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。厚生労働省の国立試験研究機関としては本年度までの活動となるが、感染症研究、レファレンス、サーベイランス、国家検定および検査、国際協力、研修、アウトリーチ活動など広範囲の業務を実施した。感染研の機能は多岐にわたるが、その機能を支えているのは職員の基盤的な研究能力である。研究部からは多くの研究業績が出された。各部の報告で確認されたい。

本年度は組織において、安全実験管理部が安全管理研究センターに、品質保証・管理部が品質管理研究センターにそれぞれ改組された。人事面では、部長・センター長等において、以下の異動があった。令和6年4月1日、川﨑信一が総務部長に就任した。

感染研の重要な施設の一つである高度封じ込め施設は村山庁舎において昭和 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2業務を実施した。1. 一類感染症に関する検査法の改良、2. 特定一種病原体感染ヒト化マウスモデルの確立。これらの業務作業は安全かつ適切に行われた。また、村山庁舎では近隣学校施設、自治会等、武蔵村山市、東大和警察署、北多摩西部消防署などとの交流活動を実施した。以上の業務と活動は、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。

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ガーナ National Vaccine Institute およびガーナ野口記念医学研究所の感染症協力体制を目的とした覚書を締結した。また、今年度も WHO を含めた海外機関との会議が多くオンラインで開催された。海外機関からの訪問では、多くの要人との意見交換が感染研の訪問およびオンラインで行われた。海外機関との交流では8月 21 日-23 日には、韓国のウイルス研究機関である Korea Virus Research Institute （KVRI）を訪問し、KVRI-NIID Joint Symposium に参加した。9月 12 日-13 日に感染研と台湾 CDC による第 21 回日本-台湾感染症シンポジウムがハイブリッドで国際医療センターにおいて開催した。また、12 月 10 日-12 日には、感染研、中国 CDC 及び韓国 KDCA とのシンポジウムと第 18 回日中韓感染症フォーラムをハイブリッドにて東京で開催した。

さらに感染研は WHO インフルエンザ協力センターとして世界のインフルエンザ対策において大きな役割を果たしている。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ている。品質管理研究センター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 名を派遣中である。さらに、JICA への協力に関して、ブラジルにおいて「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」が始まり、ブラジル国別研修「病原体ゲノムモニタリング研修」に協力するとともに、調査団員をブラジルに派遣した。その他の JICA 集団研修への協力として、課題別研修「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」、コンゴ民主共和国国別研修「感染症研究能力強化／実験施設・機材管理強化」、インドネシア国別研修「感染症サーベイランス能力強化トレーニング」、ザンビア・フィリピン・ガーナ本邦研修、ザンビア国別研修「公衆衛生上重要な感染症検体の安全な取扱・診断」を行った。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、ガーナ、エチオピア、タイ、ザンビア、ナイジェリアおよび前述のブラジルへ職員を派遣した。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。

感染研はアウトリーチ活動を含め情報公開に努めている。12 月 13 日に、武蔵村山市立雷塚小学校で「ウイルスとは何か 体験・実習他」をテーマに出前授業を実施した。また、令和 7 年 1 月 13 日に武蔵村山市立第三小学校において「ウイルスって何？」、2 月 10 日には武蔵村山市小中一貫校村山学園において「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」をそれぞれテーマに出前授業を実施した。高校等からの見学および研修対応では、4 件の高校、2 件の中学校、1 件の小学校の見学に対応した。また、例年実施している一般公開は、7 月 27 日に村山庁舎で、10 月 5 日には戸山庁舎で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、国立感染症研究所感染症公開講座を「知らなかった，感染症のへぇー，そうだったんだ！」というテーマのもと、感染症を分かりやすく国民に伝えるべく開催した。さらに 2022 年度から 2024 年度の感染研市民公開講座動画を感染研 YouTube チャネルで一般に公開した。また、国立予防衛生研究所時代より数えて創立 77 年の記念誌「船出」を出版した。今後もアウトリーチ活動を推進する。

最後に、昨年度の年報にも記載したが、次の感染症危機に備えるための対応のため、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、特殊法人として国立健康危機管理研究機構が令和 7

年 4 月に設立される。感染研は昭和 22 年に当時の厚生省付属試験研究機関として設立された国立予防衛生研究所（予研）をその前身としている。平成 9 年に国立感染症研究所と改名したが、予研および感染研は前段までに述べた機能を長く担ってきた。感染研はその役割を終えるのではなく、感染症対策における予研設立以来の様々な経験と反省に加え、新型コロナウイルス感染症流行対応を経て、わが国の感染症危機管理体制をより強化するために新たな機構のもとで再スタートするのである。これまで感染研は比較的小規模な組織として多くの役割を担ってきたが、機動的な運営がそのメリットでもあった。新機構となっても感染症サーベイランス体制、研究活動などの平時対応、ワクチンを含めた生物学的製剤の品質管理機能、アウトブレイクやパンデミックなど感染症危機時における迅速な対応は引き続き重要となる。また、これまでは国立試験研究機関として民間企業や組織との連携には慎重にならざるを得ない側面があったが、新機構では特に研究開発において民間との連携を積極的に進めることが必要である。また、世界トップレベルのサイエンスセンターとしての研究成果が求められる。いずれにせよ、感染研はこれまでも時代のニーズに応じてその機能を進化させてきた。新機構においても感染研はわが国の感染症危機対応の科学的中核組織として発展が期待されている。新たな組織においても職員の皆さんの活躍を祈念している。

1．ウイルス第一部

部長　　海老原　秀喜

概　要

ウイルス第一部では、特定一種病原体を含む出血熱ウイルス、ポックスウイルス、SFTS ウイルス、節足動物媒介性ウイルス（アルボウイルス）、狂犬病ウイルス、ブニヤウイルス、JC ウイルスを含む神経系ウイルス、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、検査業務および痘そう、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（別名：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、オロプーシェ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、日本脳炎ワクチンおよびダニ媒介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およ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。また、ラブドウイルス、ブニヤウイルス、トゴトウイルス、ポックス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および病原の検索、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、血清およ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および血清疫学的研究、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およ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。

今年度は痘そうワクチン、日本脳炎ワクチン、水痘ワクチン、帯状疱疹ワクチン、ダニ媒介脳炎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。これまでの研究でマウスモデルで治療効果が認められる抗 Gn 中和単クローン抗体があるが、その中和活性や治療効果を高めるため、抗 Gc 中和抗体と連結させた二重特異性抗体（DVD-Ig）を作出した。中和活性の増強を確認した。［下島昌幸、中野拓宜、河原円香、大石康平、吉河智城、黒須剛、海老原秀喜］

(2)重症熱性血小板減少症候群(SFTS）の迅速診断法に関する研究

現在、重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の診断は、特異性、感度に優れた RT-PCR によるウイルス遺伝子検出で主に行われているが、検査設備の整った研究所まで検体を送らなければ実施できず、結果が出るまでに時間がかかっている。これまで、われわれは SFTSV に対するモノクローナル抗体の作製と、これを用いたイムノクロマト法試薬の試作を行ってきた。R6 年度は本法の検出試薬等の改良と SFTSV の各種分離株を用いて感度・特異性を検証した。従来、目視によるイムノクロマト法の判定を行ってきたが、イムノクロマトリーダー機器を導入し、判定誤差が少なく精度の高い診断法を開発し、その検証を行った。市販のヒトプール血清に各種遺伝子型の SFTSV をスパイクしたサンプルから、ウイルス抗原を感度良く検出することを明らかにした。また、近縁なウイルスをスパイクしたサンプルからは抗原が検出されなかった。引き続き、臨床検体を用いたイムノクロマト法の検証を行う必要がある。［福士秀悦、木下一美、山田壮一、Phu Hoang Anh Nguyen、原田志津子、下島昌幸、海老原秀喜（関東化学株式会社との共同研究）］

(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を決定した。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することで、L タンパク質の安定した発現量を試みた。その結果、活性部位周辺に変異を導入することで L の発現量を増加させ、且つこの変異体 L を用いることでミニゲノムアッセイにてウイルスポリメラーゼ活性を確認することができた。現在、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る。［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。そのうち 8 つは 2 Log_{10} copies/mL 以上のウイルス力価抑制効果を示した。特に NF-kB 経路にかかわる薬剤が多かった。［北浦 慧、伊藤（高山）睦代、仲山紀子、佐藤正明、海老原秀喜］

(5)ヒト化マウスにおける SFTS ウイルスの病原性解析

重度免疫不全マウスにヒト造血幹細胞を移植することで、マウス体内の免疫細胞をヒト由来の細胞に置換したヒト化 NOG-W41 マウスにおいて、ヒト細胞を移植していないマウスは 100%生存したのに対し、移植マウスの生存率は 20～80%であったことから、ヒト細胞が SFTS ウイルスによる致死的病態形成に関与している可能性が示された。SFTS ウイルス感染ヒト化 NOG-W41 マウスの組織解析において、脾臓の形質芽球様細胞がウイルス抗原陽性を示し、ヒトの致死例で確認されている形質芽球への感染を再現した。また、NOG-W41 マウスよりもヒト細胞の生着率が高い NOG-EXL マウスでは、脾臓のみならずリンパ節や骨髄においても形質芽球様細胞の感染が確認された。一方で、ヒト患者で認められる血球貪食や壊死性リンパ節炎などの病態はいずれのマウスでも再現されなかったことから、今後はヒトサイトカイン発現マウスを用いることで、よりヒトの病態を反映したマウスモデルの構築を進める予定である。［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（実中研）］

(6)重症熱性血小板減少症候群ウイルスとハートランドウイルスの非構造蛋白質 NSs と関連する宿主因子の探索

バンダウイルスには重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSV）やハートランドウイルス（HRTV）が含まれる。本研究では NSs の機能を明らかとすることを目的に SFTSV、HRTV、NSs ノックアウト SFTSV（rSFTSV-NSsKO）および NSs ノックアウト HRTV（rHRTV-NSsKO）感染 AG129 マウスの脾細胞における宿主メッセンジャーRNA（mRNA）トランスクリプトーム解析をおこなった。SFTSV 感染群では免疫関連因子の上昇が見られ、これらは rSFTSV-NSsKO 感染群では上昇は確認されなかった。HRTV 感染群, rHRTV-NSsKO 感染群については、rHRTV 感染群で免疫関連因子の発現上昇が見られ、rHRTV-NSsKO 感染群では Gsn, Tnxb, Fmo2, Abi3bp, Slc7a2, Col8a2 といった遺伝子の発現量の増加が認められた。今回検出された宿主遺伝子について今後 NSs との関係性について解析していく必要がある。［林昌宏、中山絵里、西山祥子、勝田奈穂子、柴崎謙一、田島茂、海老原秀喜；谷口怜（東京大学）］

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、デングウイルス感染動物モデル系を用いた解析を行った。感染マウス腸管を対象に新手法 Fixed RNA Profiling assay によるシングルセル解析を行い、サイトカイン・ケモカインーレセプター発現を解析した。その結果、感染によりマクロファージ系細胞が M1 様、M2 様細胞へ分化し重要なサイトカインを産生していた。M2 マクロファージのタイプはいくつかに分かれ、多くは抑制性に働く。しかし検出された M2 様マクロファージは IL-1β 産生性で炎症亢進に働いていた。また IL-1β は、通常末梢血中には存在し

ない未熟な好中球からも大量に産生されていた。本モデルでは好中球はサイトカイン産生と MMP8 などを産生して血漿漏出などのエフェクター現象に働く重要な細胞であることが明らかになった。サイトカインレベルの現象をエフェクターレベル現象へとつないでいる IL-6 は一部の上皮細胞、血管内皮細胞などの間質細胞から主に産生されており、これらの細胞には IL-1 レセプターの発現が顕著であったことからも、IL-1β が病態進行をトリガーする上で重要であると考えられた。［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.エボラ出血熱等の一類感染症に関する研究

(1) 治療薬評価のための霊長類モデルの構築

エボラ出血熱等に対し日本国内で承認された治療薬は無い。候補治療薬の前臨床試験のデータを国内で得られるよう、霊長類のマーモセットを用いたエボラ出血熱等のモデル構築を行った。文献情報をもとにエボラウイルスおよびマールブルグウイルスをマーモセットに接種し、発症時期や治療可能期間に関するデータを得た。［下島昌幸、河原円香、大石康平、吉河智城、黒須剛、海老原秀喜］

4.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) MPOX ヒト化マウスモデルの開発

これまでに、ヒト造血幹細胞を移植することで体内にヒト免疫システムを再構築したマウスが MPOX ウイルスの動物モデルとなり得る可能性を示した。しかし、造血幹細胞移植マウスではヒト細胞の分化・生着に約 12 週間を要するため、より早期にヒト免疫細胞が生着するヒト末梢血単核球（PBMC）移植マウスが MPOX ウイルス感染モデルとして有用であるかどうかを評価した。実験の結果、ヒト PBMC を移植したマウスは ZR599 株および SPL2A7 株いずれにおいても非移植マウスと比較して早期に死亡し、ヒト免疫細胞が感染後の病態形成や進行に寄与している可能性が示唆された。また、感染病理部との共同研究により、MPOX ウイルス感染マウスの組織検体を用いた電子顕微鏡観察で、ウイルスの成熟過程における形態変化を確認できることが明らかとなった。ZR599 株と SPL2A7 株の比較では、ZR599 株は SPL2A7 株より早期に死亡し、これはヒトで報告されているウイルス株間の病原性差と一致した。さらに、ZR599 感染かつ PBMC 移植マウスでは組織中のウイルス力価が高い傾向があり、免疫組織染色におけるウイルス抗原の広範な分布とも一致した。以上の結果から、本モデルはヒトにおける MPOX の病原性評価や病態解析に適した動物モデルとなり得ることが示された。［中山絵里、柴崎謙一、吉河智城、下島昌幸、海老原秀喜；平田雄一郎、大園誠也、片岡紀代、佐藤由子、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（実中研）］

(2) Tiling PCR 法を用いたエムポックスウイルス全ゲノム配列決定法の確立

エムポックス（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 7 月に世界保健機関（WHO）が PHEIC（国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態）を宣言し、世界的流行となったが、2023 年 5 月にはこの PHEIC は解除された。しかし、2024 年 8 月には WHO が再び PHEIC を宣言した。今回の再宣言は、重症化リスクが高いとされるクレード I の感染がコンゴ民主共和国を中心に拡大していることが主な要因である。このような状況から、ウイルスの伝播動態や進化、薬剤耐性の動向を把握するために、ゲノムサーベイランスの重要性が高まっている。

本研究では、臨床検体から直接ウイルス全ゲノム配列を決定する手法の確立を目指した。ウイルス分離株を対象とした全ゲノム配列決定法は既に確立されているものの、臨床検体から直接配列を決定する方法への需要も高い。SARS-CoV-2 の配列決定にも用いられた Tiling PCR によるウイルスゲノム由来産物の濃縮法が一般的に利用されているが、従来のこの方法では、ウイルスゲノムのコピー数が少ない（Ct 値が 30 程度）検体では、配列を決定できるゲノム領域の割合が急激に

減少するという課題があった。

そこで、本研究ではこの課題を改善するため、プライマー設計や PCR 条件などを詳細に検討した。その結果、Ct 値が 37 程度の模擬検体であっても、全ゲノムの 70%以上の領域の配列を決定することが可能となった。これにより、低濃度のウイルスゲノムしか含まれない検体でも、より多くのゲノム情報を取得できるようになった。

今後は、本手法を用いてエムポックスのサーベイランスへの実用を検討していく。また、この技術を他の病原体のゲノム解析にも応用することで、新興・再興感染症に対するゲノムサーベイランス体制の構築に貢献する。［吉河智城、河原円香、黒須剛、大石康平、下島昌幸、海老原秀喜］

(3) マルチプレックス PCR 検査を活用したエムポックスウイルス検出系の確立

新興感染症およびバイオテロ対策に資する迅速診断技術の確立のため、エムポックスウイルスのクレード判別および類似疾患との鑑別を同時に実施可能なマルチプレックスリアルタイム PCR 法を開発した。従来は VZV との鑑別およびクレード（1a、1b、2）の判別を別々に行っていたが、本研究では 5 色検出可能な QuantStudio 5 を用い、1 チューブで 4 種の標的遺伝子を同時検出可能な PCR 系を構築した。条件の最適化の結果、高い検出性能、安定した Ct 値と低い標準偏差を得た。本法は検査時間を約 1.5 時間に短縮可能で、迅速かつ高精度な診断を実現する。今後の病原体出現時における初動対応の迅速化に寄与する技術基盤となることが期待される。［成瀬美衣、疋田弘之、吉河智城、伊藤（高山）睦代、海老原秀喜］

(4) オールインワン蛍光顕微鏡による画像解析を活用した血清学的解析のハイスループット化の検討

エムポックスウイルス（MPXV）に対する迅速かつ高精度な血清学的解析法の確立を目的に、蛍光タンパク質を発現する組換え MPXV とオールインワン蛍光顕微鏡を用いた中和抗体測定法を開発した。本方法を用いて、痘そうワクチン株（LC16m8 株）接種サルと MPXV 感染サルの血清の MPXV および LC16m8 株に対する中和抗体力価を比較した。LC16m8 感染血清は MPXV に対する中和活性が低い一方、MPXV 感染血清は両ウイルスに交差中和活性を強く示すことが明らかとなった。LC16m8 株は MPXV に対する防御効果を持つことが実証されているが、MPXV に対する中和抗体誘導が弱い可能性が示唆された。これらの結果から、ワクチン接種歴と自然感染歴の血清学的識別は可能と考えられ、交差免疫の特性を踏まえた新興感染症対策への応用が期待される。［伊藤（高山）睦代、吉河智城、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 型間キメラウイルスの作製と性状解析

近年、日本脳炎ウイルス遺伝子型 IV 型による流行がオーストラリアで発生したが、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。我々はリバースジェネティクス法により、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の作製を試みた。5’非翻訳領域から構造蛋白質 E までを最近の IV 型株である sw-22 株および最も古い IV 型株である VN113 株に置換したキメラウイルスを作製した。Vero 細胞における増殖性は、元株および 2 つのキメラ株で顕著な差異は認められなかった。一方、マウスにおける神経浸潤毒性解析では、sw-22 キメラウイルスで弱い傾向が観察された。Sw-22 は近年のオーストラリア株であることから、IV 型に対する弱毒生ワクチン開発にこのキメラウイルスが有用であることが示唆された。［田島茂、茶山弘美、西山祥子、林昌宏、海老原秀喜］

(2) 日本脳炎ワクチンのウスツウイルス感染症に対する効果の検証

ウスツウイルス（USUV）は、フラビウイルス科フラビウ

イルス属のウイルスで、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。そのため、日本における USUV 感染症のリスクを把握し、流行の制御に努める必要がある。日本脳炎ウイルス（JEV）はフラビウイルス科オルソフラビウイルス属のウイルスであり、ヒトに脳炎を引き起こす。本感染症の予防のため、日本では全国的に小児に対して日本脳炎ワクチンの定期接種が行われている。JEV とUSUV は同じ日本脳炎血清型群に属するウイルスであるため、日本脳炎ワクチンによって誘導される中和抗体が USUV に対して交差防御能を示す可能性がある。そのため、本研究では日本脳炎ワクチンの USUV 感染症に対する効果を検証することで、日本国内での USUV 感染症流行のリスクを評価することとした。I 型インターフェロン受容体が欠損しているマウスに日本脳炎ワクチンを 2 回接種した。2 回目のワクチン接種後、1 週間目にヨーロッパ 2 型の USUV である Ko208／18 株を 100LD50 接種した。その結果、全てのマウスが死亡した。以上のことより、日本脳炎ワクチンの USUV 感染症に対する交差防御能は認められなかった。現在、日本脳炎ワクチンに対する USUV の株間での交差防御反応の違いを評価するため、アフリカ 2 型の USUV である SAAR-1776 株についても検討を行う予定である。また、不活化 USUV によって誘導される中和抗体が日本脳炎ウイルスに対して交差防御能を持つか評価する予定である。［西山祥子、田島茂、茶山弘美、海老原秀喜、林昌宏］

2.クンジンウイルスに関する研究

(1)リバースジェネティクスによる弱毒化クンジンウイルス作製の試み

これまでに我々は、ウエストナイルウイルス lineage1b に属するクンジンウイルスの OR393 ラージプラーク亜株（LP 亜株）についてリバースジェネティクスを確立し、性状解析を進めてきた。本年度は、本株を用いてウエストナイルウイルスに対する弱毒化生ワクチンを開発することを目標とし、本株にリバースジェネティクス法により人為的に弱毒化点変異を導入し、変異株の性状解析を行った。ウエストナイルウイルスに近縁な日本脳炎ウイルスの弱毒化に寄与していると考えられている E 蛋白質上の 3 か所のアミノ酸残基、非構造蛋白質 NS1 にある 3 か所の糖鎖付加部位、および以前に我々が強毒化に関わることを示した E 蛋白質上の糖鎖付加部位に変異を導入し、*in vitro* での増殖能およびマウスにおける病原性を調べた。Vero 細胞における増殖性は変異株間で顕著な差異は見られなかった。一方、マウスにおける中枢神経毒性解析では、7 か所すべての変異を導入した変異株は、他の変異株に比べ有意に毒性が低下していた。また、神経浸潤毒性も低かった。今後この変異株を中心に更なる詳細な解析を進める。［田島茂、茶山弘美、西山祥子、海老原秀喜、林昌宏］

3.ウエストナイルウイルスに関する研究

(1)ウイルス動態解析等のためのレポーターウエストナイルウイルスの作製

ウエストナイルウイルス感染症は、主に発熱等の熱性症状や、脳炎等の中枢神経症状などを呈する急性疾患であるが、一部の患者では持続感染し、慢性腎臓病を引き起こす可能性が指摘されている。一方、ウエストナイルウイルスをハムスターに感染させると腎臓に持続感染することが報告されており、ハムスターがヒトにおけるウエストナイルウイルス持続感染のモデル動物になると期待される。そこで本研究では、ハムスター等の実験感染動物個体内でのウエストナイルウイルス動態を詳細に解析することを目的とし、本年度はウイルスゲノム内にレポーター遺伝子を組み込んだレポーターウエストナイルウイルスの作製を試みた。ウエスト

ナイルウイルス NY99 株の C（コア）蛋白質遺伝子内にレポーター遺伝子 mGreenLantern を挿入した完全長レポーターウエストナイルウイルス cDNA を合成し、これを鋳型に完全長ゲノム RNA を合成後、Vero 細胞に導入した。導入後 5 日後に蛍光顕微鏡で細胞を観察したところ、レポーター蛋白質の発現が確認された。今後はレポーターウイルスの複製・増殖能を確認するとともに、他の種類のレポーター遺伝子を導入したレポーターウイルスの産生も試み、どのようなレポーター遺伝子がウイルス動態を解析するのに最も適当かを検討する。［田島茂、谷口怜、茶山弘美、西山祥子、林昌宏、海老原秀喜］

4.デングウイルスに関する研究

(1)デングウイルスの血清型 1-4 型の型別診断が可能なマルチプレックス系の確立

デングウイルスはデング熱・デング出血熱の原因ウイルスであり、1-4 型の血清型が存在している。本感染症は熱帯、亜熱帯地域を中心に流行しており、同地域にはチクングニア熱、ジカ熱、近年ではオロプーシェ熱も認められる。そのため、年々、鑑別診断すべきアルボウイルス感染症が増加しており、検査の煩雑化が問題となっている。そこで、本研究ではデングウイルス 1-4 型と陽性コントロールでのみ増幅される Contamplicon を含めた 5 色のマルチプレックス qPCR 系を確立することとした。その結果、人工合成したデングウイルスの遺伝子をマルチプレックス qRT-PCR で解析したところ、1 コピーまでウイルス遺伝子を検出することができた。さらに本マルチプレックス qPCR 系を用いて、実際のデングウイルス陽性患者の血清を用いて解析したところ、既存の qRT-PCR 系と同等かそれ以上の検出感度を示した。今後は患者検体数を増やし、本マルチプレックス系の診断性能をさらに検討し、実用化へと進めていきたい。また、他のアルボウイルス感染症に対しても同様な系の確立に努めたい。［西山祥子、田島茂、茶山弘美、海老原秀喜、林昌宏］

(2)デングウイルスの宿主特異的な 1 型インターフェロンシグナル伝達抑制機序の解明

デング熱・デング出血熱の原因ウイルスであるデングウイルス（DENV）は熱帯、亜熱帯地域を中心に流行する蚊媒介性のアルボウイルスで、1-4 型の血清型が存在している。本ウイルスはヒトに感染し、病原性を示す一方、マウスへの感染性は低い。これは DENV がヒトのインターフェロン（IFN）応答を抑制するが、マウスのものは抑制しないためと考えられる。しかし、そのメカニズムには不明な点が多い。そのため、本研究では IFN アンタゴニストとして知られている DENV NS5 に着目し、ヒト、およびマウス由来マクロファージを用いて、NS5 に結合する宿主細胞因子とその機能を解析することとした。ヒトのマクロファージ由来培養細胞 THP-1 細胞、マウスのマクロファージ由来培養細胞 RAW 細胞を用いて、DENV の増殖性を解析した。その結果、THP-1 細胞では感染性ウイルスの増加が認められた一方、RAW 細胞では感染性ウイルスは認められなかった。THP-1 細胞での増殖性が高かった DENV1、DENV2 を用いて NS5 に結合する宿主細胞因子を免疫沈降および、質量分析法により解析した。その結果、NS5 にヒト特異的に結合する宿主因子 21 種類、マウス特異的に結合する宿主因子 11 種類を同定した。現在、各宿主因子のデングウイルス感染における役割について解析を行う予定である。［西山祥子、田島茂、茶山弘美、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

狂犬病は致死率がほぼ 100%の人獣共通感染症であり、世界では年間約 59,000 人が亡くなっている。日本では 1957 年以降国内発生はないが、渡航用ワクチンとして重要である。狂犬病ワクチンの力価試験を動物実験から *in vitro* の抗原 ELISA 法に変更することを目的として、欧州医薬品品質部門（EDQM）との国際共同研究 BSP148 に参加している。本年度は、国内の人用ワクチンサンプルを輸入し、前希釈決定の試験を実施した。実験では、ワクチンサンプルを 50 倍、100 倍、

150 倍に希釈し、100 倍希釈が最適であることがわかった。電動ピペットの設定などプロトコルの一部改変を行った。[伊藤（高山）睦代、河原円香、佐藤正明、仲山紀子、海老原秀喜]

(2) 無細胞合成技術とマイクロ流路技術によるウイルス様粒子作製法の開発

ワクチンの新規モダリティとして、無細胞タンパク質合成系（無細胞系）とマイクロ流路技術を用いたウイルス様粒子（VLP）の評価を行った。評価モデルとして、中和アッセイや動物モデルが確立している狂犬病ウイルスを用いた。主要抗原である G タンパク質は糖鎖付加部位を 1〜3 か所持ち、3 量体を形成している。無細胞系では糖鎖は付加されないが、S-S 結合を促進する酵素の添加により、3 量体を形成できることが分かった。一方、マウスの評価では、中和抗体の上昇および発症防御効果がないことが明らかとなった。今後 G タンパク質の抗原性の上昇および VLP の脂質構成の改善を行う予定である。[伊藤（高山）睦代、仲山紀子、成瀬美衣、海老原秀喜；車兪澈（海洋研究開発機構）；真栄城正寿（北海道大学）]

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 年度から本年度までに合計 3353 件の当検査を実施した。本年度においては新規の疑い患者 152 名のうち 35 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 146 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、細胞性免疫の低下を背景として発症する。日本国内において PML の素因となる基礎疾患は 70 種類以上が確認されており、治療薬による医原性 PML を含めると膨大なパターンが存在する。したがって、PML のリスク評価や診断のためには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、8 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、自己免疫疾患ならびに血液疾患に対する新しい種類の治療薬との関連が示唆された PML 症例を中心として、治療歴、各種検査所見、画像診断マーカー、および予後等を解析した。[中道一生]

3.昆虫媒介性の脳炎ウイルスに関する研究

(1) チャンディプラウイルスの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、インドにおいて小児に致死的脳炎を起こす。2024 年には 245 件の症例が報告され、82 人が死亡した。CHPV は成熟マウスには病原性を示さない。しかし、ハムスターは CHPV 感染により、散発的に死亡することが分かった。そこで、脳乳剤を用いた継代馴化を試みたところ、5 代継代ウイルスを接種したハムスターでは約 50%の致死率となった。そこで、継代株のゲノムをシークエンスしたところ、L タンパク質の 1 ヶ所のアミノ酸変異が確認された。[伊藤（高山）睦代、北浦慧、仲山紀子、海老原秀喜]

(2) 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、蚊によって感染が伝播する。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 bLf に着目した。前年度では、HSPG は

LACV の接着因子であること、また bLf の *in vitro* での抗 LACV 効果を見出した。本年度ではヘパリンと bLf の関係を検討した。bLf 存在下でヘパリンを LACV に感作させ Vero 細胞に接種したところ、ヘパリン濃度 31.2～125μg/mL で相対感染価の上昇が観察された。これは bLf とヘパリンが競合結合することに起因し、この結果から bLf は HSPG に結合することで抗ウイルス効果を発揮することが示された。［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

本研究では、ヒト iPS 細胞由来感覚神経細胞の軸索伸長培養系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ならびに細胞体の集合部分を持つ運動神経オルガノイドを形成し、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ことを目的としている。R6 年度は、上記培養系において NGF や BDNF などの神経栄養因子の添加なしで、感覚神経オルガノイドの形成と長期培養（2 ヶ月）が可能であること、当該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などを確認し、これらの成果をとりまとめて報告した（Ogawa *et al.*, *Bioengineering*, 2024）。また、2 つに分岐した微小流路を用いることで、細胞体の集合部分から 2 つの軸索束状部分を形成しうることを示し、後根神経節オルガノイド形成の実現可能性を確認した。R7 年度はヘルペスウイルスの感覚神経オルガノイドの軸索末端のみへの限局感染を実施するための実験系を確立するとともに、2 つの軸索束状部分にそれぞれ中枢性・末梢性の極性を発現させた後、根神経節オルガノイドを形成するための微小流路内での軸索ガイダンスキューのパターニング条件について検討を行う。［石橋風見也（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) 日本由来 HCMV 臨床分離株のフルゲノム解析に関する研究

Human cytomegalovirus（HCMV）は、一般に幼少期に不顕性感染し、生涯潜伏/持続感染する。一方で、先天性感染や免疫能低下による肺炎等の重篤な症状を引き起こすことがある。HCMV のゲノムは約 236kb、遺伝子 200 以上をコードしており、そのゲノム間変異はヒトヘルペスウイルスの中で最も大きいことが知られている。近年、ゲノムバンクに登録されている HCMV フルゲノム配列の比較解析が報告され、HCMV は、大きくヨーロッパ型とアフリカ型に分類されることが示された。また、ワクチン標的である、gB の遺伝子型や UL128/UL130/UL131A 遺伝子の中和エピトープの変異が抗 HCMV 免疫効果と関連することが知られている。一方で、アジア地域に由来するフルゲノム配列報告は中国および韓国由来株 1 株ずつのみであり、日本由来株のフルゲノム配列の報告はない。今年度我々は、日本由来株のゲノム性状を明らかにするため、臨床検体より分離した HCMV 株の NGS 解析を行った。国立感染症研究所においてヒト PBMC または尿検体より HEL 細胞を用いて分離された HCMV 株を用いた。HEL または ARPE19 細胞を用いて 3－6 継代した 12 株を NGS サンプルとした。シーケンスは iSeq100（Illumina）を用いた。シーケンス配列データは、CLC Genomics Workbench および Prokka を用い、assemble および annotation を行った。遺伝子およびアミノ酸配列の比較解析は、CLUSTALW および MEGAX を用いて行った。12 株の total read length は 169,236~325,270、average coverage は 100.50~201.39 であった。リピート配列等の解読またはアセンブルが困難な領域を除き、ほぼゲノム全領域のシーケンスデータを得た。地域性が認められる遺伝子領域（UL105 遺伝子）に関して系統樹解析を行ったところ、韓国株または中国株と同じクラスターを形成した。gB/gH 遺伝子型は、5 株が gB-1/gH-1 型、1 株が gB-1/gH-2 型、3 株が gB-3/gH-2 型および 1 株が gB-3 型/gH-1 型であっ

た。また、UL128-UL131A 遺伝子領域のアミノ酸変異として、H82Y、Q171H（UL128）、H9Y、P27S、L69S およびT79Aが検出された。今後、更に株数を加えると共に、完全なフルゲノム配列を解読し、HCMV 日本株のゲノム性状を明らかにしていく予定である。［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。前年度同様、本年度も、日本全国の様々な地域のニホンザルおよびアカゲザルから口腔および膣スワブを採取し、B ウイルス DNA の検出およびウイルス分離を試みた。最終的に、全国 1 府 12 県からの野生および動物公園のニホンザル 218 頭およびアカゲザル 385 頭由来の口腔スワブおよび膣スワブを用いて、DNA 検出およびBウイルス分離を行った。野生ニホンザルの B ウイルス DNA 陽性率は、東北地方 18.2%（n=55）、関西地方 15.3%（n=118）、北陸地方 20%（n=5）および中国・四国地方 15.2%（n=34）であった。動物公園のサルからは検出されなかった。また、野生ニホンザルの一部個体より得た血液を用いた B ウイルス DNA 検出において、検出を試みた 23 頭中 4 頭（17.4%）の血液からBウイルス DNA が検出された。野生アカゲザルのBウイルス DNA 陽性率は、11.4%であった。B ウイルス遺伝子解析では、アカゲザル型に分類されるが、少し異なる配列の B ウイルスがニホンザルとの交雑種を含め検出された。すべてのサンプルにおいて B ウイルスの分離には至らなかった。［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（ACV）、ガンシクロビル（GCV）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 ACV、GCV 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。我々は以前、ヘルペス B ウイルス由来チミジンキナーゼ（HSV-1_BV_TK）を発現する GCV 耐性 HSV-1 の組換え株を作製した。塩基配列解析の結果、ウイルス TK 遺伝子および DNA ポリメラーゼ遺伝子には変異は認められなかった。R6 年度は異種 TK 遺伝子が GCV 耐性に果たす役割を評価するため、HSV-1 TK または VZV TK を発現する GCV 耐性 HSV-1 組換え株を作製した。GCV 耐性 HSV-1_HSV-1_TK は作製に成功し、TK 遺伝子に変異が認められた。一方、HSV-1_VZV_TK の GCV 耐性株は、複数回の試みにもかかわらず作製に失敗しており、VZV TK を発現する HSV-1 で GCV 耐性を獲得することは非常に制約されている可能性がある。この制約は、耐性を付与する変異が致死的であるためと考えられる。さらに、これら GCV 耐性 HSV-1_BV_TK 株の全ゲノム解析により、UL50 遺伝子に変異が存在することが明らかとなった。しかし、これらのUL50変異が抗ウイルス薬耐性に直接

関与しているかどうかはまだ明らかでない。今後は、GCV 耐性 HSV-1_BV_TK 株で同定された特定の UL50 変異を持つ組換え HSV-1 変異株を作製し、これら UL50 変異のみで HSV-1 に薬剤耐性が付与されるかを検証する予定である。[Phu Hoang Anh Nguyen、山田壮一、原田志津子、木下一美、吉河智城、福士秀悦、海老原秀喜;西條政幸(札幌市保健福祉局)]

(3) ヘルペス B ウイルスの糖タンパク質に関する研究

B ウイルスは遺伝学的には単純ヘルペスウイルス 1 型(HSV-1)に非常に類似しているが、ヒトにおける病原性は著しく高く、その分子機構は未解明である。感染初期段階である受容体結合、膜融合、ウイルス侵入はウイルス糖タンパク質(gB、gD、gH/gL)によって制御されるが、B ウイルスは gD を欠いても細胞への感染が可能であり、HSV-1 とは異なる受容体を利用している可能性が示唆されている。本研究では、HSV-1 の主要糖タンパク質を B ウイルス由来のものに置換した組換え HSV-1 を作製し、感染初期段階におけるウイルスの機能的特性を比較・解析することを目的とした。HSV-1 の gD を B ウイルスの gD に置き換えた HSV-1_BVgD および、HSV-1 の gH/gL を B ウイルスの gH/gL に置き換えた HSV-1_BVgH/gL は、野生型 HSV-1 と比較してプラークサイズが小さく、増殖も低下することが明らかとなった。今後は、HSV-1 の gB を B ウイルス由来の gB に置換した HSV-1_BVgB および 4 種類のウイルス糖タンパク質を同時に入れ替えた HSV-1_BVgH/gL/gD/gB を構築することで、各 B ウイルス糖タンパク質が細胞融合に果たす特異的な役割を明らかにすることを予定している。[Phu Hoang Anh Nguyen、山田壮一、原田志津子、木下一美、福士秀悦、海老原秀喜]

(4) 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。前年度までに B ウイルス糖タンパク質 gD に対するモノクローナル抗体を得たが、令和 6 年度は、糖タンパク質 gD さらに、gC および gG に対するモノクローナル抗体産生ハイブリドーマを作製した。今後はこれらのハイブリドーマを大量培養し抗体の精製を行い、診断法の開発を行う予定である。[木下一美、Phu Hoang Anh Nguyen、山田壮一、原田志津子、河原円香、福士秀悦]

(5) 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、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、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、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内炎ウイルス(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 VSVΔG-G 種ウイルスを接種し、BV/VSV シュードタイプを作製した。BV/VSV シュードタイプの細胞への感染には 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。さらに、この BV/VSV シュードタイプの Vero 細胞や IMR-32 細胞へは細胞膜との直接融合

によって感染するのに対し、CHO 細胞に nectin-1 を発現させた細胞へは、エンドサイトーシス経路によって感染することが分かった。これらは既報の HSV の細胞への侵入経路と類似していることが分かった。BV/VSV シュードタイプは、ウイルスの細胞向性や細胞侵入機構の解析、細胞侵入阻害剤のスクリーニングに応用できる可能性が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］

Ⅴ. アルファウイルスに関する研究

1.ベネズエラウマ脳炎ウイルスに関する研究

(1)ベネズエラウマ脳炎ウイルス 69Z1 株のマウス、ハムスターにおける感受性の評価

ベネズエラウマ脳炎ウイルス（VEEV）69Z1 株のハムスター、マウス（BALB/c, C57BL/6J, ICR, ddY）における感受性を評価した。これらの動物へ経皮接種、経鼻接種を行い感受性を評価した。69Z1 株を接種したハムスターは接種経路に関係なく感染 2 日目に顕著な元気喪失が観察され、感染 3 日目に全頭人道的エンドポイントに達するか、もしくは致死的な転機をたどった。マウスでは発症個体はいずれも体重減少が観察され、感染後 1 週間以内に発症個体は全頭人道的エンドポイントに達する、 あるいは死んだ。いずれのマウス系統も感受性を示し、感染 6 日後の個体を中心に神経症状が観察された。今後、本動物モデルを用いて VEEV の病態解析を行なっていく予定である。［林昌宏、中山絵里、西山祥子、勝田奈穂子、柴崎謙一、田島茂、海老原秀喜；谷口怜（東京大学）］

(2)レポーター遺伝子発現ベネズエラウマ脳炎ウイルス 69Z1 株の作製ベネズエラウマ脳炎ウイルス 69Z1 株のマウス、ハムスターにおける感受性の評価

2023 年度に確立した VEEV 遺伝子操作系を用いてレポーター遺伝子を搭載した VEEV 69Z1 株を作製した。緑色蛍光蛋白質（GFP）およびナノルシフェラーゼ（Nluc）遺伝子を 2A 遺伝子と共にカプシド蛋白質遺伝子下流に挿入、ウイルス産生を試みた。その結果ウイルス産生のためのトランスフェクションから 2 日目には明瞭な細胞変性効果（CPE）を確認、回収した培養上清を新規に用意した培養細胞へ接種した結果、接種細胞において明瞭な CPE と CPE を示す細胞を中心に GFP 発現 VEEV を接種した細胞では GFP の発現が確認された。今後 Nluc 搭載 VEEV に関してもその有用性を確認し、上述の確立した動物モデルと合わせて VEEV の感染動態の解明を *in vivo* イメージング等を用いて行なっていく予定である。［林昌宏、中山絵里、西山祥子、勝田奈穂子、柴崎謙一、田島茂、海老原秀喜；谷口怜（東京大学）］

Ⅵ. オルソブニヤウイルスに関する研究

1.オロプーシェウイルスに関する研究

(1) 節足動物媒介性オルソブニヤウイルス核蛋白質における新たな核局在機構の解析

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（OBVs）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る。中でもオロプーシェウイルス（OROV）は現在中南米で爆発的に流行する熱性疾患感染症であるが、病原性発現機構や作用機序に関する研究は十分ではない。一方 OROV が既存の感染機構では報告されていない「核蛋白質（N)が感染細胞の核に集まる」様子を観察した。一方 N と同じ分節でコードされている非構造蛋白質 NSs は細胞質と核の両方に局在し、感染に必須ではないが病原性に関与することが知られている。N, NSs についてそれぞれ単独で蛋白質を発現するプラスミドを作製し Huh-7 に transfection させた結果、どちらもそれぞれ核に局在することが確認された。また両方の蛋白質を cotransfection すると、N は単独で発現する場合よりも NSs と共発現したほうが核に局在する細胞の割合が増加した。このことから、N は NSs の存在下で効率よく核に局在する可能性があることが示唆された。［河原円香、吉河智城、大石康平、黒須剛、下島昌幸、海老原秀喜］

(2) オロプーシェウイルス実験室診断法の整備とオロプーシェウイルス特異的 IgM 抗体捕捉 ELISA 法の確

立

オロプーシェ熱は、オロプーシェウイルス（OROV）が原因で生じる主にヌカカによって媒介される熱性疾患であり、デング熱の鑑別疾患として重要である。近年ブラジルを中心に中南米で再興しており、2024 年にはブラジルにおいて 13,000 人以上の患者が報告された。また 2024 年にイタリア、スペイン、ドイツ、カナダおよび米国等においてオロプーシェ熱の輸入症例が報告され、ブラジルでは死亡例も報告された。欧米におけるオロプーシェ熱の輸入症例発生により、日本においても検査の必要性が急がれたため、遺伝子診断法の整備を実施した。また血清学的診断法については、汎用性のある診断法が存在しなかったため、*in house* の血清学的診断法の確立を実施した。オロプーシェウイルスをマウスに感染させることにより得た抗オロプーシェウイルスマウス血清を用い、抗オロプーシェウイルス IgM 捕捉 ELISA 法を確立した。しかしながら国内には患者血清が存在しないため、ブラジルオズワルド・クルス財団との共同研究により抗オロプーシェウイルス IgM 捕捉 ELISA 法の性能評価をアマゾナス州で発生した患者検体を用いて検討し、成果を得た。またこのとき、オズワルド・クルス財団アマゾニア支所においてオロプーシェウイルスに対する血清学的診断法（FA 法および IgM 捕捉 ELISA 法）のワークショップを開催した。［林昌宏、田島茂、西山祥子、茶山弘美、海老原秀喜；Matilde Contreras、Maria Julia Pessoa Brandao、Ana Beatriz Vieira Muniz、Dejanane Silva、Felipe Naveca（オズワルド・クルス財団）］

VII. 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) ツツガムシから分離された新規リケッチアに関する研究

古くからつつが虫病リケッチアを媒介することが知られていたダニの一種ツツガムシから、初めて紅斑熱群リケッチアの分離に成功した。ドラフトゲノム解析を行ったところ、新種の紅斑熱群リケッチアであることがわかり、*Rickettsia kedanie* と命名した。この新種のリケッチアの発見は、これまでの常識を覆す発見であり、学術的な側面および感染症対策の側面の双方から、インパクトのある発見であった。現在も解析を続けている。［小川基彦、海老原秀喜；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）］

(2) リケッチアに関する野外調査

東北地方における日本紅斑熱の北限を調査する目的で、マダニおよび野鼠の採集を行った。日本紅斑熱陽性の検体はなかった。また、北陸地方における夏季に発生したつつが虫病の感染源調査のためツツガムシおよび野鼠の調査を行った。ツツガムシおよび野鼠からつつが虫病リケッチアが検出された。現在、患者から検出された株との比較を行っている。［小川基彦、橋本ゆき、福田明子、海老原秀喜；今裕希（青森県衛生研究所）；片山丘（神奈川県衛生研究所）；高田伸弘（福井医科大学）］

(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 その1

SFTSV、TBEV、HRTV、Oz ウイルスおよびリケッチアの、フタトゲチマダニの organ culture および 6 種のセルライン（CTVM 6、CTVM 19、CTVM 23、ISE6、DALBE3, AAE2）での増殖について検討した。病原体によって、感染感受性のある細胞が異なることが分かってきた。引き続き検討を続けている。［小川基彦、橋本ゆき、福田明子、海老原秀喜；谷口怜（東京大学）］

(4) マダニとダニ媒介性病原体との相互作用に関する研究 その2

SFTSV および NSs タンパク質欠損ウイルス（SFTSVΔNSs）のフタトゲチマダニの organ culture における増殖を比較した。SFTSVΔNSs は増殖しなかった。マダニ細胞における増殖に、NSs が必須であることが示唆された。NSs のマダニ細胞における役割について明らかにするため、解析を続けている。［小川基彦、橋本ゆき、福田明子、海老原秀喜；谷口怜（東京大学）］

VIII. 新型コロナウイルスに関する研究

1.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）を作製した。エボラウイルス（EBOV）の膜蛋白質 GP のムチン様ドメイン（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。マウスおよびハムスターに rVSV を接種し中和抗体価を測定した。その結果、ハムスターにおいて rVSV-EBOVGP-SARS-RBD を接種した群は SARS-CoV-2 各株の S 蛋白質全体を発現する rVSV を接種した群と比較して SARS-CoV-2 それぞれの対応株に対し高い中和抗体価を示すことが明らかとなった。［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］

IX. 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)ファビピラビルのオズウイルスに対する抗ウイルス効果の評価

オズウイルス（OZV）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 RNA ウイルスで、マダニより分離され、国内に広く分布していることが示唆されている。2023 年に OZV 感染による心筋炎と診断されたヒトの死亡例が初めて報告されたが、ウイルス学的性状は未だ不明である。そこで、OZV の培養細胞における増殖性について調べたところ、ヒト・サルおよびハムスター由来細胞およびヒトマクロファージ株化細胞において感染・増殖可能であることが分かった。また、ファビピラビルが OZV に対して抗ウイルス作用を示すことを *in vitro* およびミニゲノム系を用いて明らかとした。ファビピラビルの治療薬候補としての可能性を示すとともに、ミニゲノム系を用いた治療薬スクリーニングの有用性を示すことが出来た。［伊藤（高山）睦代、仲山紀子、海老原秀喜］

レファレンス業務

I. 行政検査

1.SFTSの行政検査

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

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

2024年度は2ロットの黄熱ワクチンの行政検査を実施し、合格と判定した。［中山絵里、西山祥子、茶山弘美、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、オロプーシェ熱、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、オロプーシェ熱、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、西山祥子、茶山弘美、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

45症例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）1例であった。［小川基彦、橋本ゆき、福田明子、海老原秀喜］

6.クラミジア感染症の行政検査

3症例のオウム病疑いに関する行政検査を実施した。陽性は、肺炎クラミジア1例であった。［小川基彦、

橋本ゆき、福田明子、海老原秀喜]

7.Q熱の行政検査

11症例のQ熱疑いに関する行政検査を実施した。陽性例はなかった。[小川基彦、橋本ゆき、福田明子、海老原秀喜]

II. 病原体および病原体由来RNAの配布

1.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に配付した。[林昌宏、茶山弘美、西山祥子、木下一美]

2.リケッチアおよびクラミジアの検査に関する標準抗原、コントロールDNAおよびマニュアルの分与

地方衛生研究所などに、血清診断用標準抗原、PCR用の陽性コントロールDNAおよびマニュアルなどの分与を行った。 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、および新たに作成したマニュアルを配布することで、地方衛生研究所に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、海老原秀喜]

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(地衛研)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ア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衛研(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)を通して、配布を希望する各ブロックの地衛研に配布した。[田島茂、西山祥子、茶山弘美、中山絵里、木下一美、柴崎謙一、勝田菜穂子、海老原秀喜、林昌宏]

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、オロプーシェ熱、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、西山祥子、茶山弘美、中山絵里、木下一美、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、茶山弘美、木下一美;新井智(感染症疫学センター)]

4.HSV-1、HSV-2、VZVおよびHCMVの薬剤耐性検査

薬剤耐性検査としてHSV-1 4検体、HSV-2 4検体、VZV 3検体およびHCMV 18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.フィロウイルス遺伝子検出法の陽性コントロール配布

動物検疫所よりサル類のフィロウイルス検査に要する陽性コントロールの追加配布の依頼が 1 件あり対応した。[下島昌幸、河原円香、大石康平、吉河智城、黒須剛、海老原秀喜]

6.蚊媒介性ウイルス感染症検査マニュアルの監修

検疫所における実験室診断マニュアル(蚊媒介性ウイルス感染症検査マニュアル(初版), 2025 年 1 月, 検疫所管理室)の作成にあたり、その監修を行った。[林昌宏]

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）と相談対応を、行政検査以外の検査を行い、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

乾燥細胞培養痘そうワクチンの国家検定を実施した。［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

日本脳炎ワクチンの国家検定を実施し、実施したロットすべてを合格と判定した。［田島茂、中山絵里、茶山弘美、西山祥子、柴崎謙一、勝田奈穂子、伊藤睦代、中道一生、林昌宏、海老原秀喜］

3.乾燥細胞培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定

狂犬病ワクチンの検定試験を行った。［伊藤（高山）睦代、佐藤正明、林昌宏、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を実施した。［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国家検定を実施した。［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国家検定

ダニ媒介脳炎ワクチンの国家検定を実施し、実施したロットすべてを合格と判定した。［西山祥子、田島茂、中山絵里、茶山弘美、柴崎謙一、勝田奈穂子、林昌宏、海老原秀喜］

国際協力関係業務

I. GHSAG-LN会議

今年度はGHSAG-LN会議が複数回WEB開催された。今年度の議題は主にエムポックス対策およ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。さらに、カナダ国立微生物学研究所NML（ウィニペグ）で開催されたGHSAG-LNの年次会合に出席し、新興再興感染症対策に関する国際的な枠組みとの連携構築とNMLのBSL-4プログラムと共同研究についての検討を行った。［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、国内流通品によるELISA試験を行った。［伊藤（高山）睦代、河原円香、仲山紀子、海老原秀喜］

III. スーダンエボラウイルス抗体の国際標準品制定への貢献

WHOが行うスーダンエボラ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14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］

IV. Workshop on Serological Diagnostics of Oropouche Virus Infections (The 2nd Workshop supported by the Project FINDINGS, JICA)

ブラジルオズワルド・クルス財団アマゾニア支所（マナウス）においてオロプーシェウイルスに対する血清学的診断法（FA法およびIgM捕捉ELISA法）の研修のため

のワークショップを開催した。ワークショップにはオズワルド・クルス財団各支所から10名の研修参加者があり、オロプーシェ熱に対するFA法およびIgM捕捉ELISA法を用いた実験室診断法の確立とその技術移転を達成した。［林昌宏、西山祥子、茶山弘美、海老原秀喜；板村繁之（国際協力室）］

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 Apr. 27(4):109363.

2) Hasebe S, Maekawa K, Shishido-Hara Y, Nakamichi K, Funata N, Takahashi M. Inflammatory progressive multifocal leukoencephalopathy with human T-cell lymphotropic virus-1 coinfection. BMJ Case Rep, 2024 Apr. 17(4):e257805.

3) Yamada H, Toko M, Nakamori M, Ueno H, Aoki S, Sugimoto T, Yasutomi H, Nakamichi K, Maruyama H. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with systemic lupus erythematosus: longitudinal observation of lymphocytes, JC virus in cerebrospinal fluid, and brain magnetic resonance imaging. J Neurovirol, 2024 Apr. 30(2):197–201.

4) Murae M, Sakai S, Miyata N, Shimizu Y, Okemoto-Nakamura Y, Kishimoto T, Ogawa M, Tani H, Tanaka K, Noguchi K, Fukasawa M. Inhibition Mechanism of SARS-CoV-2 Infection by a Cholesterol Derivative, Nat-20(S)-yne. Biol Pharm Bull, 2024 May 47(5):930–940.

5) 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 Neuroimmunol, 2024 May.

6) Kawamura Y, Uchibori N, Arakawa T, Fujii T, Negishi S, Morikawa S, Fukushima N, Kohno A, Yamada S, Fukui Y, Fukushi S, Ozeki K. Successful treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infection with amenamevir in a patient who received umbilical cord blood transplantation for T-cell prolymphocytic leukemia. EJHaem, 2024 Jun. 5(3):616–619.

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. Efficacy and viral dynamics of tecovirimat in patients with MPOX: A multicenter open-label, double-arm trial in Japan. J Infect Chemother, 2024 Jun. 30(6):488–493.

8) Hidaka K, Mitoma S, Norimine J, Shimojima M, Kuroda Y, Hinoura T. Seroprevalence for severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among the residents of Miyazaki, Japan: An epidemiological study. J Infect Chemother, 2024 Jun. 30(6):481–487.

9) Kinoshita H, Yamada S, Ogawa T, Nguyen PHA, Harada S, Kawahara M, Ishijima K, Maeda K, Ebihara H, Fukushi S. Development of a vesicular stomatitis virus pseudotyped with herpes B virus glycoproteins and its application in a neutralizing antibody detection assay. mBio, 2024 Jun. 15(7):e01092-24.

10) Shimojima M, Sugimoto S, Taniguchi S, Maeki T, Yoshikawa T, Kurosu T, Tajima S, Lim C-K, Ebihara H. N-glycosylation of viral glycoprotein is a novel determinant for the tropism and virulence of highly pathogenic tick-borne bunyaviruses. PLoS Pathog, 2024 Jul. 20(7):e1012348.

11) Harada T, Fujimoto H, Fukushi S, Ishii K, Hanaki K-I. Inactivation of SARS-CoV-2 in Serum Using Physical Methods. Jpn J Infect Dis, 2024 Jul. 77(4):201–204.

12) Tajima S, Ebihara H, Lim C-K. Amino Acids at Positions 156 and 332 in the E Protein of the West Nile Virus Subtype Kunjin Virus Classical Strain OR393 Are Involved in Plaque Size, Growth, and Pathogenicity in Mice. Viruses, 2024 Aug. 16(8):1237.

13) Ogawa T, Yamada S, Fukushi S, Imai Y, Kawada J, Ikeda K, Ohka S, Kaneda S. Formation and Long-Term Culture of hiPSC-Derived Sensory Nerve Organoids Using Microfluidic Devices. Bioengineering, 2024 Aug. 11(8):794.

14) Chiba Y, Kawakita R, Mitamura K, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Suzuki K, Morishita A, Kobara H, Deguchi K, Masaki T. 18F-THK5351 positron emission tomography clearly depicted progressive multifocal leukoencephalopathy after mantle cell lymphoma treatment. Intern Med, 2024 Aug. 63(16):2325–2329.

15) Fujii Y, Masatani T, Nishiyama S, Takahashi T, Okajima M, Izumi F, Sakoda Y, Takada A, Ozawa M, Sugiyama M, Ito N. Molecular characterization of an avian rotavirus a strain detected from a large-billed crow (Corvus macrorhynchos) in Japan. Virology, 2024 Aug. 596:110114.

16) Kamsom C, Edwards SW, Thaosing J, Papalee S, Pientong C, Kurosu T, Phanthanawiboon S. Altered neutrophil responses to dengue virus serotype three: delayed apoptosis is regulated by stabilisation of Mcl-1. Sci Rep, 2024 Aug. 14(1):18414.

17) Ogawa M, Matsutani M, Katayama T, Takada N, Noda S, Takahashi M, Kageyama D, Hanaoka N, Ebihara H. Discovery of a novel spotted fever group Rickettsia, “Candidatus Rickettsia kedanie,” in unfed larval chigger mites, Leptotrombidium scutellare. Microbiol Immunol, 2024 Sep. 68(9):295–304.

18) Yokote H, Mori K, Nakamichi K, Matsuda T, Miura Y. Global hyperperfusion in the brain at onset of the immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with natalizumab-associated PML. Neurology, 2024 Oct. 103(7):e209874.

19) Yamasaki M, Saso W, Yamamoto T, Sato M, Takagi H, Hasegawa T, Kozakura Y, Yokoi H, Ohashi H, Tsuchimoto K, Hashimoto R, Fukushi S, Uda A, Muramatsu M, Takayama K, Maeda K, Takahashi Y, Nagase T, Watashi K. Anti-SARS-CoV-2 gapmer antisense oligonucleotides targeting the main protease region of viral RNA. Antiviral Res, 2024 Oct. 230:105992.

20) Sansilapin C, Tangwangvivat R, Hoffmann CS, Chailek C, Lekcharoen P, Thippamom N, Petcharat S, Taweethavonsawat P, Wacharapluesadee S, Buathong R, Kurosu T, Yoshikawa T, Shimojima M, Iamsirithaworn S, Putcharoen O. Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in Thailand: using a one health approach to respond to novel zoonosis and its implications in clinical practice. One Health Outlook, 2024 Oct. 6(1):18.

21) Iseki C, Nakamichi K, Ishizawa K, Ohta Y, Toubai T. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy caused by epcoritamab. Cureus, 2024 Oct. 16(10):e71655.

22) Imai T, Ishigamori R, Naruse M, Ochiai M, Maru Y, Hippo Y, Totsuka Y. Bridging toxicological properties of environmental chemicals between animals and humans using healthy organoid systems. J Toxicol Sci, 2024 Oct. 49(10):425–434.

23) Wang Q, Tsuboguchi S, Okamoto K, Tada M, Kakita A, Nakamichi K, Oishi M, Kanazawa M, Onodera O. Case report: Progressive multifocal leukoencephalopathy co-occurring with neurosarcoidosis: early brain biopsy and appropriate

therapy for PML resulted in a favorable prognosis. Front Immunol, 2024 Oct. 15:1447992.

24) Kinoshita H, Yamamoto T, Kuroda Y, Inoue Y, Miyazaki K, Ohmagari N, Tokita D, Nguyen PHA, Yamada S, Harada S, Kanno T, Takahashi K, Saito M, Shirato K, Takayama I, Watanabe S, Saito T, Ebihara H, Suzuki T, Maeda K, Fukushi S. Improved efficacy of SARS-CoV-2 isolation from COVID-19 clinical specimens using VeroE6 cells overexpressing TMPRSS2 and human ACE2. Sci Rep, 2024 Oct. 14(1):24858.

25) Yamada S, Harada S, Fujii H, Kinoshita H, Nguyen PHA, Shibamura M, Yoshikawa T, Kawahara M, Ebihara H, Saijo M, Fukushi S. A Mutation in the Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) UL29 Gene is Associated with Anti-Herpesvirus Drugs' Susceptibility. Viruses, 2024 Nov. 16(12):1813.

26) Kobayashi J, Kanou K, Okura H, Akter TM, Fukushi S, Matsuyama S. Biochemical analysis of packing and assembling heptad repeat motifs in the coronavirus spike protein trimer. mBio, 2024 Nov. 15(11):e0120324.

27) Takahashi K, Nakamichi K, Sato Y, Katano H, Hasegawa H, Saijo M, Suzuki T. Performance of Ultrasensitive Polymerase Chain Reaction Testing for JC Polyomavirus in Cerebrospinal Fluid Compared with Pathological Diagnosis of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Viruses, 2024 Dec. 16(12):1950.

28) Yamamoto C, Maruyama A, Munakata J, Matsuyama T, Furukawa K, Hamashima R, Ogawa M, Hashimoto Y, Fukuda A, Inaba T, Nukui Y. Scrub Typhus and Influenza A Co-Infection: A Case Report. Pathogens, 2025 Jan. 14(1):64.

29) Waraya Y, Habuka M, Sakurazawa C, Sakamaki Y, Ogawa A, Shimbo J, Nakamichi K, Yamamoto S, Narita I. A case of a cerebellar form of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient undergoing peritoneal dialysis. CEN Case Rep, 2025 Feb. 14(1):6–10.

30) Al Kadi M, Yamashita M, Shimojima M, Yoshikawa T, Ebihara H, Okuzaki D, Kurosu T. Cytokine storm and vascular leakage in severe dengue: insights from single-cell RNA profiling. Life Sci Alliance, 2025 Mar. 8(6):e202403008.

2.和文発表

1) 林昌宏. 蚊によるウイルス感染症 海外で注目される疾患 黄熱,ジカウイルス病,ウエストナイル熱,チクングニア熱,ベネズエラウマ脳炎,西部ウマ脳炎,リフトバレー熱を中心に. 臨床と微生物, 2024 年 7 月 51(4):319-327.

2) 西山祥子, 林昌宏, 田島茂, 中山絵里, 海老原秀喜. デング熱の実験室診断. 病原微生物検出情報 IASR, 2024 年 8 月 45(8):145-146.

3) 中山絵里, 田島茂, 西山祥子, 林昌宏, 海老原秀喜. 海外におけるデング熱の流行状況. 病原微生物検出情報 IASR, 2024 年 8 月 45(8):136-137.

4) 田島茂, 中山絵里, 西山祥子, 林昌宏, 海老原秀喜. デング熱ワクチンの現状について. 病原微生物検出情報 IASR, 2024 年 8 月 45(8):137-138.

5) 黒﨑陽平, 花木賢一, 福士秀悦, 下島昌幸, 河合康洋, 南保明日香, 篠原克明, 七戸新太郎. 病原体取り扱い施設における実践的なバイオリスク管理に関する研究. ウイルス, 2024年12月 74(2):131-139.

6) 安藤久美子, 中道一生, 廣瀬健陽, 種山雄一, 角田治美, 落合秀匡. 血縁者間 HLA 半合致末梢血幹細胞移植から 3 年後に発症した進行性多巣性白質脳症. 臨床血液, 2025 年 2 月 66(1):36-41.

7) 高嶋英樹, 今井三枝子, 叶内至, 阿部公俊, 中道一生, 中尾安秀. 亜急性期脳梗塞と診断されて経過観察中, 理学療法目的の入院時スクリー

ニングで HIV 陽性となり, 発症 2 ヶ月後に進行性多巣性白質脳症の診断に至った一例. 日本エイズ学会誌, 2025 年 2 月 27(1):22-28.

3.書籍

1) Ogawa M, Fukasawa M. Caffeic acid and derivatives as antiviral agents. In: Preedy VR, Patel V, editors. Coffee in Health and Disease Prevention. 2nd ed: Academic Press; 2024.

II. 学会発表

1.国際学会

1) Kohei Oishi, Benjamin tenOever. Archaeal kink-turn binding protein mediates inhibition of Orthomyxovirus splicing biology. Option XII for the control of influenza 2024 congress, Australia, 2024 Sep.
2) Ogawa M, Matsutani M, Katayama T, Takada N, Noda S, Takahashi M, Kageyama D, Hanaoka N, Ebihara H. Some Lessons from Symbiotic Bacteria of Leptotrombidium Mites. The 2024 Autumn conference of the Korean Society for Zoonoses, Danyang, Republic of Korea, 2024 Nov.
3) Lim CK, Diagnosis and characteristics of Japanese encephalitis and other arbovirus infections in Japan. IOC/Fiocruz Study Center Session, Brazil, 2025 Feb.
4) Lim CK, Diagnosis and Characteristics of Japanese Encephalitis in Japan. The Workshop on Serological Diagnostics of Oropouche Virus Infections, Brazil, 2025 Mar.
5) Ebihara H. Ebola virus-mediated inflammatory activation linked to pathogenesis and virulence. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) Viral Diseases Panel Meeting, Japan, 2025 Mar.

2.国内学会

1) 林昌宏. ウイルス感染症(節足動物媒介感染症). FETP 初期導入コース, 東京, 2024 年 4 月
2) 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, 和泉唯信. 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 歳男性の剖検例. 第 65 回日本神経病理学会総会学術研究会, 山口, 2024 年 5 月
3) 田中正美, 中道一生. フィンゴリモド 8 年間治療後, ナタリズマブ 6 週毎投与 3 年後に発症した PML 例. 第 65 回日本神経学会学術大会, 東京, 2024 年 5 月
4) 國定浩大, 堀内惠美子, 小田 祐貴, 余語萌, 武井智美, 佐藤広太, 小倉瑞生, 菊池拓, 阿部有, 塚田信弘, 鈴木憲史, 石田禎夫, 吉井光司朗, 吉田英雄, 中道一生, 三浦義治. 当院で経験した進行性多巣性白質脳症の 9 例における検討. 第 65 回日本神経学会学術大会, 東京, 2024 年 5 月
5) 三浦義治, 中道一生, 阿江竜介, 高橋健太, 森紘一郎, 濱口毅, 高橋和也, 雪竹基弘, 松田隼弥, 横手裕明, 三條伸夫, 中原仁, 水澤英洋, 山田正仁, 高尾昌樹. 基礎疾患不明の進行性多巣性白質脳症(PML)症例における PML 発症関連要因の検討. 第 65 回日本神経学会学術大会, 東京, 2024 年 5 月
6) 松田隼弥, 中道一生, 小林泰一郎, 森紘一郎, 新井秀雄, 横手裕明, 鄭瑞雄, 田中勝, 福島一彰, 今村顕史, 浜口毅, 阿江竜介, 水澤英洋, 山田正仁, 高尾昌樹, 三浦義治. HIV 関連進行性多巣性白質脳症と免疫再構築症候群についての検討. 第 65 回日本神経学会学術大会, 東京, 2024 年 5 月
7) 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. B ウイルスの VSV シュードタイプウイルスの細胞への感染性と細胞侵入経路に関する検討. 第 37 回ヘルペスウイルス研究会, 東京, 2024 年 6 月
8) 山田壮一, 木下一美, 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. 房総半島に定着したアカゲザルにおける B ウイルス保有状況. 第 37 回ヘルペスウイルス研究会, 東京, 2024 年 6 月

9) 福士秀悦. 最近、気になるヘルペス B ウイルス. 第 37 回ヘルペスウイルス研究会, 東京, 2024 年 6 月

10) 小川基彦, 松谷峰之助, 片山 丘, 高田伸弘, 野田伸一, 高橋 守, 陰山大輔, 花岡 希, 海老原秀喜. リケッチアがつなげるマダニとツツガムシ. 第 31 回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー(SADI), 福井, 2024 年 6 月

11) 小川基彦, 福田明子, 橋本ゆき, 下島昌幸, 海老原秀喜, 深澤征義. マダニ organ culture におけるダニ媒介性ウイルスの増殖について. 第 31 回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー(SADI), 福井, 2024 年 6 月

12) 西山祥子, 伊藤佑夏, 羽田彩夏, 松井清彦, 田島茂, 海老原秀喜, 林昌宏. マウスにおけるウスツウイルスの病原性解析. 第 58 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 長崎県, 2024 年 6 月

13) 福田紗来, 宮川瑠奈, 伊藤佑夏, 田島茂, 林昌宏, 松井清彦. 日本脳炎ウイルスの遺伝子 1 型と 3 型の病原性の比較. 第 58 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 長崎, 2024 年 6 月

14) 三井なぎさ, 田島茂, 林昌宏, 竹上勉, 松井清彦. 抗日本脳炎ウイルス特異的モノクローナル抗体 エスケープミュータントウイルスの性状解析. 第 58 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 長崎, 2024 年 6 月

15) 林昌宏. 日本脳炎ワクチンと日本脳炎の流行状況. 第 28 回日本渡航医学会学術集会共催セミナー, 鳥取, 2024 年 7 月

16) 林昌宏. ダニ媒介脳炎の国内外における発生状況. 衛生微生物技術協議会第 44 回研究会シンポジウム III, 東京, 2024 年 7 月

17) 海老原秀喜, 鈴木忠樹, 前田建, 深澤征義, 伊澤晴彦, 福士秀悦, 伊藤睦代, 忽那賢志, 松野啓太, 今中恭子. 新興ダニ媒介性ウイルス感染症に対する統合的な対策スキームの構築. 第 6 回 SFTS 研究会・学術集会, 北海道, 2024 年 9 月

18) 中山絵里, 飯田俊, 逸見拓矢, 伊藤亮治, 後藤元人, 柴崎謙一, 勝田奈穂子, 佐藤由子, 手塚健太, 浜口功, 高橋利一, 鈴木忠樹, 海老原秀喜. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)のヒト化マウスモデルの開発. 第 6 回 SFTS 研究会・学術集会, 北海道, 2024 年 9 月

19) 坂井祐介, 米満研三, 宮本翔, 下島昌幸, 網康至, 鈴木忠樹. SFTS ウイルス感染若齢フェレットの組織変化の解析. 第 6 回 SFTS 研究会・学術集会, 北海道, 2024 年 9 月

20) 海老原秀喜, 北浦慧, 中山絵里, 伊藤睦代. ヒトの新興・再興アルボウイルス感染症の病原性, 第 137 回日本獣医学会学術集会病理学分科会ワークショップ「家畜感染症の病理- 人体病理との交流:第 13 回 牛の重要疾病を手がかりとして」. 北海道, 2024 年 9 月

21) 中道一生, 高橋健太, 鈴木忠樹, 三浦義治. JCV の基礎と PML の診断. 第 28 回日本神経感染症学会学術大会, 東京, 2024 年 10 月

22) 阿江竜介, 小佐見光樹, 三浦義治, 中道一生, 高橋健太, 森紘一朗, 原田雅史, 濱口毅, 船田信顕, 新井秀雄, 高橋和也, 雪竹基弘, 伊崎祥子, 王子聡, 松田隼弥, 横手裕明, 鈴木忠樹, 岸田修二, 三條伸夫, 中原仁, 澤洋文, 水澤英洋, 山田正仁, 高尾昌樹. 本邦における進行性多巣性白質脳症(PML)の疫学的特徴 サーベイランスデータ解析. 第 28 回日本神経感染症学会学術大会, 東京, 2024 年 10 月

23) 横手裕明, 松田隼弥, 森紘一朗, 中道一生, 三浦義治. Extended interval dosing 治療開始後 26 ヵ月で発症したナタリズマブ関連 PML の 54 歳女性例. 第 28 回日本神経感染症学会学術大会, 東京, 2024 年 10 月

24) 田中裕彬, 七浦仁紀, 形岡博史, 桐山敬生, 中道一生, 杉江和馬. IgG index の推移を用いた非 HIV 関連進行性多巣性白質脳症/免疫再構築症候群の治療モニタリングの可能性. 第 28 回日本神経感染

症学会学術大会, 東京, 2024 年 10 月

25) 小田原光一, 松田隼弥, 福島僚子, 横手裕明, 中道一生, 三浦義治. 濾胞性リンパ腫(Grade4)の化学療法後に2度の慢性硬膜下血腫除去術を施行し発症した進行性多巣性白質脳症の 72 歳男性例. 第 28 回日本神経感染症学会学術大会, 東京, 2024 年 10 月

26) 三浦義治, 松田隼弥, 前川裕貴, 坂井悠人, 鈴木杏菜, 光武明彦, 横手裕明, 中道一生, 岩田 信恵. 腹部腸間膜濾胞性リンパ腫, 正常圧水頭症, 糖尿病を合併して発症した進行性多巣性白質脳症の 69 歳男性長期生存例. 第 28 回日本神経感染症学会学術大会, 東京, 2024 年 10 月

27) 松田隼弥, 柳澤哲朗, 齋藤由扶子, 横手裕明, 中道一生, 三浦義治. 急性リンパ球性白血病治療中発症し, メフロキン・ミルタザピン併用療法が有効であった IRIS 合併 PML の 71 歳男性長期生存例. 第 28 回日本神経感染症学会学術大会, 東京, 2024 年 10 月

28) 河原円香, 吉河智城, 大石康平, 黒須剛, 下島昌幸, 海老原秀喜. 節足動物媒介性オルソブニヤウイルス核蛋白質における新たな核局在機構の解析. 第 47 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2024 年 11 月

29) Mohamad Al Kadi, Maika Yamashita, Masayuki Shimojima, Tomoki Yoshikawa, Hideki Ebihara, Daisuke Okuzaki, Takeshi Kurosu. Cellular landscape of Cytokine Storm in Severe Dengue. 第 47 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2024 年 11 月, ポスター賞受賞

30) 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. Analysis of pathogenetic mechanisms using a novel lethal mouse model of dengue hemorrhagic fever. 第 47 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2024 年 11 月

31) 佐藤正明, 伊藤(高山)睦代, 海老原秀喜. ウシラクトフェリンは La Crosse Virus と細胞膜上のヘパラン硫酸プロテオグリカンの結合を妨げることによって抗ウイルス効果を発揮する. 第71回日本ウイルス学会学術集会, 愛知, 2024 年 11 月

32) Alice C.C. Lau, Satoshi Kitaura, Hirofumi Kato, Noriko Nakayama, Yousuke Furuta, Mutsuyo Takayama-Ito, Hideki Ebihara. A Critical Determinant for Therapeutic Success in Neuroinvasive viral Infection. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 愛知, 2024 年 11 月

33) 木下一美, 山田壮一, Phu Hoang Anh Nguyen, 原田志津子, 河原円香, 石嶋慧多, 前田健, 海老原秀喜, 福士秀悦. B ウイルスの VSV シュードタイプウイルスの細胞への感染性および細胞侵入経路に関する検討. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 愛知, 2024 年 11 月

34) 木下一美, 山本つかさ, 黒田雄大, 宮崎かや, 大曲貴夫, 時田大輔, 山田壮一, 原田志津子, Anh Phu Hoang Nguyen, 菅野隆行, 高橋健一郎, 斎藤益満, 白戸憲也, 高山郁代, 渡邉真治, 齋藤智也, 海老原秀喜, 鈴木忠樹, 前田健, 福士秀悦. TMPRSS2 と ACE2 を過剰発現する VeroE6 細胞を用いた呼吸器検体からの SARS-CoV-2 分離およびウイルス学的試験の検討. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 愛知, 2024 年 11 月

35) Mohamad Al Kadi, Maika Yamashita, Masayuki Shimojima, Tomoki Yoshikawa, Hideki Ebihara, Daisuke Okuzaki, Takeshi Kurosu, Severe dengue: Dynamics, Crosstalk, and Signal Integration. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 愛知, 2024 年 11 月

36) 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. Comparative analysis of a new mouse model and an old model to elucidate the mechanism of severe dengue. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 愛知, 2024 年 11 月

37) 吉河智城, 河原円香, 黒須剛, 大石康平, 下島昌幸, 海老原秀喜. CRISPR/Cas9 システムを用いた高効率な組換えエムポックスウイルス作製法の確立.

第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 愛知, 2024 年 11 月

38) 大石康平, 佐野芳, 長谷川秀樹, 海老原秀喜. エンドヌクレアーゼ阻害剤を用いた A 型インフルエンザウイルス PA-X の性状解析. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 愛知, 2024 年 11 月

39) 山田壮一、木下一美, 原田志津子, Phu Hoang Anh Nguyen, 河原円香, 海老原秀喜、福士秀悦. 日本由来 HCMV 臨床分離株のフルゲノム解析. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 愛知, 2024 年 11 月

40) 西山祥子, 伊藤佑夏, 羽田彩夏, 松井清彦, 田島茂, 海老原秀喜, 林昌宏. マウスにおけるウスツウイルスの病原性解析. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 愛知, 2024 年 11 月

41) 矢澤俊輔, 佐賀由美子, 板持雅恵, 福山圭, 嶌田嵩久, 吉田琴羽, 谷口咲羅, 鈴木亮介, 松田麻未, 林昌宏, 大石和徳, 谷英樹. 感染症流行予測調査で用いられている日本脳炎ウイルス中和抗体測定法の改良の検討. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 愛知, 2024 年 11 月

42) 谷口怜, 田島茂, 柴崎謙一, 勝田奈穂子, 前木孝洋, 中山絵里, 西山祥子, 西條政幸, 下島昌幸, 林昌宏, モイメンリン, 海老原秀喜. 非構造蛋白質 NSs へ変異を導入したハートランドウイルスのバンダウイルス弱毒生ワクチンとしての有用性の評価. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 愛知, 2024 年 11 月

43) 坂井祐介, 米満研三, 宮本翔, 下島昌幸, 網康至, 鈴木忠樹. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスを実験感染した高齢フェレットと若齢フェレットの病態の比較解析. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 愛知, 2024 年 11 月

44) 坂井祐介, 岩田奈織子, 永田典代, 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 71 回日本ウイルス学会学術集会, 愛知, 2024 年 11 月

45) 内上祐介, 山上龍太, 安部真人, 紙圭一郎, 森下了, 田島茂, 林昌宏, 好井健太朗, 堀弘幸, Vasudevan G Subhash, 澤崎達也, 高橋宏隆. コムギ無細胞系を用いた DENV 複製複合体の in vitro 再構成に向けたナノディスク技術の活用. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 愛知, 2024 年 11 月

46) 林昌宏. 近年の蚊媒介性ウイルス感染症の流行状況. 令和6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, 神奈川, 2024 年 11 月

47) 林昌宏. 蚊媒介感染症（節足動物媒介感染症）の最新の状況について. 令和 6 年度厚生労働省「動物由来感染症対策技術研修会」, 東京, 2024 年 11 月

48) 小川基彦, 橋本ゆき, 福田明子, 海老原秀喜. リケッチア感染症：最近のトピックスと検査・レファレンス体制. 第 28 回リケッチア研究会・第 15 回リケッチア症臨床研究会合同研究会, 東京, 2024 年 12 月

49) 小川基彦, 松谷峰之助, 片山丘, 高田伸弘, 野田伸一, 高橋守, 陰山大輔, 花岡希, 海老原秀喜. ツツガムシの共生細菌について～第2報：リケッチアがつなげるマダニとツツガムシ. 第 28 回リケッチア研究会・第 15 回リケッチア症臨床研究会合同研究会, 東京, 2024 年 12 月

50) 林昌宏. オロプーシェ熱. 国立感染症研究所 令和 6 年度 希少感染症診断技術研修会, 東京, 2024 年 12 月

51) 小川基彦, 橋本ゆき, 福田明子, 山崎勉, 海老原秀喜. リッケチア感染症およびクラミジア感染症：最近の発生状況とトピックス. 第 41 回日本クラミジア研究会学術集会, 静岡, 2025 年 2 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、レファレンス業務、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。本年度は、下痢症ウイルス、エンテロウイルス、肝炎ウイルス、SARS-CoV-2 の各領域で、基盤技術の整備と創薬・公衆衛生実装に直結する成果を同時並行で進めた。

以下に令和 6 年（2024 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、腸管オルガノイドを用いた低分子化合物の再現試験で抑制効果自体は確認されたものの、2D 培養系では既報より高い IC50 を要し、培養条件の差が感受性に大きく影響することが示唆された。RNA-seq と in silico 統合解析から候補宿主因子を抽出し、特定因子阻害により増殖が大きく低下することを見いだした一方、臨床検体からの継代でウイルス力価の維持が難しく、培地最適化や遺伝子改変オルガノイドの導入が今後の鍵となる。プロテアーゼ阻害のセルベースアッセイや、遺伝子型特異／交差反応性をもつヒト型抗体の単離・特性解析、血液型抗原結合能の変異に着目した流行株出現機構の検証も進展した。サポウイルスでは非構造タンパク質に対する動物抗体を網羅的に整備し、ロタウイルスでは北海道の分子疫学研究の論文化、主要流行遺伝子型の組換えウイルス大量作製、各種消毒剤の最小阻止濃度の提示により、診断・評価系の実用性を高めた。

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。国内レファレンス機能の運用とともに、ラオス・カンボジアに対するGSLとしての検査支援を着実に実施した。2019–2020 年の cVDPV2/iVDPV2 解析では、ロングリード NGS 導入により混合集団の全体像解像度が向上した。AFP サーベイランスの WHO 標準検査を国内で運用し陰性を確認した。ポリオウイルス病原体バイオリスク管理に関する調査研究・業務も継続して実施した。WHO はポリオ根絶を見据え、世界行動指針（2022 年 7 月に GAPIV に改訂）を定めており、今後ポリオウイルスの取扱いは封じ込め認証（Certificate of Containment）をうけたポリオ基幹施設（Polio Essential Facility:PEF）に限られる。2024 年 5 月 24 日に Interim Certificate of Containment (暫定的封じ込め認証: ICC)を取得した（有効期限 2027 年 6 月 30 日）。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。ポリオウイルスの基礎研究分野においては、複製複合体内でのみ進む 3AB 切断など抗ウイルス薬標的に関わる機序も明らかにした。その他のエンテロウイルスに関する研究では、ヘパラン硫酸関連酵素を標的とした RD 由来ノックアウト細胞株を樹立した。その他、国際貢献という観点から、ベトナムにおける EV-A71 の capsid 直増幅 NGS と年次推移の解析、VP4–VP2 領域による補完的型別法の妥当性整理など、検査基盤の拡充を進めた。

第三室および第四室では B 型および C 型肝炎ウイルスの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、TAF 反応不良例の縦断解析から高ウイルス量・HBe 抗原陽性・遺伝子型 C が TAF に対する反応不良因子であることを明らかにし、rtL269I や rtT118A+rtL220I など耐性関連変異の動態について明らかにした。短鎖脂肪酸を産生する腸内細菌と HBs の抑制関係、HBs 産生および HBV 複製を正に制御する変異の同定および特徴づけを実施した。また、HiBiT 挿入 HBV による感染・cccDNA 評価系の確立、HepG2/NTCP や霊長類初代肝細胞を用いた感染成立の実証により、創薬スクリーニングと HBV 複製の機序解明の両面を加速させる成果が得られた。cccDNA 形成に必要な候補因子の機能解析、HBV 受容体の発現を制御するメカニズム解析、HBV の転写の選択的制御の解明や、HBV 侵入阻害化合物の最適化なども実施した。さらに AAV-HBV をもちいた長期 HBV 複製マウスモデルや HBV/HDV 共感染モデルの開発とそれらを用いた抗ウイルス薬の評価、HBs mRNA ワクチンによる PreS1 抗体と CD8+T 誘導の確認など、B 型慢性肝炎の治癒にむけて、多面的なアプローチを検討できる体制を整えつつある。C 型肝炎ウイルス (HCV) に関しては、陽性検体パネルの整備と測定系の相関検証、SVR 後の ER 異常と発がん関連の所見、星細

胞における持続的線維化促進、E2 中和抗体の単離・エピトープ同定、粒子形成関連膜タンパクの同定など、病態理解と介入標的の両面で前進した。行政研究としては、肝炎ウイルス感染の予防、肝炎ウイルスキャリア対策、肝癌死亡の減少に貢献することを目的として、肝炎情報の収集とウイルス第二部のホームページにおいてデータベース構築および情報発信を継続した。さらに、基礎研究促進を目的とした肝炎研究基盤整備事業で国内の著名な研究者や新進気鋭の若手研究者を講師に招き、肝炎セミナーを開催した。

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 型肝炎に関する研究と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 3 件、 B 型肝炎ワクチン 14 件の国家検定をおこなった。2022 年 4 月から B 型肝炎ワクチン試験管内力価試験が国家検定に導入されたが、本年度はその試験管理検体を更新した。B 型肝炎ワクチンが、2016 年 10 月から定期接種化されたことに伴う B 型肝炎感染症流行予測調査事業も継続して実施した。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も継続して担当した。令和 6 年度は 43 件の A 型肝炎検査と 446 件の E 型肝炎検査を行った。研究業務では単回感染型 HAV 粒子抗原を作製し中和試験へ応用した。さらに三室・四室と協力して、抗 HAV 活性を示す新規化合物の検討を実施した。E 型肝炎ウイルスの研究では，様々な動物の HEV 感受性の検討や、核酸ワクチン開発を実施した。E 型肝炎ウイルスの増殖に適した培養環境の検討や、HEV レプリコン細胞を用いた抗ウイルス薬のスクリーニング等、HEV 治療薬開発に向けた研究を推進した。

人事面では、令和 7 年 3 月 31 日付で前第二室長の清水博之研究員が退職された。清水前室長はポリオ研究の第一人者であり、世界ポリオ根絶に向けた取り組みにおいて中心的な役割を果たしてきた。その功績は国内外で高く評価されており、この場を借りて深甚なる敬意を表する。同日、加藤孝宣第三室長も退職し、横浜衛生研究所長に就任された。加藤前室長は長年にわたり肝炎ウイルス研究の推進に尽力されてきた。今後も変わらぬご指導とご協力をお願い申し上げたい。また、第一室の岡智一郎主任研究官は令和 6 年 12 月 31 日付で退職し、国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部第四室長に就任された。在職中のご尽力に深く感謝するとともに、今後のさらなるご活躍を祈念する。

業 績

調査・研究

I. 下痢症ウイルスに関する研究

1. ノロウイルスに関する研究

(1)抗ヒトノロウイルス阻害薬候補化合物による阻害効果の検証

近年、幾つかの低分子化合物(モルヌピラビル、ニタゾキサニド、2-CMC など)が腸管オルガノイド内でヒトノロウイルス増殖を抑制することが報告されたが、その阻害効果は用いる培養系により異なる。そこで、当該化合物の阻害活性について再現性を検証した。これら化合物は、腸管オルガノイド内でのウイルス増殖を有意に抑制したが、既報と比較して 50%阻害濃度が 50-100 倍程度高く、阻害効果が低かった。阻害効果の差異の原因は明らかではないが、既報では 3 次元(3D)培養した オルガノイドを阻害剤実験に使用しており、本研究で用いている単層(2D)培養したオルガノイドと比較して、ウイルスの増殖効率が低いことが要因ではないかと推測している。

[林豪士、藤井克樹、村上耕介]

(2)ヒトノロウイルス感染に関わる宿主因子の探索

ヒトノロウイルス増殖性を喪失した不死化単層腸管オルガノイドと親細胞(ウイルス増殖性を保持する腸管オルガノイド)間での遺伝子発現差異を RNAseq 法により解析した。その結果、400 種以上の遺伝子が親細胞において有意に発現が高かった。さらに、in silico 解析によりウイルス感染受容体の推定を行った既報データと照らし合わせ、15 種の遺伝子を候補宿主因子として絞り込んだ。当該遺伝子に対する抗体、あるいは阻害剤を用いて感染実験を行ったところ、遺伝子 A に対する阻害剤処理により、腸管オルガノイド内でのヒトノロウイルス増殖が 70%程度抑制された。

[林豪士、藤井克樹、鈴木亮介、松田麻未、村上耕介]

(3)ヒトノロウイルスストック作成の試み

腸管オルガノイド培養系を用いて、ヒトノロウイルスの感染・継代実験を行い、ウイルスストックが作製可能か検討した。継代 1、2 回目(P1、P2)のウイルスを腸管オルガノイドへ感染させたところ、感染後 24 時間においてウイルス増殖が認められた。しかしながら、糞便由来のウイルス(P0)と比較して、ウイルス力価が低かった。結論として、ウイルスの継代は可能ではあるが、ウイルスストックを作製できるほどの高力価ではなく、ヒトノロウイルス培養系の最適化(培地の最適化や遺伝子改変オルガノイドの作製など)を行う必要があることが示唆された。

[林豪士、藤井克樹、村上耕介]

(4)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用いて、ノロウ

イルスプロテアーゼを阻害する化合物の探索を行った。
[染谷雄一、染谷友美(細胞化学部、感染症危機管理研究センター)]

(5)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た。
[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)]

(6)ノロウイルスの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、配列の確認を進めた。
[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)ヒトサポウイルスタンパク質に対する抗体の作製
遺伝子型 GI.1 に属するサポウイルス株の非構造タンパク質(NS2, NS3, NS4, NS5, NS6, NS7)を、TEV 3C プロテアーゼ認識配列を介して SUMO、GST、あるいは、MBP との融合タンパク質として大腸菌で発現させ、精製した。精製融合タンパク質から目的タンパク質を得、ウサギとモルモットを免疫した。NS1 は全長を合成して抗原とし、同様に免疫した。これにより、すべての非構造タンパク質に対する抗体を得た。
[染谷雄一、染谷友美(細胞化学部、感染症危機管理研究センター)]

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
2014 年から 2019 年にかけて北海道で実施したロタウイルスの分子疫学調査結果を論文にまとめて Frontiers in Microbiology に投稿し、受理された。この論文で、2015 年と 2018 年の北海道において、新規の NSP4 リアソータントである G1P[8]-E2 株が流行していた事を明らかにした。また、G1 型 VP7 のエピトープ配列の傾向について調査し、G1P[8]-E2 株が特徴的な変異 N147D を持つ事を明らかにした。更に、分子進化解析により、この G1P[8]-E2 株が G9P[8]-E2 株とは発生由来が異なることを示した。
[藤井克樹、津川毅(札幌医科大学)]

(2)リバースジェネティクス法による組換えロタウイルスの作製
ロタウイルスの抗体測定法への利用およびロタウイルスの病原性解析に利用するため、リバースジェネティクス法による組換えロタウイルスの作製を試みた。東京科学大学との共同研究で、事前にアフリカのガーナにおける流行株を調査し、主要な流行遺伝子型を4種類(G1P[8]、G1P[6]、G2P[4]、G9P[4])に絞り込んだ。リバースジェネティクス法により、SA11 株をベースにして、これらの VP7、VP4 遺伝子を組換えた 4 種類のダブルリアソータント株を作製し、大量培養することに成功した。
[藤井克樹、佐久間万里、鈴木敏彦(東京科学大学)、福田佐織(藤田医科大学)、河本聡志(大分大学)]

(3) ロタウイルスに対する消毒剤の効果の検証
サルロタウイルス SA11 株およびヒトロタウイルス株(G1P[8]型)に対する各種消毒剤の消毒効果(感染阻止効果)について、MA104 細胞を用いた *in vitro* 蛍光抗体法により、最小阻止濃度(MIC)で評価した。その結果、水道水に消毒効果は認められず、他の消毒剤の MIC は、次亜塩素酸 Na が 125 ppm、ポリヘキサメチレンビグアナイドが 3-25 ppm、塩化ベンザルコニウムが 0.016%、パラホルムアルデヒドが 1-2%、エタノールが 30-40%、酸性エタノールが 20%であった。この検証は精製ウイルスで実施したため、汚物の消毒条件とは異なる点には注意が必要である。
[藤井克樹、佐久間万里]

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。2024 年度は、コントロール用 DNA を 7 箇所、細胞を 4 箇所、抗体を4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
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。2024 年度は 161 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 basecaller アルゴリズムの変更により、高精度の配列決定が可能となり、これを用いて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) 抗ポリオウイルス活性化合物の阻害機構の解析

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、PI4KB 阻害剤の標的であるウイルス 3AB タンパクの切断に関する解析を行った。結果、3AB タンパクの切断は大きなウイルス複製複合体の中で生じること、外から供給されるプロテアーゼでは切断されないことを見出した。また、外からはウイルスのポリメラーゼ活性のみが供給できることを見出し、ポリメラーゼの機能を欠損したポリオウイルスレプリコンから疑似ウイルスを調製する方法を確立した。

［有田峰太郎］

(3) 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) B3GAT3 遺伝子をノックアウトした RD 細胞の樹立

RD 細胞におけるエンテロウイルス 71 受容体のひとつはヘパラン硫酸と考えられている。RD 細胞へのエンテロウイルス 71 感染におけるヘパラン硫酸の役割を解析するために、ヘパラン硫酸合成にかかわる酵素のひとつである B3GAT3 の遺伝子のノックアウトを CRISPR/Cas9 によって試みた。B3GAT3 遺伝子を標的とする CRISPR/Cas9 プラスミドを RD 細胞にトランスフェクションし、クローン化した。得られたクローンの細胞表面のヘパラン硫酸発現が低下していることをフローサイトメトリーで確認し、ノックアウト細胞株（RD-B3GAT3-KO 細胞）を樹立した。

[西村順裕、有田峰太郎]

(2) EXT1 遺伝子をノックアウトした RD 細胞の樹立

RD 細胞へのエンテロウイルス 71 感染におけるヘパラン硫酸の役割を解析するために、ヘパラン硫酸合成にかかわる酵素のひとつである EXT1 の遺伝子のノックアウトを CRISPR/Cas9 によって試みた。EXT1 遺伝子を標的とする CRISPR/Cas9 プラスミドを RD 細胞にトランスフェクションし、クローン化した。EXT1 遺伝子のノックアウトは、B3GAT3 遺伝子のノックアウトと同様に、細胞表面に発現するヘパラン硫酸のフローサイトメトリー解析により確認した。これらの過程を経て、ノックアウト細胞株（RD-EXT1-KO 細胞）を樹立した。

[西村順裕、有田峰太郎]

(3) 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。本年度は、同時期のアジア各国の EV-A71 株の配列を公的データベースより取得し、BEAST を用いた分岐年代推定解析を行った。
［喜多村晃一、西村順裕、有田峰太郎、Tran Thi Nguyan Hoa (NIHE)］

(4) VP4-VP2 領域を用いたヒトエンテロウイルス分子型別法の検討

ヒトエンテロウイルス（EV）の分子型別は VP1 領域配列に基づく方法がゴールドスタンダードであるが、実際の検査では VP4-VP2 領域を標的とした高感度 RT-PCR でのみ検出できる例も少なくない。本研究では、VP4-VP2 領域での型別の可能性を検討するため、ヒトエンテロウイルスおよびライノウイルス（RV）の標準株 249 種の VP4-VP2 アミノ酸配列を比較し、同一性を解析した。その結果、EV 標準株では 95%同一性を型別のしきい値として設定できることを明らかにし、BLAST 解析により主要 EV 型での有効性と一部例外の識別可能性を確認した。これらの知見は、VP1 領域を用いる標準法が適用できない場合の補完的型別法として、平時のサーベイランスや緊急対応時における迅速なウイルス同定への応用が期待される。
[喜多村晃一、有田峰太郎]

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。2024 年度は、計 1,026 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］

(2) PEF施設下水のポリオ検査

PEF施設から、感染性を持つポリオウイルスの漏出がないことを確認するために、村山庁舎の下水を採取し感受性細胞を用いたウイルス分離試験を試行した。感染症流行予測調査事業ポリオ感染源調査でも広く用いられている陰電荷膜法にて下水検体からウイルス濃縮を行い、感受性細胞RD-A細胞へ接種したところ、いずれも陰性であった。糞便指標であるPMMoV RNA量の測定を行い、ヒト由来のウイルスが十分量含まれている検体であることを確認した。
［喜多村晃一、西村順裕、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恒常的に発現する細胞を樹立し、さらにサブゲノムレプリコンプラスミドを導入して、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。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ため、マウスにおける抗体誘導、細胞性免疫の誘導について既存のワクチンと比較実験を行っている。
［松田麻未、結城（平井）明香（安全実験管理部）、河島圭吾、五十川正記、鈴木亮介］

(2) 単回感染型 HAV 粒子抗原の中和試験への応用

単回感染型 HAV 粒子は、HAV の構造タンパク質を発現する細胞へ、レポーター遺伝子を含むサブゲノムレプリコンを導入して上清中に産生させる。HAV は血中ではエンベロープ膜をまとい、便からは膜を被らないキャプシド粒子が存在することが近年明らかになっている。実験レベルでも、超遠心で濃縮した粒子を NP40 処理することでエンベロープを除去することが可能である。本研究では、NP40 で膜を壊した粒子と、膜を被っている粒子で、HAV 抗体に対する中和能が異なるか検討した。結果、エンベロープを剥がした粒子を用いることで、剥がしていない粒子を用いた時と比較して、100 倍以上の感度をもつ中和試験の確立に成功した。
［松田麻未、鈴木亮介］

(3) A 型肝炎の国内発生動向調査

2010 年以降、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ている。感染症発生動向調査によると、2024 年のA型肝炎患者報告数は 137 件（2024 年第 52 週における集計）、このうち 43 件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 42 検体の遺伝子型は、IA：31 件、IB：2 件、IIIA：9 件であった。2024 年の特徴として VP1/2A 領域の塩基配列が同一の株(IA, 2024 年流行株)が17検体から検出された。しかしながら、患者同士の関連はなく、原因と思わ

れる共通食材などの解明には至らなかった。
［清原知子、鈴木亮介、丹野久仁子、五十川正記］

（4）A 型肝炎ワクチンのマウス力価試験と試験管内力価試験のバリデーション

加温劣化させた A 型肝炎ワクチンについて、マウス力価試験と試験管内力価試験を行い、力価の減衰が同等に検出できることを検証した。4℃保存ワクチンの力価を 100％とした時、加温劣化ワクチンの力価減衰率は、マウス力価試験：95.2%、試験管内力価試験：75.5％であった。どちらの試験でも加温劣化による力価の減衰が確認できた。今後、力価の減衰が中程度の加温劣化ワクチンを作製して詳細を検討する。
［清原知子、鈴木亮介、李天成、松田麻未、丹野久仁子、五十川正記］

(5)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。さらに約30種類の23c新規誘導体を合成し、抗HAV効果を検討した。その中に23c2は最も強い抗HAV効果を示した。23c2は実験株HM175、臨床分離株KRM003及びTRM005の増殖を顕著に抑制した。また、23c2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］

（6）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. We hypothesized that RXR-X can also affect the infection of other hepatotropic viruses. In vitro experiments showed that RXR-X significantly impaired HAV infection when administered before infection. In vivo infection was also performed, administration of RXR-X to mice significantly suppressed HAV infection, and reduced liver injury (ALT) when administration was performed 3 days before infection. Further analysis will be performed to confirm the prophylactic value of RXR-X
[Hussein H Aly, Sameh A Gad, Takanobu Kato]

（7）RXR agonist X as possible anti-HEV drug.

