、オンライン研修により効果がみられたのは口腔ケア時のマスク着用、BCP 作成と運用であった。

［黒須一見、山岸拓也、小林祐介、原國政直（FETP）］

5． 動物園におけるライオンの SARS-CoV-2（オミクロン）集団感染事例に関する研究

和歌山県の動物園においてライオンの新型コロナウイルス・オミクロン集団感染事例が発生した。感染源、感染経路、今後の感染予防策立案のため、現地調査を実施した。感染した動物園スタッフから、ライオンに感染し、ライオン間で感染伝播した可能性が考えられた。

［加藤博史、島田智恵、藤井英里；黒田雄大、前田健（獣医科学部）］

6． 高知県中央東福祉保健所管内における COVID-19 罹患後死亡者の死因の検討（オミクロン流行期）

COVID-19 罹患後の死亡については、一部調べられてい

るものの、特に高齢者等は、現状が明らかにはされていない。自治体が人口動態調査を用いて COVID-19 罹患後死亡者の疫学を把握することの支援を行った。
［光嶋紳吾、土橋酉紀、砂川富正；田上豊資（高知県）］

7. 20 歳未満の COVID-19 死亡者に関する全国調査（オミクロン流行期）

関係学会等と連携のもと、報告された小児等死亡症例の診療録調査等を実施し、死亡に至る経緯を把握した。
［実地疫学研究センター、感染症疫学センター］

8. 獣医療従事者における感染予防策に関する研究

「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 愛玩動物由来人獣共通感染症の対策を目指した総合研究（研究代表者：前田健）」の一つとして、獣医師および獣医学課程を有する大学にアンケートを実施し、感染予防策の実施状況及び感染予防策に関する知識・意識を調査した。その結果、感染予防策に関する知識・意識が十分なレベルではないこと、獣医療分野では「標準予防策」の概念は根付いていないこと、などの結果が得られた。
［島田智恵、酢谷奈津（FETP）、；前田健（獣医学部）］

9. 小児の原因不明の急性重症肝炎の記述疫学とその公表

2022 年 4 月 15 日に WHO より小児の急性重症肝炎患者の増加が報告されたのち、厚労省は「欧州及び米国における小児の原因不明の急性肝炎の発生について（協力依頼）」周知した。2021 年 10 月以降に診断された原因不明の肝炎を呈する入院例について、2023 年 6 月までに計 186 例の報告があった。これらの報告例について記述し、感染研のホームページ上で、計 6 回公表した。
［池上千晶、島田智恵、砂川富正、FETP 第 25 期；吉見逸郎、齋藤智也（感染症危機管理研究センター）］

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（品質管理研究センター）、高橋琢理、高原理、有馬雄三（感染症疫学センター）、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 5 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 COVID-19 の影響により十分な調査が出来なかった。協力自治体において食品由来（食中毒由来）のノロウイルス感染症疾病負荷について分析を行うために、アウトブレイク単位で情報収集を行い、アウトブレイク発生に関連のあるリスク要因等の分析を行った。
［砂川富正、星野晴、大沼恵（FETP）；小林祐介、神谷元、高原理（感染症疫学センター）；谷口清州（国立三重病院）］

3. 食品媒介感染症被害実態の推計に基づく施策評価のた

めの研究

令和5年度厚生労働科学研究において、腸管出血性大腸菌を中心に病原体の分子タイピング及び感染症発生動向調査の発生動向の情報を利用し、広域食品媒介感染症のアウトブレイク探知、原因究明、公衆衛生対策に資するための検討を行う。また、分子タイピングの情報と疫学情報をもとに被害実態推計の方法について利用可能か否かについて検討し、疾病負荷についての情報を検討するものとする。1 年目は協力自治体の選択、疾患の疫学情報収集、分子タイピング情報収集について検討を行った。

［八幡裕一郎;丸山絢（川崎市健康安全研究所）］

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 5 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、塚田敬子、伊東花江・枡谷真貴・宮﨑彩子・千葉紘子・永田瑞絵・清水唯・北岡政美・小野貴志・折目郁乃・津田侑子（FETP）；小林祐介、神谷元、高橋琢理、高梨さやか、森野紗衣子、新井智、奥山舞、柴村美帆、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；小林祐介、神谷元、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 5 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：高橋琢理）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してきた。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、駒瀬勝啓、小林祐介（感染症疫学センター）］

4. 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、千葉紘子・小野貴志（FETP）；神谷元、小林祐介（感染症疫学センター）、樋室伸顕（札幌医科大学 医学部公衆衛生学講座）］

5. 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、八幡裕一郎；神谷元、柴村美帆、田中佳織、鈴木基（感染症疫学センター）］

6. 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、奥山舞(感染症疫学センター)、中島一敏(大東文化大学)、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)]

7. 国保レセプトデータとワクチン台帳の情報を活用したワクチンの安全性検討のための試行

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(疑い除く)の構築し、ワクチンの安全性のサーベイランスを継続した。小児及び高齢者の定期接種ワクチンによる副反応対象疾患の異常値などは見られなかった。また、CUSUM(小さな異常値発見方法)を用いたサーベイランスを試行した。CUSUM による異常値は見られなかったが、発生頻度の少ない副反応対象疾患においてデータのばらつきが大きいことから今後の利用について疾患の発生状況毎に検討する必要性があると考えられた。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。

[八幡裕一郎;神谷元、笠松亜由(感染性疫学センター)、坂本博文(川口市国民健康保険課)]

8. 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 5 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。

[福住宗久、加藤博史、光嶋紳吾、島田智恵、土橋酉紀、砂川富正、皐月由香・大竹正悟・桝谷真貴・塩本高之・宇野智行・佐々木優・永田瑞絵(FETP);松本かおる(富山県)、神谷元、高橋琢理、有馬雄三(感染症疫学センター)、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)]

9. 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 5 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、八幡裕一郎;神谷元、笠松亜由(感染症疫学センター)]

10. 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 5 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に関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する研究」(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)の追加接種の最適な時期について、モデリングの手法を用いて検討した。

令和 5 年度は、就学前児童に対する三種混合ワクチン(DPT)の追加接種した場合及び、妊婦に接種した場合に乳児への感染予防効果を有するかどうか数理モデリングを用いて検討した。既存のデータを用いたところ、フィッティングが適当ではなく、接触行列を新規に構築し、再度フィッティングを実施する方針とした。

［砂川富正、塚田敬子、加藤博史、後藤滉平・永田瑞絵（FETP）；神谷元（感染症疫学センター）、大塚菜緒、小出健太郎、後藤雅貴、蒲地一成（細菌第二部）、皐月由香、三山豪士（大阪健康安全基盤研究所）、國谷紀良（神戸大学大学院）］

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感染症疫学センター、病原体情報を取り扱う薬剤耐性研究センターとの合同で、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合同で行った。2023 年 4 月 1 日～2023 年 5 月 16 日までは毎週実施した（期間内 3 回開催）。また、2023 年 5 月 17 日以降は、FETP と実地疫学研究センターで毎週会議を行い、その結果、合同のリスク評価が必要と判断された事例について、月 1 回の薬剤耐性研究センターと感染症疫学センターとのテレビ電話会議にて合同のリスク評価を行う体制とした。リスク評価の結果、延べ 113 事例について自治体に問い合わせを行い、更なる対応を協議した。113 事例のうち、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症は 58 事例（51%）、バンコマイシン耐性腸球菌感染症は 43 事例（39%）、薬剤耐性アシネトバクター属菌感染症は 9 事例（8%）、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症は 2 事例（いずれもその後取り下げ）であった。

［黒須一見、山岸拓也、中下愛実、島田智恵、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・椎木創一・高橋佑紀・津田侑子・折目郁乃・村井晋平・塩本高之・清水唯・佐々木優・北岡政美・永田瑞絵・宇野智行・大野智裕・後藤滉平・金﨑美奈子・小野貴志・中村夏子・高橋あずさ（FETP）；菅井基行、松井真理、鈴木里和、保阪由美子（薬剤耐性研究センター）、高橋琢理、有馬雄三（感染症疫学センター）］

2．薬剤耐性菌蔓延地域の評価に関する研究：バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）アウトブレイク

VRE が蔓延している可能性がある静岡県東部富士地域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調査した。2024 年 3 月時点で 5 医療機関より提出いただいた 108 株について、MLST 解析と SNP 解析を実施したところ、全て 38SNPs 以内の違いであり、地域での広がりが確認された。

また、静岡県内の別の VRE 事例において、スクリーニングの検出割合を検討したところ、入院時排泄介助（3.7%）、過去 3 か月の VRE 流行地域での入院歴（6.4%）がある場合に高い割合を示し、入院時下痢（0.6%）、入院時尿道バルーン留置あり（1.6%）は比較的低い割合を示していた。この結果は、今後の入院時スクリーニング基準を設ける際の参考になると考えられた。

VRE の地域での広がりを時間（半年、1 年）と地域（保健所、二次医療圏、都道府県）で分け、地理的な距離が最も影響するとした場合の地域拡散の評価単位を検討した。今後 Moran scatter plot を利用した評価を行っていく。

［黒須一見、山岸拓也、大野智裕・伊東花江・津田侑子・清水唯・高橋あずさ（FETP）；松井真理、鈴木里和、久恒順三、菅井基行（薬剤耐性研究センター）、米岡大輔、高橋琢理（感染症疫学センター）］

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 2023 にまとめた。

［黒須一見、中下愛実、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

2024 年 2 月 28 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、黒須一見、山岸拓也、藤井英里、椎木創一・塩本高之（FETP）］

（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 9 月 4 日～6 日に WHO マレーシア国事務所主催で開催されたマレーシア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、山岸拓也］

(4)台湾 CDCとの薬剤耐性菌サーベイランスと対応に関する情報交換

2024年2月20日～22日に、台湾 CDCより6名の専門家が来日し、国立感染症研究所(飯田橋事務所、戸山庁舎、ハンセン庁舎)および国立国際医療研究センターにおいて会議を行った。国立感染症研究所より12名、国立国際医療研究センターより4名、厚生労働省より6名が参加し、薬剤耐性菌や医療関連感染に関するサーベイランスや病原体検査体制、アウトブレイク対応、政策ポリシー等について意見交換を行った。
［島田智恵、中下愛実、黒須一見、山岸拓也、藤井英里、椎木創一・塩本高之(FETP)；脇田隆字、俣野哲朗、松岡隆介(国際協力室)、菅井基行、矢原耕史、鹿山鎮男、菅原庸、保阪由美子(薬剤耐性研究センター)］

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、定点把握4疾患全体での報告数のトレンドの評価を行った。各疾患で代表性が異なり、一つの疾患の代表性のみではなく全体の代表性を考えた定点設定が重要なこと、定点報告以外の情報源を活用して国内の 4 疾患の発生動向を把握していく事が重要であると結論づけた。

また、妊婦梅毒に関して、感染症発生動向調査で把握できない情報を収集する研究を実施した。
［山岸拓也、越湖允也・伊東花江(FETP)；高橋琢理、有馬雄三、笠松亜由、鈴木基(感染症疫学センター)］

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

令和 5 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. 実地疫学の基盤的人材育成に関する研究

令和 5 年度厚生労働科学研究「医療デジタルトランスフォーメーション時代の重層的な感染症サーベイランス体制の整備に向けた研究」(研究分担者:砂川富正)の一環として、FETP修了者から質問紙調査や聞き取り調査を実施し、サーベイランスや積極的疫学調査の実務に基づくリフレッシュ研修や伝達研修のあり方の検討を行った。また、海外 FETP 等からも情報収集を実施した。これに基づき、2024 年 2 月 16 日に東京で FETP 研修員と修了者を対象としたリフレッシュメント研修を実施した。
［塚田敬子、加藤博史、島田智恵、砂川富正］

FETP の今後の方向性の一つとして FETPV (FETP for veterinarians)を検討するにあたり、タイ Regional Field Epidemiology Training Program for Veterinarians (R-FETPV) を訪問し情報収集を行った。
［島田智恵、藤井英里、砂川富正、酢谷奈津(FETP)］

4. エムポックスに関する研究

令和元年度 AMED「エムポックスの臨床疫学的特徴や感染リスクを明らかにし、感染予防・管理に資する症例対照研究」(研究代表者:加藤博史)の一環として、複数施設から37例(症例34例対照3例)の情報を得た。症例は全例HIV感染者であり、ウイルスコントロール良好、重症例はなかった。肛門周囲の皮疹が特徴であった。パートナー以外との性行為による感染が疑われる例が多く、また梅毒複数回感染例などSTI高リスク症例を多く認めた。迅速抗原キットの実験室的検討では 10^6 コピー/μL で陽性バンドを検出した。臨床現場においても使用したところ、10 分程度で 2 例陽性例を検出でき、迅速な感染予防対策に繋がった。迅速抗体キットは13 例で使用し全て陰性であり、今後の更なる検討が必要と思われた。
［加藤博史、高橋あずさ(FETP)］

5. 精神科医療機関のニーズを踏まえた実現可能な感染症対策に関する検討

令和 5 年度厚生労働科学研究「医療デジタルトランスフォーメーション時代の重層的な感染症サーベイランス体制の整備に向けた研究」（研究分担者：砂川富正）の一環として、全国精神科医療機関に対するアンケート調査に基づき COVID-19 で影響が大きかった病院の特性と課題、支援ニーズの抽出と茨城県で精神科医療機関のクラスター対策に関わった関係者からの情報収集に基づき、実現可能な平時の体制と外部支援、受援体制づくりに関する検討を行った。
［中下愛実、福住宗久、加藤博史、土橋酉紀、砂川富正、黒須一見、山岸拓也、金﨑美奈子（FETP）；糠信憲明（広島国際大学）、鈴木健一（静岡県立こころの医療センター）、西村和子（公益財団法人井之頭病院）、入江　ふじこ（茨城県土浦保健所）、黒澤克樹（茨城県保健医療部感染症対策課）］

Ⅶ. 学会等の中での研究、貢献

1．日本感染症学会
2023 年度評議員として活動を行った。
［砂川富正］

2．　日本公衆衛生学会
感染症対策専門委員として、リスクアセスメント研修会をリードした。
［砂川富正］

3．日本環境感染学会
リスクコミュニケーション委員として、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等の編集に携わった。評議員、JHAIS 委員会委員として、活動を行った。
［黒須一見］

4．職業感染制御研究会
広報委員会委員として、活動を行った。
［黒須一見］

5．BMC Public Health の編集者として活動を行った。
［山岸拓也］

6．令和 5 年度地域保健総合推進事業「自治体における感染症対策の計画的な耐性整備に関する調査研究」において、事業協力者やアドバイザーの一員として活動した。
［塚田敬子、砂川富正］

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．エピデミック・インテリィジェンス（EI）活動

CFEIR（FETP 含む）の活動として平時から毎日実施している EI 活動の実務では、 公式・非公式の複数の情報源から、国内あるいは国外で発生した感染症・食中毒（原因不明の段階を含む）等による公衆衛生上の健康危機事象（感染症発生動向調査として指標に基づき報告された情報を含む）の情報をイベントベースサーベイランス（EBS）として探知、追跡監視、評価している。

収集した情報と評価については、必要に応じて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 24 期・第 25 期、FETP 関係者一同］

令和 5 年度厚生労働科学研究「医療デジタルトランスフォーメーション時代の重層的な感染症サーベイランス体制の整備に向けた研究」（研究分担者：砂川富正）の一環として、各自治体を含む国内では EI 活動の遂行力を高めた専門家育成・配置の必要性が高まっていることも踏まえ、CFEIR で取り組む EI 活動の成果と課題を検討した。
［塚田敬子、加藤博史、島田智恵、砂川富正、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)長崎県内における 75 歳未満の新型コロナウイルス感染症罹患後の死亡例に関する実地疫学調査，2022 年 1 月～2023 年 1 月（IASR Vol. 44 p96-98: 2023 年 6 月号）2023/6/22
(2) 沖縄県における医療施設の新型コロナウイルス感染症 5 類定点化後流行状況把握調査，2023 年 7 月末時点（IASR

Vol.44 p185-186: 2023 年 11 月号) 2023/11/24

○新型コロナウイルス感染症以外

(1)地域的なバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)感染症集積への対応(IASR Vol. 44 p59-60: 2023 年 4 月号) 2023/4/21

(2) 京都府で発生したレアステーキ等を原因とする腸管出血性大腸菌 O157 食中毒事例(IASR Vol. 44 p76-77: 2023 年 5 月号) 2023/5/26

(3) 腸管出血性大腸菌感染症 O157 VT1&2 における MLVA 21c034/22c010 の広域事例の発生について (IASR Vol. 44 p77-79: 2023 年 5 月号) 2023/5/26

(4) 腸管出血性大腸菌によるアウトブレイク調査レポート, 2022 年―米国(IASR Vol. 44 p80-81: 2023 年 5 月号) 2023/5/26