Similar to our findings in HBV and HAV, we also analyzed the effect of RXR-agonist X on other hepatotropic viruses. Administration of RXR-X before HEV infection significantly suppressed HEV infection to levels matching the treatment with Ribavirin. The dose of Ribavirin was 10 times higher than RXR-X dose, suggesting the higher specificity of RXR-X as anti-HEV agent. Further analysis will be performed to clarify the use of RXR-X in HEV infected patients.
[Hussein H Aly, Abdullah, Takanobu Kato]

(8) HAV 特異的 T 細胞応答の解析方法の確立

既存の論文に報告されている CD8+および CD4+T 細胞に対する HAV ドミナントエピトープを用いて、HAV 特異的 T 細胞の詳細なフェノタイプやサイトカイン産生能を検出するアッセイ系を確立した。この系を用いて、マウスにおける HAV 感染後の脾臓内 T 細胞応答を解析したところ、血清中の HAV-RNA が低下した後であっても、脾臓内の HAV 特異的 CD8+T 細胞の数は少なく、肝臓内にとどまっている可能性が示唆された。
［河島圭吾、立花沙織、鄭シン、鈴木亮介、松田麻未、結城（平井）明香（安全管理研究センター）、五十川正記］

2. B 型肝炎ウイルス（HBV）に関する研究

(1)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］

(2)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 変異はほぼ半数程度で経過していた。これらの変異比率の推

移からrtL269I変異株がTAF耐性に関与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]

（3）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の変異はどちらも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たと考えられ，臨床経過中にTAF耐性株の入れ替わりが発生したと考えられた。
[山田典栄，安田清美（清川病院），鈴木通博（清川病院），加藤孝宣]

（4）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]

（5）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]

（6）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]

（7）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]

（8）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]

（9）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]

（10）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，外山政明,加藤孝宣]

（11） preS1-HiBiT タグ挿入 HBV を用いた cccDNA 産生評価系の構築

B 型慢性肝炎の治療薬として cccDNA をターゲットとした抗 HBV 薬の開発が求められている。そこで preS1-HiBiT タグ挿入 HBV を用いて，培養細胞での cccDNA 産生評価系の構築を試みた。最近，cccDNA から転写されるプレゲノム RNA を培養細胞に導入することで，HBV を産生させる系が開発された。この系では導入されたプレゲノムからは HBs 抗原は産生されず，リサイクル経路により cccDNA が産生されてから，HBs 抗原が転写翻訳されるため，プレゲノム RNA 導入後に HBs 抗原を測定することで cccDNA の産生効率が評価できる。この系を改変し，preS1-HiBiT タグ挿入 HBV のプレゲノム RNA を培養細胞に遺伝子導入し，産生された HiBiT を測定することで cccDNA 産生の評価を行った。
[村山麻子，外山政明，五十嵐仁美，山田典栄，加藤孝宣]

（12） preS1-HiBiT タグ挿入 HBV を用いた cccDNA 産生評価系における核酸アナログの抗 HBV 作用の評価

preS1-HiBiT タグ挿入 HBV のプレゲノム RNA を培養細胞に遺伝子導入し，その後核酸アナログで処理することにより cccDNA 産生に与える影響の評価を行った。核酸アナログである ETV と TDF を段階希釈して preS1-HiBiT タグ挿入 HBV のプレゲノム RNA 導入細胞に投与したところ，用量依存的に産生される HiBiT シグナルの低下が確認された。これらの結果から，RT をターゲットとする核酸アナログでもリサイクル経路による cccDNA の産生が阻害されることが明らかとなった。
[村山麻子，外山政明，五十嵐仁美，山田典栄，加藤孝宣]

（13） 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]

（14）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]

（15）HBV capsid 阻害剤トリアジン誘導体の in silico 解析と合成化合物の抗 HBV 効果

AutoQSAR 法（横浜市立大・池口先生）によって，化学構造式の優劣を判断した部位の化合物を共同研究者（鹿児島大学・鬼束先生）が合計9化合物合成した。しかしながら，新規

合成したトリアジン誘導体において，ほとんど抗 HBV 効果が見られなかった。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），池口満徳（横浜市立大学），村松正道，五十川正記，加藤孝宣］

（16）抗 HBV 活性を有する炭素環式ヌクレオシド化合物の作用機序解析

3' mRNA-seq 法を用いて，炭素環ヌクレオシド化合物の作用機序解析を実施した。その結果，炭素環ヌクレオシド化合物はリボソームタンパク質に関連する遺伝子に影響を与えることが示唆された。次に，リボソームタンパク質関連遺伝子を HepG2.2.15.7 細胞を炭素環ヌクレオシド化合物処理し，解析を行ったところ，3' mRNA-seq 解析結果と逆転する遺伝子もあったが，概ね解析結果の通りとなった。
［外山政明，村松正道，五十川正記，加藤孝宣］

（17）HepG2.2.15.7-NTCP 細胞株の樹立

HDV 感染系確立を目的に， HepG2.2.15.7 細胞にレンチウイルスを用いて，NTCP 遺伝子を導入した。導入した NTCP 発現を preS1-TAMRA 蛍光ペプチドを用いて，吸着したシグナルをフローサイトメータで確認後，高発現細胞群をソーティングした。ソーティングした HepG2.2.15.7-NTCP 細胞を増殖させた。その後，5回程度継代を実施し，再度 NTCP 発現を確認したが，NTCP 発現に影響はなかった。今後，樹立した HepG2.2.15.7-NTCP 細胞株を用いて HDV 感染実験を実施していく。
［外山政明，河島圭吾，Su Su Hmwe，五十川正記］

（18）DHX35 targets HBV pgRNA.

We previously identified the role of DHX35 as a regulator of HBV infection. We analyzed the effect of DHX35 on other HBV-RNA. No effect on smaller HBV-RNA was found by northern blotting. Furthermore, overexpression of DHX35 suppressed only core protein and e-ag, transcribed from the long pgRNA but not the S protein transcribed from the smaller transcript. Furthermore, CO-IP experiment showed the co-localization of DHX35 with capsid core protein. This might explain the specificity of DHX35 to HBV-pgRNA. HBVpgRNA is packaged in capsid where it is in close vicinity of DHX35.
[Hussein H Aly，Saied A Hussein，Takanobu Kato]

（19）Regulation of DHX35 expression.

We previously reported that DHX35 was upregulated in chronic patients compared to healthy cohorts. We also performed analysis from published microarray results from HepaRG cells showing a high expression of DHX35 in HDV infection or in the treatment with interferon. We performed in-vitro analysis using primary hepatocytes cell lines, and found that HBV infection does not directly induce the expression ofDHX35, However, treatment with interferon beta significantly enhance the expression of DHX35. These data confirm that DHX35 is induced by cytokines treatment but not by HBV infection.
[Hussein H Aly，Saied A Hussein，Takanobu Kato]

（20）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. In 2024, we analyzed the role of these mutation on surface trafficking of NTCP and HBV/HDV infection. As HepG2 cells lacking the expression of surface NTCP did not support HBV/HDV infection and did not show NTCP on the surface, Transfection of wild type NTCP rescued HBV/HDV infection, and NTCP expression was noticed on cell surface, while no effect was noticed with mutant NTCP forms lacking the interaction sequence of KIF4. Furthermore, the introduction of these mutations disrupted the surface localization of NCP as we found in surface protein fractions,
This disruption was not noticed with wild type NTCP.
[Hussein H Aly，Sameh A Gad，Takanobu Kato]

(21) The identification of Cathepsin F as a host factor requiered for HBV infection.

Cathepsins are proteases that were reported to facilitate viral entry through priming its interaction site during attachment, or disrupting its capsid during endocytosis. No report is present for the role of cathepsins in HBV entry. We screened for the role of cathepsin using an siRNA library targeting all human cathepsins, and analyzed its effect on HBV infection. Cathepsin F was identified as a major regulator for HBV infection as suppression of Cathepsin F expression totally suppressed HBV infection. The role of cathepsin F on HBV

infection is during the early infection phase, since the siRNA suppression of Cathepsin F only suppressed HBV infection when administrated before infection, no effect was noticed after. Further analysis will be conducted.
[Hussein H Aly, Abdullah, Takanobu Kato]

(22)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)]

(23) 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 mec hanism 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]

(24) HBV ゲノム挿入の新規検出法確立
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]

(25)新規 HBV 侵入阻害化合物の構造最適化
これまでに高い抗 HBV 侵入阻害活性を有するリード化合物を同定している。更なる活性の向上を狙うべく誘導体展開し、構造活性相関を解析すると共に構造最適化を行った。合計 70 種の誘導体を合成し、その抗 HBV 侵入阻害活性を評価した。
[深野顕人、劉慶博(瀋陽薬科大学)、鄭シン、若江亨祥、宋少江(瀋陽薬科大学)、村松正道(神戸先端研)]

(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 E 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、鈴木亮介、田中純子(広島大)、村松正道、脇田隆字、五十川正記]

(27) 新規 HBV 候補薬物の動物モデルによる評価
AMED 創薬研究班の研究者等が開発した新規抗 HBV 候補薬の 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った。 16 種類の候補薬について、ヒトでの投与実績がある 2 種類については副作用の可能性があるため、開発中止になった。残りの 14種類の候補薬について、PK 試験を行い、5種類は血中の薬物濃度が上がらないため中止となった。残りの 9 種類の候補薬について、マウス薬効試験を行い、複製阻害剤 3種類、侵入阻害剤 3種類がマウスで有効性が確認できた。
[青柳東代、RAHMAN MOHAMMAD、Liu Jie、上田竜大、末水洋志(実中研)、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、五十川正記、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を開発している。さらに、HDV, HAV, HEV、小児肝炎ウイルス等の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、Liu Jie、Rahman Mohammad、上田竜大、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、五十川正記、相崎英樹]

(29)B 型肝炎ワクチン試験管内力価試験の試験管理検体の更新

試験管内力価試験の試験管理検体(陽性対照)の更新を行った。規定に従い、候補品についてマウス力価試験で免疫原性を確認した(adr: 4.149、 adw: 5.114)。次に試験管内力価試験を16回繰り返して試験管内力価と規定範囲を決定した。

結果:新しい試験管理検体 Y005845、力価:3.049、規定範囲:2.572〜3.615。

[清原知子、鈴木亮介、李天成、松田麻未、丹野久仁子、五十川正記]

(30) HBs に対する mRNA ワクチンの開発

HBV の surface 抗原(HBs 抗原)はオーバラップした 2 種類の mRNA(2.4kb、2.1kb)から、大きさが異なる 3 種類の HBs 抗原(Large-S, Middle-S, Small-S 抗原)を発現することが知られている。その中で、Large-S 抗原は HBV の肝細胞への接着責任領域である PreS1 含み、すべての S 領域をカバーする。Large-S(LS)をコードする mRNA を合成し、脂質ナノ粒子(LNP)でコーティングした LS-mRNA ワクチンを作成した。この mRNA で野生型マウスを免疫したところ、PreS1 に対する抗体が検出された。また、LS-mRNA ワクチンは、既存の組換えタンパクワクチンでは認められない HBV 特異的 $CD8^+$ T 細胞の誘導能を持っていることが確認された。

[河島圭吾、立花沙織、高野智弘、松村隆之、森山彩野、高橋宜聖(治療薬ワクチン開発研究センター)、五十川正記]

(31) HBV 慢性発現マウスモデルの作製

1.2 倍長の HBV-DNA をアデノ関連ウイルス(AAV)のカプシドにパッケージングした AAV-HBV ベクターを、*in vitro* 細胞系で高濃度に産生させる系を確立した。このベクターを B6 マウスに感染させたところ、HBV 発現量は接種時のベクター濃度に依存すること、またマウスの系統によってウイルス発現のカイネティクスが異なることが分かった。さらに、血清中のウイルス発現量を長期間モニターしたところ、HBV-DNA および HBs 抗原の産生が低下せず、6 ヶ月以上持続した。

[河島圭吾、外山政明、立花沙織、Su Su Hmwe、五十川正記]

(32) HBV/HDV 共感染マウスモデルの樹立

HBV-DNA をトランスフェクションしたマウスを用いて、HBV/HDV 共感染モデルの作製を試みている。HDV 排除における免疫応答の重要性を確認するために、幼若マウス、免疫不全マウス、抗体による免疫細胞除去マウスに、hydrodynamic injection 法あるいは AAV-HBV ベクターを用いて HBV を導入し、*in vitro* で作製した HDV 感染源を接種する実験を行っている。

[河島圭吾、若江亨祥、外山政明、立花沙織、Su Su Hmwe、五十川正記]

3. C 型肝炎ウイルス(HCV)に関する研究

(1) HCV 陽性検体パネル新規ロットの整備

日本赤十字社から譲渡された HCV 陽性検体を用いて HCV 陽性検体パネル新規ロットの整備を開始した。献血血由来の HCV 陽性検体 20 検体を 1.5mL チューブに 1mL ずつ分注し, 既承認の HCV 抗原定量用および HCV RNA 定量用体外診断薬を用いて値付けを行い, 測定値の相関について検討した。また, これらの検体中の HCV の塩基配列を決定し遺伝子型を推定した。20 検体中 1 検体は HCV RNA 量が少なく PCR で増幅不能であったため遺伝子型の決定ができなかった。今回得られた検体に含まれる HCV の遺伝子型分布は, 1b 株:5 検体, 2a 株:12 検体, 2b 株:2 検体, 遺伝子型不明:1 検体であった。

[五十嵐仁美, 村山麻子, 山田典栄, 加藤孝宣]

(2)HCV 陽性検体パネルの HCV 抗原測定キットによる評価

今年度に整備された HCV 陽性検体パネル新規ロット候補検体を用いて HCV 抗原測定キットによる評価を行った。HCV 陽性検体 20 検体を HCV Ag・アボット及びルミパルス オーソ HCV 抗原の2つのキットで測定を行った。HCV Ag・アボットによる測定では, 測定値が 5.7 – 50,600 fmol/L に分布し, 4 検体が測定感度以下であった。ルミパルス オーソ HCV 抗原による測定では, 測定値が 382.8 – 31,865 fmol/L に分布し, 7 検体が測定感度以下であった。これら2種類の体外診断薬による測定値の相関式は $y = 1.166x + 0.5770$ $(R2=0.9567)$であった。

[五十嵐仁美, 村山麻子, 山田典栄, 加藤孝宣]

(3)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有意に発がんを認めた。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、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、五十川正記、相崎英樹］

（4）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、村松正道、脇田隆字、五十川正記、相崎英樹］

（5）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）、村松正道、脇田隆字、五十川正記、相崎英樹］

（6）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、五十川正記、相崎英樹］

（7）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、五十川正記］

（8）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）、村松正道、脇田隆字、五十川正記、相崎英樹］

（9）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 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。遺伝子情報から IgG 化を行い、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。ペプチドマッピングの結果から、この抗体は E2 の 494−513 と 524−543 の 2 領域に結合することが明らかになった。

［阿南美穂、渡邉則幸、竹山春子、相崎英樹、五十川正記、脇田隆字］

（10）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。

［Liu Jie、楊光、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、五十川正記、相崎英樹］

（11）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、五十川正記、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。Rabbit HEV (LC484431)を持続感染している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。また、日本 Rabbit HEV 分離株(LC535077)を持続感染しているウサギでも同じ結果が観察された。
[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]

(2) ヤギにおける E 型肝炎ウイルスの感受性検討

家畜のヤギと羊からの HEV の検出がしばしば報告されている。ヤギと羊の HEV の中間宿主としての可能性を検討するため、遺伝子型4の HEV（G4 HEV）をヤギに接種する。接種後、経時的に採血と採便を行ない、抗 HEV 抗体、血中および便中の HEV RNA を測定し、ウイルスの感染の有無を評価した。二頭のヤギに HEV-4 を接種し、経時的に血中および便中の HEV RNA を検査したが、いずれも陰性だった。また、血中抗 HEV IgG 抗体も陰性だった。ウイルス接種後 6 週にヤギを安楽死処分し、肝臓と脾臓及び胆汁を採集し、HEV RNA を調べたが、いずれも陰性だった。以上結果からヤギは HEV-4 に対する感受性を有しないことが示唆された。
［李天成、網康至（安全実験管理研究センター）、須崎百合子（安全実験管理研究センター）、五十川正記］

(3) 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 ワクチンの有効性を検討するため、HEV-1 の ORF2 全長,N-末端 15 個と 111 個アミノ酸を欠損させた ORF2 mRNA,あるいは ORF3 全長 mRNA を搭載している脂質性ナノ粒子(LNP-mRNAORF2, LNP-N15D, LNP-N111D, LNP-mRNAORF3)をそれぞれ 5 匹のスナネズミに三回にわたって右大腿筋肉に麻酔せずに接種した。陽性対照組に HEV-1 のウイルス様粒子（G1 HEV-LPs）を同じスケジュールで接種した。35 日目に採血して anti-HEV ORF2 IgG を測定した結果、LNP-ORF3mRNA と HEV-LPs と同様、スナネズミに高い抗体価の anti-HEVIgG を誘導した。一方、LNP-ORF3mRNA を接種したスナネズミから anti-ORF3 IgG が誘導されたが、抗体価が低く、個体差が示された。現在 HEVmRNA を接種したスナネズミに HEV-4 を接種し、感染防御効果を評価している。
[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]

(4) HEV レプリコン細胞を用いた化合物スクリーニング

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。
[松田麻未、吉田莉子、鈴木亮介]

(5) 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。しかしながらこれらの血清について感染中和活性は認められなかった。現在、より強い抗体誘導が期待される mRNA モダリティによる評価を計画している。
[吉田莉子、松田麻未、李天成、田村浩二(東京理科大学)、五十川正記、鈴木亮介]

(6) 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。2024 年の E 型肝炎報告数 526 件のうち、41 検体の遺伝子検査を行い、26 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 58 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。
[丹野久仁子、清原知子、五十川正記、鈴木亮介]

(7) 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。原因となる培地成分を調べた結果、環境に依存されることが判明した。成分を換えて同じ環境を作っても、G1 ウイルスの増殖が改善された。

[松田麻未、李天成、五十川正記、鈴木亮介]

IV.その他のウイルスに関する研究

1. 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に関する研究

(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

非侵襲的に施設内感染者の存在を検知すべく高齢者介護施設排水中の新型コロナウイルス他、複数の病原体を対象とし、3 年分の保管試料を用いて遡及的に測定した。中部圏の特別養護老人ホーム 3～5 カ所にて令和 3 年 1 月より令和 5 年 12 月まで月 1～2 回の頻度で施設排水を約 100ml 採取した(延べ 20～41 回採水)。採水はトラップ法、もしくはグラブ法で行い核酸抽出後、病原体ごとのゲノム検出率、各病原体に対する測定法などを比較した。新型コロナウイルス（SC）は 1-step RT-qPCR 法にて測定、インフルエンザ A/B（Flu)、ノロウイルス G1/G2（NG)、肺炎球菌（SP)、レジオネラ属（LP)、インフルエンザ菌はプライマー・probe をプレート上に固相化したカスタム製品を用いて 2-step RT-qPCR 法にて病原体ゲノムの同時検出を行った。その結果、SC ゲノムは 5 施設全体で延べ 160 回の調査で 35 回検出（35/160＝21.9%)、NG は 28/160（17.5%)、Flu は 2/160（1.3%)、LP は 6/160 (3.8%)、インフルエンザ菌は 34/120 (28.3%)、SP は 21/160（13.1%）検出された。施設排水調査により新型コロナウイルス感染症流行期には SC 以外にも NG、SP、インフルエンザ菌ゲノムも検出され、本測定系でウイルスも細菌も検出可能であった。検出対象のウイルスは不顕性を示す場合があること、細菌は常在菌も含まれており、必ずしも患者、感染者の存在を示唆するものではないが、施設内の感染管理上の情報として活用の可能性が示された。

[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調査結果のウエブ公表

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、令和 5 年度より国交省と厚労省が連携する下水サーベイランス調査結果（16 か所の地方自治体の協力)について厚生労働科学研究班が運営するウエブサイトにて公表を開始した。令和 6 年度は 13 自治体（17 処理場）の協力を得て、本ウエブサイトより感染症流行予測調査事業による結果を公表した。なお令和 7 年 3 月末にて結果の更新は終了し、4 月より感染症流行予測調査事務局のウエブページに移行した。

[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 44 回研究会(東京、2024 年 7 月 10～11 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現地で開催した。下痢症ウイルスの流行状況、ロタウイルス検出マニュアル第3版の改訂、同定されたノロウイルス株の NESID への登録方法について説明した。

[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]

Ⅱ.ロタウイルス

1. ロタウイルスの検査における熱変性条件の検討

ロタウイルスの検査で RT-PCR やリアルタイム RT-PCR を実施する際、逆転写反応前にウイルスゲノム(2 本鎖 RNA)を熱変性させることにより検出感度が数百から数千倍向上することが知られているが、その必要条件について検証をおこなった。RNA 抽出を Direct-zol RNA MiniPrep Kit (ZymoResearch)を用いて DW で溶出した場合は 65℃、5 分の熱変性で十分であったが、QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen)を用いて Buffer AVE で溶出した場合は、95℃、2 分の条件が最適であった。この知見を病原体検出マニュア

ル等に反映させた。
[藤井克樹、佐久間万里]

2. ロタウイルスの陽性コントロール RNA の作製

ロタウイルスの検査で利用可能な NSP3 遺伝子の陽性コントロール RNA を作製した。リアルタイム PCR では従来の DNA コントロールと同等の性能を発揮することを確認し、コンベンショナル PCR では NSP3 全長増幅用プライマーを使用した場合に、ウイルスでは 1074bp、コントロールでは 275bp の増幅産物が得られることを確認した。また、増幅配列の内部にコンタミチェック用の配列（AGCTAGCGCATTGGATCTCG）を挿入し、同配列のプローブで検出できることを確認した。更に制限酵素 *ClaI* の切断配列も挿入しており、制限酵素処理により切断されて判別可能であることも確認した。
[藤井克樹、佐久間万里]

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

(1) 各地衛研による調査状況

2023 年度（4 年度目）のロタウイルスの感染源調査のとりまとめをおこなった。2023 年度は新潟県、大阪府、兵庫県、長崎県の 4 自治体で調査が実施された。合計で 67 名の急性胃腸炎患者から検体が採取され、qPCR によるスクリーニングの結果、2 例のロタウイルス陽性検体が検出された（兵庫県 1 例、長崎県 1 例）。その他は、ノロウイルス GII が 13 例、サポウイルスが 5 例、すべて陰性が 48 例であった。ロタウイルスの遺伝子型の判定結果は、それぞれヒト G3 型と G8 型であった。患者年齢はそれぞれ 11 歳と 4 歳であり、いずれもワクチン接種歴の無い症例であったため、ワクチンの効果を疑う症例ではなかった。
[藤井克樹、染谷雄一]

(2) 検出されたロタウイルスの遺伝子解析

ロタウイルス陽性検体について、感染研において次世代シーケンス解析を行った。その結果、兵庫県の検体は Wa-like G3P[8]株、長崎県の検体は DS-1-like G8P[8]株であった。2021 年度の調査でも兵庫県から Wa-like G3P[8]株が検出されていたが、両者の塩基配列は大きく異なっており、同じ株による継続的な流行ではないと考えられた。長崎県で検出された G8 型についても、コロナ禍前から日本で流行していた G8 株の配列とは異なり、近年中国で報告されている G8 株に類似した株であった。これは、ウマ様 G3P[8]株や G2P[4]株との間で複雑なリアソートメントを経たものと考えられる。
[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 型肝炎の感染症流行予測調査事業 2023 年度調査（2024 年度にとりまとめる）

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（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。2023 年度は、東京都（366 検体）、神奈川県（198 検体）、大阪府（255 検体）において調査が実施された。

定期接種対象者を含む 0〜4 歳群のワクチン接種率は 2020 年度以降ほぼ 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。また、抗体陽性率も 95.4%まで上昇した。一方、定期接種導入前に生まれた若年層はワクチン接種歴も抗体陽性率も低いままであった。この年代に対する啓発活動やキャッチアップの検討が望ましい。
［清原知子、鈴木亮介、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　33 検体、配列情報の提供　10 件
E 型肝炎　遺伝子検査　46 検体、配列情報の提供　58 件
［丹野久仁子、清原知子、李天成、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) Hayashi T, Kobayashi S, Hirano J, Murakami K. Human norovirus cultivation systems and their use in antiviral research. J Virol. 2024 Apr 16;98(4):e0166323.

2) Kimura-Someya T, Katsura K, Kato-Murayama M, Hosaka T, Uchikubo-Kamo T, Ihara K, Hanada K, Sato S, Murayama K, Kataoka M, Shirouzu M, Someya Y. Structural analyses of the GI.4 norovirus by cryo-electron microscopy and X-ray crystallography revealing binding sites for human monoclonal antibodies.JVirol,2024,98(5):e0019724.doi: 0.1128/jvi.00197-24

3) Godin A, Connor RI, Degefu HN, Rosato PC, Wieland-Alter WF, Axelrod KS, Kovacikova G, Weiner JA, Ackerman ME, Chen EY, Arita M, Bandyopadhyay AS, Raja AI, Modlin JF, Brickley EB, Wright PF. Nasal and pharyngeal mucosal immunity to poliovirus in children following routine immunization with inactivated polio vaccine (IPV) in the United States of America. J Infect Dis. 2024 May 29:jiae264. doi: 10.1093/infdis/jiae264.

4) 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.

5) Kiba Y, Tanikawa T, Hayashi T, Yokogawa T, Sano A, Suzuki R, Kitamura M. Inhibitory effects of senkyuchachosan on SARS-CoV-2 papain-like protease activity in vitro. J Nat Med. 2024 Jun;78(3):784-791.

6) Minetaro Arita. An efficient trans complementation system for in vivo replication of defective poliovirus mutants. J Virol. 2024. doi: 10.1128/jvi.00523-24

7) Andreata F, Laura C, Ravà M, Krueger CC, Ficht X, Kawashima K, Beccaria CG, Moalli F, Partini B, Fumagalli V, Nosetto G, Di Lucia P, Montali I, Garcia-Manteiga JM, Bono EB, Giustini L, Perucchini C, Venzin V, Ranucci S, Inverso D, De Giovanni M, Genua M, Ostuni R, Lugli E, Isogawa M, Ferrari C, Boni C, Fisicaro P, Guidotti LG, Iannacone M.Therapeutic potential of co-signaling receptor modulation in hepatitis B. Cell. 2024 Jul 25;187(15):4078-4094.e21.

8) Hirano J, Hayashi T, Kitamura K, Nishimura Y, Shimizu H, Okamoto T, Okada K, Uemura K, Yeh MT, Ono C, Taguwa S, Muramatsu M, Matsuura Y. Enterovirus 3A protein disrupts endoplasmic reticulum homeostasis through interaction with GBF1. J Virol. 98:e0081324. 10.1128/jvi.00813-24.

9) Fujii Y, Tsugawa T, Fukuda Y, Adachi S, Honjo S, Akane Y, Kondo K, Sakai Y, Tanaka T, Sato T, Higasidate Y, Kubo N, Mori T, Kato S, Hamada R, Kikuchi M, Tahara Y, Nagai K, Ohara T, Yoshida M, Nakata S, Noguchi A, Kikuchi W, Hamada H, Tokutake-Hirose S, Fujimori M, Muramatsu M: Molecular evolutionary analysis of novel NSP4 mono-reassortant G1P[8]-E2 rotavirus strains that caused a discontinuous epidemic in Japan in 2015 and 2018. Front Microbiol. 2024, 15:1430557.

10) Yoshita M, Funaki M, Shimakami T, Kakuya M, Murai K, Sugimoto S, Kawase S, Matsumori K, Kawane T, Nishikawa T, Nakamura A, Suzuki R, Ishida A, Kawasaki N, Sato Y, Li YY, Sumiyadorj A, Nio K, Takatori H, Kawaguchi K, Kuroki K, Kato T, Honda M, Yamashita T. High-Throughput Screening of Antiviral Compounds Using a Recombinant Hepatitis B Virus and Identification of a Possible Infection Inhibitor, Skimmianine. Viruses. 2024 Aug 22;16(8):1346. doi: 10.3390/v16081346. PMID: 39205320.

11) 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.

12) 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.

13) Murayama A, Igarashi H, Yamada N, Aly HH, Toyama M, Isogawa M, Shimakami T, Kato T. Exploring the tolerable region for HiBiT tag insertion in the hepatitis B virus genome. mSphere.2024Sep 30:e0051824. doi: 10.1128/msphere.00518-24. PMID: 39345122.

14) 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.

15) Kitagawa Y, Kondo S, Fukuyo M, Wakae K, Dochi H, Mizokami H, Komura S, Kobayashi E, Hirai N, Ueno T, Nakanishi Y, Endo K, Sugimoto H, Wakisaka N, Kaneda A, Yoshizaki T. Phosphoribosyl pyrophosphate amidotransferase: Novel biomarker and therapeutic target for nasopharyngeal carcinoma Cancer Sci. 2024 Nov;115(11):3587-3595. doi: 10.1111/cas.16314.

16) Kitamura K, Arita M. 2024. Evaluation of VP4-VP2 sequencing for molecular typing of human enteroviruses. PLoS One 19:e0311806. 10.1371/journal.pone.0311806.

17) Wai AP, Richardo T, Wakae K, Okada S, Muramatsu M, Yoshiyama H, Iizasa H. Persistent Epstein-Barr Virus Infection of Epithelial Cells Leads to APOBEC3C Expression and Induces Mitochondrial DNA Mutations, Microbiol Immunol. 2025 Mar;69(3):157-167. doi: 10.1111/1348-0421.13196.

18) Fukuda Y, Ishikawa A, Ishiyama R, Takai-Todaka R, Haga K, Someya Y, Kimura-Someya T, Katayama K. Establishment of a Novel Caco-2-Based Cell Culture System for Human Sapovirus Propagation. Genes to Cells, March 2025, 30(2):e70007. doi: 10.1111/gtc.70007.

19) Muthuraman KR, Boonyakida J, Matsuda M, Suzuki R, Kato T, Park EY. Tetravalent Virus-like Particles Engineered To Display Envelope Domain IIIs of Four Dengue Serotypes in Silkworm as Vaccine Candidates. Biomacromolecules. 2025 Mar 10;26(3):2003-2013. doi: 10.1021/acs.biomac.4c01831.

20) Ozawa H, Kitamura K, Yoshida H. Optimizing solid-based methods for SARS-CoV-2 detection in wastewater: addressing PCR inhibition and variant challenges. Appl Environ Microbiol. 2025 Jul 14:e0058925. doi: 10.1128/aem.00589-25. Epub ahead of print. PMID: 40657908.

21) Yamada N, Igarashi H, Murayama A, Suzuki M, Yasuda K, Saito M, Isogawa M, Kato T. Deep sequencing analysis of hepatitis B virus in patients with incomplete response to tenofovir alafenamide fumarate treatment. World J Hepatol. in press.

22) Honda T, Ishigami M, Ishizu Y, Imai N, Ito T, Yamamoto K, Yokoyama S, Muto H, Inukai Y, Kato A, Murayama A, Yoshio S, Ishikawa T, Fujishiro M, Kawashima H, Kato T. Gut microbes associated with functional cure of chronic hepatitis B. Hepatol Int. in press.

2. 和文発表

1） 吉田弘 横江公美 COVID－19における下水サーベイランスの活用～施設排水調査を中心に インフェクションコントロール 33(5), 4-8,2024年5月

2) 坂恭平 北川和寛 藤沼祐希 埼玉県衛生研究所 長島真美 小澤広規 愛知県衛生研究所 葛口 剛 板持雅恵 松浦侑輝 藤本泰之 清迫理恵 濱﨑光宏 眞榮城徳之 新井智 神垣太郎 喜多村晃一 鈴木基 吉田弘 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 病原微生物検出情報 45(6),100-101,2024年6月

3) 吉田弘 [これからのサーベイランス～基礎から臨床まで～] 下水を用いたウイルスサーベイランス 臨床とウイルス 52(5);281－287,2024年7月

4） 吉田弘 令和6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（続編）〈2022年-2024年〉第4章 6 下水サーベイランス 一般財団法人 日本公衆衛生協会 258-261,2024年12月

5) 西村順裕. 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. ウイルス 74巻2号 153-158,2024年12月

6) 加藤孝宣.ペプトイドを用いた新規B型肝炎治療薬の開発. 56(7) p517-520. 細胞.

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Ryuta Ueda, Kosho Wakae, Haruyo Aoyagi, Kento Fukano, Masaya Sugiyama, Tsunekazu Oikawa, Naganori Nao, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Kazuyoshi Hosomichi, Toru Ikegami, Akihito Tsubota, Hiroko Iijima, Masamichi Muramatsu, Masanori Isogawa, Hiroshi Yotsuyanagi, Takaji Wakita, Hideki Aizaki, Role of lipid droplet accumulation in HBV-HCC development. 日台韓、ソウル、2024/4/25-27.

2) Suzuki R, Matsuda M, Hirai-Yuki A, Kotani O, Kataoka M, Zheng X, Yamane D, Yokoyama M, Ishii K, Muramatsu M. Loxapine inhibits replication of hepatitis A virus by targeting the N-terminal region of 2C. EUROPIC2024, Jyväskylä, Finland, 2024.6.2-6.

3) Ong GH, Isshiki R, Sakate R, Toyosumi R, Shimizu J, Suzuki R, Yamanaka A, Miyazaki K. Development of Single Round Infectious Pseudovirus of DENV-2 (Cosmopolitan strain) for a rapid Antibody-Dependent Enhancement evaluation. The 7th Asia Dengue Summit. Kuala Lumpur 2024/6/5-7.

4) Balingit JC, Denis D, Suzuki R, Ngwe Tun MM, Takamatsu Y, Masyeni S, Sasmono RT, Morita K. Impact of Cross-Reactive Antibodies on Dengue Virus Serotype Shifting in Bali, Indonesia. 15th Nagasaki-Singapore Medical Symposium. Nagasaki, Japan. 2024/6/11-12

5) Suzuki R, Matsuda M, Hirai-Yuki A, Kotani O, Kataoka M, Zheng X, Yamane D, Yokoyama M, Ishii K, Muramatsu M. Loxapine, a therapeutic agent for schizophrenia, inhibits replication of hepatitis A virus. 43rd Annual Meeting American Society for Virology, Columbus, USA, 2024/6.24-28.

6) Haruyo Aoyagi, Akihito Tsubota, Ryuta Ueda, Noriyuki Watanabe, Kosho Wakae, Masaya Sugiyama, Hiroko Iijima, Masashi Mizokami, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Hepatocellular organelle and gene expression abnormalities following elimination of hepatitis C virus and carcinogenic mechanism. 2024 APASL Single Topic Conference on MAFLD. Kaohsiung, 28-30. June. 2024.

7) Keigo Kawashima. Unveiling therapeutic potential of OX40 activation through spatial transcriptomics of HBV-specific CD8+ T cells. 1st KVRI-NIID Joint Conference, Korea,2024.8.21

8) Yutaka Furutani, Kaori Yanaka, Shushi Nagamori, Kaoru Kobayashi, Hideki Aizaki, Sae Ochi, Hideaki Kakeya, Tomokazu Matsuura. Development of cccDNA modulators, CDMs, that specifically activate interferon-related signals and inhibit HBV replication. 2024 International HBV Meeting. Chicago. 11-15. September. 2024.

9) Kento Fukano, Kousho Wakae, Naganori Nao, Akihito Tsubota, Masumichi Saito, Takae Toyoshima, Haruka Kudo, Hideki Aizaki, Kazuyoshi Hosomichi, Takahiro Matsudaira, Moto Kimura, Koichi Watashi, Masanori Isogawa, Wataru Sugiura, Masamichi Muramatsu. Profiling viral integration in HBV-HCC by RAISING-sequencing. 2024 International HBV Meeting. Chicago. 11-15. September. 2024.

10) Kento Fukano, Kousho Wakae, Naganori Nao, Akihito Tsubota, Masumichi Saito, Takae Toyoshima, Haruka Kudo, Hideki Aizaki, Kazuyoshi Hosomichi, Takahiro Matsudaira, Moto Kimura, Koichi Watashi, Masanori Isogawa, Wataru Sugiura, Masamichi Muramatsu. A high-sensitivity detection method for HBV DNA integration shows junction profiles in HBV-associated hepatocellular carcinoma. 2024 International HBV Meeting. Chicago. 11-15. September. 2024.

11) Murayama A, Igarashi H, Yamada N, Aly HH, Toyama M, Isogawa M, Shimakami T, Kato T. The permissible region for HiBiT tag insertion in HBV genome. 2024 International HBV Meeting, Biology of the Hepatitis B and D Viruses. Chicago, USA. Sep. 11-15.

12) Hayashi S, Murayama A, Kidiga M, Grover P, Miyabe T, Kaneko A, Kato T, Akari H. Characterization of HBV infection in primary macaque cultured hepatocytes. 2024 International HBV Meeting, Biology of the Hepatitis B and D Viruses. Chicago, USA. Sep. 11-15.

13) Hideki Aizaki. Hepatitis B and C prevention and control. The 21st Japan-Taiwan Symposium on Communicable Diseases and Prevention, and Collaborative Project Reports. Tokyo, 12-13. September. 2024.

14) Yoshio S, Lee H, Matsuda M, Suzuki R, Shin E, Kato T. Comprehensive analysis of immune pathogenesis of acute hepatitis A with or without HIV-1 co-infection. 30th

International Symposium on Hepatitis C Virus, Flaviviruses, and Related Viruses. Oxford, England 2024/9/25-28.

15) 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 pseudo-infectious viral particles. 30th International Symposium on Hepatitis C Virus, Flaviviruses, and Related Viruses. Oxford, England 2024/9/25-28.

16) MatsudaM, Li TC, Yoshida R, Sugiyama R, Suzuki R. Efficient cell culture models for HEV genotype 1 30th International Symposium on Hepatitis C Virus, Flaviviruses, and Related Viruses. Oxford, England 2024/9/25-28.

17) Curran-French M, Matsuda M, Suzuki R, Hewson R, Dent S, Slack G. Molecular Diagnosis of Tick-borne Encephalitis in the UK 30th International Symposium on Hepatitis C Virus, Flaviviruses, and Related Viruses. Oxford, England 2024/9/25-28.

18) Miho Anami, Noriyuki Watanabe, Haruko Takeyama, Hideki Aizaki, Masanori Isogawa, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita. Isolation and functional analysis of E2 antibody against hepatitis C virus. The 30th International Symposium on Hepatitis C Virus, Flaviviruses, and Related Viruses. Oxford, 25-28, September 2024.

19) Haruyo Aoyagi, Akihito Tsubota, Minami Ueno, Hossam Eid Gewaid, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Takeshi Saito, Noritomo Shimada, Masaru Enomoto, Kazuhiko Hayashi, Noriko Tamura, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Masaya Sugiyama, Masashi Mizokami, Hiroko Iijima, Masanori Isogawa, Kenjiro Wake, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. The relationship between hepatocellular carcinoma and Occult hepatitis C virus infection (OCI) in patients with sustained virological response (SVR). The 30th International Symposium on Hepatitis C Virus, Flaviviruses, and Related Viruses. Oxford, 25-28, September 2024.

20) Tomoko Date, Noriyuki Watanabe, Kano Sakamoto, Masaya Sugiyama, Masashi Mizokami, Hideki Aizaki, Takaji Wakita. Establishment of genotype 3 infectious HCVcc, S310 clone with adaptive mutations, The 30th International Symposium on Hepatitis C Virus, Flaviviruses, and Related Viruses. Oxford, 25-28, September 2024.

21) Kobayashi D, Inoue Y, Suzuki R, Maeda K, Isawa H. Identification and epidemiological study of an uncultured flavivirus from ticks using viral metagenomics and pseudo-infectious viral particles. 1st International Symposium on Living Systems Design Research, Matsuyama, Japan 2024.10.14-16,

22) Hayashi T, Hirano J, Murakami K, Fujii Y, Kobayashi S, Tanikawa T, Kitamura M, Someya Y. Identification of compounds that inhibit viral replication possibly through targeting its protease. International Microbiological Societies Congress (IUMS) 2024, Florence, Italy, 2024/10/23-25.

23) Kobayashi S, Hayashi T, Someya Y, Katsumata M, Hakuno F, Murakami K. Involvement of lipids in norovirus replication in human intestinal organoids. International Microbiological Societies Congress (IUMS) 2024, Florence, Italy, 2024/10/23-25.

24) Balingit JC, Suzuki R, Xayavong D, Ngwe Tun MM, Matsuda M, Takamatsu Y, Buerano C, Morita K. Comprehensive Profiling of Dengue-Specific Antibodies Across Diverse Genotypes Using a Single-Round Infectious Particle Panel. The Joint Congress of Global Health 2024 Okinawa, 2024/11/ 16-17.

25) Xin Zheng, Asuka Hirai-Yuki, Kazutaka Terahara, Noriyuki Watanabe, Ryosuke Suzuki, Osamu Kotani, Noriyo Nagata, Michiyo Kataoka, Bryan Yonish, Kento Fukano, Daisuke Yamane, Eriko Ohsaki, Keiji Ueda, Tomoyuki Shiota, Kazuhiro Takimoto, Tadaki Suzuki, Masanori Isogawa, Takayuki Uchihashi, Stanley M. Lemon, Yoshimasa Takahashi, Masamichi Muramatsu. Development of a human-neutralizing monoclonal antibody that effectively blocks hepatitis A virus infection both in vitro and in vivo. APASL2025. Beijing,2025/3/26-30.

2. 国内学会

1) 河島 圭吾, 大西　雅也, 五十川 正記. 肝臓内におけるB型肝炎ウイルス特異的CD8+T細胞の空間的トランスクリプトーム解析. 第 60 回日本肝臓学会総会, 熊本.2024/6/13-14.

2) 上田竜大, 若江亨祥,坪田昭人,飯島尋子,杉山真也,村松正道,四柳宏,相崎英樹、細胞微細構造と変異シグネチャーに着目した B 型肝炎ウイルスによる発癌機構の考察、第60回 日本肝臓学会総会.熊本.2024/6/13-14.

3) 深野顕人、若江亨祥、坪田昭人、相崎英樹、飯島尋子、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の開発. 第 60 回日本肝臓学会総会. 熊本.2024/6/13-14.

4) 加藤孝宣. ウイルス粒子を用いたC型肝炎ウイルスワクチン開発. 第60回日本肝臓学会総会. 熊本.2024/6/13-14.

5) 青柳東代、坪田昭人、上田竜大、松田麻未、若江亨祥、渡士幸一、鈴木亮介、政木隆博、杉山真也、島田紀朋、林和彦、榎本大、五十川正記、飯島尋、溝上雅史、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹. 持続的ウイルス学的応答（SVR）を達成した患者における肝病態と潜在性 C 型肝炎ウイルス感染（OCI）. 第32回抗ウイルス療法学会、熊本、2024/8/29-31.

6) 北川和寛、樋口真由、藤田翔平、斎藤望、柏原尚子,伊藤純子、末永美知子、金成由美子、喜多村晃一、吉田弘環境水調査（感染症流行予測調査事業）によるポリオ・新型コロナウイルス感染源調査とパンデミック対策のための取り組み. 令和 6 年度福島県保健衛生学会（第 52 回）. 福島.2024/8/30.

7) Muthuraman KR, Boonyakida J, Matsuda M, Suzuki R, and. Park EY. Silkworm-expressed canine parvovirus-like particles displaying tetravalent envelope domain III of dengue virus induce neutralizing antibodies in mice.第76回日本生物工学会大会　東京 2024/9/8-10.

8) 鈴木清樹、大槻亜紀子、佐々木顕、吉田弘、宮崎悠矢下水中ウイルス濃度から流域の感染者数を予測するアプリCOVIVIS(コビビス)を用いた各県の新型コロナ定点データの解析結果　2024 年度日本数理生物学会年会　札幌.2024/9/11-13.

9) 若江亨祥、深野顕人、直亨則、斎藤益満、坪田昭人、豊嶋孝恵、相崎英樹、飯島尋子、松平崇弘、木村基、渡士幸一、五十川正記、杉浦亙、村松正道. RAISING 法による簡便なウイルスDNA挿入部位の同定. 第83回日本癌学会学術総会. 福岡.2024/9/19-21.

10) 吉田弘 シンポジウムⅠ :これからのサーベイランス～基礎から臨床まで～「下水を用いたウイルスサーベイランス」第28回日本ワクチン学会・第65回日本臨床ウイルス学会合同学術集会.名古屋.2024/10/25.

11) 清原知子, 鈴木亮介, 李天成, 杉山隆一, 松田麻未, 丹野久仁子:B型肝炎ワクチンを含む混合ワクチンの力価試験に関する研究. 第 28 回日本ワクチン学会学術集会、2024/10/26-27.

12) 吉田弘、 上田 真稔、服部 泰臣、横江 公美 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調査について.第 83 回日本公衆衛生学会総会. 札幌（ポスター）.2024/10/29-31.

13) 安井 善宏、皆川 洋子、小栗 信、吉田 弘. 愛知県における流入下水を利用した新型コロナウイルスサーベイランス.第 83 回日本公衆衛生学会総会. 札幌（ポスター）.2024/10/29-31.

14) 北川 和寛、末永 美知子、金成 由美子、吉田 弘. 下水サンプルの週 1 回採水による新型コロナウイルスのモニタリング調査.第 83 回日本公衆衛生学会総会. 札幌（ポスター）.2024/10/29-31.

15) 小澤 広規、吉田 弘、大久保 一郎 下水サーベイランスにおけるリアルタイム PCR 阻害物質の評価方法の検討.第83回日本公衆衛生学会総会. 札幌（ポスター）.2024/10/29-31.

16) 神垣 太郎、吉田 弘、大谷 可菜子、鈴木 基 新型コロナウイルス感染症の発生動向と下水サーベイランスにおけるウイルス濃度の検討.第 83 回日本公衆衛生学会総会. 札幌（ポスター）.2024/10/29-31.

17) 濱本 紀子、黒沢 博基、猪野 翔一朗、江原 勇登、吉田 弘、尾関 由姫恵、岸本 剛、本多 麻夫 埼玉県における下水中の新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）検出状況について.第83回日本公衆衛生学会総会. 札幌（ポスター）.2024/10/29-31.

18) 喜多村 晃一、吉田 弘 次世代シークエンサーを用いたハイスループットなポリオウイルス検出法の検討.第 83 回日本公衆衛生学会総会. 札幌（ポスター）.2024/10/29-31.

19) 藤井克樹.ロタウイルスの蛍光抗体法による力価測定と消毒剤等の評価、ウイルス性下痢症研究会第 35 回学術集会、名古屋.2024/11/3.

20) 紺野 在, 小林 大介, 松田 麻未, 鈴木 亮介, 伊澤 晴彦, 鈴木 哲朗. 感染蚊体内のデングウイルス可視化のための組織透明化イメージング技術開発. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会.名古屋. 2024/11/4-6.

21) 加藤 文博, 大倉 喬, 亀谷 太一, Chaewon Bae, 畑山 靖佳, 若田 愛加, 西 真由子, 鈴木 亮介, 加藤 大志, 竹田 誠, 梁 明秀 分泌型ルシフェラーゼを用いたニパウイルスミニゲノム系の構築と化合物スクリーニングへの応用 第 71 回日本ウイルス学会学術集会.名古屋. 2024/11/4-6.

22) 西 真由子, 中居 佑介, 松田 麻未, 畑山 靖佳, 加藤 文博, 若田 愛加, Chaewon Bae, 鈴木 亮介, 柊元 巌, 梁 明秀 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 第 71 回日本ウイルス学会学術集会.名古屋. 2024/11/4-6.

23) 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 型肝炎ウイルス ORF2 および ORF3 に対する抗体の誘導 第 71 回日本ウイルス学会学術集会.名古屋. 2024/11/4-6.

24) 松田 麻未, 吉田 莉子, 杉山 隆一, 李 天成, 鈴木 亮介. E 型肝炎ウイルス遺伝子型1の効率の良い増殖条件の検討 第 71 回日本ウイルス学会学術集会.名古屋. 2024/11/4-6.

25) Xin Zheng, Qingbo Liu, Yibo Zhang, Asuka Hirai-Yuki, Tomoyuki Shiota, Ryosuke Suzuki, Masanori Isogawa, Shao-Jiang Song, Masamichi Muramatsu. Identification of novel compound against hepatitis A virus. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会.名古屋.2024/11/4-6.

26) 阿南美穂, 渡邉則幸,竹山春子, 相崎英樹, 五十川正記、村松正道, 脇田隆字. C 型肝炎ウイルスに対する抗 E2 抗体の単離と機能解析. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会、名古屋、2024/11/4-6.

27) 村山麻子、五十嵐仁美、山田典栄、アリフセイン、外山政明、五十川正記、島上哲朗、加藤孝宣. 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. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会. 名古屋.2024/11/4-6.

28) 林咲良, 村山麻子, Maureen Kidiga, Poonam Grover1, 宮部貴子, 兼子明久, 加藤孝宣, 明里宏文. HBV 感染霊長類モデルの開発. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会. 名古屋.2024/11/4-6.

29) 林豪士, 村上耕介, 小林さくら, 藤井克樹. モルヌピラビルによるヒトノロウイルス増殖阻害効果の検証、第 71 回日本ウイルス学会学術集会、名古屋.2024/11/4-6.

30) 平野順紀, 林豪士, 染谷雄一, 岡田和真, 上村健太郎, 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 A71 3C プロテアーゼの性状解析、第 71 回日本ウイルス学会学術集会、名古屋.2024/11/4-6.

31) Yen Hai Doan, Nobuhiro Takemae, Kei Haga, Yoshiki Fujii, Ghana-TMDU, Indonesia-Kobe, Vietnamese, Indian researchers, Kazuhiko Katayama, Tsutomu Kageyama. Investigating Interspecies Transmission of Rotaviruses from Animals to Humans: A Multinational Study Post-Vaccine Implementation、第 71 回日本ウイルス学会学術集会、名古屋.2024/11/4-6.

32) 矢澤 俊輔, 佐賀 由美子, 板持 雅恵, 福山 圭, 嶌田 嵩久, 吉田 琴羽, 谷口 咲羅, 鈴木 亮介, 松田 麻未, 林 昌宏, 田島 茂, 大石 和徳, 谷 英樹. 感染症流行予測調査で用いられている日本脳炎ウイルス中和抗体測定法の改良の検討 第 71 回日本ウイルス学会学術集会.名古屋. 2024/11/4-6.

33) 小林さくら, 林豪士, 伯野史彦, 村上耕介. 脂質およびアミノ酸の添加がヒトノロウイルス感染に及ぼす影響、第 47 回日本分子生物学会年会、福岡.2024/11/26-29.

34) 板持雅恵、谷口沙羅、吉田琴羽、矢澤俊輔、嶌田嵩久、佐賀由美子、福山圭、吉田弘、新井智、大石和徳、谷英樹 新型コロナウイルス感染症流行期における下水流入水ウイルス調査 第 64 回北陸信越薬剤師大会・第 57 回北陸信越薬剤師学術大会 ,金沢.2025/2/22-24.

35) 深野 顕人, 若江 亨祥, 直 亨則, 斎藤 益満, 松本 多圭, 飯塚 崇, 藤原 浩, 近藤 悟, 工藤 陽香, 豊嶋 孝恵, 神川 あずさ, 松平 崇弘, 相崎 英樹, 木村 基, 五十川 正記, 杉浦 亙, 村松 正道. 子宮頸がん・中咽頭がん形成に寄与するヒトパピローマウイルスゲノム挿入の新規検出技術の開発. 日本薬学会第 145 年会、福岡、 2025/3/26-29.

III. その他

1.研究会

1) 深野顕人、若江亨祥、直亨則、斎藤益満、坪田昭人、飯島尋子、松平崇弘、木村基、渡士幸一、杉浦亙、村松正道. B 型肝炎ウイルスゲノム挿入の新規検出法の確立:肝がん再発予測への応用. 6NC リトリート 2024. 東京.2024/4/13.

2) 吉田弘. 下水サーベイランスの感染症対策への活用の経緯と今後の展望. 一般社団法人日本下水サーベイランス協会 定時社員総会. 東京.2024/6/11.

3) 吉田弘. 下水に含まれるウイルス情報と感染症対策への活用. 衛生微生物技術協議会第 44 回研究会. 東京.2024/7/10.

4) 青柳東代、坪田昭人、上田竜大、松田麻未、若江亨祥、渡士幸一、鈴木亮介、政木隆博、杉山真也、島田紀朋、林和彦、榎本大、五十川正記、飯島尋子、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 60 回日本肝癌研究会、姫路、2024/7/12-13.

5) 上田 竜大, 若江 亨祥, 青柳東代、杉山 真也, 及川恒一、島田紀朋、加藤慶三、池上 徹、坪田 昭人, 飯島 尋, 村松 正道, 四柳宏, 脇田隆字、相崎 英樹. 細胞微細構造と変異シグネチャーに着目した B 型肝炎ウイルスによる発癌機構の考察. 第 60 回日本肝癌研究会、姫路、2024/7/12-13.

6) 西村順裕. エンテロウイルス A71 の受容体 SCARB2 は細胞表面に無い. 第 18 回 ウイルス学キャンプ in 湯河原. 湯河原.2024/7/16.

7) 北川和寛、樋口真由、藤田翔平、斎藤望、柏原尚子、伊藤純子、末永美知子、金成由美子、吉田弘 福島県における下水サーベイランスについて 第 38 回公衆衛生情報研究協議会研究会 富山市.2025/2/27-28.

8) 吉田弘、板持雅恵、北川和寛、葛口剛、中村範子、濱本紀子、眞榮城徳之 新型コロナウイルス下水サーベイランスによる感染動向の解析 第３８回公衆衛生情報研究協議会研究会 富山市.2025/2/27-28.

9) 伊藤昌彦, Xiaoyu Li, Liu Jie, 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. 連続定量測定系によるウイルスの細胞内侵入～ゲノム複製 第 10 回 デザイン生命工学研究会 奈良 2025/2/28-3/1.

10) 松田 麻未, 吉田 莉子, 李 天成, 鈴木 亮介. E 型肝炎ウイルス遺伝子型 1 の迅速な増殖条件の検討 第 10 回デザイン生命工学研究会 奈良 2025/2/28-3/1.

11) 吉田 莉子, 松田 麻未, 李 天成, 田村 浩, 鈴木 亮介. E 型肝炎ウイルスレプリコン細胞の樹立とその応用 第 10 回 デザイン生命工学研究会 奈良 2025/2/28-3/1.

3．ウイルス第三部

部長　梁　明秀

概　要

当部は、発疹性ウイルスに起因する感染症である、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 年の組織再編後より、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 6 年 4 月 1 日付で、鈴木聡志が第二室、白井達也が第五室の任期付研究員（若手育成型MD枠）として採用された。また、若田愛加が第三室の任期付研究員（招聘型）として採用された。同年 8 月 1 日付で、大倉日和が第四室の任期付研究員（招聘型）として採用された。同年9月 1 日付で、西真由子と水越文徳が第三室および第五室の主任研究官に昇格した。同年 12 月 1 日付で水越文徳が第三室長に昇任した。令和 7 年 1 月 1 日付で第三室の加藤文博主任研究官が、品質管理研究センターに転出し、同年 3 月 1 日付で、劉偉が第三室の任期付研究員（若手育成型）として採用された。

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作業手順書（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おいて製造・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、呼吸器ウイルスワクチン(インフルエンザワクチンを除

く)の検定・検査、並びにその検定に必要な標準品の製造・維持・管理及び交付、並びにこれらに関する研究、さらに呼吸器ウイルス(インフルエンザウイルスを除く)の病因及び病原の検索、予防診断及び治療方法の研究を行っている。新型コロナワクチン(組換えコロナウイルスワクチン)および組換え RS ウイルスワクチンの国家検定を行っている。今年度は RS ウイルス RNA ワクチンが申請され、承認前検査を行った。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。2024 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。また民間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。さらに民間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民間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、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った。現在流行している D8,B3 の両遺伝子型のウイルスであってもゲノム解析ができることを確認した。さらにイルミナ社のシークエンサーを用いてショートリードでの解析でも同様の結果が得られた。[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

臓器・器官サイズを制御する Hippo 経路は、ウイルス感染で活性化することが報告されており、C 型肝炎ウイルスが感染した肝細胞では、ウイルスの E2 タンパク質が Hippo 経路の異常活性化を引き起こし、癌化することが明らかになっている。本研究では、麻疹ウイルスの感染・増殖と Hippo 経路の関わりについて明らかにするため、まず初めに経路下流の転写共役

因子(YAP)の機能阻害がウイルスの増殖にどのような影響を与えるか検討した。細胞を麻疹ウイルス感染 2，4，6，8 時間前に阻害剤で処理し、ウイルスを感染させてから 3 日目までのウイルス RNA 量を real time PCR で継時的に測定した。その結果、ウイルス RNA 量の抑制が処理 2 時間前から確認でき、処理 8 時間前では検出限界に近い値を示した。一方、ウイルス感染 2，4，6 時間後に阻害剤で処理した細胞では、ウイルス RNA 量の抑制は確認できなかった。以上の結果から、YAP が麻疹ウイルスの増殖・複製に関与することが示唆された。今後は、どのようなメカニズムによりウイルスの増殖・複製が制御されるのか解析を進めて行きたい。［染谷健二、大槻紀之、梁明秀］

4. 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(MV)糖タンパク質に対しガレクチン発現による阻害作用があるか、ヒトガレクチンファミリーの7種と 293DSP 細胞を用いて細胞融合への影響を解析したところ、ガレクチン-7(Gal-7)で抑制がみられた。MV への Gal-7 作用をさらに解析するために、Gal-7 をノックダウンした HaCaT 細胞の作成、Gal-7 発現 293T 細胞株の作成、また直接の相互作用を検出するため NanoBit を融合した MV-F, MV-H, Gal-7 の作成を行なった。これらでウイルス感染性、増殖、相互作用を解析したところ、Gal-7 発現の有無による明らかな影響は認められず、直接の相互作用は検出できなかった。［關文緒、梁明秀］

5. マウス SLAM 利用能を持つ組換え麻疹ウイルスの研究

麻疹ウイルス(MV) H タンパク質は、マウスの SLAM 利用能を持たないが、鯨類モルビリウイルス（DMV）H タンパク質は利用能を持つ。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。本研究で作出した rMV/DMVH,Mmut-EGFP は SLAM 陽性マウス血球細胞株 PAI 細胞での増殖が低かった為、PAI 細胞で継代し順化を試みた。途中、Plaque purify でウイルスのクローン化を行い、さらに継代を実施した。得られた株で PAI 細胞における増殖を比較したところ、ウイルス力価が 10 倍程度上昇したクローンが3つ得られた。さらに順化を進めるため接着細胞であるマウス SLAM 発現 CHO 細胞で継代し、より増殖の良い順化株の作成を試みている。［關文緒、大槻紀之、竹田誠(東京大学)］

6. 麻疹風疹混合ワクチンの品質管理に関する研究

麻疹風疹混合ワクチンは 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（MMR ワクチン）2 種についても NGS による解析が可能であることを確認した。MMR ワクチンの N G S 解析からおたふくかぜワクチンについてはそのリード数から十分にワクチンの品質管理に利用できる可能性が高いと考えられた。［大槻紀之、山田裕加里：石井孝司（品質保証管理部）］

7. 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(MV-NP)を抗原として樹立されたマウスハイブリドーマ 48 個のうちウェスタンブロットで MV-NP への反応が確認された 24 クローンについて、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。抗体を用いた今後の検討のために、これら 6 クローンのハイブリドーマ上清から IgG 精製を行ったところ、6 クローン中 2 クローンは上清中 IgG が微量であったため精製できなかった。残り 4 クローンは上清から IgG 精製が可能であったため今後の検討は 4 クローンで実施予定である。［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］

8. 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するため、麻しんウイルスを感染させてから48時間後の感染細胞を単離しようとソーティングしたがほとんどが死細胞であった。分化・培養条件や感染からソーティングまでの時間などを検討する必要があると考えられる。[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、2024 年は 985 件の検査実施と 1 件の陽性数（陽性率 0.1%）であった。陽性例 1 件はワクチン株と推測され（一部の配列のみ解読）、2021 年以降、野外株は 1 例も検出されていない。このことから、国内において風疹排除状態にあることが示唆される。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%、2024 年は 97.4%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、適切にサーベイランスが実施されていることが示唆される。［森嘉生、永井美智、山田裕加里、大槻紀之、坂田真史、中津祐一郎、鈴木聡志、梁明秀、全国地方衛生研究所］

2. 抗風疹 IgM 抗体検出キットの評価に関する研究

国内で汎用されている抗風疹 IgM 検出試薬の性能評価をおこなった。健常成人 291 名の血清を用い、抗風疹 IgM 検出試薬で測定を行ったところ、8 名（2.9%）において、IgM 陽性もしくは判定保留となった。そのうち、7 検体は高～中 IgG アビディティで最近の風疹ウイルス曝露は否定的であった。これら 8 検体について、海外で使用されている同等の他 2 キットで測定を行ったところ、3検体のみ陽性で結果が一致した。国内試薬においては、海外で使用されているキットと比較して判定のカットオフ値が低く設定されており、高感度に設定されていることが示された。これらのことから、近年風疹患者報告において、風疹 IgM 陽性、PCR 陰性の症例割合が増加しているが、かならずしも真の風疹患者だけではない可能性が示唆された。[森嘉生、永井美智、鈴木聡志、中津祐一郎、坂田真史、梁明秀]

3. 風疹ウイルスの受容体同定

昨年度までにウイルス様粒子にアスコルビン酸ペルオキシダーゼ APEX2 を結合させ、近接ビオチン標識法によって、細胞膜上において風疹ウイルス粒子と近接する分子を質量分析で解析する方法を確立した。ヒト絨毛癌由来 JAR 細胞において風疹ウイルス粒子と近接する分子として、73 分子が同定された。公共データベースを用い、風疹ウイルスに非感受性細胞において発現が認められない分子を除外し、レセプターとして機能する可能性のある 34 分子について CRISPR/Cas9 ノックアウトによる検証をおこなった。その結果、「蛋白質 X（未発表のため仮名とする）」遺伝子に対する sgRNA が風疹ウイルス感染抵抗性細胞で増加していた。「蛋白質 X」の発現していない細胞に、この分子を発現させると風疹ウイルスが感染し、増殖できる様になった。この分子は風疹ウイルスの E2E1 ヘテロダイマーと直接的に結合し、エンドサイトーシス経路でのウイルス侵入を誘導することが示された。「蛋白質 X」を介した感染は、「蛋白質 X」に対する抗体や可溶型「蛋白質 X」組換え蛋白質によってされた。今回、「蛋白質 X」は風疹ウイルスの受容体であることを世界に先駆けて明らかにした。この結果は、風疹ウイルスの体内伝播機構、病原機構の理解、予防治療法の開発の基盤構築に重要である。一方で、「蛋白質 X」の発現していない一部の細胞において、風疹ウイルスの感染が成立することから、「蛋白質 X」以外にも風疹ウイルス受容体が存在することが示唆された。今後、「蛋白質 X」の風疹ウイルス受容体としての生物学的意義、結合の構造様式、「蛋白質 X」以外の受容体の探索を行う予定である。[森嘉生、坂田真史、中津祐

一郎、鈴木聡志、梁明秀、井野洋子(横浜市立大学)、木村弥生(横浜市立大学)]

4. 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

昨年度までに、非感染性の風疹ウイルス様粒子(RuVLP)を用いた風疹ウイルス細胞内侵入の迅速評価系を確立した。この系は、分割型ルシフェラーゼである HiBiT タグ融合ウイルスタンパク質を含む RuVLP(HiBiT-RuVLP)を、分割型ルシフェラーゼの他方の断片である LgBiT を発現する Vero 細胞(Vero/LgBiT)に感染させ、細胞内での HiBiT と LgBiT の会合によるルシフェラーゼ活性を測定する方法である。本年度は血清中の抗風疹ウイルス抗体の測定にこの方法が応用可能であるかを検討した。これまでに血清中のリポタンパク質が風疹ウイルスの細胞内侵入を非特異的に阻害することが判っていたため、測定に用いる血清は事前にカオリン処理によりリポタンパク質を除去した。市販のヒト血清(N=50)について本解析を行なったところ、定量的解析(50%中和濃度)において EIA 法による測定結果との相関が確認できた。また、適切なカットオフ値を設定することで、16 倍希釈血清を用いた定性的解析への応用も可能であった。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さらに確認する予定である。[中津祐一郎、坂田真史、梁明秀、森嘉生]

5. 風疹ウイルスの中和に関与するエンベロープタンパク質変異の同定

昨年度、感染依存的に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)と抗風疹血清を用いた中和解析により、特定の株に由来する Ru-VLP-Rep が中和されやすいことを見出した。本年度は、この中和に関与するエンベロープタンパク質の変異を同定した。解析の結果、中和されやすい株に特異的に存在する 4 か所のアミノ酸残基を特定した。さらに、これらの残基を他の株に共通するアミノ酸に置換した Ru-VLP-Rep を作製し、同一血清に対する中和感受性を比較した。その結果、わずか 1 か所のアミノ酸残基の違いによって、抗風疹ウイルス血清に対する VLP の中和感受性が変化することが明らかとなった。[坂田真史、中津祐一郎、梁明秀、森嘉生]

6. 膜融合蛋白質 E1 の蛋白質内相互作用の評価手法を開発

エンベロープウイルスが細胞へ侵入する際に、エンベロープ表面の膜融合蛋白質(FP)は FP 内の相互作用を介して立体構造を変化させエンベロープ膜と細胞膜を融合させる。そのため FP 内の相互作用は創薬標的として注目されている。我々はこれまでに蛋白質間の結合性を評価できる実験手法(SPICA)を開発してきた。今回、風疹ウイルス(RuV)の E1 蛋白質を II 型 FP のモデルとし、蛋白質内相互作用を評価する SPICA の確立を試みた。また、E1 蛋白質にアミノ酸変異を導入し SPICA により蛋白質内の相互作用部位の決定を試みた。RuV の E1 蛋白質は N 末端側から順にドメイン I(DI)、ドメイン II(DII)、ドメイン III(DIII)、ステム構造(S)からなる。結晶構造情報から DI-DII と DIII-S 間の相互作用が膜融合に重要であると示唆されたため、DI-DII と DIII-S に分割して精製蛋白質を作製した。DI-DII を固相化し、アルカリフォスファターゼ(ALP)で標識した DIII-S と結合させ、ALP 活性を指標とし結合性を評価した。次に様々なバッファー条件下でその結合性を評価した。さらに DIII-S へアラニン変異を導入し DI-DII との結合性を評価した。その結果、SPICA により DI-DII と DIII-S が結合することを確認できた。バッファー条件については pH6.0 かつ Ca 濃度が 3〜10 mM のときに結合が最大となった。DIII-S のアミノ酸 Q351、N392、F420、Y425 にアラニン変異を導入すると DI-DII との結合性が低下し、これらの部位が創薬標的となりうると考えられた。この結果については細胞融合アッセイでも蛋白質機能の検証を行っている。今後、膜融合阻害剤候補となるペプチドや低分子化合物の探索を行う予定である。[鈴木聡志、坂田真史、中津祐一郎、森嘉生、梁明秀]

7. ヒト気管支上皮細胞を用いた Air-liquid-interface 培養系の確立と風疹ウイルス感染実験への利用

ヒト気管支上皮細胞(HBTEC)を用いた Air-Liquid Interface(ALI)培養系を確立し、風疹ウイルス(RuV)感染実験に利用した。ALI 培養では HBTEC が繊毛細胞、杯細胞、基底細胞へ分化し、粘液分泌や繊毛運動を伴う極性構造が再現されるため、気道の自然防御機構やウイルス感染経路を in vitro で模倣できるとされている。ALI 培養を行った HBTEC について、

分化マーカーを用いた組織切片免疫染色により繊毛細胞、杯細胞、基底細胞への分化を確認し、さらに粘液分泌や繊毛運動が生じることを観察することで、ALI 培養系 HBTEC の確立を検証した。RuV は経気道的に感染・伝播し、感染者の咽頭から体外へ排出されることが知られているが、その分子基盤や感染極性の詳細は不明であった。そこで HBTEC-ALI 培養系を用い、RuV が上皮に感染するか否かを検討するとともに、ウイルス侵入および産生の極性を評価した。その結果、同一ウイルス量を接種した場合、感染はアピカル側よりもベーサル側からの方が効率的に成立し、より多くの感染細胞が確認された。一方、ウイルスの産生はアピカル側にのみ検出され、ベーサル側への放出は殆ど認められなかった。本培養系を利用することで、感染成立の極性や体外へのウイルス排出を含む感染動態を生理的条件下で評価できることが示唆された。

［坂田真史、柿崎正敏、中津祐一郎、鈴木聡志、白戸憲也、梁明秀、森嘉生］

8.シュードタイプ VSV を用いたルストレラウイルスの解析

近年、風疹ウイルスに近縁で、哺乳類に対して致死的な病原性を示す可能性のあるルストレラウイルス（RusV）が同定された。昨年度、RusV エンベロープタンパク質を被覆したシュードタイプ VSV の作製に成功し、その細胞侵入機構の解析を行った。本年度は、RusV エンベロープタンパク質の構造予測解析を行い、その結果を基に更に細胞侵入機構を検討した。構造予測の結果、RusV エンベロープタンパク質の構造は風疹ウイルスに類似することが示唆された。特に、風疹ウイルスで細胞侵入に必須とされるカルシウム（Ca）結合領域が、RusV エンベロープタンパク質にも保存されている可能性が示された。そこで、シュードタイプ VSV を用いて Ca および脂質ドメインの関与を解析した。

培地中の Ca 濃度を低下させると、シュードタイプ VSV の感染効率は著しく減少した。また、脂質合成酵素をノックアウトした細胞では感染がほとんど認められなかったが、同酵素を過剰発現させると感染効率はノックアウト前と同程度まで回復した。以上の結果から、RusV の細胞侵入機構は風疹ウイルスと類似しており、共通の宿主因子を利用して細胞に侵入することが示唆された。[坂田真史、中津祐一郎、亀谷太一、梁明秀、森嘉生］

Ⅲ. ムンプスウイルスに関する研究

1. 次世代型おたふくかぜワクチン抗原候補としての Pre-F-HN キメラ mRNA ワクチンの設計

ムンプスウイルス感染症の予防においては、ウイルス表面に存在する HN および F タンパク質に対する中和抗体の誘導が重要である。現行の弱毒生ワクチンは無菌性髄膜炎などの重篤な副反応が報告されているほか、流行株とは異なる遺伝子型を基盤としており、十分な感染防御効果が得られない可能性が指摘されている。本研究では、安全性と有効性を兼ね備え、かつ流行株に適合する次世代型ワクチンの開発を目的として、mRNA ワクチンへの応用を検討した。近年、F タンパク質前融合型（Pre-F）に HN タンパク質をグリシンリンカーを介して融合した Pre-F-HN が中和抗体誘導能に優れた抗原として有望であることが報告されている（Loomis et al., PNAS 2024）。そこで、国内の主流行株である遺伝子型 G に基づき、Pre-F-HN 融合タンパク質をコードする人工遺伝子を設計した。Pre-F と HN の間に挿入した GCN4 トリマー化ドメインについては、三量体の安定性を向上させるアミノ酸変異を導入し、AlphaFold2 により立体構造とその安定性を予測した。[水越文徳、畑山靖佳、亀谷太一、劉偉、西真由子、裵 彩元、内田智士（東京科学大学）、梁明秀]

2. 次世代型おたふくかぜワクチン開発に向けた Pre-F-HN 融合タンパク質の哺乳類細胞における発現

上記1において設計した Pre-F-HN 融合タンパク質について、哺乳類細胞における発現を検討した。キメラ抗原遺伝子を pcDNA3.4-cHis ベクターに組み込み Expi293 細胞にトランスフェクションした結果、SDS-PAGE およびウエスタンブロット解析により、培養上清中に分泌型タンパク質としてキメラ抗原の発現が確認された。また、ネイティブ PAGE 解析により、本抗原が複合体を形成していることを確認した。以上の成果は、本融合タンパク質が哺乳類細胞において発現・分泌可能であり、mRNA ワクチンに適用可能であることを示唆している。今後は発現タンパク質の構造解析およびマウスなどの動物実験系により免疫原性を評価する予定である。[水越文徳、畑山靖佳、亀谷太一、劉偉、西真由子、裵 彩元、内田智士（東京科学大学）、梁明秀]

3. 国内外のムンプスウイルス遺伝子型 G における分子疫学解析

ムンプスウイルスはワクチン導入により遺伝子型 A/B が世界的に減少した一方、近年は日本や欧米で遺伝子型 G が主流となり、流行が繰り返されている。しかしながら、遺伝子型 G に関する包括的な分子疫学研究は限られている。本研究では、1986 年から 2023 年にかけて世界各地で分離された計 346 株の *HN* 遺伝子配列を対象に、最尤法による系統解析、Median-joining 法によるゲノムネットワーク解析、pairwise 距離を用いた遺伝的多様性の評価を行った。その結果、多様性の高い基盤群から二つの主要クラスターが分岐していた。1 つのクラスターは 1997 年以降に主に日本で検出され、日本の土着株と考えられる。もう一方のクラスターは 2004 年以降に欧米で検出され、欧州および米国における複数のサブクラスターに分化していた。ゲノムネットワークの解析により、従来広く用いられてきた *SH* 遺伝子に比べ、*HN* 遺伝子による解析は分子疫学的解像度が高いことも明らかとなった。地理的・遺伝的構造の差異は、各地域における免疫状況やワクチン株との抗原性の違いが関与している可能性がある。地域ごとに類縁の株が継続的に検出される現状は、既存ワクチンの交差防御効果の限界を示唆しており、ワクチン政策の見直しや新規ワクチン株の選定が求められる。今後は *HN* 遺伝子の情報を蓄積し、精密な分子疫学的解析とともにグローバルな監視体制の強化が必要である。[水越文徳、劉偉、西真由子、畑山靖佳、裵 彩元、木村博一（群馬パース大学）、梁明秀]

4. 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］

5. 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］

6. 新規抗ウイルス化合物の探索

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］

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、裘彩元、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、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、梁明秀]

11. HiBiT 標識ムンプスウイルス様粒子を用いた迅速中和抗体検出法の開発

現在、ムンプスウイルス(MuV)に対する中和抗体価の測定には、プラーク減少中和試験(PRNT)および酵素結合免疫吸着法(ELISA)が用いられている。PRNT は中和抗体を直接評価できるが、感染性ウイルスを使用し、解析に約 1 週間を要するなど多検体処理には不向きである。一方、ELISA は迅速に測定可能であるが、非中和抗体も検出するため、実際の中和能を正確に反映しない可能性がある。そこで本研究では、HiBiT タグを付加したムンプスウイルス様粒子(hiMuV-VLP)を作製し、感染性ウイルスを用いずに中和抗体を迅速かつ定量的に評価可能なアッセイ系の開発を試みた。HiBiT は NanoLuc ルシフェラーゼの一部である 11 アミノ酸からなる小型タグであり、補完的断片 LgBiT と細胞内で結合することで NanoLuc の酵素活性が補完され、発光シグナルを生じる。

hiMuV-VLP は MuV 由来の構造タンパク質のみで構成されており、ウイルス粒子に近い形態を保持しつつ非感染性である。hiMuV-VLP と中和抗体を含む血清を混合した後、LgBiT 発現細胞に接種すると、中和抗体価に応じて NanoLuc 発光が減少した。本アッセイは接種後わずか 4 時間で発光シグナルの定量が可能となり、従来の PRNT よりも迅速かつ高感度に中和抗体活性を評価できる可能性が示された。[若田愛加、裵彩元、畑山靖佳、加藤文博、大倉喬、大槻紀之、水越文徳、梁明秀、高橋 久美子(東京都健康安全研究センター), 長島真美(東京都健康安全研究センター)、貞升健志 (東京都健康安全研究センター)]

Ⅳ. インフルエンザワクチンに関する研究

1. 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。SRD 試験の沈降輪計測において、イメージスキャナから得たプレート画像を PC で処理して、非特異的染色物の回避も含めて人手と同様の結果を得ることが可能な画像処理システム「SRD Tariner」の開発に成功した。過去の目視による計測データと SRDtrainer を使って計測したデータと比較したところ、高い相関関係が見られた。計測の人間差も小さく、有意な乖離のない良好な結果が得られた。[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]

2. 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

インフルエンザワクチンの主成分 HA 蛋白質の含量測定に向け、A 型ウイルスの HA 亜型に関する網羅的または特異的なペプチド配列を抽出するためのアルゴリズム設計および自動化を試みた。ヒト AH5N1 株を対象に in silico 解析を実施し、標的候補ペプチドおよびアミノ酸変異頻度解析で得られたアミノ酸変異率を基に、同位体希釈質量分析法（ID-MS）の標的候補ペプチドを選定した。ERLで採用されている既報（Cooper et al., 2020）の標的ペプチド4種類のアミノ酸変異率に基づき閾値を10%以下と定義し、HA1とHA2の領域に含まれる合計6種類の標的候補ペプチドを選定した。市販品のA/Indonesia/5/2005(H5N1)株由来rHAを質量分析計で測定した結果、選定した6種類のペプチド全てがMSで同定されることを確認した。また、選定した6種類のペプチドの定量性についても評価した。設定した濃度範囲（10〜250 fmol/uL）における定量性を評価した結果、大部分のペプチドで高い定量精度（R2 > 0.99）を得た。また、各ペプチドの検出感度を確認したところ、5種類の標的候補ペプチドについて既報の標的ペプチドと同等かそれ以上の感度が得られた。[中居佑介、嶋崎典子、西嶋陽奈、原田勇一、亀谷太一、梁明秀]

3. マウスにおいて2023/2024シーズンインフルエンザ HAワクチンにより誘導される抗血清の評価

季節性インフルエンザワクチンは、毎年流行状況を評価し適切なワクチン株を選定している。ワクチン品質管理試験の一環として、マウスを用いて、ワクチン製造株に対する中和活性を持つ抗体の産生誘導については毎年シーズン前に評価しているが、市中流行株との反応性については評価していない。ナイーブマウスへのワクチン接種により誘導した抗血清は既免疫の影響を受けないことから、鶏卵で製造したワクチン自体の免疫原性を評価する上で有用である。近交系マウス(BALB/c)と非近交系マウス(ddY)に免疫した血清を使用し、市中流行株に対する中和抗体価を指標として、2023/2024シーズン用インフルエンザHAワクチンの免疫原性を評価した。更にワクチン接種後のヒト血清の反応性と相関があるか評価した。その結果、マウス血清中の中和抗体は、評価した市中流行株のうちの多くのウイルス株に対して反応していたが、一部のウイルスに対しては反応性が低下していた。また、インフルエンザHAワクチンをddYマウスに腹腔内接種するとBALB/cマウスに皮下接種するよりも血清中に高い中和抗体価を誘導した。この違いは、投与ルートの違いにより所属リンパ組織が異なることにより抗体産生誘導能が異なった点、近交系であるBALB/cに比べMHCclassIIに多様性がある非近交系のddYマウスでは、中和抗体エピトープも多様となった点の結果と考えられる。マウスで中和抗体価の低い株に対してはヒト血清でも

低く、高い株に対して高い傾向にあった。以上から、マウス免疫血清の流行株に対する反応性を評価することはワクチンの免疫原性を評価する上で有用である。[佐藤佳代子、嶋崎典子、藤崎誠一郎、西嶋陽奈、中居佑介、渡邉真治、梁明秀、原田勇一]

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～ワクチン抗原の立体構造評価法の開発～

クロスリンキング質量分析法（XL-MS）を用いた新規力価法の基盤技術開発を目指す。まず、抗原部位が既知のウイルス株のHA蛋白質（パンデミック対応のワクチン元株A/Indonesia/5/2005(H5N1)のHAのMulti cleavage site（RESRRKKR）をTETRに置換したectodomainをHEK293 細胞で発現させたrHA）を用いて、XL-MSの架橋剤前処理の条件検討を行い、検出可能な標的架橋ペプチドのプロファイルの獲得を試みた。架橋剤として、Disuccinimidyl sulfoxide（DSSO、アーム長10.3Å）とDisuccinimidyl dibutyric urea（DSBU、アーム長12.5Å）を検討した。本rHAの単量体と多量体に関する分子量をPAGEで解析した後、架橋剤の濃度を変化させて架橋効率を調べたところ、DSSOよりDSBUの方がより低濃度でrHA三量体のバンドが出現することを確認した。さらに、架橋処理後のrHA三量体のバンドが濃く見られた条件でXL-MSを実施したところ、DSBUの方が検出される架橋ペプチド数が多く、DSBUが適していることが判明した。同定された14種類の架橋ペプチドについて、架橋対象のアミノ酸残基(リジン)の立体構造上の位置関係を分析し、架橋状態（分子内・分子間）の推定を行なった結果、いくつかの架橋ペプチドについては分子内架橋または分子間架橋として判別が可能であった。一方で、架橋剤のアーム長より長い距離にマッピングされる架橋ペプチドも検出されており、rHA三量体間のランダムな架橋を検出している可能性もあることから、検出の再現性について検討が必要と考える。[嶋崎典子、中居佑介、亀谷太一、杉山隆一、武長徹、原田勇一、梁明秀]

5.定量的質量分析法に使用するペプチドライブラリーの構築

新型インフルエンザ発生時に迅速なワクチン品質評価を実現するため、質量分析によるHAタンパク質定量法の確立を目指し、広範なインフルエンザウイルス亜型に対応可能な標的ペプチド設計法の開発に取り組んだ。本年度は、GISAIDデータベースから取得したHA配列に対し、配列アライメントから変異率の算出までをPythonおよびExcelマクロにより自動化し、各亜型で高度に保存されたペプチド領域を効率的に抽出するアルゴリズムを構築した。WHOが警戒を強めている高病原性H5N1株（約500配列）を対象に解析を行い、実際のワクチン検定に応用可能なペプチドパネルを作成した。さらに、同手法の適用性を検証するため、約12,000配列のH9Nx株にも展開し、他亜型における有効性も確認した。[杉山隆一、中居佑介、原田勇一、梁明秀]

V. 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法による多呼吸器ウイルス解析

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、18種の呼吸器ウイルスについてリアルタイムRT-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. 成人肺炎患者検体を用いたリアルタイムPCR法による多呼吸器ウイルス解析

RSウイルスの高齢者用ワクチンが本邦でも承認されているが、成人におけるRSウイルス感染症の疫学データは公的なものが存在しないため、研究ベースでしか得られない。そこで宮城県内における成人肺炎の入院患者からの喀痰検体を用い、18種の呼吸器ウイルスについてリアルタイムRT-PCRによる検出を行い、コロナ禍後における成人肺炎におけるRSウイルス

感染症の検出率を調べている。これまでの約 700 例を検査したが、RS ウイルスは全体の約 7%という検出率であった。［白戸憲也、川瀬みゆき、諏訪麗子、柿崎正敏、杉元聡子、西村秀一(仙台医療センター)、大宮卓(仙台医療センター)、高橋洋(坂総合病院)］

3. 東京、福島におけるヒトメタニューモウイルスの分子疫学

コロナ禍により、既存の呼吸器ウイルスの流行動態は大きく影響を受けた。ヒトメタニューモウイルスは 2020－21 年に目立った流行がなく、2022 年から再流行が見られた。2022 年の流行はサブグループBが主体であったが、系統解析により、コロナ過前に流行していた株と近縁であった。［白戸憲也、川瀬みゆき、諏訪麗子、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)］

4. RNA 編集部位に変異をもつパラインフルエンザウイルス 3 の性情解析

2019 年に小児入院患者検体からヒトプライマリ呼吸器上皮細胞の気液界面培養(HBTEC-ALI)培養系で分離された O695 株は P 遺伝子における RNA 編集部位(AAGAAU UAAAAA AGGGGG)に G→A の変異を持ち、(AAGAAU UAAAAA AGGGGA)となっている。RNA 編集における G 挿入イベントではおおむね 5 以下の G が付加されるが、O695 株では 6 以下の G 挿入されることが示された。従って、RNA 編集による G の付加は、RNA 編集部位の連続した G の個数が 10 以下になるように制御されている可能性が示唆された。［白戸憲也、川瀬みゆき、諏訪麗子、柿崎正敏、杉元聡子］

5. パラインフルエンザウイルスの臨床分離株の継代方法に関する研究

ウイルスの培養細胞への順化は弱毒化ワクチンの開発や変異株の解析などを目的とする場合には有利であるが、野外流行株の本来の性質や病原性を解析する場合には望ましくない。そこでヒトパラインフルエンザウイルスを用い、HBTEC-ALI、Vero/TMPRSS2 細胞、Vero 細胞における継代におけるウイルスゲノム安定性の解析を行った。結果として、株化培養細胞、HBTEC-ALI ともに継代による変異は生じるが、HBTEC-ALI では変異の比率が低い割合で維持されるため、全体としての配列の変化は少ないことが示唆された。[杉元聡子、川瀬みゆき、諏訪麗子、花木賢一(安全管理研究センター)、白戸憲也］

6. 臨床検体由来の呼吸器ウイルスパネルの作製

これまで継続的に実施してきた臨床検体由来呼吸器ウイルスの分離において、2024 年までに得られた株を整理し、分与用ウイルスとして整備した。HBTEC-ALI 培養だけでなく、株化培養細胞で増殖する株の選定も行った。希望に応じウイルス分与を行った。［杉元聡子、川瀬みゆき、諏訪麗子、白戸憲也］

7. ヒト肺胞オルガノイドを用いた SARS-CoV-2 変異株のプロテアーゼ利用能の検討

セリンプロテアーゼである TMPRSS2 は、肺上皮 Calu-3 細胞およびマウスの気道における SARS-CoV-2 の感染に著しく重要であることが示されている。本研究で、TMPRSS2 遺伝子をノックアウトしたヒト呼吸器オルガノイドなどを用いて解析を実施したところ、SARS-CoV-2 のヒト呼吸器オルガノイドでの増殖においては、TMPRSS2 に加えて他のセリンプロテアーゼ、カテプシンなど、さまざまなプロテアーゼが大きく寄与していると考えられた。したがって、ヒトの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もの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）］

8. ヒトボカウイルス 1 感染による宿主自然免疫応答

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 の発現上昇に続いて ISGs の発現上昇もすることが示された。さらに、HBoV1

感染後に STING が活性化することが示された。以上から、HBoV1 のゲノム DNA が、DNA センサーに認識された後、STING の活性化を経て自然免疫反応が惹起されることが考えられた。[柿崎正敏、中津祐一郎、川瀬みゆき、白戸憲也]

9. ヒトボカウイルス 1 が他の呼吸器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、ALI 培養モデルを用いて、HBoV1 が他の呼吸器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。さらに、RS ウイルス増殖促進には、HBoV1 感染によって引き起こされるパイロトーシスが関与している可能性が示唆された。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]

10. Apical-Out Airway Organoid を用いた呼吸器系ウイルス感染評価系の構築

プラマリー気道上皮細胞を ALI 培養することで得られる気道上皮モデルは、多くの呼吸器系ウイルスを感染・増殖させることができる非常に有用なモデルである。一方で、細胞の分化まで約 1 ヶ月も時間を要することが問題である。そこで、本研究は、Organoid 形成まで約 10 日、気道上皮の頂端側にアクセスしやすくウイルス研究に有用な Apical-Out Airway Organoid(AOAO)の実験系構築を目指した。AOAO 作製 8 日後に、分化マーカーの発現上昇が認められ、繊毛の動きも観察できた。さらに、ライノウイルス、ヒトボカウイルス、パラインフルエンザウイルス、ヒトコロナウイルスの感染・増殖も確認できた。[柿崎正敏、杉元聡子、川瀬みゆき、白戸憲也]

11. ヒトパラインフルエンザウイルス 2 型の F 遺伝子の分子進化研究

ヒトパラインフルエンザウイルス 2 型(HPIV2)の F タンパク質は、細胞侵入に必須でありワクチンの主要標的となるが、その詳細な分子進化は明らかではなかった。そこで本研究では、そのコード領域である F 遺伝子の分子進化解析を行った。HPIV2 の F 遺伝子は約 100 年前に 2 つの進化速度の異なるクラスターへ分岐していた。また、F タンパク質は強い機能的制約下にあり、免疫が認識するエピトープは主に頂端部と茎部に保存されていることが示された。 [白井達也、水越文徳、木村龍介(群馬大学)、松岡李奈(群馬パース大学)、佐田充(杏林大学)、白戸憲也、石井晴之(杏林大学)、梁明秀、木村博一(群馬パース大学)]

12. 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

N6-メチルアデノシン(m6A)は真核細胞 mRNA の主要な修飾であり、ウイルス感染時の宿主やウイルス遺伝子発現制御に関与する。細胞質で複製するパラミクソウイルスにおいて、核内にある m6A メチルトランスフェラーゼ(METTL3)のウイルス RNA 修飾への関与は不明である。感染に伴う METTL3 の細胞質移行と、それがウイルス複製や自然免疫応答に与える影響を調べたところ、パラミクソウイルスは M タンパク質を介して METTL3 を細胞質へ移行させ、ウイルス遺伝子発現と免疫抑制を同時に調節する二重戦略を有することを明らかにした。この機構は複数のパラミクソウイルスに共通し、抗ウイルス標的となる可能性がある。[大倉喬、中居祐介(インフルエンザ研究センター)、亀谷太一(関東化学)、水越文徳(バイオインフォマティクス・オミクス部)、大倉日和(インフルエンザ研究センター)、柿崎正敏、加藤文博(品質管理研究センター)、松本祐介(鹿児島大学)、中津雄一郎、竹内薫(ときわバイオ)、木村博一(群馬大学)、竹田誠(東京大学)、大槻紀之、白戸憲也、長谷川秀樹(インフルエンザ研究センター)、梁明秀]

13. Rule of six に縛られないパラミクソウイルスによる新規ベクターワクチンの開発

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できないこと(Rule of six)は、経験的に知られている原則である。N タンパク質の 202 番目のアミノ酸が Rule of six を認識する RNA 結合部位であ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導入することで、特定のパラミクソウイルスにおいて 6 の倍数以外のゲノムでも複製が可能であることを示した。この Rule of six に縛られないウイ

ルスは、多量の抗原を発現し、免疫原性が高く、病原性が減弱する可能性がある。将来的に他のウイルス種への弱毒生多価ベクターワクチンとしての応用が期待される。[大倉喬、加藤文博（品質管理研究センター）、一戸猛志（東京大学）、松本祐介（鹿児島大学）]

Ⅶ. その他

1. 光制御型水疱性口内炎ウイルスの作製

再生医療、癌治療、そして遺伝子治療などの分野においてウイルスベクターは不可欠な役割を果たしている。ウイルスベクターの性能の一つとして期待されつつも困難とされてきた技術の一つが、ウイルスベクターの遺伝子発現や増殖を意のままに操ることである。この技術があれば、ウイルスベクターを必要な時にだけ増殖させることができ、利便性や安全性が飛躍的に向上する。既に、マグネットという光スイッチタンパク質をウイルスのポリメラーゼ内のヒンジ領域に組み込むことで、青色光で照射された時にだけポリメラーゼが働き、増殖する麻疹ウイルスを作製した。麻疹ウイルスはモノネガウイルス目パラミクソウイルス科に属する。同様の方法が、他のパラミクソウイルス（ウシパラインフルエンザウイルス３型）や同じくモノネガウイルス目のラブドウイルス科に属する狂犬病ウイルスに適用できることを示したが、ヒンジ領域内の挿入可能部位は一定ではないことが分かった。水疱性口内炎ウイルス（VSV）は異種ウイルスに由来するエンベロープ糖タンパク質で効率的にシュードタイプ化が可能であることがよく知られている。このことから、ワクチンベクター、遺伝子導入ウイルスベクターとして臨床応用での期待が高まっている。そこで光制御 VSV の開発を試みた。その結果、複数の光制御 VSV の作成に成功した。回収されたウイルスはマグネット遺伝子の挿入部位により、ウイルスの増殖性、温度感受性が異なる表現型を示した。[田原舞乃、谷秀樹（富山県衛生研究所）、佐藤守俊（東京大学）、大倉喬、梁明秀、竹田誠（東京大学）]

2. 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]

3. 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]

4. 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]

5. 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]

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. 光制御性麻疹ウイルスを用いた PCNSL に対する治療戦略の創出と検証

中枢神経系原発悪性リンパ腫（PCNSL）は、脳内に発生する悪性リンパ腫であり、予後不良かつ再発率の高い疾患である。新規治療法の確立が急務とされるなか、本研究では、光照射により増殖制御可能な光制御性麻疹ウイルスを応用した腫瘍溶解ウイルス療法の開発を目指した。本ウイルスは野生株を基盤としており、強い腫瘍溶解活性を有する。さらに、PCNSL 細胞表面マーカータンパク質に特異的な一本鎖抗体（scFv）を麻疹ウイルス H タンパク質に融合させることで、腫瘍細胞選択性を高めた組換えウイルスを作製する。加えて、腫瘍免疫を活性化する複数の外来性遺伝子を搭載することで、治療効果の増強を図っている。現在、これらの組換えウイルスを用いた培養細胞での有効性評価を進めており、将来的な PCNSL 治療戦略の新たな選択肢となることが期待される。[西真由子、田原舞乃、畑山靖佳、水越文徳、梁明秀]

8. ヒトパラインフルエンザウイルス 4 型融合遺伝子の分子進化解析

本研究では、1966～2022 年に世界各地で検出されたヒトパラインフルエンザウイルス 4 型（HPIV4）の *Fusion*（*F*）遺伝子 48 株の塩基配列を用い、分子進化解析を実施した。Bayesian 法による分子時計解析の結果、HPIV4 は約 200 年前に共通祖先から分岐し、1940 年頃に 2 つの亜型（HPIV4a および HPIV4b）に分岐したことが示唆された。HPIV4b の遺伝的多様性および進化速度は HPIV4a より高く、2010 年以降には HPIV4b の集団ゲノムサイズが増加していた。さらに、融合タンパク質の三量体構造モデルを構築し、B 細胞エピトープ予測を行った結果、近年の株ではエピトープ予測部位にアミノ酸置換が生じていた。これらの結果は、HPIV4 の進化的特徴および免疫回避機構の解明に資するとともに、ワクチン設計の基礎情報となる。[水越文徳、杉元聡子、白戸憲也、木村博一（群馬パース大学）、梁明秀]

9. サポウイルス GI.1 および GI.2 における RNA ポリメラーゼおよびカプシド遺伝子の分子進化解析

サポウイルス（SaV）は急性胃腸炎の原因ウイルスとして知られており、特に GI.1 および GI.2 遺伝子型は世界的に優勢である。本研究では、ヒトサポウイルス（HuSaV）の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）領域および VP1（カプシド）遺伝子の 1976～2020 年における分子進化動態を網羅的に解析した。Bayesian 法による分岐年代推定では、GI.1 と GI.2 を含む GI 群の共通祖先は 1738 年代に出現した。さらに、GI.1 と GI.2 の共通先祖はそれぞれ 1930 年と 1960 年で、GI.1 は 2 つのクラスター（A および B）に分岐した。*VP1* 遺伝子の進化速度解析では、GI.1 クラスターB が最も高く、2010 年頃に急激な集団増加が認められた。構造予測と B 細胞エピトープ予測解析により、GI.2 に比べて GI.1 の VP1 は、抗原部位が少ないことを示した。これらの結果は、GI.1 クラスターB が宿主適応的に進化している可能性を示唆しており、今後のサーベイランスとワクチン開発に重要な知見を提供する。[水越文徳、白井達也、木村龍介（群馬パース大学）、村上耕介、片山和彦（北里大学）、影山勉、木村博一（群馬パース大学）、梁明秀]

10. 脱ユビキチン化酵素 USP45 による Tat 依存的な HIV 産生制御機構の解明

本研究では、HIV-1 転写調節タンパク質 Tat と相互作用する新規脱ユビキチン化酵素 USP45 について、その HIV-1 転写過程およびウイルス産生における作用機序を明らかにすることを目的とした。Luciferase assay を行った結果、USP45 の発現量に依存して Tat 依存的な転写が抑制されることが確認され、前任者による予備的な知見の再現性が得られた。また、qPCR による遺伝子発現解析の結果、USP45 が I 型インターフェロンによって誘導されるインターフェロン刺激遺伝子（ISG）であることが示唆された。[大倉日和、畑山靖佳、西真由子、宮川敬（インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター）、山本浩之（エイズ研究センター）、長谷川秀樹（インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター）、俣野哲朗（エイズ研究センター）、梁明秀]

11. PHD3-VHL 軸は酸素依存的な Vpx の水酸化と分解を通して HIV-2 感染を制御する

HIV-2 ウイルスタンパク質 X（Vpx）は、SAMHD1 や HUSH 複合体の構成要素を含む宿主の制限因子と拮抗し、ウイルス複製を促進するという極めて重要な役割を担っている。しかし、Vpx の安定性を制御する機構は不明である。本研究では、Vpx を特異的にプロテアソーム分解に導く新規 E3 ユビキチンリガーゼとして、von Hippel-Lindau（VHL）腫瘍抑制因子を同定した。VHL が介在する分解は、プロリン 41 残基（Pro41）の酸素依存的な水酸化に依存しており、この修飾はプロリル水酸化酵素ドメイン含有タンパク質 3（PHD3）によって触媒される。我々は、架橋質量分析と分子モデリング解析を組み合わせた統合的アプローチにより、PHD3-Vpx 複合体の構造を解明し、Pro41 の水酸化に必要な PHD3 の触媒ドメインの空間的配向を明らかにした。さらに、VHL または PHD3 の薬理学的阻害または遺伝子欠損が、Vpx を介した SAMHD1 の分解を促進することによって HIV-2 感染を亢進させる。これらの結果より、HIV-2 感染に影響を及ぼす、酸素感受性の制御機構が明らかになり、Vpx のプロリル水酸化状態を調節することにより、Vpx の安定性を標的とする新規治療戦略が示唆される。[宮川敬（インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター）、西真由子、長谷川秀樹（インフルエンザ・呼吸器系ウイルスセンター）、俣野哲朗（エイズ研究センター）、井野洋子(横浜市立大学)、木村弥生(横浜市立大学)、南嶋洋司（群馬大学）、梁明秀]

12. Candid#1株を用いたリン酸化・糖鎖修飾解析の研究

フニンウイルスCandid#1株の分与手続きを米国BEI Resourcesと完了し、細胞培養での増殖およびストック作製を行った。これにより、核タンパク質（NP）のリン酸化修飾およびウイルス糖タンパク質の糖鎖修飾解析を進める準備が整った。今後は、質量分析やレクチンマイクロアレイによる修飾解析を実施し、得られたデータをinsilico解析や機械学習と統合することで、修飾がウイルス複製や免疫回避に及ぼす影響を包括的に明らかにする予定である。[武長徹、梁明秀]

サーベイランス業務

1. 令和 5 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. 2023 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6年度感染症流行予測調査における風疹感受性調査の精度管理のため、標準血清(HI 抗体陽性血清並びに陰性血清)ならびに事前確認検査用検体(試験誤差の有無を検討するためのヒト血清)を配布した。風疹感受性調査の結果を集計し、解析した。[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 5 ロット、風しんワクチン中間段階1ロット、おたふくかぜワクチン中間段階1ロット、乾燥弱毒生風しんワクチン小分け製品 3 ロット、乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン 21 ロット、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン小分け製品 20 ロットの検定を行った。[染谷健二、關文緒、田原舞乃、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、水越文徳、杉元聡子、梁明秀]
2. 人免疫グロブリン製剤 182 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 8 件の製品交付を行った[關文緒、大槻紀之]
4. インフルエンザ HA ワクチンの力価試験の精度管理および規格確認。インフルエンザ HA ワクチンは毎年ワクチン株が見直しされるため、ワクチンの国家検定の力価試験として実施されている一元放射免疫拡散(SRD)試験の測定精度が一定の範囲内にあるように毎年確認して調整する必要がある。更に、平成 27 年度からの 4 価ワクチン導入にともない、生物学的製剤基準の一部改正が実施され、B 型株の SRD 試験方法の実施区分が制定された。このような状況に対応するため、本年度の参照インフルエンザ HA ワクチン(含有ワクチン株:A/Victoria/4897/2022 (IVR-238) (H1N1)pdm09、A/California/122/2022 (SAN-022) (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、西嶋陽奈、中居佑介、杉山隆一、武長 徹、大倉日和、梁 明秀]
5. 季節性インフルエンザワクチン製造用候補ウイルス株の品質管理試験の実施。2024-25 年シーズンのインフルエンザワクチン製造用候補ウイルス A(H3N2)亜型3株について抗原分析を実施し、A(H3N2)亜型 9 株について HA、NA 遺伝子の遺伝子解析を実施して、遺伝的・抗原的安定性を解析し、ワクチン製造用株としての適性を確認した。また、インフルエンザワクチン製造用に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、中居佑介、西嶋陽奈、村野けい子、杉山隆一、武長 徹、浅沼秀樹、若山由香梨、梁明秀]
6. インフルエンザ HA ワクチン国家検定。ワクチン小分け製品 57 ロットの国家検定を行った。[原田勇一、嶋崎典子、西嶋陽奈、中居佑介、杉山隆一、武長 徹、大倉日和、村野けい子;渡邉真治、浅沼秀樹、高橋仁、宮川 敬、有田知子、中村一哉、岸田典子、高下恵美、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)、梁明秀]
7. インフルエンザワクチンの品質管理に関する WHO 関連会議への出席と国際協力に関する協議、技術改良への参画。WHO ERL の一員として 7 月および 1 月に hybrid 会議として開催されたインフルエンザワクチンの品質管理に関する国際会議に出席し、技術改良にかかる ERL 間の共同研究結果を報告すると共に、ワクチンの品質管理における課題等について協議した。また、WHO 主催によるワクチン製造所と ERL を含む関係者の電話会議に参加して情報提供を行った。[原田勇一、嶋崎典子、中居佑介、杉山隆一、武長 徹、大倉日和、西嶋陽奈、村野けい子、若山由香梨、梁明秀]
8. 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。[原田勇一、嶋崎典子、梁明秀]
9. 阪大微生物病研究会 経鼻投与型インフルエンザワク

チン（フルネアビック点鼻液）の承認前検査を行った。［原田勇一、嶋崎典子、梁明秀］

10. 経鼻弱毒生インフルエンザワクチン国家検定。ワクチン小分け製品3ロットの国家検定を行った。［原田勇一、嶋崎典子、西嶋陽奈、中居佑介、杉山隆一、村野けい子、梁明秀］
11. モデルナ社　エムレスビア筋注用シリンジ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、大倉喬、白戸憲也、梁明秀]
12. 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、大倉喬、白戸憲也、梁明秀]
13. ファイザー社　アブリスボ筋注用　2 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]
14. 武田薬品工業社　ヌバキソビッド筋注　2 ロットの国家検定を行った。[柿崎正敏、白戸憲也、梁明秀]

レファレンス業務

1. 令和 6 年度外部精度管理事業・課題2「麻しん・風しんウイルスの遺伝子解析」について、全国 76 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、佐藤佳代子、鈴木聡志、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14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 15 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. 麻疹風疹遺伝子検査に用いる内在性コントロール RNaseP の参照 RNA を 2 ヶ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］
5. 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］
6. 病原体検出マニュアル「麻疹・風疹同時検査法　第2版」を作成し、公開した［森嘉生、大槻紀之、永井美智、山田裕加里、調恒明（山口県環境保健センター）、麻疹風疹リファレンスセンター地方衛生研究所、梁明秀］
7. 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/American Wigeon/SC-22-000345-001/2021_cell (H5N1) [CBER]、B/Phuket/3073/2013 [MHRA]、B/Austria/1359417/2021 (BVR-26) [MHRA]、A/California/45/2023_cell (H3N2) [CBER]、A/Astrakhan/3212/2020 (CBER-RG8A) (H5N8) [MHRA]、A/Georgia/12/2022_cell (CVR-167) (H1N1)pdm09 [MHRA]、A/District of Columbia/27/2023_cell (H3N2) [CBER]、A/Anhui-Lujiang/39/2018 (IDCDC-RG61A) (H9N2) [TGA]、A/California/122/2022 (SAN-022) (H3N2) [MHRA]、A/Croatia/10136RV/2023 (NYMC X-425A) (H3N2) [MHRA]、A/Croatia/10136RV/2023 (NYMC X-425A) (H3N2) [TGA] について、新規ロットの標準インフルエンザ HA 抗原に含有される HA 抗原の含有量の設定を、英国、豪州、米国の生物製剤に関する国立試験研究機関である MHRA、TGA、CBER と共同で実施した。［原田勇一、嶋崎典子、西嶋陽奈、中居佑介、杉山隆一、武長　徹、大倉日和、村野けい子、若山由香梨、梁明秀］
8. 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6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/California/122/2022 (SAN-022) (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、西嶋陽奈、中居佑介、杉山隆一、武長　徹、村野けい子、若山由香梨; 中村一哉、高橋仁(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、梁明秀]

9. 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6年度のワクチン製造株である A/Victoria/4897/2022 (IVR-238) (H1N1)pdm09、A/California/122/2022 (SAN-022) (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、西嶋陽奈、中居佑介、杉山隆一、武長　徹、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); 中野和民、水上拓郎(次世代生物学的製剤研究センター)、梁明秀]

10. 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24件

11. メタニューモウイルス配布　国内2件

国際協力業務

1. 22nd WHO Global Measles and Rubella Laboratory Network Meeting(2024 年 6 月 25 日-7 月 2 日、web 会議)に参加し、情報交換をおこなった。[梁明秀、森嘉生、大槻紀之]

研修業務

1. 令和 6 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。2024 年 4 月 9 日 [大槻紀之、森嘉生]

2. 令和 6 年度国立保健科学院研修・新興再興感染症技術研修にて 「麻疹について」の講義を行った。2024 年 10 月 8 日 [大槻紀之]

3. 令和 6 年度国立保健科学院ウイルス研修にて 「風疹」の講義および研修を行った。2024 年 10 月 7 日～10 月 9 日 [森　嘉生、水越文徳、岡本貴世子(感染症危機管理研究センター)]

4. 地方衛生研究所所属の麻疹風疹検査担当者 6 名に麻疹風疹ウイルス遺伝子検出法の研修を実施した。2024 年 11 月 28 日～11 月 29 日 [森　嘉生、水越文徳、岡本貴世子(感染症危機管理研究センター)]

発 表 業 績 一 覧

I. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Kurata T, Kanbayashi D, Kaida A, Morikawa S, Hiroi S, Hirai Y, Koyama M, Miyama T, Otsuki N, Motomura K. Sensitivity evaluation of a modified real-time reverse-transcription PCR primer to detect a measles virus variant in Japan in 2024. Jpn J Infect Dis. 2025 Feb. doi:10.7883

2) Okamoto K, Kadosawa K, Suzuki R, Aonuma E, Tomioka K, Yokono K, Oba K, Mori Y. Development of a real-time fluorescent reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay with quenching primers for rapid detection of rubella virus. J Virol Methods, 2024, 327, 114947. doi: 10.1016/j.jviromet.2024.114947.

3) Hachiya M, Vynnycky E, Mori Y, Do HT, Huynh MK, Trinh LH, Nguyen DD, Tran NAT, Hoang TT, Hoang HHT, Vo NDT,Le TH, Ichimura Y, Miyano S, Okawa S, Thandar MM, Yokobori Y, Inoue Y,Mizoue T, Takeda M, Komada K, Age-specific prevalence of IgG against measles/rubella and the impact of routine and supplementary immunization activities: A multistage

random cluster sampling study with mathematical modelling. International journal of infectious diseases, 2024, 144, 107053

4) Bankamp B, Anderson R, Hao L, Lopareva E, Chen MH, Kim G, Beard RS, Mori Y, Otsuki N, Ryo A, Rota PA. Building Quality Control for Molecular Assays in the Global Measles and Rubella Laboratory Network. Vaccines (Basel). 2024 Jul 23;12(8):824. doi: 10.3390/vaccines12080824.

5) Mizukoshi F, Kimura H, Sugimoto S, Kimura R, Nagasawa N, Hayashi Y, Hashimoto K, Hosoya M, Shirato K, Ryo A. Molecular Evolutionary Analyses of the Fusion Genes in Human Parainfluenza Virus Type 4. Microorganisms. 2024 Aug 9;12(8):1633.

6) Mizukoshi F, Kimura R, Shirai T, Hirata-Saito A, Hiraishi E, Murakami K, Doan YH, Tsukagoshi H, Saruki N, Tsugawa T, Kidera K, Suzuki Y, Sakon N, Katayama K, Kageyama T, Ryo A, Kimura H. Molecular Evolutionary Analyses of the RNA-Dependent RNA Polymerase (RdRp) Region and VP1 Gene in Sapovirus GI.1 and GI.2. Microorganisms. 2025 Feb 1;13(2):322.

7) Hatayama Y, Miyakawa K, Kimura Y, Horikawa K, Hirahata K, Kimura H, Kato H, Goto A, Ryo A. Identification of Putative Serum Autoantibodies Associated with Post-Acute Sequelae of COVID-19 via Comprehensive Protein Array Analysis. Int J Mol Sci. 2025 Feb 19;26(4):1751.

8) Shimasaki N, Harada Y, Nakamura K, Takahashi H, Sato K, Kuwahara T, Ochiai M, Hasegawa H, Itamura S. Collaborative study on the cross-reactivity of two influenza B viral components in single radial immunodiffusion assay using quadrivalent influenza vaccines in Japan from 2015/16 to 2021-22 influenza season. Biologicals 88 (2024) 101797.

9) Harada Y., Takahashi H., Fujimoto T., Horikoshi F., Chida S., Tanaka K., Minari K., Tanimoto Y., Fujisaki S., Miura H., Nakauchi M., Shimasaki N., Suzuki Y., Arita T., Hamamoto I., Yamamoto N., Hasegawa H., Odagiri T., Tashiro M., Nobusawa E. Evaluation of a qualified MDCK cell line for virus isolation to develop cell-based influenza vaccine viruses with appropriate antigenicity. Vaccine. 2024 Oct 3; 42(23):126242

10) Kobayashi J, Kanou K, Okura H, Akter TM, Fukushi S, Matsuyama S.mBio. 2024 Nov 13;15(11):e0120324. doi: 10.1128/mbio.01203-24. Epub 2024 Oct 23.

11) Tomita Y, Okura H, Mochizuki R, Negoro M, Yano T, Kobayashi Y, Takayama I, Taniguchi K, Watanabe S, Hasegawa H. Viruses. 2025 Feb 27;17(3):331. doi: 10.3390/v17030331.

12) Shirai T, Mizukoshi F, Kimura R, Matsuoka R, Sada M, Shirato K, Ishii H, Ryo A, Kimura H. Molecular Evolution of the Fusion (F) Genes in Human Parainfluenza Virus Type 2. Microorganisms. 2025 Feb 12;13(2):399. doi: 10.3390/microorganisms13020399.

13) Shirato K*, Kawase M, Suwa R, Kakizaki M, Sugimoto S, Kume Y, Chishiki M, Ono T, Okabe H, Norito S, Hosoya M, Ujike M, Hashimoto K. A Clinical Isolate of Human Parainfluenza Virus 3 (Fukushima/O695/2019) Contains a Mutation in the Serial Guanosines in the RNA Editing Site of the P Gene and Produces an Atypical Number of Nongenomic Guanosine Insertions During RNA Editing. Microbiol Immunol. 2025 Apr;69(4):220-228. doi: 10.1111/1348-0421.13203. Epub 2025 Feb 11.

14) Kume Y, Hashimoto K, Okabe H, Norito S, Suwa R, Kawase M, Mochizuki I, Mashiyama F, Ishibashi N, Suzuki S, Sakuma H, Shirato K, Hosoya M, Go H. Temporal Trends in Respiratory Infection Epidemics Among Pediatric Inpatients Throughout the Course of the COVID-19 Pandemic From 2018 to 2023 in Fukushima Prefecture, Japan. Influenza Other Respir Viruses. 2025 Jan;19(1):e70070. doi: 10.1111/irv.70070.

15) Okura T, Takahashi T, Kameya T, Mizukoshi F, Nakai Y, Kakizaki M, Nishi M, Otsuki N, Kimura H, Miyakawa K, Shirato K, Kamitani W, Ryo A. MARCH8 Restricts RSV Replication by Promoting Cellular Apoptosis Through Ubiquitin-Mediated Proteolysis of Viral SH Protein.

Viruses. 2024 Dec 18;16(12):1935.
doi: 10.3390/v16121935.

16) Okabe H, Hashimoto K, Norito S, Asano Y, Sato M, Kume Y, Chishiki M, Maeda H, Mashiyama F, Takeyama A, Murai H, Nemoto K, Ito M, Suzuki S, Sakuma H, Shirato K, Go H, Hosoya M. Amino acid substitutions in the fusion protein of respiratory syncytial virus in Fukushima, Japan during 2008-2023 and their effects. J Infect Dis. 2024 Dec 24:jiae636. doi: 10.1093/infdis/jiae636.

17) Kakizaki M, Hashimoto R, Nagata N, Yamamoto T, Okura T, Katoh H, Kitai Y, Akahori Y, Shirato K, Ryo A, Takayama K, Takeda M.* The respective roles of TMPRSS2 and cathepsins for SARS-CoV-2 infection in human respiratory organoids. J Virol. 2025 Jan 31;99(1):e0185324. doi: 10.1128/jvi.01853-24. Epub 2024 Nov 27.

18) Sugimoto S, Kawase M, Suwa R, Kume Y, Chishiki M, Ono T, Okabe H, Norito S, Hanaki K-I, Hosoya M, Hashimoto K, Shirato K*. Comparison of mutations in human parainfluenza viruses during passage in primary human bronchial/tracheal epithelial air-liquid interface cultures and cell lines. Microbiol Spectr. 2024 Sep 3;12(9):e0116424. doi: 10.1128/spectrum.01164-24. Epub 2024 Jul 30.

19) Shirato K*, Suwa R, Nao N, Kawase M, Sugimoto S, Kume Y, Chishiki M, Ono T, Okabe H, Norito S, Sato M, Sakuma H, Suzuki S, Hosoya M, Takeda M, Hashimoto K. Molecular Epidemiology of Human Metapneumovirus in East Japan before and after COVID-19, 2017-2022. Jpn J Infect Dis. 2024 May 23;77(3):137-143.

20) Akter L, Kawasaki J, Rakib TM, Okura T, Kato F, Kojima S, Oda K, Matsumoto Y. Functional analysis of promoter element 2 within the viral polymerase gene of an emerging paramyxovirus, Sosuga virus. Microbiol Spectr. 2025 Apr 10;13(5):e0053425.

21) Miyakawa K, Ota M, Sano K, Momose F, Okura T, Kishida N, Arita T, Suzuki Y, Shirakura M, Asanuma H, Watanabe S, Ryo A, Hasegawa H. Rapid and Safe Neutralization Assay for Circulating H5N1 Influenza Virus in Dairy Cows. Influenza Other Respir Viruses. 2024 Dec;18(12):e70048.

22) Tahara M*, Okura T*, Sato M, Takeda M. (*equal contribution) Optical Control of Mononegavirus Gene Expression and Replication. Methods Mol Biol. 2024;2808:35-56.

23) Ashida S, Kojima S, Okura T, Kato F, Furuyama W, Urata S, Matsumoto Y. Phylogenetic analysis of the promoter element 2 of paramyxo- and filoviruses. Microbiol Spectr. 2024 May 2;12(5):e0041724.

24) 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 Apr;68(4):160-164.

25) Hiyoshi M, Eltalkhawy YM, Abdelnaser RA, Ono A, Monde K, Maeda Y, Mahmoud RM, Takahashi N, Hatayama Y, Ryo A, Nozuma S, Takashima H, Kubota R, Suzu S.M-Sec promotes the accumulation of intracellular HTLV-1 Gag puncta and the incorporation of Env into viral particles. PLoS Pathog. 2025 Jan27;21(1):e1012919. 10.1371/journal.ppat.1012919. PMID: 39869648;

26) Sano K, Kurosawa T, Horikawa K, Kimura Y, Goto A, Ryo A, Hasegawa H, Kato H,Miyakawa K. Cellular and humoral immunity and IgG subclass distribution after omicron XBB.1.5 monovalent vaccination in Japan. Vaccine. 2024 Dec 2;42(26):126452.

27) Yamashita A, Kasai H, Maekawa S, Tanaka T, Akaike Y, Ryo A, Enomoto N, Moriishi K. Berberine promotes K48-linked polyubiquitination of HNF4α, leading to the inhibition of HBV replication. Antiviral Res. 2024 Dec;232:106027. doi: 10.1016/j.antiviral.2024.106027. Epub 2024 Nov 1. PMID:39489302.

28) Noguchi K, Suzuki H, Abe R, Horiuchi K, Onoguchi-Mizutani R, Akimitsu N, Ogawa S, Akiyama T, Ike Y, Ino Y, Kimura Y, Ryo A, Doi H, Tanaka F, Suzuki Y,Toyoda

A, Yamaguchi Y, Takahashi H. Multi-omics analysis using antibody-based in situ biotinylation technique suggests the mechanism of Cajal body formation. Cell Rep. 2024 Sep 24;43(9):114734. doi:10.1016/j.celrep.2024.114734. Epub 2024
Sep 15. PMID: 39283744.

29) Kimura R, Kimura H, Shirai T, Hayashi Y, Sato-Fujimoto Y, Kamitani W, Ryo A, Tomita H. Molecular Evolutionary Analyses of Shiga toxin type 2 subunit A Gene in the Enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC). Microorganisms.2024
Sep 2;12(9):1812.doi:10.3390/microorganisms12091812. PMID: 39338486; PMCID: PMC11434168.

30) Nakai Y, Kumagai K, Ino Y, Akiyama T, Moriyama K, Takeda Y, Egashira K, Ohira T, Ryo A, Saito T, Inaba Y, Hirano H, Kimura Y. Use of data-independent acquisition mass spectrometry to identify an objective serum indicator of the need for osteoporotic therapeutic intervention. J Proteomics. 2024 May 30;300:105166. doi: 10.1016/j.jprot.2024.105166. Epub 2024 Apr 2. PMID:38574990.

2. 和文発表

1) 田原舞乃、大槻紀之、梁明秀(2024) 海外の麻疹―2023 年の流行状況について 病原体検出情報 45: 154-155

2) 駒込理佳、斎藤望、柏原尚子、絹川恵里奈、阿部櫻子、若林勇輝、兵藤杏花、大阪由香、竹内美夏、吉住秀隆、糟谷文、長谷川道弥、長島真美、政岡智佳、櫻木淳一、田澤崇、昆美也子、木村恵梨子、倉本早苗、桜井麻衣子、渡邊麻衣夏、橋井真実、小野田伊佐子、寺井克哉、諏訪優希、安井善宏、矢野拓弥、宮田志保、倉田貴子、上林大起、阿部仁一郎、川崎加奈子、松本知美、佐藤亘、松本一繁、濱崎光宏、金藤有里、新田真依子、吉野修司、石津桃子、岡峰友恵、大槻紀之、梁明秀、菊池風花、林愛、新井智、鈴木基 麻疹の抗体保有状況-2023 年度感染症流行予測調査（暫定結果）病原体検出情報 45: 152-153

3) 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、COVID-19 流行下の第 1 期麻しん風しんワクチン接種率低下に対する原因調査。日本小児科学会雑誌。128(9), 1177, 2024.

4) 中津祐一郎、森嘉生、大槻紀之、水越文徳、梁明秀、麻疹風疹検査の外部精度管理について。病原微生物検出情報, 45, 53-54, 2024

5) 市村康典、大川純代、駒田謙一、蜂矢正彦、宮野真輔、森嘉生、梁明秀、低・中所得国における麻疹・風疹排除の課題と対策―ラオスとベトナムの血清疫学研究から―。病原微生物検出情報, 45, 59-61, 2024

6) 白戸憲也、新しく導入されるワクチン～RS ウイルスワクチン～ 感染症ビジョナリーズ（メディカルトリビューン）2024 年 5 月 23 日号

II. 学 会 発 表

1. 国内学会

1) 竹田誠、岩田（吉河）奈織子、柿崎正敏, 志和 希、大倉喬、田原舞乃、福士秀悦、前田健、川瀬みゆき、浅沼秀樹、冨田有里子、高山郁代、松山州徳、白戸憲也、鈴木忠樹、永田典代 TMPRSS2 による SARS-CoV-2 の活性化と変異株における変化 第 64 回日本呼吸器学会学術講演会 2024 年 4 月 5-7 日 . パシフィコ横浜（神奈川）

2) Tatsuya Shirai, Jumpei Aso, Mitsuru Sada, Keitaro Nakamoto, Takeshi Saraya, Haruyuki Ishii. Detailed analyses of molecular interactions between favipiravir and RNA viruses in silico. 第 64 回日本呼吸器学会学術講演会 2024 年 4 月 5-7 日 横浜 口演（English Oral Presentation）

3) 白戸憲也 シンポジウムIV 呼吸器ウイルス感染症「RS ワクチンについて」衛生微生物協議会第 44 回研究会 2023 年 7 月 11 日 船堀 講演

4) Yuying Wang, Takashi Okura, Maino Tahara, Ayumu Hyodo, Hiroshi Kato, Shohei Miyamoto, Kenzaburo

Tani, Moritoshi Sato, Makoto Takeda 光学的に制御可能なモノネガウイルスベクターの拡がる可能性 第 30 回日本遺伝子細胞治療学会 2024 年 7 月 16-18 日 パシフィコ横浜（神奈川）

5) 嶋崎典子、石井淳子:インフルエンザ罹患事例における抗体応答とウイルス伝播の解析. 日本防菌防黴学会第 51 回年次大会、東京、2024 年 9 月 17-18 日

6) 鈴木 貢、鈴木 豪、嶋崎 典子、西嶋 陽奈、中居 佑介、石井 孝司、原田 勇一:コンピュータビジョンを応用したインフルエンザ HA ワクチンの一元放射免疫拡散試験の沈降輪自動計測システムの開発、第 28 回日本ワクチン学会、名古屋、2024 年 10 月 26-27 日

7) 倉田貴子、上林大起、改田厚、森川佐依子、廣井聡、平井有紀、小山芽以、阿部仁一郎、大槻紀之、本村和嗣：Nucleoprotein 領域に変異を含む麻しんウイルス検出に係る検査法改良と臨床応用. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会 2024 年 10 月 27-28 日 ウインクあいち（愛知）

8) 佐藤佳代子、嶋崎典子、藤崎誠一郎、西嶋陽奈、中居佑介、渡邉真治、梁明秀 マウスにおいて 2023/2024 シーズンインフルエンザ HA ワクチンにより誘導される抗血清の評価 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会 2024 年 10 月 27-28 日 ウインクあいち（愛知）

9) 白戸憲也、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 複数の急性呼吸器ウイルス陽性検体におけるウイルス同時複製の事例 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会 2024 年 10 月 26-27 日 名古屋 口演

10) 北井優貴、小嶋将平、川瀬みゆき、白戸憲也、西村秀一、竹田誠 ヒトコロナウイルス 229E の ORF4 に注目した遺伝子解析 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会 2024 年 10 月 26-27 日 名古屋 口演

11) 柿崎正敏、白戸憲也、梁明秀 気液界面培養を用いたヒト気道上皮培養モデルにおいてヒトボカウイルス 1 の共感染は RS ウイルスの増殖を促進する 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会 2024 年 10 月 26-27 日 名古屋 口演

12) 白戸憲也, 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 ヒトパラインフルエンザウイルス 3 の臨床分離株 Fukushima/O695/2019 は P 遺伝子の RNA 編集部位における G 挿入数を増加させる変異を持つ 第 71 回日本ウイルス学会学術集会 2024 年 11 月 4-6 日 名古屋 ポスター

13) 白戸憲也, **シンポジウム 6 RS ウイルス感染症予防の新時代 RS ウイルスについて** 第 71 回日本ウイルス学会学術集会 2024 年 11 月 4-6 日 名古屋 講演

14) 杉元聡子、川瀬みゆき、諏訪麗子、久米庸平、知識美奈、小野貴史、岡部永生、則藤桜子、花木賢一、細矢光亮、橋本浩一、白戸憲也 ヒトパラインフルエンザウイルス臨床分離株の実験室継代により選択される変異の特徴 第 71 回日本ウイルス学会学術集会 2024 年 11 月 4-6 日 名古屋 ポスター

15) 木下一美、山本つかさ、黒田雄大、宮崎かや、山越智、山田壮一、原田志津子、Nguyen Anh、菅野隆行、高橋健一郎、斎藤益満、白戸憲也、高山郁代、渡邉真治、齋藤智也、海老原秀喜、鈴木忠樹、前田健、福士秀悦 呼吸器検体からの SARS-CoV-2 分離およびウイルス力価・中和試験における VeroE6-TMPRSS2-T2A-ACE2 細胞を用いた検討 第 71 回日本ウイルス学会学術集会 2024 年 11 月 4-6 日 名古屋 口演

16) 大倉喬、西嶋陽菜、亀谷太一、畑山靖佳、柿崎正敏、宮川敬、白戸憲也、梁明秀 SARS-CoV-2 ORF8 は Keap1-Nrf2 制御系による抗酸化応答を誘導する 第 71 回日本ウイルス学会学術集会 2024 年 11 月 4-6 日 名古屋 口演

17) 亀谷太一、柿崎正敏、巳鼻佑作、山岡悠太郎、澤口智哉、宮川敬、白戸憲也、梁明秀 ヒトボカウイルスの検出に適したモノクローナル抗体の開発 第 71 回日本ウイルス学会学術集会 2024 年 11 月 4-6 日 名古屋 ポ

スター

18) 加藤文博, 大倉喬, 亀谷太一, Chaewon Bae, 畑山靖佳, 若田愛加, 西真由子, 鈴木亮介, 加藤大志, 竹田誠, 梁明秀 分泌型ルシフェラーゼを用いたニパウイルスミニゲノム系の構築と化合物スクリーニングへの応用 第 71 回日本ウイルス学会学術集会 2024 年 11 月 4-6 日 名古屋 ポスター

19) 若田愛加、畑山靖佳、Chaewon Bae、亀谷太一、水越文徳、大倉喬、西真由子、髙橋久美子、長島真美、大槻紀之、加藤文博、貞升健志、梁明秀 ムンプスウイルス構成因子を利用した HiBit タグ付加ウイルス様粒子による迅速中和抗体測定法の作用 2024 年 11 月 4-6 日 第 71 回日本ウイルス学会学術集会(愛知) ポスター

20) 久米庸平、岡部永生、知識美奈、佐久間弘子、増山郁、鈴木重雄、佐藤晶論、細矢光亮、白戸憲也、橋本浩一 2018 年から 2023 年の小児入院患児におけるウイルス検出状況の推移 第 56 回日本小児感染症学会学術集会 2024 年 11 月 16-17 日 長崎 口演

21) 坂田真史、中津祐一郎、森嘉生、梁明秀 ルストレラウイルスの細胞指向性ならびに細胞侵入機構の解析 第 71 回日本ウイルス学会学術集会 ウインクあいち(名古屋) ポスター 2024 年 11 月 4 日-6 日

22) 鈴木聡志、坂田真史、中津祐一郎、畑山靖佳、西真由子、白井達也、西山瑛絵、平松佳樹、河治久実、笹野美奈、林宏典、村山和隆、児玉栄一、薄井友輔、天野陽斗、黒田実央、青木啓輔、大石真也、橋本浩一、森嘉生、梁明秀 新規のタンパク質間相互作用検出系 SPICA はウイルス膜融合タンパク質阻害剤候補発見に有用である 第 15 回スクリーニング学研究会 2024 年 11 月 22 日 東京都江戸川区 ポスター

23) 西真由子、中居佑介、松田麻未、畑山靖佳、加藤文博、若田愛加、裵彩元、鈴木亮介, 柊元巌、梁明秀 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 2024 年 11 月 4 日-6 日 第 71 回日本ウイルス学会学術集会(愛知) ポスター

24) 畑山 靖佳、堀川 和男、宮川 敬、平畑 光一、加藤英明、木村 弥生、後藤 温、梁 明秀 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 2024 年 11 月 4-6 日 第 71 回日本ウイルス学会学術集会(愛知) ポスター

25) Yuying Wang, Maino Tahara, Takashi Okura, Hideko Watabe, Yukiko Akahori, Hiroshi Katoh, Takaaki Tsunematsu, Naozumi Ishimaru, Shohei Miyamoto, Masayuki Tsukasaki, Kenzaburo Tani, Moritoshi Sato, Makoto Takeda 腫瘍溶解性ウイルス療法のための光制御性麻疹ウイルスベクターの最適化 第 47 回日本分子生物学会年会 2024 年 11 月 26-29 日 福岡国際会議場 (福岡)

2. 国際学会

1) Noriko Shimasaki, Junko Ishii, Shigeyuki Itamura, Seiichiro Fujisaki, Itsuki Hamamoto, Haruna Nishijima, Hideki Asanuma, Yuichi Harada, Hideki Hasegawa, Akihide Ryo, Makoto Takeda, Yukiko Mori. Characteristics of human sera vaccinated with covid-19 mRNA vaccine and influenza ha vaccine potentially affecting the breakthrough infection and the emergence of antigenic variants. Options XII for the Control of Influenza, Australia, Brisbane, Sep29-Oct2, 2024.

2) Takeda M, Kitai Y, Kojima S, Shirato K, Kawase M, Watabe H, Takahashi S, Akahori Y, Katoh H, Nishimura H, Adaptation of HCoV-229E to cultured cells and changes in ORF4. Preparing for the Next Pandemic: Evolution, Pathogenesis and Virology of Coronaviruses, AWAJI, JAPAN December 2-5, Awaji, Japan.

3) Akihide Ryo, Proteomic approaches for the study of virus-host interactions. KVRI-NIID Joint Conference, Daejeon, Korea, August 21-22, 2024.

III. そ の 他

1. 国内意見交換会

1) 森 嘉生 風疹排除と風疹に関する最近の話題 感染症意見交換会 2024 年 4 月 22 日 オンライン開催 講演

2) 森 嘉生 衛生微生物技術協議会第 44 回研究会「シン

ポジウム II 麻しん、風しん」において「風しんのウイルス学」について講演した。2024 年 7 月 10 日　船堀　講演

3) 白戸憲也 RS ウイルスワクチンについて 令和 6 年度検定検査教育小委員会講習会 2024 年 7 月 18 日

4) 大槻紀之 麻疹？はしか？どんな病気？ 2024 年国立感染症研究所村山庁舎一般公開 サイエンスセミナー 2024 年 7 月 27 日

5) 鈴木聡志 タンパク質間相互作用を利用した新規実験系「SPICA」は RS ウイルスの膜融合阻害ペプチド開発へ応用できる 第 34 回新薬創製談話会 2024 年 7 月 31 日　栃木県那須塩原市 ポスター

6) 大槻　紀之 麻疹について 感染症意見交換会 オンライン開催 2024 年 9 月 30 日

7) 白戸憲也 RS ウイルスに関する最新の話題 令和 6 年度(第 38 回)関東甲信静支部ウイルス研究部会 2024 年 10 月 3 日

8) 森　嘉生 「麻疹・風疹排除におけるウイルス検査の役割と外部精度管理」地方衛生研究所全国協議会精度管理部会 2025 年 3 月 11 日 オンライン開催 講演

2.国際意見交換会

1) 白戸憲也 APEC Policy Dialogue on Innovative Immunization Solutions to Achieve UHC and Improve Health System Resilience 参加 2024 年 9 月 10 日

2) 白戸憲也 2nd APEC Policy Dialogue on Innovative Immunization Solutions to Achieve Universal Health Coverage & Improve Health System Resilience 参加 2025 年 3 月 6 日

4．細菌第一部

部長　　明田　幸宏

概　要

細菌第一部では、多種多様な病原細菌に対する菌種内多様性の解析、病原機構の解明、新規検査法の開発等に関する研究を行っている。また、肺炎球菌感染症に対するワクチン、4価髄膜炎菌コンジュゲートワクチン、腸チフスワクチンの検定検査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 NIRBI、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は、腸管出血性大腸菌、赤痢菌等腸管感染症細菌やレジオネラ属菌等に対する研修・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、髄膜炎菌や淋菌の薬剤耐性・サーベイランス研究、肺炎球菌類似の新菌種 *Streptococcus parapneumoniae* の発見・同定、国内の大腸菌やナグビブリオによる大規模食中毒事例由来株の詳細解析、パラチフス B 菌を対象として国際共同ゲノム疫学解析、コロナ禍前後における劇症型レンサ球菌感染症由来 A 群レンサ球菌 *emm* 型毎の比較解析、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。R6 年 4 月より飯伏純平、佐藤梢（感染症危機管理研究センターとの併任）が、研究員として、R7 年 1 月より中井晶子が主任研究官として着任した。また R6 年 7 月より中尾龍馬が第 6 室長に、R6 年 11 月より雫石早矢佳が主任研究官に昇任した。

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

2023 年に全国から受け付けた EHEC は 2821 株であった。頻度の高い O 血清群（O 群）の順に O157（60.4%）、O26（9.9%）、O111（5.5%）、O103（5.0%）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 1,010 株で、上記の 4 血清群に O121, O145 を加えた重症例由来の主要 6 血清群で重症例由来株全体の 97%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．大腸菌 O166:H15 の細胞付着性に関与する因子の特定

astA を保有する大腸菌のうち、O166:H15 株による食中毒事例は過去に複数発生していることから、集団感染事例由来

株（集団事例株）を中心に解析を行った。各種培養細胞への感染実験を行った結果、集団事例株の多くが CHO 細胞および HCT116 細胞に付着性を示すことを明らかにした。また、Tn-seq 解析法を応用した大腸菌の細胞付着因子特定法の確立も行い、本法を用いることで大腸菌 O166:H15 の集団事例株が示す CHO 細胞への付着性は染色体上の莢膜遺伝子クラスターが関与していることを明らかにした。[窪村亜希子、李謙一、伊豫田淳、明田幸宏、工藤由起子（星薬科大学）]

(2) 分子疫学的解析

ア. MLVA 解析

2024 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 2,749 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 2,233 株について MLVA による型別を行った。また 684 株について PFGE による解析を実施した。MLVA については 1,048 の型が同定された。上位 5 型は 22m0027、23m3055、23m0616、23m0161、23m0231 であった（20～66 株）。22m0027 は、2022 年から広域に検出され、広域集団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。2024 年に当該システムで処理した件数は延べ 1,478 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；柳沼幸（福島県衛生研究所）、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 20 例のうち、大腸菌 O 抗原に対する抗体陽性となったのは 16 事例あった。このうち O157 が 13 例, O172 が 1 例, O145 が 1 例, O76 が 1 例 抗体陽性があり、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 12 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]

(5) 全ゲノム配列解析パイプラインの開発

EHEC をはじめとする病原細菌に特化した全ゲノム配列解析パイプラインの構築および試験的配布を行った。パイプラインは BactSNP 等の実績のある解析ソフトを組み合わせて構築し、docker コンテナ技術を用いる事で容易にインストールできる環境を整えた。主な用途としては、ドラフトゲノム作製、ショートリードデータのクオリティチェック、SNP 抽出および系統樹作製である。試験的に約 20 の機関に配布し、得られたフィードバック情報をもとに、正式版に向けたプログラム改修を行った。[李 謙一、森田昌知、泉谷秀昌、伊豫田淳、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

2024 年に当研究所に送付された赤痢菌 52 株について multilocus variable-number tandem-repeat analysis (MLVA)およびパルスフィールドゲル電気泳動（PFGE）法による分子疫学解析を行った。菌種の内訳は *Shigella sonnei* 35 株、*S. flexneri* 15 株、*S. dysenteriae* 及び *S. boydii* が各 1 株であった。2024 年は飲食店における食中毒事例があり、当該事例に関連するクラスターが *S. sonnei* において観察された。[泉谷秀昌、森佳津美、竹本歩、明田幸宏]

3. サルモネラ属菌に関する研究

(1) 菌株の多様性および病原機構に関する研究

ア. チフス菌、パラチフス A 菌のファージ型別

2024 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 6 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 D2、E1、E3、M1 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

2024 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 34 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 1 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

2024 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 153 株であった。主な血清型は Enteritidis 94 株、Infantis 13 株、Potsdam 11 株であった（次項ゲノム解析による結果を含む）。 [泉谷秀昌、森田昌知、中井晶子、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全ゲノム解読を行っている。今年度は主にタイ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。
今年度は腸炎ビブリオ及び食中毒事例由来のナグビブリオ、*V. vulnificus* の O 血清型参照株及び臨床分離株の解読を行った。[森田昌知、荒川英二、泉谷秀昌、明田幸宏]

イ. 令和 6 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 6 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 17 株で、国内例の *Vibrio cholerae* は下痢症由来の O1 が 1 例、non-O1/non-O139 が ~~1~~3 例であった。O1 株はコレラ毒素遺伝子陰性、non-O1/non-O139 の 1 株はコレラ毒素遺伝子陽性であった。また、敗血症患者の血液由来 *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 が 2 例であった。このうち 1 例(4 株)は死亡例であった。輸入例のコレラ菌が 5 例あり、2 例はインドからの、3 例はミャンマーからの事例であった。その他糞便由来 *Edwardsiella tarda* 1 株、*Plesiomonas shigelloides* 2 株（発育せず）であった。[荒川英二、森田昌知、泉谷秀昌]

ウ. コレラ菌において単一染色体を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6年度はSC株とTC株についてトランスクリプトームの比較を行ったところ、SC株においてCTXプロファージの複製因子の発現が上昇することがわかった。[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 血清群において内膜上での構成糖の合成に関し *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、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。また、コレラ菌 O1 と同じ *wzm-wzt* 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 O1 と同じ集積型のラダー構造が認められた。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)]

ウ.腸炎ビブリオのパンデミックマーカー

腸炎ビブリオのパンデミック株に特有なゲノム領域を標的とし、パンデミック株では 2 本、非パンデミック株では1本の増幅断片が得られるように multiplex PCR を設計した。タイで分離された腸炎ビブリオ 71 株を用いた査定において、感度、特異度ともに100%であった。[森田昌知、泉谷秀昌、荒川英二、明田幸宏]

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. アジア太平洋地域で分離された *Campylobacter jejuni* の薬剤耐性と遺伝学的特性

近年アジア太平洋地域で分離された *Campylobacter jejuni* の薬剤耐性と遺伝学的特性を把握するために、2017 年から 2021 年までに 6 カ国（オーストラリア、ニュージーランド、中国、台湾、韓国、日本）で分離された菌株のうち、公共データベースに登録された 2,692 株（ヒト、鶏、食品もしくは環境由来）のゲノムデータを用いて *in silico* の解析を行った。全体的には約 95％の株において薬剤耐性に関連する遺伝子もしくは突然変異が検出され、β-ラクタム剤耐性（約 92%）が蔓延していることが推測された。次いで、キノロン耐性（約 24%）、テトラサイクリン耐性（約 22%）、アミノグリコシド耐性（約 11%）が示唆されたものの、カンピロバクター治療の第一選択薬であるマクロライドに対する耐性はごく僅かであった（約 0.19%）。また、ゲノム上の SNPs を基にして推測した遺伝系統と薬剤耐性との関連性を解析したところ、薬剤耐性に関わる遺伝子・突然変異の有無が特定の遺伝系統に偏らずに分散しており、耐性の獲得や脱落が複数回起こった可能性が示唆された。[山本章治、Pakorn Aiewsakun (Mahidol University）、Prasit Palittapongarnpim (Mahidol University）、Chien-Shun Chiou (Taiwan CDC)、泉谷秀昌、明田幸宏]

6. エルシニア属菌に関する研究

(1) 検査法開発に関する研究

ア. エルシニアの血清診断及び分離菌株の血清型別

2024 年に当研究所の送付された血清は 26 名 54 検体であった。このうち 5 名 7 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 2 株であった。当該株は、*Yersinia pseudotuberculosis* 及び *Y. enterocolitica* 各 1 株で、血清型はそれぞれ O:3 及び O:8 であった。[泉谷秀昌、森佳津美、竹本歩、明田幸宏]

(2) ワクチン開発に関する研究

ア. ペスト菌のワクチン開発に関する研究

ペストに対する膜小胞(OMV)型ワクチン開発を実施した。これによる免疫によって、BALB/c マウスに顕著な抗体産生が見られた。また 3 回目の免疫による Booster 効果により抗 Caf-1 抗体を含む抗 OMV 抗体産生が増強された。OMV 単体による免疫では、d6-スクワランを免疫アジュバントとして加えた場合同様、顕著な抗体産生が見られた。3 回免疫を行った場合、OMV 単体での免疫による抗体上昇は、免疫アジュバントを添加した場合と比較して、非劣性は見られなかった。OMV 免疫マウスで産生される IgG サブクラスは IgG1, IgG2a ともに見られたことから、Th1, Th2 いずれからの免疫誘導も行われていることがあきらかになった。また、これらから推測される Th1/Th2 バランスは d6-スクワラン添加の有無によって有意の差はないと考えられた。腹腔内投与（敗血症型ペスト・モデル）や気管内投与（肺ペスト・モデル）、いずれの場合においても、OMV で事前免疫したマウスは、ペスト菌強毒株を接種した場合、1000-LD_{50} 投与時でも生存し、高い発症予防効果が確認された。[川端寛樹、佐藤梢、安部公博、中尾龍馬、明田幸宏、安達悠（治療薬・ワクチン開発研究センター）]

イ. ペスト成分ワクチンに用いる新規ワクチン抗原の探索

ペスト菌強毒株から作製した膜小胞(OMV)に含まれるタンパク質を質量分析により同定した。*Yersinia pestis* Alexander 株由来 OMV には 1)膜タンパク質と推定される抗原が複数含まれること、2)約 60kDa タンパク質に対して強い抗体産生が見られることを明らかにした。50kDa から 70kDa の分子量でかつ膜タンパク質と推定されたものは 23 タンパク質であった。これまでにペストの成分ワクチンの候補とされる LcrV タンパク質は OMV にはほとんど見出されず、かつ OMV によって免疫されたマウス血清中にも抗 LcrV 抗体は検出されなかった一方で、前述の通り、OMV による事前免疫によってペスト菌感染による発症が予防されたことから、本タンパク質抗原は LcrV に替わる新規ワクチン抗原としての可能性があると考えられた。[川端寛樹、佐藤梢、安部公博、中尾龍馬、明田幸宏]

7. *Plesiomonas shigelloides* の河川水からの分離

夏場の河川での水遊びによる体調不良者の糞便から *Plesiomonas shigelloides* が分離されたことから、当該河川からの *P. shigelloides* の分離を試みた。体調不良者の発生地点及びその上流の水から、1 ヶ月近くにわたり該菌が分離された。河川には *P. shigelloides* が生息しているという報告もあり、当該河川にもこれ以前から生息していた可能性もあり、体調不良者が発生したこととの因果関係については不明であった。[荒川英二、森田昌知、泉谷秀昌]

II. 呼吸器感染症ならびに侵襲性感染に関する研究

(1) 菌株の多様性解析と疫学的解析

ア. 日本における 2023 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

2023 年に全国の衛生研究所に収集された A 群レンサ球菌 303 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、T12 (140/303, 46.2%)であった。次いで、TB3264 (12.9%), T1 型 (12.2%)であった。最も分離頻度が

高かった T12 型は、2020-2022 年分離比率が減少したが、2023 年上昇した(2020 年, 12.5%; 2021 年, 6.1%; 2022 年, 11.3%; 2023 年, 46.2%)。TB3264 型は、2022 年と比較して分離比率が減少した(2022 年, 24.2%; 2023 年, 12.9%)が、T1 型は上昇した(2022 年, 3.2%; 2023 年, 12.2)。

[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 2023 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

2023 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 186 症例あった。184 例が *S. pyogenes*、2 例が *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による症例であった。

最も多かったのは、T1 型であり、昨年と比較して上昇した(2022 年, 1.4%; 2023 年, 31.7%)。次いで、T12 型が多く、その分離比率は昨年と比較して上昇した(2022 年, 0%; 2023 年, 16.1%)。

STSS の確定診断例 186 例中、*emm1* 型が 60 例(32.2%)と最も多く、次いで *emm12, emm89* 型がそれぞれ 35 例(18.8%)、32 例(17.2%)と多かった。

2022 年と比較し、*emm1* 型は、1.4%から 32.2%に、*emm12* 型は、0%から 18.8%に上昇した。*emm89* 型は 24.3%から 17.2%に減少した。

[池辺忠義、明田幸宏、溶血性レンサ球菌レファレンスセンター]

ウ. 日本における劇症型 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

2023 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 148 例あった。菌種は、147 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 35 例(23.8%)と最も多く、次いで、*stG485* が 31 例(21.1%)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

2023 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 55 例あった。菌種はすべて、*S. agalactiae* であった。血清型は、Ib 型と V 型が最も多く 15 例(27.3%)であった。

2023 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 4 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 *stC6979* 型が 2 例、*emm222* 型, *stC839* 型が 1 例ずつであった。

2023 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 3 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

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。

ア. 肺炎球菌が保有する病原因子の機能解析

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。

イ. 細胞内に侵入した肺炎球菌と宿主細胞との相互作用

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) 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：近年、各種水環境の糞便汚染指標は大腸菌群から大腸菌に移行しており、浴槽水の糞便指標を大腸菌に移行することを検討した。実際の浴槽水における大腸菌の検出状況を定量・定性試験により調査した。2：容易ではないレジオネラ培養検査の精度向上を目的に、外部精度管理への参加の一般化と検査精度の安定化を目指した。地衛研の外部精度管理への参加を支援して、2024 年度は UKHSA の EQA *Legionella* isolation scheme、2023 年度は Fera の FAPAS *Legionella* spp. in Environmental Water Proficiency Test の外部精度管理に、各年 55 機関が参加した。3：レジオネラの新規培養検査法であるレジオラート/QT 法の有用性を確認するため、外部精度管理に参加し、冷却塔水の検査を行い、平板培養法と遜色ない結果を得た。

イ. 分子疫学の高度化

1：国内外で臨床から高頻度に分離されて、従来の Sequence-based typing （SBT）法による型別では区別できなかった Sequence Type（ST）の一つである *L. pneumophila* ST23 の全ゲノム解析を行ない、高解像に識別できた。2：*L. pneumophila* ST2398 を中心とした過去の集団事例の PFGE、MLVA、SBT、ゲノム解析による型別の結果は、対応して矛盾せず、SNV（Single Nucleotide Variant）数が 30～42 個は近縁であった。ST354 は、Gubbins による組換え領域の除去の有無で SNV 数が大幅に変化し、除去しなかったとしても疫学的に関連性のない株間の SNV 数が小さいことがあり、状況に応じた疫学的判断が必要と考えられた。

［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）、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）、陳内理生（神奈川県衛生研究所）、佐伯歩、前川純子］

3. 髄膜炎菌に関する研究

(1) 侵襲性髄膜炎菌感染症(IMD)起炎菌株の解析

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 61 症例の IMD 起炎菌株（IMD 株）を回収し、解析した。分離株の自治体別回収数は大阪府が最も多く、次いで東京であった。それらの IMD 株の血清学的及び分子疫学的解析を実施した。血清学的解析の結果は Y ；43 株（70%）、B ；15 株（24%）、W ；2 株（3%）、C ；1 株（1%）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 10 株、ST-34, ST-687、ST-485、ST-1572、 ST-

11110 が 1 株ずつであった。一方、血清群 Y は ST-1655 (ST-23 complex) が 10 株、ST-1466 が 8 株、ST-3857 株が 2 株、ST-767 が 1 株であった。残りの ST-11 は血清群 C の 1 株、血清群 W の株 21 株の合計 3 株であった。また、薬剤感受性試験（全ての結果の表示は省略）の結果、血清群 Y の ST-3587 株がペニシリン G (PCG) に対して 32μg/ml の高度耐性を示した為、さらに解析を進めた。その結果、複数種の β-lactam 剤に耐性を示し、その阻害剤であるスルバクタム及びクラブラン酸によってその耐性が軽減された。一方で、第三セフェム系には感受性を示した。更に Whole genome sequence を解読し、海外分離 ST-3587 株と比較した結果、東京株 NIID927（2024 年 6 月分離）と滋賀株 NIID946（2024 年 12 月分離)の 2 株と同一の海外株は認められず、NIID927 と NIID946 も同一株でない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、福住宗久、砂川富正（応用疫学研究センター）]

(2) 病原機構に関する研究

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

一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、更に ResA タンパクと相互作用する因子を非天然アミノ酸導入法を用いたスクリーニングを行うために、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 変異体に総合作用する因子が認められることを見出した。本年度はその因子を生化学的及び LC-MS/MS による手法を用いて同定することを目的として大量培養したサンプルからタンパクを生成し、MASCOT による同定の結果、12 種類の候補因子を見い出すことができた。[高橋英之、明田幸宏、Kwang Sik Kim（Johns Hopkins Univ）]

イ. Randam-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。本年度は昨年度に引き続き、最低でも 10^5 以上のライブラリー構築が可能となるように[*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を実施した［高橋英之、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.ザンビアにおける回帰熱の浸潤実態調査

ザンビアで新規に発見された回帰熱ボレリア *Borrelia fainii* について、コウモリが保菌宿主であることが推定されているが、その実態は不明であった。本研究では、比較ゲノム解析によって見出された、回帰熱群ボレリアに特異的なタンパク質を抗原とする抗体検査系の開発を実施するとともに、ザンビアで捕獲されたコウモリの血清抗体の測定を実施した。これまでにザンビア国内の5か所で捕獲されたコウモリ 56 個体中 46 個体（92％）が抗ボレリア抗体陽性と判定された。また地域間での抗体陽性率は 100−12.5%の間で幅があったが、いずれの調査地点においても抗体陽性のコウモリが見られたことから、本ボレリアがザンビア国内に広く分布していることが明らかになった。以上の研究は、北海道大学、ザンビア大学との共同研究により実施された。[川端寛樹、佐藤梢、明田幸宏]

イ. 回帰熱ボレリアの血清抵抗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である *Borrelia fainii* について、血中補体に対する抵抗性機構解明に向けた研究を開始した。これまでの研究で、本種の患者由来株は、回帰熱で広く保存されている補体抵抗性因子 fhbA にナンセンスへ変異が生じており、fhbA に非依存的な何らかの補体抵抗性機構が存在している可能性が示唆された。現在、種々の方法で、*B. fainii* 補体抵抗性関連遺伝子候補として 26 遺伝子について、ヒト血中補体系に対して感受性を示す *B. garinii* 株を親株としてこれら遺伝子を導入した形質転換株を作成し、それぞれの補体抵抗性機構について解析を実施中である。

[佐藤梢、川端寛樹、明田幸宏]

ウ. ヒメダニ科 *Ornithodoros moubata* の人工吸血法による回帰熱ボレリア *Borrelia duttonii* の感染実験モデルの樹立

本研究では，ヒメダニの唾液を介した病原体伝播メカニズムの全容解明から導き出される，ヒメダニ媒介性感染症の新規対策法の考案を目的とする．その研究に着手するための基盤と

して、実験室株として飼育されているヒメダニ科 *Ornithodoros moubata* に病原体 *Borrelia duttonii* を人工吸血法により感染させる実験を遂行している。以上の研究は、帯広畜産大学との共同研究により実施している。
[佐藤梢、川端寛樹、明田幸宏：白藤梨可（帯広畜産大学）]

2. レプ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 O 抗原欠損株の解析

同一ドブネズミ個体から異なる培地を用いて分離したレプトスピラが、抗 Icterohaemorrhagiae 血清に対する反応性が異なったためさらなる解析を行った。抗血清と反応のみられた K 株と反応がみられなかった H 株は MLST によりともに ST17 であることが明らかとなった。そこで LPS を抽出しその電気泳動像を比較したところ、H 株の LPS は K 株よりも分子量が小さく O 抗原が欠損していると考えられた。全ゲノム比較解析により K 株で変異がみられた遺伝子が 2 つ同定され、それぞれの遺伝子の相補実験により O 抗原生合成に関わる遺伝子を同定することができた。[小泉信夫、高部響介、明田幸宏：鈴木丈真（東京工科大）]

イ. 運動制御遺伝子の特定および解析

トランスポゾンランダム変異導入法によって、運動性発揮に重要な遺伝子のスクリーニングを行った結果、いくつかの遺伝子を同定し、そのうちの 1 つのオペロンについて解析を進めた。レプトスピラ細胞を認識する AI モデルを構築し、遺伝子欠損株および相補株の運動解析を行った結果、遺伝子欠損株では特に高粘性環境での運動性が低下することがわかった。さらなる解析の結果、当該遺伝子は細胞内 RNA の安定化・べん毛関連タンパクの発現に寄与することが示唆された。[高部響介、小泉信夫、明田幸宏]

(2) ヒトおよび宿主動物由来レプトスピラの解析
ア. 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 40 匹を捕獲し 2 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、16 匹からレプトスピラが分離され（分離率 40%）、すべて *Leptospira interrogans* 血清群 Icterohaemorrhagiae ST17 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）を用いた分離率はコルトフ培地よりもすぐれていた。[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）]

(3) レプトスピラの集団構築プロセスに関する研究
ア. 集団構築プロセスの観察系の構築

多くの細菌と同様にレプトスピラも個々の細胞が集合して集団（バイオフィルム）を構築することが知られているが、その詳細なプロセスは不明である。本年度は、経時的にレプトスピラの集団形成プロセスを追跡可能な観察系を構築した。並行して、個々の細胞の動態を詳細に解析するためにレプトスピラ細胞認識 AI モデルを組み込んだ画像解析手法を構築し、バイオフィルム形成過程における1細胞レベルでの追跡が可能になった。[高部響介、小泉信夫、明田幸宏]

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

2024 年 1 月から 2024 年 12 月の間に、京都府内 2 ヶ所および大阪府内 2 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 132 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 0 %、72.0 %、99.2%、 9.8 %、81.1%、100% が感受性株であった。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。分離菌株の薬剤感受性の傾向として、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。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。継続したサーベイランスを行っており、2025 年 1 月-3 月では、28 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)、石内 崇勝、吉田 昂汰（いだてんクリニック）、川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）]

イ. 淋菌に対する生育阻害活性物質の探索

セフトリアキソン耐性淋菌株に対して発育阻害活性を示す物質の探索を行なっている（MIC = 1～4 μM)。共同研究者よりオリジナル低分子化合物の分与を受け、淋菌株に対する発育阻害活性を確認した。オリジナル化合物3種類（G1～G3）に対して各種官能基を導入した誘導体合成を展開した（G1 : 10 種類, G2 : 6 種類, G3 : 3 種類）を化合物に対する淋菌株の発育阻害活性の確認を行なった。各種金属添加条件での評価により、抗淋菌活性化合物 G1-17 (MIC = 1 μM) は、淋菌内の「鉄イオン」を捕捉し、発育阻害活性を発揮するこ

とが示唆された。さらに、抗淋菌活性化合物 G1-17 が形成する鉄錯体、亜鉛錯体、銅錯体の評価により、銅錯体において発育阻害活性が向上する現象が見られた (MIC = 0.25 μM)。またヒト細胞毒性に対する化合物の評価を実施し、顕著な細胞毒性を示さないことを明らかにした(CC_{50} => 20 μM)。これらのことより、G1-17 は淋菌株特異的な抗菌薬の開発への手がかりとなることが期待される。
［志牟田健、和田章（理化学研究所)、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。これまでは陽性検体の ECDC 法による分子タイピングを実施していたが、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り、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提唱された。2023 年以降、医療機関から約 150 検体の梅毒漿液擦過サンプルを収集し、リアルタイム PCR を用いて梅毒トレポネーマ DNA 検出を実施した。そのうち 98 検体が梅毒トレポネーマ陽性と判断されたが、DNA コピー数が多い 24 検体をゲノム解析に共し、Capture Probe 法を用いた全ゲノム解析を実施した。解析の結果、国内収集株はすべて SS14 型であり、アジアでもっとも検出されている型と同型であった。 [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。また感染症として見逃されやすいことからその動向の把握のためゲノム解析が有効であり、その解析手法を検討した。現在、検体からの DNA 抽出を実施し、その後、キャプチャープローブ法によるゲノム解析を進めている。 [志牟田健、大濱侑季、大西真、明田幸宏]

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) 抹茶による歯周病の制御
歯周病患者 45 名を対象に、朝晩 1 日 2 回 1 ヶ月にわたり「①アズレン」「②麦茶」「③抹茶」のいずれかを含嗽していただき、歯周病への効果を調べた。その結果、抹茶で含嗽を行った群で、唾液中の歯周病原細菌 *P. gingivalis* 数が有意に減少した。また、抹茶で含嗽した場合は、4〜5 mm の深さの歯周ポケットが改善する傾向を認めた。以上より、抹茶が歯周病治療やセルフケアに活用できる可能性が示唆された。[中尾龍馬、高井英樹(日大)、小方頼昌(日大)]

(2) フェンネルエキス含有歯磨剤による口腔環境改善の検証
歯周病患者 50 名を対象に、二重盲検ランダム化比較試験を実施した。被験者はフェンネルエキス含有歯磨剤(フェンネル群, n=25)あるいは通常歯磨剤(プラセボ群, n=25)が与えられた。1 日 2 回朝夜にそれぞれ歯磨剤を用いた歯磨きを行うよう指導した。4 週間の介入後、歯周病関連菌数および臨床パラメータを評価した。PPD<3.1 のグループでは *Prevotella intermedia* (Pi)および *Treponema denticola* の変化量がフェンネル群でのみ抑制傾向を示した。また、*in vitro* 試験において Pi 臨床分離株に対する growth assay を行った結果、フェンネル抽出物とペトロセリン酸は抗菌作用を示した。[伊藤建吾(エスビー食品)、吉野七海(同)、池田剛(崇城大)、高井英樹(日大)、小方頼昌（同）、中尾龍馬]

2. 細菌由来膜小胞に関する研究
(1) Clb 非産生性 EcN 由来膜小胞のプライム-ブースト法による免疫原性の検討
細菌由来毒素コリバクチン（Clb）非産生 EcN（Δ*clbP*）株を作製し、その培養上清から回収した膜小胞を皮下へ初回投与後、同じ膜小胞による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)、尾花望(筑波大)、安部公博、山口雄大、明田幸宏、中尾龍馬]

(2) 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

病原性腸内細菌が産生する膜小胞の免疫原性について検討を行った。院内感染および慢性感染症の原因菌である *Clostridioides difficile* を対象とし、本菌の膜小胞の産生が誘導される培養条件を明らかにした。さらに、当該条件下で精製した膜小胞をマウスに免疫した結果、*C. difficile* 感染症に伴う症状の抑制が認められた。今後は、免疫誘導機構の解明に加え、免疫活性の増強および安全性の評価を進め、ワクチンプラットフォームとしての可能性を検証する予定である。[尾花望(筑波大学)、野村暢彦（同)、中尾龍馬]

(3) Pg にコードされる sRNA の解析

トランスクリプトーム解析の結果、*P. gingivalis* ATCC 33277 株ゲノム上に、アンチセンス RNA を含めて 100 以上の sRNA が存在することを明らかにした。また、これらのうちから、亜鉛等の重金属耐性に関与する sRNA を見出した。[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]

(4) Pg の遺伝子水平伝達

P. gingivalis ATCC 33277 株が自然形質転換能をもち、この性質を利用することで同菌の形質転換を簡易に行うことを明らかにした。[安部公博、矢原寛子(国際医療センター)、中尾龍馬、山口雄大、明田幸宏]

(5) 枯草菌由来膜小胞を活用したワクチン開発

枯草菌をはじめとするグラム陽性非病原性細菌は、LPS をもたないことから、安全なワクチン担体として利用できると考えられる。これまでに枯草菌膜小胞表層に抗原タンパク質を高効率で付加する手法を開発した。同手法で作製した膜小胞ワクチンをマウスに投与した結果、顕著な免疫賦活作用を示し、抗原特異的 SIgA, IgG 産生を促進することが明らかとなった。 [安部公博、中尾龍馬、山口雄大、明田幸宏]

(6) 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]

(7) 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] 。

令和 6 年度厚生労働省外部精度管理事業として、腸管出血性大腸菌の遺伝子検査について、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。[泉谷秀昌、斉藤康憲、森佳津美、竹本歩、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 377 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。

4. 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「レジオネラ症 検査・診断マニュアル」を改訂した。

[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 6 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 115 株を対象にして遺伝子型（Penner、mP-BIT、MLST、LOS）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）、小西典子（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）、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）、山崎栄樹（国立医薬品食品衛生研究所）]

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 [雫石早矢佳、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検定検査業務

国家検定 [常彬、小川道永、明田幸宏]

VII. 21 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 [雫石早矢佳、池辺忠義、飯伏順平、小川道永、明田幸宏]

精製 Vi 多糖体腸チフスワクチンに関する承認前検査業務

承認前検査 [森田昌知、荒川英二、泉谷秀昌、明田幸宏]

精製 Vi 多糖体腸チフスワクチンに関する検定検査業務

国家検定 [森田昌知、荒川英二、中井晶子、泉谷秀昌、明田幸宏]

国際協力関係業務

I. 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、台湾から菌株、DNA の検体等を収集し、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）]

II. JICA 短期専門家派遣

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 12 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 6 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」、実習、2024 年 10-11 月、東京 [伊豫田淳、山本章治、李謙一、窪村亜希子、石嶋希]

第 64 回東北ブロック 食品衛生・環境衛生監視員研修会・講演「細菌性食中毒の概要、発生動向、集団事例、広域事例等について」、2024 年 9 月、岩手県盛岡市［泉谷秀昌］

令和 6 年度国立保健医療科学院 細菌研修・講義「赤痢総論」、2024 年 10 月、東京都［泉谷秀昌］

令和 6 年度岐阜県食品衛生監視員等研修会・講演「MLVA をはじめとした分子疫学解析と食中毒」、2024 年 11 月、岐阜県岐阜市［泉谷秀昌］

令和 6 年度「腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症等の病原体に関する解析手法及び共有化システム構築のための研究」研修会、2024 年 12 月、福島県福島市［柳沼幸（福島県衛生研究所）、泉谷秀昌］

令和 6 年度腸管出血の MLVA 研修会・講義「EHEC O157、O26、O111 の MLVA」、2025 年 1 月、東京都［泉谷秀昌］

令和 6 年度希少感染症診断技術研修会・講演「外部精度管理事業（EHEC）」、2024 年 12 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 6 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」、2024 年 5 月、オンライン [前川純子]

2. レジオネラ属菌の検査と対策、国立保健医療科学院　令和6年度　短期研修　環境衛生監視指導研修、2024年11月. オンライン [前川純子]

III. コレラ菌に関する研修

1. 令和 6 年度　国立保健医療科学院・細菌研修・講義・「コレラ菌検査総論」、2024 年 11 月、東京 [荒川英二]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Ozaki K, Nagahara H, Kawamura A, Ohgita T, Higashi S, Ogura K, Tsutsuki H, Iyoda S, Yokotani A, Yamaji T, Moss J, Yahiro K. Extracellular Vesicle Inhibitors Enhance Cholix-Induced Cell Death via Regulation of the JNK-Dependent Pathway. *Toxins* (Basel). 16(9):380, 2024.

2) Nakamura K, Taniguchi I, Gotoh Y, Isobe J, Kimata K, Igawa Y, Kitahashi T, Takahashi Y, Nomoto R, Iwabuchi K, Morimoto Y, Iyoda S, Hayashi T. Diversity of Shiga toxin transducing phages in *Escherichia coli* O145:H28 and the different Shiga toxin 2 production levels associated with short- or long-tailed phages. *Front Microbiol*. 15:1453887. 2024.

3) Yoshida S, Tanaka E, Kiuchi Z, Nunokawa S, Kawahara A, Iyoda S, Narita M. O80:H2-Associated Hemolytic Uremic Syndrome without Hemorrhagic Colitis: A Case Report. *Case Rep Nephrol Dial*. 14(1):97-103, 2024.

4) Tamura A., Azam A. H., Nakamura T., Lee K., Iyoda S., Kondo K., Ojima S., Chihara K., Yamashita W., Cui L., Akeda Y., Watashi K., Takahashi Y., Yotsuyanagi H., and Kiga K. Synthetic phage-based approach for sensitive and specific detection of *Escherichia coli* O157. 2024. *Commun Biol* 7:535.

5) Matsumoto Y., Lee K., Akasaka R., Honjo H., Koizumi M., Sato T., Kubomura A., Ishijima N., Akeda Y., Ohnishi M., and Iyoda S. Increased resistance against tellurite is conferred by a mutation in the promoter region of uncommon tellurite resistance gene tehB in the ter-negative Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. 2024. *Appl Environ Microbiol* 90:e0228323.

6) Ohya K., Hirose S., Nishikaku K., Ohnishi T., Lee K., Iyoda S., Kubomura A., Akeda Y., Mizukami K., Suzuki T., Takinami K., Taquahashi Y., Kuwagata M., Kitajima S., Inoue T., and Hara-Kudo Y. Genomic features and pathogenicity of atypical diarrheagenic *Escherichia coli* from a large foodborne outbreak. 2025. *Int. J. Food Microbiol*. 434.

7) Miyazaki H, Chang B, Ogawa M, Shibuya R, Takata M, Nakamura S, Ubukata K, Miyazaki Y, Matsumoto T, Akeda Y. Bacteriological characteristics and changes of *Streptococcus pneumoniae* serotype 35B after vaccine implementation in Japan. *Epidemiol Infect*. 2024 Oct 4;152:e114. doi: 10.1017/S0950268824001031. PMID: 39363586.

8) Ishikawa K, Takahashi H, Akeda Y, Mori N. Emerging Meningococcal B Meningitis in Japan: A Case Report of a 50-Year-Old Japanese Man with Diabetes. *American Journal of Case Report*, e943973. doi: 10.12659/AJCR.943973., 2024.

9) Takahashi H, Ohama Y, Horiba K, Fukusumi M, Sunagawa T, Ariyoshi T, Koide M, Shimuta K, Saito R, Akeda Y. Emergence of high-level penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* harboring ROB-1-type β-lactamase gene in Japan. *J Infect Chemother.* 102679. doi: 10.1016/j.jiac.2025.102679, 2025.

10) T Kobayashi M, Kamiya H, Fukusumi M, Takahashi H, Akeda Y, Suzuki M, Sunagawa T. Epidemiology of invasive meningococcal disease, Japan, 2013 to 2023. *Euro Surveillance.* 2400136. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.46.2400136., 2025.

11) Shimuta K, Ohama Y, Ito S, Hoshina S, Takahashi H, Igawa G, Dorin Yamamoto M, Akeda Y, Ohnishi M. Emergence of Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Through Horizontal Gene Transfer Among *Neisseria* Species. *J Infect Dis* 2025. **232**(1):152-161.

12) Takehana Y, Muramatsu H, Hatano M, Ishizaki Y, Umekita M, Shibuya Y, Hayashi C, Kimura T, Takeuchi T, Shimuta K, Sawa R, Igarashi M. Thiazoplanomicin, a new thiazolyl peptide antibiotic from the leaf-litter actinomycete *Actinoplanes* sp. MM794L-181F6. *J Antibiot* (Tokyo) 2025. **78**(1):14-25.

13) David A, Golparian D, Jacobsson S, Stratton C, Lan PT, Shimuta K, Sonnenberg P, Field N, Ohnishi M, Davies C, Unemo M. In silico gepotidacin target mining among 33213 global *Neisseria gonorrhoeae* genomes from 1928 to 2023 combined with gepotidacin MIC testing of 22 gonococcal isolates with different GyrA and ParC substitutions. *J*

Antimicrob Chemother 2024. **79**(9):2221-2226.

14) Unemo M, Sánchez-Busó L, Golparian D, Jacobsson S, Shimuta K, Lan PT, Eyre DW, Cole M, Maatouk I, Wi T, Lahra MM. The novel 2024 WHO *Neisseria gonorrhoeae* reference strains for global quality assurance of laboratory investigations and superseded WHO *N. gonorrhoeae* reference strains-phenotypic, genetic and reference genome characterization. *J Antimicrob Chemother* 2024. **79**(8):1885-1899.

15) Kuroda Y, Hotta A, Taira M, Koizumi N, Tatemoto K, Park E, Virhuez-Mendoza M, Yamamoto T, Komatsu N, Shibo K, Sasaki T, Mori Y, Watanabe K, Kiyokawa Y, Banzai A, Katahira H, Tanikawa T, Maeda K. Surveillance of SARS-CoV-2 infection in rodent populations in Tokyo, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2024, 77: 342-344.