(5)2022 年以降のエムポックス流行における感染経路: 最近の文献からの知見(IASR Vol. 44 p87-88: 2023 年 6 月号) 2023/6/22

(6)感染症発生動向調査に基づくエムポックスの国内における発生状況(IASR Vol. 44 p93:2023 年 6 月号) 2023/6/22

(7)イスラエル, 英国, 米国, カナダにおける伝播型ワクチン由来ポリオウイルスの伝播: 最近の文献からの知見(IASR Vol. 44 p115-116: 2023 年 8 月号) 2023/08/30

(8)麻疹排除・根絶へ向けた世界と日本の状況 (IASR Vol. 44 p139-140: 2023 年 9 月号) 2023/09/27

(9)2022 年以降の本邦麻疹届出例における確定例と取り下げ例の比較 (IASR Vol.44 p142-143: 2023 年 9 月号) 2023/09/27

(10) 感染症発生動向調査における近年の梅毒の動向 ―2023 年第 1 週～39 週診断例を中心に―(IASR Vol. 44 p198-200: 2023 年 12 月号)2023/12/25

(11) 近年の高所得国における梅毒と先天梅毒の発生動向について(IASR Vol. 44 p201-203: 2023 年 12 月号) 2023/12/25

(12) 大阪府における梅毒の発生動向と対策(IASR Vol. 44 p203-204: 2023 年 12 月号) 2023/12/25

(13) 先天梅毒診療の手引き 2023. (IASR Vol. 44 p197-198: 2023 年 12 月号) 2023/12/25

(14) 5 類定点把握対象性感染症とエムポックスの発生動向 (IASR Vol. 44 p200-201: 2023 年 12 月号) 2023/12/25

(15) A 群溶血性レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の 50 歳未満を中心とした報告数の増加について (IASR Vol. 45 p29-31: 2024 年 2 月号) 2024/1/15

(16) 国内における Candida auris の施設内アウトブレイク対応の備え(IASR Vol.45 p201-203: 2024 年 2 月号) 2023/12/25

(17) 東京都の高齢者福祉施設における疥癬集団発生事例 (IASR Vol. 45 p44-45: 2024 年 3 月号) 2024/3/26

Ⅸ. 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。

[FETP 一同、池上千晶、黒須一見、福住宗久、山岸拓也、神谷元、中下愛実、塚田敬子、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
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

(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(更新情報) ―2022 年疫学週第 1 週～第 52 週―
https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs/12405-2022-1-52.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

(6) 薬剤耐性菌のまとめ
https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-idwrs.html
https://www.niid.go.jp/niid/ja/vre-m/vre-idwrs.html
https://www.niid.go.jp/niid/ja/mdra-m/mdra-idwrs.html

https://www.niid.go.jp/niid/ja/prsp-m/prsp-idwrs.html
https://www.niid.go.jp/niid/ja/mrsa-m/mrsa-idwrs.html
https://www.niid.go.jp/niid/ja/mdrp-m/mdrp-idwrs.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（品質管理研究センター）、小林祐介、新橋玲子、加藤信子、赤塚昌江、宮間浩史、大谷可菜子、神垣太郎、鈴木基（感染症疫学センター）、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）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、COVID-19 の入力への対応を行った。
［砂川富正、八幡裕一郎、土橋酉紀;加納和彦（品質管理研究センター）、高橋琢理、有馬雄三、小林祐介、赤塚昌江、高原理、徳永真里子、加藤信子（感染症疫学センター）］

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

実地疫学研究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、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、A 群溶血性レンサ球菌咽頭炎等、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、中下愛実、塚田敬子］

（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 4 版 2023 年 4 月 26 日、第 4.1 版 2023 年 6 月 14 日）
［黒須一見、山岸拓也］

②厚生労働省老健局．「介護現場における感染対策の手引き」の改訂を行った（第 3 版 2023 年 9 月）
［黒須一見、中下愛実、山岸拓也］

③令和 5 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）「AMR に関するアジア太平洋ワンヘルス・イニシアチブ（ASPIRE）の実行のための体制整備に資する研究」（研究代表者　菅井基行，研究分担者石金正裕）．エムポックス診療の手引きを作成・改訂した。（第 1.0 版、2023 年 12 月 26 日公開、第 2.0 版、2024 年 3 月 29 日改訂、4 月 1 日公開）
［黒須一見、山岸拓也］

④令和 5 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）「AMR に関するアジア太平洋ワンヘルス・イニシアチブ（ASPIRE）の実行のための体制整備に資する研究」（研究代表者　菅井基行，研究分担者石金正裕）．カンジダ・アウリス 診療の手引きを作成した。（第 1.0 版、2023 年 12 月 26 日公開）
［山岸拓也、黒須一見、藤井英里、中下愛実、小野貴志・佐々木優・高橋あずさ（FETP）］

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、劇症型溶血性レンサ球菌感染症等のメディアからの取材対応を行ってきた。
［砂川富正、土橋酉紀、島田智恵、山岸拓也、宮間浩史］

国立感染症研究所メディア意見交換会で梅毒（2023 年 12 月）、MRSA 感染症（2024 年 3 月）について情報発信した。
［山岸拓也］

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 5 年度では 41 件の協議・評価を行い 2 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. 国際緊急援助隊（JDR）感染症対策チームへの貢献

派遣前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。

［池上千晶、福住宗久、山岸拓也、神谷元、島田智恵］

2. WPRO への協力

AMR に関する WHO コラボレーティングセンターの活動の一環として、2024 年 3 月にモンゴルの Sukhbaatar 州立病院における MRSA アウトブレイク対応支援を WHO、モンゴル保健省と共同で行った。

［山岸拓也］

モンゴルに対する IHR core capacity の 2 回目の Joint External Evaluation(JEE)を外部専門家として実施した。

［島田智恵］

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。

［池上千晶、加藤博史、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。2023 年 11 月～12 月には対象 3 州においてインドネシア・日本 FETP 共同のサーベイランス評価プロジェクトを実施した。

［砂川富正、福住宗久、塚田敬子、錦信吾（JICA 長期専門家）］

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。研修員は 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。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、MAE 指導員の日本への招聘講義等いくつかの共同した活動を実施した。

［福住宗久、池上千晶、FETP 関係者一同］

6. 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、2023 年 6 月・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］

7. SAFETYNET への協力

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。2023 年 9 月にオーストラリアで行われた the 1st SAFTEYNET Conference において Scientific Committee メンバーとしての会議運営に協力した。
［福住宗久、砂川富正］

8. シンガポール保健省との連携

2024 年 1 月にシンガポール保健省を訪問し、FETP を始めとした人材育成の方向性について意見交換及び情報収集を行った。
［砂川富正、八幡裕一郎、神谷元、山岸拓也］

2024 年 3 月に JICA とシンガポール保健省が主催するアジア太平洋地域の感染症担当者向け疫学講習会で講師を務めた。
［砂川富正、島田智恵、山岸拓也］

9. JICA 草の根技術協力支援プロジェクトへの協力

技術協力の一環として、2020 年 4 月より神奈川県歯科医師会がベトナム国ホーチミン市で展開していた HIV 陽性者歯科診療システム構築研修事業において、ホーチミン市歯科口腔病協会との共催セミナーでの講義や情報交換を行った。
［黒須一見］

10. 名古屋大学 YLP プログラムへの協力

名古屋大学が受け入れているアジア諸国からの研究者対象のプログラムで、2023 年 5 月に薬剤耐性菌アウトブレイク対応に関する講義を行った。
［山岸拓也］

11. JICA ザンビアでのコレラアウトブレイク対応支援

JICA、国立感染症研究所、国立国際医療研究センターの合同チームが、JICA 調査団として 2024 年 2 月に現地に派遣され、コレラアウトブレイク対応支援を行った。
［土橋酉紀、光嶋紳吾；神垣太郎、大谷可菜子、閻芳域（感染症疫学センター）］

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 13 名のスタッフが FETP 第 24 期、第 25 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 25 年目となり、令和 6 年 3 月に第 24 期研修員 10 名が研修を修了した。
［砂川富正、島田智恵、山岸拓也、福住宗久、池上千晶、加藤博史、中下愛実、塚田敬子、土橋酉紀、光嶋紳吾、八幡裕一郎、小林祐介、神谷元］

（1）研修員（フェロー）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、光嶋紳吾、土橋酉紀、八幡裕一郎、山岸拓也、塚田敬子、中下愛実、小林祐介、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、COVID-19 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 5 年度は、沖縄県で 1 名、大阪拠点で 2 名の研修員を受け入れ、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 5 年度に研修終了した FETP 第 25 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 伊東花江　妊婦の梅毒罹患リスク因子に関する研究
② 宮﨑彩子　茨城県内保健所における HIV 検査受検者の動向
③ 千葉紘子　風しん第5期定期接種の実施率向上に寄与する要因の検討
④ 大沼　恵　感染性胃腸炎集団感染に対する効果的な公衆衛生的対策の検討
⑤ 大竹正悟　小児の原因不明肝炎に関するベースラインと病原体診断の実態の把握
⑥ 枡谷真貴　COVID-19 流行前後における 15 歳以上の侵襲性インフルエンザ菌感染症の疫学の変化
⑦ 皐月由香　百日咳の血清疫学データを用いた実行再生産数の検討
⑧ 酢谷奈津　獣医師の感染予防策の実態と意識
⑨ 越湖允也　腸管出血性大腸菌感染症の Attributable risk percent の推定
⑩ 原國政直　沖縄県高齢者福祉施設等を対象とした COVID-19 感染対策オンライン研修の評価

（6）令和 5 年度 FETP 初期導入研修及び地方衛生研究所サーベイランス業務従事者研修会の実施

2023 年 4 月 3 日～5 月 22 日（4 月 13 日及び 14 日は地方衛生研究所サーベイランス業務従事者研修会）に FETP 初期導入研修を実施した。現地参加者 22 名（FETP25 期生 17 名を含む）とオンライン受講者が、国立感染症研究所、厚生労働省、文部科学省、国立国際医療研究センターなどの講師から 65 コマの疫学と感染症に関する講義を受けた。また、現地参加者は 8 つのケーススタディを受講、ミニプロジェクトも完遂し、感染症疫学の基礎を学んだ。

[FETP 関係者一同]

2. 外部教育研修（講義実施）

（1）FETP フェローおよび 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。

① 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、広島県広島市、徳島県、静岡県、群馬県、山形県庄内保健所、山形県村山保健所
［山岸拓也、黒須一見］
② 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 5 年度感染症危機管理対応力向上研修実施．2023 年 10 月 10 日～12 日
［山岸拓也］
③ 国立国際医療研究センター国立感染症研究所共催．第 11 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．2023 年 7 月 1 日
［中下愛実、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 東京都葛飾区．院内感染対策講習会。診療所・歯科診療所・助産所における感染対策．2023 年 9 月 27 日
［黒須一見］
⑦ 国立感染症研究所．令和 5 年度 IHEAT 研修．「実地疫学調査の事例」．11 月 1 日～12 月 28 日、2024 年 1 月 9 日～2 月 29 日．
［山岸拓也、黒須一見］
⑧ 日本病院会．2023 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」．2024 年 1 月 20 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」. 2023 年 7 月、11 月、2024 年 2 月
[黒須一見]

⑩ 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」. 2023 年 9 月～2024 年 3 月
[黒須一見]

⑪ 東京都港区. みなと地域感染制御協議会講習会. VRE の現状. 2023 年 11 月 17 日
[黒須一見]

⑫ 国立保健医療科学院. 令和 5 年度保健福祉行政管理分野・地域保健福祉専攻科研修.アウトブレイク調査の基本ステップ及びアウトブレイク対応の実際. 2023 年 6 月 6 日
[塚田敬子、加藤博史]

⑬ 国立保健医療科学院. 令和 5 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. ケーススタディ(麻疹、薬剤耐性緑膿菌)2023 年 9 月 12 日～13 日
[加藤博史、池上千晶、山岸拓也、中下愛実、越湖允也・宮﨑彩子・大沼恵・塩本高之・宇野智行・永田瑞絵・小野貴志・折目郁乃・北岡政美・清水唯・高橋あずさ・大野智裕・金﨑美奈子・中村夏子・後藤滉平・佐々木優・村井晋平(FETP)]

⑭ 公衆衛生学会 2023 年度感染症リスクアセスメント研修会. 2023 年 11 月 2 日
[砂川富正、島田智恵、八幡裕一郎、塚田敬子]

⑮ 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). 2023 年 9 月～11 月
[砂川富正、神谷元、池上千晶、島田智恵]

⑯ 地方衛生研究所全国協議会令和5年度地域保健総合推進事業,中国・四国支部地域専門家会議. マスギャザリングとサーベイランス. 2023 年 10 月 27 日
[島田智恵]

⑰ 感染症疫学研修会(岡山), 2023 年 9 月
[土橋酉紀、池上千晶、山岸拓也]

⑱ 厚生労働省.令和 5 年度食品安全行政講習会. 2023 年 6 月 29 日.
[八幡裕一郎]

⑲ 静岡県. 令和 6 年度感染症及び食中毒処理合同研修会. 2023 年 7 月 19 日.
[八幡裕一郎]

⑳ 国立保健医療科学院. 食品衛生危機管理研修. 2023 年 10 月 3 日、12 日、16 日、18 日.
[八幡裕一郎]

㉑ 東京都. TEIT 研修. 2023 年 10 月 10 日、10 月 19 日、11 月 22 日.
[八幡裕一郎、酢谷奈津・大沼恵・宮﨑彩子(FETP)]

㉒ 大阪府. 食品衛生研修. 2023 年 10 月 27 日.
[八幡裕一郎]

㉓ 新潟市. 食中毒・感染症疫学研修会. 2023 年 11 月 17 日.
[八幡裕一郎]

㉔ 神奈川県. 令和 5 年度感染症業務に係る研修. 2023 年 12 月 5 日.
[八幡裕一郎]

㉕ 神奈川県. 令和 5 年度食品衛生監視研修. 2023 年 12 月 7 日.
[八幡裕一郎]

㉖ 岐阜県. 令和 5 年度食品衛生監視員研修. 2024 年 1 月 30 日.
[八幡裕一郎]

㉗ 佐賀県. 令和 5 年度佐賀県応援職員感染症対応力強化研修(IHEAT 研修). 2024 年 2 月 3 日～4 日.
[砂川富正、八幡裕一郎、原國政直・塩本高之(FETP)]

㉘ 埼玉県. 令和 5 年度「O157 等感染症 に係る 疫学的原因究明事業」報告会の講演. 2024 年 2 月 16 日.
[八幡裕一郎]

㉙ 川崎市. 川崎市感染症情報センター職員研修会の開催に伴う講師. 2024 年 2 月 22 日.
[八幡裕一郎]

㉚ 名古屋市. 令和 5 年度疫学研修. 2024 年 2 月 27 日～28 日.
[八幡裕一郎]

㉛ 徳島県. 健康危機管理対処計画策定・実践モデル事業研修. 徳島市 2023 年 10 月 16 日.
[小林祐介]

㉜ 埼玉県. 災害時健康管理研修会. 川口市 2023 年10 月 26 日.

［小林祐介］

㉝ 埼玉県. 感染症人材育成研修. 録画配信.
［小林祐介］

㉞ 国立感染症研究所. 令和 5 年度 IHEAT 研修.［感染症のリスク評価」.2023 年 10 月 12 日（オンデマンド 11 月）.
［島田智恵］

㉟ 国立研究開発法人国立国際医療研究センター. 第 1 回国立感染症研究所・国立研究開発法人国立国際医療研究センター. COVID-19 初発例および初発クラスターの実地疫学調査. 2023 年 4 月 5 日.
［島田智恵］

㊱ 国立研究開発法人国立国際医療研究センター. 国際感染症リスク評価研修会. 2024 年 2 月 20 日.
［島田智恵、砂川富正、大野智裕（FETP）］

㊲ 広島県. 地方衛生研究所全国協議会令和5年度地域保健総合推進事業　中国・四国支部地域専門家会議. マスギャザリングとサーベイランス. 2023 年 10 月 27 日.
［島田智恵］

㊳ 国立研究開発法人国立国際医療研究センター. WHO GOARN パートナー機関エンゲージメント会議. 海外派遣の経験から（シンポジスト）. 2023 年 11 月 17 日（オンライン）.
［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］

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［池上千晶、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［島田智恵］
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. 日本ポリオ根絶会議　委員［砂川富正］
17. 農林水産省家畜衛生部会（家きん疾病小委員会を含む）　委員［砂川富正］
18. 厚生科学審議会感染症部会　専門委員[島田智恵]
19. 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]
20. 東京港衛生管理運営協議会　委員［島田智恵］
21. 世田谷区健康危機管理連絡会　委員［砂川富正］
22. 大阪市感染症発生動向調査委員会　委員［福住宗久　］

XVI. 研究員一覧（2023 年度）

氏名	区分	所属
高島　義裕	客員研究員	センター長室
金井　瑞恵	協力研究員	センター長室
吉田　英樹	協力研究員	第一室
藤井　英里	協力研究員	第一室
高橋　賢亮	協力研究員	第一室
椎木　創一	協力研究員	第一室
折目　郁乃	協力研究員	第一室
大野　智裕	協力研究員	第一室
津田　侑子	協力研究員	第一室
村井　晋平	協力研究員	第一室
塩本　高之	協力研究員	第一室
高橋　祐紀	協力研究員	第一室
清水　唯	協力研究員	第一室
佐々木　優	協力研究員	第一室
北岡　政美	協力研究員	第一室
宇野　智行	協力研究員	第一室
永田　瑞絵	協力研究員	第一室
豊川　貴生	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
井上　英耶	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
伊東　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. Keisuke Kadokura, Hirofumi Kato, Kayoko Yoshizumi, Miyuki Kamikuri, Akira Kamenosono, Naomi Shinkawa, Yuka Hamada, Hideki Kawamura, Tomoe Shimada, Makoto Kuroda, Tomimasa Sunagawa. Rapid response to a COVID-19 outbreak at a nightclub in Kagoshima prefecture, Japan, in the early phase of the COVID-19 pandemic, June and July 2020: A descriptive epidemiological study. 30(10):1001-1007,2024 Mar.