16) Terayama Y, Maeda M, Hata Y, Kawasaki Y, Koizumi N. A probable cluster of premature birth and stillbirth caused by *Leptospira interrogans* serogroup Hebdomadis in an integrated swine farm in Nagasaki Prefecture, Japan. *J Vet Med Sci.* 2024, 86:1040-1044.

17) Suzuki R, Suzuki S, Sato OS, Alfonso R, Kitalong C, New YY, Takabe K, Morita M, Akeda Y, Koizumi N. Bacteriological and serological investigation of leptospirosis in dogs and pigs in Palau. *Am J Trop Med Hyg.* 2024, 111:246-250.

18) Strnad M, Koizumi N, Nakamura S, Vancová M, Rego ROM. It's not all about flagella – sticky invasion by pathogenic spirochetes. *Trends Parasitol*. 2024, 40: 378-385.

19) Miida S, Maruyama M, Sato T, Nagoya T, Goto R, Isokawa O, Koizumi N, Terai S. Acute pancreatitis as a rare complication of leptospirosis: A case report and literature review. *J Infect Chemother.* 2024, 30: 552-556.

20) Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Arakawa Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *Int J Infect Dis*, 2024, 143: 107024.

21) Katayama Y, Morita M, Chang B, Katagiri D, Ishikane M, Yamada G, Mezaki K, Kurokawa M, Takano H, Akeda Y. Identification and characterization of a novel α-haemolytic streptococci, *Streptococcus parapneumoniae* sp. nov., which caused bacteremia with pyelonephritis. *Int J Med Microbiol*, 2024, 315: 151625.

22) Bose P, Chowdhury G, Halder G, Ghosh D, Deb AK, Kitahara K, Miyoshi SI, Morita M, Ramamurthy T, Dutta S, Mukhopadhyay AK. Prevalence and changing antimicrobial resistance profiles of *Shigella* spp. isolated from diarrheal patients in Kolkata during 2011-2019. *PLoS Negl Trop Dis.* 2024; 18: e0011964.

23) Kasiano P, Morita M, Kodama T, Hiyoshi H, Kavai S, Kiiru S, Kariuki S. *Salmonella* Typhi genotypic diversity, cluster identification and antimicrobial resistance determinants in Mukuru settlement, Nairobi Kenya. *BMC Infect Dis*. 2024; 24 :727.

24) Izumiya H, Chiou C-S, Morita M, Sato T, Noguchi A, Harada T, Akeda Y, Ohnishi M. Genomic characteristics of *Salmonella enterica* serovar Blockley. *Microbiol Spectr.* 2024 Nov 14;12(12):e0204824.

25) Hawkey J, Frézal L, Tran Dien A, Zhukova A, Brown D, Chattaway MA, Simon S, Izumiya H, Fields PI, De Lappe N, Kaftyreva L, Xu X, Isobe J, Clermont D, Njamkepo E, Akeda Y, Issenhuth-Jeanjean S, Makarova M, Wang Y, Hunt M, Jenkins BM, Ravel M, Guibert V, Serre E, Matveeva Z, Fabre L, Cormican M, Yue M, Zhu B, Morita M, Iqbal Z, Silva Nodari C, Pardos de la Gandara M, Weill FX. Genomic perspective on the bacillus causing paratyphoid B fever. *Nat Commun*. 2024 Dec 10;15(1):10143.

26) Ogawa K, Kamiyama J, Ikebe T, Taguchi S, Kiyota K. Streptococcal toxic shock syndrome caused by a *Streptococcus pyogenes emm22* genotype with a CsrS Mutation: a case report. *Jpn J Infect Dis.* 2024 Nov 21;77(6):348-352. doi: 10.7883/yoken.JJID.2023.332.

27) Ikebe T, Okuno R, Uchitani Y, Yamaguchi T, Isobe J, Maenishi E, Date Y, Otsuka H, Kazawa Y, Fujita S, Kobayashi A, Takano M, Tsukamoto S, Kanda Y, Ohnishi M, Akeda Y, and The Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan. Epidemiological shifts in and impact of COVID-19 on streptococcal toxic shock syndrome in Japan: A genotypic analysis of Group A *Streptococcus* isolates. *Int J Infect Dis*. 2024 Feb 19;142:106954. doi: 10.1016/j.ijid.2024.01.021.

28) 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(5):000768.v3.

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 and Immunotherapeutics.* 2024.

20(1): 233798.

30) 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(7):e0342623.

31) Takahara M, Hirayama S, Futamata H, Nakao R, Tashiro Y. Biofilm-derived membrane vesicles exhibit potent immunomodulatory activity in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Microbiology and Immunology*. 2024. 68(7):224-236.

32) Nakao R, Yamaguchi T, Shibasaki H, Saeki J, Takahashi A, Tominaga R, Abe K, Akeda Y, Nakagawa-Nakamura T, Nishino T, Ishihara K, Jinno-Oue A, Inoue S. Assessment of periodontitis vaccine using three different bacterial outer membrane vesicles in canine model. *mSphere.* 2025. 10:e0103324.

33) Shimada M, Doi K, Yamauchi T, Kawabata H, Ando S, Abe T, Kobayashi Y, Hirose Y, Kikuchi H, Murohisa T, Shimano S. Seasonality of tick species collected from wild boars and deer and by flagging in 2021 in Ashikaga City, Tochigi Prefecture, Japan: Reasons for tick-bite cases predominantly caused by *Amblyomma testudinarium* Koch in the region. *Journal of the Acarological Society of Japan.* 2024, 33(2) 85-97.

34) Kishimoto M, Itakura Y, Tabata K, Komagome R, Yamaguchi H, Ogasawara K, Nakao R, Qiu Y, Sato K, Kawabata H, Kajihara M, Monma N, Seto J, Shigeno A, Horie M, Sasaki M, Hall WW, Sawa H, Orba Y, Matsuno K. A wide distribution of Beiji nairoviruses and related viruses in *Ixodes* ticks in Japan. *Ticks and Tick-borne Diseases.* 2024, 15(6):102380-102380.

35) Akther S, Mongodin EF, Morgan RD, Di L, Yang X, Golovchenko M, Rudenko N, Margos G, Hepner S, Fingerle V, Kawabata H, Norte AC, de Carvalho IL, Núncio MS, Marques A, Schutzer SE, Fraser CM, Luf BJ, Casjens SR, Qiu W. Natural selection and recombination at host-interacting lipoprotein loci drive genome diversification of Lyme disease and related bacteria. *mBio.* 2024, e0174924.

36) Wülbern J, Windorfer L, Sato K, Nakao M, Hepner S, Margos G, Fingerle V, Kawabata H, Becker NS, Kraiczy P, Rollins RE. Unprecedented genetic variability of PFam54 paralogs among Eurasian Lyme borreliosis-causing spirochetes. *Ecology and Evolution.* 2024, 14(5) e11397.

37) Ota Y, Yasunaga K, Mahazu S, Prah I, Nagai S, Hayashi T, Suzuki M, Yoshida M, Hoshino Y, Akeda Y, Suzuki T, Gu Y, Saito R. Comparative evaluation of analytical pipelines for illumina short- and nanopore long-read 16S rRNA gene amplicon sequencing with mock microbial communities. *J Microbiol Methods*. 2024, 221: 106929.

38) 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*. 2024, 43: 114131.

39) Shizukuishi S, Ogawa M, Akeda Y. Individual Atg8 paralogs exhibit unique properties in *Streptococcus pneumoniae*-induced hierarchical autophagy. *Autophagy* 2024, 20: 2584-2586.

40) Fujimoto K, Hayashi T, Yamamoto M, Sato N, Shimohigoshi M, Miyaoka D, Yokota C, Watanabe M, Hisaki Y, Kamei Y, Yokoyama Y, Yabuno T, Hirose A, Nakamae M, Nakamae H, Uematsu M, Sato S, Yamaguchi K, Furukawa Y, Akeda Y, Hino M, Imoto S, Uematsu S. An enterococcal phage-derived enzyme suppresses graft-versus-host disease. *Nature* 2024, 632: 174-181.

41) Hatrongjit R, Wongsurawat T, Jenjaroenpun P, Chopjitt P, Boueroy P, Akeda Y, Okada K, Iida T, Hamada S, Kerdsin A. Genomic analysis of carbapenem- and colistin-resistant Klebsiella pneumoniae complex harbouring *mcr-8* and *mcr-9* from individuals in Thailand. *Sci Rep* 2024, 14: 16836.

42) Mahazu S, Prah I, Ota Y, Hayashi T, Suzuki M, Yoshida M, Hoshino Y, Akeda Y, Suzuki T, Ishino T, Ablordey AS, Saito R. Colistin Resistance Mediated by Mcr-3-Related Phosphoethanolamine Transferase Genes in Aeromonas Species Isolated from Aquatic Environments in Avaga and Pakro Communities in the Eastern Region of Ghana. *Infect Drug Resist* 2024, 17: 3011-3023.

43) Nisa TT, Sugawara Y, Hamaguchi S, Takeuchi D, Abe R, Kuroda E, Morita M, Zuo H, Ueda A, Nishi I, Hossain N, Hasan MM, Siddiqee MH, Nakatani D, Nakata K, Akeda Y. Genomic characterization of carbapenemase-producing Enterobacterales from Dhaka food markets unveils the spread of high-risk antimicrobial-resistant clones and plasmids co-carrying *bla* NDM and *mcr-1.1*. *JAC Antimicrob Resist* 2024, 6: dlae124.

44) Chaisaeng S, Chopjitt P, Kasemsiri P, Putthanachote N, Boueroy P, Takeuchi D, Akeda Y, Hamada S, Kerdsin A. High prevalence of ESBL-producing *E. coli* phylogroup B2 clinical isolates in northeastern Thailand. *BMC Microbiol* 2024, 24: 425.

45) Abe K, Yahara H, Nakao R, Yamaguchi T, Akeda Y. A simple and cost-effective transformation system for *Porphyromonas gingivalis* via natural competence. *Front Microbiol* 2024, 15: 1476171.

46) Imai K, Sato A, Tanaka M, Ohama Y, Nakayama S-i, Omachi R, Takeuchi K, Tarumoto N, Tokano M, Mesaki S, Maeda T, Akeda Y. Prospective evaluation of non-invasive saliva specimens for the diagnosis of syphilis and molecular surveillance of *Treponema pallidum*. *J Clin Microbiol* 2024, 62: e0080924.

47) Jirakittiwut N, Sathianpitayakul P, Santanirand P, Akeda Y, Vilaivan T, Ratthawongjirakul P. Peptide nucleic acid-immobilised paper combined with multiplex recombinase polymerase amplification for the ultrasensitive and rapid detection of rifampicin-resistant tuberculosis. *Sci Rep* 2025, 15: 2603.

48) Morita M, Hiyoshi H, Arakawa E, Izumiya H, Ohnishi M, Ogata K, Sasaki M, Narimatsu H, Kitagawa E, Akeda Y, Kodama T. Genomic and pathogenicity analyses to identify the causative agent from multiple serogroups of non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* in foodborne outbreaks. *Microb Genom* 2025, 11: 001364.

2. 和文発表

1) 伊豫田淳. 腸管出血性大腸菌感染症. 臨床と微生物. 特集 消化管感染症 Up to date 注目されている消化管感染症、細菌性消化管感染症. 51(6): 679-683, 2024.

2) 前川純子. レジオネラ症の疫学調査(菌株の型別法). ビルと環境, 187, 27-33, 2024.

3) 前川純子. レジオネラ症. 生活と環境, 69(5), 1, 2024.

4) 前川純子. レジオネラの基本情報. 生活と環境, 69(5), 4-8, 2024.

5) 赤井仁志、縣 邦雄、飯澤明子、井上浩章、枝川亜希子、金谷潤一、金城武士、小瀬博之、小宮幸作、嶌田政治、関雅文、舘田一博、比嘉 太、古畑勝則、前川純子、宮下修行、柳 宇. 「レジオネラ属菌の検査法」他. レジオネラ症防止指針編集委員会. 第5版「レジオネラ症防止指針」公益財団法人 日本建築衛生管理教育センター, 184, 2024.

6) 淀谷雄亮, 西里恵美莉, 小嶋由香, 佐々木麻里, 蔡 国喜, 井原 基, 田栗利紹, 栁本恵太, 緒方喜久代, 武藤千恵子, 梅津萌子, 髙久靖弘, 山口友美, 前川純子. 浴槽水等のレジオネラ属菌検査におけるレジオラート/QT 法と平板培養法の比較検討. 日本防菌防黴学会誌. 53(1), 3-8, 2025.

7) 小泉信夫, 高部響介. レプトスピラ症—日本の研究者が病原体を発見した感染症. 感染症でまなぶ日本と世界の歴史(飯島渉, 磯谷正行, 井上弘樹, 古澤美穂 編)清水書院 2024年7月25日

8) 小泉信夫. レプトスピラ症. 動物の感染症＜第五版＞ 近代出版 2025年3月1日

9) 小泉信夫. 犬のレプトスピラ症. 動物の感染症＜第五版＞ 近代出版 2025年3月1日

10) 泉谷秀昌、李謙一、伊豫田淳、明田幸宏:2023 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45巻、80-82、2024年5月

11) 小泉充正、仙田隆一、李謙一、伊豫田淳、泉谷秀昌、明田幸宏:腸管出血性大腸菌 O26:H11 22c209 の広域発生事例について。IASR、第45巻、75、2024年5月

12) 的場洋平、瀬戸順次、池田辰也、水田克巳、五十嵐浩幸、木幡慎太郎、山田敬子、惠山歩美、木口紀子、大貫典子、西塔晃奈、李謙一、泉谷秀昌、伊豫田淳、明田幸宏:2022～2023 年に発生した馬刺しによる腸管出血性大腸菌食中毒—山形県。IASR、第45巻、76-77、2024年5月

13) 髙良武俊、折目郁乃、中村夏子、椎木創一、塩本高之、村井晋平、高橋佑紀、佐々木 優、千葉紘子、大沼 恵、越湖允也、八幡裕一郎、塚田敬子、光嶋紳吾、島田智恵、土橋酉紀、砂川富正、泉谷秀昌、明田幸宏、高原 理、小林祐介、藤田 修、高橋琢理:国立感染症研究所内 EHEC チームにおける FETP の活動について。IASR、第 45 巻、83-84、2024年5月

14) 泉谷秀昌、荒川英二:赤痢菌・サルモネラ・ビブリオ/コレラ。臨床医のための微生物学講座、13-17、医歯薬出版株式会社、2025年2月

15) 佐藤(大久保)梢. マダニの科学 知っておきたい感染症媒介者の生物学, 2024 朝倉書店:128-133.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Koizumi N, Kawamoto A, Kuribayashi T, Morita M, Nakamura S. Distinct roles of sheath proteins in flagellar coiling and stiffness in *Leptospira biflexa.* IUMS2024, Florence, Italy, Oct, 2024.

2) Izumiya H. Characterization of antimicrobial resistant *Salmonella enterica*. The 21st Japan-Taiwan Symposium on Communicable Diseases and Prevention, and Collaborative Project Reports, Sep 2024, Tokyo, Japan.

3) Akeda Y. Molecular epidemiology of group A streptococci from STSS cases in Japan. 3rd NCID/NIID/NCGM Joint Symposium on GAS (Grp A *Streptococcus*) and GBS (Grp B *Streptococcus*) outbreaks in Japan and Singapore, Jan 2025, Online.

4) Akeda Y. Dissecting bacterial pathogenesis and their epidemiology with bacterial genomes. Symposium on Decoding Immune Responses: A Genomic-Transcriptomic Analysis of

Host Defense Mechanisms Against Pathogenic Invasions. Jan 2025, Bangkok, Thailand.

5) Akeda Y. Diversity of AMR in Asia. The 32nd Annual Medical Sciences Conference. June 2024, Bangkok, Thailand.

6) Yumiko Okada, Tomoko Nishida, Akiko Tomaru, Shiori Yamamoto, Ken-ichi Lee, Hidemasa Izumiya, Yukako Shimojima. Prevalence of *Listeria monocytogenes* in frozen vegetables and vegetable pickles retailed in Japan. 21st International Symposium on Problems of *Listeria* and Listeriosis. Norwich, UK, 2024.

7) Michinaga Ogawa, Sayaka Shizukuisi, Yukihiro Akeda. Unique properties of Atg8 paralogs in CASM-Xenophagy deployment during pneumococcal infection. The 16th Japan-Korea International Symposium on Microbiology, Sapporo, August 2024.

2. 国内学会

1)伊豫田 淳. 腸管出血性大腸菌が産生する毒素と菌株の遺伝学的多様性. 第45回日本食品微生物学会学術総会 シンポジウム II「微生物毒素と食中毒研究の最前線」、青森県、2024年9月

2) 伊豫田 淳, 李 謙一, 井口 純, 石嶋 希, 窪村亜希子, 泉谷秀昌, 明田幸宏. 重症例由来の腸管出血性大腸菌の現状について. 第 26 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 茨城, 2024 年 11 月.

3) 今井有未, 金子 寛, 奥野未来, 星子裕貴, 山本武司, 李 謙一, 野口秋雄, 伊豫田 淳, 佐藤寿夫, 小椋義俊. 健康保菌者から分離された志賀毒素産生性大腸菌ゲノム特性の解明. 第 26 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 茨城, 2024 年 11 月.

4) 中村佳司, 勢戸和子, 李 謙一, 伊豫田 淳, 林 哲也. STEC O165:H25 および O172:H25 が属する STEC 系統、Clonal complex 119 (CC119)の集団構造とCC119 菌株の糖代謝特性. 第 26 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 茨城, 2024 年 11 月.

5) 李 謙一, 伊豫田 淳, 泉谷秀昌, 小泉充正, 仙田 隆一, 菅原 庸, 菅井基行, 明田幸宏. 輸入馬刺しによる食中毒事例に関連した腸管出血性大腸菌 O26:H11 の全ゲノム配列解析. 第 26 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 茨城, 2024 年 11 月.

6) 新井沙倉, 大岡唯祐, 池田伸代, 新免香織, 横山孝治, 有川衣美, 門口真由美, 佐々木麻里, 今野貴之, 小嶋由香, 貫洞里美, 小西典子, 窪村亜希子, 李 謙一, 伊豫田 淳, 廣瀬昌平, 工藤由起子. 食品における astA 特異的リアルタイム PCR 法の検討と既存の PCR 法との比較. 日本食品衛生学会 第 120 回学術講演会. 愛知県, 2024 年 11 月.

7) 鈴木麻友, 瀬戸順次, 的場洋平, 池田辰也, 水田克巳, 大貫典子, 李 謙一, 泉谷秀昌. 2023 年の馬刺しによる腸管出血性大腸菌食中毒の原因追究. 令和 6 年度東北地区獣医師大会・令和 6 年度獣医学術東北地区学会. 秋田県, 2024 年 10 月.

8) 今井有未, 金子 寛, 奥野未来, 星子裕貴, 山本武司, 李 謙一, 野口秋雄, 伊豫田 淳, 佐藤寿夫, 小椋義俊. 健康保菌者から分離された志賀毒素産生性大腸菌ゲノム特性の解明. 九州微生物研究フォーラム 2024. 大分, 2024 年 9 月.

9) 李 謙一. 腸管出血性大腸菌における全ゲノム配列解析のサーベイランス等への応用. 第 167 回日本獣医学会学術集会. 北海道, 2024 年 9 月.

10) 李 謙一, 伊豫田 淳, 泉谷秀昌, 小泉充正, 仙田隆一, 明田幸宏. 輸入馬刺しによる食中毒事例株を含む腸管出血性大腸菌 O26:H11 流行株の全ゲノム配列解析. 第 167 回日本獣医学会学術集会. 北海道, 2024 年 9 月.

11) 新井沙倉, 大岡唯祐, 池田伸代, 新免香織, 横山孝治, 有川衣美, 門口真由美, 佐々木麻里, 今野貴之, 小嶋由香, 貫洞里美, 小西典子, 窪村亜希子, 李 謙一, 伊豫田 淳, 廣瀬昌平, 工藤由起子. 食品における *astA* 特異的リアルタイム PCR 法の検討と既存の PCR 法との比較. 第 45 回日本食品微生物学会学術総会. 青森県, 2024 年 9 月.

12) 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（2023 年）. 第 45 回日本食品微生物学会学術総会. 青森県, 2024 年 9 月.

13) 廣瀬昌平, 大屋賢司, 吉成知也, 大西貴弘, 水上克己, 鈴木富勝, 瀧波賢治, 鈴木孝昌, 李 謙一, 伊豫田 淳, 明田幸宏, 八幡裕一郎, 土橋酉紀, 砂川富正, 工藤由起子. 富山市集団食中毒の原因食品からの病因物質調査および分離菌株の性状解析. 第 45 回日本食品微生物学会学術総会. 青森, 2024 年 9 月.

14) 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感染症の重症化に関与する因子特定のための解析. 第 97 回日本細菌学会総会. 北海道, 2024 年 8 月.

15) 窪村亜希子, 李 謙一, 新免香織, 鹿島かおり, 榊田希, 門口真由美, 工藤由起子, 明田幸宏, 伊豫田 淳. *astA* 保有大腸菌 O166:H15 の系統解析と細胞付着性の解析. 第 97 回日本細菌学会総会. 北海道, 2024 年 8 月.

16) 今井有未, 金子 寛, 奥野未来, 星子裕貴, 山本武司, 李 謙一, 野口秋雄, 伊豫田 淳, 佐藤寿夫, 小椋義俊. 健康保菌者から分離された志賀毒素産生性大腸菌のゲノム特性の解明. 第97回日本細菌学会総会. 北海道, 2024年8月.

17) 山本章治, 李 謙一, 窪村亜希子, 伊豫田 淳, 明田幸

宏, 相川知宏, 岡村雅史, 北条 史, 大崎敬子, 三戸部治郎. *Campylobacter jejuni* の phase variation によって生じるバリアントを安定化したライブラリーの作成と評価. 第97回日本細菌学会総会. 北海道, 2024 年 8 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. 国内ウシおよびヒト由来腸管出血性大腸菌の全ゲノム配列および志賀毒素ファージの比較解析. 第 97 回日本細菌学会総会. 北海道, 2024 年 8 月.

19) 鈴木麻友, 瀬戸順次, 的場洋平, 池田辰也, 水田克巳, 大貫典子, 李 謙一, 泉谷秀昌. 2023 年の馬刺しによる腸管出血性大腸菌食中毒の原因追究. 獣医学術学会年次大会. 2024 年 9 月

20) 前川純子. レジオネラ症の発生状況と環境要因. 第73回日本感染症学会東日本地方会学術集会 第71回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 2024年10月、東京.

21) 細川賢人、田中孝典、山田耕造、藤井志子、山本哲司、泉山信司、前川純子. バイオフィルム内局所ラジカル生成による循環式浴槽の配管洗浄法の検討. 第 59 回日本水環境学会年会. 2025 年 3 月、札幌.

22) 雫石 早矢佳、小川 道永、明田 幸宏. 細胞内に侵入した細菌に対してリクルートされるオートファジー因子 Atg8 パラログの解析、第 97 回日本生化学会大会、横浜、2024 年 11 月 6 日

23) 雫石 早矢佳、小川 道永、明田 幸宏. 肺炎球菌感染で階層的に誘導される CASM-ゼノファジーの分子基盤、第 16 回 オートファジー研究会、掛川市、2024 年 10 月14 日～17日

24) 雫石 早矢佳, 小川 道永, 明田 幸宏. 肺炎球菌のシアリダーゼ NanA による膜孔形成毒素 Pneumolysin 依存的な膜損傷制御に関する解析. 第 97 回日本細菌学会総会、札幌、2024 年 8 月 7 日

25) 佐久間 智理, 小川 道永, 雫石 早矢佳, 明田 幸宏. 肺炎球菌に対して誘導される階層性オートファジーから明らかになったユニークな Atg8 パラログの機能解析. 第 97 回日本細菌学会総会、札幌、2024 年 8 月 8 日

26) 佐久間智理、雫石早矢佳、小川道永、明田幸宏. 肺炎球菌が誘導する階層的 CASM-ゼノファジー誘導の分子機構、第 75 回日本細胞生物学会、筑波国際会議場、2024 年 7 月 17-19 日

27) 雫石早矢佳、小川道永、佐久間智理、明田幸宏. 肺炎球菌感染が誘導する階層性オートファジーの分子機構解析から見えてきた宿主オートファジー因子 Atg8 パラログの新規機能. 第 54 回レンサ球菌研究会、大阪大学中之島センター、2024 年 6 月 7-8 日

28) 高橋英之、森田昌知、神谷元、福住宗久、安田満、大濱侑季、志牟田健、大西真、齋藤良一、明田幸宏、Emergence of ciprofloxacin- and penicillin- resistant meningococcal isolates in Japan and its genetic features、第 97 回細菌学会総会、札幌、2024 年 8 月

29) 高部響介、宇川聡一、小泉信夫、中村修一、Correlation between morphological and motile traits indicated by artificial intelligence. 第 97 回日本細菌学会総会、札幌、2024 年 8 月 7 日-9 日

30) 山本章治. 簡便なゲノム編集技術を用いて病原細菌の謎を解く. 第 56 回ビブリオシンポジウム（特別講演）. 東京, 2024 年 10 月.

31) 志牟田健. 性感染症起因菌の薬剤耐性に関する最近の話題. 日本性感染症学会第 37 回学術大会,2024 年 12 月, 沖縄.

32) 安田満, 志牟田健, 大濱侑季, 高橋英之, 小林寅吉, 大澤佳代, 陳内理生, 三宅啓文, 明田幸宏, 大西真. 2022 年および2023 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 37 回学術大会,2024 年 12 月,沖縄.

33) 小松謙之、元木康真、高橋克也、片平浩孝、坂西梓里、三浦こずえ、小泉信夫. 東京の高層ビル街屋外で捕獲されたクマネズミ. 第 76 回日本衛生動物学会大会. 2024 年4月、北海道.

34) 小泉信夫. 発熱, 下肢痛を呈した 24 歳男性の 1 例についての基礎からの考察. 第98回日本感染症学会学術講演会第 72 回日本化学療法学会総会合同学会. 2024 年 6 月、兵庫県.

35) Koizumi N, Kawamoto A, Kuribayashi T, Morita M, Nakamura S. Distinct roles of sheath proteins in coiling and rigidity reinforcement of *Leptospira* flagella.第 97 回日本細菌学会総会. 2024 年 8 月、北海道.

36) 小泉信夫、金田みなみ、三浦こずえ、坂西梓里、清水里紗、高部響介、片平浩孝、加藤卓也、高橋克也、元木康真、千葉慎也、小松謙之. 東京都心部のイエネズミのレプトスピラ保有状況調査. 第 60 回レプトスピラ・シンポジウム. 2024 年 8 月、北海道.

37) 及能和輝、西里美優香、後出航汰、井上 和、胡 蔚殷、光永早紀、繁永智里、下手誠也、村上崇史、小薮大輔、高野愛、前田 健、小泉信夫、下田 宙、早坂大輔. 山口県に生息する野生哺乳動物が保有する病原性レプトスピラの多様性について. 第 60 回レプトスピラ・シンポジウム. 2024 年 8 月、北海道.

38) Rathnayake N, Gamage C, Muthusinghe D, Vijeyakumaran R, Senarathne P, Herath T, Dissanayake N, Urata S, Yoshimatsu

K, Koizumi N. Multilocus sequence typing reveals the high genetic diversity of *Leptospira* spp. among Sri Lankan rodent populations. 第 60 回レプトスピラ・シンポジウム. 2024 年 8 月、北海道.

39) 阿部圭吾、高﨑寛子、廣瀬未果、高部響介、加藤貴之、小泉信夫、中村修一. レプトスピラ外膜蛋白質 LipL32 の欠損は菌体の剛性を低下させる. 第 60 回レプトスピラ・シンポジウム. 2024 年 8 月、北海道.

40) 阿部圭吾、高﨑寛子、廣瀬未果、高部響介、加藤貴之、小泉信夫、中村修一. レプトスピラ外膜蛋白質 LipL32 の欠損は菌体の剛性を低下させる. 第 76 回日本細菌学会東北支部会総会. 2024 年 8 月、秋田県

41) 及能和輝、後出航汰、井上和、光永早紀、胡蔚殷、繁永智里、西里美優香、篠原真依、下手誠也、前田健、高野愛、小泉信夫、下田宙、早坂大輔. 野生哺乳動物が保有する病原体レプトスピラの分子疫学調査. 第 176 回日本獣医学会学術集会. 2024 年 9 月、北海道.

42) 小泉信夫. レプトスピラ症. 第 36 回地方衛生研究所全国協議会関東甲信静支部細菌研究部会. 2025 年 1 月、埼玉県.

43) 小泉信夫. 国内外におけるレプトスピラ症の発生動向. 第 42 回日本獣医師会獣医学術学会年次大会. 2025 年 1 月、宮城県.

44) 小泉信夫. レプトスピラ症総論. 第 22 回獣医臨床感染症研究会セミナー. 2025 年 3 月、東京都.

45) 及能和輝、 牛根奈、 小泉信夫、 大和修、 牧晋一郎、 下田宙、 清水隆、 早坂大輔. 山口県内で収容された野犬におけるレプトスピラ侵淫状況調査. 日本法獣医学会第 4 回学術集会. 2025 年 3 月、東京都.

46) 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（2023 年）、第 45 回日本食品部生物学会学術総会、2024 年 9 月、青森県青森市

47) 大濱侑季.ゲノム解析結果を取り入れた梅毒株の特徴. 日本性感染症学会第 37 回学術大会. 2024 年 12 月、沖縄.

48) 大濱侑季、今井一男、中山周一、李謙一、高橋英之、志牟田健、明田幸宏. *Treponema pallidum*（梅毒トレポネーマ）の全ゲノム解析及び SNP 型別解析. 第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 2025 年 1 月、名古屋.

49) 池辺忠義, 山口貴弘, 奥野ルミ, 大塚仁, 溝腰朗人, 池田佳歩, 渡邉奈々子, 伊達佳美, 明田幸宏. Epidemiological shifts in and impact of COVID-19 on streptococcal toxic shock syndrome. 第 97 回日本細菌学会総会、札幌、2024 年 8 月 7-9 日. ポスター.

50) 山口貴弘, 安楽正輝, 山本香織, 土井健司, 原田哲也, 河原隆二, 池辺忠義, 河合高生. 大阪で分離した *emm1* 型 A 群溶血性レンサ球菌からの M1UK 株の検出について. 第 97 回日本細菌学会総会、札幌、2024 年 8 月 7-9 日. ポスター.

51) 池田佳歩, 磯部順子, 前西絵美, 木全恵子, 金谷潤一, 齋藤和輝, 池辺忠義, 明田幸宏, 大石和徳. 高齢者施設居住者の腸管内における溶血性レンサ球菌の保菌状況調査. 第 97 回日本細菌学会総会、札幌、2024 年 8 月 7-9 日. ポスター.

52) Weichen Gong, 大野誠之, 山口雅也, 元岡大祐, 広瀬雄二郎, 奥野ルミ, 池辺忠義, 川端重忠. Antimicrobial resistance of emm89 Streptococcus pyogenes isolates from patients throughout Japan. 第 97 回日本細菌学会総会、札幌、2024 年 8 月 7-9 日. ポスター.

53) 中尾 龍馬、山口 雄大、佐伯 潤、安部 公博、明田 幸宏、中村 知世、西野 智彦、石原 和幸、大上 厚志、井上智. Peridontitis vaccine using three different bacterial outer membraene vesicles in canine model、第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、北海道

54) 安部 公博. グラム陽性細菌における膜小胞形成、第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、北海道

55) 山口 雄大、塩田 正之、安部 公博、中尾 龍馬、明田幸宏. 口腔ー多臓器関連による非感染性全身疾患の発症機構における歯周病原菌由来菌外膜小胞の役割、第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、北海道

56) 内山 大樹、山口 雄大、尾花 望、安部 公博、豊福 雅典、野村 暢彦、明田 幸宏、中尾 龍馬. Different prime-boost regimens via systemic or mucosal routes with a novel membrane vesicle vaccine、第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、北海道

57) 石川 青空、相内 章、坂本 玲奈、中尾 龍馬、鈴木 忠樹、田村 浩二、百日咳の外膜小胞を用いた経鼻ワクチンによる感染防御効果と免疫応答評価、第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、北海道

58) 富永 龍之介、安部 公博、中村 知世、西野 智彦、山口 雄大、明田 幸宏、中尾 龍馬. 大腸菌外膜小胞に包まれた抗原タンパク質による抗体産生誘導、第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、北海道

59) 高橋 葵、小林 宏尚、長田 勝英、安部 公博、山口 雄大、明田 幸宏、中村 知世、西野 智彦、中尾 龍馬
凍結割断/SEM 法による歯周病原細菌とその外膜小胞の微細構造の可視化、第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、北海道

60) 岡 真優子、今宮 里沙、篠原 明莉、山口 雄大、堀口安彦. Outer membrane vesicles of Escherichia coli relay inflammatory responses to exosomes of macrophage、第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、北海道

61) 西山 晃史、清水 将裕、古寺 哲幸、Anna Savitskaya、尾関 百合子、真柳 浩太、山口 雄大、立石 善隆、松本 壮吉. Intrinsically disordered histon-like protein that induces mycobacterial dormancy、第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、北海道

62) 安部 公博、 若林 丈人、 中尾龍馬、 山口 雄大、今村 大輔、 明田 幸宏. *Bacillus* 属細菌由来膜小胞を活用したワクチン開発、第 28 回 日本ワクチン学会・第 65 回 日本臨床ウイルス学会 合同学術集会、2024 年 10 月、愛知

63) 中尾 龍馬、高井 英樹、小方 頼昌. 歯周炎に対する抹茶含嗽の治療効果を調べるパイロットランダム化比較試験、第 66 回歯科基礎医学会学術大会、2024 年 11 月、長崎

64) 安部 公博、矢原 寛子、山口 雄大、中尾 龍馬 *Porphyromonas gingivalis* の簡単・低コストな形質転換法、第 66 回歯科基礎医学会学術大会、2024 年 11 月、長崎

65) 山口 雄大、安部 公博、中尾 龍馬. 膵癌の浸潤・転移における *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 由来菌体外膜小胞の役割の検討、第 66 回歯科基礎医学会学術大会、2024 年 11 月、長崎

66) 若林 丈人、 安部 公博、 中尾龍馬、 山口 雄大、佐藤 勉、 明田 幸宏. 枯草菌由来膜小胞を抗原担体としたワクチン開発、第 107 回 日本細菌学会関東支部、2024 年 12 月、東京

67) 山口 雄大、塩田 正之、安部 公博、中尾 龍馬、明田 幸宏. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 由来菌体外膜小胞が膵癌の悪性化に果たす役割の検討、APPW2025（第 130 回日本解剖学会・第 102 回日本生理学会・第 98 回日本薬理学会 合同大会）、2025 年 3 月、千葉

68) 中尾龍馬. 細菌由来膜小胞で作るワクチン。第 30 回分子寄生虫学ワークショップ、第 20 回 分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会。千葉県長生郡。2024 年 8 月

69) 佐藤梢、糸川健太郎、邱永晋、Bernard Mudenda Hang’ombe、澤洋文、明田幸宏、川端寛樹。ヒト回帰熱病原体 *Borrelia fainii* の補体抵抗性に関与する H 因子結合タンパク質の探索、第 27 回リケッチア研究会研究発表会、福島、2024 年 5 月 18-19 日

70) 佐藤梢、糸川健太郎、邱永晋、シャイバク イアン、Bernard Mudenda Hang’ombe、澤洋文、明田幸宏、川端寛樹。ヒト回帰熱病原体 *Borrelia fainii* の補体抵抗性に関与する責任遺伝子の探索、第 28 回リケッチア研究会・第 15 回リケッチア症臨床研究会、東京、2024 年 12 月 7-8 日

5．細菌第二部

部長　　見理　剛

概　要

細菌第二部は、百日咳菌、ボルデテラ属、インフルエンザ菌、ヘモフィルス属、マイコプラズマ属、ヘリコバクター属、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。

2024 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。COVID-19 パンデミック後に百日咳、マイコプラズマ肺炎などの流行が起こっており、分離された菌株の遺伝子型と薬剤耐性の動向を調べた。また国内外で分離されたパラ百日咳菌、インフルエンザ菌、ジフテリア菌、*C. ulcerans*、ディフィシル菌、ボツリヌス菌、類鼻疽菌などについて、ゲノム解析も利用した性状分析や系統分析を実施した。百日咳菌、*H. suis*、*C. ulcerans*、破傷風菌、ディフィシル菌については、既存の検査法の精度評価や新規の検出検査法の開発、分離培養法、同定法などの改良を行った。百日咳菌、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、臨床疫学的な研究を進めた。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。さらに、結核菌と類鼻疽菌では新たな治療薬の開発を目指して、抗菌活性を有する化合物のスクリーニングを行っている。

また、当部が担当する生物学的製剤の国家検定と関連業務を確実に実施するとともに、複数のワクチン製剤の承認前検査業務に協力した。さらに、品質管理試験法の改良、実験動物を使用しない代替試験法の開発、迅速な試験法の検討も積極的に進めた。

人事では令和 7 年 2 月 28 日付けで非常勤職員の柴田美幸が退職した。同 3 月 1 日付けで第三室の木村美幸主任研究官がウイルス第一部に異動した。同 3 月 31 日付けで再任用職員の持田恵子と岩城正昭が任期満了により併任解除になった。

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. 百日咳疑い患者における病原体調査

2022 年 10 月 1 日~2025 年 1 月 31 日の対象期間に、百日咳疑い患者の鼻腔スワブ由来 DNA (n = 303)を用いて、病原体の鑑別および感染百日咳菌株における 23S rRNA 遺伝子マクロライド耐性変異の保有率を調査した。臨床検体 DNA 303 検体のうち、51 検体から百日咳菌、パラ百日咳菌、肺炎マイコプラズマのいずれかを検出した。2022-2023 年には一過性のパラ百日咳菌流行を認め、2024 年 7 月以降の検体では百日咳菌の陽性率が上昇した。また、百日咳菌の検出率の上昇に伴い、マクロライド耐性遺伝子変異を有する検体の割合が増加しており、現在では約 4 割の百日咳菌がマクロライド耐性百日咳菌に置き換わっていることが示唆された。[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. 百日咳遺伝子検査の外部精度評価

百日咳レファレンスセンター（7 施設）を対象に、百日咳遺伝子検査の外部精度評価を実施した。感染研から百日咳菌 2 株と類縁菌（パラ百日咳菌、*Bordetella holmesii*）各 1 株の希釈検体および陰性検体の合計 12 検体をパネル検体として配布し、各施設では DNA 抽出およびリアルタイム PCR 検査を実施した。いずれの施設も百日咳菌(1,000 CFU/500 μL)、パラ百日咳菌(10,000 CFU/500 μL)、*B. holmesii* (10,000 CFU/500 μL)を検出し、病原体の鑑別も正しく行われていた。一方、百日咳菌濃度が 100 CFU/500 μL 以下の検体では、施設により検出状況に差があり、これには検体からの DNA 抽出操作が大きく影響したと考えられた。本評価プログラムの実施により、各施設における今後の百日咳遺伝子検査体制の見直しや検査精度の向上に貢献することができた。[大塚菜緒、小出健太郎、後藤雅貴、百日咳レファレンスセンター（地方衛生研究所）]

3. パラ百日咳菌臨床分離株のゲノム解析

日本で 2002 年から 2023 年の間に分離されたパラ百日咳菌 16 株に対して Illumina Novaseq によるショートリードシーケンスと ONT MinION を用いたロングリードシーケンスのハイブリッドアッセンブルを行い、完全ゲノム配列を決定した。その結果、多くの日本株が同一のゲノム構造を共有しており、多様性が低いことに加えて、その構造は他国株とは顕著に異なることが判明した。これらの知見から、日本のパラ百日咳菌は長期間にわたり国内で安定したクローンが循環している可能性が示唆された。［小出健太郎、蒲地一成、大塚菜緒］

4. 百日咳菌の病原性に関する研究

百日咳菌のトキシン・アンチトキシン (TA) システムに関する研究を進めた。百日咳菌 Tohama I 株を、グルタミン酸を除去した SS 液体培地 (アミノ酸飢餓ストレス) あるいは pH を 6 に調整した SS 液体培地 (酸ストレス) で培養した。また、百日咳菌 Tohama I 株を通常の SS 液体培地で培養後、培地に過酸化水素水を終濃度 600 mM になるように添加し (酸化ストレス)、30 秒間インキュベートした。これらの菌体から全 mRNA を抽出し cDNA を合成後、TA システムのトキシン候補遺伝子である *bp1522*、*bp1663*、*bp2622* に対するプライマーを用いて qRT-PCR を行った。その結果、アミノ酸飢餓ストレスにおいて *bp2622*、酸化ストレスにおいて *bp1663* および *bp2622* の転写量が、無処理の場合と比較して有意に増加した (p<0.05, two-tailed unpaired t-test)。以上の結果より、百日咳菌はヒト生体内で遭遇しうる環境ストレス下において TA システムのトキシン候補遺伝子の転写を促進させることが示唆された。［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

2024 年 4 月から 2025 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 86 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 12 株（14.0%）であった。薬剤感受性は測定を行った 83 株のうち、β-lactamase 産生菌株 12 株を含む 45 株（54.2%）がアンピシリン耐性（低感受性含む）、2 株（0.02%）がメロペネム非感受性を示した。セフォタキシムには 2 株（0.02%）,セフトリアキソンには 1 株（0. 01%）が非感受性であった。［久保田眞由美、古谷瞳、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。2024 年 4 月から 2025 年 3 月までに、13 症例（髄膜炎 2 症例、非髄膜炎 11 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 3 株（23.0%）であった。薬剤感受性は、β-lactamase 産生菌株 3 株を含む 11 株（84.6%）がアンピシリン耐性（低感受性含む）、メロペネム、セフォタキシム、セフトリアキソンには全て感受性を示した。［久保田眞由美、古谷 瞳、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。2024 年はマイコプラズマ肺炎の大きな流行が起きたため、多数の分離株が収集された。これらを分析した結果、COVID-19 パンデミック以前と異なり、1型菌が優位になっていることがわかった。マクロライド耐性率も少し増加していた。［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）、皿谷健（杏林大学）、大石智洋（川崎医科大学）、大屋日登美、陳内理生（神奈川県衛生研究所）、青木沙恵、林原絵美子、見理 剛］

IV. 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。そこでこれまでに確立した ATP 産生量を菌数および運動性の指標とする方法を用いて 7 菌種 12 株の NHPH の病原性を比較した。その結果、菌種および菌株間で AGS 細胞に対する細胞傷害性に違いがあり、*H. suis* や *H. ailurogastricus* などの一部の菌株は *H. pylori* と同等の傷害性を示すことを見出した。［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

血清中 *H. suis* 抗体価測定法および、胃液を検体とする全自動遺伝子解析装置を用いた NHPH 検査法について、2026 年度前半に研究用試薬として販売されることとなり、評価を進めている。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、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。またアジア等の海外の検体を用いた感染調査および、小児の検体を用いた NHPH 感染調査を開始した。［林原絵美子、松井英則、青木沙恵、鈴木仁人（薬剤耐性研究センター）、山岡吉生（大分大学）、杉本光繁（大分大学）、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. *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。PT 化を担う *dnd* 遺伝子群の直前に存在する *dndR* 遺伝子についてノックアウト株で PT 化修飾頻度が増加したことから、*dndR* 遺伝子は他の細菌と同様に *H. cinaedi* でも PT 化を負に調節していると考えられた。そこで *dndR* 遺伝子ノックアウトによるトランスクリプトーム変化を解析した結果、76 遺伝子の発現が減少しており、そのうち 12 遺伝子は鞭毛に関連する遺伝子であった。また、42 遺伝子の発現が上昇しており、糖鎖修飾や薬剤排出ポンプに関連する遺伝子が含まれていた。一方、PT 化を担う *dnd* 遺伝子群の発現は *dndR* 遺伝子のノックアウトにより変化していなかったことから、*dndR* 遺伝子は他の細菌で報告されている *dndB* 遺伝子とは異なり、dnd 遺伝子発現制御を介さない形で PT 化を負に制御している可能性が明らかとなった。［林原絵美子、青木沙恵、森茂太郎］

V．ジフテリアおよび類似疾患に関する研究

1． *Corynebacterium 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。これまで構築した *C. ulcerans* と *C. diphtheriae* と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、臨床検体を用いた検証を行った。LAMP 法による判定結果は、real-time PCR 法および菌分離の結果とほぼ同様であり、本 LAMP 法は *C. ulcerans* 迅速診断法として有用である可能性が示された。［木村美幸、岩城正昭、妹尾充敏］

2. *Corynebacterium ulcerans* 菌株解析

C. ulcerans が 2 年間に渡り分離され続けた飼育猫の分離菌株についてゲノム解析を行った。現在、同じ環境で飼育されている他の猫から分離された菌株のゲノム解析を行っている。［木村美幸、岩城正昭、妹尾充敏：直原良子（岡山市食肉衛生検査所）］

3. *Corynebacterium diphtheriae* 菌株解析

ベトナム・ハノイにて分離された *C. diphtheriae* 臨床分離株のゲノム解析を行ったところ、そのほとんどが新規の Sequence type であった。これにより、ハノイでは地域固有の型が循環していることが示された。［妹尾充敏、Hoang Thi Thu Ha（NIHE）、森田昌知（細菌第一部）］

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

品質管理試験を含む動物実験においては、3Rs（Reduction：動物数の削減、Refinement：苦痛の軽減、Replacement：代替法への移行）が求められている。本研究では、破傷風トキソイド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活性の *in vitro* 測定系の開発を進めている。本年度は、FRET 用基質として構築した蛍光タンパク質（truncate-VAMP2：6 種類、peptide-VAMP2：1 種類、構造改良型：3 種類、蛍光変更型：1 種類）を用いて、破傷風毒素活性の測定法を確立し、検出可能な条件を明らかにした。［金玄、妹尾充敏］

VII. ボツリヌス症に関する研究

1. ボツリヌス毒素の新規 *in vitro* 検出系の開発

ボツリヌス毒素の *in vitro* 検出系の開発を進めている。これまでに作成したリコンビナント基質融合タンパク質を固体表面に固相化する条件を検討し、検出精度を向上させた。［油谷雅広、見理 剛、妹尾充敏］

2. *Clostridium botulinum* 菌株解析

ベトナム・ハノイの環境中の *C. botulinum* 菌株のゲノム解析を開始した。［妹尾充敏：Nguyen Thuy Tram（NIHE）、森田昌知（細菌第一部）］

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

1. *Clostridioides difficile* 菌株解析

C. difficile の PCR-ribotyping や Sequence typing などの複数の型別法の関連性を調べるため、臨床分離株のゲノム解析を開始した。［妹尾充敏］

2. *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、RNA-seq 解析を行ったところ、新規処理法と現行処理法で 106 の遺伝子において発現量に有意差が認められた。発現量の差が大

きいもののほとんどが機能未知であった。［妹尾充敏］

IX. 結核等抗酸菌に関する研究

1. 抗結核薬と併用効果を示す化合物の同定

抗結核薬であるイソニアジド（isoniazid: INH）およびリファンピシン（rifampicin: RFP）との併用効果を示す化合物のスクリーニングを、新たに 968 種類の天然化合物を用いて実施した。その結果、化合物単独では H37Rv 株に対する生育阻害活性を示さないものの、INH との併用により生育阻害活性を示す化合物が 20 品目、RFP との併用により活性を示す化合物が 48 品目検出された。これらのうち 9 品目は、INH および RFP の双方に対して併用効果が期待される化合物であった。これまでの結果をもとに、INH および RFP のいずれか、あるいは両方との併用効果が期待される化合物の中から 60 品目を選定し、チェッカーボードアッセイにより詳細な併用効果の検討を行った。その結果、18 品目の化合物において INH および RFP の両方、もしくは RFP との顕著な併用効果が確認された。本研究成果および既報の化合物特性を総合的に考慮すると、チミジル酸シンターゼ、チロシン特異的プロテインホスファターゼ、ならびに薬剤排出ポンプの阻害が、INH や RFP との高い併用効果に寄与している可能性が示唆された。［森茂太郎］

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（bedaquiline: BDQ）およびデラマニド（delamanid: DLM）に対する耐性獲得機構を明らかにすることを目的として、台湾で分離された BDQ や DLM 耐性菌から得られたアミノ酸残基の変異情報に基づき、*in silico* 解析を継続して実施した。また、台湾 CDC の研究者 2 名に対して、*in silico* 解析に関する講習会を実施した。［森茂太郎］

X. *Burkholderia mallei* ならびに *Burkholderia pseudomallei* に関する研究

1. *B. pseudomallei* 検出法について

ドライプレートを用いた薬剤感受性試験、ディスク法およびオキシダーゼ試験によるスクリーニング法、自動検査機器による鼻疽・類鼻疽の誤同定の問題などを追記し、*B. mallei* および *B. pseudomallei* の病原体検出マニュアルを改訂した。［堀野敦子、森茂太郎］

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、マクロライド系など広範な薬剤に対して耐性を示し、再発率も高いため、新たな治療法の確立が求められている。そこで、化合物ライブラリーを用いて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し、生育を完全に阻害した化合物は 119 品目、生育を阻害した化合物は 52 品目であった。今後も引き続き化合物の探索を継続する。［堀野敦子、森茂太郎］

3. *B. pseudomallei* 臨床分離株のゲノム解析

同一患者から分離された *B. pseudomallei* 臨床分離株のうち、コロニー形態が大きく異なる 2 株についてゲノム解析を実施した。その結果、両株は同一種・同一系統であることが判明した。現在、これらの株の表現型が大きく異なる理由について解析を進めている。［堀野敦子、森茂太郎］

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 16 施設に 4Plex リアルタイム PCR キット（11 キット）、マクロライド耐性菌遺伝子検出キット（9 キット）ならびに陽性コントロール DNA（2 キット）を供与した。［大塚菜緒、柴田美幸］

2. 百日咳・ボツリヌス合同レファレンスセンター会議

衛生微生物技術協議会第 44 回研究会にて、百日咳・ボツリヌス合同レファレンスセンター会議を開催した。［大塚菜緒、小出健太郎、油谷雅広、妹尾充敏］

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の PCR 検査用の陽性対照 DNA を地方衛生研究所 2 施設（三重県、岡山県）に分与した。［林原絵美子、見理 剛］

4. 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* および *C. ulcerans* 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］

サーベイランス業務

I. 百日咳関係

医療機関（2 施設）からの依頼を受けて、百日咳患者の病原体診断を 1 件ならびに百日咳菌臨床分離株の薬剤耐性同定試験を 2 件実施した。［小出健太郎、後藤雅貴、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. マウスヒスタミン増感試験の *in vitro* 代替試験法の開発

精製百日せきワクチンの安全性試験であるマウスヒスタミン増感試験(HIST)の代替法として、fetuin 磁気ビーズと ADP リボシル化反応を組み合わせた fetuin-ADPR 法を開発した。百日咳毒素(PT)参照品の検量線は 10~320 ng/mL の範囲で良好な直線性を示し、市販混合ワクチンの活性化可能 PT 含量は 1 検体を除き<20 ng/mL（検出限界未満）と評価された。一方、37℃で 28 日間処理したワクチンの活性化可能 PT 含量は<20~159.7 ng/mL の範囲を示し、加温処理による毒性復帰を認めた。なお、本法の日変動係数は 27.5%、添加回収による正確度は 44~50%であった。Fetuin-ADPR 法は 96 穴プレートで簡便に測定できることから、HIST の代替試験法となることが期待された［蒲地一成、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 社と共同研究契約を締結し、評価を開始した。［金玄、岩城正昭、妹尾充敏：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を実施し、結果を共有した。［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 力価試験において、現行のコロニーカウント法に代わる迅速な試験法として、ATP 測定法の検討を継続して実施した。また、タイの Institute of Biological Products が主催する「Pilot Study: Proficiency Testing Scheme of BCG Potency Test by the Intracellular ATP Assay（ Scheme Code: PT24001R1）」に参加した。［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

（1） 参照破傷風抗毒素（フロキュラシオン用）の標準化作業を進めた。［油谷雅広、金玄、木村美幸、岩城正昭、妹尾充敏］

2. 依頼検査

（1）ユニセフ向け乾燥 BCG ワクチン（皮内用）関連

ア. 11 ロット分の書類審査を実施した。［持田恵子、森茂太郎］

イ. 依頼試験として 1 ロットの力価試験を行った。［堀野敦子、持田恵子、久保田眞由美、森茂太郎］

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 5 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。［青木沙恵、林原絵美子、見理 剛］

国際協力関係業務

I. WHO 関係

1. 百日咳関連

カンボジア保健省からの依頼を受けて、百日咳疑い患者の鼻腔スワブ検体（140 検体）について遺伝子検査を実施した。［小出健太郎、柴田美幸］

2. ジフテリア関連

カンボジア保健省からの依頼を受け、ジフテリア疑い患者の咽頭スワブ検体（12 検体）について、菌分離培養検査および遺伝子検査を実施した。［木村美幸、岩城正昭、妹尾充敏］

3. トキソイド関連

韓国 Minister of Food and Drug Safety の要請を受け、Asian National Control Laboratory Network Meeting に参加し、日本のトキソイド標準品の安定性モニタリングについて情報提供した。［金玄、妹尾充敏］

II. 海外の規制当局との協力

マレーシアの National Pharmaceutical Regulatory Agency の担当者に対し、BCG ワクチンの力価試験などに関する講習を実施した。［堀野敦子、森茂太郎］

研修業務

I. 希少感染症診断技術研修会

1）マイコプラズマ肺炎［見理 剛］

2) 百日咳［大塚菜緒］
令和 6 年 12 月 18 日

II. 神奈川県衛生研究所 学術講演会

「マイコプラズマ感染症の分子疫学：新型コロナパンデミックの前後と今後の流行に備えて」 令和 6 年度 第 2 回公衆衛生専門技術研修 令和 6 年 12 月 13 日 ［見理 剛］

III. ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会

第 10 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。千葉市、徳島県、熊本県、沖縄県から計 4 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) Meyer Sauteur PM, Beeton ML; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Study Group for *Mycoplasma* and *Chlamydia* Infections (ESGMAC), and the ESGMAC *Mycoplasma pneumoniae* Surveillance (MAPS) study group. Pneumonia outbreaks due to re-emergence of *Mycoplasma pneumoniae*. Lancet Microbe. 2024 e514. PMID: 38342111.

2) Vizarraga D, Kawamoto A, Marcos-Silva M, Martín J, Makino F, Miyata T, Roel-Touris J, Marcos E, Pich OQ, Aparicio D, Fita I, Miyata M, Piñol J, Namba K, Kenri T. Dynamics of the adhesion complex of the human pathogens *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma genitalium*. PLoS Pathog. 2025 e1012973. PMID: 40153444

3) Rimbara E, Aoki S, Suzuki M, Kobayashi H, Nakagawa T, Goto-Koshino Y, Nomura S, Wan-Ying Du, Matsui H, Mori S, Shibayama K, Kenri T, Ohno K. Characterization of three novel *Helicobacter* species infecting stomachs of dogs and cats: *Helicobacter gastrocanis* sp. nov., *Helicobacter gastrofelis* sp. nov., and *Helicobacter felistomachi* sp. nov. Front Microbiol. 2025 Jan 17:15:1459401.

4) Kusunoki H, Ohshima C, Tanaka T, Hamaguchi I, Mori S. Biophysical Characterization of the Interacti on Between Neuropilin-1 b1 Domain and an N93P Peptide from Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Envelope Glycoprotein Surface Unit. Int J Pept Res Ther. 2025;31:45.

5) Matsumura T, Kitamura M, Amatsu S, Yamaguchi A, Kobayashi N, Yutani M, Fujinaga Y. Neutralization mechanism of human monoclonal antibodies against type B botulinum neurotoxin. Microbiol. Immunol. 2024. 68:348-358.

6) Koide K, Kim H, Whelan MVX, Belotindos LP, Tanomsridachchai W, Changkwanyeun R, Usui M, Ó Cróinín T, Thapa J, Nakajima C, Suzuki Y. WQ-3810, a fluoroquinolone with difluoropyridine derivative as the R1 group exerts high potency against quinolone-resistant *Campylobacter jejuni*. Microbiol Spectr. 2024. 12:e0432223. doi: 10.1128/spectrum.04322-23.

7) Yomogida D, Hasegawa S, Mizuta S, Horikawa S, Koshida Y, Matsuda K, Nakamura M, Kaya H, Uchiyama A, Senoh M. Fulminant *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection caused by a rare strain of PCR-ribotype 153 in Japan: A case report. Anaerobe. 2024. doi:10.1016/j.anaerobe. 2024.102936.

8) Miura-Ajima N, Suwanthada P, Kongsoi S, Kim H, Pachanon R, Koide K, Mori S, Thapa J, Nakajima C, Suzuki Y. Effect of WQ-3334 on Campylobacter jejuni carrying a DNA gyrase with dominant amino acid substitutions conferring quinolone resistance. J Infect Chemother. 2024;30(10):1028-1034.

1. 和文発表

1) 見理 剛. 2024 年のマイコプラズマ肺炎の流行と分子疫学的な背景. バムサジャーナル. 37(1), 26-32.

2) 松井英則、鈴木仁人、青木沙恵、柴山恵吾、徳永健吾、鈴木秀和、間部克裕、見理 剛、林原絵美子. ヘリコバクター・スイス感染の血清学的検査法の開発. 日本ヘリコバクター学会誌. 26 巻 2 号 Page121-124(2025.01)

3) 青木沙恵、後藤裕子、大野耕一、杜婉瑩、野村幸世、柴山恵吾、鈴木仁人、松井英則、森茂太郎、見理 剛、林原絵美子. 本邦のイヌおよびネコから分離された新種 *Helicobacter* 属菌の特徴と病原性の評価. 日本ヘリコバクター学会誌. 26 巻 2 号 Page89-91(2025.01)

4) 松井英則、林原絵美子.【検(健)診および実地臨床における Helicobacter pylori 診断の盲点】non-*Helicobacter pylori Helicobacter* species(NHPH)診断の状況. Helicobacter Research. 28 巻 1 号 Page67-71(2024.07)

5) 川岸利臣、土井智章、渕上貴正、波多野智哉、江嵜真佳、長岡健太郎、山本善裕、瀧波賢治、山田雅俊、齋藤和輝、木全恵子、大石和徳、黒田真弓、西尾恵美里、扇のぞみ、川尻百香、竹内比佐子、妹尾充敏、見理 剛、（検査担当 ： 油谷雅広）、百瀬愛佳、岡田由美子、上

間 匡. 富山県で発生したボツリヌス症の家庭内集団発生例について. 2025. 病原微生物検出情報 Infectious Agent Surveillance Report (IASR). 44:184-185.

6) 木全恵子、齋藤和輝、金谷潤一、池田佳歩、大島萌愛、清水ひな、瀧波賢治、山田雅俊、川岸利臣、土井智章、渕上貴正、波多野智哉、江嵜真佳、長岡健太郎、山本善裕、油谷雅広、妹尾充敏、見理 剛、百瀬愛佳、岡田由美子、上間 匡、大石和徳. 富山県で発生した食餌性ボツリヌス症の家庭内集団発生例について. 2025. 北陸と公衆衛生. 71:7−10.

7) 妹尾充敏. 破傷風トキソイド・ジフテリアトキソイド. 公衆衛生. 89:271−274.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Otsuka N, Matsui M, Koide K, Goto M, Kamachi K, and Kenri T. Evaluation of MALDI-TOF MS species identification on FHA-deficient Bordetella pertussis. 14th International Bordetella Symposium. 2024, Prague, Czech Republic.

2) Koide K. Genome analysis of macrolide resistant *Bordetella pertussis* isolated in Japan. The 21st Taiwan-Japan Symposium. Sep, 2024, Tokyo, Japan.

3) Aoki S, Mori S, Matsui H, Shibayama K, Kenri T, Rimbara E. Characterization and role of *Helicobacter cinaedi* autotransporter protein A in *Helicobacter cinaedi* infection. The *Campylobacter*, *Helicobacter*, and Related Organism (CHRO). Oct, 2024, Perth, Western Australia

4) Rimbara E, Suzuki M, Sasaki M, Nanjo S, Mabe K, Kitazawa N, Tokunaga K, Takeda A, Tsukadaira T, Chinda D, Nakagawa T, Goto-Koshino Y, Ohno K, Aoki S, Matsui H, Shibayama K, Kenri T. Genomic variety and antimicrobial susceptibility of non-*Helicobacter pylori Helicobacter* species isolated from animals and patients with gastric diseases. The *Campylobacter*, *Helicobacter*, and Related Organism (CHRO). Oct, 2024, Perth, Western Australia

5) Aoki S, Suzuki M, Kobayashi H, Nakagawa T, Goto-Koshino Y, Nomura S, Wan-Ying Du, Matsui H, Mori S, Shibayama K, Kenri T, Ohno K, Rimbara E. Characterization and pathogenicity of novel *Helicobacter* species infecting the stomach of dogs and cats in Japan. The 21st Korea-Japan Joint symposium on *Helicobacter* infection. Mar, 2025, Seoul, South Korea

6) Kim H, Senoh M. Stability monitoring of reference standards for diphtheria toxoid and tetanus toxoid in Japan. Global bio conference 2024. 4-6 Sep. 2024, Seoul. Republic of Korea

7) Murakata Y, Iwaki M, Senoh M, Taharaguchi M, Ami Y, Yonemitsu Y, Takimoto K, Hanaki K. Approach to humane endpoint setting in potency testing of botulinum antitoxins. 60th Annual IBRCC. 2024/11/17-20, Atlanta GA, USA

8) Mori S, Tamura K, Maeda Y, Tsukamoto Y, Ato M, Kenri T. Antimycobacterial activities of tanshinones, natural compounds isolated from *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshen) The U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program: Mycobacterial Diseases Panel Meeting. Apr. 2024, Okinawa, Japan

9) Mori S. Molecular mechanisms of antimicrobial resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. The 21st Taiwan- Japan Symposium. Sep. 2024, Tokyo, Japan

10) Mori S. Functional analysis of amino acid mutants in *Mycobacterium tuberculosis* peroxidase/catalase. The U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program: Mycobacterial Diseases Panel Meeting. Mar. 2025, Tokyo, Japan

2. 国内学会

1) Koide K. Onodera A. Otsuka N. Goto M. Kamachi K. Kodama M. Ichimura S. Kenri T. Whole-genome analysis of *Bordetella parapertussis* Isolated in Japan. 第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、札幌

2) 大塚菜緒. 百日咳の最新トピックス. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会、2024 年 10 月、名古屋

3) 見理 剛. 2024 年のマイコプラズマ肺炎の流行と疫学的な背景. 第 36 回地方衛生研究所全国協議会関東甲信静支部細菌研究部会研究会、2025 年 1 月、大宮

4) 塩本貴之、加藤博史、林原絵美子、黒沼幸治、大島謙吾、阿部修一、田邊嘉也、丸山貴也、笠原敬、横山彰仁、後藤憲志、西順一郎、仲松正司、福住宗久、新橋玲子、島田智恵、砂川富正、常彬、大石和徳、明田幸宏. 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の疫学動向―2013 年から 2023 年までの研究班の成果より―. 第 28 回日本ワクチン学会、2024 年 10 月、名古屋

5) 久保田眞由美、林原絵美子、加藤博史、見理 剛、明田幸宏、大島謙吾、阿部修一、笠原 敬、西 順一郎、仲松正司、大石和徳. 成人の侵襲性感染症由来

Haemophilus influenzae の細菌学的解析. 第 36 回日本臨床微生物学会総会、2025 年 1 月、名古屋

6) 青木沙恵、後藤裕子、大野耕一、杜婉瑩、野村幸世、柴山恵吾、鈴木仁人、松井英則、森茂太郎、見理 剛、林原絵美子. 本邦のイヌおよびネコから分離された新種 *Helicobacter* 属菌の特徴と病原性の評価。第 30 回日本ヘリコバクター学会学術集会、2024 年 6 月、倉敷
7) 松井英則、鈴木仁人、青木沙恵、柴山恵吾、徳永健吾、鈴木秀和、間部克裕、見理 剛、林原絵美子。NHPH 感染検査のプロトコール。第 30 回日本ヘリコバクター学会学術集会、2024 年 6 月、倉敷
8) 林原絵美子. NHPH 感染症研究の現状と課題（基調講演）。第 30 回日本ヘリコバクター学会学術集会、2024 年 6 月、倉敷
9) 林原絵美子. 胃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～これまでに分かってきたこととこれからの課題～（アフタヌーンセミナー）第 30 回日本ヘリコバクター学会学術集会、2024 年 6 月、倉敷
10) 青木沙恵、鈴木仁人、森茂太郎、柴山恵吾、見理 剛、林原絵美子. Pathogenicity of the novel *Helicobacter* spp. infecting the stomach of dogs and cats in Japan. 第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、札幌
11) 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に関する基礎・臨床研究（シンポジウム 9）。第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、札幌
12) 林原絵美子、鈴木仁人、青木沙恵、松井英則、柴山恵吾、見理 剛. Genomic characteristics and drug susceptibility of *Helicobacter suis* from humans, monkeys, and pigs. 第 97 回日本細菌学会総会、札幌、2024 年 8 月
13) 松井英則、青木沙恵、鈴木仁人、林原絵美子、柴山恵吾. 胃悪性腫の潜在的一因としての *Helicobacter suis* 感染の診断。第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、札幌
14) 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* が産生する新規病原因子 HcaA の特徴および病原性の検討。第 36 回微生物シンポジウム、2024 年 8 月、東京
15) Mori S, Tamura K, Maeda Y, Tsukamoto Y, Ato M, Kenri T. Antimycobacterial activities of tanshinones and speculations on their mechanism of action. 第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、札幌
16) 油谷雅広、見理 剛、妹尾充敏. ボツリヌス神経毒素の新規 *in vitro* 検出法の開発. 第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、札幌
17) 木村美幸、米満研三、網 康至、結城明香、妹尾充敏、見理 剛、花木賢一、岩城正昭. 日本国内実験用カニクイザルにおける *Corynebacterium ulcerans* 感染歴の遡及的解析. 第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、札幌
18) 妹尾充敏、見理 剛. *Clostridioides difficile* 培養法の改良. 第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、札幌
19) 土肥沙貴子、後藤裕子、森山祐実、露木勇三、岩城正昭、木村美幸、妹尾充敏. 犬・猫の臨床検体を用いた *Corynebacterium ulcerans* の分離状況および毒素産生に関する調査. 第 167 回日本獣医学会、2024 年 9 月、帯広
20) 川瀬遼、関塚剛史、酒井智健、木村美幸、藤澤直輝、妹尾充敏、岩城正昭. 複数のジフテリア毒素遺伝子を保有する *Corynebacterium ulcerans* の比較ゲノム解析. 第 167 回日本獣医学会、2024 年 9 月、帯広
21) 妹尾充敏. 症例から学ぶ感染症セミナー ジフテリア. 第 73 回日本感染症学会東日本地方会学術集会第 71 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、2024 年 10 月、東京
22) 飯村将樹、河内 誠、及川加奈、宮澤翔吾、延廣奈々子、沖林 薫、水谷里佳、浅見明里、小鹿真吾、妹尾充敏、岩田 泰. 国内で稀な *Clostridioides difficile* ribotype 027 株によるアウトブレイク事例. 第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、2025 年 1 月、名古屋
23) 高野知憲、相葉裕幸、大栁忠智、瀧澤浩子、伊達千晶、小田真智子、池田史朗、本間幸子、古川一郎、妹尾充敏、賀来満夫、竹村 弘、國島広之. 便培養検査が診断の決め手となったボツリヌス症の一例. 第 54 回日本嫌気性菌感染症学会総会・学術集会、2025 年 3 月、長崎
24) 森茂太郎. 病原性細菌由来タンパク質のかたちを「みる」. 第 39 回藤田カンファレンス、 2024 年 10 月、京都
25) Mori S, Kim H, Kenri T. 抗結核薬イソニアジドの活性化酵素である結核菌ペルオキシダーゼ/カタラーゼのアミノ酸変異体の機能解析. 日本農芸化学会 2025 年度大会、2025 年 3 月、札幌

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、流行地におけるマラリアの疫学調査の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。さらに、マラリアの流行地での疫学調査を行い、超高感度マラリア原虫 DNA の検出系の開発と最適化を実施している。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、任期付き研究員として立石祐樹、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、Akash Prasad、柳川泰昭が在籍し、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、関澤秀斗、吉村比呂、下葵、佐世美帆、中村晶、武田美聡が在籍し、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) 高濃度な耐塩素性病原微生物による汚染の排出源の探索

寄生性原虫類のクリプトスポリジウムは、塩素消毒に抵抗性があることから、水道を介した集団感染が問題となる。ある水道原水から高濃度なクリプトスポリジウムが検出され、その汚染の排出源を上流に遡って調査した。排出源を特定し、自治体と協力して畜産農家への指導に進み、排出を低減することができた。クリプトスポリジウムの種類はブタで報告のある *Cryptosporidium suis* の配列であったこと、保健所にヒト感染の届け出がなく、大事には至らなかったが、畜産業その他での水道水の利用にも配慮して、環境水や水道水への病原体の汚染を抑えることが大事と考えられた。

[泉山信司、増田貴則、島崎大(国立保健医療科学院)、鎌田智子(神奈川県内広域水道企業団浄水部)、北沢和(川崎市上下水道局)、安原雄作(九十九里地域水道企業団浄水課)、橋本温、栁下真由子(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)]

(2) 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、自然環境由来と思われる *Porphyrobacter* 属菌などが減少する一方で、ヒトの皮膚由来と思われる *Staphylococcus* 属菌などの割合が増加し、特に問題は感じられなかった。2:レジオネラ汚染に苦慮する入浴施設 1 か所を経時的に調査した結果、遊離塩素濃度を高値に保つ対策等を実施したことで、汚染が軽減・拡散が防がれて、現在はろ過器および一部の配管に限定的な汚染が残存していると推定された。3:複数のろ過器に電解オゾン水を適用してレジオネラ汚染を抑制できたことから、スケールアップを試みたが、浴槽水からレジオネラ属菌が検出されることがあり、電解オゾン水の効果は限定的であった。理由として、ろ過器が逆洗消毒されてもろ過器以外で例えば付帯の噴流ジェット循環配管の汚染が検出されるだろうこと、入浴者数が多く男女 2 浴槽を 1 つのろ過器でろ過するため汚濁量が多かったこと、電解オゾン水の供給に 70 分間を要してオゾンが減衰してろ材全体に行き届かなかったこと、などが考えられた。別の薬湯のろ過器に電解オゾン水の消毒を行った場合は、レジオネラを抑制できた。

イ. 迅速検査法

1:ATP 法、フローサイトメトリー法、レジオネラ生菌遺伝子および全遺伝子検査法などの利点を生かして、効率的に現場の状況を把握して、施設衛生管理者との対話を試みた。2 施設は高温の温泉を利用する施設で、高温保持が重要であると確認された。他 2 施設は省力化配管洗浄剤の適用に際して汚染が可視化され、施設営業者は配管洗浄の重要性を認識できた。可搬式 FCM(miniPOC)による全菌数測定を現場に持ち込んで行い、レジオネラ汚染量との相関が見られて、浴槽水の衛生管理、特に高濃度塩素消毒の評価に活用できることが確認された。2:採水現場で測定可能なモバイル qPCR 法について、これまでのプロトコルがさらに改良された、微細流路チップを用いたろ過濃縮・簡易 DNA 抽出法を検討した。40 検体(培養陽性 13、陰性 27)の平板培養法を基準として、モバイル qPCR 法は感度 85%、特異度 93%、陽性的中率 85%、陰性的中率 93%、一致率 90%と、平板培養法に近い結果の得られる有用な検査法と考えられた。

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、21 自治体 36 保健所等から回答を得た。衛生対策やレジオネラ症対策に関する全国共通の資料の提供が求められていること、また、地域の情報等を追加できるよう加工可能な電子データでの提供が強く求められていることがわかった。2:寄せられた意見や要望に答えて、入浴施設の衛生管理の手引きの簡易版、Q&A 集、内容を短く平易にまとめたパンフレットを作成した。総合衛生管理プログラムの理解と入浴施設への導入に向けて、解説用スライドと動画を作成した。

[泉山信司、枝川亜希子(大阪健康安全基盤研究所)、金谷

潤一（富山県衛生研究所）、黒木俊郎（岡山理科大学）、小坂浩司（国立保健医療科学院）、田栗利紹（長崎県環境保健研究センター）、中西典子（神戸市健康科学研究所）、柳本恵太（山梨県衛生環境研究所）、淀谷雄亮（川崎市健康安全研究所）、陳内理生（神奈川県衛生研究所）、前川純子（細菌第一部）]

(3) 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4-6年度の3年間、全国6ブロックより24地衛研の協力を得て評価を行った。結果として迅速・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。今後求められる地衛研の原虫検査機能の強化に結び付くことが望まれる。また本法の病院等の一般検査室への導入を目的に、NCGM と共同で迅速診断法としての同法の有用性に関する調査研究をすすめた。
[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、山﨑浩]

II. 疫学・型別・分子疫学的研究

1. 原虫症等の寄生虫症の分子疫学的研究・調査

(1)日本におけるトキソプラズマの分子疫学

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、都内の繁華街にある性感染症科を受診する女性を対象に調査を行った。まず、感染研を代表機関として、3箇所の共同研究機関から構成される多機関共同研究の倫理審査の承認を得た。研究参加に文書で同意を得た女性患者から検体を採取し、検体から DNA を抽出し、*Trichomonas vaginalis* 18S rRNA を標的としたリアルタイム PCR でトリコモナス感染の有無を判定したところ、87 検体中 1 検体のみが陽性であった。検体から半流動のトリコモナス培地を用いて臨床株の純粋培養系を樹立し、メトロニダゾール感受性試験を行ったところ、薬剤感受性であった。一方、トリコモナス陽性例の少なさに反して、酵母陽性の検体は 6 割近くを占めた。半流動のトリコモナス培地で生育した酵母について 28S rRNA の配列決定により種同定を行ったところ、半数以上は *Candida*

albicans が占め、その他少数の検体で *Cladosporium sphaerospermum*、*Malassezia globose* 等の真菌・酵母を検出した。2021 年に婦人科を受診する女性を対象に行った調査では、トリコモナス陽性は 4.2%であり、*Candida albicans* 陽性例は 6%なのに対し、真菌は検出できなかったことを考慮すると、今回の性感染症科を受診する患者のポピュレーションは全く異なることが推測された。膣内細菌叢の違いもカンジダの多さとトリコモナス感染の少なさを反映すると考え、microbiome 解析を開始した。また、実験室標準株 G3 との遺伝子発現の違いを観察するために RNAseq 解析を行った。

[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）、塩尻大輔（パーソナルヘルスクリニック）]

(3) マラリア流行地であるタイ・ベトナムにおける疫学調査

マラリアは、熱帯地域を中心に世界中に広く蔓延する感染症であり、新型コロナウイルス感染症の影響により年間の死亡者数が増加した感染症である。その制圧が難しいマラリアは、ハマダラカによって媒介されるマラリア原虫（*Plasmodium*）の感染により生じる寄生虫疾患であり、薬剤耐性原虫の出現が多数報告され、効果的なワクチンの開発も難しいなど、多くの問題が生じている。これまでに、タイ NPRCT-CU（チュラロンコン大学霊長類研究センター）の Suchinda Malaivijitnond 博士との MOU の締結に基づく共同研究を発展継続させている。NPRCT-CU との共同研究から、タイ全土の非ヒト霊長類の疫学調査から、ヒトへの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の検出に複数個所において成功している。さらに、それらの地域においてハマダラカの採集を行い、種構成の同定、マラリア原虫 DNA の検出に成功した。特に、超高感度マラリア原虫 DNA の検出系の調整に成功し、論文として報告した。今後、ハマダラカの疫学調査には、本方法が適している可能性が示され、更に調査を実施する予定である。また、マラリアの流行地であるベトナムの NMPE（国立マラリア寄生虫学疫学研究所）の Nguyen van Dung 博士との MOU の締結に基づく共同研究を発展継続させている。今後は、ベトナムにおける再興感染症としてマラリアの流行が認められる地域、特に制圧が難しいことが指摘される地域での疫学調査を予定している。

[案浦健、荒木球沙、関澤秀斗、中村晶、荒井絢子、長谷川早悠里、川合覚（独協医大）、岡本宗裕（京大 EHUB）、小山哲秀（新潟大医学）、久枝一]

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 2024 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、*Vittaforma corneae* による角膜炎のアウトブレイクが、この数年続いている実態が明らかとなった。

感染は汚染された土壌の暴露が原因であり、国内における *V. corneae* の土壌汚染ならびにその感染の拡大が懸念される状況にある。未だ不明な *V. corneae* の宿主を明らかにすることで *V. corneae* の感染リスクを微生物学的にコントロールする可能性があることから、土壌中宿主生物の探索を進めている。

[八木田健司]

2. 微胞子虫 *Vittaforma corneae* の土壌中宿主生物の探索

国内で角膜炎の新たな原因となっている微胞子虫 *Vittaforma corneae* については、ヒトへの感染が同一地域で繰り返すことから宿主を利用した土壌での定着が想定される。未だ自然宿主は判明していないが、近縁種が淡水産端脚類から検出されている。国内の角膜炎感染源土壌サンプルを調べたところでは、線虫類、繊毛虫類、ワムシ類、そしてアメーバ類が検出された。土壌検体を水に浸漬し培養した試料中に観察されるワムシおよび繊毛虫の一部に、微胞子虫の胞子様粒子を有するものが存在することが分かり、単離し遺伝子解析を試みた。現在まで *V. corneae* の検出には至っていないが、感染源土壌中に微胞子虫宿主となる生物が含まれることは明らかとなった。

[八木田健司]

3. 赤痢アメーバの肝膿瘍動物モデルを用いた病原性評価

赤痢アメーバ症は感染者の 10%でしか発症せず、90%が腸アメーバ症や無症候性感染、10%が肝膿瘍を主とする腸管外アメーバ症となる。肝膿瘍形成における病原性は *in vitro* 培養を長期間繰り返すとともに低下することが報告されており、どのような遺伝的要因により肝膿瘍形成が決定されるのかを探索した。まず、肝膿瘍株を限界希釈によりクローン化し、親株と同程度の肝膿瘍形成能を有するクローンを 3 株単離した。3 ヶ月ごとにハムスターの肝臓に接種を行った結果、2 クローンは 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。RNAseq 解析を行ったところ、3株共通して発現が増減する遺伝子は二つだけであり、同一の肝膿瘍株から単離した独立のクローンが異なる遺伝子発現の挙動を示すことが分かった。また、12 ヶ月毎に全ゲノム解析を行ったところ、allele frequency が 20%以上の SNPs が出現と消失を繰り返し、ゲノムの配列レベルでも 3 クローンは異なる挙動を示した。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（東海大学）]

4. 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* の臨床株を樹立した。*E. dispar* 株をマウスの盲腸に接種し、定着効率を観察した。感染後2日間の感染マウスの糞便中の lipocalin-2 を測定したところ、*E. dispar* 感染によって lipocalin-2 の増加が観察された。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厚を誘導するが、ムチンを産生する Goblet 細胞の増加と CXCL1 (IL-8 ホモログ) は誘導させなかった。このことは *E. dispar* は感染初期の宿主の免疫誘導を刺激するが、CXCL8 を産生する後期の免疫刺激は起こさず、結果として無症候感染を示すことが考えられた。

[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（東海大学）、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 特異的 RhoGEF, GEFM の同定と解析

これまでに我々が同定した赤痢アメーバマクロピノサイトー

シスを特異的に抑制する Rho 低分子量 GTPase である RacM の活性制御機構を知るため、RhoGEF を同定した。RacM 結合分子として見出した RhoGEF と RacM を含む合計 5 種類の Rac について組み換え体を作成し、GEF 活性を評価したところ、RacM 特異的な活性が示された。よってこれを GEFM として解析した。GEFM 発現抑制株では RacM 発現抑制でも観察された直進運動の低下がみられたが、意外なことにマクロピノサイトーシスは変化しなかった。そのほかの解析も併せ、マクロピノサイトーシスへの抑制効果は RacM が活性化によらずに示す機能であると考えられた。赤痢アメーバにおける Rho 低分子量 GTPase の多様な制御機構の一端を明らかにした。

[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、Cas9の核局在効率の向上を目指した。先行論文にある赤痢アメーバの核局在シグナル（NLS）-destabilization domain (DD)-MycTag-Cas9 という定常発現型のプラスミドについて、NLS を 1〜3 個追加した改変プラスミドを作成した（1~3NLS-DD-Cas9）。それぞれ発現量と核局在を検討したが、4NLS は発現が弱く、どの融合タンパク質も核への局在は 5%以下の発現アメーバでしか観察できなかった。そこで DD を除きタグを HA とし、テトラサイクリン誘導発現プラスミドに変更した。HA-tag-NLS-Cas9-NLS はテトラサイクリン依存的に融合タンパク質を発現したが、局在はほぼ細胞質であった。

以上より、融合タンパク質は発現しているが Cas9 の核局在の観察が困難であった。赤痢アメーバでは実験的に証明されたNLSは先行論文で使われていたNLSだけであり、それだけでは十分な核局在効率がないことが示された。今後有効なNLSの選定が必要である。

[伊東哲史（東京大学）、柴田久美子（東京大学）、Huda Amilina（東京大学）、津久井久美子]

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。6.8Gb の解析から、コンティグ数 35, プラスミド数 1, 総リード長 357Mbp, シークエンス深度x50 以上のゲノム情報を得た。この 35 のコンティグは染色体と考えられ、初めて *E. dispar* の染色体構造の同定に成功した。総遺伝子数は 9,988 であり、現在の公開データ（SAW760 株）の 8,744 から 1,200 以上増加した。赤痢アメーバが4N であるのに対し、*E. dispar* は2N の染色体が主で、ハプロイドからテトラプロイドまで倍数性は多様であった。今後の比較ゲノム解析や生物学的検討において重要な基礎データの構築に成功した。

[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）、津久井久美子]

エ. 薬剤耐性赤痢アメーバの迅速単離法の開発

これまで薬剤耐性研究のためのツールとして、DNA 複製酵素の校正機能（error-prone）に変異を導入することにより、赤痢アメーバのミューテーター化に成功している。この赤痢アメーバのミューテーターの全ゲノム解析を行い置換の種類を計測したところ、プリン塩基・ピリミジン塩基間の置換である transition 変異は殆ど検出されず、プリン塩基→ピリミジン塩基あるいはピリミジン塩基→プリン塩基の変異である transversion 変異が検出され、変異の導入効率に隔たりが見られた。赤痢アメーバゲノムに高頻度突然変異を導入した mutator 株の評価を行なった。Mutator における一塩基置換 SNP は、赤痢アメーバゲノムの多くの領域が 4 倍体に倍化していることから、次世代シークエンシングのリードアレル 20%以上を SNPs として定義した。赤痢アメーバゲノムの contig 100kb 鎖長あたりの SNPs は、約 1 以上 10 以下であり、特定の SNPs が集中する領域はなかった。マラリア原虫では SNPs が導入しやすい染色体領域が報告されているため、この結果は赤痢アメーバ染色体の特殊性を示すと考えられる。

[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）]

(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いる。これまでに、各種遺伝改変原虫の解析とそれら変異株やリポーター株を用いて、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、異なる宿主肝細胞を用いた感染実験やそれらを用いた電子顕微鏡による観察を検討する。

[案浦健、荒木球沙、梅木優子、荒井絢子、角田宗一郎（順天堂大）、関澤秀斗、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* を用いて、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い、休眠からの再活性化のシグナルの検出にも成功した。今後、これらのイメージング結果を詳細に解析し、休眠と再活性の分子メカニズム解明に貢献する結果の取得を試みる。

[案浦健、荒木球沙、関澤秀斗、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とボリビアリスザルを用いた感染実験に成功し、寄生率の上昇の確認、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。またこれらの非ヒト霊長類から得られる血液などを用いた培養法の確立など、各種実験の準備など条件検討を実施した。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* における新規ワクチン候補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、関澤秀斗、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。 これらの結果の一部は、論文としてまとめ投稿済みであり、査読なども完了しており、近日中に公開される内諾を受けている。[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。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、今後も詳細な解析を継続する。今年度は、新たな地域での予備調査を実施し、当該地域での原虫を高頻度に保有するサル集団の特定と、当該地域にて媒介するハマダラカの採集などを実施した。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]

キ. 末梢血中でのマラリア原虫寄生赤芽球の検出

赤芽球は近年、マラリア原虫の宿主細胞として同定されたが、脾臓や骨髄などに局在するため、寄生赤芽球(pEBs)の生体内における意義解明は制約されてきた。これまで末梢血中における pEBs の存在は報告されていなかったが、我々はマウスマラリア感染モデルにおいてこれを確認した。さらに、末梢血中での pEBs の出現頻度を増加させる方法を確立した。本モデルを用いることで、骨髄や脾臓の分離を行うことなく、pEBs の生物学的特徴を *in vivo* および *ex vivo* で解析することが可能となり、技術的・倫理的障壁の低減に寄与すると考えられる。

[伊藤薫平、立石祐樹、今井孝、宮崎真也(長崎大)、宮崎幸子(長崎大)、加賀谷渉(長崎大)、中嶋舞(大阪大)、Ngo-Thanh Ha(群馬大)、下葵(埼玉医大)、佐世美帆、武田美聡、下川周子、林恭子、荒木球沙、案浦健、糸川健太郎、駒形修、村上孝(埼玉医大)、久枝一]

V. 免疫学的検討

1. 脳マラリアの病態形成に関わる宿主因子の探索

マラリアの死亡の原因の大部分は熱帯熱マラリアで見られる合併症の脳マラリアである。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いことが判明した。今年度は PbA 感染マウスの組織蛍光観察を行い、C57BL/6J マウスでは脳血管内に有核細胞と感染赤血球の集積が認められるのに対し、MPO 欠損マウスではこれが確認されないことを示した。さらに、RT-PCR による脳組織の遺伝子発現解析では、PbA 感染 7 日後に C57BL/6J マウスにおいて IFN-γの発現が急激に上昇する一方、MPO 欠損マウスではその上昇が有意に抑制され、炎症反応の低下が確認された。今後さらに MPO 依存的な実験的脳マラリア発症機序の解明を進める予定である。

[伊藤薫平、平田雄一郎、今井孝、佐藤由子、片野晴隆、下川周子、案浦健、久枝一]

2. マラリアワクチンに関する基礎研究

現在承認されている肝臓期マラリアワクチン RTS,S/AS01e は有効性を示すものの、幅広い防御には改良が必要である。マラリアワクチンの作動原理を解明するため長年マウスマラリア原虫を用いた研究を行っている。弱毒化血液期 *Plasmodium yoelii yoelii* 17XNL（PyNL）を用いた生ワクチンの有効性を検討した。C57BL/6 マウスにおいて PyNL 感染は自然治癒し、その後の致死株 *P. yoelii* 17XL に対して長期的な完全防御を示した。さらに PyNL ワクチンは異種寄生虫 *Plasmodium berghei* ANKA（PbA）に対して完全防御免疫は誘導しなかったものの、生存期間を延長し、実験的脳マラリア（ECM）や肺病変を防御した。免疫学的解析では、交差反応性抗体の誘導と IL-10 の増加が認められ、炎症性 IFNγの抑制とあわせて ECM 防御に関与することが示唆された。以上より、PyNL を用いた異種生ワクチンは、株間・種間を超えた防御と重症合併症の抑制に有望であり、次世代マラリアワクチン開発に資する戦略となり得る。

[今井 孝、伊藤 薫平、下川 周子、久枝 一]

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、我々寄生虫学者のたゆまぬ努力により、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わた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。更に、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。

今年度は、この RNA-seq の結果から絞り込んだ遺伝子の発現解析を行い、CD8Treg の機能に重要な遺伝子を探索中である。

[下川周子、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 TNF-α の産生が亢進していることを明らかにした。今年度は *Lactobacillus* を細菌の最小単位まで絞り込み、単離を試みた。更に、この現象をヒトのサンプルを用いて検証するために倫理審査等の準備を進めた。

[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45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6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 9 例、アメーバ赤痢等消化管寄生原虫症 14 件、アメーバ性脳炎 2 件、その他 2 件(ミクロスポリジア角膜炎)があった。行政検査は5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1箇所の地方衛生研究所に陽性コントロールを配布した。4 件のマラリア検査依頼、1件のマラリア検査の相談に対応した。

[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

(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、マンソン孤虫、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。今年度の免疫学的検査依頼件数は8件で、すべてが陰性と判定された。

[森嶋康之、杉山広、山崎浩、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 52 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 50 件が寄生虫で、 条虫:*Dibothriocephalus nihonkaiensis*(30)、*Taenia saginata*(9)、*Mesocestoides vogae*(4)、*Diphyllobothrium balaenopterae*(3)、*Echinococcus ortleppi*(1)、線虫:*Necator americanus*(1)、類線形動物:*Gordius* sp.(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 6 年度水道クリプトスポリジウム試験法に係る技術研修」国立保健医療科学院．令和 6 年 5 月．
[八木田健司、泉山信司]

「令和 6 年度食肉衛生検査研修」国立保健医療科学院．令和 6 年 6 月．
[永宗喜三郎]

「令和 6 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 7 年 2 月．
[泉山信司]

「衛生微生物技術協議会第 44 回研究会」東京．令和6年 7 月．
［八木田健司］

「令和 6 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 6 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) Sekiguchi A., Shimokawa C., Kato T., Uchiyama A., Yokoyama Y., Ogino S., Torii R., Hisaeda H., Ohno H., Motegi SI. Inhibition of skin fibrosis via regulation of TH17/Treg imbalance in systemic sclerosis. ***Sci Rep***. (2025) Jan 5;15: 1423. doi: 10.1038/s41598-025-85895-2.