2. 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.51(2):355-364, 2023 Apr.

3. Takahashi H, Morita M, Kamiya H, Fukusumi M, Yasuda M, Sunagawa T, Nakamura-Miwa H, Ohama Y, Shimuta K, Ohnishi M, Saito R, Akeda Y. Emergence of ciprofloxacin- and penicillin-resistant Neisseria meningitidis isolates in Japan between 2003 and 2020 and its genetic features. Antimicrob Agents Chemother. 67(11), 2023.

4. Kuribayashi ST, Kasamatsu A, Ikenoue C, Fukusumi M, Kamiya H, Shimada T, Tanaka T, Murakami K, McLellan RT, Sekizuka T, Kuroda M, Sunagawa T. SARS-CoV-2 Infection in Wrestlers after International Tournaments, April 2021. Emerg Infect Dis. 29(11):2393-2395, 2023.

5. Kasamatsu A, Kanou K, Fukusumi M, Arima Y, Omori S, Nakamura H, Sato T, Serizawa Y, Takeda A, Fujikura H, Ikenoue C, Nishiki S, Fujiya Y, Arashiro T, Takahashi T, Shimada T, Suzuki M, Sunagawa T. Epidemiologic trends and distributions of imported infectious diseases among travelers to Japan before and during the COVID-19 pandemic, 2016 to 2021: a descriptive study. J Epidemiol. 34(4):187-194,2024.

6. Sugai M, Yuasa A, Miller RL, Vasilopoulos V, Kurosu H, Taie A, Gordon JP, Matsumoto T. Infect Dis Ther. 12(8):2191-2192, 2023 Aug.

7. Kasamatsu A, Otsuka M, Takahashi T, Arima Y, Arashiro T, Ito H, Yamagishi T, Ohama Y, Nakayama S, Akeda Y, Suzuki M. Epidemiology of syphilis among female sex workers and pregnant women during a period of increasing syphilis among women in Japan, 2019-2021. Sex Transm Infect. 17;100(1):55-56, 2024 Jan.

8. Kuribayashi S, Yamagishi T, Suzuki N, Asari G, Abo R, Yamamoto H, Yasutomi K, Ohara T, Tachibana Y, Shimada T, Sunagawa T. Association of a promotional campaign for local dining facilities with the occurrence of COVID-19 in Asahikawa City, Japan, in November 2021. Public Health Practice. 6:100403,2023 Dec.

9. Kubota H, Nakayama T, Ariyoshi T, Uehara S, Uchitani Y, Tsuchida S, Nishiyama H, Morioka I, Koshinaga T, Kusabuka A, Nakatsubo N, Yamagishi T, Tabuchi Y, Okuno R, Kobayashi K, Mitobe M, Yokoyama K, Shinkai T, Suzuki J, Sadamasu K. Emergence of Phytobacter diazotrophicus carrying an IncA/C2 plasmid harboring bla NDM-1 in Tokyo, Japan. mSphere. 8(4),2023 Jul.

10. Kasamatsu A, Takahashi T, Arima Y, Otsuka M, Arashiro T, Ito H, Tabata S, Yamagishi T, Suzuki M. Unprecedented increase in syphilis cases among heterosexual men and women in Japan, 2021-2022. Sex Health. 20(4):370-372, 2023 Aug.

11. 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. 134:35-42, 2023 Jan.

12. Hirose S, Ohya K, Yoshinari T, Ohnishi T, Mizukami K, Suzuki T, Takinami K, Suzuki T, Lee K, Iyoda S, Akeda Y, Yahata Y, Tsuchihashi Y, Sunagawa T, Hara-Kudo Y. Atypical diarrhoeagenic Escherichia coli in milk related to a large foodborne outbreak. Epidemiol Infect. 151,2023 Sep.

13. 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.95(6),2023 Jun.

14. Kawamura H, Arimura S, Saida R, Murata N, Shigemi A, Kodama Y, Nakamura M, Obama Y, Fukuyama R, Hamada Y, Shinkawa N, Sunagawa T, Kamiya H, Nishi Enhanced measures, including PCR-based screening and syndromic surveillance for nosocomial outbreaks of the COVID-19 Omicron variant, using descriptive epidemiology and whole-genome sequencing in a Japanese tertiary care hospital. J Infect Chemother. 30(2):104-110, 2024 Feb.

15. Okabe H, Hashimoto K, Norito S, Kume Y, Chishiki M, Hasegawa S, Sakai Y, Nomura K, Shibata T, Suzuki Y, Sunagawa T, Takao M, Hosoya M. Patients With Subacute Sclerosing

Panencephalitis in Japan: A 2022 Nationwide Pediatr Infect Dis J. 43(4):313-319,2024 Apr .

16. S Miyamoto S, Nishiyama T, Ueno A, Park H, Kanno T, Nakamura N, Ozono S, Aihara K, Takahashi K, Tsuchihashi Y, Ishikane M, Arashiro T, Saito S, Ainai A, Hirata Y, Iida S, Katano H, Tobiume M, Tokunaga K, Fujimoto T, Suzuki M, Nagashima M, Nakagawa H, Narita M, Kato Y, Igari H, Fujita K, Kato T, Hiyama K, Shindou K, Adachi T, Fukushima K, Uchiyama FN , Hase R, Yoshimura Y, Yamato M, Nozaki Y, Ohmagari N, Suzuki M, Saito T, Iwami S, Suzuki T Infectious virus shedding duration reflects secretory IgA antibody response latency after SARS-CoV-2 infection Proc Natl Acad Sci U S A. 120(52),2023 Dec.

17. Arima Y, Tsuchihashi Y, Takahara O, Shimbashi R, Arashiro T, Kasamatsu A, Kobayashi Y, Komase K, Takahashi T, Otani K, Yan F, Kamigaki T, Taniguchi K, Suzuki M Letter to the Editor: Pathogens detected from patients with acute respiratory infections negative for SARS-CoV-2, Saitama, Japan, 2020Western Pac Surveill Response J. 15(1):1-2,2024 Feb.

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. 29(6):1288-1291, 2023 Jun.

２. 和文発表

1. 大野智裕、山岸拓也. バンコマイシン耐性腸球菌感染症の疫学. J-IDEO. 2023 年 11 月号.

2. 伊東花江、山岸拓也. 感染症発生動向調査―梅毒報告数の状況と増加要因. 公衆衛生. 2024 年 3 月号

Ⅱ. 学会発表

１. 国際学会

1. Keiko Tsukada, Kensuke Takahashi, Chiaki Ikenoue, Munehisa Fukusumi, Tomoe Shimada, Yura K Ko, Masato Yamauchi, Kanako Otani, Yusuke Kobayashi, Motoi Suzuki, Tomoya Saito, Tsuyoshi Sekizuka, Makoto Kuroda, Tomimasa Sunagawa. Verification of a Suspected COVID-19 Outbreak at Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games Through Intelligence Activities.1st Safetynet scientific conference, Canberra, Australia, September 2023.

2. Munehisa Fukusumi, Enhanced Surveillance using multiple sources and response activities during the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games (Tokyo 2020) under the COVID-19 pandemic ~Contribution of FETP Japan~, 1st Safetynet scientific conference, Canberra, Australia, September 2023.

3. Munehisa Fukusumi, Advancing Field Epidemiology Network: FETPJ development and evolution, the 10th National Scientific conference on Epidemiology, Indonesia October 2023.

4. Ito H, Yamagishi T, Fukusumi M, Shimada T, Kasamatsu A, Takahashi T, Arima Y, Mikamo H, Yasuda M, Suzuki M, Sunagawa T. Is Genital Chlamydia Disease Truly Increasing in Japan? -Results of a Surveillance Evaluation. 1st Safetynet Scientific Conference, Canberra, Australia, September 2023.

5. Masutani M, Otake S, Kurosu H, Shirai Y, Sano K, Mitsui T, Anbe K, Anma T, Kurai H, Yamagishi T, Shimada T, Sunagawa T. Outbreak Investigation of Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium in a City Hospital — Shizuoka, Japan, 2022. 1st Safetynet Scientific Conference (Poster), Canberra, Australia, September 2023.

6. Natsu S, Takahisa S, Tomoe S, Ken M, Tomimasa S, Infection control measures of zoonotic diseases among veterinarians in Japan. 1st Safetynet Scientific Conference, Canberra, Australia, September 2023.

7. Retsu Fujita, Yaoko Takano, Tokiko Watanabe, Haruyo Sakaki, Hitomi Kurosu, Shiho Kubota, Chikako Agata, Satoshi Shinomiya, Sasaki Akiko, Keita Morikane. Quantitatively evaluation of time-course effectiveness of feedback reports of healthcare associated infections surveillance. APIC 2023 Annual Conference & Exposition. Orland, USA. June 2023.

8. Shingo Mitsushima, Yuuki Tsuchihashi, Sayaka Takanashi, Hajime Kamiya, Tomimasa Sunagawa. Characteristics of pediatric deaths from COVID-19 in Japan. The 18th Congress of Asian Society for Pediatric Research. Online. November 2023.

２. 国内学会

1. 黒須一見. 臨床現場以外のフィールドでみえた ICN の資質. 第 11 回日本感染管理ネットワーク学術集会. 2023 年 5 月. 東京.

2. 山岸拓也. 患者と病院を救う！多職種で学ぶ感染対策とアウトブレイク対応法. アウトブレイク対応～記述疫学を中心に～. 臨床微生物学会 第 29 回医師・臨床検査技師・薬剤師・看護師のための感染症学セミナー（Webinar）.2023 年 6 月、Online

3. 黒須一見. 市中・医療などさまざまな領域での消毒における問題と課題. 第 38 回日本環境感染学会総会・学術集会.2023 年 7 月横浜.

4. 黒須一見. 海外での感染管理に日本での経験をいかに応用するか. 第38回日本環境感染学会総会・学術集会.2023年7月横浜.
5. 黒須一見. 滅菌手袋の適正使用. 第 38 回日本環境感染学会総会・学術集会.2023 年 7 月横浜.
6. 山岸拓也. 全数調査から見えてきた性感染症サーベイランス改善のポイントなど. 第 14 回東海 STI 研究会. 2023 年 8 月. 名古屋市.
7. 古谷賢人、倉井華子、黒須一見、越湖允也、山岸拓也. バンコマイシン耐性腸球菌アウトブレイクにおけるスクリーニング検査とスタッフ専従化の試み. 第 72 回日本感染症学会. 2023 年 10 月. 東京.
8. 黒須一見. 本邦の医療器具関連感染サーベイランスの現況. 第 45 回日本手術医学会総会. 2023 年 11 月. 横浜
9. 山岸拓也. カンジダ・アウリスの臨床、行政対応 アウトブレイクへの備え_環境整備を含めた感染対策とアウトブレイク対策. 国立国際医療研究センター・国立感染症毛入所共催セミナー. 2023 年 11 月 Online.
10. 山岸拓也.「梅毒の急増にどう立ち向かうか 性感染症と疫学」. 2023 年 12 月. 日本性感染症学会第 36 回学術集会、東京
11. 山岸拓也. 20 歳代で急増している性器クラミジア感染症 −感染症発生動向調査の結果から −. 第 40 回日本クラミジア研究会. 2024 年 2 月. Online.
12. 中下愛実、久場由真仁、越田理恵、成相絵里、神谷元、谷口清州、砂川富正. 石川県金沢市におけるムンプスウイルス RT-PCR 結果を用いた流行性耳下腺炎の患者数の推計.第27回日本ワクチン学会.2023年11月.静岡
13. 千葉紘子、大竹正悟、池上千晶、島田智恵、新橋玲子、高梨さやか、神谷元、砂川富正. AFP サーベイランスチーム. 感染症発生動向調査における急性弛緩性麻痺の届出状況のまとめ. 第 27 回日本ワクチン学会.2023 年 11 月.静岡
14. 光嶋紳吾、土橋酉紀、神谷元、砂川富正. COVID-19 罹患後の 20 歳未満の死亡例に関する疫学調査. 第 55 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2023 年 11 月. 愛知.
15. 北岡政美、大野智裕、大竹正悟、越湖允也、小林祐介、加藤博史、有馬雄三、高橋琢理、島田智恵、砂川富正. 感染症発生動向調査に基づく日本の重症熱性血小板減少症候群の発生状況: 2013〜2023 年. 第 5 回 SFTS 研究会・学術集会. 2023 年 9 月. 宮崎
16. 坂本博文、菊地薫、清信大樹、神谷元、八幡裕一郎. 令和4年度 予防接種の有効性・安全性の効果測定に関するデータ収集等事業. 第81回日本公衆衛生学会総会. 2023 年 10 月. 茨城.
17.笠松亜由、八幡裕一郎、田中佳織、瀧川美和、伊豆香織、西野裕子、福島若葉、神谷元. レセプトデータと予防接種台帳の紐づけによる高齢者でのインフルエンザワクチンの有効性, 2017/18 シーズン. 第 34 回日本疫学会総会. 2024 年 2 月. 滋賀.
18. 島田智恵. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会. 時事疫学シンポジウム「話題の感染症」原因不明の小児急性肝炎. 2023 年 9 月 27 日 仙台.

２４．次世代生物学的製剤研究センター

センター長　　水上　拓郎

概 要

次世代生物学的製剤研究センターは，新規モダリティ製剤を含めたワクチン，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・研究を行っている。

検定業務においては，血液製剤・ワクチン製剤の試験及び総合判定を実施するとともに，新型コロナワクチンを含む新規ワクチン製剤，新規血液製剤の承認前検査を担当した。試験法の改良・開発，試験の見直し，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，乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンのたん白窒素含量試験，抗毒素製剤の発熱試験を国家検定から削除した。これによりウサギを用いた発熱試験が終了した。

血液製剤に関しては，令和 3 年 7 月に開始された SLP（サマリーロットプロトコール）審査により高精度な品質管理が可能となったため，検定試験に関しても廃止の検討を行い，乾燥人フィブリノゲンの凝固性たん白質含量及び純度試験，人ハプトグロビンの力価試験，乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤の力価試験，乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子製剤の力価試験の国家検定からの削除を進めた。また，治療薬・ワクチン開発研究センターと協力し，人血清アルブミンおよび加熱人血漿たん白製剤の国家検定からエンドトキシン試験の削除を行った。血液製剤に関しては SLP 審査のみでロットリリースされる状況が整い始めた。今後も科学的根拠に基づき試験の合理化・効率化・廃止を検討し，適切な品質管理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」，「ワクチン」の 3 つのテーマで進めている。「感染症」においては，血液製剤の安全性確保の観点から，新興・再興感染症に対する情報収集，高感度核酸検査法の開発や参照品の作成，不活化に関する研究を強化し，2022 年 5 月以降世界的に流行し，国内発生事例も 200 例を超えたエムポックスに関し取り組んだ。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及び疫学調査，感染予防や感染治療薬に関する研究ならびにこれらの基盤となる感染動態の基礎研究を推進している。また「血液製剤」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を推進し，事業化を目指して基盤整備を行なっている。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進めると共に，SCARDA 研究班の研究として，九州大学，国立医薬品衛生研究所と協力し，ワクチンの次世代品質管理試験法の開発，アジュバント・ワクチンの評価系構築に関する研究を行っている。

当センターの研究業務は，日本医療研究開発機構(AMED)，先進的研究開発戦略センター(SCARDA)，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 5 年度は新型コロナウイルスの 5 類移行に伴い，通常研究体制へ緩やかに移行した。