2) Shimokawa C., The gut microbiome-helminth-immune axis in autoimmune diseases., ***Parasitol. Int.*** (2025) Jan 9;15(1):1423.

3) 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.

4) Kanatani J., Fujiyoshi S., Isobe J., Kimata K., Watahiki M., Maenishi E., Izumiyama S., Amemura-Maekawa J., Maruyama F., Oishi K. Correlation between bacterial microbiome and *Legionella* species in water from public bath facilities by 16S rRNA gene amplicon sequencing. ***Microbiol Spectr.*** (2024) Apr 2;12(4):e0345923.

5) Nakajima N., Jinnai M., Izumiyama S., Kuroki T. Evaluating Fourier-transform infrared spectroscopy with IR Biotyper as a faster and simpler method for investigating the sources of an outbreak of legionellosis. ***Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*** (2024) May;43(5):991-997.

6) Shimoyama M., Nakada-Tsukui K., Nozaki T. EhRacM differentially regulates macropinocytosis and motility in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. ***PLoS Pathog.*** (2024) 20(11):e1012364.

7) Upadhyay S., Ghosal A., Saito-Nakano Y., Dutta S., Nozaki T., Ganguly S. Short Tandem Repeat (STR) based sequence typing of *Entamoeba histolytica* identifies S^{TGA}-D locus as a genetic marker, associated with disease outcomes. ***Parasitol Int.*** (2024) Apr;99:102846.

8) Upadhyay S., Ghosal A., Manna S., Saito-Nakano Y., Dutta S., Nozaki T., Ganguly S., Das K.. Multi-locus sequence analysis reveals phylogenetically segregated *Entamoeba histolytica* population. ***Parasitol Int.*** (2024) Jun:100:102861.

9) Sardar SK., Ghosal A., Haldar T., Prasad A., Mal S., Saito-Nakano Y., Kobayashi S., Dutta S., Nozaki T., Ganguly S. Genetic characterization of the *Entamoeba moshkovskii* population based on

different potential genetic markers. ***Parasitology.*** (2024) 151(4):429-439.

10) Haldar T., Sardar SK., Ghosal A., Prasad G., Saito-Nakano Y., Dutta S., Nozaki T., Ganguly S. Andrographolide induced cytotoxicity and cell cycle arrest in Giardia trophozoites. ***Experimental Parasitol.*** (2024) 7:108773.

11) Makiuchi T., Saito-Nakano Y., Nozaki T. Evidence of γ-secretase complex involved in the regulation of intramembrane proteolysis in *Entamoeba histolytica*. ***Parasitol Int.*** (2024), Dec;103:102925.

12) Ghosal A., Sardar SK., Haldar T., Prasad A., Das K., Kobayashi S., Saito-Nakano Y., Dutta S., Nozaki T., Ganguly S. A rapid economical multiplex PCR-RFLP method for molecular detection and genotyping of *Giardia duodenalis* clinical isolates. ***Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*** (2024) Dec;110(4):116548.

13) Sardar SK., Mal S., Ghosal A., Haldar T., Prasad A., Roy C., Ghosh A., Saito-Nakano Y., Kobayashi S., Dutta S., Nozaki T., Ganguly S. A New Multiplex PCR Assay Reveals the Occurrence of *E. bangladeshi* alongside *E. histolytica* and *E. moshkovskii* in Eastern India. ***Acta Parasitol.*** (2024) Oct 10.

14) Miatmoko A., Octavia RT., Araki T., Annoura T., Sari R. Advancing liposome technology for innovative strategies against malaria. ***Saudi Pharm J.*** (2024) Jun;32(6):102085. doi: 10.1016/j.jsps.2024.102085.

15) 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) Aug;101:102891. doi: 10.1016/j.parint.2024.102891.

16) 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. doi: 10.1016/j.parint.2024.102856.

17) Doan VTH, Imai T, Kawazoe N, Chen G, Yoshitomi T. Regulation of antigen presentation and interleukin 10 production in murine dendritic cells via the oxidative stimulation of cell membrane using a polycation-porphyrin-conjugate-immobilized cell culture dish. ***Acta Biomater.*** (2025) Jan 8 24;193:231-241. doi: 10.1016/j.actbio.2025.01.004. Epub

2. 原著論文、総説（和文）

1) 永宗喜三郎．魚介類とトキソプラズマ．***Infectious Agents Surveillance Report.*** (2025) 46: 13-14

2) 森 康則, 永井佑樹, 佐藤大輝, 谷本健吾、豊田真由美, 亀山有貴, 原 有紀, 中野陽子, 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対する *Legionella pneumophila* の消毒耐性の定量的評価．**温泉科学**. (2024) 74, 18-28.

3) 齋賀佳穂, 二階堂量子, 平場裕美, 松本和徳, 藤村順也, 金川温子, 沖田空, 豊嶋大作, 西山敦史, 森嶋康之, 森沢猛．腹部超音波検査で虫体を確認し得た日本海裂頭条虫症の 1 例．**日本小児科学会雑誌.** (2024) 128, 618.

4) 山田玄, 早川佳代子, 田中佑典, 佐藤ルブナ, 浜

田幸宏，櫻井彩奈，山元佳，熊埜御堂雄大，坂本龍司，森嶋康之，大曲貴夫．アルベンダゾールの血中濃度測定を行った多包性エキノコックス症の 1 例．**感染症学雑誌**．(2024) 98, 301−305.

5) 荒井俊夫，西川浩司，杵渕貴洋，森嶋康之，杉山広．緊急上部消化管内視鏡検査におけるアニサキス症の特徴 ***Clin Parasitol***. (2024) 35, 20-22.

6) 杉山広，城山光子，森嶋康之，王斗艶，浪平隆男．パルスパワーによるアニサキス虫体の致死効果：寒天穿入試験と動物感染実験による検証．***Clin Parasitol.*** (2024) 35, 28-31.

7) 城山光子，杉山広，森嶋康之，常盤俊大，加藤卓也，濱野真二郎，羽山伸一．ニホンザルはヒトの鞭虫感染に関与しているのか？ ニホンザル由来およびヒト由来鞭虫の遺伝子解析．***Clin Parasitol.*** (2024) 35, 32-35.

8) 山﨑浩，森嶋康之，杉山広．わが国で発見された幼裂頭条虫症を引き起こす新種 *Spirometra asiana* について．***Clin Parasitol.*** (2024) 35, 36-40.

9) 成田雅，東大貴，小椋奈緒，張慶哲，荒木孝太郎，樋口大介，森嶋康之．外国人にみられた無鉤条虫症の 1 例．***Clin Parasitol.*** (2024) 35, 44-46.

10) 佐野宙輝，小林泰一郎，森嶋康之，松岡諒，相澤陽太，西川ゆかり，鄭瑞雄，福島一彰，田中勝，矢嶋敬史郎，関谷綾子，今村顕史．条虫症の臨床的検討．***Clin Parasitol.*** (2024) 35, 47-49.

3. 書籍（和文）

1) 栁本恵太，森康則，田栗利紹，長岡宏美，杉山寛治，縣邦雄，市村祐二，藤井明，山本哲司，小坂浩司，前川純子，泉山信司．浴槽水のモノクロラミン消毒．***IASR*** (2024) 45: 120, 2024.

2) 枝川亜希子，小池真生子，井上浩章，縣邦雄，杉山順一，安齋博文，前川純子，泉山信司．レジオネラ外部精度管理の現状．***IASR*** (2024) 45: 120-122.

3) 金谷潤一，山口友美，武藤千恵子，淀谷雄亮，飯髙順子，佐々木麻里，田栗利紹，蔡国喜，川野みどり，前川純子，泉山信司，倉文明．環境水における遺伝子検査の活用について．***IASR*** (2024) 45: 122-123.

4) 泉山信司．公衆浴場のレジオネラ対策を目的とした衛生管理．**生活と環境**．(2024) 69(5), 26-31.

II. 学会発表

1． 国際学会

1) Shimokawa C. and Hisaeda H. Anisakis-specific IgE production is associated with gastric bacteria, ICID 2024, The 20th International Congress of Infectious Diseases 2024, Cape town, South Africa. Dec 3-6, 2024.

2) Shimokawa C, and Hisaeda H. Anisakis-specific IgE production is associated with gastric bacteria, IUMS 2024, The 18th Congress of International Union of Microbiological Societies 2024, Florence, Italy. Oct 23-25, 2024.

3) Matsuzaki M., Kawahara F., Fukumoto J., Nagamune K. “Genetic diversity of Japanese *Toxoplasma* population based on genome-wide SNP analysis” The third Workshop on Environmental Toxoplasmosis, Berlin, Germany, May 2024.

4) Kawahara F., Yamamoto Y., Kaneshige M. Matsuzaki M., Maruyama H., Nagamune K. “Isolation and analysis of *Toxoplasma gondii* from a Japanese patient with congenital toxoplasmosis” The 17th International Congress on Toxoplasmosis, Berlin, Germany, May 2024.

5) Fukumoto J., Sakura T., Matsuzaki M., Nagamune K.

"Rhoptry kinase protein 39 (ROP39) is a novel factor that recruits host mitochondria to the parasitophorous vacuole of *Toxoplasma gondii*" 2024 PSA-ISOP-ISEP Joint Meeting, Seattle, WA, July 2024.

6) Kawano-Sugaya T., Izumiyama S., Kobayashi S., Shibata K., Nozaki N., Nakada-Tsukui K. Chromosome-level genome assembly of Entamoeba dispar NA442. International Meeting on Amebiasis, Nagasaki, Japan, Dec 2024.

7) Kawashima A., Yanagawa Y., Shimogawara R., Yagita K., Gatanaga H., Watanabe K. New strategy for the optimization of Taqman qPCR for *Entamoeba histolytica* by Droplet digital PCR. ASTMH Annual Meeting, US. Nov 2024.

8) Shimoyama M., Nozaki T., Nakada-Tsukui K. The Role of EhGEFM and EhRacM in Regulating Macropinocytosis in *Entamoeba histolytica*. International Meeting on Amebiasis meeting. Nagasaki, Japan, 2024.

9) Nakada-Tsukui K. Development of new research techniques to analyze the functions of *Entamoeba histolytica*. The 21st Taiwan- Japan Symposium, Tokyo, Japan, 2024.

10) Ohno H., Jeelani G., Saito-Nakano Y., Edhie AS., Sari DK., Sumii Y., Imamura R., Kojima H., Shibata N., Nozaki. Discovery of new lead compounds against amoebiasis by high throughput screening of Drug Discovery Initiative compound library. 21st International Congress for Tropical Medicine and Malaria (CTMM 2024). Sarawak, Malaysia. Sep 2024.

11) Saito-Nakano Y., Izumiyama S., Kawano-Sugaya T., Sardar SK., Haldar T., Kobayashi S., Ganguly S., Nozaki. Improved mutator technology and rapid identification of ursolic acid resistant loci in Entamoeba histolytica. International Meeting on Amebiasis. Nagasaki, Japan. Dec 2024.

12) Sardar SK., Ghosal A., Saito-Nakano Y., Suzuki J., Ganguly S., Kobayashi S. Phylogenetic analysis of amoeboid flagellate isolated from the stool of a patient with fascioliasis. International Meeting on Amebiasis. Nagasaki, Japan. Dec 2024.

13) Sardar SK., Saito-Nakano Y., Kobayashi K, Nozaki T., Ganguly S. Emergence of *E. moshkovskii* as a Diarrheal Pathogen in India: Investigating Its Pathogenic Potential. International Meeting on Amebiasis. Nagasaki, Japan. Dec 2024.

14) Makiuchi T., Saito-Nakano Y., Nozaki T., Watanabe K. Evidence of γ-secretase complex involved in the regulation of intramembrane proteolysis in Entamoeba histolytica. International Meeting on Amebiasis. Nagasaki, Japan. Dec 2024.

15) Sekizawa S., Araki T., Umeki Y., Tateishi Y., Hasegawa H., Saito-Nakano Y., Hisaeda H., Annoura T. ELUCIDATION OF STAGE-SPECIFIC EPIGENETIC REGULATION MECHANISMS IN MALARIA PARASITE USING A HISTONE MODIFICATION ENZYME INHIBITOR LIBRARY」 JITMM2024, Bangkok, Thailand. Dec 2024.

16) Annoura T., Araki T., Kawai S, Umeki Y., Sekizawa S., Saito-Nakano Y., Okamoto M., Yasutomi Y., Malaivijitnond S., Hisaeda H. PLASMODIUM CYNOMOLGI: AN EXCELLENT MODEL FOR LIVE IMAGING AND VALUABLE CLUE TO UNDERSTANDING RELAPSE AND ASYMPTOMATIC MECHANISMS. JITMM2024, Bangkok, Thailand. Dec 2024.

17) Annoura T. *Plasmodium cynomolgi*: An excellent model for imaging and valuable clue to understanding

relapse and asymptomatic mechanisms in malaria-endemic areas. BioMalPar XX: biology and pathology of the malaria parasite, Heidelberg, Germany. May 2024.

2. 国内学会、シンポジウム、ワークショップ、市民公開講座など

1) 下川周子. アニサキス症～現状と今後の展望～.衛生微生物技術協議会第 44 回研究会. 2024 年 7 月. 東京都 江戸川区.

2) 下川周子. アニサキス特異的 IgE は胃内細菌によって誘導される. 第 44 回西日本支部会. 2024 年 9 月. 兵庫県 神戸市.

3) Chikako Shimokawa. Immunomodulatory mechanisms by parasites. 第 53 回日本免疫学会奨励賞受賞講演. 2024 年 12 月 長崎県 長崎市.

4) 永宗喜三郎. トキソプラズマ症:総論. 第 42 回日本獣医師会獣医学述学会年次大会 2025 年 1 月 宮城県 仙台市.

5) 中嶋直樹, 陳内理生, 泉山信司, 黒木俊郎. レジオネラ症集団発生事例におけるフーリエ変換赤外分光法による分子疫学的手法の評価. 日本防菌防黴学会 第 51 回年次大会, 2024 年 9 月 東京都.

6) 伊東哲史, 菅谷哲郎, 中野由美子, 小林正規, 泉山信司, Herbert J Santos, 柴田久美子, Peng RuoFan, Huda Amilina, Sanjib K Sardar, 野崎智義, 津久井久美子. 新規赤痢アメーバ原虫操作技術の確立(総論編), 第30回分子寄生虫学ワークショップ・第20回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会, 2024 年 8 月, 千葉県 長生郡.

7) 小森正人, 金井博哉, 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 33 回年次研究講演会, 2024 年 6 月 京都府 京都市.

8) 沢田牧子, 黒木俊郎, 泉山信司, 小坂浩司. アンケートによる保健所等の公衆浴場等でのレジオネラ症防止対策の監視指導の実態調査. 令和 6 年度全国会議(水道研究発表会)講演集, 920-921, 2024.

9) 泉山信司, 小坂浩司, 黒木俊郎. 入浴施設の衛生管理の手引・指針の検討. 環境技術学会、2024 年 9 月 大阪府 大阪市.

10) 森康則, 永井佑樹, 大市真梨乃, 佐藤大輝, 小林章人, 吉村英基, 北浦伸浩, 枝川亜希子, 藤井明, 泉山信司. 温泉浴槽水中の *Mycobacterium phlei* に対するモノクロラミンと遊離塩素による消毒効果, 日本温泉科学会第 77 回大会, 2024 年 9 月, 静岡県.

11) 川島亮, 柳川泰昭, 潟永博之, 下河原理江子, 八木田健司, 渡辺恒二. Droplet digital PCR を用いた赤痢アメーバの定量 PCR 検出系の最適化のための新規戦略, 第 93 回 日本寄生虫学会大会, 2025 年 3 月 大阪.

12) 伊東哲史, Huda Amilina, 柴田久美子, 野崎智義, 津久井久美子. CRISPR-Cas9 を用いた赤痢アメーバのゲノム編集の挑戦 第,94 回日本寄生虫学会大会 2025 年 3 月 大阪府 大阪市.

13) 津久井久美子, Sarder Sanjib Kumar, 菅谷哲郎, 柴田久美子, 川島亮, 小林正規, 中野由美子, 渡辺恒二, 野崎智義. *Entamoeba dispar* の貪食特異性の解析, 第 94 回日本寄生虫学会大会 2025 年 3 月 大阪府 大阪市.

14) Misato Shimoyama, Tomoyoshi Nozaki, Kumiko Nakada-Tsukui. Unraveling Unique Rho-Mediated Signaling Pathways Regulating Endocytosis and Motility in *Entamoeba histolytica.* 第 47 回日本分子生物学会年会 ミニシンポジウム:貪食によって築かれる細胞機能の多様性 2024 年 11 月 福岡県 福岡市.

15) 津久井久美子 腸管寄生性原虫赤痢アメーバによるファゴサイトーシスおよびトロゴサイトーシス制御と糖鎖の関与 第 21 回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム 招待講演，2024 年 11 月 福岡県 福岡市.

16) 水上颯太，渡辺菜月，津久井久美子，野崎智義. 赤痢アメーバ原虫 class III PI3 キナーゼの解析 第 16 回オートファジー研究会・第一回国際先導研究リトリート 2024 年 10 月 静岡県 掛川市.

17) 伊東哲史，菅谷哲郎，中野由美子，小林正規，泉山信司，Herbert J Santos，柴田久美子，Peng RuoFan, Huda Amilina, Sanjib K Sardar，野崎智義，津久井久美子. 新規赤痢アメーバ原虫操作技術の確立（総論編） 第30回分子寄生虫学ワークショップ／第29回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会 2024 年 8 月 千葉県 長生郡.

18) 下山 真怜，津久井 久美子，野崎 智義. 腸管寄生原虫赤痢アメーバにおけるマクロピノソーム成熟過程のライブイメージング 第 76 回日本細胞生物学会大会，シンポジウム：非モデル生物とイメージング 2024 年 7 月 茨城県 つくば市.

19) Satoshi Ito, Tetsuro Kawano-Sugaya, Yumiko Saito-Nakano, Seiki Kobayahshi, Shinji Izumiyama, Santos Herbert, Kumiko Shibata, Peng RuoFan, Amilina Huda, Kumiko Nakada-Tsukui “Development of genome editing technology for *Entamoeba histolytica* and utilization of *Entamoeba*” 第二回 UTOPIA シンポジウム、2024 年 6 月 東京都 府中市.

20) 荒井俊夫，西川浩司，杵淵貴洋，森嶋康之，杉山広. 緊急上部消化管内視鏡検査例における胃アニサキス症の特徴. 第 35 回日本臨床寄生虫学会. 2024 年 6 月. 東京都.

21) 杉山広，城山光子，森嶋康之，王斗艶，浪平隆男. パルスパワーによるアニサキス虫体の致死効果：寒天穿入試験と動物感染実験による検証. 第 35 回日本臨床寄生虫学会. 2024 年 6 月.

22) 城山光子，杉山広，森嶋康之，常盤俊大，加藤卓也，濱野真二郎，羽山伸一. ニホンザルはヒトの鞭虫感染に関与しているのか？ ニホンザル由来およびヒト由来鞭虫の遺伝子解析. 第 35 回日本臨床寄生虫学会. 2024 年 6 月.

23) 山崎浩，森嶋康之，杉山広. わが国で発見された孤虫症を引き起こす新種、*Spirometra asiana* について. 第 35 回日本臨床寄生虫学会. 2024 年 6 月.

24) 成田雅，東大貴，小椋奈緒，張慶哲，樋口大介，森嶋康之. 外国人にみられた無鉤条虫症の一例. 第 35 回日本臨床寄生虫学会. 2024 年 6 月.

25) 佐野宙輝，小林泰一郎，森嶋康之，松岡諒，相澤陽太，西川ゆかり，鄭瑞雄，福島一彰，田中勝，矢嶋敬史郎，関谷綾子，今村顕史. 条虫症の臨床的検討. 第 35 回日本臨床寄生虫学会. 2024 年 6 月.

26) 中野由美子，泉山信司，小林正規，梅木優子，津久井久美子，柳川泰昭，川島亮，牧内貴志，渡辺恒二. 赤痢アメーバのクローンを利用した肝膿瘍形成を規定する遺伝子の探索. 第 30 回分子寄生虫学ワークショップ／第 29 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会. 2024 年 8 月 千葉県 長生郡.

27) 彦坂 健児，Xioxia X Lin，新倉保，横田睦美，中野由美子，甲賀かをり，生水真紀夫，坂本寛和. 膣トリコモナスの偽シスト形成による薬剤抵抗性の獲得. 第 30 回分子寄生虫学ワークショップ／第 29 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会. 2024 年 8 月 千葉県 長生郡.

28) 牧内貴志，中野由美子，野崎智義. 赤痢アメーバにおけるγ−セクレターゼ複合体の同定. 第 47 回日本分子生物学会年会. 2024 年 11 月 福岡県.

29) 荒木球沙, 小山哲秀, 吉村比呂, 荒井絢子, 川合覚, 関澤秀斗, 梅木優子, 中野由美子, 今井孝, 岡本宗裕, サトウ恵, Wipaporn Thabthimthong, Taratorn Kemthong, 久枝一, Suchinda Malaivijitnond, 案浦健. Droplet Digital PCR を用いたサルマラリア流行地におけるハマダラカの疫学調査. 第 94 回日本寄生虫学会大会, 2025 年 3 月 大阪大学 吹田市.

30) 荒木球沙, 角田宗一郎, 川合覚, 小林宏尚, 関澤秀斗, 中野由美子, 久枝一, 案浦健. マラリア原虫のユニークな増殖機構とオルガネラ制御メカニズムの解明. 第 47 回日本分子生物学会, 2024 年 12 月 福岡県 福岡市.

31) 荒木球沙, 角田宗一郎, 川合覚, 小林宏尚, 梅木優子, 立石祐樹, 関澤秀斗, 中野由美子, 岡本宗裕, 保富康宏, 久枝一, 案浦健. マラリア原虫における増殖メカニズムの解明. 第 57 回日本原生生物学会大会, 2024 年 11 月 山口県 山口市.

32) 関澤秀斗, 荒木球沙, 梅木優子, 立石祐樹, 長谷川早悠里, 中野由美子, 久枝一, 案浦健. ヒストン修飾酵素阻害剤ライブラリー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. 第 47 回日本分子生物学会, 2024 年 11 月 福岡県 福岡市.

33) 立石祐樹, 荒木球沙, 川合覚, 梅木優子, 今井孝, 中野由美子, 久枝一, 案浦健. マラリア原虫におけるステージ特異的なヒストンバリアント H3.3 制御の分子基盤の解明. 第 83 回日本寄生虫学会東日本支部大会・第 75 回日本衛生動物学会東日本支部大会合同大会, 2024 年 10 月 東京都 文京区.

34) 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. マラリア原虫における *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. 日本共生生物学会 第 8 回大会, 2024 年 10 月 筑波大学 茨城県 つくば市.

35) 荒木球沙, 小山哲秀, 吉村比呂, 荒井絢子, 川合覚, 関澤秀斗, 梅木優子, 中野由美子, 今井孝, 岡本宗裕, サトウ恵, Wipaporn Thabthimthong, Taratorn Kemthong, 久枝一, Suchinda Malaivijitnond, 案浦健. droplet digital PCR を用いた高度サルマラリア流行地域における Anopheles からのマラリア DNA 検出. 第 83 回日本寄生虫学会東日本支部大会・第 75 回日本衛生動物学会東日本支部大会 合同大会, 2024 年 10 月 東京大学 東京都 文京区.

36) 荒木球沙, 小山哲秀, 吉村比呂, 荒井絢子, 川合覚, 関澤秀斗, 梅木優子, 中野由美子, 今井孝, 岡本宗裕, サトウ恵, Wipaporn Thabthimthong, Taratorn Kemthong, 久枝一, Suchinda Malaivijitnond, 案浦健. Droplet digital PCR を用いた高度サルマラリア流行地における Anopheles の疫学調査. 奄美医科学研究シンポジウム, 2024 年 10 月 鹿児島県 名瀬市.

37) 関澤秀斗, 荒木球沙, 梅木優子, 立石祐樹, 長谷川早悠里, 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発育期特異的な抗マラリア原虫効果とその分子基盤の解明. 奄美医科学研究シンポジウム 2024, 2024 年 10 月 長崎県 名瀬市.

38) 案浦健, 荒木球沙, 川合覚, 関澤秀斗, 中村晶, 小山哲秀, 吉村比呂, 立石祐樹, 梅木優子, 中野由美子, 岡本宗裕, Suchinda Malaivijitnond, 久枝一. 人獣共通感染症としての“サルマラリアから学ぶ”原虫の潜伏・休眠・増殖の分子基盤. 第３０回分子寄生虫学ワークショップ／第２０回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会, 2024 年 8 月 千葉県 長生郡.

39) 立石祐樹, 荒木球沙, 川合覚, 梅木優子, 今井孝,

中野由美子, 久枝一, 案浦健. マラリア原虫の有性生殖期に特異的なヒストンH3バリアント制御機構の解明. 第３０回分子寄生虫学ワークショップ／第２０回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会, 2024 年 8 月 千葉県 長生郡.

40) 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. サルマラリア原虫を用いた *ex vivo* ライブイメージングシステムにおける肝内型原虫の解析」第 30 回分子寄生虫学ワークショップ／第 20 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会, 2024 年 8 月 千葉県 長生郡.

41) 関澤秀斗, 荒木球沙, 梅木優子, 立石祐樹, 長谷川早悠里, 中野由美子, 久枝一, 案浦健. ヒストン修飾酵素阻害剤を用いた抗マラリア原虫効果とその制御機構の解明. 第 30 回分子寄生虫学ワークショップ／第 20 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会, 2024 年 8 月 千葉県 長生郡.

42) 中村晶, 小山哲秀, 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吸血源動物の調査. 第 30 回分子寄生虫学ワークショップ／第 20 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会, 2024 年 8 月 千葉県 長生郡.

43) 中野由美子, 小林正規, 川島亮, 梅木優子, 柴田久美子, 野崎智義, 渡辺恒二, 津久井久美子. *Entamoeba dispar* 国内分離株のマウス大腸炎モデルにおける病原性評価. 第 94 回日本寄生虫学会大会. 2025 年 3 月 大阪府 吹田市.

44) 今井孝, 鈴木遥, 中嶋舞, Ngo-Thanh Ha, 下葵, 伊藤薫平, 佐世美帆, 武田美聡, 下川周子, 宮崎真也, 宮崎幸子, 加賀谷渉, 林恭子, 荒木球沙, 案浦健, 中野由美子, 糸川健太郎, 駒形修, 中村彰宏, 堀内大, 村上孝, 久枝一. マラリア原虫寄生赤芽球の謎. 第 30 回 分子寄生虫学ワークショップ 第 20 回 分子寄生虫・マラリア研究フォーラム 合同大会. 2024 年 8 月 千葉県 長生郡.

45) 今井孝, 鈴木遥, 中嶋舞, Ngo-Thanh Ha, 下葵, 伊藤薫平, 佐世美帆, 武田美聡, 下川周子, 宮崎真也, 宮崎幸子, 加賀谷渉, 林恭子, 荒木球沙, 案浦健, 中野由美子, 糸川健太郎, 駒形修, 中村彰宏, 堀内大, 村上孝, 久枝一. マラリア原虫寄生赤芽球の謎. 第 79 回 日本寄生虫学会 西日本支部大会. 2024 年 9 月 兵庫県 神戸市.

46) Takashi Imai, Kumpei Ito, Chikako Shimokawa, Hajime Hisaeda. Evaluation of Cross-Strain and Cross-Species Malaria Vaccine Efficacy by Using Blood stage *Plasmodium yoelii* 17XNL. 第 17 回寄生虫感染免疫研究会. 2025 年 2 月 長崎県 島原市.

47) 今井孝, 鈴木遥, 中嶋舞, Ngo-Thanh Ha, 下葵, 伊藤薫平, 佐世美帆, 武田美聡, 下川周子, 宮崎真也, 宮崎幸子, 加賀谷渉, 林恭子, 荒木球沙, 案浦健, 中野由美子, 糸川健太郎, 駒形修, 中村彰宏, 堀内大, 村上孝, 久枝一. マラリア原虫寄生赤芽球の謎. 第 94 回 日本寄生虫学会大会, 2025 年 3 月 大阪府 吹田市.

7. 感染病理部

部長 鈴木 忠樹

概 要

1. 人事等

感染病理部の職員数は 17 名で、内訳は部長 1 名、室長 3 名、主任研究官 7 名、研究員 1 名、任期付主任研究官 1 名、任期付研究員 3 名、再任用職員 1 名となった。戸山庁舎に 13 名の職員と村山庁舎に 4 名の職員が在籍している。ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ・呼吸器系ｳｲﾙｽ研究ｾﾝﾀｰ第三室 室長の浅沼秀樹は引き続き感染病理部に併任している。非常勤職員の佐高明子、山本郁代が戸山庁舎で感染病理部の研究業務等に従事した。戸山庁舎の電子顕微鏡室では非常勤職員の片岡紀代と小林宏尚が、村山庁舎の電子顕微鏡室では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(10 月まで)と日置忍(6 月まで)が年度途中まで部内全体の業務補助を行い、小田恵(6 月より)と佐田礼子(11 月より)が年度途中より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. 重症熱性血小板減少症候群に関する研究
5. 進行性多巣性白質脳症に関する研究
6. 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
7. 特定一種病原体によるウイルス性出血熱動物モデルの病理学的解析

Ⅱ. 感染症病態解明に関する感染病理学研究

1. 新型コロナウイルスを含む重症肺炎の原因となるコロナウイルスに関する研究
2. オルソポックスウイルスに関する研究
3. ピコルナウイルスに関する研究
4. SFTS ウイルスに関する研究
5. 抗ウイルス宿主因子に関する研究
6. アルボウイルスに関する研究
7. 抗酸菌感染に関する研究

Ⅲ. 感染症予防・治療に関する感染病理学研究

1. ムンプスワクチンの安全性に関する研究
2. 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
3. 新型コロナワクチンの有効性評価に関する研究
4. 下痢症ウイルスの感染予防に関する研究
5. 百日咳ワクチンの改良に関する研究
6. Mpox ウイルスに対する中和抗体価測定法の検討
7. 粘膜抗体測定に関する研究
8. 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
9. デングウイルスワクチン開発に関する研究

Ⅳ. 厚生労働省共同利用機器の運用

1. 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。2024 年度人体由来検体数は 240 症例であった。その内 117 症例について病理組織学的検索を行った、その結果JCウイルス8例、他Mポックスウイルス、SFTSV 、らい菌、スピロヘータ、ツツガムシ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 HTLV-1、デングウイルス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 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)

(2) 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(健診調査)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。

健診検査調査では、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])

(3) 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、片野晴隆; 高橋 健一郎[感染症危機管理研究センター]; 宮本翔、菅野隆行、飯田俊、峰宗太郎、鈴木忠樹)

(4) 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. 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 RNA-seq 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)

5. 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 6 年は 15 例の検索依頼があり 6 例で PML とされた。背景では血液系悪性疾患 3 例、HIV 関連 2 例で、明らかな基礎疾患を有しないものも 1 例あった。当部でこれまでに経験した 91 例について解析、検討し、病期と JCV 感染状況に応じた病理組織学的特徴を明らかにした。(高橋健太、鈴木忠樹、佐藤由子、片野晴隆)

6. 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)

7. 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)

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)腎不全が MERS-CoV 感染に及ぼす影響に関する検討

我々が開発した、MERS-CoV のレセプターであるヒトDPP4 を発現するトランスジェニックマウス（hDPP4 Tg マウス）は、MERS-CoV による肺炎の動物モデルとして広く用いられているが、これまで重症肺炎の再現には至っていない。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て、hDPP4 Tg マウスに腎不全を誘導し、MERS-CoV 感染に対する感受性の変化を評価した。昨年度に確立した薬剤投与による腎不全マウスモデルを用いて、MERS-CoV 感染後の病態を非腎不全マウスと比較した。その結果、腎不全を有するマウスでは著明な体重減少が認められ、実験期間終了時点においても体重の回復はみられなかった。また、この体重減少には性差がみられ、とくにオスで顕著であった。さらに、腎不全モデル群では感染後 3 日目および 7 日目に人道的エンドポイントに達する個体が確認され、腎不全が MERS-CoV 感染の重症化リスク因子となり得る可能性が示唆された。今後は、ウイルス量の測定や組織病理学的解析を進めることで、腎不全のどのような病態が MERS-CoV の重症化を引き起こしているのかを明らかにするとともに、体重減少における雌雄差の原因についても解析を進め、重症化に関与するバイオマーカーの同定につなげていく予定である。

(岩田 奈織子、志和(須藤) 希、坂井 祐介、岡村 匡史[NCGM]、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

・ハムスターモデルによる検討

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.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、再感染は、上気道および下気道の両方で、血清中和抗体価の上昇に伴い概ね抑制された。しかし、鼻腔洗浄液中の中和活性はほとんど検出されず、異種株での再感染群では、上気道においてウイルス RNA および感染性ウイルスが依然として検出された。これらの結果は、液性免疫が上気道において発揮する防御効果が限定的であることを示唆している。また、初感染時の主要な標的細胞である、呼吸部の線毛上皮細胞および嗅部の支持細胞は、感染および脱落にもかかわらず再生し、再感染時のウイルス侵入に寄与していた。次年度は免疫応答についてさらに検討する予定である。(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])

・マウスモデルによる検討

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の切断を介するTMPRSS2依存的感染は、従来株およびオミクロンBA.1においてもマウス気道での感染・病原性に必須であることが報告されている。本研究では、C57BL/6マウスおよびTMPRSS2欠損マウスを用いて、オミクロン変異株の気道での複製性を比較した。BA.2は肺胞での抗原陽性細胞を示したが、BA.5およびXBB.1.5は鼻腔・気管支での複製性が高かった。TMPRSS2欠損マウスではBA.5およびXBB.1.5の上気道複製が比較的保たれており、これらの株のTMPRSS2 依存性の低下が示唆された。本知見は、SARS-CoV-2 の伝播性や感染性の進化を理解する上で動物モデルによる継続的評価の重要性を示す。（岩田 奈織子、 志和(須藤) 希、鈴木忠樹、永田典代、竹田誠[東京大学]）

(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。昨年度の検討において、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。本年度は、感染間隔および液性免疫の寄与を評価するため、MERS-CoV 感染マウスに対し、4 週または 8 週後に SARS-CoV-2 を再感染させた。また、MERS-CoV 感染マウスの血清を非感染マウスに受動移入し、同様に SARS-CoV-2 を感染させた。感染後の体重変化から、MERS-CoV 感染により SARS-CoV-2 に対する部分的な交差防御が誘導され、特に 4 週間隔群で顕著であった。一方、肺内ウイルス量には明確な低下は認められず、中和抗体の移入のみでは防御効果が限定的であることが示された。これらの結果は、MERS-CoV 感染が T 細胞を介する持続的な免疫応答を誘導し、異種ベータコロナウイルスに対する交差防御を提供し得ることを示唆する。また、ベータコロナウイルスに共通する抗原部位に着目したワクチン設計の可能性を示し、パンコロナウイルスワクチン開発の意義を支持する結果となった。(岩田 奈織子、坂井 祐介、志和(須藤) 希、岡村 匡史 [NCGM]、鈴木 忠樹、永田 典代)

(4) 動物モデルを用いた COVID-19 の病態解析

ハムスターやマウスなどの動物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 感染ハムスターモデルにおいて、抗ウイルス薬・副腎皮質ステロイド併用群では、抗ウイルス薬単剤群と比較して肺炎がより軽度であり、COVID-19 では抗ウイルス薬・副腎皮質ステロイドの併用療法が有効である可能性が示唆された。また、SARS-CoV-2 BA.4.6、XBB、BQ.1.1 の各亜系統は、他のオミクロン亜系統と同等の病原性を有することを示した。マウスモデルについては、二光子励起顕微鏡による *in vivo* イメージングに応用可能な、マウス馴化 SARS-CoV-2 を開発した。(飯田俊、平田雄一郎、佐藤由子、大園誠也; 佐々木道仁、澤洋文[北海道大学]; 佐々木道仁、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

昨年度に引き続き、OVA 気道刺激アレルギーモデルを用いて気道アレルギーと COVID-19 重症化の関係について、*in vivo* 実験系で検証した。気道アレルギーマウスでは、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。そこで、細気管支を感染の主座とするオミクロン BA.5 株を用いて感染実験を行い、感染動態・免疫病理を検証した。その結果、対照群では細気管支を中心に感染したが、気道アレルギーマウスでは、肺胞とその周囲の細気管支に感染が認められ、肺胞側に感染伝播しやすいことが示された。 また肺における組織傷害が強い一方、炎症反応の抑制や組織修復機能を持つ M2 マクロファージがウイルス感染局所に動員されており、Th2 優位の免疫応答が示された。同時に感染局所におけるウイルスゲノムの排除の遅延が示唆され、感染後の長期的な影響が懸念された。本マウスモデルは、気道アレルギー患者における COVID-19 免疫病理学の理解を深め、さらに重症 COVID-19 の診断に必要なバイオマーカーや治療戦略の一助になると期待される。(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、川瀬彩子、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

F344-Il2rg/Rag2em1Iexas SCID ラットとマウス継代株を用いて、持続的 SARS-CoV-2 感染モデルを確立した。免疫正常ラットが一過性細気管支炎を示したのに対し、SCID ラットでは軽度の肺胞性炎症とウイルス抗原の長期残存が見られた。鼻腔・口腔スワブから長期間にわたりウイルスゲノムが検出され、呼吸器内でのウイルス変異蓄積も確認された。変異は主に非構造タンパク領域に認められ、一部は免疫回避と関連が示唆されている。本モデルは、免疫不全宿主における持続感染機構と治療法開発に貢献する。(宮崎かや、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、川瀬彩子、永田典代、鈴木忠樹 、真下知士 [東京大学医科学研究所])

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

マーモセットモデルを用いた細胞培養弱毒生痘そうワクチン開発のための新たな評価法を開発するために、まず、ワクシニアウイルスと同じオルソポックスウイルスに属するmonkeypox virus に感受性を示すマーモセットの臓器・細胞や病変を整理し評価対象とする組織を決定した。さらに、これを参考としてワクシニアウイルス感染後のマーモセットの病理解析をすすめた。その結果、マーモセットにおけるワクシニアウイルスの皮膚増殖性は Lister 株>LC16m0株＞LC16m8 株の順であることが、病理組織学的に示唆された。 (岩田奈織子、坂井佑介、志和(須藤)希、永田典代、川瀬彩子、; 下島昌幸[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)に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ている。今年度は、マーモセットモデルにおける接種経路による病理像の違いを検索した。その結果、経鼻感染マーモセットモデルでは気道でのウイルス増殖後に血行性/リンパ行性にウイルス感染が全身に広がっており、粘膜下接種よりエンドポイントまでに時間を要した。しかしながら、エンドポイントの病理像は気道以外ほぼ同等であることが明らかとなった。 (永田典代、坂井 祐介、岩田奈織子、志和(須藤)希、川瀬彩子、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。 (平田雄一郎、峰宗太郎、大園誠也、片岡紀代; 中山絵里、海老原秀喜[ウイルス第一部])

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

EV-D68 に感染したサルの中枢神経系組織におけるウイルスの感染局在と IFN-γ や IL-6 といった炎症性サイトカインの発現が相関することを組織学的に明らかにした。これらの因子はウイルス感染におけるバイオマーカーの候補として挙げられた。エンテロウイルス感染症の鑑別診断に必要な抗体を見直し、整備した。In house で作製した抗 EV-D68 抗体は感染動物組織標本においてウイルス抗原検出に有用であった。 (永田典代、志和(須藤)希、岩田奈織子; 有田峰太郎、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、大園誠也、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. 抗ウイルス宿主因子に関する研究

抗ウイルス宿主因子 MARCH8 の種間保存性・責任領域・細胞間伝播阻止における機能解析

MARCH8は宿主E3ユビキチンリガーゼで、HIV-1 Env や VSV-G をはじめとする多様なウイルスエンベロープ糖タンパク質を細胞表面から除去し、粒子への取り込みを阻害することで感染性を低下させる。本研究では、哺乳類種間における活性維持、構造領域の寄与、HIV-1 細胞間感染への影響を包括的に解析した。サル、マウス、ウシ由来MARCH8も抗ウイルス能を保持しており、RING-CH ドメインが不可欠である一方、チロシンモチーフの寄与は HIV-1 Env に限定的であった。さらに、MARCH8 と活性を欠く MARCH3 とのキメラ解析から、N 末端および C 末端の細胞質領域と膜貫通領域が感染抑制に必須であることを示した。細胞間伝播では内在性レベルでは十分な抑制効果を示さず、その原因として Env ダウンレギュレーションの不完全性が示唆された。本成果は MARCH8 の分子機構理解と新規抗ウイルス戦略構築に資する知見を提供する。(多田卓也[New York University]、張延昭[客員研究員、China Medical University]、孔徳川[研究生]、田中道子、Weitong Yao[Shenzhen Bay Laboratory]、亀岡正典[神戸大]、上野貴将[熊大]、藤田英明[長崎国際大]、徳永研三)

6. アルボウイルスに関する研究

(1)デングウイルスと老化細胞に関する研究

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])

(2) デングウイルス感染マウスモデルの病理学的研究

治療薬・ワクチン開発研究センターおよび獣医科学部と共同し、C57BL / 6J マウス由来の感受性の高い 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)マウスモデルを用いて、デングウイルス 1 型および 2 型感染の組織標本を用いて病理学的な解析を検討した。様々な感染後日数におけるマウス主要臓器に対する病理学的評価の結果は、ワクチンおよび治療薬開発の評価系マウスモデルとしての確立に繋がると考えられる。(坂井祐介、大園誠也、佐藤由子; 日紫喜隆行[治療薬・ワクチン開発研究センター]; ミラグロス、宇田晶彦、前田健 [獣医科学部])

(3) ジェームスタウンキャニオンウイルス感染マウスの病理学的解析

一過性のウイルス血症とその後の脳でのウイルス増殖がみられるジェームスタウンキャニオンウイルス(JtCV)感染マウスの病理学的解析を検討した。免疫組織化学および *in situ* hybridization 法により、感染マウス標本上での JtCV の抗原および核酸の検出結果が得られ、今後は JtCV 陽性細胞の同定を試みる。(坂井祐介、大園誠也、佐藤由子、永田典代; Alice Lau[山口大]; 伊藤睦代、海老原秀喜 [ウイルス第一部])

(4) オズウイルス感染症例における病理組織学的評価法

オズウイルス感染症例における病態病理解析を実施し心筋における同ウイルスの局在を明らかにした。また、空間トランスクリプトーム解析を実施し、各心筋細胞での遺伝子発現動態とウイルス感染の関連について検討した。(平田雄一郎、大園誠也、佐藤由子、片野晴隆、鈴木忠樹; 海老原秀喜 [ウイルス第一部])

7. 抗酸菌感染に関する研究

結核、非結核性抗酸菌症は結核菌および、Mycobacterium avium complex (MAC)などの抗酸菌による感染症であり、肺に乾酪壊死を伴う肉芽腫病変を形成するが、抗酸菌による肉芽腫形成のメカニズムに関しては多くの点が不明である。今回、肺結核、非結核性抗酸菌症の組織標本を Nanostring CosMx でシングルセル空間解析を行ない、肉芽腫周辺の浸潤細胞を詳細に検討した。肉芽腫周辺に浸潤するリンパ球、マクロファージ、好中球など、個々の細胞の細胞種を特定し、マクロファージでは、その遺伝子発現から、すくなくとも 4 種類の細胞種が存在した。中でも、SPP1 陽性マクロファージが MAC 陽性肉芽腫周囲に浸潤していた。いわゆる Langhans giant cell は SPP1 陽性マクロファージに属し、その周囲にも giant cell の形態をとらない多くの SPP1 陽性マクロファージが存在していた。抗酸菌感染組織から RNA を抽出し検討した RNAseq でも抗酸菌感染組織で SPP1 の発現が高いことが示された。以上より SPP1 陽性マクロファージが抗酸菌症における肉芽腫形成に関与することが示唆された。（片野晴隆、蛇澤晶［総合病院国保旭中央病院］、佐藤由子、星野仁彦［ハンセン病研究センター］）

Ⅲ. 感染症予防・治療に関する感染病理学研究

1. 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神経毒力を評価するための分子マーカーとして Iba-1 の有用性を検討し、同時にデジタル技術の導入によって主観的評価法から客観的な病理学的評価法を実現した。新規ワクチン開発の加速化が期待される。一方、ムンプスウイルス感染マーモセットモデルを用いて、無菌性髄膜炎発症時の脳境界マクロファージやその周囲のミクログリアの変化に着眼し、発症期および回復期の免疫担当細胞の変化を明らかにした。無菌性髄膜炎の治療および予防法開発のための基盤的研究に位置付けられる。(永田典代、岩田奈織子、川瀬彩子、鈴木忠樹; 木所稔[品質保証・管理部])

2. 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、川瀬彩子、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[インフルエンザ・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])

3. 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、オミクロン BA.5 系統に対する中和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 流行期における症候性及び無症候性の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。観察期間中に新たに発生した感染者における症状の有無を評価すると、ハイブリッド免疫を保有しない感染者では、47%が症状を伴う COVID-19 として診断された。一方、ハイブリッド免疫を保有する感染者(すなわち再感染者)のうち症状を伴う COVID-19 と診断されたのは 6%に限定された。このことから、ハイブリッド免疫保有者は感染しても多くの者が無症候性となると考えられた。ベースラインとなる 2022 年 12 月の初回調査時の血清抗体価を用いて、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症候性感染および無症候性の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 抗体価やオミクロン中和抗体価の条件付き効果においては、高い抗体価で症候性感染リスクの減少が推定されたが、無症候性感染に対するリスク減少は認められなかった。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無症候性感染を含む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)

(3) 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 25800 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 抗体価とオミクロン BA.5 に対する中和抗体価を推定した。

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。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 S 抗体価やオミクロン中和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。これらの結果から、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 抗体価や中和抗体価が 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)

4. 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 リーダーで自動計数する Focus assay 法を確立した。さらにこの方法を応用し、抗体と事前に反応させたロタウイルスによる感染細胞数の減少率を算出する Focus reduction assay(FRA)法を確立し、以降の抗体の中和活性評価に用いた。昨年度に IgG1 で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アイソタイプ変更（IgG→IgA）および IgA の多量体化が中和活性に及ぼす影響を FRA 法で評価した。その結果、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ことを確認した。(齊藤慎二、佐高明子、相内章、小島朝人、鈴木忠樹)

5. 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+OMVs)を抗原とした経鼻ワクチンを検討している。これまでに aP+OMVs 経鼻接種は、現行ワクチンでは誘導できない線毛 Fim に対する分泌型 IgA 抗体を上気道粘膜上に誘導し、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ことを明らかにしている。百日咳菌の自然感染で誘導されるとされる Th1/Th17 応答ならびに Siglec-F 陽性好中球に関する評価を行った。この結果、aP+OMVs 経鼻接種は自然感染と同じく Th1/Th17 応答ならびに Siglec-F 陽性好中球を誘導することを明らかにした。(相内章、石川青空、朝山慧、坂本玲奈、中尾龍馬[細菌第一部]、鈴木忠樹)

6. Mpox ウイルスに対する中和抗体価測定法の検討

引き続き、プラーク減少法に代わる Mpox ウイルス中和抗体価測定法であるフォーカス減少法に対する系の検討および確立を実施した。また、プラーク減少法とフォーカス減少法で得られた結果を比較し、相関性を検討した。ワクチニアウイルスおよび Mpox ウイルスを用いてフォーカス減少法でそれぞれ中和抗体を測定したところ、ウイルス種により感度や特異度が異なることが認められた。さらに、ウイルス種により出現するフォーカスの大きさが異なっていることが判明し、これが測定結果の感度、特異度に影響を及ぼしている可能性が考えられた。天然痘ワクチン接種後血清検体の 2 種類の手法でワクチニアウイルスおよび Mpox ウイルスを用いて測定し、得られた中和抗体価を比較した。その結果、プラーク減少法とフォーカス減少法で相関性を示唆する結果が得られた。今後はさらなる Mpox ウイルスに対するフォーカス減少法による中和抗体価測定法の確立に向けて検討を実施する。また、プラーク減少法による中和抗体価測定結果との相関性の検討も引き続き慎重に行う。(上野栞、相内章、佐高明子、鈴木忠樹)

7. 粘膜抗体測定に関する研究

（1）RS ウイルス排出と粘膜抗体に関する研究

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抗体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、粘膜抗体価測定と RS ウイルス検出結果との比較解析を進めた。0 歳から 80 歳以上から得られた検体の抗 RS ウイルス F タンパク質抗体価は、年齢により発現傾向に差が認められた。また、抗体価はウイルス検出結果と負の相関性を示した。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ウイルス排出量に影響している可能性を明らかにした。(上野栞、佐高明子、宮本翔、相内章、平田雄一郎、鈴木忠樹)

(2)粘膜抗体測定系構築に関する研究

臨床検体（鼻咽頭スワブなど）において、特定のウイルスに対する粘膜抗体を効率よく検出・定量するために、新規抗体価測定系構築に関する研究を行っている。RSV に対する粘膜抗体を測定するため、A 型と B 型の二種類の RS ウイルスにおいて主要な F タンパク質、G タンパク質をそれぞれ作製し、評価を実施した。抗原を識別するために必要なタグの付加方法を複数パターン用意し、検討を行った。さらに、インフルエンザウイルスに対する粘膜抗体を測

定するため、4 種類の株の HA タンパク質を抗原として作製した。同時に定量に使用する抗 HA 抗体の検討も実施した。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い、構築した系を用いた臨床検体の測定も進めていく。(上野栞、佐高明子、相内章、鈴木忠樹)

8. 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 vivo* 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])

9. デングウイルスワクチン開発に関する研究

本研究では、免疫学、タンパク質科学、構造生物学などの技術を用いてワクチン抗原分子をデザインすることで、効果的な感染防御抗体を誘導できる安全かつ有効性が高いデングウイルス(DENV)ワクチンの開発を目指している。我々は、これまでに CHO 細胞を用いて DENV1 型から4型の VLP の恒常発現細胞株を樹立し、VLP 発現・精製系を確立し、これらの VLP 抗原の免疫により中和抗体が誘導可能なことを明らかにしてきた。しかしながら、これらの免疫では ADE を引き起こす可能性のある抗体も誘導されることが明らかになった。そこで、本研究では、DENV 粒子を構成するウイルスタンパク質の中で ADE を惹起しやすく中和能が低いエピトープをデングウイルスとは抗原性が異なりADEを惹起する危険性が低い他のフラビウイルスの配列に置換した改変型VLPを作製するとともに、改変型VLPを多角的な視点で評価するシステムを開発することを目指している。今年度は、DENV1型、2型の改変型 VLP のデザインを実施し、哺乳類細胞を用いた一過性発現系により、マウスを用いた免疫原性試験に必要な VLP を製造するための、発現と精製工程の最適化を実施した。今後、DENV 3型、4型についても最適なデザインを探索し、四価の改変型VLPワクチンの開発を目指す。(中野雅博、佐高明子、鈴木忠樹)

Ⅳ. 厚生労働省共同利用機器の運用

1. 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 318 検体で、その内訳は感染研内部 301 検体(戸山庁舎:261 検体、村山庁舎:28 検体、ハンセン研:12 検体)、共同研究 17 検体であった。(小林宏尚)

2. HT7700 形透過電子顕微鏡の運用

本年度中の依頼数は 52 件で、樹脂包埋検体数 78 検体、ネガティブ染色数 179 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 20 回 212 名であった。公務員が 87 名、学生 49 名、一般 59 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 6 件(ネガティブ染色数 5、樹脂包埋検体数 10)であった。検索依頼者は、ウイルス第二部、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。本年度も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、大園誠也、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。2024 年は原因不明感染症例 83 例、行政検査 4 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. 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てきた。免疫原性評価を担当するコロンビア NIH を訪問し、使用する機械等の使用説明を行い、試験に使用する MPXV を増やした後に、実際の検体を使用した中和試験を開始し具体的な手順に関して指導した。その後、現地で行われた中和試験結果の解析を指導しながら、オンラインミーティングを実施し支援を継続した。また、試験に使用する MPXV の分与を実施した。(相内章、上野栞、Milagros Virhuez Mendoza [獣医科学部]、峰宗太郎、前田建 [獣医科学部]、鈴木忠樹)

2. コンゴ民主共和国における JICA 感染症疫学サーベイランスシステム強化プロジェクトへの協力

コンゴ民主共和国の感染症疫学サーベイランスシステム強化プロジェクトの一環として国立生物医学研究所(INRB)の微生物学的検査能力と研究能力強化に短期専門家として協力した。INRB の機能強化を目的として 2019 年に竣工した BSL3 研究設備を含む新棟については、実験室の運用規定となる標準手順書 (SOP)や運営管理を担う運営委員会、ユーザー向け講習体制の整備といったソフトウェア面の整備が遅れていた。今回の派遣では、カウンターパートの作成した SOP の確認、運営委員会の視察、オンサイトでの講習内容の確認といったソフトウェアパートの整備支援を実施した。また、実験室を視察し運営上の問題点の抽

出も行った。(坂井祐介、鈴木忠樹)

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 4 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 6 年度は 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研修を主催した。抗体価の測定に必要な、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)を自治体に配布した。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、上野栞、相内章、鈴木忠樹; 松山州徳[インフルエンザ・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) Katoh H, Kimura R, Sekizuka T, Matsuoka K, Hosogi M, Kitai Y, Akahori Y, Kato F, Kataoka M, Kobayashi H, Nagata N, Suzuki T, Ohkawa Y, Oki S, Takeda M. Structural and molecular properties of mumps virus inclusion bodies. Sci Adv.10(49),2024.

2) Komiya Y, Kamiya M, Oba S, Kawata D, Iwai H, Shintaku H, Suzuki Y, Miyamoto S, Tobiume M, Kanno T, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H, Hosoya T, Yasuda S. Necroptosis in alveolar epithelial cells drives lung inflammation and injury caused by SARS-CoV-2 infection. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.1870(8):167472.2024.

3) Omori T, Maruyama K, Ohta-Ogo K, Hatakeyama K, Ishibashi-Ueda H, Onoue K, Nagai T, Kato S, Okumura T, Oikawa M, Amiya E, Yoshizawa S, Suzuki T, Goto H, Nakamura K, Fujino T, Moriwaki K, Nakamori S, Anzai T, Sakata Y, Hiroe M, Imanaka-Yoshida K, Dohi K. Clinical and Histopathological Characteristics of Patients With Myocarditis After mRNA COVID-19 Vaccination. Circ J. 25;89(1):120-129.2024.

4) Takahashi K, Nakamichi K, Sato Y, Katano H, Hasegawa H, Saijo M, Suzuki T. Performance of Ultrasensitive Polymerase Chain Reaction Testing for JC Polyomavirus in Cerebrospinal Fluid Compared with Pathological Diagnosis of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Viruses. 19;16(12):1950. 2024.

5) Kishida N, Imai M, Ainai A, Asanuma H, Saito R, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kuwahara T, Takashita E, Tashiro M, Odagiri T, Watanabe S. Efficacy of an Inactivated Whole-Virus A/Victoria/361/2011 (IVR-165) (H3N2) Influenza Vaccine in Ferrets. Microbiol Immunol. 68(12):427-437,2024.

6) Iketani T, Miyazaki K, Iwata-Yoshikawa N, Sakai Y, Shiwa-Sudo N, Ozono S, Asanuma H, Hasegawa H, Suzuki T, Nagata N. A Mouse Model of Ovalbumin-Induced Airway Allergy Exhibits Altered Localization of SARS-CoV-2-Susceptible Cells in the Lungs, Which Reflects Omicron BA.5 Infection Dynamics, Viral Mutations, and Immunopathology. Microbiol Immunol. 69(1):59-76.

7) Miyamoto S, Suzuki T. Control of infectious virus shedding through mucosal antibody response following SARS-CoV-2 infection. Uirusu 74(1)29-34 2024.

8) Kinoshita H, Yamamoto T, Kuroda Y, Inoue Y, Miyazaki K, Ohmagari N, Tokita D, Nguyen PHA, Yamada S, Harada S, Kanno T, Takahashi K, Saito M,

Shirato K, Takayama I, Watanabe S, Saito T, Ebihara H, Suzuki T, Maeda K, Fukushi S. Improved efficacy of SARS-CoV-2 isolation from COVID-19 clinical specimens using VeroE6 cells overexpressing TMPRSS2 and human ACE2. Sci Rep. 2024.14:24858.

9) Tetsuya Kuwano, Takayuki Kanno, Minoru Tobiume, Yuichiro Hirata, Harutaka Katano, Michiko Koga, Hiroyuki Nagai, Takeya Tsutsumi, Noritada Yoshikawa, Hiroshi Yotsuyanagi, Satoshi Kutsuna, Yusuke Miyazato, Noriko Kinoshita-Iwamoto, Norio Ohmagari, Taiichiro Kobayashi, Kazuaki Fukushima, Masaru Tanaka, Akifumi Imamura, Yui Ueda, Maeko Iwamura, Naoto Takada, Takayoshi Inoue, Tetsuro Matano, Ai Kawana-Tachikawa & Tadaki Suzuki. Non-invasive SARS-CoV-2 RNA detection and human transcriptome analysis using skin surface lipids. Scientific Reports.2024. 14:26057.

10) Eun-Sil Park, Yudai Kuroda, Akihiko Uda, Yoshihiro Kaku, Akiko Okutani, Akitoyo Hotta, Kango Tatemoto, Keita Ishijima, Yusuke Inoue, Michiko Harada, Yasushi Ami, Masayuki Shirakura, Shinji Watanabe, Yasushi Suzuki, Toshihiko Harada, Akira Ainai, Nozomi Shiwa, Yusuke Sakai, Naoko Iwata-Yoshikawa, Noriyo Nagata, Tadaki Suzuki, Hideki Hasegawa, Ken Maeda. The comparison of pathogenicity among SARS-CoV-2 variants in domestic cats. Sci Rep. 14(1) 21815-21815, 2024.

11) Oka T, Li T, Yonemitsu K, Ami Y, Suzaki Y, Kataoka M, Doan Y, Okemoto-Nakamura Y, Kobayashi T, Saito H, Mita T, Tokuoka E, Shibata S, Yoshida T, Takagi H. Propagating and banking genetically diverse human sapovirus strains using a human duodenal cell line: investigating antigenic differences between strains. J Virol. 17;98(9),2024.

12) Yoji Komiya, Mari Kamiya, Seiya Oba, Daisuke Kawata, Hideyuki Iwai, Hiroshi Shintaku, Yoshio Suzuki, Sho Miyamoto, Minoru Tobiume, Takayuki Kanno, Akira Ainai, Tadaki Suzuki, Hideki Hasegawa, Tadashi Hosoya, Shinsuke Yasuda. Necroptosis in alveolar epithelial cells drives lung inflammation and injury caused by SARS-CoV-2 infection.. Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease. 1870(8) 167472, 2024.

13) Kuroda Y, Ozaki M, Sakai Y, Uchida-Fujii E, Hanada I, Yamamoto T, Tatemoto K, Hirata Y, Sato Y, Katano H, Nagata N, Kato H, Shimada T, Suzuki T, Nakao T, Maeda K. An outbreak of SARS-CoV-2 omicron variant and deaths of three lions in a zoo. One Health. 19:100870,2024.

14) Chiba Y, Kawakita R, Mitamura K, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Suzuki K, Morishita A, Kobara H, Deguchi K, Masaki T. 18F-THK5351 Positron Emission Tomography Clearly Depicted Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Mantle Cell Lymphoma Treatment. Intern Med. 2;63(16):2325–2329.

15) Yudai Kuroda, Miki Ozaki, Yusuke Sakai, Eri Uchida-Fujii, Ikumi Hanada, Tsukasa Yamamoto, Kango Tatemoto, Yuichiro Hirata, Yuko Sato, Harutaka Katano, Noriyo Nagata, Hirofumi Kato, Tomoe Shimada, Tadaki Suzuki, Tatsuko Nakao, Ken Maeda. An outbreak of SARS-CoV-2 omicron variant and deaths of three lions in a zoo. Elsevier BV.19:100870.2024.

16) Tomoda T, Nishimura A, Kamiya T, Inoue K, Katano H, Iida S, Hoshino A, Isoda T, Imai K, Kajiwara M, Takagi M, Kanegane H, Hanaoka N, Morio T. Immune reconstitution and cidofovir administration rescue human adenovirus hepatitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Transpl Immunol. 86:102093.2024

17) 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(7) 2328-2339.

18) Ito W, Fukumori T, Asaoka N, Imakita N, Nishimura T, Furukawa R, Nishihara Y, Fujikura H, Sekine T, Yamaguchi N, Hirata Y, Miyamoto S, Kanno T, Katano H, Suzuki T, Kasahara K. Acute acalculous cholecystitis following extended administration of nirmatrelvir/ritonavir for persistent SARS-CoV-2 infection. J Infect Chemother. 30(7):659-663.

19) Daisuke Kawata, Hideyuki Iwai, Seiya Oba, Yoji Komiya, Ryuji Koike, Sho Miyamoto, Takayuki Kanno, Akira Ainai, Tadaki Suzuki, Tadashi Hosoya, Shinsuke Yasuda. Diverse pro-inflammatory ability of mutated spike protein derived from variant strains of SARS-CoV-2. Cytokine. 178 156592.2024

20) Kinoshita R, Miyamoto S, Sakuraba S, Sugihara J, Suzuki M, Suzuki T, Yoneoka D. Infection- and Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Seroprevalence, Japan, 2023. Emerg Infect Dis. 30(6):1267-1270.

21) 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. 77(6) 301-310.

22) Tonai K, Ohta-Ogo K, Kainuma S, Tadokoro N, Tsukamoto Y, Hatakeyama K, Suzuki T, Fukushima S. Case series: successful salvage from refractory cardiogenic shock caused by COVID-19-associated myocardial injury with temporary ventricular assist devices. Eur Heart J Case Rep.8(7) 308

23) Ryo Kinoshita, Sho Miyamoto, Shoko Sakuraba, Jun Sugihara, Motoi Suzuki, Tadaki Suzuki, Daisuke Yoneoka. Infection- and Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Seroprevalence, Japan, 2023. Emerging Infectious Diseases. 30(6) 1267-1270.2024

24) Itoh N, Iida S, Tajika M. An unusual cause of epigastric pain: Gastric syphilis. J Gen Fam Med. 25(5):282-283.2024.

25) Kimura-Someya T, Katsura K, Kato-Murayama M, Hosaka T, Uchikubo-Kamo T, Ihara K, Hanada K, Sato S, Murayama K, Kataoka M, Shirouzu M, Someya Y. Structural analyses of the GI.4 norovirus by cryo-electron microscopy and X-ray crystallography revealing binding sites for human monoclonal antibodies. J Virol. 14;98(5),2024.

26) Kewcharoenwong C, Freeouf S, Nithichanon A, Petsophonsakul W, Pornprasert S, Khamduang W, Suzuki T, Onodera T, Takahashi Y, Lertmemongkolchai G. One-dose intradermal rabies booster enhances rabies antibody production and avidity maturation. Med Microbiol Immunol. 18;213(1):7.

27) Tada, T., Zhang, Y., Dechuan, K., Tanaka, M., Yao, W., Kameoka, M., Ueno, T., Fujita, H., Tokunaga, K. (Corresponding author). Further characterization of the antiviral transmembrane protein MARCH8. Cells 13:696,2024.

28) Okutani A, Taira M, Iida S, Park E-S, Tokuyoshi M, Watari Y, Suzuki T, Maeda K. Draft genome sequence of Yersinia pseudotuberculosis isolated from a wild rat in Japan. Microbiol Resour Announc. 13(5),2024.

29) Sayaka Nagasawa, Yuichiro Hirata, Sho Miyamoto, Seiya Ozono, Shun Iida, Harutaka Katano, Shigeki Tsuneya, Kei Kira, Susumu Kobayashi, Makoto Nakajima, Hiroyuki Abe, Masako Ikemura, Isao Yamamoto, Kimiko Nakagawa, Kazumi Kubota, Shinji Akitomi, Iwao Hasegawa, Tetsuo Ushiku, Tadaki Suzuki, Hirotaro Iwase, Yohsuke Makino, Hisako Saitoh. Changes in SARS-CoV-2 viral load and titers over time in SARS-CoV-2-infected human corpses. PLoS One. 19(3) e0287068.2024

30) Ueda, R., Hashimoto, R., Fujii, Y., Menezes, J. C. J. M. D. S., Takahashi, H., Takeda, H., Sawasaki, T., Motokawa, T., Tokunaga, K. (Co-corresponding author), Fujita, H. Membrane-Associated Ubiquitin Ligase RING Finger Protein 152 Orchestrates Melanogenesis via Tyrosinase Ubiquitination. Membranes 14:43:00,2024.

31) Begum, M. M., Ichihara, K., Takahashi, O., Nasser, H., Jonathan, M., Tokunaga, K., Yoshida, I., Nagashima, M., Sadamasu, K., Yoshimura, K., The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Sato, K., Ikeda, T. Virological characteristics correlating with SARS-CoV-2 spike protein fusogenicity. Front Virol. 4:1353661.2024.

32) 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. 7(1):331.2024.

33) Ueki H, Kiso M, Furusawa Y, Iida S, Yamayoshi S, Nakajima N, Imai M, Suzuki T, Kawaoka Y. Development of a Mouse-Adapted Reporter SARS-CoV-2 as a Tool for Two-Photon In Vivo Imaging. Viruses. 16(4):537.2024.

34) 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

35) 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. 13;22(11):2218-2225.2024

36) Matsuda M, Hirai-Yuki A, Kotani O, Kataoka M, Zheng X, Yamane D, Yokoyama M, Ishii K, Muramatsu M, Suzuki R. 79. Loxapine inhibits replication of hepatitis A virus in vitro and in vivo by targeting viral protein 2C. PLoS Pathog. 13;20(3),2024.

37) Nagasawa S, Hirata Y, Miyamoto S, Ozono S, Iida S, Katano H, Tsuneya S, Kira K, Kobayashi S, Nakajima M, Abe H, Ikemura M, Yamamoto I, Nakagawa K, Kubota K, Akitomi S, Hasegawa I, Ushiku T, Suzuki T, Iwase H, Makino Y, Saitoh H. Changes in SARS-CoV-2 viral load and titers over time in SARS-CoV-2-infected human corpses. PLoS One. 27;19(3):e0287068.

38) 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. 19;98(3):e0199523.

39) Eriko Morino, Sohtaro Mine, Noriko Tomita, Yukari Uemura, Yosuke Shimizu, Sho Saito, Tetsuya Suzuki, Nobumasa Okumura, Haruka Iwasaki, Junko Terada, Akira Ainai, Yusuke Sakai, Eunsil Park, Sayuri Seki, Daisuke Akazawa, Masayuki Shimojima, Nozomi Shiwa-Sudo, Milagros Virhuez-Mendoza, Kosuke Miyauchi, Saya Moriyama, Naoko Iwata-Yoshikawa, Michiko Harada, Shigeyoshi Harada, Takayuki Hishiki, Ryutaro Kotaki, Takayuki Matsumura, Sho Miyamoto, Takayuki Kanno, Masanori Isogawa, Koichi Watashi, Noriyo Nagata, Hideki Ebihara, Yoshimasa Takahashi, Ken Maeda, Tetsuro Matano, Takaji Wakita, Tadaki Suzuki, Wataru Sugiura, Norio Ohmagari, Mugen Ujiie. Mpox Neutralizing Antibody Response to LC16m8 Vaccine in Healthy Adults. NEJM Evidence. 3(3) EVIDoa2300290.2024.

40) Sho Miyamoto, Tadaki Suzuki. Infection-mediated immune response in SARS-CoV-2 breakthrough

infection and implications for next-generation COVID-19 vaccine development. Vaccine. 42(6) 1401-1406.2024.

41) 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. 340:199301.,2024.

42) 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. 169(40).

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. 3(3)EVIDoa2300290.

44) Miyamoto S, Suzuki T. Infection-mediated immune response in SARS-CoV-2 breakthrough infection and implications for next-generation COVID-19 vaccine development.Vaccine. 42(6)1401-1406.

45) Yoshihiro Kawaoka, Hiroshi Ueki, I-Hsuan Wang, Maki Kiso, Kenta Horie, Shun Iida, Sohtaro Mine, Michiko Ujie, Hung-Wei Hsu, Chen-Hui Henry, Masaki Imai, Tadaki Suzuki, Wataru Kamitani, Eiryo Kawakami. Neutrophil adhesion to vessel walls impairs pulmonary circulation in COVID-19 pathology. Nature Communications. 16:455(2025).

46) Tomoyuki Homma, Noriyo Nagata, Masayuki Hashimoto, Naoko Iwata-Yoshikawa, Naomi M Seki, Nozomi Shiwa-Sudo, Akira Ainai, Keiji Dohi, Eiji Nikaido, Akiko Mukai, Yuuta Ukai, Takayuki Nakagawa, Yusuke Shimo, Hiroki Maeda, Seiki Shirai, Miwa Aoki, Takuhiro Sonoyama, Mamoru Sato, Masataka Fumoto, Morio Nagira, Fumihisa Nakata, Takao Hashiguchi, Tadaki Suzuki, Shinya Omoto, Hideki Hasegawa. Author Correction: Immune response and protective efficacy of the SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine S-268019-b in mice. Sci Rep. 14(1) 2599-2599.2024.

47) 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. 99:104950.2024.

48) 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. 14:1333946,2024.

49) Tajima S, Kataoka M, Takamatsu Y, Ebihara H, Chang-Kweng L. 77. 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. 589:109928,2024.

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. 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. 30(1):177–179.

52) 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, 14(3), 311.

53) Homma T, Nagata N, Hashimoto M, Iwata-Yoshikawa N, Seki NM, Shiwa-Sudo N, Ainai A, Dohi K, Nikaido E, Mukai A, Ukai Y, Nakagawa T, Shimo Y, Maeda H, Shirai S, Aoki M, Sonoyama T, Sato M, Fumoto M, Nagira M, Nakata F, Hashiguchi T, Suzuki T, Omoto S, Hasegawa H.Author Correction: Immune response and protective efficacy of the SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine S-268019-b in mice. Sci Rep. 14, 2599 (2024).

2. 和文発表

1) 宮本翔, 鈴木忠樹. SARS-CoV-2 に対する粘膜抗体応答による感染性ウイルス排出の制御. ウイルス. 74(1) 29-34.

2) 木下 諒, 米岡大輔, 鈴木 基, 宮本 翔, 鈴木忠樹, 櫻庭唱子, 杉原 淳. 感染症発生動向調査を補完する検査用検体の残余血液を用いた新型コロナウイルス感染症の血清疫学調査. Infectious Agents Surveillance Report. 45(6) 98-100.

3) 飯田俊, 片野晴隆. KSHV/HHV8 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫. WHO 分類第 5 版による白血病・リンパ系腫瘍の病態学. 430-432.

4) 飯田俊, 鈴木忠樹. 肺ウイルス感染関連所見. 病理と臨床. 42 臨増:48-49.

Ⅱ.学 会 発 表

1. 国際学会

1) Shiori Ueno, Akira Ainai, Sho Miyamoto, Takeshi Arashiro, Kunihiro Oba, Kenichiro Takahashi , Tadaki Suzuki. Correlation between nasal secretory IgA antibody levels against the fusion protein and viral shedding in RS virus-infected patients. 13th International RSV Symposium 2025 年 3 月（ブラジル）

2) Sho Miyamoto. Correlates of protection against SARS-CoV-2 symptomatic and asymptomatic re-infection in hybrid immunity holders. 日米医学協力計画60周年記念 第 25 回汎太平洋新興再興感染症（EID）会議. 2025 年 3 月（日本）

3) Chiharu Nogami, Masahiro Nakano, Sho Miyamoto, Takeshi Noda. Influenza A virus genome assembly mediated by RNA–RNA interactions. 21st Biostudies Student Symposium. 2025 年 3 月（日本）

4) Miyazaki K, Shiwa-Sudo N, Iwata-Yoshikawa N, Sakai Y, Yoshimi K, Mashimo T, Suzuki T, Hasegawa H, Nagata N.Establishment of a persistent SARS-CoV-2 infection model using SCID rat. Cold Spring Harbor Asia meeting on Preparing for the Next Pandemic: Evolution, Pathogenesis and Virology of Coronaviruses at Awaji, 2024 年 12 月（日本）

5) Iwata-Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Sakai Y, Suzuki T, Takeda M, Nagata N. Omicron BA.5 and XBB.1.5 reduced TMPRSS2 dependency in murine upper airway. Cold Spring Harbor Asia meeting on Preparing for the Next Pandemic: Evolution, Pathogenesis and Virology of Coronaviruses at Awaji 2024 年 12 月（日本）
6) Kenichiro Takahashi, Noriko Iwamoto, Masahiro Ishikane, Naoya Itho, Mizuki Haraguchi, Takashi Sakoh, Yuichiro Hirata, Sho Miyamoto, Takayuki Kanno, Harutaka Katano, Kohei Kamegai, Noriko Fuwa, Kosei Matsue, Yoshiaki Marumo, Takuya Adachi, Ryota Hase, Tomoya Saito, Hideki Araoka, Shingo Iwami, Norio Ohmagari, Tadaki Suzuki. Prediction of infectious viral shedding duration for immunocompromised COVID-19 patients based on the severity of immunocompromised status. Cold Spring Harbor Asia conference on Preparing for the Next Pandemic: Evolution, Pathogenesis and Virology of Coronaviruses. 2024 年 12 月（日本）
7) Junna Kawasaki, Tadaki Suzuki, Michiaki Hamada Progress and Pitfalls in Genome-Based Machine Learning Models for Zoonotic Virus Prediction.Preparing for the Next Pandemic: Evolution, Pathogenesis and Virology of Coronaviruses. 2024 年 12 月（日本）
8) Sho Miyamoto, Jianjun Chen, Kefang Liu, Daiki Kobayashi, Xin Zhao, Kaori Sano, Koji Yamauchi. Flu Clash: Emerging Researchers' Edition. World Flu Day 2024 Symposium. 2024 年 11 月（日本）
9) Junna Kawasaki, Tadaki Suzuki, Michiaki Hamada.Progress and Pitfalls in Genome-Based Machine Learning Models for Zoonotic Virus Prediction.1st Asia & Pacific Bioinformatics Joint Conference (APBJC2024). 2024 年 10 月（日本）
10) Hemmi T, Shirota R, Yajima H, Ishikawa S, Sugita Y, Ainai A, Noda T, Suzuki T, Hashiguchi T. Exploring COVID-19 vaccine antigen design guidelines to improve the efficiency of broadly neutralizing antibody induction. 2024 ISV Annual Congress 2024 年 10 月（韓国）
11) J.K.Villa, Tatsuhira Ikeda, Sho Miyamoto, Ken Sawa, Shinichi Toyooka, Tadaki Suzuki, Yusuke Togashi, Kazuo Yamashita. Comparison of spatial transcriptomics methods coverage and resolution in human tissues. 1st Asia&Pacific Bioinformatics Joint Conference. 2024 年 10 月（日本）
12) J.K.Villa, Tatsuto Ikeda, Sho Miyamoto, Tadaki Suzuki, Kazuo Yamashita. Tracking viruses within tissues by complimentary single-cell spatial transcriptomic technologies. The 22nd Awaji International Forum on Infection and Immunity. 2024 年 9 月（日本）
13) Hemmi T, Shirota R, Yajima H, Ishikawa S, Sugita Y, Ainai A, Noda T, Suzuki T, Hashiguchi T. Exploring COVID-19 vaccine immunogen design guidelines to improve the efficiency of broadly neutralizing antibody induction. The 22nd Awaji International Forum on Infection and Immunity. 2024 年 9 月（日本）
14) Koki Numakura, Sho Miyamoto, Haruko Takeyama, Tadaki Suzuki. Dynamics of serum anti-spike antibody titer across different SARS-CoV-2 infection and vaccination histories. OPTIONS for the Control of INFLUENZA. 2024 年 9 月（オーストラリア）
15) Sho Miyamoto, Tadaki Suzuki. Relationship between SARS-CoV-2 shedding duration and mucosal antibody response latency. OPTIONS XII for the Control of INFLUENZA. 2024 年 9 月（オーストラリア）
16) Junna Kawasaki, Tadaki Suzuki, Michiaki Hamada. Progress and Pitfalls of Genome-Based Machine Learning Models for Predicting Zoonotic Potential of Respiratory Viruses.OPTIONS XII for the Control of Influenza. 2024 年 9 月（オーストラリア）

17) Hemmi T, Shirota R, Ishikawa S, Sugita Y, Ou I, Ainai A, Noda T, Suzuki T, Hashiguchi T. Exploring useful vaccine antigen by SARS-CoV-2 spike protein characterization and immunogenicity testing. OPTIONS XII for the Control of INFLUENZA. 2024 年 9 月（オーストラリア）

18) Sho Miyamoto, Tadaki Suzuki. Infection-induced serum anti-nucleocapsid antibody level correlates with protection against SARS-CoV-2 re-infection in hybrid immunity holders. The 2nd UTOPIA Symposium. 2024 年 6 月（日本）

19) Daisuke Kawata, Seiya Oba, Yoji Komiya, Hideyuki Iwai, Sho Miyamoto, Takayuki Kanno, Minoru Tobiume, Akira Ainai, Tadaki Suzuki, Hideki Hasegawa, Tadashi Hosoya, Shinsuke Yasuda. Novel therapeutic strategy for thrombosis in SARS-CoV-2 infection. The 3rd International Symposium of Clinical Immunology. 2024 年 5 月（日本）

2. 国内学会

1) 川崎純菜.自然宿主におけるウイルス流行規模と動物由来ウイルス感染症の発生リスクとの関連解析. 学際分野としての微生物研究会 第1回「あつまれ！びせいぶつの森」. 2025 年 2 月（京都）

2) 多田卓哉、張延昭、孔徳川、田中道子、Weitong Yao、亀岡正典、上野貴将、藤田英明、徳永研三: 抗ウイルス E3 ユビキチンリガーゼ MARCH8 の機能解析. 第 47 回日本分子生物学会 2024 年 11 月（福岡）

3) 宮本 翔、坂井 祐介、米満 研三、網 康至、鈴木忠樹. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染フェレットのシングルセル遺伝子発現解析. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会. 2024 年 11 月（愛知）

4) 多田卓哉、張延昭、孔徳川、田中道子、Weitong Yao、亀岡正典、上野貴将、藤田英明、徳永研三: 抗ウイルス宿主因子 MARCH8 の種間保存性・責任領域・細胞間伝播阻止における機能解析. 第 71 回日本ウイルス学会 2024 年 11 月（愛知）

5) 中屋隆明、渡邊洋平、西岡敬介、廣瀬亮平、桐戸祥子、徳永研三、河本真孝、池谷博: ヒト剖検組織を用いた SARS-CoV-2 スパイク結合評価システムの構築. 第 71 回日本ウイルス学会 2024 年 11 月（愛知）

6) 川崎純菜.動物由来ウイルス感染症の発生リスク評価に向けたバイオインフォマティクス技術の開発.第 71 回日本ウイルス学会学術集会. 2024 年 11 月（愛知）

7) 池谷隆男,宮﨑かや, 岩田奈織子、坂井祐介、志和希、大園誠也、長谷川秀樹、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 オミクロン株の感染動態, 第 71 回日本ウイルス学会学術集会 2024 年 11 月（愛知）

8) 上野 栞、佐高明子、峰宗太郎、小島朝人、海老原秀喜、森野英里子、氏家無限、鈴木忠樹、相内 章. フォーカス減少中和試験を用いたサル痘ウイルスに対する中和抗体価測定系の確立. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会 2024 年 11 月（愛知）

9) 逸見拓矢、城田 凜、石川青空、杉田征彦、矢島久乃、相内 章、野田岳志、鈴木忠樹、橋口隆生. ユニバーサルコロナワクチン抗原設計指針の確立. 第71回日本ウイルス学会 2024 年 11 月（愛知）

10) 沼倉光希、宮本翔、竹山春子、鈴木忠樹. 異なる SARS-CoV-2 感染歴とワクチン接種歴における 2 年間の抗ウイルス抗体価動態の推定. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会. 2024 年 11 月（愛知）

11) 永田典代. 非ヒト霊長類を用いた神経病原性エンテロウイルス研究, 奄美医科学研究シンポジウム 2024 2024 年 10 月（鹿児島）

12) 宮﨑かや、志和（須藤）希、岩田（吉河）奈織子、坂井祐介、吉見一人、真下知士、鈴木忠樹、長谷川秀樹、永田典代.重症免疫不全(SCID)ラットを用いた SARS-CoV-2 持続感染モデルの確立.奄美医科学研究シンポジウム 2024 2024 年 10 月（鹿児島）

13) 川崎純菜.動物由来ウイルスのリスク評価に向けたバイオインフォマティクス技術の開発.第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会. 2024 年 10 月（愛知）

14) 相内 章、上野 栞、峰宗太郎、佐高明子、小島朝人、海老原秀樹、氏家無限、鈴木忠樹. サル痘ウイルスに

対する中和抗体価測定系の構築. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会 2024 年 10 月(愛知)

15) 上滝隆太郎、 五十川正記、 小野寺大志、 菅野隆行、 齊藤慎二、相内 章、 飛梅 実、徳永研三、 山下和男、原めぐみ、鈴木忠樹、廣田良夫、都留智巳、高橋宜聖. 複数の新型コロナワクチンの交互接種により誘導される免疫応答の解析. 第 28 回日本ワクチン学会 第65回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会2024 年 10 月(愛知)

16) 逸見拓矢、城田 凜、石川青空、杉田征彦、矢島久乃、王 一寧、佐々木慈英、相内 章、 野田岳志、鈴木忠樹、橋口隆生. 広域中和抗体誘導効率を向上させる COVID-19 ワクチン抗原設計指針の確立. 第 28 回日本ワクチン学会 第 65 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会 2024 年 10 月(愛知)

17) 宮本翔、 沼倉光希、 早川美奈子、 菅野隆行、 佐高明子、相内章、鈴木忠樹. SARS-CoV-2 血清疫学調査データを用いた抗ウイルス抗体価の感染予防効果の検証. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 2024 年 10 月(愛知)

18) 石川青空、坂本玲奈、朝山 慧、中尾龍馬、田村浩二、 鈴木忠樹、 相内 章. 百日咳菌の外膜小胞を用いた経鼻ワクチンによる感染防御効果と免疫応答評価. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 2024 年 10 月(愛知)

19) 川崎純菜.オープンデータを活用し動物由来ウイルスを監視する.NGS EXPO. 2024 年 9 月(大阪)

20) 宮本 翔、坂井 祐介、米満 研三、網 康至、鈴木 忠樹. SFTS ウイルス感染フェレットのリンパ組織感染細胞の解析. 第 6 回 SFTS 研究会. 2024 年 9 月(北海道)

21) 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 ラットモデルの応用の試み. 第 2 回 新型コロナウイルス研究集会 2024 年 8 月(東京)

22) 逸見拓矢、城田 凜、石川青空、杉田征彦、矢島久乃、相内 章、野田岳志、鈴木忠樹、橋口隆生. 広域中和抗体誘導効率を向上させる COVID-19 ワクチン抗原設計指針の確立. 第 2 回新型コロナウイルス研究集会 2024 年 8 月(東京)

23) 宮本翔、沼倉光希、鈴木忠樹. SARS-CoV-2 感染防御効果と相関する抗ウイルス抗体価の解析. 第 2 回新型コロナウイルス研究集会. 2024 年 8 月(東京)

24) Tada, T., Zhang, Y., Dechuan, K., Tanaka, M., Yao, W., Kameoka, M., Ueno, T., Fujita, H., Tokunaga, K. Exploring the antiviral characteristics of MARCH8. 25th Kumamoto AIDS Seminar. 2024 年 7 月(熊本)

25) 岩田(吉河) 奈織子、坂井 祐介、志和(須藤) 希、岡村 匡史、鈴木 忠樹、永田 典代. 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. 第37回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム 2024 年 7 月(愛媛)

26) 池谷隆男、岩田(吉河)奈織子、 坂井祐介、 志和希、大園誠也、 鈴木忠樹、 永田典代. OVA 誘発性喘息マウスモデルにおける SARS-CoV-2 BA.5 株 感染の影響,第 37 回 インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム 2024 年 7 月(愛媛)

27) 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 ラットモデルの応用の試み 第 37 回 インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム 2024 年 7 月(愛媛)

28) 川崎純菜、鈴木忠樹、浜田道昭. 機械学習モデルはウイルス感染性を予測可能か？ .第 37 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム. 2024 年 7 月(愛媛)

29) 沼倉光希、 宮本翔、 鈴木忠樹. 異なる SARS-CoV-2 感染歴とワクチン接種歴における抗ウイルス抗体価動態の推定. 第 18 回 ウイルス学キャンプ in 湯河原. 2024 年 7 月(静岡)

30) 宮本翔. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染フェレットの免疫組織シングルセル遺伝子発現解析. 第 18 回 ウイルス学キャンプ in 湯河原. 2024 年 7 月(静岡)

31) 上野 栞、相内 章、鈴木忠樹. SARS-CoV-2 感染に

よる呼吸器病態の網羅的解析とバイオマーカーの探索. 第 18 回 ウイルス学キャンプ in 湯河原 2024 年 7 月（静岡）

32) 宮本 翔、沼倉光希、早川美奈子、菅野隆行、佐高明子、相内 章、鈴木忠樹. SARS-CoV-2 に対する血清抗ウイルス抗体価の感染予防効果の評価. 第 37 回インフルエンザ研究者交流の会 シンポジウム. 2024 年 7 月（香川）

33) Nagata N. Pathological study of Enterovirus D68 infection using animal models, 2nd UTOPIA SYMPOSIUM, 2024 年 6 月（東京）

34) 逸見拓矢、城田 凜、矢島久乃、石川青空、杉田征彦、相内 章、野田岳志、鈴木忠樹、橋口隆生. COVID-19 に対する注射型および経鼻ワクチンに有用なワクチン抗原の探索. 第 24 回日本蛋白質科学会 2024 年 6 月（北海道）

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6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に実施した。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

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、真菌検査業務、真菌レファレンス業務および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、これらの細菌両方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。上記研究結果をまとめ、英文雑誌に報告した。

［阿部雅広、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。clade 間の差異について評価したところ、clade I、III、IV は上記傾向が確認されたが、clade II は野生型マウスと IL-17A 欠損マウスの間に有意な差は確認されなかった。

また、カンジダ腟炎において分離頻度が高い *Candida albicans* およびカンジダ腟炎から特異的に分離される菌種である *Candida africana* に焦点を当て、その差異およびカンジダ腟炎発症に関わる因子の解析を行った。結果として、*C. africana* は *C. albicans* に比して長期間腟内に定着する傾向を認め、感染後早期の炎症細胞集積が少ない傾向が確認された。また、感染後 14 日での腟免疫細胞の解析より、*C. africana* 感染個体は *C. albicans* に比して制御性 T 細胞の割合が多い傾向を認めた。

［阿部雅広、永森晶子、老木紗予子、大谷天人、小泉亜未、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バイオフィルム形成能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。

[阿部雅広、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発現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。また、臓器内の炎症細胞をフローサイトメトリーにて解析したところ、微好気環境で培養した *C. albicans* を感染させた個体において、好気環境で培養した菌を感染させた個体に比して、腎臓・脳への好中球集積が有意に増加する結果を認めた。

[阿部雅広、定本聡太、篠原孝幸、永森晶子、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 0381株(clade II)、AR 0382株(clade I)、AR 0383株(clade III)、AR 0385株(clade IV)、AR 0387株(clade I)の計5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それぞれ培養した。今回試した全cladeに共通して微好気・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。次に、AR 0387株の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細胞壁多糖の構成糖におけるclade間での差異を評価している。