人事の面では，令和 5 年 4 月に第 1 室室長の水上拓郎がセンター長に，12 月に1室研究員の関洋平が 1 室室長に昇格し，池辺詠美が 2 室 主任研究官となった。令和 6 年 1 月に第 2 室の主任研究官として(株)アニコム先進医療研究所より上村−鎌田 麻実が，2 月には 1 室主任研究官として櫻木小百合が，3 月には東京大学医科学研究所より中野和民が 3 室室長として赴任し，センター内に新しい風が吹き込み，活性化された。また 28 年間，勤務された古畑啓子技術職員が退職された。今までの貢献に感謝し，益々のご多幸を祈念したい。

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値付け

チクングニアウイルスとジカウイルスは不顕性感染でウイルス血症を呈す場合があり, 後者は輸血感染の事例がある。日本での主な媒介蚊はヒトスジシマカで, 2014 年のデング熱国内流行時同様, 輸入感染症から国内流行の可能性がある。その場合, 献血血液へのウイルス混入リスクが存在する。感染拡大時は血液の安全性確保や公衆衛生向上のため多施設での RT-PCR 検査体制拡充が予想されることから, 不活化ウイルス由来標準物質を整備した。酸・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。複数施設で定性・定量法による共同測定を実施し, 国際標準品との相対評価で核酸量(IU/mL)を付与し配布体制を整えた。

[野島清子, 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), 関洋平, 水上拓郎]

2) 感染症安全対策体制整備事業:エムポックスウイルス核酸検査のための国内参照品の値付け

エムポックスは 2022 年に世界で流行し, 無症候感染者からのヒト-ヒト感染例, 無症候感染者が献血ドナーとなった事例, 無症候感染者を含めたエムポックス患者血液からの MPXV-DNA の検出事例が報告されているが, 現在のところ輸血による感染事例は報告されていない。しかし, 今後新たな株の出現等によりアウトブレイクが起こる可能性が考えられることから, 血液の安全性確保を目的として, Clade IIa, Clade IIb, Clade Ia の各ウイルスを酸・加熱処理で不活化し血漿 Basematrix で希釈して参照品を作製した。さらに他施設共同測定により, 核酸量を値付けし, 配布できる体制を整えた。

[野島清子, 落合雅樹(品質保証・管理部), 今井恵子, 石井美枝子, 下島昌幸(ウイルス第 1 部), 関洋平, 水上拓郎]

3) 血液製剤のウイルス安全性確保を目的とした核酸増幅検査(NAT)のコントロールサーベイ事業

「血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査(NAT)の実施に関するガイドライン」(NAT ガイドライン)に基づいて, 血漿分画製剤製造所と献血血液のスクリーニング実施施設は HBV, HCV 及び HIV の 3 ウイルスの NAT を実施してきた。当該施設において実施する NAT のバリデ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。

2023 年度は日本赤十字社の全国の血液センターを対象に HBV, HCV, HIV および HEV の 4 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, 4 種のウイルス検体を問題なく検出できることが確認された。

[手塚健太, 佐藤結子, 池辺詠美, 松岡佐保子, 水上拓郎]

4) 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]

5) 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, 本法はプロウイルスのゲノム特性を理解するための有用なツールになることが期待される。

[倉光球, 平賀孔, 手塚健太, 谷生道一, 水上拓郎, 濱口功]

6)HTLV-1 水平感染特異的抗体の迅速検出法の開発

HTLV-1 は, 主に母子感染と性感染の経路で感染するが, 近年水平感染による伝搬が国内で年間約 4000 件推定されることが明らかになり, 水平感染対策が重要な課題となっている。水平感染例では HTLV-1 Env gp45 の特定のペプチド領域を強く認識する抗体が存在することが見出されていることから, この特異的抗体を迅速に検出できる検査法の開発を進めた。Luminex 社の xMAP 技術を用いて, ペプチド磁気ビーズを専用の INTELLIFLEX で検出したところ, 水平感染者特異的に抗体価を検出できることが確認された。今後は, 判定の閾値の設定や妊婦検体での解析, 水平感染初期の抗体価の性状解析等, 水平感染の実態の解析を進める。

[倉光球, 手塚健太, 池辺詠美, 平賀孔, 水上拓郎, 相良康子(日本赤十字社), 三浦清徳(長崎大)]

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。第 2 次ヒトアンチトロンビンIII国内標準品として登録され, 令和 5 年度 10 月より製品交付を開始した。

[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]

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 検体の整備と評価を行った。抗 HCV 抗体, HCV-RNA はいずれも陽性で 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測定値間の相関がみられた。2 例ではコア抗原が低値となりうるアミノ酸変異を認め, うち 1 例はコア抗原測定値が低値となった。抗 HCV 抗体は高力価に偏っており, 低～中力価検体の充実が求められる。遺伝子型は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。

[百瀬暖佳, 加藤孝宣(ウイルス第二部)]

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のうち 2021 年度に整備した 20 例について, HCV コア抗原, HCV-RNA, HBV-DNA の再評価を行った。HCV コア抗原と HBV-DNA はいずれも陰性が確認でき, 体外診断用医薬品の評価に使用することが可能と考えられた。HCV-RNA は 1 例が判定不能であったが検体の性状に起因するものと考えられ, 感染症検体パネルに組み込むかどうか適格性を考慮する必要性が示唆された。

[百瀬暖佳, 加藤孝宣(ウイルス第二部)]

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 (治療薬・ワクチン開発研究センター), 多

田稔 (国立衛研), 池辺詠美, 松岡佐保子, 濵口功, 水上拓郎]

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, 濵口功, 水上拓郎]

3) HTLV-1 経胎盤移行 in vivo モデルの確立

母子感染はHTLV-1の主要な感染経路の一つであり, 血中プロウイルス量が高いHTLV-1キャリア妊婦では, 胎盤組織でのウイルス核酸の検出が報告されているが, 胎盤組織内における感染細胞の移行時期や動態は不明である。そこで, 本研究課題では, HTLV-1胎盤移行モデルマウスを開発し, in vivo で胎盤移行におけるHTLV-1の感染機序を理解することを目的とする。当該年度は妊娠免疫不全マウスにHTLV-1感染T細胞株を移植し, 胎盤や胎仔に感染細胞が移行することを組織学的に確認した。現在, 妊娠HTLV-1感染モデルマウスを用いた経胎盤感染機序の解明を試みている。

[上村(鎌田)麻実, 手塚健太, 池辺詠美, 平賀孔, 水上拓郎]

4) 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。同感染モデルは HTLV-1 感染様式の解明や薬剤スクリーニングに有用である。

[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), 濵口功, 水上拓郎]

5) ヒト型感染受容体遺伝子導入マウスを用いた新規 HTLV-1 感染症モデルの開発

HTLV-1の感染受容体はグルコーストランスポーター1型(GLUT1)およびニューロピリン1 (NRP1)であるが, 代表的な実験小動物であるマウスは感染感受性や感染効率が低いことが知られている。そこでヒトGLUT1遺伝子およびNRP1遺伝子の全長(それぞれ33.5 kbpおよび157.2 kbp), 並びにその上流のマウス由来制御配列 (> 50 kbp) を含む領域を保持する組換えBACクローンをBALB/cAマウスの受精卵に挿入し, 遺伝子組み換えマウスを作出した。本マウス系統はHTLV-1感染に対する感染感受性が野生型マウスに比べて顕著に亢進しており, 血中PVLおよび抗HTLV-1抗体価を長期間維持したことから, 新規の持続感染モデルとして確立し得る。

[手塚健太, 平賀孔, 上村(鎌田)麻実, 池辺詠美, 浜口功, 水上拓郎]

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。本モデルを用い, 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。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ったが，共通クローンは極めて少なく，むしろ局所で de novo の感染が起こっていることが示唆された。本モデルにより，より詳細な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(京都大学)，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(長崎大学)，斉藤滋(富山大学)，内丸薫(東京大学)，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等の結果から，生息地域内での高いゲノム相同性や，HTLV-1 でみられる Apobec3G に依存した G-to-A 変異がほとんど観察されないことを明らかにした。

[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(関西医大学)，明里宏文(京都大学)，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。これらは HTLV-1 のレセプターである GLUT-1 の発現変化と一致していた。より詳細な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ていること，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(長崎大学)，長谷川ゆり(長崎大学)，三浦清徳(長崎大学)，明里宏文(京都大学)，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。また実製造に向けた製法の検討及び最適化も行なった。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 の投与の安全性が確認され，有効性に関しては2頭のニホンザルへの投与実験を行った結果，投与量に応じ，一過性に PVL を減少させることが明らかとなった。 現在，追加の2頭の検討を実施しており，さらに血中のクローン解析による抗体の効果を検証している。

[野島清子，明里宏文(京都大学)，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(長崎大学)，斉藤滋(富山大学)，内丸薫(東京大学)，濵口功，水上拓郎]

10) 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効性評価

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た。加えて，HTLV-1 キャリア $CD4^+$T 細胞（3検体）のシングルセル RNA-seq を行ったところ，NAE 阻害剤の有無により有意に細胞数が異なるクラスター特定され，NAE 阻害剤が感染細胞特異的に作用することが示唆された。

これらの結果から，NAE 阻害剤の抗 HTLV-1 効果が明らかとなり，新規治療薬候補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(聖マリアンナ医科大学)，山岸誠(東京大学)，内丸薫(東京大学)，濵口功]

11） 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。以前の研究結果から 94 番目と 93 番目のアミノ酸残基が Nrp1 b1 の結合に重要であることが示唆された。本研究では, 93 番目と 94 番目のどのアミノ酸残基が Nrp1 b1 との結合に最も影響するかを等温滴定カロリーメトリーで調べた。その結果, 94 番目の Arg と 93 番目の Pro 残基（Pro-Arg）のペアが Nrp1 b1 と最も強く結合することを示した。MD シミュレーションと NMR 解析から, この Pro-Arg ペアを持つ Env ペプチドは VEGF-165 と同じ Nrp1 b1 領域に結合することが示唆された。

[楠英樹, 大島千夏, 濵口功, 森茂太郎(細菌第二部)]

12) B 型肝炎ウイルス X 蛋白質(HBx)BH3 領域と LC3B の相互作用解析

HBx は, オートファジー関連因子 LC3B と相互作用し, 免疫監視因子である TNFRSF10B（death receptor 5）を分解して TNFSF10 を介した抗ウイルス免疫応答から逃れることが報告されている。本研究では, HBx の BH3 領域にある Trp120 と Leu123 が LC3B との結合に重要であることを GST-pull down 実験, NMR 解析, ITC 解析から明らかにした。また, NMR 複合体構造解析から HBx BH3 領域が伸びた構造（β ストランド）で LC3B と結合することを解明した。

[楠英樹]

4. 血液製剤の安全性確保に関する研究

1) 実ウイルスを用いた MPXV 不活化に関する研究

エムポックスが 2022 年に世界で流行し, 無症候感染者が献血ドナーとなりうることから, 血漿に MPXV が混入した場合を想定し, 分画工程中のウイルス除去・不活化工程で使用される加熱処理による感受性を評価した。Clade IIa, Clade IIb, Clade Ia のいずれの MPXV においても, アルブミン等の高濃度のたん白質の共存下で, 60℃, 30 分の加熱処理により不活化されることを確認し, Clade による不活化感受性に違いはなく, 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, 岡田義昭(埼玉医科大学), 今井恵子, 関洋平, 水上拓郎]

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 6 割以上が N 抗体陽性であり, 過去に例を見ない献血ドナーの疫学背景の変化が生じている。そこで, 経時的にグロブリン製剤を購入し, 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の変動を評価し, グロブリン製剤への影響を検討している。2023 年に市場で購入したグロブリン製剤中の中和価(wk-521 株)は 25,600 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は高値であった。2022 年度流行株の BA.5 や, 2023 年流行株の XBB に対する中和価はそれぞれ 320 倍, 1280 倍であり, 市中に出回るグロブリン製剤の中和抗体価は依然として非常に高いことが確認された。

[野島清子, 今井恵子, 石井美枝子, 関洋平, 水上拓郎]

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, 2021 年 1 月から 12 月までの 35 病院のデータを集計・解析したところ, 副反応発生率は, 赤血球製剤が 0.58%, 血漿製剤が 1.03%であったのに対し, 血小板製剤は 2.15%と高率であった。血小板製剤の副反応発生率は近年減少傾向にあったが, 2020 年, 2021 年は2年連続で前年から増加した。2018 年に ISBT が IHN, AABB と共同で TACO の定義を提唱し, 2019 年に TRALI の診断基準が再定義され, 日本赤十字社でも 2021 年 4 月から TRALI, TACO の評価基準を変更しているが, 収集データ上の報告件数は特に増減を認めなかった。結果は日本輸血・細胞治療学会 HP にて報告した。

[池辺詠美, 松岡佐保子, 手塚健太, 濵口功, 水上拓郎]

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ている。医療機関の J-HeST への参加の促進のため，参加登録のサポートを実施すると共に，輸血部門システムの J-HeST 対応に向けたベンダーへの呼びかけを行なった。J-HeST は，2024 年秋を目処に国の事業として運用されることとなった。

[池辺詠美，松岡佐保子，手塚健太，濵口功，水上拓郎]

II. 品質管理に関する業務，研究

1. 血液製剤

1) 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 7 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，候補品を選定した。2024 年 2 月より，国立感染症研究所を含む 5 施設で値付けのための共同測定を開始しており，令和6年度中の制定を目指している。

[関洋平，野島清子，石井美枝子，水上拓郎]

2) 免疫グロブリン G 重合物否定試験の削除

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。乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンは，1980 年から製造されている製剤である。直近 10 年間の合計 477 ロットの国家検定で不合格事例はなく，安定して製造され，施設間も小さく，規格値に対して余裕を持って合格していることを確認し，国家検定からの試験削除を実施した。本削除により試験全体の 30～40%が削除されることとなった。現在，血液製剤の完全 SLP 化に向け，他製剤についても本試験の国家検定からの削除の検討を進めている。

[野島清子，石井美枝子，関洋平，水上拓郎]

3)乾燥濃縮人プロテイン C の承認前試験

（1）生物活性試験，確認試験

当該製剤について生物活性，確認試験を生物学的製剤基準に従って実施した。試験成績は，提出された全 3 ロットにおいて基準を満たしていた。

[池辺詠美，佐藤結子，倉光球，手塚健太，水上拓郎]

4) 乾燥濃縮人アンチトロンビンIII製剤の国家検定からの力価試験の削除

乾燥濃縮人アンチトロンビンIII製剤（以下，ATIII）の国家検定として，力価試験が実施されている。本製剤において，過去 12 年間（2012 年～2023 年）に製造所が実施した自家試験成績と国家検定成績を比較したところ，両成績は良く一致し，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。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（2024 年 1 月）。

[手塚健太，倉光球，池辺詠美，水上拓郎]

5) 乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子製剤の国家検定からの力価試験の削除

乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子製剤（以下，第 VIII 因子製剤）の国家検定として，力価試験が実施されている。本製剤において，過去 12 年間（2013 年～2024 年）に製造所が実施した自家試験成績と国家検定成績を比較したところ，両成績は良く一致し，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。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（2024 年 3 月）。

[手塚健太，倉光球，池辺詠美，水上拓郎]

6) 新規申請製剤に係る PMDA 専門協議

医薬品医療機器総合機構（PMDA）においては，医薬品等の承認審査業務の実施に際し，外部専門家から意見を伺う専

門協議等を実施している。令和 5 年度に新規申請された乾燥濃縮人プロテイン C 製剤（武田薬品工業）の承認審査業務および安全対策業務について，PMDA より専門員として委嘱され，主に製造工程中のウイルス安全性等の課題について専門的知見に基づいた意見書を提出し，また関連する議論・検討会に参画した。

[手塚健太]

7）国家検定における定量的試験結果の安定性および同等性の評価基準に関する研究

これまで，国家検定における試験結果の安定性評価法の開発を目指し，正規分布を仮定した評価法（S_1）および矩形分布を仮定した評価法（S_2）を独自に開発し，38 種の実試験結果について S_1 および S_2 による評価を行った。その結果，いずれの評価法においても客観的に評価可能であることが分かった。また分布の仮定に拘らず S_1 と S_2 を組み合わせて利用することで，試験の安定性を評価出来る可能性が示唆された。一方，検証可能な実試験数には限りがあるため，より一般的かつ多条件におけるデータ群を用いた検証が必要と考えられた。そこでシミュレーションにより，設定された規格幅条件において，サンプルサイズおよび標準偏差値の条件を変えた模擬試験を 70 グループ（100 試験/グループ）作成し，各試験における不合格経験頻度と，算出された S_1 と S_2 の比較検証を行った。その結果，開発した評価法はシミュレーションにおいても，試験結果の安定性を客観的に評価可能であることが示唆された。

[谷生道一，濵口功，水上拓郎]

8) 人ハプトグロビン力価試験の国家検定削除

人ハプトグロビン製剤は，力価試験および SLP 審査が行われて来たが，本製剤の過去 14 年間 78 ロットの力価試験結果は，自家試験値と国家検定値は全ロットで基準を満たし，規格内で安定して推移していること確認出来たことから，試験結果の再現性，安定性の観点からも，今後も継続して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。また「国家検定から試験項目の廃止を考慮する状況」と「国家検定における試験項目の廃止に関する考え方」に基づいた検討から，当該試験を国家検定の試験項目から削除することは可能と考えられ，今後は SLP 審査で製造所における製造管理，品質管理を詳細に確認することで，当該製剤の品質を確保できると考えられた。令和 5 年 10 月の検定検査業務員会にて審議され，検定削除が承認された。

[谷生道一，倉光球，水上拓郎]

9) 人血清アルブミンおよび人加熱血漿たん白製剤のエンドトキシン試験の国家検定削除

人血清アルブミンおよび加熱人血漿たん白製剤は，エンドトキシン試験および SLP 審査が実施されている。当該製剤の過去 8 年間のエンドトキシン試験の結果は，自家試験結果と国家検定結果において全社の全ロットで基準を満たし，規格値から十分に低い値で安定して推移していることを確認した。試験結果の再現性，安定性の観点から，今後も継続して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。また，「国家検定から試験項目の削除を考慮する状況」と「試験項目の削除を検討する時に考慮すべき点」に基づいた検討から，当該試験を国家検定の試験項目から削除することは可能と考えられた。今後は，SLP 審査で製造所における製造管理，品質管理を詳細に確認することで，当該製剤の品質を確認できると考えられた。令和 6 年 2 月の検定検査業務員会にて審議され，検定削除が承認された。

[谷生道一，倉光球，水上拓郎，森山彩野(治療薬・ワクチン開発研究センター)，高橋宜聖(同)]

10) 乾燥ウマ抗毒素類の発熱試験の国家検定削除

乾燥ウマ抗毒素製剤 5 製剤（乾燥はぶウマ抗毒素，乾燥まむしウマ抗毒素，乾燥ガスえそウマ抗毒素，乾燥ジフテリアウマ抗毒素，乾燥ボツリヌスウマ抗毒素）の国家検定で実施して来た発熱試験について，2006 年からの 24 ロットについて結果を精査したところ，結果の再現性，安定性の観点から発熱試験を検定として今後も継続してダブルチェックする必要性は低いと考えられた。また「国家検定における試験項目の廃止に関する考え方」に基づいた検討から，発熱試験を本製剤の国家検定の試験項目から削除することは可能と考えられた。令和 5 年 8 月の検定検査業務員会にて審議され，検定削除が承認された。

[倉光球，前山順一，平賀孔，水上拓郎，松村隆之(治療薬・ワクチン開発研究センター)，高橋宜聖(同)，妹尾充敏(細菌第二部)，見理剛(同)]

2. ワクチン製剤

1) 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たん白質含量試験と MPL 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・検査の試験項目として，たん白質含量試験と MPL 含量試験が実施されている。本製剤において，過去 6 年間（2018 年～2023 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，水上拓郎]

III. ワクチン開発および評価法開発に関する研究

1) 起源株型及びオミクロン対応型 2 価ワクチン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免疫原性の評価

SARS-CoV-2 オミクロン変異株に対応するため BA.1 及び BA.5 対応型 2 価ワクチンが追加承認され，2022 年 8 月より接種が開始された。本研究では，それらワクチン接種者由来血清を用いてオミクロン変異株に対する免疫原性の評価を行った。その結果，BA.5 に対する中和能は，起源株型ワクチン 4 回接種時より上昇したが，上昇率は 2～3 倍程度に留まり，2023 年に流行した XBB.1 系統の株に対する中和能は BA.5 に比べ有意に減弱していた。また，中和抗体誘導能に BA.1 型と BA.5 型ワクチンによる違いは認められなかった。さらに，BA.5 型ワクチンを 2 回接種しても，1 回目接種時に比べ有意な中和抗体価の上昇は認められず，免疫刷り込みによりオミクロン特異的抗体が十分に誘導されていないと考えられた。一方，ブレークスルー感染者ではワクチン接種者よりも高い中和抗体価が誘導されており，XBB.1 株に対する中和抗体価の上昇も認められた。このことから，新たに承認された 1 価の XBB.1.5 対応型ワクチン接種により，オミクロン特異的中和抗体の誘導が期待され，引き続き解析を進めている.

[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，濵口功，水上拓郎]

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品質管理を目的とした *in vitro* 評価系の構築を目指して検討を行っている。今年度はマウス由来細胞株からヒト由来細胞株へ外挿実験とチメロサールに対する感受性を解析し，安定した *in vitro* 評価系構築のための条件検討を進めた。マーカー遺伝子のうち Lgals3bp は不活化全粒子型ワクチンの濃度依存的に発現が亢進し，培養上清における転写産物の増加も確認できた。

[百瀬暖佳，水上拓郎]

3) 新規自己集合型アジュバントであるコリカマイド ß の安全性評価

当センターが開発した，インフルエンザワクチンをモデルとした安全性評価法を用いて，京都大学上杉教授らが発見した新規アジュバントであるコリカマイドおよび，より高いアジュバント活性を持つコリカマイド ß について，安全性を評価し，コリカマイド ß が高い安全性を持つことを確認した。

[Shao-Hua Zhuo(清華大学),, 野田尚孝(京都大学),, 日置仰(東京大学),, Shuyu Jin(京都大学)，林智哉(東京大学)，平賀孔，百瀬暖佳, Wen-Hao Li(清華大学)，Lang Zhao(清華大学)，水上拓郎，石井健(東京大学)，Yan-Mei Li(清華大学)，上杉志成(京都大学)]

4) mRNA ワクチンの安全性評価に関する研究

当センターが開発した，バイオマーカーを用いた新規安全性評価法を用いて， mRNA ワクチン製剤の評価が可能か検討している。現在，新規 mRNA ワクチン及び複数の LNP を準備している。詳細な解析ができる，Luc や GFP，アルブミン等の mRNA ワクチンに加え，SARS-COV-2 Spike mRNA 等を準備し，評価法について最適化を行なっている。また，共同研究先よりより安全性・有効性の高い LNP を供与いただき，比較検討をしている。

[平賀孔，百瀬暖佳，平井剛 (九州大学)，松永直哉 (九州大学)，諫田泰成 (国衛研)，西田基宏(九州大学)，水上拓郎]

5）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 G9.1 マウスサロゲート等 10 種類について比較検討を引き続き進めている。このうち 2 種類の配列（A,O とする）で特に IFNα 産生の高いものが見出された。これ

らとジフテリアトキソイド（DT）または結核菌抗原 MDP1 とともにマウスに経鼻投与した。アジュバントの対照として，組換えコレラ毒素 B サブユニット（rCTB），CpG-DNA の G9.1 および Oligo B を用いた。その結果，特異的抗体産生増強作用は，どちらの抗原でも rCTB がもっとも高値を示したが，MDP1 では Oligo B と A が，DT では O が G9.1 より高値を示した。以上により抗原によって効果が異なることが分かった。それぞれヒトでの効果も確認する必要があるが，ヒトおよびマウスともに効果のある G9.1 に代わりマウスでのシミュレーションに使用できると考えられる。 [前山順一，井坂雅徳(名古屋市立大学)，松本壮吉(新潟大学医学部)，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

抗補体性否定試験：6 ロット

免疫グロブリン G 重合物否定試験：135 ロット

血液製剤　力価試験：

- 血液凝固第VIII因子力価試験：29 ロット
- アンチトロンビンIII力価試験：14 ロット
- 活性化血液凝固第 VII 因子力価試験：4 ロット
- 血液凝固第 IX 因子力価試験：2 ロット
- 乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン：1 ロット
- 抗 HBs 人免疫グロブリン：2 ロット
- 乾燥抗　D（Rho）人免疫グロブリン：2 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

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：13 ロット

含湿度試験：122 ロット

人ハプトグロビン力価試験：6 ロット

発熱試験：1 ロット

たん白質含量試験（ローリー法）：17 ロット

MPL 含量試験（HPLC 法）：17 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

たん白質含量試験（蛋白窒素定量法）：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

たん白質含量試験（ローリー法）：2 ロット

4. 行政検査

なし

5. 承認前検査

1. **塩野義製薬株式会社，組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン，コブゴーズ筋注**

   書類審査 (3 ロット)

   ・スクワレン・トコフェロール含量試験

2. **KMバイオロジクス社，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）混合ワクチンクイントバック水性懸濁注射用**

   書類審査 (3 ロット)

   ・異常毒性否定試験

3. **グラクソ・スミスクライン株式会社，組換え RS ウイルスワクチン，アレックスビー筋注用**

   書類審査

   ・pH 試験 (3 ロット)

4. **第一三共株式会社，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**

   実地試験 (3 ロット)

   ・力価試験

   ・pH 試験

5. **武田薬品工業社，pH4処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射），キュービトル 20%皮下注 1g/5mL**

   実地試験 (3 ロット)

   ・免疫グロブリン G 重合物否定試験

   （サイズ排除クロマトグラフィー法）

   書類審査 (3 ロット)

   ・性状試験 m pH 試験，同定試験，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

6. **サノフィ社，精製 Vi 多糖体腸チフスワクチン，ティフィムブイアイ筋注**

   実地試験 (3 ロット)

・O－アセチル

書類審査 (3 ロット)

・発熱試験

・分子サイズ

7. Meiji Seika ファルマ社, コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン, コスタイベ筋注用

実地試験 (3 ロット)

・力価試験

・封入率試験

書類審査 (3 ロット)

・RNA 含量試験

8. ファイザー社, 沈降20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）, プレベナー20®水性懸濁注

書類審査 (3 ロット)

・総タンパク質試験及び結合タンパク質試験

・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）

9. 武田薬品工業株式会社, 乾燥濃縮人プロテイン C, セプーロチン静注用 1000 単位

実地試験 (3 ロット)

・確認試験／プロテインC

・純度試験／トロンビン

・生物活性／プロテインC活性

書類審査 (3 ロット)

・性状／凍結乾燥品

・性状／再溶解後

・溶解性

・たん白質含量試験（蛋白窒素定量法）

10. ファイザー社, ダニ媒介性脳炎ウイルスワクチン, タイコバック水性懸濁筋注

書類審査 (3 ロット)

・アルミニウム含量試験（原子吸光法）

11. 阪大微生物病研究会, 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン, ミールビック II

実地試験 (3 ロット)

・含湿度試験

体外診断用医薬品の承認前試験

HCV 抗原抗体キット, 1 件: 3 ロット

6. SLP 判定

人血清アルブミン:163 ロット

加熱人血漿たん白:4 ロット

人ハプトグロビン:6 ロット

7. 総合判定

（国家検定項目）

pH4処理酸性人免疫グロブリン: 24 ロット

pH4処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）: 23 ロット

PEG 処理人免疫グロブリン: 36 ロット

PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン: 2 ロット

ヒスタミン加人免疫グロブリン（乾燥）: 2 ロット

乾燥 PEG 処理人免疫グロブリン: 48 ロット

乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン: 2 ロット

乾燥スルホ化人免疫グロブリン: 30 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: 2 ロット

乾燥人フィブリノゲン:13 ロット

乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子:29 ロット

乾燥濃縮人アンチトロンビンIII:14 ロット

乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子:4 ロット

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体:2 ロット

乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン:1 ロット

HBs 人免疫グロブリン:2 ロット

乾燥抗 D（Rho）人免疫グロブリン: 2 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:163 ロット

加熱人血漿たん白:4 ロット

人ハプトグロビン:6 ロット

（抜き取り検査）

血液凝固第 IX 因子製剤（複合体を含む）:4 ロット

発 表 業 績 一 覧

I. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1. 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.

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; 16: 275-286.
3. 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; 95: e28615.
4. 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.
5. 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.
6. Miyazaki N, Takami S, Uemura M, Oiki H, Takahashi M, Kawashima H, Kanamori Y, Yoshioka T, Kasahara M, Nakazawa A, Higashi M, Yanagida A, Hiramatsu R, Kanai-Azuma M, Fujishiro J, Kanai Y. Impact of gallbladder hypoplasia on hilar hepatic ducts in biliary atresia. ***Commun Med*** (Lond). 2024; 4: 111.
7. 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. **Journal of Infection and Chemotherapy.** 2023: 869-874.
8. Zhuo SH, Noda N, Hioki K, Jin S, Hayashi T, Hiraga K, Momose H, Li WH, Zhao L, Mizukami T*, Ishii KJ*, Li YM, Uesugi M*. Identification of a Self-Assembling Small-Molecule Cancer Vaccine Adjuvant with an Improved Toxicity Profile. ***J Med Chem***. 2023; 66: 13266-13279.
9. Kuramitsu M, Momose H, Uchida Y, Ishitsuka K, Kubota R, Tokunaga M, Utsunomiya A, Umekita K, Hashikura Y, Nosaka K, Koh K-R, Nakamura H, Sagara Y, Sobata R, Satake M, Nagata K, Hasegawa Y, Sasaki D, Hasegawa H, Sato T, Yamano Y, Hiraga K, Tezuka K, Ikebe E, Matsuoka S, Okuma K, Watanabe T, Miura K, Hamaguchi I. Performance evaluation of Espline HTLV-I/II, a newly developed rapid immunochromatographic antibody test for different diagnostic situations. ***Microbiol Spectr.*** 2023;11:e0207823.
10. 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 AJ, Nerlov C, Jacobsen SEW. Loss of endothelial membrane KIT ligand affects systemic KIT ligand levels but not bone marrow hematopoietic stem cells. ***Blood***. 2023; 142: 1622-1632.
11. Wang Y, Shimosaki S, Ikebe E, Iha H, Yamamoto JI, Fife N, Ichikawa T, Hori M, Ogata M, Tsukamoto Y, Hijiya N, Moriyama M, Hagiwara S, Kusano S, Saito M, Ahmed K, Nishizono A, Handa H, Morishita K. IMiD/CELMoD-induced growth suppression of adult T-cell leukemia/lymphoma cells via cereblon through downregulation of target proteins and their downstream effectors. **Front Oncol**. 2024; 13:1272528.
12. Choi CW, Choi Y, Maryuningsih YS, Wibisono B, Kim JW,

Ramondrana D, Mizukami T, Ochiai M, Samat AA, Mangorangca C, Thi DL, Van HP, Shim SB, Seong SK, Shin IS. Report for the Eighth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2023: Self-sufficiency strategy of plasma-derived medicinal products and regulatory harmonisation. ***Biologicals***. 2024; 85: 101754.

13. Nagata K, Tezuka K*, Kuramitsu M, Fuchi N, Hasegawa Y, Hamaguchi I, Miura K. Establishment of a novel human T-cell leukemia virus type 1 infection model using cell-free virus. ***J Virol***. 2024;98:e0186223.
14. Sudo H, Tonoyama Y, Ikebe E, Hasegawa H, Iha H, Ishida YI. Proteomic analysis of adult T-cell leukemia/lymphoma: A biomarker identification strategy based on preparation and in-solution digestion methods of total proteins. **Leuk Res**. 2024; 138: 107454.
15. Kusunoki H, Sakamoto T, Kobayashi N, Kohno T, Wakamatsu K, Nagata T. Structural Insights into the Interaction between the C-Terminal-Deleted BH3-like Motif Peptide of Hepatitis B Virus X Protein and Bcl-xL. ***Biochemistry***. 2024; 63: 632-643.
16. Promsut W, Yamada R, Takami S, Miyazaki N, Uemura M, Hiramatsu R, Takahashi N, Kanai Y. External genitalia phenotypes of a Mab21l1-null mouse model for cerebellar, ocular, craniofacial, and genital (COFG) syndrome. ***Anat Rec*** (Hoboken). 2024; 307: 1943-1959.
17. Hiraga K, Kitamura T, Kuramitsu M, Murata M, Tezuka K, Okuma K, Hamaguchi I, Akari H, Mizukami T. Highly homologous simian T-cell leukemia virus type 1 genome in Japanese macaques: a large cohort study. ***Virol J***. 2024; 21: 166.