[小泉亜未、阿部雅広、篠原孝幸、定本聡太、老木紗予子、大谷天人、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*が関与していること、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、宮﨑義継］

(7) *Candida auris*の薬剤耐性機序

*C. auris*は*Candida*属の中でも特に薬剤耐性を示し、多剤耐性株も多いため、治療の選択肢が制限される。本邦では主に耳漏からclade IIに属する株が分離されており、これらの多くはフルコナゾールに対して耐性を示す傾向がある。フルコナゾールを含むアゾール系薬剤は、真菌細胞膜の主要な構成要素であるエルゴステロールの生合成に関わる酵素ERG11に結合し、その生合成を阻害することで抗真菌作用を示す。本研究では、疫学調査により耳漏から分離されたclade IIに属する48株（フルコナゾール耐性10株および感性38株）を対象として、フルコナゾール耐性機序の解明を目指し、ERG11の遺伝子解析を行った。その結果、耐性株に特異的なアミノ酸変異は認められず、clade II株におけるフルコナゾール耐性はERG11の変異以外の機序による可能性が示唆された。現在、これらの株に対して全ゲノム解析を進めている。

［老木紗予子、阿部雅広、小泉亜未、篠原孝幸、大谷天人、宮﨑義継］

(8) 本邦において耳漏から分離されたclade Iに属する*Candida auris*の病原性

本邦における*C. auris*の分離は、主に耳漏由来のclade IIに属する株であり、他のcladeに属する株が耳漏から分離されることは稀である。疫学調査により、耳漏からclade Iに属する*C. auris*が1株分離されたため、その病原性を評価した。*Galleria mellonella*幼虫感染モデルを用い、耳漏由来clade I株、耳漏由来clade II株、および海外の侵襲性部位由来clade I株を接種し、死亡率を評価した。その結果、耳漏由来clade I株は耳漏由来clade II株と比較して有意に高い病原性を示し、侵襲性部位由来clade I株と同等であった。また、感染後の*G. mellonella*の病理学的解析およびコロニー形成単位による生菌数測定においても、耳漏由来clade I株は耳漏由来clade II株よりも高い菌数を示し、侵襲性部位由来clade I株と同等であった。さらに、シクロホスファミドによる免疫抑制マウス感染モデルにこれらの菌株を尾静脈的に接種した結果、耳漏由来clade I株では高い死亡率が認められた。以上より、本邦においても耳漏から高病原性を示すclade I株が分離される可能性があり、*C. auris*の分離・同定に際してはcladeレベルでの解析が必要である。

［老木紗予子、阿部雅広、定本聡太、雨宮和紀（東邦大学）、篠原孝幸、大谷天人、小泉亜未、梅山隆、槇村浩一（帝京大学）、宮﨑義継］

(9) *Candida auris*の病原因子の探索

*C. auris*は多剤耐性化や院内アウトブレイクの発生により、世界的に公衆衛生上の重大な脅威とされているが、その病原因子は未だ詳細に分かっていない。本研究では、マウス臓器に播種した*C. auris*において高発現する新規病原因子の探索を試みた。酢酸コルチゾンにより免疫抑制したマウスに*C. auris* AR 0390株を経口接種し、14日経過後の腎臓および大腸内容物（*in vivo*）からRNAを抽出した。対照として2%グルコース添加Yeast Nitrogen Base培地で培養した菌体（*in vitro*）を用い、ともにRNAシーケンス解析に供した。*in vitro*と比較して*in vivo*で顕著に発現上昇した遺伝子をCRISPR-Cas9法に

より破壊し、*Galleria mellonella*幼虫感染モデルで病原性を評価した。その結果、小胞体ストレスに関わる転写因子*HAC1*の遺伝子破壊株では野生株と比較して死亡率が有意に低下した。このことから、*HAC1*は*C. auris*の病原性に関与し、新たな治療標的となる可能性が示唆された。現在は、*HAC1*遺伝子破壊株の詳細な表現型解析を行っている。

［老木紗予子、阿部雅広、篠原孝幸、小泉亜未、大谷天人、宮﨑義継］

(10) 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）。国内特許出願も行った。

APC6については研究を発展させ、医薬品のシード化合物とした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をするべく実験を進めている。今年度は*C. auris*感染マウスモデルでAPC6を検証した結果、治療効果が見られ、この治療量において明らかな有害事象も確認されなかった。これら結果について論文投稿中である。

またAPC6のカテーテルなど医療資材や、皮膚糸状菌感染症への応用についても検討している。

［篠原孝幸、和田章（理化学研究所）、阿部雅広、中山靖子、老木紗予子、小泉亜未、大谷天人、宮﨑義継］

(11) *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や尿検体を用いた診断に利用することができれば迅速・簡便で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。さらに *C. albicans* についてハイブリドーマを 5 株樹立することに成功した。この 5 株より抗体を精製し、*C. albicans* 感染マウス由来の血清・尿中内の *C. albicans* 抗原が検出可能か、解析を進める。

また、現在の病理診断で汎用されている抗 *C. albicans* 抗体は、特異性が不十分である。今回我々の作製した抗 *C. albicans* 抗体が診断薬として応用が可能か、商用化も視野に評価する。

［篠原孝幸、高塚翔吾、片野晴隆（感染病理部）、星野泰隆、村長保憲、阿部雅広、宮﨑義継］

(12) 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

*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。

結果として、令和6年度末時点で、地方自治体および検査会社 3社より計70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14株 (20%) 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。上記結果をまとめて英文雑誌に報告した。また、令和7年度以降も引き続き発生動向調査を進める予定である。

［阿部雅広、小泉亜未、梅山隆、中山靖子、老木紗予子、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)］

(13) *Candida auris*迅速検出のための直接コロニーリアルタイムPCRの開発と検証

多剤耐性真菌*Candida auris*の迅速かつ特異的な同定を目的に、DNA抽出を不要とする直接コロニーリアルタイムPCR法を開発・評価した。比較ゲノム解析により種特異的領域を同定し、候補5,124ペアから高特異性を示す1組（Candida-auris-5F/5R）を選抜した。本法は培養コロニーから直接検出が可能であり、所要時間は約2時間、感度は100細胞/反応と高性能であった。8種の非オーリス*Candida*属に対して交差反応はなく、5つの遺伝的クレード全てを検出できた。従来法に比べ、工程の簡略化により時間・労力・コストを大幅に削減した。特に日本で出現した高病原性clade I株への対応として、2024年3月までに全国59の地方衛生研究所へプライマーと陽性対照を配布し、標準化された監視体制を構築した。本法は感染制御と患者管理の迅速化に寄与する有用な診断ツールである。

［梅山隆、藤本嗣人、石川淳、阿部雅広、中山靖子、戸室弘子、名木稔（薬剤耐性研究センター）、篠原孝幸、宮﨑義継］

2. アスペルギルス症に関する研究

(1) *Aspergillus fumigatus* 菌体外タンパク質に対する新規抗アスペルギルス抗原抗体の作製

侵襲性アスペルギルス症は致死率が高く早期に適切な治療が必要とされることから、正確な早期診断が求められている。しかし従前の血清中のガラクトマンナンを検出する診断キットは特異度が低く、診断キットのみでは的確な診断が下せないことからアスペルギルス症が見過ごされてきた可能性も否定できない。よってより特異性が高い抗体を用いた新たな検出系の開発が求められている。

これまでに独自に見出した *A. fumigatus* 抗原を中心にサンドイッチ ELISA 系を構築し、侵襲性アスペルギルス

症患者の血清を用いた評価においてもある程度の信頼性を持って抗原を検出することができている。この評価系を臨床の場で応用できるよう企業と連携してイムノクロマトキットを作製すべく、検出感度と特異度の改良を進めている。また並行して他のアスペルギルス抗原に対する抗体を作製しており、これらの抗体もELISA法や病理解析に応用できることがわかってきている。今後さらに解析を進め、診断系や治療薬への応用を検討していく。

［高塚翔吾、篠原孝幸、宮澤拳、片野晴隆（感染病理部）、星野泰隆、山越智（国立国際医療研究センター）、梅山隆、宮﨑義継］

(2) *A. fumigatus* の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 時間がピークとなり、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、Cdf5a タンパク質を精製して生化学解析を進めている。

［宮澤拳、高塚翔吾、梅山隆、堀口崇典、村長保憲、星野泰隆、山越智（国立国際医療研究センター）、宮﨑義継］

(3) *A. fumigatus* の分生子休眠打破の分子機構の解析

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は、液体振盪培養において菌糸が分散状態になる。これまで、リアルタイム濁度測定装置を用いて当該遺伝子破壊株の菌糸生長を濁度により経時的・定量的に計測する手法を確立してきた。*A. fumigatus* において、菌糸生育に対してどの単糖が好適であるかの報告はなかったことから、前述の手法を応用して各種単糖を単一炭素源として含む最少培地に当該遺伝子破壊株の分生子を接種し、どの単糖が分生子休眠打破および菌糸発芽に好適かを解析した。その結果、D-glucose 存在下で最も短時間で増殖を開始し、次いで D-mannose, D-xylose, D-fructose であった。興味深いことに、D-galactosamine 存在下では発芽には至らず、分生子が膨潤する状態で生育を停止した。すなわち、D-galactosamine は休眠打破には利用できるが発芽には利用できない単糖であることが示唆された。そこで、細胞壁多糖の露出を指標として分生子の休眠打破を計測したところ、D-galactosamine は D-glucose よりも速やかに休眠打破を誘導した。また、D-glucose に D-galactosamine を加えた場合の増殖開始は、D-glucose 単独よりも顕著に早まった。すなわち、D-galactosamine は D-glucose よりも速やかに休眠打破を誘導する単糖であることが明らかになった。RNA-seq 解析により D-galactosamine 存在下の休眠打破に関与する責任遺伝子を探索し、複数の遺伝子破壊株を作製した。現在、当該遺伝子破壊株の分生子の休眠打破に与える影響を解析している。

［宮澤拳、梅山隆、高塚翔吾、堀口崇典、村長保憲、星

野泰隆、宮﨑義継］

(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。*ags3* は、通常は発現していないが、*ags1* 遺伝子破壊株時には培養条件によって相補的に発現し、その生産多糖の物性は AfS35 株（親株）のそれとは異なっていた。そこで、親株および *ags3* 高発現株の α-グルカン含有細胞壁画分をいくつかの化学分析に供した。^{13}C NMR の結果、親株と *ags3* 高発現株はいずれも、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された。メチル化分析の結果、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。親株の α-グルカンは α-アミラーゼにより還元糖を遊離した一方、*ags3* 高発現株の α-グルカンは耐性であった。それに対し、マイコデキストラナーゼは親株の α-グルカンで耐性であった一方、*ags3* 高発現株の α-グルカンから還元糖を遊離させた。以上より、親株と *ags3* 高発現株では α-グルカン中の α-1,4-結合の割合と分布が異なることが明らかとなった。

［宮澤拳、田中大（東北医科薬科大学）、上地敬子（琉球大学）、尾形慎（福島大学）、阿部敬悦（東北大学）、梅山隆、高塚翔吾、堀口崇典、村長保憲、星野泰隆、宮﨑義継］

3. クリプトコックス症に関する研究：*Cryptococcus neoformans* の細胞壁が免疫賦活性に及ぼす影響を解析し新規ワクチン株の作出に応用する

これまでに、*C. neoformans*の莢膜欠損株*cap59*Δを抗原とした全粒子ワクチンを開発した。本研究では、細胞壁生合成の変異体を作出し免疫賦活性の高い菌株を取得することで新しい全粒子ワクチンの開発に役立てる。これまでに10種以上の変異体を取得し、樹状細胞に対する免疫賦活性を評価したところ、変異体AG001やS001は樹状細胞に対する免疫賦活性がほぼ消失することが明らかになった。この結果は、当該細胞壁成分が新しい病原体関連分子パターンである可能性や他の抗原分子の足場になっている可能性を示唆している。今後、当該細胞壁成分を単離し、その免疫賦活性を評価するとともに、当該細胞壁の過剰保有株を作製し免疫賦活性を評価する。

［上野圭吾、Kyung J Kwon-Chung・Yun Chang（米国NIH）、宮﨑義継］

4. トリコスポロン症に関する研究

(1)*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、*Galleria mellonella* 感染モデルを用いた研究を行ってきた。本研究では *T. asahii* の臨床分離株 3 株（血流感染由来 2 株を含む）を用いて、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、マウス血流感染モデルを用いて検討を行った。結果として、低酸素環境における前培養が好気環境における前培養と比較して、マウスに対する病原性が亢進する結果が示されたが、病理組織学的な検討ではガレリアと異なり組織中の菌糸の伸長などの変化が認められなかった。その原因として、ガレリアと異なりマウスでは組織への侵襲が目立たなかったことから、低酸素環境曝露による免疫原性の変化を考え、宿主の免疫反応の評価や菌の遺伝子発現の変化につき解析している。

［大谷天人、阿部雅広、老木紗予子、小泉亜未、篠原孝幸、宮﨑義継］

(2) 臨床血流感染分離株 3 株の *Trichosporon austroamericanum* に関する全ゲノムシーケンシングお

よび比較ゲノム解析

血流感染症患者から分離された 3 株の *Trichosporon austroamericanum* について、Oxford Nanopore Technologies 社の MinION による長鎖リードによる全ゲノムシーケンシングを実施した。得られたゲノムは、9〜10 本のスキャフォールドにアセンブルされ、おおよそ 21 Mb の高品質なゲノム解析が可能となった。比較対象として 13 種の関連 *Trichosporon* 属と比較したところ、*Trichosporon ovoides* や *Cutaneotrichosporon mucoides* など一部の種はゲノムが大規模かつ断片化しており、多倍体の可能性が示唆された。平均ヌクレオチド同一性（ANI）および単コピーオルソログ解析による系統解析の結果、*T. austroamericanum* は独立したクレードを形成し、種内に中程度の遺伝的多様性が存在することが確認された。さらに、昆虫モデル（*Galleria mellonella*）を用いた病原性評価では、3 株とも幼虫の生存率を著しく低下させ、とくに NIIDF 0077300 株は *Trichosporon asahii* と同等、かつ *T. inkin* よりも高い致死性を示した。また、単コピー遺伝子に基づくオルソログ解析により、Zn(II)_{2}Cys_{6} 型転写因子遺伝子（OG0010545）が NIIDF 0077300 株と *T. asahii* にのみ存在し、病原性への関与が示唆された。以上の知見は、*T. austroamericanum* のゲノム的多様性と感染関連特性を解明し、今後の機能解析研究の基盤を提供するものである。

［堀口崇典、梅山隆、戸室弘子、大谷天人、篠原孝幸、阿部雅広、高塚翔吾、宮澤拳、名木稔（薬剤耐性研究センター）、村長保憲、星野泰隆、酒匂崇史・荒岡秀樹・内田直之（虎の門病院）、金子知由・永野裕子・塚田弘樹（慈恵医大）、宮崎泰可（宮崎大学）、宮﨑義継］

5. 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。APC6 は *in vitro* で、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、小泉亜未、老木紗予子、大谷天人、宮﨑義継］

6. 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。臨床検体から抽出した核酸や従来の 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、Pathdet による相同性解析を実施した。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、堀場千尋（病原体ゲノム解析研究センター）、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. 肺常在性記憶 Th2 細胞による多核巨細胞誘導を介した *Cryptococcus gattii* 感染制御機構

C. gattii 感染症に対する Pcap59Δ不活化経鼻ワクチンは、$CD45^{iv-}$ $Gata3^{+}$ $ST2^{+}$ 肺常在性記憶 Th2 細胞 (lung TRM2) を誘導した。ワクチン投与群では、感染後に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) は減少した。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。さらに、この II 型の MGCs は非オプソニン化条件で、*C. gattii* R265 株を貪食した. 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やサブユニットワクチンの開発

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。hcap59Δ経鼻生ワクチンは、肺常在性記憶 Th1、Th17、Tc1 細胞 (lung TRMs)を誘導し、*C. neoformans* と *C. gattii* の感染予後を改善した。この感染制御効果は $CD4^{+}$ T 細胞が枯渇しても残存するものの、$CD4^{+}$ T 細胞と $CD8^{+}$ T 細胞が両方枯渇する場合や IFNγを欠損する場合は、ワクチンによる感染制御効果が消失した。ワクチン群では、Ag1562 に対する抗体価が増加し、Ag1562 で再刺激した lung TRMs は、IL-17A や IFNγを産生したことから、Ag1562 が抗原タンパク質であることが判明した。現在、Ag1562 を用いたサブユニットワクチンの効果を検証している。

［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撹乱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。現在までに通常アスペルギルスの単独感染では表立った表現系が見られないような低容量の負荷においても、重感染の場合では重症化する現象が再現できている。また生存率の評価系においてもヒトの生存曲線と似たカーブを示す系となっており、健常者でも重症化してしまう COVID-19 関連肺アスペルギルス症をよく再現する系が構築できている。今後この重症化メカニズムについて宿主応答側と菌側の両側面から解析を進めていく予定である。

［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）、澁谷和俊（東邦大学）、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。糖鎖の構造は生物種によって大きく異なり、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* 自身で発現させた ChiA ではこの誘導が認められなかった。この差異には、*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（Gal*f*）が関与していると推測された。現在、CRISPR/Cas9 ゲノム編集により作成した Gal*f* 欠損株を用いて、Gal*f* が免疫応答に果たす役割の解明を進めている。

［村長保憲、宮澤拳、高塚翔吾、星野泰隆、梅山隆、宮﨑義継］

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。誘導体に関して、各種活性のスクリーニングを実施している。

［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。また、翻訳後修飾に関与すると予想される遺伝子の解析および前駆体ペプチドを用いた解析を実施し、

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 6 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 86 件（菌株数：78 件、臨床検体数：19 件、環境検体数:0 件、核酸検体数:2 件、パラフィン検体数：19 件、抗真菌薬感受性試験依頼数：70 件、行政検査：7 件）の対応にあたった。これらの検査の結果、感染症法 4 類疾患の対象となるコクシジオイデス症の血清学的陽性は 1 件で病原体 *Coccidioides immitis* の検出は 0 件、感染症法 5 類全数把握疾患の対象となる播種性クリプトコックス症の病原体 *Cryptococcus neoformans* の検出は 0 件、*Cryptococcus gattii* の検出は 1 件であった。

衛生微生物検査技術協議会（令和 6 年 7 月 10 日～11 日）において、地方衛生研究所にカンジダ・アウリス発生状況について講演・情報共有するなど全国的な検査体制の整備を進めた。

［篠原孝幸、中山靖子、阿部雅広、小泉亜未、老木紗予子、大谷天人、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 6 年度の医薬品・医療機器等一斉監視指導・収去検査（後発医薬品品質確保対策事業）においては、抗生物質医薬品 4 製剤（注射用剤、錠剤、ドライシロップ）、合計 30 ロット、30 成分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 5 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）、Vietnam Military Medical University（VMMU）、Quyhoa National Leprosy & Dermato-Venereology Hospital (NDH) とカンジダ症およびクリプトコックス症の診断法と疫学調査に関する共同研究を実施している。今年度は NIHE および NDH を現地訪問の上、薬剤耐性カンジダ・アウリス感染症の早期診断を目的とした技術支援、研修会を行った。具体的にはカンジダ・アウリスをコロニーの色調から検出できる CHROMagar Candida Plus 寒天培地、カンジダ・アウリスを検出する Real-time PCR プロトコール（必要試薬・ Primer 配列等一式）、そして薬剤感受性試験用プレートを供与した。訪問後 NIHE からは CHROMagar Candida Plus 寒天培地や Real-time PCR によってカンジダ・アウリスを検出されたとの報告を受け、診療支援を確認できた。令和 6 年度にはベトナムにおいてもカンジダ・アウリスによる血流感染症例が確認されており、移転した技術がアウトブレイク対策の一助となることが期待される。

［篠原孝幸、宮澤拳、宮﨑義継］

発 表 業 績 一 覧

I. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Ken Miyazawa, Takashi Umeyama, Akira Yoshimi, Keietsu Abe, Yoshitsugu Miyazaki. *Aspergillus* cell surface structural analysis and its applications to industrial and medical use. Medical Mycology Journal. 2024;65(3):75-82.

2) Takashi Ueda, Kazuhiko Nakajima, Kaoru Ichiki, Kaori Ishikawa, Kumiko Yamada, Toshie Tsuchida, Naruhito Otani, Shingo Takubo, Kosuke Iijima, Motoi Uchino, Yuki Horio, Ryuichi Ku-

wahara, Takeshi Kimura, Yasushi Murakami, Yasuhiro Nozaki, Soichiro Nakama, Yoshitsugu Miyazaki, and Yoshio Takesue. Association between the hypokalaemia index based on area over the serum potassium concentration curve and occurrence of acute kidney injury in patients administered liposomal amphotericin B. Mycoses. 2024;67(7):e13771.

3) Haruko Miyazaki, Bin Chang, Michinaga Ogawa, Rie Shibuya, Misako Takata, Shigeki Nakamura, Kimiko Ubukata, Yoshitsugu Miyazaki, Tetsuya Matsumoto, Yukihiro Akeda. Bacteriological characteristics and changes of *Streptococcus pneumoniae* serotype 35B after vaccine implementation in Japan. Epidemiology & Infection. 2024;152:e114.

4) Masahiro Ishii, Takayuki Hoshina, Tsuguto Fujimoto, Nozomu Hanaoka, Masami Konagaya, Reiko Shimbashi, Sayaka Takanashi, Satoru Arai, Keiko Tanaka-Taya, Koichi Kusuhara. A Pediatric Case of Encephalopathy With Hypoglycemia Induced by Coxsackievirus A4 Infection. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2024;43(9):e324-326.

5) Masahiro Abe, Yuki Kinjo, Takuro Koshikawa, Yoshitsugu Miyazaki. Basic Research on *Candida* Species: Disease Mechanism, Virulence, and Relationship with Environmental Factors. Medical Mycology Journal. 2024;65:67-74.

6) Lisa Yamasaki, Yutaro Akiyama, Keigo Ueno, Yasutaka Hoshino, Minoru Nagi, Nobuko Nakayama, Masahiro Abe, Yoshitsugu Miyazaki, Hiroyuki Gatanaga, and Koji Watanabe. Progressive severe hemophagocytic syndrome due to disseminated Histoplasmosis in a patient with HIV-1 infection. Internal Medicine. 2025;64(7):1113-1118.

7) 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. Journal of Infection and Chemotherapy. 2024;30(9)942-945.

8) Misa Kojima, Masatomo Kimura, Kazuhiko Kuwahara, Hisatomo Tamaki, Ryuji Yasumatsu, Sota Sadamoto, Takayuki Shinohara, Kazuki Amemiya, Yoshitsugu Miyazaki, Akihiko Ito. Rare finding of mucorales sporangia and chlamydospores in tissue. Pathology International. 2024;74(11):648-654.

9) Kazuki Amemiya, Sota Sadamoto, Ken Miyazawa, Minoru Shinozaki, Takashi Yaguchi, Yoshitsugu Miyazaki, Kazutoshi Shibuya, Naobumi Tochigi. Optimisation of silver staining in artificial cytology samples of filamentous fungi. Medical Mycology Journal. 2024;65(4):85-91.

10) Yuya Nakata, Nozomu Yoshino, Machiko Kusuda, Shun-Ichi Kimura, Akari Matsuoka, Tomohiro Meno, Takuto Ishikawa, Yuhei Nakamura, Masakatsu Kawamura, Junko Takeshita, Shunto Kawamura, Yukiko Misaki, Kazuki Yoshimura, Ayumi Gomyo, Masaharu Tamaki, Yasutaka Hoshino, Takayuki Shinohara, Yoshitsugu Miyazaki, Hideki Nakasone, Shinichi Kako, Yoshinobu Kanda. Fatal pneumonia with repeated detection of *Talaromyces columbinus* two years after haploidentical transplantation. Journal of Infection and Chemotherapy. 2025;31(4):102649.

11) Keigo Ueno, Akiko Nagamori, Nahoko Oniyama-Honkyu, Kyung J. Kwon-Chung, and Yoshitsugu Miyazaki. Lung-resident memory Th2 cells regulate pulmonary cryptococcosis by inducing type-II granuloma formation. Mucosal Immunology. 2025;18(3):631-642.

12) Masahiro Abe, Ami Koizumi, Takashi Umeyama, Hiroko Tomuro, Yasunori Muraosa, Nobuko Nakayama, Sayoko Oiki, Satoshi Shimada, Yuko Murakami, Masayuki Ota, Itsuro Yoshimi, Azusa Takahashi, Takashi Ono, Masaru Sasaki, Eri Uchida-Fujii, Manami Nakashita, Hitomi Kurosu, Takuya Yamagishi, Takayuki Shinohara, Yasutaka Hoshino, Yoshitsugu Miyazaki. Microbiological characteristics and drug resistance rates of Candida auris isolates in Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2025 Nov 19;78(6):179-185.

13) Koh Shinohara, Satoru Itoi, Shigeki Nakamura, Yoshitsugu Miyazaki, Yoshikazu Mutoh, Shotaro Hagiwara, Norio Ohmagari. Micafungin-breakthrough *Coniochaeta hoffmannii* (*Lecythophora hoffmannii*) fungemia following cord blood transplant in a patient with acute myeloid leukemia successfully treated with voriconazole. Journal of infection and chemotherapy 2024;30(9):934-937.

14) Takashi Ueda, Kazuhiko Nakajima, Kaoru Ichiki, Kaori Ishikawa, Kumiko Yamada, Toshie Tsuchida, Naruhito Otani, Shingo Takubo, Kosuke Iijima, Motoi Uchino, Yuki Horio, Ryuichi Kuwahara,

Takeshi Kimura, Yasushi Murakami, Yasuhiro Nozaki, Soichiro Nakama, Yoshitsugu Miyazaki, Yoshio Takesue. Association between the hypokalaemia index based on area over the serum potassium concentration curve and occurrence of acute kidney injury in patients administered liposomal amphotericin B. Mycoses 2024;67(7):e13771.

15) Kana Matsumoto, Shinsuke Takagi, Yuki Asano-Mori, Kyosuke Yamaguchi, Mitsuhiro Yuasa, Kosei Kageyama, Daisuke Kaji, Aya Nishida, Kazuya Ishiwata, Hisashi Yamamoto, Hideki Araoka, Yoshitsugu Miyazaki, Naoyuki Uchida, Shuichi Taniguchi, Kunihiko Morita. Evaluation of the pharmacokinetics of liposomal amphotericin B and analysis of the relationship between pharmacokinetics, efficacy and safety in patients with hematological diseases. Journal of Infection and Chemotherpy 2024;30(6):504-510.

16) Sagawa T, Ohno S, Urata Y, Takemura T, Niki M, Kaneko Y, Nakamura S, Umeyama T, Miyazaki Y, Yuba T, Takumi C, Hiraoka N. A case of pulmonary co-infection with Aspergillus fumigatus and Mucorales in a patient with sarcoidosis. Respir Med Case Rep. 2024 Oct 17;52:102-130.

2. 和文発表

1) 村長保憲, 亀井克彦. 連載 臨床医のための微生物学講座・Vol. 12 ヒトのフサリウム症. 医学のあゆみ. 2024;289(7):525-528.

2) 宮澤拳.「再発見」ガラクトサミノガラクタンの多様な機能. 生物工学会誌. 2024;102(5):234.

3) 藤本嗣人. アデノウイルス感染症（プール熱など）について教えてください. インフルエンザ～その他の呼吸器感染症. 2024;25(2)

4) 阿部敬悦, 薄田隼弥, 宮澤拳, 吉見啓. 菌糸分散型変異を用いる新たな糸状菌液体培養技術～麹菌を例に. 生物工学会誌. 2024;102(8):406-409.

5) 老木紗予子. タンパク質の立体構造解析のススメ. 生物工学会誌. 2024;102(8):416.

6) 上野圭吾, 永森晶子, 本弓奈穂子, 宮﨑義継. CD4^{+}T 細胞非依存性クリプトコックス症ワクチン 真菌特異的記憶 CD8^{+}T 細胞を誘導するためには何が必要か？ 日本医真菌学会誌. 2024;65(2):45-51.

7) 上野圭吾, 永森晶子, 本弓奈穂子, 宮﨑義継. 肺真菌症における肺常在性 T 細胞の役割. 臨床免疫・アレルギー科. 2024;81(1):20-25.

8) 藤本嗣人. 私の検査・研究 災害を乗り越えて. 臨床と微生物. 2024;51 巻増刊号:625-628.

9) 藤本嗣人. アデノウイルス感染症. インフルエンザ～その他の呼吸器感染症. 2024;25(3):179-182.

10) 村越由佳, 林亮, 是松聖悟, 長田浩平, 櫻井淑男, 荻美貴, 藤本嗣人. 気管支喘息急性増悪で人工呼吸管理を要した幼児例からのエンテロウイルスD68 の検出－小児喘息発作入院サーベイランス. 病原微生物検出情報. 2025;46(1):17-19.

11) 篠原孝幸, 宮﨑義継. *Candida auris* 感染症の最近の話題について. モダンメディア. 2025;71(2):14-23.

12) 村長保憲. 真菌由来 O-結合型糖蛋白質とキチン粒子が誘発するアレルギー性気道炎症における Dectin-2 の役割. 臨床免疫・アレルギー科. 2025;83(2):125-132.

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Kenichiro Takahashi, Masaaki Kobayashi, Naomi Nojiri, Hazuka Yoshida-Furihata, Kosuke Murakami, Nozomu Hanaoka, Tsuguto Fujimoto. Differences in the rate of decrease based upon type of adenovirus respiratory infection during the COVID-19 pandemic: results of a 10-year observational study in Japan. International Union of Microbiological Societies(IUMS) Congress 2024.

2) Ken Miyazawa, Shogo Takatsuka, Takashi Umeyama, Yoshitsugu Miyazaki. Function and biosynthesis of the cell wall polysaccharides in *Aspergillus* species. The 8th Congress of Asia-Pacific Society for Medical Mycology (APSMM 2024).

3) Ken Miyazawa, Yutaka Tanaka, Makoto Ogata, Shigekazu Yano, Takashi Umeyama, Shogo Takatsuka, Takanori Horiguchi, Yasutaka Hoshino, Yasunori Muraosa, Keietsu Abe, Yoshitsugu Miyazaki. Ags3 produces α-1,3-glucan with increased ratio of α-1,4-linkage in *Aspergillus fumigatus*. The 8th Congress of Asia-Pacific Society for Medical Mycology (APSMM 2024).

4) Keigo Ueno, Yoshitsugu Miyazaki. Lung resident memory Th2 cells regulate *Cryptococcus gattii* infection via granuloma formation. The 8th Congress of Asia-Pacific Society for Medical Mycology (APSMM 2024).

5) Takashi Umeyama, Hiroko Tomuro, Ken Miyazawa, Shogo Takatsuka, Takanori Horiguchi, Yasutaka Hoshino, Yasunori Muraosa, Yoshitsugu Miyazaki. CRISPR/Cas9 Genome Editing for Investigating Azole Resistance Mechanisms in *Aspergillus* spp.

The 8th Congress of Asia-Pacific Society for Medical Mycology (APSMM 2024).

6) Masahiro Abe, Sota Sadamoto, Takayuki Shinohara, Minoru Shinozaki, Ami Koizumi, Sayoko Oiki, Amato Otani, Kazutoshi Shibuya, Yoshitsugu Miyazaki. The relationship between Candida auris and interleukin-17A in murine vulvovaginal candidiasis model. The 8th Congress of Asia-Pacific Society for Medical Mycology (APSMM 2024).
7) Masahiro Abe. Advances of Cutting-edge technologies in Fungal Research Fields. The 8th Congress of Asia-Pacific Society for Medical Mycology (APSMM 2024).
8) Yasunori Muraosa. Fungal chitin-binding glycoprotein- and chitin-induced allergic airway inflammation. The 8th Congress of Asia-Pacific Society for Medical Mycology (APSMM 2024).
9) Keigo Ueno, Yoshitsugu Miyazaki. Anti-cryptococcus vaccine inducing lung resident memory $CD8^+$ T cells. The 11th Global Network Forum on Infection and Immunity (2025).
10) Ken Miyazawa, Yutaka Tanaka, Makoto Ogata, Takashi Umeyama, Shogo Takatsuka, Takanori Horiguchi, Yasutaka Hoshino, Yasunori Muraosa, Keietsu Abe, Yoshitsugu Miyazaki. The product of an α-1,3-glucan synthase Ags3 from *Aspergillus fumigatus* is resistant to α-amylase. The 11th Global Network Forum on Infection and Immunity (2025).

2. 国内学会等

1) 藤本嗣人. アデノウイルス・エンテロウイルス概説. 令和 6 年度 国立感染症研究所市民公開講座, 2024 年.
2) 宮澤拳. *Aspergillus* 属菌における菌糸凝集要因の解析と培養技術開発への応用. 糸状菌遺伝子研究会 第 44 回例会, 2024 年.
3) 上野圭吾. 肺常在性記憶 T 細胞に着目した肺真菌症ワクチン. 第 3 回 日本医学会連合 Rising Star リトリート, 2024 年.
4) 阿部雅広. 表在性・深在性の両面から考えるカンジダ属感染症. 第 3 回 日本医学会連合 Rising Star リトリート, 2024 年.
5) 上野圭吾. 高病原性クリプトコックス症に対するワクチン開発とその基盤研究. 第 43 回 関東医真菌懇話会, 2024 年.
6) 阿部雅広, 篠原孝幸, 定本聡太, 小泉亜未, 名木稔, 宮﨑義継. *Candida albicans* complex とカンジダ腟炎の関連性 - *In vitro* / *In vivo* 両面からの評価 -. 第 43 回 関東医真菌懇話会, 2024 年.
7) 梅山隆, 戸室弘子, 中山靖子, 藤本嗣人, 石川淳, 阿部雅広, 小泉亜未, 定本聡太, 篠原孝幸, 堀口崇典, 宮澤拳, 高塚翔吾, 上野圭吾, 村長保憲, 星野泰隆, 名木稔, 宮﨑義継. 基礎領域からのアプローチ～迅速診断における遺伝子検査への期待. 第 98 回 日本感染症学会学術講演会 第 72 回 日本化学療法学会総会・合同学会, 2024 年.
8) 覺野重毅, 河本健吾, 井本和紀, 柴多渉, 山田康一, 梅山隆, 宮﨑義継, 掛屋弘. 電気抵抗値による細胞障害に焦点をあてた *Aspergillus fumigatus* の新しい抗真菌薬活性の評価法. 第 98 回 日本感染症学会学術講演会 第 72 回 日本化学療法学会総会・合同学会, 2024 年.
9) 荻美貴, 押部智宏, 大岡徹彦, 藤本嗣人. 兵庫県内において重症例・致死例から検出されるコクサッキーウイルス A 群の解析. 第 98 回 日本感染症学会学術講演会 第 72 回 日本化学療法学会総会・合同学会, 2024 年.
10) 柏木克人, 吉澤定子, 中村雄介, 森岳雄, 佐藤高広, 前田正, 篠原孝幸, 宮﨑義継, 舘田一博. 診断に難渋した *Exophiala phaeomuriformis* による皮膚軟部組織感染症の 1 例. 第 98 回 日本感染症学会学術講演会 第 72 回 日本化学療法学会総会・合同学会, 2024 年.
11) 篠原孝幸. 薬剤耐性真菌に有効な新規クラス抗真菌薬の臨床開発を目指した金属捕捉性化合物の研究. 第 34 回 新薬創製談話会, 2024 年.
12) 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. 新興真菌 *Candida auris*: 国内での発生動向と薬剤耐性傾向について. 衛生微生物技術協議会 第 44 回研究会, 2024 年.
13) 吉野望, 楠田待子, 木村俊一, 松岡あかり, 米野友啓, 石川拓斗, 中村侑平, 河村匡捷, 竹下絢子, 川村俊人, 三﨑柚季子, 吉村一樹, 後明晃由美, 玉置雅治, 星野泰隆, 篠原孝幸, 宮﨑義継, 仲宗根秀樹, 賀古真一, 神田善伸. HLA 半合致移植後約 2 年で発症した *Talaromyces columbinus* 肺炎. 第 21 回 日本血液学会関東甲信越地方会, 2024 年.
14) 新田久美, 渡部音哉, 酒匂崇史, 山口享祐, 景山康生, 梶大介, 田矢祐規, 西田彩, 髙木伸介, 石綿一哉, 山本久史, 山本豪, 森有紀, 木村宗芳, 篠原孝幸, 宮﨑義継, 和氣敦, 荒岡秀樹, 内田直之. 骨髄異形成症候群に対する臍帯血移植後早期に発症し致死的経過を辿った鼻脳型ムーコル症の一例. 第 21 回 日本血液学会関東甲信越地方会, 2024 年.
15) 阿部雅広, 小泉亜未, 梅山隆, 中山靖子, 戸室弘子, 村長保憲, 篠原孝幸, 宮﨑義継. 新興真菌 *Candida auris*: 本邦における発生動向サーベイランスの結果. 第 2 回 北海道医真菌研究会, 2024 年.
16) 宮澤拳, 梅山隆, 高塚翔吾, 堀口崇典, 星野泰隆, 宮﨑義継. 連続定量モニタリングを可能とする組換

え *Aspergillus fumigatus* 株の作製と明らかになった抗真菌薬活性の特性. 第 73 回 日本感染症学会東日本地方会学術集会, 2024 年.

17) 阿部雅広, 篠原孝幸, 大谷天人, 宮﨑義継. マウスモデルを用いた *Candida auris* 膣感染に関与する因子の解析 : *C. auris* clade とインターロイキン 17A に焦点を当てた評価. 第 73 回 日本感染症学会東日本地方会学術集会, 2024 年.
18) 阿部雅広. 免疫正常者にも生じる侵襲性真菌感染症 : クリプトコックス症と地域流行型真菌症を中心に. 第 73 回 日本感染症学会東日本地方会学術集会, 2024 年.
19) 老木紗予子, 阿部雅広, 篠原孝幸, 定本聡太, 大谷天人, 梅山隆, 宮﨑義継. clade II 以外に属する耳漏由来国内分離 *Candida auris* の *Galleria mellonella* 感染モデルを用いた病原性評価. 第 73 回 日本感染症学会東日本地方会学術集会, 2024 年.
20) 篠原孝幸, 和田章, 阿部雅広, 永瀬翠, 中山靖子, 小泉亜未, 大谷天人, 老木紗予子, 越川拓郎, 宮﨑義継. 新規クラス抗真菌薬の臨床開発を目指した金属捕捉性化合物の研究. 第 73 回 日本感染症学会東日本地方会学術集会, 2024 年.
21) 坪井栄佑, 小倉翔, 酒匂崇史, 石田景子, 原口瑞樹, 森島雅世, 木村宗芳, 篠原孝幸, 宮﨑義継, 荒岡秀樹. 混合形質性急性白血病に対する臍帯血移植患者における FKS 遺伝子変異を伴うエキノキャンディン耐性 *Candida parapsilosis* 菌血症の一例. 第 73 回 日本感染症学会東日本地方会学術集会, 2024 年.
22) 宮澤拳, 田中大, 尾形慎, 矢野成和, 梅山隆, 高塚翔吾, 堀口崇典, 星野泰隆, 村長保憲, 阿部敬悦, 宮﨑義継. *Aspergillus fumigatus* の α-1, 3-グルカン合成酵素 Ags3 は新奇の α-グルカンを合成する. 第 23 回 糸状菌分子生物学コンファレンス, 2024 年.
23) 宮澤拳, 梅山隆, 吉見啓, 阿部敬悦, 宮﨑義継. アスペルギルス属糸状菌の細胞表層構造の理解とその応用に関する研究. 第 68 回 日本医真菌学会総会・学術集会, 2024 年.
24) 上野圭吾, 宮﨑義継. 不活化経鼻ワクチンは, 肺常在性記憶 Th2 細胞と II 型肉芽腫を誘導し, *Cryptococcus gattii* 感染を抑制する. 第 68 回 日本医真菌学会総会・学術集会, 2024 年.
25) 上野圭吾, 宮﨑義継. クリプトコックス症ワクチンの研究動向. 第 68 回 日本医真菌学会総会・学術集会, 2024 年.
26) 梅山隆, 戸室弘子, 篠原孝幸, 堀口崇典, 阿部雅広, 宮﨑義継. 菌種名の変遷が真菌検査・疫学研究に与える影響. 第 68 回 日本医真菌学会総会・学術集会, 2024 年.
27) 阿部雅広, 小泉亜未, 梅山隆, 中山靖子, 戸室弘子, 村長保憲, 篠原孝幸, 宮﨑義継. 本邦における新興真菌 *Candida auris* の発生動向に関する報告. 第 68 回 日本医真菌学会総会・学術集会, 2024 年.
28) 星野泰隆, 篠原孝幸, 上野圭吾, 村長保憲, 高塚翔吾, 中山靖子, 戸室弘子, 阿部雅広, 梅山隆, 宮﨑義継. FFPE を使った真菌遺伝子検査 : PCR. 第 68 回 日本医真菌学会総会・学術集会, 2024 年.
29) 老木紗予子, 阿部雅広, 篠原孝幸, 定本聡太, 大谷天人, 小泉亜未, 梅山隆, 宮﨑義継. 本邦で耳漏から分離された clade II 以外に属する *Candida auris* の病原性. 第 68 回 日本医真菌学会総会・学術集会, 2024 年.
30) 藤本嗣人, 梅山隆, 阿部雅広, 石川淳, 中山靖子, 名木稔, 篠原孝幸, 宮﨑義継. *Candida auris* 分離菌株の迅速検査のために開発したリアルタイム PCR. 第 68 回 日本医真菌学会総会・学術集会, 2024 年.
31) 村長保憲, 小泉亜未, 高塚翔吾, 上野圭吾, 星野泰隆, 篠原孝幸, 阿部雅広, 宮﨑義継. 国立感染症研究所における抗真菌薬感受性試験の実際. 第 68 回 日本医真菌学会総会・学術集会, 2024 年.
32) 篠原孝幸, 阿部雅広, 小泉亜未, 梅山隆, 高塚翔吾, 上野圭吾, 星野泰隆, 村長保憲, 宮﨑義継. 国立感染症研究所における検査の実際. 第 68 回 日本医真菌学会総会・学術集会, 2024 年.
33) 篠原孝幸, 和田章, 阿部雅広, 永瀬翠, 中山靖子, 小泉亜未, 大谷天人, 老木紗予子, 越川拓郎, 宮﨑義継. 新規クラス抗真菌薬の臨床開発を目指した亜鉛捕捉性化合物の研究. 第 68 回 日本医真菌学会総会・学術集会, 2024 年.
34) 高塚翔吾, 宮澤拳, 壇辻百合香, 犬飼達也, 山越智, 梅山隆, 村長保憲, 星野泰隆, 澁谷和俊, 宮﨑義継. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症発症に寄与する機能的分子の解析. 第 68 回 日本医真菌学会総会・学術集会, 2024 年.
35) 小泉亜未, 阿部雅広, 篠原孝幸, 定本聡太, 老木紗予子, 大谷天人, 宮澤拳, 上野圭吾, 宮﨑義継. 低酸素環境が *Candida auris* の細胞形態や細胞壁多糖構造に与える影響. 第 68 回 日本医真菌学会総会・学術集会, 2024 年.
36) 大谷天人, 阿部雅広, 定本聡太, 篠原孝幸, 小泉亜未, 老木紗予子, 宮﨑義継. 低酸素環境が *Trichosporon asahii* の病原性に与える影響についての評価. 第 68 回 日本医真菌学会総会・学術集会, 2024 年.
37) 村井佑至, 渡邉哲, 篠原孝幸, 宮﨑義継, 山本善裕. 播種性ヒストプラスマ症を契機に診断された AIDS の一例. 第 94 回 日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2024 年.
38) 水島遼, 守山祐樹, 上野圭吾, 篠原孝幸, 宮﨑義継, 大曲 貴夫. 肺多発空洞病変で紹介となり生活歴と抗体検査結果から慢性肺コクシジオイデス症と

して治療した 1 例. 日本内科学会 第 701 回関東地方会, 2024 年.

39) 阿部雅広. *Candida auris*:国内菌株サーベイランスのアップデート. AMR Online seminar "*Candida auris*", 2025 年.

40) 東條未希, 浅見諒子, 野口穣, 古川友子, 野澤由紀子, 小金丸博, 吉田敦, 稲松孝思, 千葉優子, 篠原孝幸, 阿部雅広, 宮﨑義継. *Candida* (*Wickerhamiella*) *pararugosa* による真菌血症の 1 例. 第 36 回 日本臨床微生物学会総会・学術集会, 2025 年.

41) 織田錬太郎, 堀場千尋, 麻生さくら, 浦邦子, 篠原孝幸, 宮﨑義継. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis が疑われた眼科先端症候群の起因菌同定に次世代シーケンシングが有用であった 1 例. 第 36 回 日本臨床微生物学会総会・学術集会, 2025 年.

42) 溝口美祐紀, 三澤慶樹, 日暮芳己, 山下耕平, 池内和彦, 梅山隆, 篠原孝幸, 米田立, 佐藤信彦, 宮﨑義継, 堤 武也. 肺移植後患者から検出された *Aspergillus spinulosporus* の微生物検査学的特徴. 第 36 回 日本臨床微生物学会総会・学術集会, 2025 年.

43) 梅山隆, 小泉亜未, 村長保憲, 阿部雅広, 高塚翔吾, 上野圭吾, 星野泰隆, 篠原孝幸, 宮﨑義継. 日本医真菌学会共同シンポジウム（真菌感染症の検査/遺伝子・抗原, MALDI-TOF MS, 薬剤感受性）:真菌の薬剤感受性試験:現状と展望. 第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会, 2025 年.

44) 阿部雅広. 新興真菌 *Candida auris*:微生物学的特徴および国内・国外の疫学・薬剤耐性について. 第 36 回 関東甲信静支部細菌研究部会, 2025 年.

45) 梅山隆. アスペルギルスのバイオフィルム形成および抗真菌薬耐性に関連する新規遺伝子群の探索. 千葉大学真菌医学研究センター成果報告会, 2025 年.

46) 宮澤拳. アスペルギルス属糸状菌の細胞壁多糖 α-1, 3-グルカンの化学構造と菌糸接着. 日本農芸化学 2025 年度大会, 2025 年.

47) 宮澤拳, 梅山隆, 星野泰隆, 堀口崇典, 高塚翔吾, 村長保憲, 宮﨑義継. D-ガラクトサミンは Aspergillus fumigatus の分生子休眠打破を促進する. 日本農芸化学 2025 年度大会, 2025 年.

48) 米野友啓, 松岡あかり, 中村侑平, 木村俊一, 篠原孝幸, 橋野功暉, 山本快亮, 中田雄也, 石川拓斗, 河村匡捷, 竹下絢子, 吉野望, 三﨑柚季子, 後明晃由美, 楠田待子, 宮﨑義継, 賀古 真一, 神田 善伸. T-ALL に対する移植前に頬部膿瘍パラフィン標本の PCR で確定診断したムーコル症. 第 22 回 日本血液学会関東甲信越地方会, 2025 年.

49) 梅山隆. 真菌分類の変更が臨床検査に与える影響. 第 1 回 日本医真菌学会タクソノミーフォーラム, 2025 年.

50) 藤谷知樹, 兼田磨熙杜, 川筋仁史, 梅山隆, 小泉亜未, 篠原孝幸, 宮﨑義継, 山本善裕. 侵襲性アスペルギルス症による眼窩先端症候群の一例. 第 9 回 日本医真菌学会東海・北陸支部深在性真菌症部会, 2025 年.

51) 兼田磨熙杜, 藤谷知樹, 川筋仁史, 上野圭吾, 篠原孝幸, 宮﨑義継, 渡邉哲, 山本善裕. 播種性ヒストプラスマ症を契機に診断された AIDS の一例. 第 9 回 日本医真菌学会東海・北陸支部深在性真菌症部会, 2025 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」ことである。細菌、ウイルス、真菌、プリオン等病原体の感染・増殖に関わる宿主細胞側の分子や機能を生化学、細胞生物学、分子生物学、遺伝学等の研究手法を用い解明することを通じて、感染症対策に資する知見や材料（細胞等）を研究コミュニティに提供している。また、病原体自体に関する業務としては、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、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、分子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、高度光学顕微鏡技術といった先端の研究手法も取り入れ、広く所内外の共同研究も活用しつつ、主に感染宿主細胞側からの感染症基盤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・開発研究にも力を入れている。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、成果が出てきつつある。

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、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、第一三共社の 3 種類の mRNA/LNP ワクチン、Meiji Seika ファルマ社の自己複製型 mRNA/LNP ワクチンについて、多くの製造・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。感染研の国立健康危機管理研究機構への統合に伴い、「コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン」の国家検定は次年度（令和 7 年度）より PMDA に移管することとなった。そこで、スムーズな移管を行うために On the Job Training(OJT)を行い、無事、臨時で担当していた国家検定業務を今年度で完了した。常時の業務である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、製剤の供給に尽力した。品質管理業務に関連したその他の貢献としては、12 月に日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会の第 21 回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム「転換期を迎える生物学的製剤のレギュラトリーサイエンス～製剤の開発現場からの提言、国の規制機関の役割、将来展望～」について部を挙げて主催し（当部長が委員長）、これまでの国家検定等の品質管理業務の経験を踏まえ、現状を総括しつつ今後に向けたレギュラトリーサイエンス・国の規制の在り方について、現場と行政側で議論をする場を設けた。時機を得た内容であったため、産業界、行政機関等から多数の参加者があり、好評であった。

一方、本年度も臨時の COVID-19 対策関連業務（品質管理業務）を優先しつつ、可能な限り研究業務についても推進した。

プリオンは、異常型プリオン蛋白質（PrP^{Sc}）の多量体（凝集体）から成る病原体である。非定型H型ウシ海綿状脳症プリオン（H-BSE プリオン）のヒト・モデルとしてのサルへの伝搬効率について 4～6 年間の長期の観察を行った結果を学術誌に投稿した。プリオンの動物感染実験は、非常に息の長い、大変な忍耐力を要する研究であることをご理解いただければ幸いである。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} の配向について、アミノ基側の領域が凝集体表面に位置し、カルボキシル基側の領域は PrP^{Sc} の内部に位置することが推測されるといった、有用な情報が得られてきている。さらに、新たなマウスプリオンが持続感染できるヒト由来培養細胞の樹立にも成功し、持続感染メカニズムの解析に有用なツールになると考えている。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）亜株の研究もさらに進めた。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構造的側面からさらに分子レベルで解析を進め、近々論文投稿予定である。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る、感染症に関与する宿主因子の同定・機能解析もさらに進めた。例えば、オズウイルスの宿主への侵入に必要な宿主細胞因子を複数同定し、詳細な関与メカニズ

ムの解析が進んでいる。重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSV）についてもB細胞への感染に必要な宿主因子候補が複数同定され、詳細な解析を進めている。

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ることを目的に遺伝子ノックダウン細胞等を用いて SARS-CoV-2 感染及びジカウイルス感染におけるコレステロール取り込み経路の重要性をさらに検討した。感染に関与する遺伝子が様々明らかになってきており、詳細な関与メカニズムの解析を進めている。

ラッサウイルスの感染に重要な宿主因子 PTAR1（ゲラニルゲラニル転移酵素 3 型（GGT3）のαサブユニット）の性状解析を進める中で、真菌の Ecm9 が GGT3 のαサブユニットであることを証明した。さらに、Ecm9 欠損酵母株は細胞壁の脆弱化を示したことから、真菌 Ecm9 は抗真菌薬の新規標的になる可能性を考え、創薬の観点からも検討を進めている。

宿主細胞が病原体に感染すると、多くの場合、細胞変性効果により細胞死が誘導される。その細胞死の詳細なメカニズムについては、不明の点も多い。感染に伴う細胞死を制御できれば、感染病態発現のコントロールが可能となり、新たな感染症制御法になるのではないかと考え、研究を始めている。黄熱ウイルス (YFV)感染においては、その特徴として脂質酸化依存的な細胞死が誘導されており、抗酸化剤で制御できる可能性などが明らかになってきている。

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引き続き進めた。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 細胞株を活用し、CRISPR/cas9 によるゲノムワイドスクリーニングを行うための系の確立を進めた。インターフェロン応答性の抗ウイルス活性を失活している STAT1 欠損 Vero 細胞株を用いた検討をさらに進め、いくつかのウイルスでは増殖能が亢進しており、宿主細胞株としての有用性が示された。さらに、日本脳炎ウイルス（JEV）が安定的に持続感染した Vero 細胞株を複数樹立し比較検討することで、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た。また、病原体感染時には宿主細胞内の微細構造が大きく変化することが知られており、ウイルスライフサイクルの解析や病態発現機構の解析の観点からもその詳細を明らかにすることは重要である。そこで、引き続き各種オルガネラを特異的に蛍光標識した細胞株を様々な細胞株から樹立しており、広く活用してもらえる体制を整えていく予定である。

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。例えば、ポリフェノール類の抗 SFTSV 活性発現メカニズムの解析に進展が見られた。この他にも、抗 SARS-CoV-2 抗体医薬、抗 SARS-CoV-2 中分子阻害剤、抗フラビウイルス増殖阻害剤、抗 YFV siRNA/脂質ナノ粒子阻害剤、様々な病原体に対する mRNA/脂質ナノ粒子ワクチン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引き続き進めた。当部の特長として、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。本システムを用いることで、病原体感染に伴う様々な細胞内微細構造（オルガネラ）変動を高解像度で経時的に観察できている。対物外部位相機構を導入することで、さらなる高解像化にも成功した。共同研究も複数立ち上がり、様々な病原体での観察を開始している。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の構築を行い、こちらを利用した共同研究も進めている。多くの情報量を処理できる AI を活用した自動化技術は今後益々重要となってくると考えられ、今後も積極的に導入していきたい。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多数進めている。

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、例年通り計画的に行った。

臨時に担当していた SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの国家検定業務が終了したため、今後は、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主たる業務として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引き続き積極的に取り組んでいく予定である。そのためにも、所内外とこれまで以上に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日に第四室研究員に北里大学より鶴田佳保里氏が着任した。1月1日には、第二室室長に東北大学より白川龍太郎氏が着任した。

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}）の凝集体である。その構造解明は重要な課題だが、さまざまな要因が障壁となり難航している。そこで、生化学的手法により構造情報の手がかりを得るべく、光架橋反応による PrP^{Sc} 凝集体構造の解析を試みてきた。ウシ海綿状脳症プリオン（BSE プリオン）、カニクイザルへ伝播させた BSE プリオンなど、いくつかのプリオン株について検討した結果、いずれの株でも 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。［萩原健一］

2. H 型 BSE プリオンに関する研究

非定型 H 型ウシ海綿状脳症プリオン（H-BSE プリオン）のウシからヒトへの伝播リスクを評価するために、H-BSE プリオンに感染したウシから調製した脳乳剤をヒト・モデルとしてのカニクイザルへ接種（脳内または経口投与）し、4〜6 年間の経過観察後に、脳／脊髄、消化管、主要なリンパ組織の異常型プリオン蛋白質（PrP^{Sc}）の増殖・蓄積の有無を調べた（令和4年度）。本年度は、令和4年度に未解析の組織について、PrP^{Sc} の検索を行なった。その結果、これまでに調べた全ての組織について PrP^{Sc} は検出限界以下だった。結果を学術誌に投稿した。［萩原健一；佐藤由子、飛梅実（感染病理部）；柴田宏昭（予防衛生協会、医薬基盤健栄研）；小野文子（岡山理科大）；大藤圭子、中野望（予防衛生協会）；今村守一（宮崎大）；堀内基広（北大）］

3. 受容体依存性が拡大した C 型肝炎ウイルス変異株の解析

C 型肝炎ウイルス（HCV）感染は、宿主の CD81、Claudin-1、Occludin が感染に必須の因子であることが報告されている。我々は HCV-JFH1 株より、Claudin-1 欠損肝細胞株にも感染できる亜株 HCV-JFH1-LotB1 を分離し、その性状解析から Claudin-6 も認識できるようになることで、Claudin-6 を介して肝細胞株に感染していることを報告してきた。現在は、感染に重要な Claudin-6 の領域を明らかにするために各種 Claudin-6 変異体を作製し検討を進めている。［小澤彩香、清水芳実、白砂圭崇、深澤征義；深澤秀輔（品質管理研究センター）；内山安男、谷田以誠（順天堂大）］

4. CERT PH ドメインとクラミジア IncD タンパク質との相互作用に関する構造学的研究

クラミジア・トラコマティスは宿主細胞内に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。この局在化は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た。また、CERT 欠損細胞に各種変異体 CERT を戻した細胞を用いて解析を行ったところ、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。現在、これらの成果を公表するべく論文投稿の準備をすすめている。［熊谷圭悟、花田賢太郎（品質管理研究センター）；杉木俊彦、藤原敏道（阪大）；児嶋長次郎（横浜国大）］

5. 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。今年度は前回の結果を踏まえ、さらに数十種類の化合物を用いた二次スクリーニングを行った。多様な構造が抗ウイルス活性を持つ中で、類似の化学構造を持つグループがいくつかあった。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. サポウイルスの培養増殖系開発を目的としたサポウイルス非構造タンパク質抗体の調製

ヒトサポウイルスはヒトノロウイルスと同様に株化培養細胞による感染増幅ができず、ワクチン開発や抗ウイルス薬評価を困難にしている。主として北里大学で行われたサポウイルス培養増殖系の開発に利用するため、サポウイルスの非構造タンパク質 6 種について、高発現系構築と大量調製、精製を行い、動物に免疫して各タンパク質をそれぞれ特異的に認識する抗体を取得した。作成した抗体の一部については、ウイルス感染細胞の検出に有用であることが示された。［染谷友美；染谷雄一（ウイルス第二部）；福田裕也、石川梓、石山涼翔、戸高玲子、芳賀慧、片山和彦（北里大学）］

2. 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。昨年度は 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を行った。今年度はゲノムワイドスクリーニングの結果から、特定のパスウェイに関して、SFTSV 感染に関与する宿主候補因子としての解析に着手した。[濵信一郎、水池彩、水上智晴、深澤征義;本間悠太、山地俊之(順天堂大)]

3. 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

エンベロープウイルスは、感染・侵入・複製に必要なコレステロールを宿主細胞から調達する。本研究では、エンベロープウイルスの増殖における、宿主の細胞内コレステロール輸送・代謝関連因子群の役割を明らかにする。本年度は、細胞外コレステロール取り込み経路に局在する因子群の遺伝子発現の抑制が、SARS-CoV-2 及びジカウイルスの増殖に影響を及ぼすことを示した。また、コレステロール結合性蛍光標識プローブを用いたイメージング解析から、上記因子群の遺伝子発現抑制細胞において、コレステロールの分布が変化することを発見した。これらの結果から、上記因子群によるコレステロール輸送・代謝制御機能が、 SARS-CoV-2 及びジカウイルスの増殖に関与していることが示唆された。[後藤麻子、島﨑健太朗、齊藤恭子、深澤征義;林昌宏、海老原秀喜(ウイルス第一部)]

4. 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

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とが知られている。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、「3. 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」で見出した因子群について、活性に影響を及ぼす可能性が考えられるアミノ酸置換を引き起こす SNP を導入した変異体の作成に着手した。[後藤麻子、深澤征義]

5. ラッサウイルス感染に必要な宿主因子 PTAR1 の研究

PTAR1 (prenyltransferase alpha subunit repeat containing 1)はラッサウイルス感染に必須の宿主因子として知られていたが、その分子機能は未解明であった。 これまでに我々は、PTAR1 が新規ゲラニルゲラニル転移酵素 (GGT3) のαサブユニットとして機能し、ゴルジ体 SNARE タンパク質 Ykt6 を基質とすることを明らかにした。PTAR1 欠損ヒト細胞ではゴルジ体機能の異常により、ラッサウイルス受容体である LAMP1 のシアル酸修飾が生じず、ラッサウイルス感染に耐性を示す。本年度は真菌類における GGT3 の解析を進め、AlphaFold を用いた構造予測解析により、出芽酵母の未解析タンパク質 Ecm9 が酵母 GGT3 のαサブユニットであることを報告した。Ecm9 欠損酵母株は細胞壁の脆弱化を示すことから、真菌 Ecm9 は抗真菌薬の新規標的となる可能性が示唆された。[立石正規、白川龍太郎、深澤征義]

6.黄熱ウイルス (YFV) 感染における脂質酸化依存的細胞死の研究

YFV が感染すると細胞内の活性酸素種 (ROS) が増加することが知られていたが、ROS の増加が YFV による病態悪化につながっているかは明らかでない。近年、Glutathione Peroxidase 4 (GPx4) の活性低下により脂質酸化依存的な細胞死(フェロトーシス、リポキシトーシス)が誘導されることが注目を集めている。そこで我々は YFV 感染による細胞死が脂質酸化依存的に亢進しているか検討を行った。本年度は脂溶性抗酸化剤による細胞死抑制効果について解析を行い、抗酸化剤を添加すると濃度依存的に細胞死が抑制されることを明らかにした。この結果から、YFV 感染により脂質酸化依存的な細胞死が誘導されていることが示唆された。[鶴田佳保里、宮田暖、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

世界保健機関(WHO)が策定するポリオ根絶計画に資すること、併せて広範なウイルスに対して高感受性を示す細胞株の樹立を目的とし、ポリオウイルス受容体および STAT1 遺伝子を欠損させたダブルノックアウト Vero 細胞株を樹立した。複数のウイルスに対する感受性を評価した結果、フラビウイルス科に属するジカウイルスおよびピコルナウイルス科に属するコクサッキーウイルス B 群に対しては STAT1 欠損によるゲノム増幅効率の上昇が確認された。一方、コロナウイルス科に属する SARS-CoV-2 ではゲノム複製効率の上昇が認められない株も存在し、その効果に差異が生じることが明らかとなった。本細胞株においてゲノム複製効率がより顕著に上昇するウイルス種を推定するため、その作用機序の解析を進めている。[小池奈月子、中村優子、深澤征義]

2. レプリコン細胞を利用した黄熱ウイルス (YFV) 17D 宿主因子の探索

レプリコン細胞は YFV17D のサブゲノミックレプリコンを保

持した Vero 細胞で、GFP 蛍光で YFV の複製活性をモニターすることができる。YFV の複製に関わる宿主因子について CRISPR/cas9 によるゲノムワイドスクリーニングを実施するため、cas9 を安定発現させたレプリコン細胞を作製した。編集活性の高いレプリコン細胞を選別するために、細胞表面の CD155 に対するガイド RNA をレンチウイルスによって発現させ、FACS で細胞表面の CD155 レベルを調べた。このアッセイにより、編集効率の高い亜株を特定することができた。今後はその株を用いて、スクリーニングを実施する。[齊藤恭子、中村優子、深澤征義;本間悠太、山地俊之(順天堂大)]

3. Vero 細胞由来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。SERV Envのヒト細胞への侵入能を調べるため、レンチウイルスおよびマウスレトロウイルスベースの Env 外套シュードタイプウイルス作成の条件検討を実施した。[齊藤恭子;花田賢太郎(品質管理研究センター);山地俊之(順天堂大)]

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、A 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。前年度までに、A 株中にはウイルスゲノム全長を持つ JEV ゲノム(FL ゲノム)に加え、ウイルスゲノムの一部を欠失した JEV ゲノム(DI ゲノム)が存在し、それぞれにオリジナル JEV と比較して数十個の点変異が存在することを明らかにしていた。今年度はさらに、独立した2株(B 株、C 株)の JEV 持続感染株を樹立し、ウイルスゲノムの解析を行った。結果、全ての株において、FL ゲノムおよび DI ゲノムが確認された。また DI ゲノムの欠失部位は、3 株とも類似の部位であり、すべてインフレームでの欠失であった。一方、A 株、C 株には共通した点変異が見られるものの、B 株には点変異が確認されなかった。これらのことより、JEV 持続感染化には、宿主細胞内での FL ゲノムと DI ゲノムの共存が必要条件であり、A 株、B 株に共通した点変異は、持続感染化には必須ではない事が示唆された。これらの点変異は、ウイルスが持続感染細胞内に適応する過程で生じたものであると考えられる。今後は、さらに新規の持続感染株の樹立、解析および、持続感染化における FL ゲノム、DI ゲノムの機能解析を行う予定である。[小池奈月子、宮田暖、水上智晴、中村優子、深澤征義]

5. プリオン持続感染が可能な培養細胞の開発

プリオンが持続感染できる細胞として、ヒト神経芽細胞腫由来の細胞が有望であることをこれまでに見出した。この細胞は内在性ヒトプリオン蛋白質遺伝子(*PRNP*)をもつので、ゲノム編集により *PRNP* を欠失させ、その後、あらためてカニクイザルまたはマウスのプリオン蛋白質遺伝子(*Prnp*)を外来遺伝子として導入した。マウス *Prnp* を導入した細胞は、マウス馴化スクレイピープリオン(RML 株)が持続感染できることがわかった。一方、カニクイザル *Prnp* を導入した細胞は、カニクイザル馴化 BSE プリオンを持続感染できなかった(令和4年度報告書に‘持続感染できた’と記したが、本年度の検討の結果、感染が長期維持できないことが判明した)。[萩原健一]

IV. 各種モダリティ抗病原体作用物質に関する研究

1. ポリフェノール類による SFTSV 感染阻害メカニズムの解析

これまでに、カフェ酸、クロロゲン酸、L-DOPA など、*o*-ジヒドロキシベンゼン骨格を持つポリフェノール類が、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。これらの阻害メカニズムの解析を進め、一部の抗酸化剤が効果的に感染阻害効果を解消させることから、ポリフェノールの酸化過程が感染阻害能に関与することが示唆された。[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. 新規抗クラミジア戦略に関する研究

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。今年度は cidSM 活性を担っていると予想されるタンパク質をクラミジアのゲノムから検索し、当該遺伝子に SM 合成活性が見られるか否か検討を行った。残念ながら通常の発現システムでは十分な発現量を得ることができず、結論を得ることができなかった。[熊谷圭悟;上野雅晴(徳島大学)]

3. 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。続けて YFV 研究で使用される自然免疫減弱マウスを用いて検討したが有意な差は見られなかった。抗 YFV 効果を示す低分子化合物も本マウスではその有用性を示さなかったため治療薬の検討には不適と判断し、別系統のマウスでの実験準備を進めている。[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］

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ていた。しかしながら、製品化を考えた際に当該作製条件は既存の特許網に抵触することが判明し、特許網の回避を目指しての情報の整理および予備的な条件検討を行なっている。［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さらに進めた。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、及び感染防御能評価などを行った結果を学会にて発表した。エンベロープタンパク質の細胞内動態についても解析を進めた。［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. 高解像位相差ライブイメージングと AI を活用した宿主細胞オルガネラ動態の新規解析手法の構築

汎用位相差顕微鏡の各光学部位に改変を加えることで、アポダイズド位相差像における無染色生細胞像において、細胞内の各オルガネラ領域を判別可能なレベルで高解像に観察することができるアポダイズド（APC）位相差顕微鏡システムを構築した。また、高精度に自動抽出する AI モデル構築の条件検討にも取り組んだ。対話型機械学習の採用により生成したオルガネラ蛍光マーカー画像を由来とする高品質な教師画像を用いた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 APC 位相差像からミトコンドリア、脂肪滴を対象としたオルガネラ領域を高精度に自動抽出する深層学習 AI モデルを構築する実験系スキームを確立した。さらに、APC 顕微鏡システムに対物外部位相機構を導入、高開口数対物レンズを活用できるようにすることで、画質の更なる高解像化を実現した高解像位相差（HRPC）顕微鏡システムを構築した。HRPC 画像におけるミトコンドリア、脂肪滴、リソソームを抽出する AI モデルも新規構築した。現在、各フラビウイルス（黄熱ウイルス 17D 株、日本脳炎ウイルス rAT 株、ジカウイルス MR766 株および PRVABC59 株）感染細胞の HRPC タイムラプス画像に、構築した AI 抽出モデルを適用することで得られた各オルガネラ形態に由来する特徴量を、網羅的・経時的に定量解析する実験系の検討を行っている。［島﨑健太朗、中村優子、齊藤恭子、深澤征義；林昌宏、海老原秀喜（ウイルス第一部）；花田賢太郎（品質管理研究センター）；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微小管動態変動のウイルス学的意義に関する研究

高解像位相差ライブイメージング、およびスピニングディスク共焦点／超解像顕微鏡を用いた観察により、黄熱ウイルス 17D 株に感染した細胞で特徴的な微小管のケージ様構造が形成誘導されることを見出している。本年度は、これら微小管形態変化の前後において、小胞体の形態変化が協調して生じることを示唆する結果を得た。［島﨑健太朗、齊藤恭子、中村優子、深澤征義；花田賢太郎（品質管理研究センター）；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

スピニングディスク共焦点／超解像顕微鏡を用いたライブ観察により、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、黄熱ウイルス 17D 株（YFV）感染細胞において、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ている。ミトコンドリア断片化因子の 1 つである DRP1 は、リン酸化によりその活性が制御されていることが知られており、616 番目のセリン（S616）のリン酸化はミトコンドリア断片化を促進する。YFV に感染した Vero9013, Huh751-8 細胞において、DRP1 S616 のリン酸化状態を評価したところ、S616 のリン酸化亢進は検出されなかった。また、RNA 干渉法により DRP1 の発現を抑制した細胞に YFV を感染させた場合においても、ミトコンドリア断片化が観察された。以上の結果から、YFV 感染時に生じるミトコンドリア断片化は、DRP1 非依存的に生じていることが示唆された。［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、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た。EV-A71 感染後の VeroE6 細胞および RD 細胞において、15-リポキシゲナーゼ代謝産物や脂肪酸エタノールアミンが顕著に増加することを見出した。これらの脂肪酸代謝物の生合成に関わる酵素の阻害剤はいずれも感染による細胞障害性が有意に抑制された。現在、感染に必須となる酵素の同定および各種ウイルスの増殖や病態発症との関わりについての解析を行っている。[酒井祥太、深澤征義;有田峰太郎(ウイルス第二部)]

7. 日本脳炎ウイルス(JEV)感染細胞における小胞体の形態変化およびウイルス複製オルガネラ形成の解析

JEV 感染細胞における小胞体の形態変化およびウイルス複製オルガネラ形成機構の解析を、スピニングディスク共焦点/超解像顕微鏡および APC 位相差顕微鏡システムを用いて行った。JEV 感染初期の Vero 細胞では、核周辺にシート状小胞体の形成が観察された。その後、感染が進行するに従い、小胞体上にウイルス複製オルガネラ(RO)が形成された。抗-dsRNA 抗体による蛍光抗体染色の結果、RO に加え、シート状小胞体上にもシグナルが観察され、これらの構造がウイルスゲノム複製の場であることが確認された。[宮田暖、島﨑健太朗]

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 6 年 10 月および令和 7 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。内訳はコミナティ RTU 筋注 1 人用(オミクロン XBB.1.5 株)が 1 ロット、コミナティ筋注シリンジ 12 歳以上用(オミクロン JN.1 株)が 13 ロット、コミナティ RTU 筋注 5〜11 歳用 1 人用(オミクロン JN.1 株)が 2 ロット、コミナティ筋注 6 カ月〜4 歳用 3 人用(オミクロン JN.1 株)が 1 ロットであった。[齊藤恭子、酒井祥太、後藤麻子、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 SLP 審査を行った。内訳はスパイクバックス筋注(オミクロン JN.1 株)が 26 ロットであった。また、スパイクバックス筋注シリンジ(オミクロン JN.1 株)の SLP 様式を作成した。[齊藤恭子、萩原健一、中村優子、宮田暖、熊谷圭悟、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(オミクロン JN.1 株)については 12 ロットの SLP 審査を行った。[齊藤恭子、染谷友美、後藤麻子、酒井祥太、熊谷圭悟、深澤征義]

4. Meiji Seika ファルマ社製コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンの国家検定

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(オミクロン JN.1 株)6 ロットの SLP 審査を実施した。[齊藤恭子、萩原健一、中村優子、宮田 暖、熊谷圭悟、深澤征義]

5. 医薬品機器総合機構(PMDA)の On the Job Training(OJT)

感染研の国立健康危機管理研究機構への統合に伴い、PMDA に SLP 審査を移管するため、2024 年 12 月 16 日〜20 日に PMDA に OJT を実施した。[齊藤恭子、酒井祥太、後藤麻子、染谷友美、萩原健一、中村優子、宮田暖、熊谷圭悟、深澤征義]

6. APEC Workshop、部長会メンバー教育訓練および第 10 回 基準・検定・ GMP ワーキンググループでのコロナウイルス RNA ワクチン国家検定等に関する発表

2024 APEC Communication Platform for Analytical Technology of mRNA Derived Medicinal Products Workshop (2024.10.15)、部長会メンバーの教育訓練(2025.2.27)および第 10 回 基準・検定・ GMP ワーキンググループ(2025.3.12)にてコロナウイルス RNA ワクチン検定等の現状と課題について情報共有した。[齊藤恭子]

7. モデルナ社 RSV ワクチン「エムレスビア筋注」の承認前検査

モデルナ社が開発した RSV ワクチンが承認申請されたことに伴い、4つの試験項目について承認前検査(書面審査)を行った。[萩原健一、酒井祥太、熊谷圭悟、染谷友美、水上智晴、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参考人[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、一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(品質管理研究センター)]

8．海外機関に対する研修協力対応

ケニア中央医学研究所(2024.11.28)との会合において、ゲノム編集法の感染症研究への応用に関する研究紹介を行った。[山地俊之(順天堂大)；深澤征義]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ.誌 上 発 表

1．欧文発表

1) Shibata H, Ono F, Sato Y, Ohto K, Nakano N, Imamura M, Horiuchi M, Tobiume M, and Hagiwara K. Lack of Evidence for transmission of atypical H-Type bovine spongiform encephalopathy prions (H-BSE Prions) by intracranial and oral challenges to nonhuman primates. Microbiol. Immunol., 69, 25-34, 2025.

2) Murae M, Sakai S, Miyata N, Shimizu Y, Okemoto-Nakamura Y, Kishimoto T, Ogawa M, Tani H, Tanaka K, Noguchi K, Fukasawa M. Inhibition mechanism of SARS-CoV-2 infection by a cholesterol derivative, Nat-20(S)-yne. Biol. Pharm. Bull., 47, 930-940, 2024.

3) Watanabe M, Maekawa M, Miyoshi K, Sato T, Sato Y, Kumondai M, Fukasawa M, Mano N. Global and Targeted Metabolomics for Revealing Metabolomic Alteration in Niemann-Pick Disease Type C Model Cells. Metabolites, 14, 515, 2024.

4) Ito M, Jie L, Fukasawa M, Tsutsumi K, Setou M, Kohara M, Suzuki T. Induction of phospholipase A2 group 4C by hepatitis C virus infection regulates lipid droplet formation. JHEP Rep., 7, 101225, 2024.

5) Kimura-Someya T, Katsura K, Kato-Murayama M, Hosaka T, Uchikubo-Kamo T, Ihara K, Hanada K, Sato S, Murayama K, Kataoka M, Shirouzu M, Someya Y. Structural analyses of the GI.4 norovirus by cryo-electron microscopy and X-ray crystallography revealing binding sites for human monoclonal antibodies. J. Virol., 98, e0019724, 2024.

6) Fukuda Y, Ishikawa A, Ishiyama R, Takai-Todaka R, Haga K, Someya Y, Kimura-Someya T, Katayama K. Establishment of a Novel Caco-2-Based Cell Culture System for Human Sapovirus Propagation. Genes Cells, 30, e70007, 2025.

7) Shimasaki K., Okemoto-Nakamura Y., Saito K., Fukasawa M., Katoh K. and Hanada K., A high-resolution phase-contrast microscopy system for label-free imaging in living cells. Cell Struct. Funct., 49, 21-29, 2024.

8) Shimasaki K, Okemoto-Nakamura Y, Saito K, Fukasawa M, Katoh K, Hanada K, Deep learning-based segmentation of subcellular organelles in high-resolution phase-contrast images. Cell Struct. Funct., 49, 57-65, 2024.

9) Oka T., Li T.-C., Yonemitsu K., Ami Y., Suzaki Y., Kataoka M., Doan Y.H., Okemoto-Nakamura Y., Kobayashi T., Saito H., Mita T., Tokuoka E., Shibata S., Yoshida T., and Takagi H., Propagating and banking genetically diverse human sapovirus strains using a human duodenal cell line: investigating antigenic differences between strains. J. Virol., 98, e0063924, 2024.

10) Tateishi M, Goto K, Hishinuma E, Matsukawa N, Kishimoto T, Tanaka K, Horiuchi H, Fukasawa M and Shirakawa R, Double prenylation of budding yeast Ykt6 regulates cell wall integrity and autophagy. J. Biol. Chem., 301, 108384, 2025.

11) Goto K, Tateishi M and Shirakawa R, Use of Biotin-Labeled Geranyl Pyrophosphate for Analysis of Ykt6 Geranylgeranylation. Methods Mol. Biol., 2887, 93-102, 2025.

2．和文発表

1) 齊藤恭子，石井孝司，深澤征義、生物学的製剤の承認審査、ファームテクジャパン 40，73−76，2024.

Ⅱ. 学 会 発 表

1． 国際学会

1) 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

2) Saito K. Lessons from Our Experiences in Pre-Approval Testing and Summary Lot Protocol Review of mRNA Vaccines in Japan, 2024 APEC Communication Platform for Analytical Technology of mRNA Derived Medicinal Products Workshop, Taipei, Taiwan, 2024.10.15-16.

3) Shibata H, Ono F, Sato Y, Ohto K, Nakano N, Imamura M, Horiuchi M, Tobiume M and Hagiwara K. Lack of evidence for transmission of atypical H-type bovine spongiform encephalopathy prions (H-BSE prions) by intracranial and oral challenges to non-human primates. Asian Pacific Prion Symposium, Sapporo, 2024.11.30-12.1.

4) Imamura M, Hagiwara K, Tobiume M, Ohno M, Iguchi H, Takatsuki H, Mori T, Atarashi R, Shibata H and Ono F. Oral transmission of L-type bovine spongiform encephalopathy in cynomolgus macaques: detection of classical BSE-like prions in lymphoid tissues and peripheral nerves. Asian Pacific Prion Symposium, Sapporo, 2024.11.30-12.1.

5) Hagiwara K and Imamura M. Progress in transmission studies on atypical L- and H-BSE prions with nonhuman primates, cynomolgus monkeys. Asian Pacific Prion Symposium, Sapporo, 2024.11.30-12.1.