2. 和文発表

1. 平賀孔, 関洋平, 野島清子, 吉原愛雄, 水上拓郎. mRNA ワクチン等の次世代生物学的製剤の新規安全性評価法の開発. 月刊「細胞」2023 年 10 月号 mRNA 創薬の新しい展開, 55(11) 64 (930)-68 (934), 2023 年 9 月 25 日
2. 宮崎奈々恵, 高見尚平, 上村麻実, 追木宏宣, 藤代準, 金井克晃. 胆嚢壁の低形成に起因する胆道閉鎖症-Sox17 ハプロ不全マウスモデルの解析から-. 小児外科 56(2) 113-116, 2024

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1. Poonam Grover, Megumi Murata, Maureen Kidiga, Hirotaka Ode, Yasumasa Iwatani, Mayumi Morimoto, Takayoshi Natsume, Akihisa Kaneko, Yuiko Kubota, Jun-ichirou Yasunaga, Masao Matsuoka, Madoka Kuramitsu, Yohei Seki, Takuo Mizukami, Hirofumi Akari. Identification of natural remission of mother-to-child retroviral transmission. ***Cold Spring Harbor Laboratory Meeting: Retroviruses***, May 22 - 27, 2023
2. Takuo Mizukami. Systems Biology approaches enable evaluation of adjuvant vaccine safety and quality. GBC2023, Asian National Control Laboratory Network Meeting. 31 August 2023, Seoul, Republic of Korea.
3. H. Kusunoki, T. Sakamoto, T. Nagata, “Research on the control of cell growth mechanism using peptides derived from viral proteins” The 14th International Symposium of Advanced Energy Science, Aug. 30-Sept.1, 2023, Kyoto University, Uji Campus, Kyoto, Japan
4. Takami S, Uemura M, Miyazaki N, Oiki H, Yoshioka T, Nakazawa A, Higashi M, Kanai-Azuma M, Kanai Y, Fujishiro J. Gallbladder wall with reduced Sox17 expression in biliary atresia: gallbladder-dependent hepatic damage and its better prognosis. The Pacific Association of Pediatric Surgeons 56th Annual Meeting. Sep 10 - 14, 2023, Indonesia, Bali (online) 2023.09.10

2. 国内学会

1. 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, 2023年2月.
2. 岡田義昭, 小川清子, 野島清子. B 型肝炎ウイルスの in vitro 培養系を用いた血液製剤の不活化効果の評価と抗 HBs 免疫グロブリンの中和活性の測定（第2報）. 第 71 回日本輸血・細胞治療学会, 幕張, 2023 年 5 月.

3. 池辺詠美. 新たなトレーサビリティの発展について. 第71回日本輸血・細胞治療学会, 幕張, 2023年5月.
4. 手塚 健太. ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) の新たな感染経路の機序解明の試み。第39回日本産婦人科感染症学会学術集会, 長崎, 2023年5月.
5. 谷生道一. M-フィコリンとC反応性タンパク質の可逆的凝集活性, 第23回日本蛋白質科学会, 名古屋, 2023年7月.
6. 宮崎奈々惠, 高見尚平, 上村麻実, 追木宏宜, Watcharapon Promsut, 曽詩涵, 新美智之, 柳田絢加, 平松竜司, 平手良和, 金井正美, 藤代準, 金井克晃. 胆道閉鎖症モデルSox17 +/ - マウスにおける胆嚢低形成による肝病変発症機序. 第30回肝細胞研究会, ライカ南国ホール, 2023年8月.
7. 関洋平, 野島清子, 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, 水上拓郎, 吉原愛雄, 濵口功. 武漢型及びオミクロン対応型2価ワクチンブースター接種（4回目）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70回日本ウイルス学会学術集会, 仙台, 2023年9月.
8. 日吉真照, 高橋尚史, Youssef Eltalkhawy, 鈴伸也. 新規宿主因子M-SecによるHTLV-1ウイルス粒子形成の制御. 第70回日本ウイルス学会学術集会 2023年9月.
9. 曽詩涵, 太田考陽, 上村麻実, 宮崎奈々惠, 高見尚平, 追木宏宜, Watcharapon Promsut, 新美智之, 柳田絢加, 平松竜司, 平手良和, 金井正美, 金井克晃. Sox17遠位プロモーター領域のマウス胚発生に与える影響. 第166回獣医学会学術集会, 東京農工大学, 2023年9月.
10. 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. 武漢型, BA.1及びBA.4-5対応型SARS-CoV-2 mRNAワクチン（コミナティ筋注）ブースター接種（4回目）によるSARS-CoV-2オミクロン変異株に対する有効性及び安全性に関する研究. 第27回日本ワクチン学会・第64回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会, 静岡, 2023年10月.
11. 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. NAE阻害剤の新規ATL治療薬としての有用性の検討. 第9回日本HTLV-1学会学術集会, 京都府, 2023年11月.
12. 平賀孔, 手塚健太, 永田幸, 高起良, 中村仁美, 相良康子, 蕎麦田理英子, 佐竹正博, 谷生道一, 三浦清徳, 水上拓郎, 浜口功, 倉光球. Digital PCRを用いたHTLV-1プロウイルス欠失の簡易検出法の開発, 日本HTLV-1学会, 京都, 2022年11月.
13. 平賀孔, 手塚健太, 永田幸, 高起良, 中村仁美, 相良康子, 蕎麦田理英子, 佐竹正博, 谷生道一, 三浦清徳, 水上拓郎, 浜口功, 倉光球. Digital PCRを用いたHTLV-1プロウイルス欠失の簡易検出法の開発 第9回日本HTLV-1学会,京都, 2023年11月.
14. 水上拓郎. 抗HTLV-1ヒト免疫グロブリンによる感染予防法の開発,第27回 神経感染症学会 (教育講演) 横浜, 2023年11月.
15. 倉光球. HTLV-1 感染を捉える検査の進展, 第70回日本臨床検査医学会 シンポジウム7 2023.11.16-19 長崎（招待講演）.
16. 曽詩涵, 太田考陽, 上村麻実, 平手良和, 早川佳那, 水野直彬, 柳田絢加, 平松竜司, 金井正美, 金井克晃. Roles of Alternative Promoters of Mouse Sox17 Gene in Embryonic Development. 第33回モロシヌス研究会, ユニトピアささやま, 2023年11月.
17. 追木宏宣, 宮崎奈々惠, 高見尚平, 上村麻実, 東真弓, 川嶋寛, 中澤温子, 金森豊, 義岡孝子, 笠原群生, 柳田絢加, 平松竜司, 金井正美, 藤代準, 金井克晃. ヒト・マウス胆道閉鎖症（BA）での胆管上皮幹・前駆細胞の動態解析. 第50回日本胆道閉鎖症研究会, 順天堂大学, 2023年12月.

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5年のハンセン病新規患者数は4名（ネパール国籍 1 名、インドネシア国籍 1 名、インド国籍 1 名、フィリピン国籍 1 名。男性 3 名、女性 1 名）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、2022 年も 2021 年に続いて、COVID-19 による集計数減の影響と推定される 17 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、社会疫学に関する継続的な研究業務などを実施している。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と、一般社会が内包する差別に対し行政や関係団体が行ってきた活動や努力を考えると、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に対する差別が顕在化するなど、令和の時代においてもハンセン病の歴史から得るべき教訓が活かされていない現実が突き付けられ、感染症全般ひいては疾病に対する向き合い方について更に啓発に務める必要性が認識された。

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、第 16 回協議会を令和 6 年 2 月 7 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 5 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 5 年度迄に 2,031 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 5 年度は感染拡大防止等の観点から 現地参加とオンライン参加のハイブリッドで 8 月 22、23 日に国立ハンセン病資料館と当センターで行われ、159 名が参加した。

国際協力事業

1. 研修生受け入れ事業

マレーシア(Tengku Ampuan Rahimah Hospital)から1名（令和5年 3 月 1 日～6 月 4 日)、フィリピン(Dr. Jose N. Rodriguez Memorial Hospital and Sanitarium)から 1 名（令和 5 年 10 月 2 日－5 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

ベトナム:職員 2 名が、クイニョン市の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。

スリランカ:職員 3 名が、コロンボ大学を訪問し、ハンセン病の薬

剤耐性についての検査体制を構築するための共同研究の打ち合わせを行った。

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 5 年度(令和 5 年 4 月～令和 6 年 3 月)の検査件数は 14 症例、40 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 10 例が陽性であり、この 10 例に対し薬剤耐性検査を行った。5 例がリファンピシン、DDS、キノロン系薬に耐性なしであることを確認し、5 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 5 年度は 9 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 5 年 4 月より令和 6 年 3 月までの 1 年間において、のべ 18 回、56 匹、 1 施設(国内)、4 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 5 年度(2023 年度)行政検査実績

受付検体数(番号)	24
総検査件数	40
病理学的検査件数	9
血清抗体価検査件数	1
PCR 検査件数	20
薬剤耐性遺伝子検査件数	10
実症例数	14

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
R5 年度	24	40	9	1	20	10	14

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、フィリピン、ネパール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 2023 年は 3 件の登録があり、累計 88 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。開放医療の推進を進めた荒川巌（元松丘保養園園長）のデジタルアーカイブス（1476 点）が完成した。

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、2023 年 4 月 1 日付で、浅賀正充（主任研究官）が第五室、小峰壮史（研究員）が第六室に着任した。

業 績

調査・研究

I. 抗酸菌の病原性因子と病変発症機構に関する研究

1. 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、人工培地で培養する方法は確立されていない。当研究室では、低増殖性低温性シュワン細胞株を樹立した。シュワン細胞にらい菌感染し、1〜1.5 ヵ月後に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結果、数ヶ月に渡り、らい菌は細胞内で生息可能であった。らい菌は倍加時間が約 13 日で長いが、この手順を用いて、らい菌に遺伝子を導入出来ることが初めて明らかになった。

［前田百美、久保田耐、向井徹、阿戸学］

2. 蛍光蛋白発現らい菌の作製

蛍光蛋白 (EGFP, 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培養できないため、抗生物質による薬剤選択ができない。フローサイトメーター(MACSQuantTyto)により蛍光発現菌を濃縮し、得られた菌をヌードマウス足蹠へ接種した。7-9 ヵ月後、らい菌をマウス足蹠から精製すると、約 20%程度の蛍光蛋白発現らい菌を得られた。らい菌は集団を形成するため、ソーティングの段階で光る菌のみを収集するのは困難であることが明らかとなった。現在、抗生物質などで選択する方法を検討している。蛍光発現らい菌を得ることで、ハンセン病の基礎研究に貢献できると考える。

［前田百美、向井徹、山本健太郎、阿戸学］

3. ハンセン病治療薬投与後の生体内らい菌の網羅的遺伝子発現解析

ハンセン病治療薬である Rifampicin が、生体内のらい菌に対してどのような影響を及ぼしているのかを解明するため、らい菌が増殖したヌードマウスに Rifampicin を一定期間投与し、足蹠より抽出した総 RNA を利用してらい菌特異的な RNA-seq 解析を実施した。その結果、特定の機能グループに属する遺伝子群の発現量が、Rifampicin 投与、非投与群との間で大きく異なっていることが判明した。これらの結果は、生体内で増殖しているらい菌が、Rifampicin によって遺伝子発現を変化させていることを示唆するものであった。

［宮本友司、前田百美、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、通常実験室で用いられる C57BL/6 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。さらに、よりヒトに近い結核病態を示す C3HeB/FeJ マウスを使用して組換え BCG と BCG-Tokyo のワクチン効果を比較したところ、C3HeB/FeJ マウスにおいても組換え BCG は高いワクチン効果を示すことが明らかになった。

［塚本裕美子、前田百美、田村敏生、辻村祐佑、財賀大行、鳥越翔太、浅賀正充、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ことが知られている結核病態モデルマウス C3HeB/FeJ を用いて潜伏感染・再燃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。また各ステージのマウス肺による CT 画像解析や病理組織解析を行うことにより、ヒト結核との類似点を多数確認した。今後はこの結核モデルを用いてワクチン効果や結核バイオマーカーの探索を検討する。

［財賀大行、田村敏生、辻村祐佑、塚本裕美子、浅賀正充、鳥越祥太、阿戸学］

4. 組換え BCG のワクチン効果試験

構築した潜伏感染・再燃モデルを用いて開発中の組換え BCG のワクチン効果を解析した。PBS 接種群（コントロール）に比べて既存の BCG-Tokyo 株接種群および組換え BCG 接

種群では急性期だけでなく再燃期でも高いワクチン効果が確認された。この結果は BCG 接種の有効性に加え、持続性に優れていることを示唆する。引き続き、当モデルを用いたワクチン効果の評価試験を進めるとともに、多角的なアプローチから組換え BCG の有効性や安全性を担保する。

［財賀大行、田村敏生、塚本裕美子、辻村祐佑、浅賀正充、鳥越祥太、前田百美、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

ハンセン病の血清診断法の抗原として、らい菌の糖脂質 PGL-I を用いた、抗体測定法は得意性が高い事が知られている。しかしながら、少菌型ハンセン病で陽性率が低いため、抗 Major Membrane Protein-II 抗体を測定し、一定の成果を上げてきた。さらに診断法の検出感度を上げるため、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。少菌型ハンセン病血清を用いて、発現蛋白に対する抗体を ELISA 法で測定したところ、K-17 蛋白が一つの候補であることが分かった。K-17 は未知な 17kD の鉄結合蛋白質である。K-17 発現抗酸菌は封入体を作ることから、蛋白精製が困難である。さらなる蛋白発現精製方法の改良が望まれる。

［前田百美、向井徹、宮本友司、阿戸学］

2. *M. lepromatosis* 検出用 qPCR, nested-PCR 法の開発

M. lepromatosis ゲノム中に 36 コピー存在する RLPM 遺伝子を標的とした特異検出 qPCR, nested-PCR 法の確立を進めた。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。さらに、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。本法は、ハンセン病起因菌、*M. lepromatosis* の高感度な検出系と考えられた。

［向井徹、前田百美、阿戸学］

3. 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 の抽出効率が非常に悪い。ハンセン病菌遺伝子検査において極微量サンプルからのゲノム DNA 抽出過程があり、その最適化は感度向上に重要と考えられた。界面活性剤、酵素、温度、機械的破砕、有機溶媒等各種条件につき BCG を用いて最適化した。その結果、各種抗酸菌でも、より少量の菌体より十分量のゲノム 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し、また、各種培養抗酸菌体からの効率的な gDNA 抽出法と考えられた。

［向井徹、前田百美、阿戸学］

4. らい菌 DNA ジャイレースの温度感受性に関する研究

らい菌の DNA ジャイレースは温度感受性を示し、これがらい菌の低体温部親和性増殖の一因となっていると考えられる。らい菌の DNA ジャイレースを構成するサブユニット A と B をそれぞれ大腸菌で発現させて精製し、活性を測定したところ、30℃の方が 37℃より活性が著しく高く、37℃ではほとんど活性が検出されなかった。培養可能菌では最もらい菌に近縁な *M. haemophilum* の DNA ジャイレースでは、37℃で十分な活性が検出されたが、*M. haemophilum* とらい菌との間で、DNA ジャイレースのサブユニット A と B を交換して活性を測定したところ、らい菌の DNA ジャイレースサブユニット A が温度感受性の主な原因であることが示唆された。

［中田登、金玄（細菌第二部）、八代龍、阿戸学］

5. 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 432 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、この領域の外側に位置する 499 番のアミノ酸がセリンからロイシンに変わる一塩基置換が臨床サンプルから PCR と 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、野生型配列の *rpoB* 遺伝子を持つ菌と比較してリファンピシンの最小発育阻害濃度が 4 倍から 8 倍に上昇し、リファンピシン耐性を引き起こしうる変異であることが示唆された。

［中田登、八代龍、阿戸学］

6. らい菌,および *M. lepromatosis* 遺伝子検出法に関する精度管理法の確立

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。標準品候補としての標的遺伝子を保有するプラスミドも構築を進めた。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］

7. 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。今年度は新たに、34 都道府県から計 160 株の菌株を収集してゲノムシーケンスし、これまでのデータセットと併せて解析し、地域ごとの亜種あるいは系統構成の解析を行なっている。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。今年度は新たに、当該施設にて 2019 年以降に単離された 61 菌株をゲノムシーケンスした。これらの菌株はすべて、以前単離された菌株と同じ亜種および系統であった。現在、臨床疫学的情報と併せた時空間的な解析から、本菌の伝播・感染経路の推定を行なっている。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］

8．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 細胞を結核菌で同定されつつあり、さらなる解析を非結核性抗酸菌症においても進めているところである。

［星野仁彦、坂井由葵、麻実乃莉（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）］

9．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や糖脂質を使用し、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、麻実乃莉（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）］

10．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。これら不明抗酸菌として同定された *M. gordonae* complex 9 株のゲノム解析を実施したところ 7 株が同一菌種であり、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、当該菌種は他の *M. gordonae* complex とのゲノム相同性 ANI (Average of Nucleotide Identity) 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、新種 *Mycobacterium kiyosense* sp. nov.,として論文が受理され、国際原核生物命名規約に則って正式に命名された。

［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］

11．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に対する中和抗体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）、長江雅

倫、山崎晶（大阪大）］

12．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。スクリーニングライブラリを使用したパイロットスクリーニングでは、菌体に直接的に効果のある化合物だけでなく、宿主細胞を介して抗菌活性をはっきする化合物が見出されており、今後宿主標的型治療薬開発のためのツールとして更に開発を展開中である。