2．国内学会

1) 熊谷圭悟、高野智弘、水池彩、齊藤恭子、水上智晴、佐々木永太、曽我皓平、足立(中嶋)はるよ、八村敏志、松村隆之、高橋宜聖、深澤征義、副反応評価マウスモデルを用いた低副反応原性イオン化脂質のスクリーニング、第 66 回日本脂質生化学会、2024.6.6-7、静岡

2) 野口耕司、山本雄一朗、佐藤薫、清水芳実、中村（桶本）優子、小川基彦、深澤征義、金子美華、加藤幸成、二重特異性抗体による SARS-CoV-2 抗体医薬耐性克服の試み、第 2 回新型コロナウイルス研究集会、2024.8.2-4、品川

3) 宮田暖、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、第 2 回新型コロナウイルス研究集会、2024.8.2-4、品川

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、曽我皓平、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 2 回新型コロナウイルス研究集会、2024.8.2-4、品川

5) 山本奈々海、本間悠太、山地俊之、野口耕司、谷英樹、深澤征義、オズウイルス感染に関与する宿主因子の探索、第 23 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 2024、2024.9.6-7、金沢

6) 佐藤薫、山本雄一朗、中村（桶本）優子、清水芳美、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 領域の感染への影響、第 23 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 2024、2024.9.6-7、金沢

7) 松鵜彩、熊谷圭悟、松村隆之、水池彩、水上智晴、原田倫子、井上雄介、井上智、深澤征義、高橋宜聖、前田健、マウスにおける狂犬病ウイルス G タンパク質 mRNA-LNP ワクチンの効果、第 167 回日本獣医学会学術集会、2024.9.10-13、帯広

8) 海老原秀喜、鈴木忠樹、前田建、深澤征義、伊澤晴彦、福士秀悦、伊藤睦代、忽那賢志、松野啓太、今中 恭子、新興ダニ媒介性ウイルス感染症に対する統合的な対策スキームの構築、第6回 SFTS 研究会、2024.9.14、札幌

9) 高野智弘、熊谷圭悟、井内仁志、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、小檜山康司、石井健、浜田道昭、深澤征義、松村隆之、高橋宜聖、mRNA 脂質ナノ粒子ワクチン関連副反応メカニズムの解析、第 28 回日本ワクチン学会、2024.10.26-27、名古屋

10) 宮田暖、島﨑健太朗、深澤征義、日本脳炎ウイルス感染細胞における小胞体およびウイルス複製オルガネラの形態学的解析、第 71 回日本ウイルス学会学術集会、2024.11.4-6、名古屋

11) 山本雄一朗、杉山直人、古川未悠、深澤 征義、野口耕司、Pseudotyped bat SARS-like coronaviruses における宿主細胞プロテアーゼの感受性の評価、第 71 回日

本ウイルス学会学術集会、2024.11.4-6、名古屋

12) 野口耕司、山本雄一朗、佐藤薫、清水芳実、中村（桶本）優子、小川基彦、深澤征義、金子美華、加藤 幸成、二重特異性抗体による SARS-CoV-2 感染阻害機序の解析、第 71 回日本ウイルス学会学術集会、2024.11.4-6、名古屋
13) 岡智一郎、中村（桶本）優子、高木弘隆、ヒトサポウイルスが効率的に増殖する細胞で enrichment されている遺伝子 pathways、第 71 回日本ウイルス学会学術集会、2024.11.4-6、名古屋
14) 島﨑健太朗、高解像位相差顕微鏡システムと AI を活用した病原体感染細胞における宿主オルガネラダイナミクス解析、シンポジウム 3S09e「病原体感染が引き起こす宿主オルガネラダイナミクス」、第97回日本生化学会大会、2024.11.06-08、横浜
15) 小池奈月子、中村(桶本)優子、水上智晴、齊藤恭子、濵信一郎、山本雄一朗、野口耕司、深澤征義、STAT1 欠損による IFN 非応答性/ウイルス高感受性 Vero 細胞株の樹立、第 97 回日本生化学会大会、2024.11.6-8、横浜
16) Takano T, Kumagai K, Iuchi H, Mizuike A, Mizukami T, Sasaki E, Kobiyama K, Ishii K, Hamada M, Fukasawa M, Matsumura T, Takahashi Y、Immune profiling of less reactogenic mRNA vaccine revealed the pathways associated with adverse reaction、第 53 回日本免疫学会学術集会、2024.12.3-5、長崎
17) 齊藤恭子 、新型コロナウイルス mRNA ワクチンの承認前検査・国家検定の現状と課題、第 21 回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム、2024.12.10、東京
18) 鶴田佳保里、榎本紋佳、松岡正城、深澤征義、今井浩孝、Trolox を用いた脂質酸化依存的細胞死リポキシトーシスの脂質酸化経路とシグナル伝達の解析、第 34 回ビタミン E 研究会、2025.1.10-11、名古屋
19) 本間悠太、山本奈々海、谷英樹、伊澤晴彦、野口耕司、深澤征義、山地俊之、オズウイルス感染に関与する宿主遺伝子の網羅的探索、第 145 年会日本薬学会、2025.3.26-29、福岡
20) 佐藤薫, 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抗体の探索、第 145 年会日本薬学会、2025.3.26-29、福岡
21) 小池奈月子、宮田暖、水上智晴、野口耕司、深澤征義、日本脳炎ウイルス持続感染細胞の解析、日本薬学会第 145 年会、2025.3.26-29、福岡

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 6 年度の研究及び業務の概要は以下の通りである．

分類学および生態学に関連する研究では，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 2024 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．ヒトスジシマカの北海道への侵入監視を行った．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マダニの DNA バーコーディング解析を進めた．ツキノワグマやコウモリ類に寄生するマダニ等外部寄生虫の形態および遺伝情報の整理を行った．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行った．冬季のウィンドウレス鶏舎の大型クロバエ類の発生調査を行った．日本産ハマダラカ属の分類と集団遺伝構造を解析した．また，モデル解析によってネッタイシマカの日本への再侵入リスクを予測した．同様のモデル解析によって，媒介蚊群集の分布と共存パターンの推定を行った．レファレンス業務として 4 件の衛生害虫類の同定依頼に対応した．

病原体検出・分離・およびそれらの媒介機構に関する研究では，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ことを目的とした Virome 解析ならびに培養細胞を用いたウイルス分離を継続して実施した．神奈川県内の都市緑地で採集したマダニから，ムコウイルス，カブトマウンテンウイルス等を検出した．石川県のマダニから難培養性の新規フラビウイルス（サルヤマウイルス）を発見し，本ウイルスの一回感染性疑似ウイルス粒子を用いた疫学調査により，国内における浸淫実態を明らかにした．近年初めてのヒト症例（致死）が報告されたオズウイルスに関して，各種脊椎動物由来培養細胞系における感受性を比較し，本ウイルスの分離培養に適した細胞系を選抜した．産業動物を対象とした日本脳炎ウイルスやゲタウイルスの疫学調査を行った．ネッタイシマカ由来培養細胞を用いて，黄熱・ジカ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．日本脳炎ウイルス（JEV） IV 型に関して，日本産ヒトスジシマカおよびコガタアカイエカ，トルコ産チカイエカ，ベトナム産ネッタイイエカの感受性を調査し，これらの蚊が媒介種としての能力を持つことを明らかにした．トウゴウヤブカの JEV 感受性についても評価し，本種が潜在的な媒介種であることを示した．大学と共同研究として，アルボウイルス研究に有用な新規培養細胞系樹立， 蚊体内のウイルス可視化のための組織透明化イメージング技術, マラリア原虫の非必須遺伝子間領域を用いた外来遺伝子導入方法等の開発研究を推進した．

防除および殺虫剤抵抗性に関連する研究では，東京港臨海地区で採集したヒトスジシマカから前年に引き続き *kdr* 遺伝子を検出した．国内産のイエバエについてナトリウムチャネル（*VGSC*）およびアセチルコリンエステラーゼ（*AChE*）遺伝子を解析し，抵抗性型の頻度を明らかにするとともに，ハプロタイプ解析法を開発した．トルコ産のアカイエカ種群蚊の *kdr* 頻度を解析し，各種 *kdr* 変異の抵抗性への貢献度を評価した．東南アジアの 7 か国・地域と研究ネットワークを構築し，共同研究を推進した．これらのネットワークによりデング熱媒介蚊を多数地点より収集するとともに，個体別に *VGSC* や解毒酵素遺伝子のコード領域全長解析および集団遺伝学的解析を行った．成田空港や羽田空港で採集されたネッタイシマカおよびネッタイイエカについて継代飼育し，ピレスロイド剤感受性を試験するともに，保有する *kdr* 遺伝子を解析した．さらに，第三室が維持する 8 つのピレスロイド剤抵抗性系統について，エアゾールの効力試験を行った．

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），犬丸瑞枝，楊　超，山田藍生，上村　望（薬剤耐性研究センターとの併任），Astri Nur Faizah），研究生として松村　凌，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，呉　舒琪，藤井　隼（いずれも明治大），事務補助員として加藤知華，技術補助員として高岡安希，谷口ひとみ，澤田恵子，納田梨央，村越秀治，岡島ゆかりが在籍した．ほか，客員研究員および協力研究員の協力により業務・研究を遂行した．

業　績

調査・研究

I. 衛生昆虫の分布および媒介生態に関する調査・研究

1. 新宿区定点における疾病媒介蚊の発生モニタリング調査

都市域に発生する疾病媒介蚊の種類相，生息密度，季節消長を監視することを主目的として，感染研構内の2ヶ所（地上 1.5m と樹上 7.5m）に週1回ドライアイストラップを設置して成虫の採集を行った．2024 年 1－12 月の期間中計 50 回の採集を行い，2 属 5 種，3,130 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 97.4%を占めた．ヒトスジシマカは 7～8 月にかけて密度が高く，最高は 8 月の 436 個体であった．アカイエカ種群は 5 月から 7 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 866 個体であった．［比嘉由紀子，谷口ひとみ，犬丸瑞枝，楊超，山田藍生，納田梨央］

2. 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て以来，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，2023 年までは確認されていない．2024 年はヒトスジシマカが土着している青森，茨城，愛知からの定期便のある苫小牧市と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．［比嘉由紀子，楊超，山田藍生，葛西真治］

3. 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，日本と類似した環境に生息す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強く示唆された．先行研究のモデルと比べると，そのような集団は，寒さと乾燥に対して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］

4. 与那国島におけるシマカ調査

2018 年に与那国島において行われ蚊類調査で国内に記録のない外来種と考えられるシマカが 1 個体採集されたが，その侵入経路や分布状況はよくわかっていない．同島における外来シマカ類の侵入状況の調査を 2024 年 12 月に行った．幼虫および成虫採集の結果，149 個体のヒトスジシマカと，27 個体のリバーズシマカが採集されたが，今回の調査では外来シマカ類は確認されなかった．定着には至っていない可能性があるが，今後も同島や周辺の島嶼における継続的な監視を行う必要がある．［山田藍生，楊超，比嘉由紀子］

5. 日本産ハマダラカ属の分類と集団遺伝構造

マラリア媒介蚊として知られるハマダラカ類には形態学的な識別の困難な同胞種が多く知られており，日本国内についても各種の分布や分類に関して不明点が残されている．全国各地より採集されたハマダラカ類 318 個体を対象として核リボソーム DNA ITS2 領域のバーコーディング解析を進めた．北海道内陸部のオオツルハマダラカは他地域の集団とは蛹形態が異なることが過去に報告されているが，今回，沖縄県産と北海道沿岸部産オオツルハマダラカの ITS2 領域の配列には差異がないことがわかった．今後，北海道内陸部の集団との比較が必要である．北海道から九州のヤマトハマダラカは東日本と西日本の集団が異なる隠蔽種であることが報告されているが，これらの隠蔽種の詳細な分布はよくわかっていない．今回の解析の結果，近畿地方においては異なる隠蔽種が同所的に分布していることが示唆された．［山田藍生，比嘉由紀子］

6. 媒介蚊群集の分布と共存パターンの推定

蚊は，複数のウイルスを媒介する一方，同じウイルスは，多数の蚊で伝播することも可能である．また，同じ地域に共存している媒介蚊集団の分布と共存パターンを解明することは，蚊媒介感染症対策に有益である．日本産蚊 23 種の分布を過去の記録をもとに予測モデルで再検討を行った．うち，ヒトスジシマカの分布は，ヤマトヤブカ，リバーズシマカなどにオーバーラップしていることが明らかになった．これらの情報は，蚊媒介感染症が起きる場合，複数の媒介蚊が存在することを示すものであり，重要と考えられる．主要媒介蚊の防除に加え，二次的媒介蚊種の防除も考慮する必要がある．引き続き，媒介蚊群集の共存パターンのメカニズムの解明を行う

予定である. [楊超, 葛西真治, 比嘉由紀子; 前川芳秀(株式会社 野生鳥獣対策連携センター)]

7. 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, ミトコンドリア DNA *COI* バーコーディング解析を進めた. 2022 年 9 月から 2024 年 9 月までに採集された不明種を含む 4 属 21 種 297 個体の蚊の *COI* 遺伝子領域を解析した. ハマダラカ属については, 核リボソーム DNA *ITS2* 領域の解析も進めた結果, 未記載種・隠蔽種の可能性のある種が複数確認された. 2025 年度も引き続き標本・データの蓄積と解析を進めていく. [山田藍生, 比嘉由紀子, 糸川健太郎, 葛西真治; 三條場千寿(東京大学); Yusuf Ozbel(エーゲ大学)]

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 52 種中 24 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大きく, 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行う. [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 2024 年 11 月まで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た. 2021 年に回収されたマダニを合わせて合計 180 頭のツキノワグマから 8 種 569 頭のマダニが回収された. 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. また, 他地域のツキノワグマから頻繁に確認されているベルルスカクマダニは確認されなかった. [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. オオトゲチマダニとヤマトチマダニの遺伝的鑑別

オオトゲチマダニおよびヤマトチマダニの成虫は形態にて容易に鑑別可能だが, 若虫は形態が類似している. 全国各地で採集した 395 頭を対象に *COI* および *16S* バーコーディング解析を行ったところ, 2 種間で共通するハプロタイプが確認され, バーコーディング領域のみを用いた鑑別には注意が必要であることが確認された. 一方, SNPs 解析では種ごとに明瞭に分かれ, 鑑別に有用であった. [犬丸瑞枝, 松村 凌, 糸川健太郎, 伊澤晴彦, 比嘉由紀子]

11. 八重山・宮古諸島におけるマダニ類の分布状況調査

八重山および宮古諸島におけるマダニ類の分布状況の情報は限られているため, 2024 年 10 月に西表島および宮古島にてマダニ類の調査を行った. 西表島では 3 種 254 頭, 宮古島では 3 種 112 頭が採集され, 2 種が宮古列島で初めて確認された. 放牧地ではほとんど確認されず, 1 頭を除いた全てのマダニ類が林道などで採集された. 季節消長を確認するため, 2025 年春にもマダニ類の分布状況調査を予定している. [犬丸瑞枝, 比嘉由紀子; 中尾聡子, 津波 修(八重山家保); 末澤遼平, 下地秀作(宮古家保)]

12. 山梨県のコウモリ類における外部寄生虫調査

コウモリ類の外部寄生虫に関する調査は地域や対象種が限定的であるため, 山梨県のコウモリ類を対象に外部寄生虫の調査を行った. 2023 年 5 月から 10 月に捕獲されたコウモリ類 114 個体からクモバエ類, コウモリダニ類, ツツガムシ類など 10 種 75 個体の寄生虫類が採集された. その内, 1 種は日本初記録, 6 種は山梨県初記録であり, 7 種は遺伝子配列が初めて得られた. [犬丸瑞枝, 小林大介, 比嘉由紀子; 中村圭太(MFRI)]

13. 冬季の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ス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, 国内 2 地点のウィンドウレス鶏舎のオーナーの協力を得て, 2024 年 12 月から 2025 年 5 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, 比嘉由紀子, 葛西真治; 富岡康浩, 谷川力(イカリ消毒株式会社); 山本恭広(ESAC 株式会社)]

14.トルコ共和国におけるマダニ相調査

トルコ共和国の Tokat 県および Sivas 県において，2024 年 10 月にフランネル布を用いたフラッギング法によりマダニを採集した．また，家畜のヒツジやウマ，野生のトガリネズミに寄生するマダニも採集した．その結果，フラッギング法では 3 属 5 種 837 頭（*Dermacentor marginatus*, *Haemaphysalis parva*, *H. punctata*, *H. sulcata*, *Rhipicephalus bursa*），動物からは 3 属 4 種 130 頭（*D. marginatus*, *H. parva*, *H. punctata*, *Ixodes redikorzevi*）がそれぞれ採集された．今後，これらマダニ種が保有する病原体の解析を行う予定である．[松村凌，葛西真治；土井寛大（森林総研）；所司悠希，沢辺京子，三條場千寿（東京大）；Keskin A，Aykur M，Berkel Ç （トカトガジオスマンパシャ大）；Çelebi B，Berberoğlu U，Bulut E（トルコ共和国保健省）；Şimşek E，Şimşek GT （スィヴァス共和国大）；Özbel Y (エーゲ大)]

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. ネッタイシマカ由来培養細胞を用いた黄熱ウイルスおよびジカウイルス感染に関与する宿主側因子の探索

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）に対し高感受性を示す．今回，蚊におけるウイルス感染成立の分子基盤を解明する目的で，YFV および ZIKV 感染 AeAe-GH98 細胞に対して，RNA 干渉法を利用した発現解析を実施した．RNA-seq で優位に感染後誘導された 4 つの因子について検討した結果，YFV 感染と ZIKV 感染において同一の因子が関与する結果を得た．[佐々木年則，松村凌，小林大介，伊澤晴彦]

2. 宿主へのアルボウイルス感染成立に関与するヒトスジシマカ由来因子の探索

マクロファージは，アルボウイルス感染に際して何らかの関与があると考えられている．そこで，マクロファージ遊走活性を惹起する蚊由来因子の探索を試みた．その結果，ヒトスジシマカが保有する細菌 *Elizabethkingia anophelis* および *Lonsdalea quercina* が，マクロファージ遊走活性を持つことが判明し，蚊を介したアルボウイルス感染成立に関与する可能性のある蚊の常在菌の存在が明らかとなった．これら細菌のどの成分がマクロファージ遊走活性を持つのか検討した結果，脂溶性画分にかなり広範囲に存在することが明らかとなった．[佐々木年則；油井聡，藤井智彦，寺内丈，田邊奈々，菅野茉梨絵，梅原光旦，飯島亮介，鎌田（森本）理代，大藏直樹，岸本成史（帝京大）]

3. 日本脳炎非流行地域に分布する蚊種における日本脳炎ウイルス IV 型媒介可能性の検証

これまでインドネシアの一部地域でのみ確認されていた日本脳炎ウイルス（JEV）遺伝子型 IV 型が，近年オーストラリアで大規模な流行を引き起こした．そこで，日本・ベトナム・トルコ産の 4 種の蚊種を対象に IV 型株の感染実験を行った．その結果，媒介効率は日本産のコガタアカイエカおよびヒトスジシマカで最も高く，次いでベトナム産ネッタイイエカ，トルコ産チカイエカであり，これら蚊種は当該地域に IV 型株が侵入した場合に重要なベクターとなりうることが判明した．以上より，日本脳炎非流行・未流行地域におけるウイルスの侵入・流行監視の重要性が再認識された．[Astri Nur Faizah，小林大介，澤邉京子，伊澤晴彦，松村凌，甲斐 泉，前川芳秀，比嘉由紀子，糸川健太郎，佐々木年則，葛西真治；Kris Cahyo Mulyatno，Sri Subekti，Maria Inge Lusida，Etik Ainun Rohmah（アイルランガ大）；森 康子（神戸大）；Yusuf Ozbel（エーゲ大）；三條場千寿（東京大）；Tran Vu Phong，Tran Cong Tu （ベトナム国立衛生疫学研究所）]

4. トウゴウヤブカにおける日本脳炎ウイルス感受性と媒介能評価

海岸の磯などにみられる塩水性水溜まりを主な発生源とするトウゴウヤブカは，東アジアや北米に分布する潜在的な疾病媒介蚊種の一つである．日本脳炎ウイルス（JEV）の流行地である本邦では本種が広く分布しているが，JEV に対する感受性や媒介能についてはこれまで詳しく調べられていなかった．本研究では，トウゴウヤブカの実験室コロニー（神奈川県城ヶ島産）に対し，JEV 遺伝子型 I, III, IV および V 型それぞれの株を用いて感染実験を行った．その結果，ウイルスの体内拡散効率は遺伝子型により若干の差異があるものの 11～27.5%の範囲であった．本種は全身へのウイルス拡散が可能であり，4 つの遺伝子型すべてに感受性を示したことから，JEV の媒介種としての役割は限定的であるものの，伝播に関与しうる可能性が示唆された．[Astri Nur Faizah，網干有紗ローズ，小林大介，澤邉京子，伊澤晴彦；Kris Cahyo Mulyatno，Sri Subekti，Maria Inge Lusida，Etik Ainun Rohmah（アイルランガ大）；

森　康子（神戸大）]

5. 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）の血清疫学調査を実施した．2022 年度の抗体陽性率は春採血が 0.3%（1/350），秋採血が 1.8%（6/331）であった．一方，2023 年度の抗体陽性率は春採血が 0.6%（2/350），秋採血が 0.9%（3/347）となり，ここ近年，愛媛県では低い抗体陽性率が維持されていることが分かった．また，僅かながらも春採血の豚から抗 JEV 抗体陽性の個体の存在が毎年認められることから，これらの個体はいつどのようにして JEV に暴露しているのか今後検証したい．[伊澤晴彦；武石真音，鍬田龍星，吉川泰弘（岡山理大）；大饗英章，木村俊也（愛媛県）；下田　宙（山口大）；前田　健（獣医科学部）]

6. 愛媛県の野生イノシシにおけるゲタウイルス感染症の血清疫学調査

愛媛県伯方島で捕獲された野生イノシシについて，蚊媒介性のゲタウイルス（GETV）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，抗 GETV 抗体陽性率は 2019 年から 2022 年にかけて 0〜3%で推移していたが，2023 年に突如として 67.6%に陽転した．イノシシの捕獲日と抗体陽転の時期を比較したところ，7 月下旬を境に明確に陽性率が上昇し，また，体重別に見ても大小に大差なく抗体陽転していることから，2023 年 7 月に GETV が何らかの経路で伯方島へ侵入し流行が起こったと推察された．また，流行の時期は蚊が活発になる時期と合うことから，この流行を引き起こしたのは媒介蚊の存在と考えられた．[伊澤晴彦；武石真音，小野文子，鍬田龍星，吉川泰弘（岡山理科大）；木村俊也（愛媛県）；下田　宙（山口大）；前田　健（獣医科学部）]

7. 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，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ラブドウイルスのグループでは特異なウイルスである．今回，CTRV の P 遺伝子で認められた選択的スプライシングにより産生される 2 つの P 蛋白質（CTRV-P1，CTRV-P2）について細胞内局在を調べた．核移行シグナル（NLS）予測の結果，スプライシングによって CTRV-P2 では欠損される領域に NLS の存在が示唆された．しかし，実際に作製した各プラスミドを昆虫細胞にトランスフェクションし細胞内局在を観察した結果，CTRV-P1 の局在は細胞核に強いシグナルが認められたが，CTRV-P2 の局在は核と細胞質の両方にシグナルが認められたことから，予測された領域以外にも NLS が存在する可能性が判明した．[伊澤晴彦；鍬田龍星，吉川泰弘（岡山理大）；堀江真行（大阪公立大）；前田健（獣医科学部）]

8. フクオカウイルスを媒介する蚊種の解析

フクオカウイルス（FUKV）は蚊によって媒介されると推定されているが，その媒介種については未だ特定されていない．本研究では，FUKV に感受性のある蚊種を探索することを目的とし，各種の蚊由来培養細胞における FUKV の感染・増殖能を解析した．その結果，ヤブカ属やイエカ属を含む 4 属 5 種の蚊由来培養細胞すべてにおいて，FUKV の増殖が確認された．この結果は，FUKV が広範な蚊種に感染しうることを示唆している．今後，これら蚊の雌成虫個体を用いたウイルス媒介能の検証を進める予定である．[小林大介，Astri Nur Faizah，松村　凌，葛西真治，伊澤晴彦；加来義浩，前田　健（獣医科学部）]

9. 感染蚊体内のデングウイルス可視化のための組織透明化イメージング技術開発

昆虫の成虫は一般に不透明で堅牢な外骨格を有し，光学顕微鏡を用いたイメージングが困難である．本研究では，蚊成虫の内部構造を維持したまま透明化し，免疫染色により体内の分子を選択的に可視化する技術の開発を試みた．ヒトスジシマカを用いて様々な検討を行った結果，既存の透明化技術にプラズマ照射や酵素的処理，および複数の脱色法を併用する前処理法を導入することで，蚊成虫の全身透明化免疫染色技術を開発することに成功した．また，ネッタイシマカを用いて本技術に適合性の抗デングウイルス抗体の探索を行い，有望な抗体を見出し．本技術は蚊の体内における病原体の動態を研究するための新たなツールとなることが期待される．[小林大介，伊澤晴彦；松田麻未，鈴木亮介（ウイルス第二部）；紺野　在，鈴木哲朗（浜松医大）]

10. 各種脊椎動物由来培養細胞系におけるオズウイルス感受性・増殖性の比較

近年ヒト病原性が判明した新興マダニ媒介性ウイルスであるオズウイルス（OZV）の分離培養に適した高感受性培養細胞系の選定を行った．げっ歯類，霊長類，食肉目由来の計8種の培養細胞系それぞれにOZV EH8株を接種し，1週間培養した．その後，Vero 細胞を用いたプラークアッセイにより，ウイルス力価を測定した．その結果，ハムスター腎臓由来のBHK-21 細胞，サル腎臓由来の Vero 細胞，ヒト肝臓由来のHuH-7 及び Huh7.5.1-8 細胞が，OZV に対し高い感受性を示すことが判明した．今後，これらの高感受性細胞系を用いて野外採集マダニからの OZV の分離や性状解析を試みる予定である．[松村　凌，小林大介，葛西真治，伊澤晴彦；糸山　享（明治大）]

11．神奈川県内の都市緑地におけるマダニ媒介性ウイルスの分布実態調査

2023 年に神奈川県横浜市内にある都市緑地（瀬上市民の森）において採集された 665 頭のマダニを対象として，培養細胞を用いたウイルス分離を行った．その結果，アカコッコマダニからムコウイルス 1 株，キチマダニからカブトマウンテンウイルス（KAMV）2 株をそれぞれ分離した．ゲノム解析の結果，KAMV の 2 株は 99.88~100.00%の塩基配列相同性を有していた．また，分子系統解析の結果，S セグメントにおいて分節交換（リアソータント）が生じた可能性が示唆された．本調査地には，シカやイノシシなどの大型野生動物が生息しないため，アライグマやハクビシン，タヌキといった中・小型野生動物がKAMVの感染サイクルに関与している可能性が高く，ヒトの生活圏にも至近なことから感染リスクについて留意する必要がある．［松村　凌，網干有紗ローズ，小林大介，葛西真治，伊澤晴彦；糸山　享（明治大）]

12．マダニ由来難培養性新規フラビウイルス「サルヤマウイルス」の発見と国内流行実態の解明

次世代シーケンシング（NGS）によりマダニが多様なウイルスを保有している事実が判明したが，その多くは分離培養が困難で疫学解析が思うように進んでいない．本研究では，国内のマダニから NGS により新規フラビウイルス「サルヤマウイルス」（SAYAV）を同定した．さらに，SAYAV の構造タンパク質を持つ一回感染性疑似ウイルス粒子（SRIP）の作製に成功し，これを抗原に用いた野生動物の血清疫学調査により，培養困難なフラビウイルスの自然界における流行ならびに侵淫実態を初めて証明した．［小林大介，Astri Nur Faizah，犬丸瑞枝，比嘉由紀子，澤邉京子，伊澤晴彦；井上雄介，前田　健（獣医科学部）；鈴木亮介，松田麻未（ウイルス第二部）；下田　宙，高野　愛（山口大）；鍬田龍星（岡山理大）]

13．石川県および愛媛県で採集された植生マダニの保有ウイルス叢解析

2018～2022 年にかけて，石川県および愛媛県で採集した植生マダニ 1,360 頭を対象に，次世代シーケンサーを用いたRNAウイルス叢解析を行った．検出されたウイルス配列の分子系統解析の結果，その多くはマダニ特異的ウイルスであることが示唆された．今回の解析から，新規イフラウイルス（Ixodes turdus iflavirus），Hubei tick virus 3，新規レオウイルス（Ehime tick reovirus），新規ソベモ様ウイルス（Ehime sobemo-like virus）など複数のウイルスが同定され，本邦マダニが多様なウイルスを保有している実態が明らかとなった．[Astri Nur Faizah，小林大介，松村　凌，犬丸瑞枝，渡辺　護，比嘉由紀子，澤邉京子，葛西真治，伊澤晴彦；鍬田龍星（岡山理大）；木村俊也（愛媛県）].

14．ニホンジカ由来培養細胞の樹立と性状解析

ニホンジカ（*Cervus nippon*）は自然界における様々な人獣共通感染症のリスク因子と考えられるが，各種病原体に対する感受性については不明な点が多い．そこで，ニホンジカを由来とする培養細胞の樹立を試みた．その結果，シカ精巣組織よりMEM培地で維持が可能な細胞集団を得ることに成功した．これらの細胞は複数のアルボウイルスに対して感受性があったことから，作製したニホンジカ由来培養細胞は研究資材として有用であることが認められた．[伊澤晴彦；武石真音，鍬田龍星，汾陽光盛，森川　茂，吉川泰弘（岡山理大）；前田　健（獣医科学部）]

15．マラリア原虫の非必須遺伝子間領域を用いた外来遺伝子導入方法の確立

マラリア原虫は哺乳類とハマダラカの 2 つの異なる宿主間で多様な細胞に寄生する複雑な生活環をもつ．本研究では，外来遺伝子導入による生活環への影響を最小化するため，非必須領域である特定の遺伝子間領域に蛍光タンパク質発現カセットを挿入することで，*Plasmodium falciparum* (熱帯熱マラリア原虫)および *P. berghei* (ネズミマラリア原虫)の組換え株を作製した．得られた組換え体は赤血球期，蚊体内期，肝臓期の全ステージで明瞭な蛍光を示し，赤血球や肝細胞への感染効率は野生型と同等であった．作製株は薬物耐性マーカーを保持せず，さらな

る遺伝子改変が可能である. また, 本実験で用いた guide RNA と相同組換え領域は, 様々な外来遺伝子を効率的に導入・発現させる汎用的システムとして利用できる. [小林大介, 糸川健太郎, 伊澤晴彦, 葛西真治;関根 崇, 石野智子, 新澤直明(東京科学大);窪田理恵(帯畜大);大久保和(柏市立柏病院)]

16. マラリアの感染に関するヒト多重遺伝子族の解析

マラリア流行地の一つである西アフリカ・ガーナ共和国のマラリア患者血液サンプルを活用し，マラリア発症に相関する原虫と宿主の多重遺伝子相互作用を調べた．2024 年度はガーナ・マラリア患者を対象とした小規模なフィールド活動を行い，市中病院および近隣の学校において血液サンプリングを実施し，病院では有症状患者から，学校では迅速診断キット陽性者から無症状患者の血液を採集した．それらの血液は，現地にて宿主白血球サンプルと原虫サンプルに分離し，前年度検討した保存処理を行い，日本国内へ輸送した．輸送されたサンプルについてゲノム DNA 及び RNA を抽出し，マラリア発症と相関する原虫側表面抗原の解明，およびロングリードシーケンサーによる多重遺伝子の発現解析を行った．原虫サンプルから得られたゲノム DNA については，ナノポアロングリードゲノムシーケンスに供した．得られたリードの約 10%がマラリア原虫由来であり，アセンブルした結果，完全ゲノムの構築に成功した．また，宿主白血球サンプルから得られた RNA については，ロングリード RNA-seq 解析を実施し, それぞれの患者における LRC 遺伝子群の発現分子種の判別に成功した．また，ゲノム DNA を用いたデジタル PCR により，遺伝子コピー数の決定にも成功した．

［新澤直明(東京医科歯科大), 糸川健太郎, 平安恒幸(金沢大)］

III. 衛生害虫の防除, 殺虫剤抵抗性のモニタリング, 遺伝学的・分子生物学的解析

1. 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 年に東京港臨海地区においてピレスロイド剤抵抗性を付与する V1016G *kdr* 変異を持つヒトスジシマカが国内で初めて検出された. この結果を受け 2023 年 9 月により大規模な採集調査を同地域で行ったところ 766 匹中 22 匹(2.9%)のヒトスジシマカから同じ *kdr* アレルを持つ個体が検出された. 2024 年度も 10 月に再度同じ地区で採集調査を行った. この調査によると 332 匹中 5 匹(1.5%)のヒトスジシマカから V1016G *kdr* が検出され, 同変異は既に国内に定着していることが考えられる. また抵抗性アレルの DNA 配列から系統解析を行ったところ, これまでに日本で見つかった V1016G は全て欧州やアジアで既に見つかっている V1016G *kdr* アレルと同一起源であり, 国際的な物流による蚊の移入に伴い抵抗性が拡散している現状が示唆された. [仲川幹映(明治大), 楊超, 糸川健太郎, 山田藍生, 駒形 修, 葛西真治]

2. 日本の畜舎におけるイエバエのピレスロイド系及び有機リン・カーバメート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殺虫剤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，最近は抵抗性をもたらす遺伝子変異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 2024 年までの期間に全国 15 の畜舎から採取したイエバエについてピレスロイド系及び有機リン・カーバメート系殺虫剤抵抗性の状況を調査するべく，標的部位の遺伝子全長を解析した．その結果，全ての集団でピレスロイド系または有機リン・カーバメート系の抵抗性遺伝子変異が検出された． [仲川幹映（明治大），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）]

3. イエバエ実験室系統における殺虫剤標的遺伝子 *VGSC* と *AChE* の遺伝的背景

感染研で飼育されているイエバエ系統の遺伝的背景解明のため，殺虫剤標的酵素 *VGSC* と *AChE* のコード配列を解析した．5 系統（SRS，高槻，中部，YPER，TypeD）とリファレンス（aabys）を使用した．SRS は 1964 年イタリア作出の感受性標準系統，高槻は 1946 年日本作出の感受性系統，YPER は夢の島採集後ペルメトリン選抜で確立された抵抗性系統，TypeD は米国産抵抗性系統と aabys の交配系統で *super-kdr* 変異を持つ．各系統からゲノム DNA を抽出し，キャプチャープローブで標的領域濃縮後，NGS で CDS を解析した．結果，*AChE*（2kbp）は *VGSC*（6kbp）より頻繁に遺伝子組換えが起きることが示唆された．高槻系統は抵抗性系統との交雑痕跡があり，SRS 系統は *kdr* 変異なく異なるハプロタイプから日本産と異なる遺伝的背景が示された．*AChE* ハプロタイプでは SRS，TypeD，aabys がほぼ同一であった．[仲川幹映(明治大)，糸川健太郎，糸山 享(明治大)，澤田恵子，葛西真治，駒形 修]

4．東京国際空港のベクターサーベイランスで採集され

たネッタイシマカのピレスロイド殺虫剤抵抗性

ネッタイシマカ *Aedes aegypti* はデング熱やチクングニア，ジカウイルスなどの主要媒介蚊であり，多くの国で防除の対象となっている．日本では国際空港で一時的な繁殖が確認されることがあり，今回，羽田空港検疫所のベクターサーベイランスで 2023 年 7 月および 10 月に採集された個体を解析した．生存個体は累代飼育後にペルメトリン感受性試験を行ったところ，高濃度処理でも多数が生存し，強い抵抗性を示した．さらに死体を含む全個体について遺伝子解析を実施した結果，殺虫剤抵抗性に関与する *kdr* 変異 S989P，V1016G，F1534C が検出された．7 月と 10 月の集団は一部共通する抵抗性遺伝子を有していたが，ミトコンドリア *COI* 配列やゲノムワイド SNP 解析の結果では遺伝的背景は異なっているものと推察された．途中，捕集できなかった期間が長かったことも考慮する，7 月集団の残存ではなく，侵入は少なくとも 2 回発生した可能性が高いと推定された．[上村　望, 楊　超, 糸川健太郎, 比嘉由紀子, 葛西真治, 駒形　修]

5. トルコ産アカイエカ種群蚊における殺虫剤標的遺伝子 *VGSC* の変異解析

トルコではウエストナイル熱の患者が 2010 年から継続的に報告されている．アカイエカ種群（*Culex pipiens* complex）の蚊はウエストナイル熱の主要な媒介蚊であるが，2022 年～2024 年にトルコのアナトリア半島西岸部で採集されたアカイエカ種群の蚊約 400 百匹についてピレスロイド抵抗性の原因となる *VGSC* 遺伝子上の変異を調べた．その結果，トルコのアカイエカ種群の蚊には少なくとも 7 種類の抵抗性の原因となりうる変異があり，そのうちのいくつかは高い頻度（>50%）で存在していることが明らかとなり，高いレベルでピレスロイド殺虫剤への抵抗性が発達していることが示唆された．[糸川健太郎，駒形　修，山田藍生，小林大介，比嘉由紀子，葛西真治；三條場千寿（東大）]

6. イエバエ新規個別飼育法の確立

イエバエはゴミ処理場や畜産施設で大量発生し，防除における主要害虫として長年問題となっている．従来の飼育は集団方式が一般的であるが，遺伝学的解析やゲノム編集後の系統維持では個別飼育が必要とされる．しかし幼虫を少数飼育すると培地のカビ発生による死亡が多く，これまで少数個体での安定した飼育や各種実験は困難であった．本研究ではウェルプレートを用いた新規個別飼育法を開発し，25℃・65%以上の恒温条件下で各発育段階を通じて生存が可能であることを確認した．本手法は薬剤感受性評価や新規防除戦略の検討に有用と考えられる．[上村　望，澤田恵子，葛西真治，駒形　修]

7. イエバエ個別飼育系におけるシロマジンの殺虫効果評価

個別飼育法の確立により，少数の幼虫個体に対する殺虫試験が可能となった．そこで，殺虫試験脱皮阻害剤シロマジンの発育段階別効果を観察した．シロマジン水溶液を各齢期に処理した結果，1 令から 2 令に処理した場合は蛹化せず，3 令 1 日目から 2 日目に処理した場合，正常に蛹化できず全て死亡した．3 令 3 日目に処理すると正常に蛹になったが，全て羽化できなかった．3 令 4 日目及び蛹化直後の処理区では羽化する個体が出現し，生存率はそれぞれ 16.7%及び 44.0%であった．蛹 1 日後は対照区と同等のふ化率（91.7%）であった．以上の結果からシロマジンの効果は成長段階に依存しており，特に幼虫期に高い感受性が認められた．[上村　望，澤田恵子，葛西真治，駒形　修]

8. ニッポンサシチョウバエの共生細菌における垂直感染の検討

偏性細胞内寄生細菌 *Ca.* Tisiphia およびボルバキアは多くの節足動物に見いだされているが，サシチョウバエ *Phlebotominae* に関する研究は乏しい．これまで新潟，群馬，石川，長崎県で捕獲したニッポンサシチョウバエ *Sergentomyia squamirostris* 成虫を解析し，地域ごとの保有率の差異と両細菌の共感染率が高いことを発見した．さらに，両細菌の感染様式を明らかにするため，群馬県で採集した雌成虫 21 匹を飼育し，産卵された卵から得られた 1～4 齢幼虫 32 匹を対象に PCR 解析を行った．*Ca.* Tisiphia の ompA および dnaA，ボルバキアの wsp 遺伝子を検出したところ，リケッチア保有率は 18.8%(6/32), ボルバキア保有率は 78.1%(25/32)であり，両細菌が垂直感染することが示唆された．さらに *Ca.* Tisiphia 陽性の全ての幼虫がボルバキアも保有しており，*Ca.* Tisiphia の伝播にボルバキアが関与している可能性が示唆された．[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,]

9. トルコ産チカイエカおよびトビイロイエカからの 6 種 *kdr* 遺伝子による抵抗性系統分離

2022 年にトルコの Antalya で採集したチカイエカおよび 2023 年に Izmir で採集したトビイロイエカについてピレスロイド剤の作用点ナトリウムチャネル遺伝子（*VGSC*）の全長を解析した結果，複数の抵抗性関連変異（*kdr*）が見いだされた．そこで，これらの集団から 6

種の *kdr* 変異をホモ接合体で有する個体を分離し，系統化する作業を行った．蛹を個々にエッペンドルフチューブに隔離し，羽化個体の後脚１本よりゲノム DNA を抽出し，*VGSC* の型判別を行った．同じ *kdr* 変異を有する個体を集めた．低頻度の *kdr* については２回分離作業を行う事で系統化を行った．その結果，チカイエカから３種（L1014F+F1534L，L1014C+F1534L，M918T+L1014F）を，トビイロイエカから３種（L1014F, L1014C, V1016G）の *kdr* 変異を有する系統を確立した．[葛西真治，糸川健太郎，駒形修，澤田惠子；Yusuf Ozbel（エーゲ大）；三條場千寿（東大）]

10．トルコ産アカイエカ種群蚊のピレスロイド剤感受性試験

トルコ産チカイエカおよびトビイロイエカより単離した６つの *kdr* 系統について，ピレスロイド系殺虫剤の代表的な薬剤であるペルメトリンの感受性試験を局所施用法により行った．また，ピペルニルブトキシド（PBO）を前処理した上で殺虫試験を行う事で，解毒酵素の関与を調べ，またそれぞれの *kdr* 遺伝子の効果を評価した．その結果，L1014F や L1014C 単独の変異よりも，L1014F+F1534L や L1014C+F1534L といったように，二重変異を有する系統の方が高いペルメトリン抵抗性を示した．[葛西真治，糸川健太郎，駒形　修；Yusuf Ozbel（エーゲ大）；三條場千寿（東京大）]

11．成田空港のバングラデシュ便内で捕獲されたネッタイイエカのピレスロイド剤抵抗性と *kdr* 遺伝子解析

2024 年にバングラデシュより成田空港に入港した航空機内で，比較的多数のネッタイイエカが検疫所の検査業務によって捕獲された．吸血個体からの子孫を成田空港検疫所より譲り受け，ナトリウムチャネルの全長解析およびピレスロイド剤の感受性試験を行った．その結果，この集団は V240M，T929I，L1014F を高頻度で有していること，ペルメトリンに 1,000 倍以上の抵抗性を有していることが明らかになった．また，共力剤 PBO の前処理によってペルメトリン感受性が大きく回復することから，シトクロム P450 酸化酵素による解毒が大きく関与していることが判明した．[葛西真治，糸川健太郎，駒形　修]

12．東南アジア各国との衛生害虫研究ネットワークの強化

2022 年に発表した研究では，世界各地で採集したネッタイシマカの多くがピレスロイド系殺虫剤に強い抵抗性を発達させていること，そしてベトナムとカンボジアの一部に非常に強い抵抗性を示すナトリウムチャネルの重変異 L982W+F1534C を有する集団が分布していることを明らかにした．この超耐性遺伝子のアジアにおける分布を調べる必要性が生じたため，アジアの媒介蚊調査のネットワークを構築することとした．その結果，ベトナム，カンボジア，ラオス，タイ，台湾，インドネシア，シンガポールといった東南アジアの国々がこのプロジェクトへの参加を表明した．各国と共同研究の覚書を結び，デング熱媒介蚊の殺虫剤抵抗性遺伝子研究の大型プロジェクトの目途をつけた．[葛西真治，糸川健太郎，駒形修]

13．東南アジア由来のネッタイシマカおよびヒトスジシマカのピレスロイド剤抵抗性遺伝子解析および集団遺伝学的解析

ベトナム，カンボジア，ラオス，タイ，台湾，インドネシア，シンガポールの 300 か所以上よりデング熱媒介蚊であるネッタイシマカとヒトスジシマカを収集し，11,000 個体以上について個々に DNA 抽出を行った．キャプチャプローブによって，①ナトリウムチャネル遺伝子，②P450 やエステラーゼといった全解毒酵素遺伝子，③その他，染色体全域からの超保存領域，について捕集・濃縮し，次世代シーケンサーによって解析した．ナトリウムチャネル遺伝子上のピレスロイド剤抵抗性関連遺伝子変異は国ごとに特徴的な分布を示し，超耐性遺伝子の局地的な分布状況が明らかになった．解毒酵素遺伝子の重複状況，SNP 解析によるヤブカの移動様態に関する新規知見を多く得た．[糸川健太郎，村越秀治，岡島さゆり，駒形　修，葛西真治]

14．ピレスロイド剤抵抗性蚊系統に対するエアゾールの感受性試験

昆虫医科学部が維持しているピレスロイド剤抵抗性媒介蚊に対するエアゾールの効力を調べる目的で，円筒噴霧降下試験を行った．ネッタイシマカ６系統，アカイエカ種群蚊４系統を対象に，フタルスリン，レスメトリン，シフェノトリンを含有するエアゾール剤を処理し，経時的にノックダウンおよび致死率を観察した．感受性のネッタイシマカおよびチカイエカはすべて短時間でノックダウンし，24 時間後の死亡率も 100%となった．一方，抵抗性系統は，ナトリウムチャネルの F1534C 変異を有する集団以外は死亡率が低く，十分な防除効果が得られないことが判明した．実験に用いた系統は *kdr* 遺伝子を保有している以外に，解毒酵素の活性も増大していることから，解毒酵素阻害剤が添加されたエアゾール剤の試験を検討する必要があると考察された．[葛西真治，糸川

健太郎，駒形　修]

レファレンス業務

I. 衛生動物同定検査報告

令和 6 年 4 月から令和 7 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 2 件（医療機関における蠅蛆症），ダニ･シラミ 1 件（鳥類に寄生していた外部寄生虫），蚊 1 件（マダニ調査の過程で得られた蚊個体）であった. [比嘉由紀子, 犬丸瑞枝, 楊超, 山田藍生]

研修業務

第 38 回ペストロジー実習講座，2024 年 5 月 29 日，日本環境衛生センター開催．[比嘉由紀子]

令和 6 年度感染症を媒介する蚊対策講習会，蚊が媒介する感染症，2024 年 6 月 11 日，東京都健康安全研究センター開催．[葛西真治]

第 13 回蚊類調査に係る技術研修会，2024 年 6 月 20-21 日，国立感染症研究所開催．[昆虫医科学部]

WOAH Regional Workshop on vector-borne diseases in Asia and the Pacific， Vector-Borne Diseases and One Health: Perspectives from Vector Surveillance and Transmission Competence，2024 年 9 月 19-20 日，東京大学．[Astri Nur Faizah]

令和 6 年度新興再興感染症技術研修講義，不明病原体検査，2024 年 10 月 11 日，国立感染症研究所．[小林大介]

令和 6 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，2024 年 11 月 7 日，国立感染症研究所．[佐々木年則]

第 60 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，2024 年 12 月 13 日，日本環境衛生センター．[葛西真治]

Japanese Encephalitis Virus Seminar, Japanese encephalitis virus Gap Analysis: Epidemiology，2025 年 3 月 18 日，オンライン．[Astri Nur Faizah]

アウトリーチ活動

早稲田大学感染症総合管理学，昆虫媒介，2024 年 7 月 18 日．[葛西真治]

国立感染症研究所感染症意見交換会，デング熱媒介蚊，2024 年 9 月 2 日．[葛西真治]

鳥類学若手の会 遺伝学勉強会（サンガー編），感染症の生態を解き明かせ～PCR による病原体検出～, 2024 年 12 月 10 日，オンライン．[犬丸瑞枝]

発　表　業　績　一　覧

I. 誌　上　発　表

1. 欧文発表

1) Inumaru M, Matsumoto N, Nakano Y, Sato T, Tsuda Y, Sato Y. Species composition and feeding behaviors of vector mosquitoes of avian infectious diseases at a wild bird rehabilitation facility in Japan. Journal of Wildlife Diseases, 60, 621-633, 2024.

2) Inumaru M, Kimura R, Suzuki N, Suzuki H, Horikoshi K, Nishiumi I, Kawakami K, Tsuda Y, Murata K, Sato Y. Prevalence and transmission cycle of avian pathogens in the isolated oceanic islands of Japan. Ecology and Evolution, 14, e70737, 2024.

3) Nakao S, Sivakumar T, Takakuwa Y, Suzuki H, Ohta K, Nakamura K, Tsuha O, Ikehara Y, Ikehara S, Ohki S, Inumaru M, Higa Y, Umemiya-Shirafuji R, Yokoyama N. Seasonal activities, morphological characteristics, and veterinary importance of *Haemaphysalis mageshimaensis* in Ishigaki and Yonaguni, Okinawa, Japan. Ticks and Tick-borne Diseases, 16, 102440, 2024.

4) Inumaru M, Shimizu M, Shibata A, Murata K, Sato Y. Difficulties of ex situ conservation: A nationwide investigation of avian haemosporidia among captive penguins of Japan. Journal of Zoological and Botanical Gardens, 6, 7, 2024.

5) Yang C, Futami K, Nihei N, Fujita R, Ogino K, Hirabayashi K, Yonejima M, Otsuka Y, Nakamura S, Taira K, Owhashi M, Motoki M, Hashimoto T, Minagawa K, Kasai S, Higa Y. Tiger prowling: Distribution modelling for northward-expanding Aedes albopictus (Diptera: Culicidae) in Japan. PLoS ONE, 19(5), e0303137, 2024.

6) 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. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 121, e2319400121, 2024.

7) Kai I, Kobayashi D, Itokawa K, Sanjoba C, Itoyama K, Isawa H. Evaluation of long-term preservation methods for viral RNA in mosquitoes at room temperature. Journal of Virological Methods, 325, 114887, 2024.

8) Matsumura R, Kobayashi D, Faizah AN, Sasaki T, Itoyama K, Isawa H. Screening and identification of persistent viruses in cell lines derived from medically important arthropods. Journal of Medical Entomology, 61, 741-755, 2024.

9) Fujita R, Tachi T, Hino M, Nagata K, Saiki M, Inumaru M, Higa Y, Itokawa K, Uemura N, Matsumura R, Kai I, Sawabe K, Kobayashi M, Isawa H, Kusakabe T, Matsuo K, Kasai S. Blowflies are potential vector for avian influenza virus at enzootic area in Japan. Scientific Reports, 14, 10285, 2024.

10) Matsumura R, Kobayashi D, Itoyama K, Isawa H. First detection of the Jingmen tick virus in *Amblyomma testudinarium* ticks from the Kanto Region, Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases, 77, 174-177, 2024.

11) Matsumura R, Kobayashi D, Itoyama K, Isawa H. Detection of novel coltivirus-related sequences in *Haemaphysalis megaspinosa* ticks collected from Kanagawa Prefecture, Japan. Journal of Veterinary Medical Science, 86, 866-871, 2024.

12) Matsumura R, Shirai M, Mizutani Y, Koyama S, Takeda W, Yashiki C, Fujioka M, Kobayashi D, Yamamoto T, Kasai S, Yoda K, Isawa H, Itoyama K. Survey of tick distribution in two seabird species: The black-tailed gull (*Larus crassirostris*) and the streaked shearwater (*Calonectris leucomelas*) colonies on Kabushima, Toshima, and Awashima island, Japan in 2022. Medical Entomology and Zoology, 75, 177-183, 2024.

13) Faizah AN, Kobayashi D, Matsumura R, Kuwata R, Kimura T, Inumaru M, Watanabe M, Higa Y, Sawabe K, Kasai S, Isawa H. Identification of novel tick-associated RNA virus sequences from questing ticks collected in Ishikawa and Ehime Prefectures, Japan. Medical Entomology and Zoology, 75, 191-202, 2024.

14) Takeishi M, Morikawa S, Kuwata R, Kawaminami M, Shimoda H, Isawa H, Maeda K, Yoshikawa Y. Characterization and arbovirus susceptibility of cultured CERNI cells derived from sika deer (*Cervus nippon*). In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal, 60, 935-948, 2024.

15) Chung H-H, Teng H-J, Huang C-G, Tsai I-J, Chen H-J, Komagata O, Kasai S, Tsai K-H, Chen S-L. First detection of the S989P+V1016G+D1763Y haplotype and expansion of voltage-gated sodium channel mutations in *Aedes aegypti* in Taiwan in 2016–2023. PLoS Neglected Tropical Diseases, 19(1), e0012768, 2024.

16) Uemura N, Itokawa K, Komagata O, Kasai S. Recent advances in the study of knockdown resistance (*kdr*) mutations in *Aedes* mosquitoes with a focus on several remarkable mutations. Current Opinion in Insect Science, 101178, 2024.

17) Somboon P, Futami K, Higa Y. Mosquito. In Medical Entomology in Asia. Entomology Monographs. Sawabe K, Sanjoba C, Higa Y eds., pp 1–52, Springer, 2024.

18) Itokawa K. New Technologies for Analyzing and Manipulating the Genomes of Medically Important Arthropods. In Medical Entomology in Asia. Entomology Monographs. Sawabe K, Sanjoba C, Higa Y eds., pp 311–326, Springer, 2024.

19) Itokawa K. New Technologies for Analyzing and Manipulating the Genomes of Medically Important Arthropods. In Medical Entomology in Asia. Entomology Monographs. Sawabe K, Sanjoba C, Higa Y eds., pp 311–326, Springer, 2024.

20) Komagata O, Yonejima M, Climate Changes and Adaptation. In Medical Entomology in Asia. Entomology Monographs. Sawabe K, Sanjoba C, Higa Y eds., pp 349-367, Springer, 2024.

21) Kasai S, Hashimoto T, Pesticide Resistance. In Medical Entomology in Asia. Entomology Monographs. Sawabe K, Sanjoba C, Higa Y eds., pp 327-3348, Springer, 2024.

22) Sawabe K, Wangdi T, Somboon P, Khamsing V, Iwagami M, Tan SH, Igori K, Pandey BD, Morita K, Sun J, Faizah AN,

Ozbel Y, Phong TV, Nam VS, Teng, H-J, Chung H-H, Chiang, P-S, Chen, S-L, Special Topics from Asian Countries. In Medical Entomology in Asia. Entomology Monographs. Sawabe K, Sanjoba C, Higa Y eds., pp 1–52, Springer, 2024.

23) Matsumura R, Kobayashi D, Yamauchi T, Park E, Nishino A, Maeda K, Kasai S, Itoyama K, Isawa H. Isolation and characterization of Iwanai Valley virus, a new tick-borne nairovirus from *Ixodes ovatus* ticks in Hokkaido, Japan. Archives of Virology, 170, 23, 2025.

24) Akter L, Matsumura R, Kobayashi D, Matsugo H, Isawa H, Matsumoto Y. Segment-specific promoter activity for RNA synthesis in the genome of Oz virus, genus *Thogotovirus*. Virology, 603, 110410, 2025.

25) Matsumura R, Bannai H, Nemoto M, Higa Y, Kai I, Sasaki T, Futami K, Yoshikawa A, Fujita R, Hino M, Nagata K, Kuwata R, Kaku Y, Kobayashi D, Minakawa N, Kasai S, Itoyama K, Maeda K, Isawa H. Genetic, phylogenetic, and serological analysis of a Getah virus strain isolated from *Culex tritaeniorhynchus* mosquitoes in Nagasaki, Japan in 2022. Japanese Journal of Infectious Diseases, 78, 71-78, 2025.

26) Yui S, Fujii N, Terauchi J, Tanabe N, Nanno M, Umehara K, Iijima R, Kamata R, Ohkura N, Kishimoto S, Sasaki T. Chemotactic activity of products of *Elizabethkingia anophelis* derived from *Aedes albopictus* against RAW264 murine macrophage cell line. Japanese Journal of Infectious Diseases, 78, 35-42, 2025.

27) Faizah AN, Kobayashi D, Azerigyik FA, Matsumura R, Kai I, Maekawa Y, Higa Y, Itokawa K, Sasaki T, Mulyatno KC, Subekti S, Lusida MI, Rohmah EA, Mori Y, Ozbel Y, Sanjoba C, Phong TV, Tu TC, Kasai S, Sawabe K, Isawa H. Mosquito populations originating from nonendemic areas have the potential to transmit recently emerging Japanese encephalitis virus genotype IV. Emerging Microbes & Infections. 14, 2438661, 2025.

28) Pichler, Itokawa K, Caputo B, Marco CMD, Serini P, Bellini R, Veronesi R, Liberato CD, Romiti F, Arnoldi D, Rizzoli A, Lia RP, Otranto D, Michaelakis A, Bisia M, Minakawa N, Kasai S, Torre A, Unbiased sequence analysis of *vgsc* gene reveals circulation of novel and known knock-down resistance mutations in *Culex pipiens*, challenging vector control measures. Journal of Pest Science, 98, 869–880, 2025.

2. 和文発表

1) 佐々木年則, 伊澤晴彦, 葛西真治. ボルバキアを用いた疾病媒介蚊制御の歴史的経緯と現状, Infectious Agents Surveillance Report, 455, 138-139, 2024.

2) 駒形 修, トコジラミの基本的な性質, 生活と環境 2024 年 3 月号, pp 4-8, 日本環境衛生センター

3) 小林睦生, 米島万有子, 伊澤晴彦, 二瓶直子, 澤邉京子. オオクロバエが渡り鳥飛来地から隣接する養鶏場へ高病原性鳥インフルエンザ（HPAI）ウイルスを伝播した可能性を示す地理的位置関係. ペストロジー, 40, 1-12, 2025.

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Faizah AN, Kobayashi D, Maekawa Y, Higa Y, Inumaru M, Sasaki T, Mulyatno KC, Subekti S, Lusida MI, Rohmah EA, Mori Y, Sawabe K, Isawa H. Mosquito species diversity and host-feeding patterns in Surabaya city, Indonesia: implications for disease ecology. Entomological Society of America (ESA) 2024 International Branch Virtual Symposium of Entomology, 2024 年 4 月 8-10 日, オンライン

2) Pichler V, Itokawa K, Salvemini M, Caputo B, de Marco CM, Serini P, Bellini R, Veronesi R, Liberato CD, Romiti F, Arnoldi D, Rizzoli A, Lia RP, Otranto D, Michaelakis A, Bisia M, Minakawa N, Kasai S, Torre A. First characterization of pyrethroid resistance mechanisms in Italian *Culex pipiens* populations. 33rd National Congress of the Italian Society of Parasitology, 2024 年 6 月, イタリア

3) Matsumura R, Kobayashi D, Yamauchi T, Kasai S, Itoyama K, Isawa H. Isolation and characterization of Iwanai Valley virus, a new tick-borne nairovirus from *Ixodes ovatus* ticks in Hokkaido, Japan, XXVII International Congress of Entomology, 2024 年 8 月 25-30 日, 京都市

4) Faizah AN, Kobayashi D, Sasaki T, Isawa H. Japanese encephalitis virus dynamics in Asia: genotypes, vectors, and putative amplifying hosts, XXVII International Congress of Entomology, 2024 年 8 月 25-30 日, 京都市

5) Kuwata R, Takeishi M, Kimura T, Inoue Y, Ohae H, Tokui I, Yonemitsu K, Minami S, Kuroda Y, Tatemoto K, Virhuez-Mendoza M, Ishijima K, Terada Y, Shimoda H, Isawa H, Maeda K, Yoshikawa Y. Overwintering of Japanese encephalitis virus and its vector mosquito *Culex tritaeniorhynchus* Giles in Japan, XXVII International Congress of Entomology, 2024 年 8 月 25-30 日, 京都市

6) Sasaki T, Murota K, Maekawa Y, Watanabe M, Yamauchi T, Kobayashi D, Isawa H. Viral DNA from arbovirus in mosquitoes as an indicator of the infection history, XXVII International Congress of Entomology, XXVII International Congress of Entomology, 2024 年 8 月 25-30 日, 京都市

7) Takeishi M, Morikawa S, Sasaki A, Ogata M, Kuwata R, Kuroki T, Une Y, Shimoda H, Ishijima K, Tatemoto K, Kimura T, Isawa H, Maeda K, Yoshikawa Y. Comparison of arthropod-borne virus susceptibilities to wild animal-derived cultured cells in Japan, XXVII International Congress of Entomology, 2024 年 8 月 25-30 日, 京都市

8) Kobayashi D. Tick-borne viruses in Asia as a threat to emerging human infectious diseases, XXVII International Congress of Entomology, 2024 年 8 月 25-30 日, 京都市

9) Itokawa K, Uemura N, Nakagawa M, Komagata O, Kuroki A, Sanjoba C, Özbel, Kasai S, Genotyping entire coding sequence of the voltage gated sodium channel gene, *VGSC*, using hybridization capture enrichment, XXVII International Congress of Entomology, 2024 年 8 月 25-30 日, 京都市（ポスター）

10) Nakagawa M, Itokawa K, Uemura N, Tomioka Y, Tanikawa T, Takaoka A, Itoyama K, Kasai S, Komagata O, Spread and increased frequency of pyrethroid resistance gene *kdr* mutation in houseflies in Japan. XXVII International Congress of Entomology, 2024 年 8 月 25-30 日, 京都市(ポスター)

11) Komagata O, Itokawa K, Minagawa K, Kazuma T, Mizutani K, Muto A, Tanikawa T, Adachi M, Komatsu N, Tomita T, Kasai S, Bed bugs resistant to pyrethroids or organophosphates in Japan, XXVII International Congress of Entomology, 2024 年 8 月 25-30 日, 京都市

12) Komagata O, Current Status of Pyrethroid Resistance in vector mosquitoes in Japan, The 21st Japan-Taiwan Symposium on Communicable Diseases and Prevention, and Collaborative Project Reports, 2024 年 9 月 12 日, 日本

13) Kasai S. *Aedes albopictus* in Japan: global warming, invasion, and insecticide resistance, The 21st Japan-Taiwan Symposium on Communicable Diseases and Prevention, and Collaborative Project Reports, 2024 年 9 月 12 日, 日本

14) Itokawa K, Minagawa K, Kuroki A, Kobayashi D, Isawa H, Kasai S, Sawabe K, Chizu Sanjoba, Dual infection of *Wolbachia* and *Candidatus* Tisiphia to *Sergentomyia squamirostris* in Japan, ISOPS XI, 2024 年 9 月 9-13 日, スロベニア

15) 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 epidemiologic study of an uncultured flavivirus from ticks using viral metagenomics and pseudo-infectious viral particles, 30th International Symposium on Hepatitis C Virus, Flaviviruses, and Related Viruses, 2024 年 9 月 25-28 日, 英国

16) Kobayashi D, Inoue Y, Suzuki R, Maeda K, Isawa H. Identification and epidemiological study of an uncultured flavivirus from ticks using viral metagenomics and pseudo-infectious viral particles, 1st International Symposium on Living Systems Design Research, 2024 年 10 月 14-16 日, 松江市

17) Kobayashi D. Pre-emptive detection of emerging arthropod-borne viral diseases through viral metagenomic analysis, Joint Coordinating Committee and Scientific Meeting for SATREPS. 2024 年 11 月 14 日, 東京大学

18) Kasai S. Insecticide resistance of mosquito vectors and genes that confer resistance in Turkey, Joint Coordinating Committee and Scientific Meeting for SATREPS. 2024 年 11 月 14 日, 東京大学

19) Kasai S. Studies on the disease vectors to prevent arboviral infections, Scientific conference; Enhancing research capacity on infectious diseases in Vietnam and technology transfer (2020-2025), 2025 年 3 月 24 日, ベトナム

20) Kasai S. Progress of Asia *Aedes kdr* Project, International conference on Asia *Aedes kdr* project, 2025 年 3 月 28 日, 国立感染症研究所

2. 国内学会

1) 犬丸瑞枝, 糸川健太郎, 松村凌, 上村 望, 甲斐 泉, 小林大介, 西山祥子, 中尾聡子, 津波 修, 山内健生, 木村俊也, 鍬田龍星, 伊澤晴彦, 比嘉由紀子. 国内におけるフタトゲチマダニの生殖型の分布調査および形態比較. 第 76 回日本衛生動物学会大会, 2024 年 4 月 19-21 日, 札幌市

2) Yang C, Komagata O, Kasai S, Higa Y. The impact of niche shift on the spread of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) to and within Japan. 第 76 回日本衛生動物学会大会, 2024 年 4 月 19-21 日, 札幌市

3) 比嘉由紀子, 楊 超, 川田 均, 二見恭子, 糸川健太郎, 澤邉京子, 葛西真治. 長崎県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 76 回日本衛生動物学会大会, 2024 年 4 月 19-21 日, 札幌市

4) 砂原俊彦, 川田 均, 比嘉由紀子. 東京の公園の雨水桝を 10,000 個見て回ってわかったこと. 第 76 回日本衛生動物学会大会, 2024 年 4 月 19-21 日, 札幌市

5) 上村 望, 澤田恵子, 葛西真治, 駒形 修. イエバエ新規個別飼育法の確立とこの系におけるシロマジンの評価. 第 76 回日本衛生動物学会大会, 2024 年 4 月 19-21 日, 札幌市

6) 上村 望, 楊 超, 糸川健太郎, 比嘉由紀子, 葛西真治, 駒形 修. 東京国際空港のベクターサーベイランスで採集されたネッタイシマカのピレスロイド殺虫剤抵抗性. 第 76 回日本衛生動物学会大会, 2024 年 4 月 19-21 日, 札幌市

7) 葛西真治, 糸川健太郎, Yetismis K, Pekagirbas M, Arserim SK, Toz S, Ozbel Y, 高岡安希, 駒形 修, 三條場千寿. 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. 第 76 回日本衛生動物学会大会, 2024 年 4 月 19-21 日, 札幌市

8) 上村 望, 楊 超, 糸川健太郎, 比嘉由紀子, 葛西真治, 駒形修. 東京国際空港のベクターサーベイランスで採集されたネッタイシマカのピレスロイド殺虫剤抵抗性. 第 76 回日本衛生動物学会大会, 2024 年 4 月 19-21 日, 札幌市

9) 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の共生細菌リケッチアとボルバキアにおける垂直感染の検討. 第 76 回日本衛生動物学会大会, 2024 年 4 月 19-21 日, 札幌市

10) 松村 凌, 網干有紗ローズ, 谷口ひとみ, 小林大介, 葛西真治, 比嘉由紀子, 糸山 享, 伊澤晴彦. 神奈川県の都市緑地におけるマダニ媒介性ウイルスの分布調査, 第 76 回日本衛生動物学会大会, 2024 年 4 月 19-21 日, 札幌市

11) Aboshi AR, Matsumura R, Inumaru M, Sawabe K, Watanabe M, Kobayashi D, Itoyama K, Isawa H. Identification of virome and endogenous viral elements of *Haemaphysalis longicornis* ticks collected in Hyogo, Japan, 第 76 回日本衛生動物学会大会, 2024 年 4 月 19-21 日, 札幌市

12) 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ネッタイシマカ細胞の免疫関連遺伝子, 第 76 回日本衛生動物学会大会, 2024 年 4 月 19-21 日, 札幌市

13) 糸川健太郎, ニホンサシチョウバエに共感染する 2 種の Rickettsiales 目共生微生物ゲノムについて, 第 76 回日本衛生動物学会大会, 2024 年 4 月 19-21 日, 札幌市

14) 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. 日本全国におけるイエバエの殺虫剤抵抗性遺伝子分布状況の調査. 第 76 回日本衛生動物学会大会, 2024 年 4 月 19-21 日, 札幌市

15) 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. 日本のヒトスジシマカから初めてピレスロイド剤抵抗性遺伝子 *kdr* が検出された. 第

76 回日本衛生動物学会大会, 2024 年 4 月 19-21 日, 札幌市

16) 鍬田龍星, 木村俊也, 井上有希, 得居 格, 大饗英章, 金子俊朗, 山本達哉, 武石真音, 小川寛人, 下田 宙, 伊澤晴彦, 前田 健, 吉川泰弘. 愛媛県肥育ブタにおける日本脳炎ウイルスの血清疫学調査, 第 58 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2024 年 6 月 28-29 日, 長崎市

17) 犬丸瑞枝. ツキノワグマに寄生したマダニの分類. 日本哺乳類学会 2024 年度大会, 2024 年 9 月 6-9 日, 神戸市

18) 鍬田龍星, 木村俊也, 井上有希, 得居 格, 大饗英章, 金子俊朗, 山本達哉, 武石真音, 小川寛人, 下田 宙, 伊澤晴彦, 前田 健, 吉川泰弘. 蚊の活動期に着目した日本脳炎の流行動態, 第167回日本獣医学会学術集会, 2024年9月 10-13 日, 帯広市

19) 武石真音, 佐々木旭美, 鍬田龍星, 小川寛人, 下田宙, 石嶋慧多, 黒木俊郎, 宇根有美, 森川 茂, 伊澤晴彦, 前田 健, 吉川泰弘. 数種野生動物培養細胞におけるウイルス感受性の比較, 第 167 回日本獣医学会学術集会, 2024 年 9 月 10-13 日, 帯広市

20) 犬丸瑞枝. 最弱ポスドクのスローラボライフ. 日本鳥学会 2024 年度大会, 2024 年 9 月 13-16 日, 文京区

21) 犬丸瑞枝, 葛西真治, 松村 凌, 網干有紗ローズ, 糸川健太郎, Astri Nur Faizah, 小林大介, 渡辺 護, 木村俊也, 沢辺 京子, 土井寛大, 阿部櫻子, 上野恵, 大澤修一, 比嘉由紀子, 伊澤晴彦, 媒介マダニ調査コンソーシアム. 茨城県におけるツノチマダニの採集記録：分布拡大の兆候について. 第 83 回日本寄生虫学会東日本支部大会・第 75 回日本衛生動物学会東日本支部大会合同大会, 2024 年 10 月 12-13 日, 文京区

22) 山田藍生, Arserim SK, Pekagirbas M, Yetismis K, Toz S, Ozbel Y, 糸川健太郎, 葛西真治, 所司悠希, 小林大介, 比嘉由紀子, 三條場千寿. トルコ・エーゲ海地方における蚊類の DNA バーコーディング. 第 83 回日本寄生虫学会東日本支部大会・第 75 回日本衛生動物学会東日本支部大会合同大会, 2024 年 10 月 12-13 日, 文京区.

23) 砂原俊彦, 比嘉由紀子. 雨水桝における蚊の幼虫の迅速調査法. 第 76 回日本寄生虫学会南日本支部大会・第 73 回日本衛生動物学会南日本支部大会衛生動物学会大会, 2024 年 10 月 12-13 日, 大分市.

24) 松村 凌, 朴ウンシル, 西野綾乃, 小林大介, 山内健生, 葛西真治, 糸山 享, 前田 健, 伊澤晴彦. 北海道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分離と性状解析, 第 6 回 SFTS 研究会学術集会, 2024 年 9 月 14-15 日, 札幌市

25) 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, 渡辺 護, 大澤修一, 上野 恵, 阿部櫻子, 木村俊也, 糸山 享, 伊澤晴彦, 媒介マダニ調査コンソーシアム. 各種脊椎動物由来培養細胞株におけるオズウイルス感受性の比較ならびに流行地における媒介マダニ調査, 第 83 回日本寄生虫学会東日本支部大会・第 75 回日本衛生動物学会東日本支部大会 合同大会, 2024 年 10 月 12-13 日, 文京区

26) 大澤修一, 上野 恵, 阿部櫻子, 永田紀子, 内田好明, 上野絵里, 伊澤晴彦, 葛西真治, 鈴木忠樹, 前田 健, 福士秀悦, 海老原秀喜, 古谷哲也. 茨城県内の植生マダニにおけるオズウイルスの検出について, 第 83 回日本寄生虫学会東日本支部大会・第 75 回日本衛生動物学会東日本支部大会 合同大会, 2024 年 10 月 12-13 日, 文京区

27) 仲川幹映, 糸川健太郎, 富岡康浩, 谷川 力, 糸山 享, 澤田恵子, 葛西真治, 駒形 修. ピレスロイド抵抗性畜舎イエバエの拡散と交雑状況について. 第 83 回日本寄生虫学会東日本支部大会・第 75 回日本衛生動物学会東日本支部大会 合同大会, 2024 年 10 月 12-13 日, 文京区

28) 仲川幹映, 糸川健太郎, 糸山 享, 澤田恵子, 葛西真治, 駒形 修. CDS 全長ハプロタイプ解析による室内飼育イエバエの殺虫剤抵抗性遺伝子の多様性, 第 83 回日本寄生虫学会東日本支部大会・第 75 回日本衛生動物学会東日本支部大会 合同大会, 2024 年 10 月 12-13 日, 文京区

29) 葛西真治, 糸川健太郎, Arserim SK, Pekagirbas M, Toz S, Ozbel Y, 高岡安希, 網干有紗ローズ, 村越秀治, 岡島さ

ゆり, 比嘉由紀子, 駒形修, 三條場千寿. 2023 年にトルコ・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. 第 83 回日本寄生虫学会東日本支部大会・第 75 回日本衛生動物学会東日本支部大会 合同大会, 2024 年 10 月 12-13 日, 文京区

30) 紺野 在, 小林大介, 松田麻未, 鈴木亮介, 伊澤晴彦, 鈴木哲朗. 感染蚊体内のデングウイルス可視化のための組織透明化イメージング技術開発, 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 2024 年 11 月 4-6 日, 名古屋市

31) 関根 崇, 窪田理恵, 小林大介, 大久保和, 糸川健太郎, 伊澤晴彦, 葛西真治, 石野智子, 新澤直明. マラリア原虫の非必須遺伝子間領域を用いた外来遺伝子導入方法の確立, 第 97 回日本生化学会大会, 2024 年 11 月 6-8 日, 横浜市

32) 駒形 修, 遺伝子からみたトコジラミ類の薬剤抵抗性, 第 47 回環境生物新年懇話会, 2025 年 1 月 14 日, 東京都

33) 皆川恵子, 武藤敦彦, 橋本知幸, 葛西真治, 日本家庭用殺虫剤工業会. ヒトスジシマカに対ア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, 第 57 回ペストコントロールフォーラム, 2025 年 2 月 6 日, 高知市

34) 葛西真治. アルボウイルス感染症国内流行阻止に資するベクター昆虫の総合的研究, 令和 6 年度海外拠点・海外拠点活用研究交流会, 2025 年 2 月 7 日, 東京都

35) 佐々木年則. 蚊におけるアルボウイルス感染履歴の解明. 第 69 回日本応用動物昆虫学会大会・第 33 回日本アフリカ昆虫学協会研究報告会―アフリカ昆虫学の夕べ, 2025 年 3 月 20-22 日, 千葉市

36) 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. 畜舎由来イエバエにおける AChE 阻害剤抵抗性の解析, 第 69 回日本応用動物昆虫学会大会, 2025 年 3 月 20-22 日, 千葉市(ポスター)

37) 本間悠太, 山本奈々海, 谷 英樹, 伊澤晴彦, 野口耕司, 深澤征義, 山地俊之. オズウイルス感染に関与する宿主遺伝子の網羅的探索, 日本薬学会第 145 年会, 2025 年 3 月 26-29 日, 福岡市

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、B ウイルス病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を、第三室は野兎病および近縁菌による感染症、コロナウイルス感染症、E 型肝炎を、第四室は、炭疽と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 ならびにエムポックス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。具体的には、弱毒 SFTSV の性状解析、SFTSV に対する mRNA ワクチンの開発、国内の伴侶動物における SFTS の疫学調査研究、野生動物であるシカ・イノシシにおける SFTSV の疫学調査研究､アライグマにおける SFTSV の疫学研究、ブルセラ症のヒトにおける疫学調査研究、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、*Brucella suis* biovar 5 の感染源究明、カプノサイトファーガ感染症の莢膜型とヒトでの病原性の関連に関する研究、B ウイルスのサルでの疫学調査研究、北海道で採取されたマダニから検出されたリケッチア科、アナプラズマ科細菌遺伝子の解析、オルソポックスウイルスの感染モデルの確立、オルソポックスウイルスに対するウサギ由来抗血清の作製、オルソポックスウイルスに対する特異的診断法の確立、エムポックスウイルスに対する治療薬開発のサポートを実施した。更に、地方衛生研究所や家畜保健所の検査担当者に SFTS ウイルス検査の実習を主催、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を行った。

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。狂犬病清浄国である日本に必要となる狂犬病の発生時を想定した体制の整備を強化するための意識改革を継続して行うために効果的な研修プログラムとこれを支援する教材パッケージ DVD を作成した。全リッサウイルスに対して有効な mRNA ワクチンの開発を最終目標とし、DNA 免疫法により有効な抗原の選定を行った。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した。狂犬病のウイルスの神経細胞での増殖性に M 蛋白が関与していることを明らかにした。街上毒株 Toyohashi 株の固定毒化の解明のための研究を実施した。ベトナムの狂犬病発生状況の解析並びに流行株の疫学調査研究を実施した。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を目指してキメラウイルスを作製中である。ニパウイルス G 蛋白質に対するモノクローナル抗体を作製した。更に和歌山県の野生動物における各種フラビウイルス感染状況を調査した。ブータン Royal Centre for Disease Control および National Centre of Animal Health 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。各種サルベコウイルスの抗原性の比較、コウモリサルベコウイルスのマウスモデルの確立、SARS-CoV-2 の野生動物における血清疫学調査、マウス馴化オミクロン株の作製と性状解析、インフルエンザウイルス HA 亜型診断用シュードタイプウイルスの構築、A 型インフルエンザウイルスの国内野生動物における血清疫学調査、野生動物の血清を用いた E 型肝炎ウイルスの疫学調査、野生動物の糞便からの E 型肝炎ウイルス検出、ワクシニアウイルス B5R タンパク質の抗原性比較、LC16m8 ワクチン誘発抗体とオルソポックスウイルス感染抗体の識別法の開発、国内における野生動物のオルソポックスウイルスの血清疫学調査、エムポックスウイルス特異的抗体検出のための Luminex ビーズアッセイ開発、野兎病菌ゲノム編集法の確立、デング熱マウスモデルの構築を実施した。更に、死亡動物調査システムの構築をおこなった。

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研究を実施している。炭疽菌毒素たん

ぱく質によるマウス免疫および炭疽菌攻撃試験を実施した。また、マウス抗炭疽菌毒素たんぱく質に対するモノクローナル抗体の作出、炭疽菌致死毒素に対する抗血清の中和活性評価、モノクローナル抗体の分子生物学的解析を実施した。炭疽菌検査体制の強化を目的として、検査フローを標準化した。大気中の病原細菌検出法確立の試み、生物剤検出における封じ込めと自動化に重点を置き、機器・設備を整備した。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ナイロウイルスであるAmaウイルス、Iwanai Valleyウイルス、Yezoウイルスに対する疫学調査も実施した。

部全体で連携して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iCROWN事業に参加している。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。2024年度Mpox 2検体分離、SARS-CoV-2288検体中151検体分離した。

当該年度は、客員研究員5名：森川茂（岡山理科大学獣医学部)、春原正隆（日本歯科大学生命歯学部)、下田宙（山口大学共同獣医学部)、武藤淳二（科学警察研究所法科学第一部)、松鵜彩（日本大学生物資源科学部)、協力研究員9名：山崎明子（岩手大学農学部)、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)、朴天鎬（北里大学獣医学部)、近藤麻里芙(株式会社堀場製作所)、佐々木駿(株式会社堀場製作所)、井上健(ステップ動物病院)、研究生2名：祝莉佳（東京大学大学院農学生命科学研究科)、Jirasin Sridaphan（タイ国カセサート大学獣医学部)、実習生1名：奥村真帆（米国ペンシルベニア大学）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）で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

1）I 形インターフェロン受容体欠損（IFNAR1 KO）マウスにおける弱毒 SFTSV の中和抗体誘導能検索

これまで SFTSV に高感受性を示すネコや IFNAR1 KO マウスにおいて弱毒性を示す臨床株、又は、reverse genetics により作製したリアソータント株を見出した。また、それには膜蛋白質をコードする M 分節の 256 番、276 番のアミノ酸が関わっている可能性が示唆された。そこで、動物用 SFTSV ワクチン開発を目指し、今まで見出してきた弱毒株のワクチンとしての有用性を検証した。評価の指標はマウスに対する弱毒性、細胞における増殖能、SFTSV に対する中和抗体を含む抗体の誘導能とした。その結果、Vero 細胞における増殖能や SFTSV に対する中和抗体誘導能が良い株を見出したが、IFNAR1 KO マウスにおいて軽度の体重減少を示していた。今後、これらのウイルスをワクチン株として用いて、SFTSV に対する防御能を検証する予定である。[朴ウンシル、石嶋慧多、平良雅克、井上雄介、前田健；森川茂（岡山理科大）；下島昌幸、吉河智城、黒須剛、西條政幸、海老原秀樹（ウイルス第一部）]

2. SFTSV-GPC/LNP mRNA のワクチンとしての有効性検証

日本国内における SFTS 患者や SFTSV 感染動物の発生地域が西日本から東への広がりを示し、また、動物から感染する事例も増加している。そのため、動物用ワクチン開発が非常に重要になってきている。その候補の一つとして、SFTSV-GPC/LNP mRNA を用いて、ワクチンとしての可能性を検証した。健常な免疫系を持つ C57BL/6 マウスに 1μg, 5μg を筋肉内に接種し、7, 21, 42 日後血清を採取し、SFTSV に対する中和抗体を測定した。42 日採血群は 21 日目に 2 回目の SFTSV-GPC/LNP mRNA を接種した。その結果、いずれも中和抗体を誘導していたが、5μg 接種群が最も高く誘導していた。また、一部のマウスでは 7 日目でも中和抗体が検出された。今後、SFTSV に対する防御能や曝露後ワクチンとしての可能性を検証する予定である。[朴ウンシル、井上雄介、石嶋慧多、平良雅克、前田健；熊谷圭悟、水池彩、深澤征義（細胞科学部）；下島昌幸、吉河智城、黒須剛、西條政幸、海老原秀樹（ウイルス第一部）]

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。2024 年度においては、SFTS 疑いのネコ 151 例、イヌ 31 例について検査を実施し、ネコ 46 例が SFTS と確定診断された。イヌについては全て遺伝子陰性となった。[石嶋慧多、平良雅克、海野愛子、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。2024 年度までに検査した検体は、シカ 4741 頭・イノシシ 3430 頭に及んでおり、シカ 4741 頭中 1200 頭が抗 SFTSV 抗体陽性となり陽性率は 25.3%であった。イノシシにおいては 3430 頭中 1334 頭が抗 SFTSV 抗体陽性となり陽性率は 38.9%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た。SFTSV 遺伝子の検出率は非常に低い状況が継続している。シカは 1483 頭中 1 頭（0.1%）、イノシシ 1540 頭中 3 頭(0.2%)から遺伝子が検出されているのみである。[海野愛子、ミラグロスビルヘスメンドーサ、石嶋慧多、平良雅克、朴ウンシル、前田健]

5. アライグマにおける SFTSV 疫学研究

関東地方における SFTSV の感染状況を把握するため、埼玉県で捕獲されたアライグマについて継続的に疫学調査を実施している。2019 年から 2024 年までに捕獲されたアライグマから採取された血清 440 検体について、ELISA による抗体調査を実施した。全ての検体について、抗 SFTSV 抗体陰性となっている。今後も同地域での疫学調査を継続する。[海野愛子、石嶋慧多、平良雅克、朴ウンシル、前田健]

6. SFTS ウイルス検査実習

国内における動物由来感染症である SFTS の診断技術向上を目的として、全国の地方衛生研究所の担当者を対象に、SFTS 診断技術に関する実習研修を実施した。本研修は 2 回に分けて国立感染症研究所村山庁舎にて対面形式で開催した。研修では、SFTS ウイルスの性状、疫学、検査法に関する講義を行い、リアルタイム PCR による遺伝子検出および ELISA による抗体検出の実習を実施した。

本研修は、地方衛生研究所の検査担当者にとって、SFTS 診断技術の理解と習得に大きく寄与する有意義な機会となった。[井上雄介、朴ウンシル、石嶋慧多、平良雅克、奥谷晶子、堀田明豊、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6年度には、計5例(*B. melitensis*感染4例および*B. suis*感染1例)の届出があった。*B. suis*の輸入感染例は感染症法施行以来初めて報告された。1999年度からの届出数の累計は56例(*B. melitensis*、*B. abortus*、*B. suis*感染21例、*B. canis*感染34例、*B. suis* biovar 5感染1例)となった。*B. melitensis*、*B. abortus*およびbiovar 5を除く*B. suis*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. *Brucella canis*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、対応している。令和6年度には40件の行政検査依頼があった。そのうち、輸入感染例として*B. melitensis*感染例2例および*B. suis*感染例が1例の陽性例があった。抗原液の作製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。感染源となる保菌動物の疫学調査のため、主に長野県内のイヌ68頭、ネコ123頭、計191頭の抗体保有調査を行ったが、*B. suis* biovar 5が有するスムース型のLPSに対する抗体陽性例はなかった。*B suis* biovar 5とその他の*B. suis*の鑑別のため、長野県で分離された*B suis* biovar 5計3株に共通する885塩基の遺伝子欠損部位をターゲットとしたPCR法による鑑別診断法を開発した。[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

患者の発生状況調査では、国内で累計153例(うち死亡29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86株の莢膜型はA～C型が約94%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。このほか、近年ヒトへの感染例も報告されている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も行っている。[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

動物由来感染症サーベイランスに関する情報収集では、バイオセーフティと精度管理が今後中心的に検討されるべき課題と考えられた。飼育下野生動物等の感染症例から分離した*Streptococcus*属菌、*Pasteurella*属菌や*Klebsiella pneumoniae*等について遺伝子解析や各種性状解析を行った。[鈴木道雄、前田健; 宇根有美(どうぶつ疾病研究支援協会); 小野文子(岡山理科大学); 今岡浩一、花木賢一(安全管理研究センター)]

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

狂犬病清浄国である日本に必要となる狂犬病の発生時を想定した体制の整備を強化するための意識改革を継続して行うために効果的な研修プログラムとこれを支援する教材パッケージDVDを作成した。開発した教材等の活用は、自治体の担当者の意識改革とともに、獣医大学や動物看護大学の獣医公衆衛生学の卒前・卒後教育に使用することで狂犬病対策の現場をリアルかつ実際的に体感して危機管理の意識を変革して狂犬病の体制整備に必要となる国と自治体の人材確保にもつながることが期待された。同様に臨床獣医師においても研修教材を応用した獣医臨床視座の研修や演習を行うことで狂犬病が市中で疑われた場合の獣医臨床と自治体との連携体制の構築と強化が期待された。国内で狂犬病を経験することのできない自治体の狂犬病担当者や臨床獣医師にとって近隣アジア諸国の狂犬病関係者とのホットな現場知見を共有することは市中の動物由来感染症に関わる専門家としての価値観と意識を高めて関係専門家として市民の意識啓発を寄り添って効果的に行うことが可能になると考えられた。[井上智、堀田明豊、前田健; 伊藤睦代(ウイルス一部); 山田健太郎(宮崎大学); 鎌田龍星(岡山理科大); 加藤卓也、青木博(日獣大); 佐伯潤(帝京科学大); 松鵜彩(日本大学); 寺島淳(岩手大); 篠原克明(信州大); 吉田理恵、鎌田拓郎(徳島県); 岡原恵美(宮崎県); 日高正人(北海道); 中地佐知江(さいたま市); 小森春樹(茨城県); 藤澤直輝(島根県); 柴田伸一

郎（名古屋市）； 佐藤克（日本獣医生命科学大学）； 費昌勇（台湾大学）； A. Akhmetzhanov（台湾大）； W. Petsophonsakul（チェンマイ大）； DL. Manalo（フィリピン RITM）]

2. 狂犬病 mRNA-LNP ワクチンのマウスにおける効果

全リッサウイルスに対して有効な mRNA ワクチンの開発を最終目標とし、まずは DNA 免疫法により有効な抗原の選定を行った。ウサギを用いて狂犬病ウイルス(RABV)の G 蛋白質発現プラスミドに加え、その他のリッサウイルス由来 G 蛋白質発現プラスミドを接種し、免疫血清を作製した。得られた免疫血清を用いて 18 種すべてのリッサウイルスに対するシュードタイプウイルス中和試験を実施し、広範な交差中和反応を示す抗原の組み合わせを探索した。その結果、狂犬病ウイルスに加え、フィログループ II および未分類株の G 蛋白質プラスミドを組み合わせることで、より広範な交差中和活性が確認された。これらの結果を踏まえ、mRNA ワクチンに適した抗原候補の組み合わせを決定し、より広域にリッサウイルスに対応可能な次世代ワクチンの開発を目指す。[井上雄介、加来義浩、朴ウンシル、黒田雄大、山本つかさ、前田健]

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 日目の培養上清を限界希釈法にて 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 *In vitro*・*In 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*型糖鎖付加部位が 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 (m0 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. 狂犬病ウイルスニコチン型アセチルコリンレセプター結合部位のアミノ酸変異の導入による影響

狂犬病ウイルスの G 蛋白の 175-203 番目アミノ酸領域は、ニコチン型アセチルコリンレセプター (nAchR) 結合部位として知られている。またこの領域を発現させたペプチドは CNS デリバリー能を持ち、新規治療薬として期待されている。一方、弱毒株である HEP-Flury 株は末梢から接種しても発症しないことより、この領域に配列上の違いがあるため、デリバリー能がないという仮説をたてた。この領域の配列を確認したところ、CVS 株と比較して、185, 188, 194, 202 番目のアミノ酸が異なることが認められた。そこで、これらのアミノ酸配列を CVS 株に置換した組換え HEP-Flury 株 (HEP-nAchr4 株) を作製し、成マウスに筋肉内接種し、病原性を確認した。その結果、接種マウスにおいて症状は認められず、接種 1 か月後に脳・脊髄・大腿神経を採材し病理検査をした結果、すべての臓器で抗原は認められなかった。このことから、HEP-Flury 株の末梢・中枢伝達能はこの配列のみならず、他の配列もしくは P タンパクとの関わりも関係している可能性が考えられる。一方で、成マウスに対する病原性が低く、また接種後 1 ヶ月で採材したため、免疫誘導によりウイルスが除去された可能性が考えられる。今後、乳のみマウスに筋肉内接種して発症の有無の比較する必要がある。また、接種後 5, 10, 15 日と何点かふって更なる検討が必要であり、P タンパクとの関係等も検討する必要がある。[原田倫子、前田健]

8. ベトナムの狂犬病発生状況並びに流行株の疫学調査

ベトナムは狂犬病流行地の一つであり、毎年、ヒトおよび動物で発生が報告されている。ベトナムにおける狂犬病の発生状況を調査するため、ベトナムの NIHE および NCVD と合同し疫学調査を実施した。まず、狂犬病の予防策について調査したところ、イヌへの狂犬病ワクチンは呼び掛けているものの、食用犬、飼いイヌ、放浪犬へのワクチン接種率は未だ低い状況であった。ワクチン接種しない理由のアンケート調査を実施した結果、自分のイヌは狂犬病ではないから接種する必要がないという回答が多く、その他は金銭的な理由や、伝統療法 (オイルや漢方等) で治るから必要ない、狂犬病についてよくわからないといった正しい狂犬病の知識の欠如に伴う回答も多かった。次に、発生状況を確認したところ、毎年ベトナムの全人口の 1%がイヌからの咬傷事故により暴露後ワクチンを接種しており、毎年平均 70-80 人が狂犬病で死亡していた。さらに、狂犬病と診断されたヒトの唾液サンプルおよびイヌの脳より、シークエンス解析を実施したところ、N 蛋白の系統解析ではベトナム国内で流行している株は大きく分けて 4 つに区分され、その内の 1 つは中国との国境部で流行している株であり、国境部から中心部へと拡散している状況が認められた。また、ラオスやカンボジアで流行している株もベトナム国内で散見され、ベトナムのみで流行している株も認められた。これらのことより、ラオス・カンボジア・中国と地理的に隣接しているベトナムは、動物等を介し、国境を越えて国内にウイルスが侵入し拡散している可能性が示唆された。一方で、国内で流行している株が隣国に拡散している可能性も十分考えられる。今後、狂犬病に対する正しい知識の国民への教育やワクチンの接種キャンペーンをするとともに、隣国と協力し、拡散防止に努める必要がある。[原田倫子、奥谷晶子、井上智、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、ヘニパウイルス属に分類されるウイルスで、

公衆衛生／家畜衛生領域双方において重要な疾病である。ヒトに脳炎等の重篤な病気を引き起こすことから、これらのウイルスの取り扱いはBSL4施設で行う必要がある。この2つの病原体の感染性・病原性等の評価や治療法やワクチンの開発を加速化させるためには、より取り扱いが容易で安全なBSL2/3で取り扱いが可能な評価系を構築する必要がある。当室では、同じヘニパウイルス属に属するCedarウイルス（CedV）、その近縁ウイルスであるパラヘニパウイルスに属するLangyaウイルス（LayV）の感染性粒子を出発材料とし、BSL2/3で利用可能なヘニパウイルスの感染性・病原性の評価系の構築を進めている。今年度は作製した、CedVを用いて、その他のヘニパウイルスとの抗原交差性の評価を行った。今後の、NiV/HeVの血清診断への応用のためには更なる改善の必要性を見出し、開発を進めている。また、人工合成したLayV遺伝子を元に、LayVの感染性ウイルスの作製にも着手した。今後は、作製したウイルスを用いて、NiV/HeVの診断法確立、治療法、ワクチン効果の検証等に利用する。[森藤可南子、加来義浩、前田健]

2. ニパウイルスG蛋白質に対するモノクローナル抗体の作製

ニパウイルスG蛋白質（NiV-G）に対するモノクローナル抗体（MoAb）を作製するため、マウス5匹を用いて、NiV-G発現プラスミドDNAを1週間ごとに6回接種した。経過血清について、NiV-F/G蛋白質外套シュードタイプVSV（VSVp）を用いた中和試験に供し、中和抗体価が最も上昇していたマウスについて、NiV-G精製蛋白質による最終免疫を行った。当該マウスより摘出した脾臓から調製した脾細胞を、ミエローマ細胞と融合させた。HAT培地で増殖後、RIPA処理NiV-G発現細胞を固相化抗原に用いたELISAによるスクリーニングの結果、全9クローンの抗NiV-G MoAb発現ハイブリドーマを選別した。これらから得られたMoAbに対し、シュードタイプVSV(VSVp)を用いた中和試験を実施したところ、8クローンにNiV-VSVpに対する中和能を、さらにこのうち1クローンについては、HeV-VSVpに対する中和能を有することを確認した。今後、これらのクローンをヘニパウイルスの診断法構築、治療法開発に供する。[加来義浩]

VII. 炭疽菌およびその類縁菌に関する研究

1. 炭疽菌毒素たんぱく質によるマウス免疫および炭疽菌攻撃試験

1) DBA/2Jマウスの半数致死量の算出

炭疽菌野生株BA107株（ブタ由来）を用いて、DBA/2Jマウス（メス、5週齢）における半数致死量（LD50）の算出を実施した。これまで炭疽菌感染感受性マウスとして、A/Jマウスを使用していたが、供給元からの入手困難により、同じく炭疽菌感染感受性マウスであるDBA/2Jを用いた実験系への変更を行った。精製した炭疽菌BA107株の芽胞を10倍階段希釈（10^0～10^5 spores/100μL）で皮下接種し、14日間の生死判定および体重測定を実施した結果、BA107株のLD50は5.0×10^0 spore-based CFUsと算定された。この値は従来のA/Jマウスでの結果（4.92×10^0 spore-based CFUs）と同等であることから、DBA/2Jマウスを後続の攻撃試験に使用することとした。[奥谷晶子、朴ウンシル、原田倫子、井上雄介、前田健]

2) 炭疽菌毒素たんぱく質免疫による感染防御効果

DBA/2Jマウス（メス、5週齢）に対し、炭疽菌毒素たんぱく質である防御抗原（PA）、致死因子（LF）、浮腫因子（EF）の組換えたんぱく質をアルミ・アジュバントと混合し、2回免疫（初回接種から3週後に追加接種）を実施した。追加接種から2週後、10×LD50（5.0×10^1 spore-based CFUs）のBA107株による攻撃試験を行った。

結果は、各免疫群の生存率は以下の通りであった：PA免疫群：20%（5匹中1匹生存）、EF免疫群：40%（5匹中2匹生存）、PA/EF混合免疫群：20%（5匹中1匹生存）、PA/LF/EF混合免疫群：20%（5匹中1匹生存）、LF免疫群：0%（全匹死亡）、アジュバント対照群：0%（全匹死亡）。PA又はEFによる免疫群で浮腫を呈さない個体は生残し、これらの毒素たんぱく質による一定の感染防御効果が示唆された。[奥谷晶子、朴ウンシル、原田倫子、井上雄介、前田健]

2. マウス抗炭疽菌毒素たんぱく質（防御抗原：PA）抗体の作出

1) 抗体産生およびIgG ELISAによる評価

炭疽菌毒素PAの組換たんぱく質を免疫したマウスから、3クローンの抗PA抗体産生細胞の樹立をEurofin社に作成を依頼した。得られた各クローンについてIgG ELISAおよびTNA（Toxin Neutralization Assay）による評価を実施した。IgG ELISAの結果、3クローンすべてで陰性対照群と比較して良好な抗体産生が確認された。[奥谷晶子、前田健]

2) TNA試験

J774A.1細胞を用いた炭疽菌致死毒素（PA+LF）の中和活性評価（TNA試験）を実施した。GraphPad Prismを用いたfour-parameter logistic (4-PL) regression modelによる解析により、定量的な中和活性評価が可能となった。TNA試験による毒素中和活性の評価では、以下のEC50

値が得られた:クローン#1:1/1,230、クローン#2:1/740、クローン#3：1/1,281。[奥谷晶子、前田健]

3) 抗体の分子生物学的解析

得られた抗体クローン#1 および#2 について CDR 配列解析を実施した結果、2 クローンの L 鎖配列が一致していることが判明した。今後、AlphaFold2 による PA 立体構造予測に基づく抗原結合部位の解析、マウス感染防御効果の検証等のヒト化キメラ抗体の開発に向けた準備を進める予定である。[奥谷晶子、前田健]

3. 炭疽菌細菌学検査体制の強化

1) 検査フローの標準化

バイオテロ対応を想定した炭疽菌検査体制の再整備を実施した。ヒト由来、動物由来、環境由来の、新鮮検体から時間経過・汚染検体まで幅広い検体状況に対応可能な検査を実施するための検査項目の再選定、および対応する機器の整備を行った。主要な検査工程は以下の通りである。

検体前処理として、ダイレクト・スメアのグラム染色や、培養前検体の 65℃10 分の加熱処理による芽胞の選択を行う。培養には溶血の有無が確認できる羊血液寒天培地を用いる。Anthracis Chromogenic 培地、PLET 培地等の炭疽菌選択培地も準備する。培養後の確認試験は、マラカイトグリーンによる芽胞染色、メチレンブルー、レビーゲルあるいはギムザによる莢膜染色、PCR 法（conventional、qPCR および digital PCR)、塩基配列解読（炭疽菌特異的遺伝子および全ゲノム）を実施する。[奥谷晶子、堀田明豊、前田健]