［深野華子、山本健太郎、小峰壮史、星野仁彦］

13．*M. marinum* 症における病態解析と in vivo イメージングの活用

皮膚抗酸菌である *M. marinum* による感染症はたびたび臨床報告があるものの、その治療法については経験則に依存しておりスタンダードが存在しない。また、当該感染症のマウスモデルは非常に少ない。そこで、本研究では in vivo イメージングを応用してマウスにおける病態解析と治療効果の評価を目指した。まず、複数ある in vivo イメージングツールの最適化を行った。その結果、近赤外蛍光タンパク質や高輝度改変型ホタルルシフェラーゼ発光などよりも、昆虫寄生細菌 *Photorhabdus luminescens* が保持する Lux 発光システムが最も優れていた。Lux システムは組織透過性が低い短波長発光でありながら、検出限界光子数が最も小さく、菌数との相関を示す決定係数も 0.8 を超え良好だった。検出限界 CFU は 10^5~10^6 程度と推定された。さらに、免疫学的プロファイルから、炎症反応や組織の恒常性に関連するケモカインの上昇が確認された他、IL-17 の発現が亢進していた。これは *M. marinum* 症における肉芽腫形成の誘導が結核と類似した過程で起こることを示唆している。また、MAC 標準治療薬にミノサイクリンを加えた投薬治療は効果的に *M. marinum* の排除を促進し、局所の炎症反応も抑制した。

［山本健太郎、鳥越祥太、辻村祐佑、浅賀正充、奥村香世（安全実験管理部）、阿戸学］

Ⅳ．抗酸菌の病原性と薬剤耐性に関する研究

1．結核菌異物排出トランスポーターの構造と機能

これまでの研究により、結核菌RND型異物排出トランスポーターの1つであるMmpL5はMmpS5存在下で三量体を形成し、結核治療薬を菌体内から排出する。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、もしくはクロファジミ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。MmpS5存在下でMmpL5-GFPの膜上の側方拡散が制限されることを利用して、in vivoでMmpL5-S5間の結合に関与するアミノ酸残基を特定するための系を構築した。

［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様多糖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。本研究をカテーテル関連 NTM バイオフィルム感染症として論文発表を行った。

［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。結核菌バイオフィルムはセルロースを主要成分として含み、結核菌感染マウスにセルラーゼを噴霧投与すると、肺内バイオフィルムが除去された。このとき肺内菌量が低下したことから、生体内でもバイオフィルムが結核菌を宿主応答から保護する機能をもつ可能性を見出した。

［鳥越祥太、阿戸学］

4. 非結核性抗酸菌が形成する医療基材上のバイオフィルムの超微細構造解析

非結核性抗酸菌が様々な医療デバイス表面に付着し、バイオフィルムを形成することは良く知られている。しかし、その形成条件やバイオフィルム構造の違いについては議論がされていない。本研究では、*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. abscessus*を培養条件、基板素材を変えることでバイオフィルム形成能を比較、さらに電界放射型走査電子顕微鏡 (FE-SEM) を用いてその構造を解析した。その結果、*M. avium*, *M. intracellulare*は共通してチタン素材に対して微好気下の気液界面において厚いバイオフィルムを形成した。一方で、シリコンに対してはバイオフィルムを形成しにくかった。また、*M. aviumu*のバイオフィルムには隙間のないシート状の構造が散見された。*M. abscessus*は素材の種類、界面・液相を問わず非常に厚いバイオフィルム形成が見られた。その構造には、球形物質が多数含まれ、これが*M. abscessus*のバイオフィルム形成を補強していると考えられる。

［山本健太郎、鳥越祥太、小林宏尚（感染病理部）］

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。今年度は新たに、これまでの調査サイトに加えガーナ国内でブルーリ潰瘍患者が最も多い地域の環境調査を開始した。

［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］

2. *M. ulcerans* と *M.marinum* の negative ion mode MALDI-TOF-MS 法による鑑別法の開発

Mycobacterium ulcerans と *Mycobacterium marinum* は双方皮膚 NTM 症の原因菌であり、ともに発育に数週間を必要とする遅発育抗酸菌である。MALDI TOF-MS の普及により NTM の同定が容易になってきたものの、普及率の高い BRUKER 社の抽出タンパクを用いた MALDI Biotyper ではこれら2菌種の鑑別は困難である。そこで、これら2菌種を鑑別すべく抽出脂質を用いたプロファイリングによる鑑別手法を開発している。それぞれの標準株の抽出脂質を BRUKER 社の質量分析機器 MALDI Biotyper sirius を用いて陰イオンモードで解析したところ、それぞれに特徴的なスペクトルが得られており、機械学習を用いることで高精度に両種を鑑別することに成功した。現在、*M. ulcerans* subsp. *shinshuense* や国内外の臨床分離株を用いて検証作業を進めている。

［小峰壮史、深野華子、宮本友司、吉田光範、星野仁彦］

3. IS*2404* 陽性 *M. marinum* の比較ゲノム解析

重篤な皮膚潰瘍を伴う NTM 症ブルーリ潰瘍は WHO が指定する 20 の顧みられない熱帯病の1つであり、日本国内においても年間数例の症例が報告されている。このブルーリ潰瘍の原因菌は *Mycobacterium ulcerans* であり、有効な遺伝子検査として当該菌特異的な Insertion Sequence である *IS2404* 遺伝子の PCR 増幅による検出法が国際的に重要な診断法の1つとされている。ところが、*M. ulcerans* と同様に皮膚疾患原因菌となる *M. marinum* の一部から IS*2404* 遺伝子が検出されることを見出した。現在、*M. marinum* に由来する IS*2404* の配列を含め、全ゲノム解析による既存 *M. marinum* との比較解析を実施し、菌株の特徴を検討している。

［小峰壮史、深野華子］

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/）に荒川巌（元松丘保養園園長）資料など 516 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」1476 点の WEB 公開のためサイトを構築し限定公開を行っている。今年度は「近現代ハンセン病資料アーカイブス」に横断検索機能を付加し、これまで構築を行ったハンセン病療養所入所者自治会誌「甲田の裾電子図書室」、「新生電子図書室」の横断検索を可能とし、「近現代ハンセン病資料アーカイブス」での検索資料の数を飛躍的に増やした。

［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）］

5．「高原電子図書室」の作成

国立療養所栗生楽泉園の入所者自治会誌『高原』の 1945 年-2020 年（75 年分）のデジタル化および目録作成を終了し、データベース化を進めた。現在は web 公開のシステムを構築している。『高原』は群馬県草津町に 1887 年-1946 年まで存在したハンセン病患者部落（草津町の自治区）の記録が多数掲載されるとともに、世界で本園にのみ存在した「自由地区」の記録が残され、貴重なハンセン病の資料である。

［森修一、阿戸学、栗生楽泉園入所者自治会］

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Komine T, Srivorakul S, Yoshida M, Tanaka Y, Sugimoto Y, Inohana M, Fukano H, Hoshino Y, Kurata O, Wada S. Core single nucleotide polymorphism analysis reveals transmission of *Mycobacterium marinum* between animal and environmental sources in two aquaria. *J Fish Dis*. 2023; 46(5): 507-516. doi: 10.1111/jfd.13762.

2) Komatsu T, Ohya K, Ota A, Nishiuchi Y, Yano H, Matsuo K, Odoi JO, Suganuma S, Sawai K, Hasebe A, Asai T, Yanai T, Fukushi H, Wada T, Yoshida S, Ito T, Arikawa K, Kawai M, Ato M, Baughn AD, Iwamoto T, Maruyama F. Unique genomic sequences in a novel *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* lineage enable fine scale transmission route tracing during pig movement. *One Health*. 2023; 16: 100559. doi: 10.1016/j.onehlt.2023.100559.

3) Matsumoto Y, Fukano H, Katano H, Hoshino Y, Sugita T. Histopathological analysis revealed that *Mycobacterium abscessus* proliferates in the fat bodies of silkworms. *Drug Discov Ther*. 2023; 17(2): 139-143. doi: 10.5582/ddt.2023.01014.

4) Fujimori T, Hagiya H, Iio K, Yamasaki O, Miyamoto Y, Hoshino Y, Kakehi A, Okura M, Minabe H, Yokoyama Y, Otsuka F, Higashikage A. Buruli ulcer caused by *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense*: A case report. *J Infect Chemother.* 2023; 29(5): 523-526. doi: 10.1016/j.jiac.2023.02.009.

5) Fukano H, Kazumi Y, Sakagami N, Fujiwara N, Ato M, Mitarai S, Hoshino Y. *Mycobacterium kiyosense* sp. nov., a scotochromogenic slow-glowing species isolated from respiratory specimens. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2023; 7(6). doi: 10.1099/ijsem.0.005917.

6) Murakami T, Aozasa N, Fukano H, Miyamoto Y, Ishii N, Tsunemi Y, Nakamura K. Successful treatment of cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection by switching from levofloxacin to sitafloxacin. *J Dermatol*. 2023; 5(6): e192-e193. doi: 10.1111/1346-8138.16720.

7) Kaji M, Namkoong H, Nagao G, Azekawa S, Nakagawara K, Tanaka H, Morita A, Asakura T, Kamata H, Uwamino Y, Yoshida M, Fukunaga K, Hasegawa N. Nasopharyngeal *Mycobacterium abscessus* Infection: A Case Report and Literature Review. *Infect Drug Resist*. 2023; 16: 3955-3963. doi: 10.2147/IDR.S415197.

8) Ishizuka S, van Dijk JHM, Kawakita T, Miyamoto Y, Maeda Y, Goto M, Le Calvez G, Groot LM, Witte MD, Minnaard AJ, van der Marel GA, Ato M, Nagae M, Codée JDC, Yamasaki S. PGL-III, a Rare Intermediate of *Mycobacterium leprae* Phenolic Glycolipid Biosynthesis, Is a Potent Mincle Ligand. *ACS Cent Sci*. 2023; 9(7): 1388-1399. doi: 10.1021/acscentsci.3c00040.

9) Yamamoto A, Hifumi T, Ato M, Iwaki M, Senoh M, Hatanaka A, Nureki S, Noguchi Y, Hirose T, Yoshimura Y, Urakawa T, Hori S, Nakada H, Terada T, Ishifuji T, Matsuyama H, Kinebuchi T, Fukushima A, Wake K, Otsuji K, Endo T, Toyoshima H, Yasuda I, Tanaka T, Takahashi N, Okada K, Hayashi T, Kusano T, Koriyama M, Otani N, Takahashi M. Clinical Characteristics of *Corynebacterium ulcerans* Infection, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2023; 29(8): 1505-1515. doi: 10.3201/eid2908.220058.

10) Dewi DNSS, Mertaniasih NM, Soedarsono, Hagino K, Yamazaki T, Ozeki Y, Artama WT, Kobayashi H, Inouchi E, Yoshida Y, Ishikawa S, Shaban AK, Tateishi Y, Nishiyama A, Ato M, Matsumoto S. Antibodies against native proteins of *Mycobacterium tuberculosis* can detect pulmonary tuberculosis patients. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 12685. doi: 10.1038/s41598-023-39436-4.

11) Komiya K, Yoshida M, Uchida S, Takikawa S, Yamasue M, Matsumoto T, Morishige Y, Aono A, Hiramatsu K, Yamaoka Y, Nishizono A, Ato M, Kadota JI, Mitarai S. Massive and Lengthy Clonal Nosocomial Expansion of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* among Patients Who Are Ventilator Dependent without Cystic Fibrosis. *Microbiol Spectr*. 2023; 11(4): e0490822. doi: 10.1128/spectrum.04908-22.

12) Shibata T, Sato R, Taoka M, Saitoh SI, Komine M, Yamaguchi K, Goyama S, Motoi Y, Kitaura J, Izawa K, Yamauchi Y, Tsukamoto Y, Ichinohe T, Fujita E, Hiranuma R, Fukui R, Furukawa Y, Kitamura T, Takai T, Tojo A, Ohtsuki M, Ohto U, Shimizu T, Ozawa M, Yoshida N, Isobe T, Latz E, Mukai K, Taguchi T, Hemmi H, Akira S, Miyake K. TLR7/8 stress response drives histiocytosis in SLC29A3 disorders. *J Exp Med*. 2023; 220(9): e20230054. doi: 10.1084/jem.20230054.

13) Yamamoto K, Tsujimura Y, Ato M. Catheter-associated *Mycobacterium intracellulare* biofilm infection in C3HeB/FeJ mice. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 17148. doi: 10.1038/s41598-023-44403-0.

14) Tsumura Y, Muramatsu H, Tetsuka N, Imaizumi T, Sato K, Inoue K, Motomura Y, Cho Y, Yamashita D, Sajiki D, Maemura R, Yamamori A, Imaya M, Wakamatsu M, Narita K, Kataoka S, Hamada M, Taniguchi R, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Kojima S, Hoshino Y, Takahashi Y. A Japanese retrospective study of non-tuberculous mycobacterial infection in children, adolescents, and young adult patients with hematologic-oncologic diseases. *Haematologica*. 2023; doi: 10.3324/haematol.2023.283636.

15) Komine T, Ihara H, Inohana M, Kwok JC, Shimizu A, Terasawa T, Miyazaki A, Srivorakul S, Iwao H, Harada S, Yoshida M, Hoshino Y, Kurata O, Fukano H, Wada S. Non-tuberculous mycobacterial disease associated with *Mycobacterium montefiorense* in salamanders. *Front Vet Sci*. 2023; 10: 1248288. doi: 10.3389/fvets.2023.1248288.

16) Suzuki T, Boonyaleka K, Okano T, Iida T, Yoshida M, Fukano H, Hoshino Y, Iwakura Y, Ablordey AS, Ashida H. Inflammasome-triggered IL-18 controls skin inflammation in the progression of Buruli ulcer. *PLoS Pathog*. 2023; 19(11): e1011747. doi: 10.1371/journal.ppat.1011747.

17) Manbenmad V, So-Ngern A, Chetchotisakd P, Faksri K, Ato M, Nithichanon A, Lertmemongkolchai G. Evaluating anti-GPL-core IgA as a diagnostic tool for non-tuberculous mycobacterial infections in Thai patients with high antibody background. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 18883. doi: 10.1038/s41598-023-45893-8.

18) Matono T, Suzuki S, Mori S, Ato M. Case Report: Borderline Lepromatous Leprosy Therapy Complicated by Type 1 Leprosy Reaction and Adverse Reactions with Dapsone and Clofazimine. *Am J Trop Med Hyg*. 2024; 110(3): 483-486. doi: 10.4269/ajtmh.22-0637.

19) Torigoe S, Lowman DW, Sugiki T, Williams DL, Yamasaki S. Self-recognition through Dectin-1 exacerbates liver inflammation. *Genes Cells*. 2024; 29 (4): 316-327. doi: 10.1111/gtc.13106.

2. 和文発表

1) 李殷先、北見由季、岩立和子、末木博彦、深野華子。*Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* による皮膚非結核性抗酸菌症の 2 例。臨床皮膚科. 77(4): 361-367, 2023.

2) 阿戸学。ハンセン病とブルーリ潰瘍 ： 皮膚関連の顧みられない熱帯病における抗酸菌症。バムサジャーナル. 35(2): 93-98, 2023.

3) 岩尾泰久、森修一、阿戸学、中田登。次世代シーケンシング解析を併用した Nested Multiplex PCR 法による、らい菌の薬剤耐性および型別の新規同時同定法。日ハンセン病学雑誌. 9(2): 47-52, 2023.

4) 山本健太郎。光で覗く感染症～in vivo イメージング prélude～。生物工学会誌. 101(11): 591-594, 2023.

5) 武田浩一郎、玉井真理子、佐藤浩子、米倉健太郎、本間葉子、阿戸学。多菌型ハンセン病。皮膚病診療. 45(12): 1074-1078, 2023.

6) 深野華子。培養同定検査。臨床と微生物. 51(1): 9-14, 2024.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Mahazu S, Prah I, Ota Y, Hayashi T, Suzuki M, Hoshino Y, Akeda Y, Suzuki T, Ishino T, Ablordey A, Saito R. Chromosomal mcr-3-related lipid A phosphoethanolamine transferases conferring colistin resistance in Aeromonas species from river water samples. The 33rd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 15 April 2023, Copenhagen, Denmark.

2) Hoshino Y, Yoshida M, Fukano H, Fujinaga A, Doke K. Identification by Lipid Finger-print-based MALDI-TOF Method Using Biotyper Sirius for the Diagnosis of *Mycobacterium Abscessus* Complex. ATS 2023 International Conference, 19-24 May 2023, Washington DC, The USA.

3) Kinjo T, Morimoto K, Yoshida M, Chien J, Fujiwara K, Asakura T, Nagano H, Aono A, Murase Y, Morishige Y, Jou R, Hasegawa N, Hoshino Y, Ato M, Hsueh P, Mitarai S. Clinical Features of Dominant Circulating Clones of *Mycobacterium Abscessus* Species in Non-cystic Fibrosis Patients in Japan and Taiwan. ATS 2023 International Conference. 19-24 May 2023, Washington DC, The USA.

4) Ato M. Surveillance and applied researchers of drug resistant- *M. leprae*. The 20th Taiwan – Japan Symposium on Communicable Diseases and Prevention, and Collaborative Project Reports. 31 August. – 1 September 2023, Taipei, Taiwan R.O.C.

5) Morita C, Morino E, Kusaba Y, Shiozawa A, Takahashi J, Hojo M, Sugiyama H, Yoshida M, Fukano H, Hoshino

Y. Clinical characteristics of different subspecies in patients with *Mycobacterium intracellulare* pulmonary disease. ERS International Congress. 9-13 September 2023, Milan, Italy.

6) Tsujimura Y, Tsukamoto Y, Tamura T, Maeda Y, Mukai T, Saiga H, Torigoe S, Yasutomi Y, Ato M. Development of recombinant BCG vaccine for tuberculosis utilizing Major Membrane Protein-II (MMP-II) antigen. KEYSTONE SYMPOSIA. Tuberculosis: The Host-Pathogen Interface. 24-27 March 2024, Colorado, The USA.

7) Hoshino Y. Differentiation by lipid fingerprint-based MALDI-TOF method using BioTyper Sirius for the diagnosis of *Mycobacterium abscessus* complex. KEYSTONE SYMPOSIA. Tuberculosis: The Host-Pathogen Interface. 24-27 March 2024, Colorado, The USA.

2. 国内学会

1) 金城武士、森本耕三、朝倉崇徳、長野宏昭、青野昭男、長谷川直樹、星野仁彦、阿戸学、御手洗聡 *Mycobacterium abscessus* species 優勢流行クローンが検出される患者背景の検討:日台国際共同研究の臨床解析。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学術集会合同学会、2023 年 4 月、横浜・WEB ハイブリッド開催

2) 田中崇裕、吉田光範、星野仁彦、寶澤篤、熊田和貴、北村信隆、黒田慶子、蜂矢隆久、中田光 東日本大震災後の粉塵暴露と肺胞蛋白症発症の分子疫学。第 63 回日本呼吸器学会学術講演会、2023 年 4 月、東京・WEB ハイブリッド開催

3) 加治正憲、南宮湖、長尾元太、阿瀬川周平、中川原賢亮、田中拓、森田篤帆、朝倉崇徳、鎌田浩史、上蓑義典、吉田光範、福永興壱、長谷川直樹 肺に病変を認めない *Mycobacterium abscessus* subsp *abscessus* による咽頭炎の一例。第 63 回日本呼吸器学会学術講演会、2023 年 4 月、東京・WEB ハイブリッド開催

4) 前田百美、久保田耐、向井徹、阿戸学 長期にらい菌が生存可能なシュワン細胞の確立とその応用。第 96 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2023 年 5 月、札幌・WEB ハイブリッド開催

5) 宮本友司、前田百美、町田聡子、阿戸学 らい菌糖脂質 PGL-I 糖鎖構造に対する抗体認識の解析。第 96 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2023 年 5 月、札幌・WEB ハイブリッド開催

6) 向井徹、前田百美、阿戸学 蛍光蛋白発現組換えらい菌の樹立検討。第 96 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2023 年 5 月、札幌・WEB ハイブリッド開催

7) 中田登、金玄、鈴木定彦、阿戸学 らい菌 DNA ジャイレースの温度感受性に関する解析。第 96 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2023 年 5 月、札幌・WEB ハイブリッド開催

8) 岩尾泰久、森修一、阿戸学、中田登 次世代シーケンシング解析を併用した Nested Multiplex PCR によるらい菌の薬剤耐性および型別の同時同定法。第 96 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2023 年 5 月、札幌・WEB ハイブリッド開催

9) 森修一、阿戸学 ハンセン病と医学 ーハンセン病隔離政策の政策と進展に医学はどのような影響を与えたのかー。第 96 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2023 年 5 月、札幌・WEB ハイブリッド開催

10) 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 2021 ハンセン病新規患者／再発・菌陽性患者調査報告。第 96 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2023 年 5 月、札幌・WEB ハイブリッド開催

11) 阿戸学、野上玲子、北島信一 2022 ハンセン病症例検討会報告。第 96 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2023 年 5 月、札幌・WEB ハイブリッド開催

12) 町田聡子、森修一、阿戸学 現代ハンセン病資料アーカイブス事業の進展と展望。第 96 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2023 年 5 月、札幌・WEB ハイブリッド開催

13) 齋藤寛大、秦まき、石井則久、宮本友司、三上万理子 ブルーリ潰瘍の 1 例。日本皮膚科学会第 136 回静岡地方会例会、2023 年 5 月、 静岡

14) 阿戸学 ハンセン病の立場から結核を観る:我が国における抗酸菌症の過去・現在・未来。第 98 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会、2023 年 6 月、東京・WEB ハイブリッド開催

15) 加治正憲、長尾元太、阿瀬川周平、中川原賢亮、田中拓、森田篤帆、朝倉崇徳、鎌田浩史、福永興壱、南宮湖、長谷川直樹、上蓑義典、吉田光範 肺に病変を認めない *Mycobacterium abscessus* subsp *abscessus* による咽頭炎の一例。第 98 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会、2023 年 6 月東京・WEB ハイブリッド開催

16) 森田智枝、森野英里子、勝野貴史、辻本佳恵、塩沢綾子、橋本理生、寺田純子、石井聡、鈴木学、仲剛、高崎仁、飯倉元保、泉信有、放生雅章、杉山温人、深野

華子、星野仁彦　肺 *Mycobacterium intracellulare* subsp. *paraintracellulare* / *indicus pranii* 症 3 例の検討。第 98 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会、2023 年 6 月、東京・WEB ハイブリッド開催

17) 前田伸司、藤原永年、星野仁彦、慶長直人　CRISPR-Cas9 を利用した抗酸菌の遺伝子破壊変異株の作製。第 98 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会、2023 年 6 月、東京・WEB ハイブリッド開催

18) 阿戸学　非結核性抗酸菌症の治療と将来展望。日本ファージセラピー研究会第 3 回研究集会、2023 年 9 月、下野

19) 星野仁彦、吉田光範、深野華子、鈴木敏彦　抗酸菌が保有する唯一の外毒素 mycolactone と IL-18。第 34 回日本生体防御学会学術総会、2023 年 9 月、京都

20) 村上拓生、中村晃一郎、常深祐一郎、青笹尚彦、深野華子、宮本友司、石井則久　レボフロキサシンからシタフロキサシンへの変更が奏功した *Mycobacterium chelonae* 感染症の 1 例。第 87 回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2023 年 11 月、東京

21) 鳥越祥太、山本健太郎、辻村祐佑、阿戸学　抗酸菌バイオフィルムが発揮する菌体保護機能の解析。日本細菌学会関東支部インターラボセミナー、2023 年 12 月、西東京

22) Ishizuka S, Miyamoto Y, Kawakita T, Maeda Y, Goto M, Ato M, Nagae M, Yamasaki S. *Mycobacterium leprae* deactivates a potent PAMP to achieve immune evasion. 第 52 回日本免疫学会総会・学術集会、2024 年 1 月、千葉

23) Sakai Y, Fujiwara N, Yoshiyama T, HoshinoY, Yamasaki S. A novel mycobacterial lipid-specific T cell subset commonly present in humans. 第 52 回日本免疫学会総会・学術集会、2024 年 1 月、千葉

24) 春日郁郎、Yalan Gan、栗栖太、島崎大、長島広相、吉田光範、深野華子、小峰壮史、星野仁彦　病院水供給システムにおける非結核性抗酸菌の網羅的サーベイランス。第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、2024 年 2 月、横浜

25) 林里佳、山本理恵、鈴木晃代、田島靖久、深野華子、星野仁彦　迅速発育抗酸菌菌血症3症例の発生に対して実施した環境調査と対策。第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、2024 年 2 月、横浜

26) Gan Y, Kurisu F, Hoshino Y, Kasuga I. Regrowth of *Mycobacterium abscessus* in Hospital Plumbing System and Point of Use. 第 58 回日本水環境学会年会、2024 年 3 月、福岡

27) 阿戸学　非結核性抗酸菌症。第 113 回日本病理学会総会、2024 年 3 月、名古屋

２７．総務部総務課図書室

図書室長（総務課長併任）谷口　哲也
*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5年度収集件数(令和 3 年度発表分):962 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5年度の資料受入状況及び文献相互貸借状況は、以下のとおりである。

資料受入状況			洋	和	合計
雑誌			96	149	245
	購入		77	4	81
		電子版	76	0	76
	交　換		6	3	9
	寄　贈		13	142	155
単行本			62	107	169
	購　入		10	25	35
		電子版	0	0	0
	寄　贈		52	82	134

文献相互貸借状況			供与	依頼	合計
総数			99	828	927
	三庁舎間		51	342	393
	外部機関総数		48	486	534
		協力機関	21	80	101
		国公立大学/機関	22	279	301
		私立大学/機関	5	127	132

[編集翻訳係]

編集翻訳係では、令和 5 年は本出版（冊子出版、オンライン公開）として *JJID* 第 76 巻 1 から 6 号を刊行、J-STAGE, PubMed に順次公開した。また、受理された論文は、本出版に先がけ Advance Publication として毎月 5 報程度最終原稿のままオンライン公開を行った。

J-STAGE が提供する電子投稿システム（ScholarOne）を利用して、投稿受付および査読・審査のサポートを行った。令和 5 年の論文投稿状況は、海外からの投稿が 84%を占め、40 ヶ国に及んだ。

令和 5 年の *JJID* 第 76 巻の発行頁数（掲載論文数）は以下の通りである。

1 号/90 頁（16 編）、2 号/76（12）、3 号/52（9）、4 号/47（9）、5 号/56（9）、6 号/58（9）。

表. 令和 5 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	備考
国内	77 編	35 編	感染研から 13 編
海外	415 編	22 編	40 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 5 年においても概ね 3～6 ヶ月であった。

新型コロナウイルス感染症のパンデミックにより、令和 2 年より関連論文の投稿数が増加したが、パンデミックの収束に伴い、論文の投稿数も以前のレベルに戻った。

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 に未登載となっている論文の登載手続きを令和 2 年度から進めている。約 1,400 編の登載作業を令和 6 年度までに終える予定で、令和 5 年度は 380 編を登載した。投稿規定については令和 3 年に長年の懸案であった改定を、令和 4 年にポリシー追加を行い、令和 5 年は論文形態の内容に追記するなどの更新をした。

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 6 年 1 月末に神谷元（感染症疫学センター予防接種総括研究官）が、令和 6 年 3 月末に黒田誠（病原体ゲノム解析研究センター長）が退官により委員を辞した。令和 5 年 4 月 1 日に水上拓郎（次世代生物学的製剤研究センター長）、令和 6 年 1 月 1 日に五十川正記（ウイルス第二部長）が編集委員として加わった。

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，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）が委員会実務をおこなった．委員会の庶務は調整課で処理され，高校等見学には総務課も対応した．

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）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 5 年度は久しぶりに対面式の一般公開が可能になった．

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および武蔵村山市立小中一貫校村山学園出前授業
2．　高校等からの見学依頼対応
3．　一般公開（村山庁舎）
4．　一般公開（戸山庁舎）
5．　感染研市民公開講座の開催
6．　感染研市民セミナーの開催

業　績

1. 出前授業

①武蔵村山市雷塚小学校からの「ウイルスとは何か　体験・実習他」をテーマとした，出前授業の依頼に基づき，令和 5 年 12 月 19 日に 6 年生 2 クラスを対象に授業を実施した．インフルエンザ・呼吸器ウイルス研究センターの職員が講師となり，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及び事務職員がサポート参加した．

②武蔵村山市立小中一貫校村山学園からの出前授業の依頼に基づき，令和 6 年 1 月 22 日に 6 年生 2 クラスを対象に授業を実施した．安全実験管理部及び細菌第二部の研究者が講師となり，「動物からマダニをとおしてうつる病気や予防について知ろう」というテーマで行った．現地において数名の研究職員及び事務職員がサポート参加した．

2. 高校等からの見学・研修依頼対応

8 月 24 日に戸山庁舎にて，神奈川県立相模原高等学校 1・2 年生の生徒 20 名を受け入れ，感染研の紹介と講義（寺原和孝），BSL4 施設等の紹介（花木賢一）を行うとともに，その後，ラボ見学を行った．9 月 12 日に村山庁舎に千葉工業大学先進工学部より 1 年生の学生 20 名が見学に訪れた．国立感染症研究所や，感染症に関する講話，研究者のキャリア形成に関する講話（水上拓郎，楠　英樹）の後，実験室等を見学した．10 月 19 日に戸山庁舎にて，弘学館高等学校 1 年生の生徒 13 名を受け入れ，感染研の紹介と感染症概論講義（梅山　隆），病原体の種類の講義，医学部用ウイルスの講義（藤本嗣人），医師のキャリアの多様性に関する講話（髙橋健一郎）の後，ラボ見学を行った．10 月 26 日に戸山庁舎にて，愛光中学校 3 年生の生徒 30 名を受け入れ，感染研紹介と研究紹介の講義（長谷川秀樹）の後，ラボ見学を行った．11 月 8 日に戸山庁舎にて，群馬県立前橋高等学校 1 年生の生徒 25 名を受入，キャリアパス解説/生徒発表（飯田　俊，宮本　翔，平田雄一郎），標本検討会/ラボ見学を行った．11 月 10 日に戸山庁舎にて，兵庫県立姫路東高等学校 2 年生の生徒 7 名を受入，国立感染症研究所や感染症に関する講義（梅山　隆），研究者のキャリア形成に関する講話（森山彩野）の後，ラボ見学を行った．3 月 13 日に戸山庁舎にて，東京大学大学院博士課程（農学）の学生 1 人を受入，EOC 体制に関する講義（山本朋範）の後，　EOC の見学を行った．

3.一般公開（村山庁舎）

7 月 29 日（土）13：00～17:00 に村山庁舎一般公開を対面形式で開催した．企画は，(1) 知ってみよう！BSL4，(2) 感染研のお仕事，(3) ワクチンができるまで，(4) キキカンリってなんだ，(5) タンパク質の結晶化，(6) 見てみよう！病気と微生物の世界，(7) 研究者のラボ体験，(8) バイアルびんの巻締め体験，(9) 病原体 BINGO！，(10) 研究者になりきろう！，(11) 遠心分離をやってみよう，(12) 手洗い実習，(13) バイオセーフティラボ体験，(14) サイエンスカフェ（さきっぽをのぞいてわかったこと，超レアな微生物の世界，RS ウイルスはなぜ出来なかったのか，鼻にスプレー？いたくないワクチン接種とは），であった．実行委員長は喜多村晃一．

4.一般公開（戸山庁舎）

10 月 28 日（土）13：00～17:00 に戸山庁舎一般公開を対面形式で開催した．企画は，(1) 病原体ストラックアウト，(2) パネル展示（感染研のお仕事，病原体の種類，動物由来感染症，ハンセン病），(3) 標本展示，(4) バイオセーフティラボ体験，(5) 写真展，(6) 手洗い実習，(7) 秘密基地見学（EOC），(8) アウトブレイク探偵，(9) 知って、肝炎，(10) サイエンスカフェ，(11) 実験体験コーナー（GSC），(12) 電子顕微鏡見学ツアー，であった．実行委員長は Hussein Hassan Aly Ibrahim．

5. 感染研市民公開講座の開催

令和 4 年度に引き続き，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（計約 1,600 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（令和 5 年 8 月 29 日～10 月 24 日）

① RNA ウイルスの変異と新興再興感染症：世界感染拡大のメカニズムと備え（佐藤裕徳）
② 新たな脅威となりうる性感染症：梅毒，エムポックス（旧サル痘），性器クラミジア感染症，淋菌感染症を中心に（山岸拓也）
③ ピロリ菌とその類縁菌：ピロリ菌検査では検出されないピロリ菌類縁菌に関する最新研究（林原絵美子）
④ 知っておきたい真菌が起こす病気（宮﨑義継）
⑤ ポリオウイルス：世界的根絶と基礎研究（有田峰太郎）

市民公開講座 後期（令和 5 年 12 月 26 日～2024 年 2 月 20 日）

① ようこそ抗酸菌の世界へ：目立たないけど，しぶとい奴ら（深野華子）
② シン・感染症発生！巨災対，アクティベーションします．（齋藤智也）
③ これだけは知っておきたい「病原性」：高病原性ウイルスの理（ことわり）（海老原秀喜）
④ C 型肝炎研究のブレイクスルー：こうして肝炎ウイルスの培養は可能になった（脇田隆字）
⑤ 是非注目してもらいたい感染症媒介昆虫などベスト 10：蚊やマダニやその他諸々（葛西真治）

6.感染研市民セミナー

3 月 16 日（土）10:00～11:15 に感染研市民セミナーを開催した。コロナ過にて令和2年度以降長らく開催を見送っていた村山庁舎における当該セミナーであるが、4年ぶりの開催となった．

テーマ（最近のヒト・動物インフルエンザの流行状況／影山努、竹前喜洋）