2) 検査機器・設備の整備

生物剤検出における封じ込めと自動化に重点を置き、以下の機器・設備を整備した。:安全キャビネット内で運用可能な簡易型グローブボックス（粉検体飛散防止)、通常環境での細菌叢検査のためのエアーサンプラー（空気中検体採取）による定期的な検体採取プロトコールの確立、自動核酸抽出装置（汚染防止・封じ込め対応）および試薬自動分注装置（作業安定化・汚染防止）の導入。また、蛍光顕微鏡による抗原検出のため、市販の抗炭疽菌芽胞モノクローナル抗体を選定し、検査プロトコールを整備した。iSeq を用いた流路完結型シークエンス解析による配列データ取得とメタゲノム解析にも対応可能である。[奥谷晶子、堀田明豊、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。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、南部国境地域においてヤギ血清を採取し、IFA/ELISA による CCHFV 抗体検査を継続的に実施してきた。これまでに全 472 検体を解析した結果、163 検体で陽性が確認された（陽性率 34.5%)。県ごとの陽性率は 43.8% (Samtse)、31.7% (Chukha)、8.1% (Dagana)、4.9% (Tsirang)、60.5% (Sarpang) であった。インドからの小反芻獣およびウシの輸入は禁止されているものの、非公式ルートでの輸入は継続されている。また高い陽性率を示した３県は、家畜交易の中心である大都市を擁している。これらのことから、ブータンでは CCHFV 感染ダニが付着した家畜が、インドから継続的に侵入していると考えられ、同地域の家畜飼養者における CCHFV の浸潤状況調査の必要性があらためて示された。 2) 狂犬病：放浪犬、ペット犬における狂犬病ウイルス中和抗体保有状況を調査するため、ブータン国内の複数の地域からイヌ血清を採取し、血清を日本へ導入し、感染研にて中和試験を実施した。狂犬病非流行地域のブムタンでは、ワクチン未接種と考えられる放浪犬 117 頭（グループ１）を捕獲し、ワクチン接種したうえでリリースして、60 日後に再捕獲できた 50 頭（グループ 2）から採血した。中和試験の結果、グループ 1 および 2 で検出限界 (0.1 IU/mL) 以上の抗体価を保有していたのは 6.8%および 68.0%であった。一方、感染防御に有効とされる抗体価 (0.5 IU/mL) を保有していたイヌは、それぞれ 1.0%および 8.0%であった。この結果から、1 回のワクチン接種では 0.5 IU/mL 以上に到達するのは困難な状況が明らかとなり、今後は複数回接種による継続的な対策の必要性が示唆された。[加来義浩、松鵜彩、朴ウンシル、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。昨年度は複数の動物園にて採取された霊長目の血清について HSV-1 を用いた中和試験による抗体検出を実施した。動物園 A ではニホンザル 11 検体全てについて全て抗体陰性となった。一方、アカゲザルについては動物園 B では 26 検体、動物園 C で 1 検体実施し、27 検体中 16 検体陽性となった。その他、動物園 A で採取されたチンパンジーの 1 検体、動物園 C ではアヌビスヒヒ 4 検体中 2 検体

が陽性となった。動物園ごとで陽性率が異なる一方、マカク属以外の霊長目では、それらの霊長目を宿主とするヘルペスウイルスとの鑑別が必要となる可能性があると考えられる。[石嶋慧多、前田健]

X. 呼吸器感染症に関する研究

1. 新型コロナウイルスに関する研究

1) サルベコウイルスの抗原性比較

サルベコウイルスの抗原性比較解析のために、SARS-CoV-2 4 株、SARS-CoV、コウモリサルベコウイルス Rc-o319、BANAL-20-236、RaTG13 の S 蛋白発現プラスミド免疫ウサギ血清を作成した。この血清と現在構築中の VSV シュードウイルスを用いた中和試験により、国内のコウモリサルベコウイルスを含む様々なウイルスの抗原性の差を明らかにすることが可能となる。これにより、既存ワクチンの防御効果の検討や汎サルベコウイルスワクチンの開発に有用な知見を得られることが期待される。[黒田雄大、山本つかさ、宇田晶彦、前田健]

2) コウモリサルベコウイルスのマウスモデル樹立

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 とコキクガシラコウモリ ACE2 を全身臓器に高発現するラインの作出に成功した。キクガシラコウモリ ACE2 発現マウスを用いて、SARS-CoV-2 12 株、SARS-CoV 1 株、国内コウモリサルベコウイルス Rc-o319 の感染実験を行ったが、野生型と比較して顕著な体重減少は認められなかった。これは既存の報告と合致しており、今後はこのマウスをキクガシラコウモリ ACE2 利用能のあるウイルスの分離に用いる予定である。また、コキクガシラコウモリ ACE2 マウスはこれから感染実験を行うことを計画しており、コウモリサルベコウイルスの良いマウスモデルとなることが期待される。[黒田雄大、山本つかさ、ミラグロスビルヘスメンドーサ、堀田明豊、宇田晶彦、前田健]

3) 野生動物における血清疫学調査

2023 年に国内で捕獲されたシカ 275 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、山口県のシカ 1 頭のみが中和抗体価 4 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。2024 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]

2. インフルエンザウイルスに関する研究

1) HA 亜型診断用シュードタイプウイルス構築

簡便・迅速な HA 亜型診断のために、ヒト季節性 H1 と H3、高病原性 H5 と H7 亜型の近年流行株の HA 外套 VSV シュードウイルスを作製した。一部のウイルスは、力価が低く中和試験への使用は困難であるため、今後は条件検討を行う予定である。力価が改善されれば、ハイスループットで定量性に優れた HA 型別診断系になることが期待される。[黒田雄大、前田健]

2) 国内野生動物における血清疫学調査

国内への A 型インフルエンザウイルス浸潤状況を把握するために、2023、2024 年に和歌山県で捕獲されたイノシシ 298 頭、シカ 273 頭、アライグマ 1032 頭、ハクビシン 139 頭、タヌキ 41 頭、アナグマ 124 頭の血清を対象とし、血清疫学調査を行った。汎 IAV 検出系として知られる IDEXX インフルエンザ A エリーザキットを用いたスクリーニングの結果、アライグマからのみ抗体が検出された。その抗体陽性率は 1.7%となり、20 年前に報告されている値と有意な差はなかった。そのため、この地域においては IAV の浸潤状況は大きく変化していない可能性が示唆された。今後は、ワクチン株やシュードウイルスを用いて感染 HA 亜型を同定する予定である。[黒田雄大、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

E 型肝炎ウイルスに対する抗体検査および遺伝子検査をイノシシおよびシカにおいて実施した。これまでに 5 県のイノシシ 202 頭と 3 県のシカ 100 頭を調査した。その結果、イノシシでは 7 頭(3.5%)が抗体陽性であった。一方、シカではすべて陰性であった。遺伝子検出の結果、イノシシ 198 頭中 2 頭 (1.0%) から HEV ゲノムが検出さ

れ、これらはそれぞれ遺伝子型 3 および遺伝子型 4 に分類された。シカ 97 頭からは HEV は検出されなかった。

イノシシにおける抗体陽性率については性差は認められなかったが、体重 30kg 以下の個体では有意に陽性率が低かった。この結果から、野生イノシシ集団は HEV 感染に曝露され、成獣になってから抗 HEV 抗体を獲得することが示唆された。[ミラグロスビルヘスメンドーサ、前田健]

2. 野生動物の糞便からの E 型肝炎ウイルス検出

9 都道府県で採取されたイノシシの糞便 118 検体を対象に、E 型肝炎ウイルス（HEV）ゲノムのスクリーニングを実施した。その結果、5 検体（4.2%）が HEV ゲノム陽性であり、うち 4 株は遺伝子型 3a、1 株は遺伝子型 3a の分岐株に分類された。これらの結果は、イノシシが感染性の HEV 粒子を排出し、自然環境を通じて感染拡大を引き起こす可能性を示唆するものであった。[ミラグロスビルヘスメンドーサ、前田健]

XII. 痘そうワクチンに関する研究

1. ワクシニアウイルス B5R タンパク質の抗原性ドメインと in vitro ワクチン産生評価への利用

Lister 株から低温馴化によって樹立された安全性の高いワクチン株である LC16m8 株は、C 末端領域が欠損した B5R タンパク質を発現する。しかし継代培養により、プラークサイズがやや大きく、完全長 B5R タンパク質を持つ LC16mO 型（medium size plaque; MSP）のウイルスが出現する。本研究では、LC16m8 株と MSP や他のオルソポックスウイルスを区別する系の構築を目的とした。

B5R の N 末端および C 末端領域に由来する 4 種類の組換えタンパク質を発現させ、免疫ブロットにより抗原性を評価した後、SPF ウサギを用いてポリクローナル抗体を作製した。その結果、B5R の N 末端および C 末端タンパク質は抗 LC16mO B5R 抗体によって特異的に認識された。抗 B5R N 末端抗体はオルソポックスウイルス感染細胞や発現 B5R 相同領域と交差反応した。一方で、C 末端抗体は VACV、サル痘、牛痘ウイルスの感染細胞とは交差反応したが、LC16m8 株や発現 LC16m8 B5R タンパク質とは交差反応しなかった。N 末端領域および C 末端領域のいずれを接種したウサギも VACV に対する中和抗体は示さなかった。[ミラグロスビルヘスメンドーサ、朴ウンシル、前田健]

2. LC16m8 ワクチン誘発抗体とオルソポックスウイルス感染症を区別するアッセイの開発

ワクシニアウイルス（VACV）LC16m8 株は、日本で認可されている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る。親株（LC16mO）や従来のワクチンとは異なり、LC16m8 株の B5R タンパク質は一塩基欠失を有し、切断型 B5R タンパク質を生成する。本研究では、この B5R タンパク質を解析して抗原ドメインを決定し、LC16m8 弱毒ワクチンとオルソポックスウイルス感染によって誘導される抗体を区別するアッセイ法を開発した。

B5R の N 末端および C 末端由来ペプチドを用いて Luminex ビーズアッセイを構築した。B5R ペプチドは VACV およびサル痘ウイルス（Clade I、IIa、IIb）に対する抗体と交差反応を示した。市販ヒト血清 45 検体を用いて、ELISA およびウイルス中和試験により抗ポックスウイルス抗体のスクリーニングを行った。さらに、V-PLEX オルソポックスウイルスパネルを用いて確認したところ、50 歳以上の 3 名が抗オルソポックスウイルス抗体陽性であった。そのうち 1 検体は VACV および MPXV に対して高い中和価を示し、過去の天然痘ワクチン接種による長期免疫が示唆された。また、50 歳以上の 2 名のドナーと 1 名の Mpox 患者は C 末端ペプチドに親和性を示し、全長 B5R タンパク質を認識した。一方、LC16m8 感染マウス・ウサギ血清および LC16m8 ワクチン接種ヒト血清は高い中和力価を示したが、N 末端・C 末端ペプチドには親和性を示さなかった。[ミラグロスビルヘスメンドーサ、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

市販ヒト血清および日本の野生・飼育動物を用いて、オルソポックスウイルスに対する抗体検査を実施した。マウス 772 検体（アカネズミ、ヒミズモグラ、ヒメネズミ、ジネズミ、ドブネズミ、クマネズミ）およびペット類 16 種 250 検体（チンチラ、ウサギ、フェレット、モルモット、プレーリードッグ、デグー、ハリネズミ、リチャードソンジリス、アメリカモモンガ、フェネック、ミーアキャット、コモンマーモセット、グリーンイグアナ、フトアゴヒゲトカゲ、コザクラインコ、ニワトリ）の血清を ELISA で検査した結果、全て陰性であった(0/1,022)。

さらにイノシシ、サル、アライグマ各 50 頭、シカ 100 頭について検査したところ、いずれも陰性であった（0/250）。また、野生シカ 253 検体（血清）および糞便 96 検体からもポックスウイルス DNA は検出されず、野生偶蹄類における感染リスクは低いと考えられた。[ミラグロスビルヘスメンドーサ、朴ウンシル、前田健]

4. MPXV 特異的抗体検出のための Luminex ビーズアッセイ開発

MPXV（サル痘ウイルス）E3 および B21R タンパク質由来ペプチドを用い、MPXV 特異的抗体を検出する Luminex ビーズアッセイを検討した。マウス由来抗オルソポックスウイルス抗体を用いた検証では、B21R ペプチドは MPXV クレード I 検体で 100%、クレード IIa で 60%、クレード IIb で 20%の抗体を検出した。抗牛痘ウイルス抗体との交差反応は認められなかった。

MPXV 感染患者 19 名の血清では、36%（7 名）が B21R ペプチドに反応した。これらは発症後 7〜10 日に採取された血清であり、中和抗体価は低値であった。以上の結果から、B21R ペプチドは MPXV 感染の有望な診断マーカーであり、今後はより大規模なコホートでの検証が求められる。[ミラグロスビルヘスメンドーサ、朴ウンシル、前田健]

5. 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、CAST/EiJ マウス、IFNAR1 KO マウスはオルソポックスウイルスに対する感受性があり、治療薬やワクチン開発に用いられることを検証した。その中でも１）IFNAR1 KO マウスはオルソポックスウイルスに対する感受性を呈する、２）抗体等の免疫も誘導できる、３）手間や費用において他のマウスに比べて扱いやすい等の点から優れたモデルと言える。そこで、本年度は特に致死性を示したワクシニアウイルスの WR 株および牛痘ウイルス(CPXV)の半数致死量(LD50)を測定した。その結果、WR 株は 5.62×103 pfu, CPXV は 2.37×103 pfu であった。また、ELISA により、生存マウスにおいてはそれぞれウイルスに対する抗体も検出でき、抗体が誘導されたことが確認された。IFNAR1 KO マウスはエムポックスウイルスだけではなく、動物においても重要な牛痘ウイルスのモデルにもなり、今回確立した実験系は治療薬やワクチン開発に有用であると考えられた。次はエムポックスウイルスに対する感受性が高い CAST/EiJ マウスを用いてエムポックスウイルスの LD_{50} を測定した。Clade Ia である Zr-599 株は 2.37×10^4 pfu, clade IIa である Liberia 株では 2.08×10^4 pfu であった。CAST/EiJ マウスはエムポックスウイルスに対する感受性が高く、免疫も誘導されるため、今回の結果により、今後エムポックスウイルスに対する治療薬やワクチン開発に有用であると考えられた。[朴ウンシル、ミラグロスビルヘスメンドーサ、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)]

6. オルソポックスウイルスに対するウサギ由来抗血清作製

エムポックスウイルスを含むオルソポックスウイルスに対する診断法を確立するためには、陽性対象群となる血清が必要であることと、それぞれウイルスに対する特異的抗体を作製するために、オルソポックスウイルスに対するウサギ由来抗血清を作製した。ウサギに対する病原性を呈しないワクシニアウイルス（Lister 株、LC16m8 株）はウイルスを感染させた。また、病原性を呈する、又は、BSL3 レベルのウイルス（ワクシニアウイルス WR 株、牛痘ウイルス、エムポックスウイルス）は熱処理によりウイルスを不活化し、タンパク質としてウサギに免疫した。その結果、ELISA や IF によりそれぞれのウイルスに対する高い力価の抗体が検出された（LC16m8 株、Lister 株-1:12800 ； WR 株-1:102400 ； CPXV-1:25600 ； Zr-599 株-1:102400)。また、これらの血清は感染動物の組織における免疫染色にも用いられ、ウイルス抗原を検出できる等、診断用のツールにもなることが確認された。[朴ウンシル、ミラグロスビルヘスメンドーサ、井上雄介、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)]

7. オルソポックスウイルスに対する特異的診断法の確立

エムポックスウイルスを含むオルソポックスウイルス感染血清を特異的に検出する血清学的診断法を開発した。ペプチド抗原を用いた ELISA で、E3-62/80 および B21-185/186 がエムポックス特異的に反応し、患者血清では発症後 8 日目以降で B21-185/186 が陽性を示した。Luminex beads assay では B21-185/186 のみ Clade II.b を含む感染マウス血清を検出でき、患者血清も一部で特異的に検出されたが、検出感度の向上が課題であると考えられた。さらに、牛痘ウイルスのペプチド抗原である B22R-740 が牛痘ウイルスに対する感染マウス由来の抗血清を特異的に検出できた。今後の検出法開発に応用予定である。[朴ウンシル、ミラグロスビルヘスメンドーサ、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)]

8. エムポックスウイルスに対する治療薬開発

SCID マウスを用いて、エムポックスウイルスに対する承認薬ライブラリー由来薬剤および新規 DHODH 阻害剤の効果を評価した。陽性対照の tecovirimat は DMSO/corn oil 溶媒で良好に溶解し、投与群では体重減少を示さず、肺でのウイルス力価も大幅に低下した。一方、PBS-carboxymethylcellulose では不溶で効果を示さず、溶媒の重要性が確認された。Lonafarnib は 20%（2-hydroxypropyl)-β-cyclodextrin (HPβCD)や DMSO/HPβ

CD で溶解させたが、体重減少や肺におけるウイルス力価増加を認め、抗ウイルス効果は乏しかった。Oritavancin は高用量を単回投与した群の肺において力価低下傾向を示したが有意差はなかった。DHODH 阻害剤 H-006 は低用量で体重減少の遅延を示した。総じて tecovirimat の有効性と溶解度の影響が確認され、Oritavancin や H-006 に改善の余地が示唆された。[朴ウンシル、奥谷晶子、ミラグロスビルヘスメンドーサ、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）]

XIII. その他の研究

1. 和歌山県の野生動物におけるフラビウイルス感染状況

日本国内におけるフラビウイルス感染の実態を明らかにするため、和歌山県で捕獲された 7 種の野生動物（イノシシ、シカ、サル、アライグマ、ハクビシン、タヌキ、アナグマ）の血清を用い、日本脳炎ウイルス（JEV）、ダニ媒介性脳炎ウイルス(TBEV)、Langat ウイルス(LGTV)、Saruyama ウイルス（SAYAV）、Yokose ウイルス（YOKOV）に対する SRIP 中和試験を実施した。動物種ごとに中和抗体の反応パターンが異なり、特にイノシシでは JEV と LGTV、シカでは SAYAV と YOKOV、サルでは JEV と TBEV への抗体が確認された。SRIP を用いた中和試験は、自然界におけるウイルス感染歴の判別に有用であり、今後は複数のウイルスを組み合わせた検査体制の構築が求められる。[井上雄介；小林大介（昆虫医科学部）、鈴木亮介、松田麻未（ウイルス第二部）；前田健]

2. 北海道で採取されたマダニから検出されたリケッチア科、アナプラズマ科細菌遺伝子の解析

北海道はライム病やダニ媒介脳炎等のマダニ媒介感染症の報告がある地域である。一方で、リケッチア目に属する細菌については、その分布や保有状況に関する情報は限定的である。本研究では、北海道に生息するマダニにおけるリケッチア目の保有状況を明らかにし、公衆衛生上のリスクを評価することを目的とした。2008～2022 年にかけて北海道の道東地域 6 地域で計 1,115 個体のマダニを採集し、リケッチア科細菌の gltA 遺伝子およびアナプラズマ科細菌 groEL 遺伝子を標的とした PCR および塩基配列解析を行った。シュルツェマダニから *Rickettsia helvetica*（32.1%）、*Candidatus* Rickettsia tarasevichiae（16.8%）、*Ehrlichia muris*（4.6%）、Candidatus Neoehrlichia mikurensis(3.3%)、*Anaplasma phagocytophilum*(0.3%) の遺伝子を検出し、17 個体ではこれらの共感染が確認された。本研究で遺伝子の検出された細菌はヒトに感染性があり公衆衛生上重要であるものの、国内での患者発生はこれまで未報告である。シュルツェマダニは北海道においてはライム病、Yezo ウイルスを含む多種病原体の重要な媒介マダニであり、共感染例の存在は同時感染の可能性と診断・治療の複雑さを示唆する。今後は、臨床現場へのマダニ媒介感染症に対する啓発を行うとともに、マダニの広域かつ継続的な監視体制の整備や診断体制の充実が求められる。[平良雅克、前田健]

3. 大気中の病源細菌検出法確立の試み

バイオテロにおいて大気中へ病原菌が散布された際の清浄化確認手法として大気中の細菌叢モニタリングを試みた。通年 12 回のサンプリングにて、野外におけるエアサンプラーAirPrep（イノーバ社）のバッテリー稼働の限界は 4 時間 20 分前後で変動した。また回収検体の液量は 6.2-6.9ml で変動した。これより毎回の採取検体の定量比較には、サンプリング時間を 4 時間、回収検体の液量を 7.0ml に調整することが適当と考えられた。培地における雑菌増殖抑制としてアンホテリシン B（80,000U/L）、ポリミキシン B（2.5mg/L）およびシクロヘキサミド(100mg/L)の添加は炭疽菌の増殖に影響せず、*Paenibacillus* 属菌等の一部の環境中常在菌の増殖を抑制することが確認できた。これらは平時のモニタリング調査の大気中生菌数の比較解析、空気中からの炭疽菌の培養検出作業の省力化に有用な基礎データとなる。[堀田明豊、奥谷晶子、石原朋子、前田健、齋藤智也]

4. 野兎病菌ゲノム編集法の確立

野兎病菌（*Francisella tularensis*）は高い感染性と致死性を有し、米国 CDC で「Category A 病原体」に分類される。従来の生ワクチン株（LVS）は病原性復帰の懸念や強毒株への防御効果不十分といった限界があるうえ、既存の遺伝子改変技術は外来配列残存のため臨床応用に適さない。本研究では外来遺伝子を含まない新規ゲノム編集法を開発し、生ワクチン候補株の作出を目指した。従来の相同組換え法や Cas9 単独、Cas12a と非相同組換え因子を併用した方法はいずれも失敗したが、新たに Cas9 と結核菌由来 Ku/LigD を同一プラスミド(pEdit-Ft)に搭載し、切断末端の強制接着を利用する手法を確立した。抗生物質耐性や外来マーカーを用いず、最大 30bp までの欠損変異株を安定的に作出することに成功した。変異は挿入や置換を含む多様な形式が得られ、特許出願も行った。しかし得られた変異株（ftt_0965c Δ12bp、Δ

30bp）の病原性低下は限定的であり、実用的ワクチン株としては不十分であった。[宇田晶彦、堀田明豊、黒田雄大、ミラグロスビルヘスメンドーサ、山本つかさ、前田健]

5. デング熱マウスモデルの構築

Ifnar1-Ifngr1 二重欠損（DKO）マウスを用いて、デングウイルス（DENV）の株ごとの病原性および抗体依存性感染増強(ADE)の可能性を検討した。このマウスはⅠ型・II 型インターフェロン受容体を欠損しており、DENV 感染に高感受性を示す。生存率、体重変化、病理組織学的所見を解析した結果、ウイルス株ごとに病原性に顕著な差が認められた。特に DENV-1 02-20 株では、抗 DENV モノクローナル抗体 4G2 の前投与により死亡率や体重減少が著明に増加し、単独欠損マウスや対照群よりも強いADEが観察された。病理学的には、大脳皮質や嗅球を中心とした脳・脊髄の壊死性病変や、脾臓リンパ球の広範なアポトーシスが確認され、強い免疫活性化と組織障害が示唆された。以上より、Ifnar1-Ifngr1 DKO マウスを用いた新規致死性感染モデルは、DENV の病態解明や免疫応答、ワクチンや治療法の評価に有用であり、感染と抗体相互作用の理解を深める基盤となることが示された。

［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）］

6. 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６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]

7. 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。2024 年度 Mpox 7 検体中 2 検体分離、SARS-CoV-2 288 検体中 151 検体分離された。[山本つかさ、黒田雄大、井上雄介、朴ウンシル、前田健]

8. 動物由来感染症対策事業

地方衛生研究所より依頼があった場合、検査用試薬を送付した。

1) SFTSV 抗体検出用 ELISA 抗原：4 件[石嶋慧多、井上雄介、前田健]
2) SFTSV 遺伝子検査用陽性対照：1 件[石嶋慧多、井上雄介、前田健]

レファレンス業務

1. 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又は分離株の行政検査：40 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又は分離菌株の依頼検査：4 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 疑いイヌ･ネコ検体の依頼検査：182 件(依)[石嶋慧多、平良雅克、海野愛子、前田健]
5) イヌ単球エーリキア症疑いイヌの依頼検査：２件(依)[平良雅克、前田健]
6) ヒトエーリキア症疑い患者検体検査：３件(依)[平良雅克、前田健]
7) ヒトアナプラズマ症疑い患者検査：３件(依)[平良雅克、前田健]

研修業務

1) 令和 6 年度動物由来感染症検査研修会 2025 年 2 月 5-6 日、国立感染症研究所村山庁舎[井上雄介、朴ウンシル、石嶋慧多、堀田明豊、奥谷晶子、平良雅克、海野愛子]
2) 第 12 回九州･沖縄地区狂犬病診断研修会および令和 6 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、2025 年 1 月 15 日-1 月 17 日、宮崎大学（宮崎県）[井上智、堀田明豊、井上雄介；伊藤睦代（ウイルス一部）]
3) 令和 6 年度狂犬病ブロック技術研修会（近畿ブロック）2024 年 12 月 4-6 日、国立感染症研究所村山庁舎 [堀田明豊、井上智、加来義浩、原田倫子、井上雄介；伊藤睦代（ウイルス一部）]
4) 令和 6 年度動物由来感染症検査研修会 2024 年 11 月 19-20 日、国立感染症研究所村山庁舎[井上雄介、朴ウンシル、石嶋慧多、堀田明豊、奥谷晶子、平良雅克、海野愛子]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Iamohbhars N, Cabic AGB, Markbordee B, Shiina R, Tamura N, Shiwa-Sudo N, Kimitsuki K, Espino MJM, Manalo DL, Inoue S and Park C-H. (2025) Pathological Study on Trigeminal Ganglionitis Among Rabid Dogs in the Philippines. Vet. Sci. 2025 Mar 24;12(4):299.
2) Matsumura R, Bannai H, Nemoto M, Higa Y, Kai I, Sasaki T, Futami K, Yoshikawa A, Fujita R, Hino M, Nagata K, Kuwata R, Kaku Y, Kobayashi D, Minakawa N, Kasai S, Itoyama K, Maeda K, Isawa H. Genetic, Phylogenetic, and Serological Analysis of a Getah Virus Strain Isolated from Culex tritaeniorhynchus Mosquitoes in Nagasaki, Japan in 2022. Jpn J Infect Dis. 2025 Mar 21;78(2):71-78.
3) Nakao R, Yamaguchi T, Shibasaki H, Saeki J, Takahashi A, Tominaga R, Abe K, Akeda Y, Nakagawa-Nakamura T, Nishino T, Ishihara K, Jinno-Oue A, Inoue S. Assessment of periodontitis vaccine using three different bacterial outer membrane vesicles in canine model. mSphere. 2025 Apr 29;10(4):e0103324.
4) Okutani A, Okugawa S, Fujimoto F, Ikeda M, Tsutsumi T, Moriya K, Maeda K. 2025. Genetic diversity and virulence of Bacillus cereus group isolates from bloodstream infections. Microbiol Spectr. 2024 Dec;13(3):e02407-24.
5) Umeda K, Suzuki M, Imaoka K. Investigation of antimicrobial susceptibility and resistance gene prevalence in *Capnocytophaga* spp. isolated from dogs and cats and characterization of novel class A β-lactamase CST-1. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2025 Mar;44(3):559-569
6) Nishisaka Y, Fujii H, Ono F, Kadekaru S, Kogiku H, Une Y, Takeguchi S, Ohta N, Eto M, Takeuchi C, Takeuchi S, Miki T, Tokuda A, Ookawa K, Tohya Y, Ishijima K, Okutani A, Maeda K, Watanabe S, Morikawa S. Molecular characterization of feline caliciviruses isolated from several adult cats with atypical infection showing severe flu-like symptoms on a remote island in Ehime, Japan. Virus Res. 2025 Mar;353:199535.
7) Minamikawa M, Ito M, Kovba A, Kobayashi Y, Abe G, Kooriyama T, Maeda K, Shimozuru M, Tsubota T, Sashika M. Epidemiological Survey of Canine Distemper Virus Infection: Exploring the Link Between Virus Spread and Invasive Raccoon (Procyon lotor) Population Growth in Hokkaido, Japan. Integr Zool. 2025 Mar;20(2):302-314.
8) Ahmed A, Supriyono, Kiuno K, Kurihara N, Minami S, Yonemitsu K, Kuwata R, Shimoda H, Narita T, Lau ACC, Takano A, Maeda K. The High Prevalence of Orientia tsutsugamushi Among Wild Rodents and the Identification of Its Major Serotypes in Yamaguchi Prefecture, Japan, Where Scrub Typhus Patients Are Rarely Identified. Microbiol Immunol. 2025 Feb;69(2):96-103.
9) Lai C-H, Wang M-C, Hsu C-N, Chang C-Y, Inoue S, Fei C-Y. Possible Factors Concerning the Crossing of Formosan Ferret-Badger Rabies over the Daan River in Miaoli County, Taiwan. Animals. 2025 Jan;15(3):319.
10) Matsumura R, Kobayashi D, Yamauchi T, Park ES, Nishino A, Maeda K, Kasai S, Itoyama K, Isawa H. Isolation and characterization of Iwanai Valley virus, a new tick-borne nairovirus from Ixodes ovatus ticks in Hokkaido, Japan. Arch Virol. 2024 Dec 21;170(1):23.
11) Markbordee B, Cabic AGB, Iamohbhars N, Shiwa-Sudo N, Kimitsuki K, Mespino MJ, Nacion LB, Manalo DL, Inoue S, Park C-H. Histopathological and immunohistochemical examination of the brains of rabid dogs in the Philippines. J.Vet.Med.Sci. 2024 Dec 1;86(12):1243-1251.
12) Nishino A, Tatemoto K, Ishijima K, Inoue Y, Park ES, Yamamoto T, Taira M, Kuroda Y, Virhuez-Mendoza M, Harada M, Nakamura N, Morimoto G, Yamaguchi H, Ariizumi T, Takano A, Shimoda H, Matsuno K, Maeda K. Transboundary Movement of Yezo Virus via Ticks on Migratory Birds, Japan, 2020-2021. Emerg Infect Dis. 2024 Dec;30(12):2674-2678.
13) Kuroda Y, Hotta A, Taira M, Koizumi N, Tatemoto K, Park ES, Virhuez-Mendoza M, Yamamoto T, Komatsu N, Shibo K, Sasaki T, Mori Y, Watanabe K, Kiyokawa Y, Eguchi Y, Banzai A, Katahira H, Tanikawa T, Maeda K. Surveillance of SARS-CoV-2 Infection in Rodent Populations in Tokyo, Japan. Jpn J Infect Dis. 2024 Nov 21;77(6):342-344.

14) Kinoshita H, Yamamoto T, Kuroda Y, Inoue Y, Miyazaki K, Ohmagari N, Tokita D, Nguyen PHA, Yamada S, Harada S, Kanno T, Takahashi K, Saito M, Shirato K, Takayama I, Watanabe S, Saito T, Ebihara H, Suzuki T, Maeda K, Fukushi S. Improved efficacy of SARS-CoV-2 isolation from COVID-19 clinical specimens using VeroE6 cells overexpressing TMPRSS2 and human ACE2. Sci Rep. 2024 Oct 22;14(1):24858.

15) Nakamura T, Shimizu T, Nishinakama N, Takahashi R, Arasaki K, Uda A, Watanabe K, Watarai M. A novel method of Francisella infection of epithelial cells using HeLa cells expressing Fc gamma receptor. BMC Infect Dis. 2024 Oct;24(1):1171.

16) Ahmed A, Shimizu T, Shimoda H, Hosoi E, Uda A, Hotta A, Watarai M, Maeda K, Takano A. Molecular and serological investigation of Francisella tularensis among wild animals in Yamaguchi prefecture. Vet Res Commun. 2024 Oct; 48(5):3397-3402.

17) Yamasaki M, Saso W, Yamamoto T, Sato M, Takagi H, Hasegawa T, Kozakura Y, Yokoi H, Ohashi H, Tsuchimoto K, Hashimoto R, Fukushi S, Uda A, Muramatsu M, Takayama K, Maeda K, Takahashi Y, Nagase T, Watashi K. Anti-SARS-CoV-2 gapmer antisense oligonucleotides targeting the main protease region of viral RNA. Antiviral Res. 2024;230:105992.

18) Munyeku-Bazitama Y, Okitale-Talunda P, Hattori T, Saito T, Lombe BP, Miyamoto H, Mori-Kajihara A, Kajihara M, Nkoy AB, Tshibwabwa Twabela A, Masumu J, Ahuka-Mundeke S, Muyembe-Tamfum JJ, Igarashi M, Park ES, Morikawa S, Makiala-Mandanda S, Takada A. Stability of Bas-Congo virus neutralising antibodies in serum samples during long-term storage-Authors' reply. Lancet Microbe. 2024 Oct;5(10):100917.

19) Ahmad W, Ghosh S, Inoue S, Scagliarini A. Challenges, Progress, and Lessons Learned in Achieving Dog-Mediated Human Rabies Elimination by 2030 in Asia. IJID One Health. 2024;5: 100046.

20) Park ES, Kuroda Y, Uda A, Kaku Y, Okutani A, Hotta A, Tatemoto K, Ishijima K, Inoue Y, Harada M, Ami Y, Shirakura M, Watanabe S, Suzuki Y, Harada T, Ainai A, Shiwa N, Sakai Y, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Suzuki T, Hasegawa H, Maeda K. The comparison of pathogenicity among SARS-CoV-2 variants in domestic cats. Sci Rep. 2024 Sep 18;14(1):21815.

21) Matsumoto S, Shimizu T, Uda A, Watanabe K, Watarai M. Role of the JAK2/STAT3 pathway on infection of Francisella novicida. PLoS One. 2024;19(9):e0310120.

22) Konishi K, Kusakabe S, Kawaguchi N, Shishido T, Ito N, Harada M, Inoue S, Maeda K, Hall WW, Orba Y, Sawa H, Sato A. β-D-N4-hydroxycytidine, a metabolite of molnupiravir, exhibits in vitro antiviral activity against rabies virus. Antiviral Research. 2024 Sep;229:105977.

23) Takeishi M, Morikawa S, Kuwata R, Kawaminami M, Shimoda H, Isawa H, Maeda K, Yoshikawa Y. Characterization and arbovirus susceptibility of cultured CERNI cells derived from sika deer (Cervus nippon). In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2024 Sep;60(8):935-948.

24) Okutani A, Morikawa S, Maeda K. Green Tea Catechin Epigallocatechin Gallate Inhibits Vegetative Cell Outgrowth and Expression of Beta-Lactamase Genes in Penicillin-Resistant Bacillus anthracis Strain PCr. Pathogens. 2024 Aug 19;13(8):699.

25) Kawaguchi N, Itakura Y, Intaruck K, Ariizumi T, Harada M, Inoue S, Maeda K, Ito N, Hall WW, Sawa H, Orba Y, Sasaki M. Reverse genetic approaches allowing the characterization of the rabies virus street strain belonging to the SEA4 subclade. Sci Rep. 2024;14: 18509.

26) Kuroda Y, Ozaki M, Sakai Y, Uchida-Fujii E, Hanada I, Yamamoto T, Tatemoto K, Hirata Y, Sato Y, Katano H, Nagata N, Kato H, Shimada T, Suzuki T, Nakao T, Maeda K. An outbreak of SARS-CoV-2 omicron variant and deaths of three lions in a zoo. One Health. 2024 Aug 2;19:100870.

27) Kinoshita H, Yamada S, Ogawa T, Nguyen PHA, Harada S, Kawahara M, Ishijima K, Maeda K, Ebihara H, Fukushi S. Development of a vesicular stomatitis virus pseudotyped with herpes B virus glycoproteins and its application in a neutralizing antibody detection assay. mBio. 2024 Jul 17;15(7):e0109224.

28) Munyeku-Bazitama Y, Saito T, Hattori T,

Miyamoto H, Lombe BP, Mori-Kajihara A, Kajihara M, Muyembe-Tamfum J-J, Igarashi M, Park ES, Morikawa S, Makiala-Mandanda S, Takada A. Characterization of human tibrovirus envelope glycoproteins. J Virol . 2024 Jul 23;98(7):e0049924.

29) Munyeku-Bazitama Y, Okitale-Talunda P, Hattori T, Saito T, Lombe BP, Miyamoto H, Mori-Kajihara A, Kajihara M, Nkoy AB, Twabela AT, Masumu J, Ahuka-Mundeke S, Muyembe-Tamfum JJ, Igarashi M, Park ES, Morikawa S, Makiala-Mandanda S, Takada A. Seroprevalence of Bas-Congo virus in Mangala, Democratic Republic of the Congo: a population-based cross-sectional study. Lancet Microbe. 2024 Jun;5(6):e529-e537.

30) Inoue Y, Kaku Y, Harada M, Ishijima K, Kuroda Y, Tatemoto K, Virhuez-Mendoza M, Nishino A, Yamamoto T, Inoue S, Matsuu A, Maeda K. Cross-neutralization activities of antibodies against 18 lyssavirus glycoproteins. Jpn J Infect Dis. 2024 May 23;77(3):169-173.

31) Okutani A, Taira M, Iida S, Park E, Tokuyoshi M, Watari Y, Suzuki T, Maeda K. Draft genome sequence of Yersinia pseudotuberculosis isolated from a wild rat in Japan. Microbiol Resour Announc. 2024 May 9;13(5):e0126923.

32) 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 May 7;121(19):e2319400121.

33) Harada M, Matsuu A, Park ES, Inoue Y, Uda A, Kaku Y, Okutani A, Posadas-Herrera G, Ishijima K, Inoue S, Maeda K. Construction of Vero cell-adapted rabies vaccine strain by five amino acid substitutions in HEP-Flury strain. Sci Rep. 2024 May 23;14:12559.

34) Chang YC, Shimoda H, Jiang MC, Hsu YH, Maeda K, Yamada Y, Hsu WL. Gn protein expressed in plants for diagnosis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. Appl Microbiol Biotechnol. 2024 Apr 19;108(1):303.

35) Harada M, Matsuu A, Kaku Y, Okutani A, Inoue Y, Posadas-Herrera G, Inoue S, Maeda K. Single amino acid substitution in the matrix protein of rabies virus is associated with neurovirulence in mice. Viruses. 2024 Apr;16(4):699.

36) 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.

2. 和文発表

1) 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. 人と動物の共通感染症研究会ニュースレター. 2024 年８月. No.23: 7-8.

2) 前田　健 (監修). 死に至ることもある「ダニ媒介感染症」.月刊紙『すこやか健保』.2024 年 7 月.vol.908.

3) 前田　健. 衛生害虫等の駆除. 管理理容師・管理美容師資格認定講習会テキスト、公益社団法人　理容師美容師試験研究センター刊行. 2024 年 4 月. p80－86.

Ⅱ. 学　会　発　表

1. 国際学会

1) Homkong P, Thongkorn K, Inoue S, Kewcharoenwong C, Freeouf S, Phetsoponsakul W. Session III: Emerging & reemerging infectious diseases. Poster presentation-P10. Assessing the efficiancy of oral rabies vaccination in free-roaming dog populations: a field study in Chiang Mai. 2025 One Health Conference: Tackling Air Pollution, Respiratory Diseases, Antimicrobial Resistance and Host Immunity at the Human, Animal, and Environment Interface. 7-10 Jan 2025. Shangrila Hotel & AMS, Chiang Mai, Thailand.

2) Kazuki Kiuno, Miyuka Nishizato, Weiyin Hu, Saki Mitsunaga, Chisato Shigenaga, Mai Shinohara, Kota Nochide, Takashi Murakami, Daisuke Koyabu, Ken Maeda, Ai Takano, Nobuo Koizumi, Hiroshi Shimoda, Daisuke Hayasaka. Diversity of Leptospira spp. carried among wildlife in Japan. International Union of Microbiological

Societies (IUMS) 2024. October 23-25, 2024. Florence, Italy.

3) Kobayashi D, Inoue Y, Suzuki R, Maeda K, Isawa H. Identification and epidemiological study of an uncultured flavivirus from ticks using viral metagenomics and pseudo-infectious viral particles. 1st International Symposium on Living Systems Design Research. 14-16 Oct 2024. Kunibiki Messe, Matsue, Japan.

4) Park ES, Kuroda Y, Ami Y, Shiwa N, Sakai Y, Shirakura M, Suzuki T, Hasegawa H, Maeda K. Comparison of pathogenicity among SARS-CoV-2 variants in cats. 23rd Federation of Asian Veterinary Associations Congress (FAVA 2024). 25-27 Oct 2024. Daejeon Convention Center, Daejeon, Korea.

5) Park C-H, CabicAGB, Inoue S, Manalo DL. Rabies virus induced trigeminal ganglion pathology in dogs. Zoonosis, One Health & Convergence Research. 23rd Federation of Asian Veterinary Associations Congress (FAVA 2024). 25-27 Oct 2024. Daejeon Convention Center, Daejeon, Korea.

6) Nishino A, Tatemoto K, Ishijima K, Inoue Y, Park E, Nakamura N, Morimoto G, Takano A, Shimoda H, Matsuno K, Maeda K. Transboundary movement of the zoonotic pathogen, Yezo virus, by ticks on migratory birds. 23rd Federation of Asian Veterinary Associations Congress (FAVA 2024). 25-27 Oct 2024. Daejeon Convention Center, Daejeon, Korea.

7) Petsophonsakul W. and Inoue S. One Health Approach to Rabies Control: A Community-Engaged Model from Chiang Mai, Thailand. Rabies in Borneo Conference (RIB 2024). 30 Sep - 1 Oct 2024. Kuching, Sarawak, Malaysia.

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 epidemiologic study of an uncultured flavivirus from ticks using viral metagenomics and pseudo-infectious viral particles. 30th International Symposium on Hepatitis C Virus, Flaviviruses, and Related Viruses. 25-28 Sep 2024. Oxford, UK.

9) Makoto Takeishi, Shigeru Morikawa, Asami Sasaki, Mone Ogata, Ryusei Kuwata, Toshiro Kuroki, Yumi Une, Hiroshi Shimoda, Keita Ishijima, Kango Tatemoto, Toshiya Kimura, Haruhiko Isawa, Ken Maeda, Yasuhiro Yoshikawa. Comparison of Arthropod-Borne Virus Susceptibilities to Wild Animal-derived Cultured Cells. XXVII International Congress of Entomology (ICE2024). 25-30 August 2024. Kyoto, Japan.

2. 国内学会

1) 石嶋慧多、平良雅克、井上雄介、西野綾乃、前田健. マダニ媒介性ウイルス感染症の疫学調査. 第 70 回日本寄生虫学会・日本衛生動物学会北日本支部合同大会、2024 年 9 月 24 日、岩手大学、盛岡市、岩手県.

2) 中野晃子、木下七彩、木村浩、松村隆弘、鈴木道雄、前田健、小宮智義. ネコ咬傷より検出された *Capnocytophaga felis* の 1 症例. 第 36 回日本臨床微生物学会、2025 年 2 月、名古屋市、愛知県.

3) 梅田薫、鈴木道雄. MALDI-TOF MS を用いたカプノサイトファーガ感染症の薬剤耐性鑑別法および微生物同定法の構築. 第 36 回日本臨床微生物学会、2025 年 2 月、名古屋市、愛知県.

4) 井上　智, 佐藤　克, 林　徳恩, 林　桂憲, 費昌勇. 台湾で流行が拡大している野生動物の狂犬病 (Formosan ferret-badger rabies) について. 第 20 回狂犬病研究会学術集会. 2025 年 1 月 24 日, ぎふ長良川温泉ホテルパーク, 岐阜市, 岐阜県.

5) 川口虹穂, 板倉友香里, 原田倫子, 井上　智, 前田健, 伊藤直人, 澤　洋文, 大場靖子, 佐々木道仁. 狂犬病ウイルス Toyohashi 株のリバースジェネティクスシステムの確立およびその応用. 第 20 回狂犬病研究会学術集会. 2025 年 1 月 24 日, ぎふ長良川温泉ホテルパーク, 岐阜市, 岐阜県.

6) 原田倫子、松鵜　彩、朴ウンシル、加来義浩、井上雄介、宇田晶彦、奥谷晶子、Guillermo Posadas-Herrera、井上　智、前田　健. 狂犬病ウイルス HEP-Flury 株の細胞馴化の関連因子の検討. 第 20 回狂犬病研究会学術集会、2025 年 1 月 24 日、ぎふ長良川温泉ホテルパーク, 岐阜市, 岐阜県.

7) 山田健太郎, 井上　智, 堀田明豊, 伊藤睦代, 井上雄介, 松井優人, 谷口喬子, 吉田彩子. 宮崎大学が実施する九州・沖縄地区狂犬病診断研修会の紹介. 狂犬病研究会：第 20 回記念大会. 2025 年 1 月 24 日, ぎふ長良川温泉ホテルパーク, 岐阜市, 岐阜県.

8) 大澤修一，上野　恵，阿部櫻子，永田紀子，内田好明，上野絵里，伊澤晴彦，葛西真治，鈴木忠樹，前田健，福士秀悦，海老原秀喜，古谷哲也．茨城県内の植生マダニにおけるオズウイルスの検出について．第75回日本衛生動物学会東日本支部大会．2024年10月13日．東京大学．

9) 小松謙之，富岡康浩，谷川　力，木村悟朗，佐々木健，峰岸利充，芝生圭吾，森　義行，渡邊賢太郎，元木　貢，平良雅克，立本完吾，前田　健．伊豆大島のゴキブリ相．第75回日本衛生動物学会東日本支部大会．2024年10月13日．東京大学．

10) 谷川　力，小泉亮子，恩田英治，堀田明豊，平良雅克，黒田雄大，前田　健，清川泰志．動物園でのネズミ対策．第75回日本衛生動物学会東日本支部大会．2024年10月13日．東京大学．

11) 竹田 誠、岩田（吉河） 奈織子、柿崎 正敏、志和 希、大倉 喬、田原 舞乃、福士 秀悦、前田 健、川瀬 みゆき、浅沼 秀樹、冨田 有里子、高山 郁代、松山 州徳、白戸 憲也、鈴木 忠樹、永田 典代．TMPRSS2 による SARS-CoV-2 の活性化と変異株における変化．第 64 回日本呼吸器学会学術講演会．2024年10月12－13日．

12) 宇根有美、鈴木道雄．リスザル（*Sarmiri sciureus*）の莢膜型 F による致死性パスツレラ症の 1 例．第24回人と動物の共通感染症研究会、2024年10月、東京都．

13) 中嶋慧介、小澤賢一、鈴木道雄、渋谷久、近藤広孝、宇根有美．リスザル群における侵襲性肺炎桿菌症の流行．第24回人と動物の共通感染症研究会、2024年10月、東京都．

14) 松鵜　彩、熊谷圭吾、松村隆之、水池　彩、水上智晴、原田倫子、井上雄介、井上　智、深澤征義、高橋宣聖、前田　健．マウスにおける狂犬病ウイルスGタンパク質mRNA-LNPワクチンの効果．第167回日本獣医学会学術集会、2024年9月10日～13日、帯広畜産大学、帯広市、北海道．

15) 鍬田 龍星、木村 俊也、井上 有希、得居 格、大饗 英章、金子 俊朗、山本 達哉、武石 真音、小川 寛人、下田 宙、伊澤 晴彦、前田 健、吉川 泰弘．蚊の活動期に着目した日本脳炎の流行動態．第167回日本獣医学会学術集会．2024年9月13日．帯広畜産大学、帯広市、北海道．

16) 黒田 雄大、尾﨑 美樹、坂井 祐介、藤井 英里、山本 つかさ、花田 郁美、加藤 博史、平田 雄一郎、片野 晴隆、永田 典代、島田 智恵、鈴木 忠樹、中尾 建子、前田 健．国内飼育ライオンにおけるSARS-CoV-2 の集団感染と死亡例．第 167 回日本獣医学会学術集会．2024年9月13日．帯広畜産大学、帯広市、北海道．

17) 酢谷 奈津、堀田 明豊、島田 智恵、前田 健、砂川富正．獣医師の感染予防策の実態と意識に関するアンケート調査．第 167 回日本獣医学会学術集会．2024年9月12日．帯広畜産大学、帯広市、北海道．

18) 原田倫子、松鵜　彩、加来義浩、奥谷晶子、井上雄介、POSADAS-HERRERA Guillermo、井上智、前田健．マウス神経芽腫細胞への馴化による狂犬病ウイルスのマウス神経病原性の増強．第167回日本獣医学会学術集会、2024年9月10日～13日、帯広畜産大学、帯広市、北海道．

19) 平良 雅克、玉井 久三、五十嵐 寛高、久末 正晴、前田 健．国内で自然感染が疑われた2例の犬より検出された Ehrlichia canis の分子疫学解析．第167回日本獣医学会学術集会．2024年9月11日．帯広畜産大学、帯広市、北海道．

20) 堀田 明豊、棚林 清、藤田 修、朴 天鎬、進藤 順治、工藤 上、小山田 敏文、畑井 仁、武藤（細川）淳二、石原 朋子、前田 健、花木 賢一．リンパ系組織の腫大を認めた野鼠の脾臓中の細菌叢解析．第167回日本獣医学会学術集会．2024年9月11日．帯広畜産大学、帯広市、北海道．

21) Abdelrahman Ahmed, Supriyono Supriyono, Kazuki Kiuno, Hiroshi Shimoda, Alice Lau Ching Ching, Ai Takano, Ken Maeda. Prevalence of Orientia tsutsugamushi among wild mice in Yamaguchi prefecture. 第167回日本獣医学会学術集会．2024年9月11日．帯広畜産大学、帯広市、北海道．

22) 原田倫子、松鵜　彩、朴ウンシル、加来義浩、井上雄介、宇田晶彦、奥谷晶子、Guillermo Posadas-Herrera、井上　智、前田　健．マウス神経芽腫細胞への馴化による狂犬病ウイルスのマウス神経病原性の増強．第167回日本獣医学会学術集会．2024年9月11日-13日、帯広畜産大学、帯広市、北海道．

23) 武石 真音、佐々木 旭美、鍬田 龍星、小川 寛人、下田 宙、石嶋 慧多、黒木 俊郎、宇根 有美、森川茂、伊澤 晴彦、前田 健、吉川 泰弘．数種の野生動物培養細胞におけるウイルス感受性の比較．第167回日本獣医学会学術集会．2024年9月10日..帯広畜産大学、帯広市、北海道．

24) 及能 和輝、後出 航汰、井上 和、光永 早紀、胡 蔚殷、繁永 智里、西里 美優香、篠原 真依、下手 誠也、高野 愛、前田 健、小泉 信夫、下田 宙、早坂

大輔. 野生哺乳動物が保有する病原体レプトスピラの分子疫学調査. 第 167 回日本獣医学会学術集会. 2024 年 9 月 10 日. 帯広畜産大学、帯広市、北海道.

25) 奥谷 晶子. 炭疽菌等の全ゲノム配列を用いた疫学的研究　感染研・獣医科学部での事例紹介　シンポジウム招待講演. 第 167 回日本獣医学会学術集会　公衆衛生分科会シンポジウム、2024 年 9 月、帯広畜産大学、帯広市、北海道.

26) 宇根有美, 鈴木道雄. リスザル(*Sarmiri sciureus*)における *Pasteurella multocida* 莢膜型 F 型による胸膜肺炎の 1 例. サル類の疾病と病理のための研究会, 第 32 回サル疾病ワークショップ, 2024 年 7 月, 犬山市, 愛知県.

27) 石嶋慧多、宇田晶彦、洲山有美、黒田雄大、Milagros Virhuez Mendoza、安藤匡子、前田　健. ヒトとサルにおける B ウイルス特異的抗体の検出. 第 37 回ヘルペスウイルス研究会、2024 年 6 月、東京都.

28) 木村浩、井川祐一、竹中七彩、中野晃子、松村隆弘、鈴木道雄、前田健、小宮智義. Capnocytophaga felis が同定され化膿性骨髄炎に進展した左手ネコ咬傷の 1 例. 第 98 回日本感染症学会学術講演会、2024 年 5 月、神戸市.

3. セミナー・講演等

1) Ken Maeda. Epidemiology and surveillance of SFTS in animals in Japan. 長崎大学―ロンドン大学衛生熱帯医学大学院合同 SFTS シンポジウム『Joint Symposium on SFTS: One Health multi-sectoral multi-country approach』. 2025/3/20. 長崎大学.

2) Ken Maeda. Tick-borne viral zoonoses in Japan. Seminar on Drug Discovery Project. 2025/3/7. NRCPD PK Hall.

3) 井上　智. 世界の狂犬病についてのトピック. 世界の狂犬病と日本の狂犬病. 東京都獣医師会 狂犬病対策検討委員会・人と動物の共通感染症対策検討委員会合同講習会. 2025 年 2 月 9 日. ピジョンセンター西新宿, 新宿区, 東京都.

4) 前田　健. One Health アプローチ：狂犬病、SFTS 対策を中心に. 第 61 回静岡県公衆衛生研究会. 2025/02/07. グランシップ（静岡).

5) 前田　健. 動物由来感染症. 令和 6 年度 東京 iCDC 座談会(ワンヘルス). 2025/02/02. 都庁第一本庁舎 5 階大会議場.

6) 井上　智. 狂犬病の課題（脅威と準備）／演習のすすめ. 令和 6 年度集合狂犬病予防注射実施者講習会. 2025 年 1 月 29 日. レイボックホール（さいたま市民会館おおみや), さいたま市, 埼玉県.

7) 前田　健. One Health アプローチで動物由来感染症対策（大阪府). 大阪府動物由来感染症研修会. 2025/1/21. 大阪府動物愛護管理センター（大阪府羽曳野市).

8) 井上　智. 講義：狂犬病とは. 疑い事例への対応や野生動物における調査について（脅威と準備 演習と実習のすすめ）. 第 12 回九州・沖縄地区狂犬病診断研修会. 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. 2025 年 1 月 15 日-17 日. 宮崎大学木花キャンパス（農学部棟・獣医研究棟・附属図書館), 宮崎市, 宮崎県.

9) 前田　健. One Health アプローチで動物由来感染症対策（愛媛県). 愛媛県動物由来感染症研修会. 2025/1/15. 愛媛県中予地方局総合庁舎.

10) 前田　健. One Health アプローチで動物由来感染症対策（島根県). 島根県動物由来感染症研修会. 2025/1/14. 島根県保険環境科学研究所.

11) Inoue S, Fujita K, Nakao R. Session III: Emerging & reemerging infectious diseases. Poster: Approach of one health on periodontal disease in small animals from clinical perspective in public health. 2025 One Health Conference: Tackling Air Pollution, Respiratory Diseases, Antimicrobial Resistance and Host Immunity at the Human, Animal, and Environment Interface. January 7-10, 2025. Shangrila Hotel & AMS, Chiang Mai, Thailand.

12) Inoue S. Session III: Emerging & reemerging infectious diseases. Short communications. Challenging of convergent science through interdisciplinary collaboration, integration of social and natural sciences, collaboration between clinical and basic sciences, and raising awareness and promoting public participation through participatory exercises. 2025 One Health Conference: Tackling Air Pollution, Respiratory Diseases, Antimicrobial Resistance and Host Immunity at the Human, Animal, and Environment Interface. January 7-10, 2025. Shangrila Hotel & AMS, Chiang Mai, Thailand.

13) 前田　健. One Health アプローチで動物由来感染症対策（東京都). 東京都動物由来感染症研修会.

2024/12/24. 東京都庁.

14) 前田　健. 国内の野生鳥獣に係る感染症の紹介. 神奈川県衛生監視員協議会研修会. 2024 年 12 月 21 日. 藤沢市保健所.

15) 前田　健. One Health アプローチで動物由来感染症対策（大分県）. 大分県動物由来感染症研修会. 2024/12/17. 大分県庁.

16) Ken Maeda. SARS-CoV-2 infection in animals.″ The 6th Veterinary Technology & Nursing for Healthcare Practices in the Era of Carbon Neutrality. December 12, 2024. Kasetsart University, Thailand.

17) 井上　智. 狂犬病へのそなえ（脅威と準備）／演習と実習のすすめ. 令和 6 年度狂犬病ブロック技術研修会（近畿ブロック＋α）. 主催：厚生労働省健康局結核感染症課. 2024 年 12 月 4 日-6 日. 国立感染症研究所（戸山庁舎・村山庁舎），新宿区戸山・武蔵村山市，東京都.

18) 井上　智. 清浄国に必要な狂犬病のリテラシー：狂犬病の流行している地域からのメッセージ（台湾、タイ・チェンマイ等）. 茨城県：令和 6 年度狂犬病予防業務推進会議. 2024 年 12 月 3 日. オンライン会議，茨城県動物指導センター，茨城県.

19) 前田　健. 狂犬病を含めた伴侶動物由来感染症について：One Health 対策の重要性. 令和 6 年度狂犬病予防注射業務関係者研修会(新潟県獣医師会). 令和 6 年 11 月 14 日（木）. WEB.

20) 井上　智. 狂犬病の発生を想定した現場対応と準備（獣医師からのアプローチ）. 令和 6 年度岩手県獣医師会研修会. 2024 年 11 月 13 日. アートホテル盛岡，盛岡市，岩手県.

21) 前田　健. 動物におけるインフルエンザウイルス感染. 動物由来インフルエンザ定例会（第 4 回）. 2024/11/08.

22) 前田　健. 動物由来感染症について. 2024 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 7 日（木）.

23) 前田　健. SFTS を振り返る. 日本獣医史学会第 96 回研究発表会. 2024/10/26、日本獣医生命科学大学.

24) 石嶋慧多, 平良雅克, 井上雄介, 西野綾乃, 前田　健. ダニ媒介性ウイルス感染症の疫学調査. 第 70 回日本寄生虫学会・日本衛生動物学会北日本支部合同大会. 2024/9/25. 道新ホール大会議室.

25) Ken Maeda. Zoonotic and human related diseases and their control. WOAH Regional Workshop on Vector borne diseases in Asia and the Pacific. 19 - 20 September 2024. Tokyo, Japan.

26) 海老原秀喜、鈴木忠樹、前田健、深澤征義、伊澤晴彦、福士秀悦、伊藤睦代、忽那賢志、松野啓太、今中恭子. 新興ダニ媒介性ウイルス感染症に対する総合的な対策スキームの構築. 第 6 回 SFTS 研究会・学術集会. 2024 年 9 月 15 日. 北海道大学.

27) 朴ウンシル、石嶋慧多、坂井祐介、前田　健. 犬猫の重症熱性血小板減少症候群(SFTS). 第 167 回日本獣医学会学術集会 病理学分科会ワークショップ「家畜感染症の病理-人体病理との交流： 第 13 回 牛の重要疾病を手がかりとして. 2024 年 9 月 11 日 9. 帯広畜産大.

28) 前田　健. ワンヘルスアプローチの実践と展望：伴侶動物の感染症から. 日本環境感染症学会教育講演 5. 2024 年 7 月 26 日. 国立京都国際会館.

29) 前田　健. 動物由来感染症. 衛生微生物技術協議会第 44 回研究会シンポジウムⅢ「オズ、リケッチア、ダニ媒介性感染症」. 2024 年 7 月 10 日. タワーホール船橋.

30) 井上　智. 狂犬病の課題（脅威と準備）／演習のすすめ. 第 23 回さいたま市狂犬病予防協会定期総会・研修会. 2024 年 7 月 3 日. プラザウエスト，さいたま市，埼玉県.

31) 前田　健. One Health の実践. 2024 年度短期研修 食肉衛生検査研修. 2024 年 6 月 12 日. 国立保健医療科学院.

32) 前田　健. One Health approach. JICA インドネシア EWARS 強化プロジェクトへ本邦研修. 2024 年 6 月 7 日. 国立感染症研究所.

33) 前田　健. 動物由来感染症. 2024 年度 FETP 初期導入コース. 2024 年 5 月 13 日. 飯田橋庁舎.

34) 前田　健. One Health アプローチの推進へ向けて：沖縄県と一緒に考える. 沖縄県衛生環境研究所講演会. 2024 年 5 月 9 日. 沖縄県衛生環境研究所.

35) 前田　健. One Health アプローチの重要性：感染症の時代を生きるために. Bioeconomy Hub Japan 2024「プラネタリーヘルス」. 2024 年 4 月 19 日. グランフロント大阪.

１２．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、国民生活に大きな影響を与えた。このような状況のなか、国民を感染症から守り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 6 年 4 月から令和 7 年 3 月までに、22 カ国・地域から 164 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 6 年 4 月から令和 7 年 3 月までに、46 カ国・地域に 392 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 6 年 4 月から令和 7 年 3 月までにそれぞれ延べ 370 会議等に 1122 名及び 29 会議等に 165 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

(ア) 国立感染症研究所とガーナ National Vaccine Institute の覚書（令和 6 年 4 月 18 日）

(イ) 国立感染症研究所とガーナ野口記念医学研究所の覚書（令和 6 年 4 月 19 日）

イ シンポジウム開催

(ア) 令和 6 年 8 月 21 日-23 日　韓国のウイルス研究機関である Korea Virus Research Institute (KVRI) と KVRI-NIID Joint Symposium を開催（ハイブリッド会議にて、感染や免疫に関して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 6 年 9 月 12 日-13 日　台湾の感染症研究機関である台湾疾病予防センター（台湾 CDC）、日本の国立国際医療研究センター（NCGM）と第21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、日本の新型インフルエンザ等対策政府行動計画の概要、各国の感染症の発生状況、気候変動と保健衛生、肝炎と性感染症及び各機関における国際協力活動などについて、発表と意見交換を行い、情報を共有した）

(ウ) 令和 6 年 12 月 10 日-12 日　日本・中国・韓国の国立感染症研究機関〔感染研、国立国際医療研究センター（NCGM）、中国国立疾病予防管理センター（中国 CDC）、韓国国立疾病管理庁（韓国 DCA）〕の第18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、ポストコロナの感染症状況、気候変動と感染症の関わり、肝炎や性病、今後の国際協力などについて発表

と討議を行い、情報を共有した）

ウ 外国機関へのワクチン株供与
なし

エ 共同研究報告会ほか
令和 6 年 7 月 29 日-30 日　厚生労働省、国立国際医療研究センター、米国政府機関と第 2 回日米ヘルスセキュリティ委員会が開催された。（両国の最近の動向や展望、健康安全保障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 6 年 5 月 10 日-24 日、6 月 6 日-7 月 16 日、6 月 27 日-8 月 22 日　ブラジル国別研修「病原体ゲノムモニタリング研修」（ブラジル 6 名・ウイルス第一部、病原体ゲノム解析研究センター、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、感染症危機管理研究センター）

(イ) 令和 6 年 5 月 24 日-6 月 25 日コンゴ民主共和国国別研修 「感染症研究能力強化／実験施設・機材管理強化」（コンゴ民主共和国・4 名・感染病理部、エイズ研究センター、安全管理研究センター）

(ウ) 令和 6 年 5 月 27 日-7 月 5 日　課題別研修「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」（7 カ国・7 名・エイズ研究センター、感染症危機管理研究センター、安全管理研究センター、品質管理研究センター）

(エ) 令和 6 年 6 月 3 日-21 日　インドネシア国別研修「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・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）

(オ) 令和 6 年 8 月 27 日-9 月 19 日　ザンビア・フィリピン・ガーナ本邦研修（3 カ国・27 名・感染病理部、感染症疫学センター、エイズ研究センター、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、安全管理研究センター、国際協力室）

(カ) 令和 7 年 2 月 3 日-4 日　ザンビア国別研修「公衆衛生上重要な感染症検体の安全な取扱・診断」（ザンビア・7 名・感染病理部、獣医科学部、エイズ研究センター、安全管理研究センター）

イ 集団研修フォローアップ

(ア) 令和 6 年 11 月 27 日-28 日 「ケニア中央医学研究所研究能力強化プロジェクト」フォローアップ（ケニア 8 名・細胞化学部、研究企画調整センター、感染症疫学センター、エイズ研究センター、実地疫学研究センター）

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
令和 6 年 8 月 20 日-8 月 24 日　調査団員として実地疫学研究センター職員 2 名を派遣

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 6 年 5 月 6 日-22 日　調査団員として感染症疫学センター職員 1 名を派遣
②令和 6 年 8 月 25 日-9 月 7 日　調査団員として感染病理部職員 2 名を派遣
③令和 6 年 9 月 14 日-28 日　調査団員として感染症疫学センター職員 1 名を派遣

ウ ブラジル国における JICA 協力
「新型コロナウイルス感染症にかかるゲノム・モニタリング・ネットワーク強化プロジェクト」
(ア)派遣
令和 7 年 2 月 15 日-3 月 16 日　調査団員としてウイルス第一部職員 1 名を派遣

(イ)その他
①令和 6 年 10 月 22 日　第 2 回 Joint Coordinating Committee
②令和 6 年 11 月 7 日　日伯合同セミナー
③令和 7 年 2 月 6 日　第 3 回感染研-FIOCRUZ 合同セミナー
④令和 7 年 3 月 25 日　報告会

エ ガーナ国における JICA 協力
「野口記念医学研究所安全・質管理向上プロジェ

クト」
(ア)派遣
①令和 6 年 10 月 19 日-27 日　調査団員として安全管理研究センター職員 1 名を派遣
②令和 6 年 10 月 19 日-11 月 3 日　調査団員としてエイズ研究センター職員 1 名を派遣
③令和 7 年 3 月 1 日-3 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
「アフリカ CDC 連携協議およびラボの質管理に係るワークショップ調査団」
(ア)派遣
①令和 7 年 3 月 1 日-3 月 13 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 エチオピアにおける JICA 協力
「野口記念医学研究所安全・質管理向上プロジェクト」
(ア)派遣
①令和 7 年 3 月 1 日-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
「アフリカ CDC 連携協議およびラボの質管理に係るワークショップ調査団」
(ア)派遣
①令和 7 年 3 月 1 日-13 日　調査団員としてエイズ研究センター職員 1 名を派遣
②令和 7 年 3 月 4 日-9 日　調査団員として感染病理部職員 1 名を派遣

カ タイにおける JICA 協力
「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」
(ア)派遣
①令和 6 年 10 月 22 日-11 月 22 日　調査団員として感染症疫学センター職員 1 名を派遣
②令和 7 年 1 月 7 日-2 月 8 日　調査団員として感染症疫学センター職員 1 名を派遣

キ ザンビア国における JICA 協力
「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 12 月 7 日-14 日　調査団員として細菌第一部職員 2 名を派遣

ク ナイジェリアにおける JICA 協力
「公衆衛生上の脅威の検出及び対応強化フェーズ 2」
(ア)派遣
①令和 6 年 10 月 9 日-10 月 16 日　調査団員として感染病理部職員 1 名を派遣
②　令和 6 年 10 月 12 日-10 月 19 日　調査団員として安全管理研究センター職員、エイズ研究センター職員 2 名を派遣

(3) 国際緊急援助隊への協力
令和 6 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 6 年 5 月 29 日「Young Leaders Program」（4 カ国・5 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 6 年 4 月 3 日　優先順位付けに関する諮問グループ会議(Meeting of the Prioritization Advisory Group(PAC))（オンライン・1 名）
2) 令和 6 年 4 月 4 日　Monthly GHSAG Lab Network Meeting（オンライン・1 名）
3) 令和 6 年 4 月 4 日　TAG-CO-VAC（オンライン・1 名）
4) 令和 6 年 4 月 5 日　Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics (SAGE IVD)（オンライン・1 名）
5) 令和 6 年 4 月 8 日　WHO TAG-CO-VAC Subgroup Meeting（オンライン・2 名）
6) 令和 6 年 4 月 9 日　The 1st RASC (the Regional Alliance Steering Committee) meeting（オンライン・1 名）
7) 令和 6 年 4 月 10 日　ERL internal call（オンライン・1 名）
8) 令和 6 年 4 月 10 日 NH 2024-2025 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
9) 令和 6 年 4 月 11 日　NPHA Webinar- focus on exploring the different mandates of NPHAs (National Public Health Agencies) and their impact on emergency preparedness and response（オンライン・1 名）

10) 令和 6 年 4 月 24 日　ポリオ根絶小委員会（オンライン・1 名）
11) 令和 6 年 4 月 24 日　ERL internal call（オンライン・1 名）
12) 令和 6 年 4 月 24 日　NH 2024-2025 influenza vaccine WHO technical call（オンライン・1 名）
13) 令和 6 年 5 月 1 日　WHO　Recent H5N1 in cattle, USA Meeting（オンライン・1 名）
14) 令和 6 年 5 月 2 日　WHO EPI-WIN webinar: “Cholera: treatment strategies to decrease deaths ”（オンライン・1 名）
15) 令和 6 年 5 月 3 日 Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics (SAGE IVD)（オンライン・1 名）
16) 令和 6 年 5 月 6 日 GOARN（Global Outbreak Alert and Response Network）Mtg.WHO EPI-WIN Webinar（オンライン・1 名）
17) 令和 6 年 5 月 8 日　ポリオ根絶 SWG 会議（オンライン・1 名）
18) 令和 6 年 5 月 8 日　Overview of GLASS 2.0. Aggregated and individual data preparation（オンライン・2 名）
19) 令和 6 年 5 月 13 日　WHO Global Webinar: Technical Briefing on 2024 WHO Hepatitis B Guidelines on Diagnosis, Treatment, and Service Delivery（オンライン・1 名）
20) 令和 6 年 5 月 15 日 EIOS（The Epidemic Intelligence from Open Sources）システムについて Drop-in Clinics(Morning Slot)（オンライン・1 名）
21) 令和 6 年 5 月 16 日 GLASS IT platform. Aggregated and individual data upload（オンライン・1 名）
22) 令和 6 年 5 月 16 日 5th internal WHO AMR CC Network Webinar "Preventive Bundle for Multidrug-Resistant Organisms (MDRO)"（オンライン・1 名）
23) 令和 6 年 5 月 16 日 EIOS（The Epidemic Intelligence from Open Sources）システムについて Drop-in Clinics(Afternoon Slot)（オンライン・1 名）
24) 令和 6 年 5 月 16 日 PRET（pandemic planning training technical community/WHO) Mtg.（オンライン・1 名）
25) 令和 6 年 5 月 21-23 日 Meeting of the Regional Validation Advisory Group on Elimination of Mother-to-Child Transmission of HIV, Hepatitis B and Syphilis, and Accelerated Control of Viral Hepatitis in the Western Pacific Region, 21-23 May 2024（オンライン・1 名）
26) 令和 6 年 5 月 22 日 TAG-CO-VAC Subgroup Meeting（オンライン・2 名）
27) 令和 6 年 5 月 21 日 Zoonotic Meeting（オンライン・2 名）
28) 令和 6 年 5 月 22 日ポリオ根絶 SWG 会議（オンライン・1 名）
29) 令和 6 年 5 月 30 日 Serology Meeting（オンライン・2 名）
30) 令和 6 年 5 月 30 日　WHONET for AMR surveillance and GLASS reporting（オンライン・1 名）
31) 令和 6 年 6 月 5 日、19 日 WHO-ERL internal meeting（オンライン・1 名）
32) 令和 6 年 6 月 5 日、19 日 WHO Industry NH2024-2025 technical call（オンライン・1 名）
33) 令和 6 年 6 月 6 日、13 日 WHO EPI-WIN Webinar: Avian Influenza H5: an update（オンライン・1 名）
34) 令和 6 年 6 月 7 日 Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics (SAGE IVD)（オンライン・1名）
35) 令和 6 年 6 月 10 日　All members meeting - Epidemiology and Surveillance Working Group of the Network of Skin Neglected Tropical Diseases（オンライン・1 名）
36) 令和 6 年 6 月 11 日-12 日　14th Meeting of the WHO Working Group for the Molecular Detection and Subtyping of Influenza Viruses and the use of Next Generation Sequencing (NGS) (PCRWG)（フランス・1 名）
37) 令和 6 年 6 月 12 日、16 日　ポリオ根絶小委員会（オンライン・1 名）
38) 令和 6 年 6 月 13 日　GOARN　TIER1.5 WORKSHOP 運営の打合せ（オンライン・1 名）
39) 令和 6 年 6 月 17 日　Pre-TAG meeting （オンライン・1 名）
40) 令和 6 年 6 月 18 日　Mpox partnership –Virus Evolution Working Group（オンライン・1 名）
41) 令和 6 年 6 月 18 日-21 日　33rd Meeting of the Technical Advisory Group on Immunization and Vaccine preventable Diseases in the Western Pacific Region（オンライン・14 名）

42) 令和 6 年 6 月 19 日　6th Network Webinar "Resistant pathogenic fungi of public health agenda of AMR in LMIC"（オンライン・2 名）
43) 令和 6 年 6 月 24 日　第 7 回麻しん・風しん排除認定会議（オンライン・1 名）
44) 令和 6 年 6 月 24 日　WHO Coronavirus Network (CoViNet) Meeting（オンライン・1 名）
45) 令和 6 年 6 月 25 日-28 日　WHO 麻疹風疹実験室ネットワーク会議（オンライン・3 名）
46) 令和 6 年 6 月 26 日　GHSI BioWG teleconference（オンライン・1 名）
47) 令和 6 年 7 月 2 日　WHO H5 Meeting（オンライン・1 名）
48) 令和 6 年 7 月 2 日　MeaNS RubeNS Steering Committee meeting　(WHO 麻疹・風疹遺伝子データベースに関する運営会議）（オンライン・2 名）
49) 令和 6 年 7 月 3 日　The GPEI's Mid-Term Update to the Polio Vaccine Manufacturers, NACs and NRAs（オンライン・2 名）
50) 令和 6 年 7 月 5 日　Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics (SAGE IVD)（オンライン・1 名）
51) 令和 6 年 7 月 9 日 WPRO、実地疫学センターとの WHO collaboration center に係る打合せ（オンライン・1 名）
52) 令和 6 年 7 月 9 日　WHO-ERL Internal Meeting（オンライン・1 名）
53) 令和 6 年 7 月 10 日-12 日　38th Meeting between WHO ERLs, CCs and influenza vaccine manufacturers（オンライン・1 名）
54) 令和 6 年 7 月 18 日　WHO Coronavirus Network (CoViNet) Meeting（オンライン・1 名）
55) 令和 6 年 7 月 18 日　抗菌薬耐性に関する大西洋横断タスクフォース(TATFAR) 打合せ（オンライン・1 名）
56) 令和 6 年 7 月 22 日 The 3rd meeting of the working group on the WHO Essential Diagnostics List（オンライン・1 名）
57) 令和 6 年 7 月 22 日 SH Seasonal CVV Health Check（オンライン・1名）
58) 令和 6 年 7 月 23-25 日 WPRO Asia Pacific Health Security Action Framework Stakeholders Meeting（オンライン・4 名）
59) 令和 6 年 7 月 24 日ポリオ根絶小委員会（オンライン・1名）
60) 令和 6 年 7 月 30 日　WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for the Southern Hemisphere 2025（2025 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・1 名）
61) 令和 6 年 7 月 31 日　ERL internal call（オンライン・1 名）
62) 令和 6 年 7 月 31 日 9th NH 2024/2025 WHO/IFPMA Teleconference with Participation from Other Influenza Vaccine Manufacturers and WHO CCs and ERLs on Current Candidate Vaccine Strains and Reagents（オンライン・1 名）
63) 令和 6 年 8 月 2 日 Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics (SAGE IVD)（オンライン・1 名）
64) 令和 6 年 8 月 13 日-15 日　Thirteenth Meeting of the Western Pacific Regional Alliance of National Regulatory Authorities for Medical Products（オンライン・2 名）
65) 令和 6 年 8 月 13 日-23 日　GAPIV/ CCS Training for Auditors（オンライン・1 名）
66) 令和 6 年 8 月 14 日　ポリオ根絶小委員会（オンライン・1 名）
67) 令和 6 年 8 月 14 日 NH 2024/2025 WHO/IFPMA Teleconference with Participation from Other Influenza Vaccine Manufacturers and WHO CCs and ERLs on Current Candidate Vaccine Strains and Reagents（オンライン・1 名）
68) 令和 6 年 8 月 14 日 IHR Emergency Committee regarding the upsurge of mpox 2024_First meeting（オンライン・1 名）
69) 令和 6 年 8 月 26 日　WHO TAG-CO-VAC Subgroup on Strain Selection（オンライン・1 名）
70) 令和 6 年 8 月 28 日　Mpox global partnership meeting（オンライン・1 名）
71) 令和 6 年 8 月 28 日　WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for the Southern Hemisphere 2025（2025 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・1 名）
72) 令和 6 年 8 月 14 日、29 日 WHO-ERL internal call（オンライン・1 名）
73) 令和 6 年 9 月 4 日　WHO Zoonotic TC（オンライン・3 名）
74) 令和 6 年 9 月 11 日　IRVA The HTLV Testing

Working Party（オンライン・2 名）

75) 令和 6 年 9 月 11 日　ポリオ根絶小委員会（オンライン・1 名）

76) 令和 6 年 9 月 12 日　7th Network Webinar / Epidemiology of Carbapenem resistant organisms in the Oceania region, by WHO CC AUS-150（オンライン・1 名）

77) 令和 6 年 9 月 12 日-13　WHO Virtual consultation on public health risk mitigation through the use of A(H5N1) influenza vaccines（オンライン・3 名）

78) 令和 6 年 9 月 13 日　Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics (SAGE IVD)（オンライン・1 名）

79) 令和 6 年 9 月 13 日　SAGE mpox WG meeting（オンライン・1 名）

80) 令和 6 年 9 月 17 日-19 日　WHO ポリオラボ会議（オンライン・1 名）

81) 令和 6 年 9 月 17 日 TAG-CO-VAC Information sharing meeting（オンライン・1 名）

82) 令和 6 年 9 月 20 日　WPRO CoP for H5N1: support to reach out to WHO CCs supporting the WPRO（オンライン・1 名）

83) 令和 6 年 9 月 25 日　ポリオ根絶小委員会（オンライン・1 名）

84) 令和 6 年 10 月 4 日　Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics (SAGE IVD)（オンライン・1 名）

85) 令和 6 年 10 月 7 日-10　第 80 回 WHO Expert Committee on Biological Standardization（ECBS）会議（オンライン・2 名）

86) 令和 6 年 10 月 15 日 TAG-CO- VAC Subgroup Meeting（オンライン・1 名）

87) 令和 6 年 10 月 16 日　WHO TIPRA(Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment) Meeting（オンライン・1 名）

88) 令和 6 年 10 月 16 日　Meeting Summary for NPHA Governance Models - Country teams support and timeline discussion（オンライン・2 名）

89) 令和 6 年 10 月 16 日　IRVA Testing Working Party（オンライン・2 名）

90) 令和 6 年 10 月 17 日 TAG-CO-VAC Information sharing meeting（オンライン・1 名）

91) 令和 6 年 10 月 17 日　8th Network Webinar "Standardization of Phenotypic Antimicrobial Susceptibility Testing", SWE-74（オンライン・1 名）

92) 令和 6 年 10 月 23 日　The 23rd Annual Consultation between the Global Polio Eradication Initiative and Polio Vaccine Manufacturers, National Authoriti.（オンライン・1 名）

93) 令和 6 年 11 月 7 日　GHSAG Laboratory Network Videocalls - Fall/Winter 2024（オンライン・1 名）

94) 令和 6 年 11 月 7 日　GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・3 名）

95) 令和 6 年 11 月 7 日　APHSAF Community of Practice (CoP) event “Preventing mpox through collaboration with HIV/STI programmes”（オンライン・1 名）

96) 令和 6 年 11 月 8 日　Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics (SAGE IVD)（オンライン・1 名）

97) 令和 6 年 11 月 11 日　the WHO Skin NTD Diagnostics and Laboratory Support Working Group Meeting（オンライン・1 名）

98) 令和 6 年 11 月 12 日-14 日　30th meeting of the regional commission for the certification of poliomyelitis eradication in WPRO (RCC meeting)（オンライン・7 名）

99) 令和 6 年 11 月 13-15 日　WHO Advisory Committee on Variola Virus Research - 26th Annual Meeting（オンライン・2 名）

100) 令和 6 年 11 月 14 日　WHO EPI-WIN : Engaging communitiesin early outbreak detection response action through community-based surveillance（オンライン・1 名）

101) 令和 6 年 11 月 14 日　GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・3 名）

102) 令和 6 年 11 月 19 日-20 日　Second Meeting of National Polio Containment Coordinators - Strengthening Polio Containment Activities in the Westan Pacific（オンライン・1 名）

103) 令和 6 年 11 月 20 日　IRVA HTLV testing working party（オンライン・2 名）

104) 令和 6 年 11 月 20-21 日　Global Outbreak Alert and Response Network Regional Meeting（GOARN）西太平洋地域パートナー機関会議

（オンライン・1 名）

105) 令和 6 年 11 月 21 日 Science Translation in Health Emergencies : Coordinating and working better（オンライン・1 名）

106) 令和 6 年 11 月 21 日 GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

107) 令和 6 年 11 月 22-23 日 Second Meeting of the IHR Emergency Committee regarding the upsurge of mpox 2024（オンライン・1 名）

108) 令和 6 年 11 月 25 日 WHO alliance for Health Policy and Systems(対面・1 名)

109) 令和 6 年 11 月 26-27 日 6th General Meeting of WHO Network of National Control Laboratories for Biologicals (WHO-NNB)（オンライン・2 名）

110) 令和 6 年 11 月 27 日 ポリオ根絶小委員会（オンライン・1 名）

111) 令和 6 年 11 月 27 日 WHO SAGE mpox Working Group meeting
（オンライン・1 名）

112) 令和 6 年 11 月 27 日 TAG-CO- VAC Subgroup Meeting（オンライン・1 名）

113) 令和 6 年 11 月 28 日 SAFETYNET Organizational Committee Meeting（オンライン・1 名）

114) 令和 6 年 11 月 28 日 GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

115) 令和 6 年 12 月 3 日 TAG-CO- VAC Members and COVID-19 Vaccine Manufacturers Meeting（オンライン・1 名）

116) 令和 6 年 12 月 3 日 WHO 麻しん風しん実験室ネットワーク会議・血清診断法に関するワーキンググループ会議（オンライン・1 名）

117) 令和 6 年 12 月 4 日 WHO Expert Group Meeting landscape & pipeline review on in-vitro diagnostics for bacterial priority pathogens（オンライン・1 名）

118) 令和 6 年 12 月 4-5 日 4th Conference on Next Generation Sequencing for Adventitious Virus Detection in Biologics for Humans and Animals（オンライン・1 名）

119) 令和 6 年 12 月 5 日 Maria Van Kerkhove 博士との意見交換会 （対面・4 名、オンライン・1 名）

120) 令和 6 年 12 月 5 日 WHO EPI-WIN : Integrated Sentinel Surveillance for Influenza and Other Respiratory Viruses – standards and implementation（オンライン・1 名）

121) 令和 6 年 12 月 5 日 TAG-CO- VAC Members and COVID-19 Vaccine Manufacturers Meeting（オンライン・1 名）

122) 令和 6 年 12 月 5 日 GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

123) 令和 6 年 12 月 6 日 TAG-CO- VAC Subgroup Meeting（オンライン・1 名）

124) 令和 6 年 12 月 10-12 日 TAG-CO- VAC Dicision-Making Meeting（オンライン・1 名）

125) 令和 6 年 12 月 11 日 WHO-ERL internal call（オンライン・1 名）

126) 令和 6 年 12 月 12 日 WHO Sati Hatim 博士らと Fungal Priority Pathogen に関する意見交換および WHO の AMR を対象とした創薬研究の実用化支援関係に関する情報交換（オンライン・2 名）

127) 令和 6 年 12 月 12 日 JPN-97 and WHO: 1-1 meeting for the WHO AMR CC Network（オンライン・6 名）

128) 令和 6 年 12 月 12 日 GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

129) 令和 6 年 12 月 17 日 ポリオシーケンス登録に関する会議（PoNS SC）（オンライン・1 名）

130) 令和 6 年 12 月 17 日 2025/2026 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 2025/2026 Northern Hemisphere Influenza Season）（オンライン・1 名）

131) 令和 6 年 12 月 18 日 WHO-ERL internal call（オンライン・1 名）

132) 令和 6 年 12 月 18 日 SH 2025 WHO/IFPMA Teleconference with Participation from Other Influenza Vaccine Manufacturers and WHO CCs and ERLs on Current Candidate Vaccine Strains and Reagents（オンライン・5 名）

133) 令和 6 年 12 月 19 日 GHSI(Global Health

Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

134) 令和 6 年 12 月 26 日 GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

135) 令和 7 年 1 月 9 日 GHSI(Global Health Security Initiative: 世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

136) 令和 7 年 1 月 15-18 日 （39th） Meeting between WHO ERLs, CCs and influenza vaccine manufacturers.（オンライン・1 名）

137) 令和 7 年 1 月 16 日 GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

138) 令和 7 年 1 月 22 日 ポリオ根絶小委員会（オンライン・1 名）

139) 令和 7 年 1 月 22 日 WHO Zoonotic TC（オンライン・5 名）

140) 令和 7 年 1 月 23 日 GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

141) 令和 7 年 1 月 29 日 ポリオ根絶小委員会（オンライン・1 名）

142) 令和 7 年 1 月 30 日 2025/2026 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 2025/2026 Northern Hemisphere Influenza Season）（オンライン・1 名）

143) 令和 7 年 1 月 30 日 GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

144) 令和 7 年 2 月 3-7 日 GPEI GAPIV TRAINING FOR AUDITORS（オンライン・1 名）

145) 令和 7 年 2 月 5 日 ERL internal call（オンライン・1 名）

146) 令和 7 年 2 月 5 日 SH 2025 WHO/IFPMA Teleconference with Participation from Other Influenza Vaccine Manufacturers and WHO CCs and ERLs on Current Candidate Vaccine Strains and Reagents （オンライン・1 名）

147) 令和 7 年 2 月 5 日 Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA) meeting（オンライン・1 名）

148) 令和 7 年 2 月 5 日 Brainstorming Session: Medical Care Planning for Mass Gatherings（オンライン・1 名）

149) 令和 7 年 2 月 5 日 SAFETYNET 運営会議（オンライン・1 名）

150) 令和 7 年 2 月 6 日 NPHA Governance Models - all countries quarterly meeting（オンライン・1 名）

151) 令和 7 年 2 月 6 日 GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（（オンライン・5 名）

152) 令和 7 年 2 月 10 日 WHO Coronavirus Network(CoViNet) quarterly meeting（オンライン・1 名）

153) 令和 7 年 2 月 12 日 ポリオ根絶小委員会（オンライン・1 名）

154) 令和 7 年 2 月 13 日 GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

155) 令和 7 年 2 月 14 日 Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics (SAGE IVD)（オンライン・1 名）

156) 令和 7 年 2 月 19 日 ERL internal call（オンライン・1 名）

157) 令和 7 年 2 月 19 日 SH 2025 WHO/IFPMA Teleconference with Participation from Other Influenza Vaccine Manufacturers and WHO CCs and ERLs on Current Candidate Vaccine Strains and Reagents（オンライン・1 名）

158) 令和 7 年 2 月 19 日 IRVA HTLV diagnostics working group（オンライン・2 名）

159) 令和 7 年 2 月 20 日 GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

160) 令和 7 年 2 月 25 日 Third Meeting of the IHR Emergency Committee regarding the upsurge of mpox 2024（オンライン・1 名）

161) 令和 7 年 2 月 26 日 ポリオ根絶小委員会（オンライン・1 名）

162) 令和 7 年 2 月 27 日 GHSI(Global Health

Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

163) 令和 7 年 3 月 5 日　CLC Dedicated Meeting（オンライン・1 名）

164) 令和 7 年 3 月 6 日　GHSAG Laboratory Network Meeting Series 2025（オンライン・1名）

165) 令和 7 年 3 月 6 日　SAFETYNET Progam Directors'Meeting（オンライン・1 名）

166) 令和 7 年 3 月 6 日　GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

167) 令和 7 年 3 月 7 日　WHO 麻しん風しん実験室ネットワーク会議・血清診断法に関するワーキンググループ（オンライン・2 名）

168) 令和 7 年 3 月 10 日　Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE)（オンライン・2 名）

169) 令和 7 年 3 月 12 日　meeting of the WHO essential diagnostic list for emergencies working group（オンライン・1 名）

170) 令和 7 年 3 月 12 日　TAG-CO- VAC Subgroup Meeting（オンライン・2 名）

171) 令和 7 年 3 月 12 日　ポリオ根絶小委員会（オンライン・1 名）

172) 令和 7 年 3 月 13 日　GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

173) 令和 7 年 3 月 14 日　WHO strategic advisory group of experts on in vitro diagnostics and MeDev joint meeting（オンライン・1 名）

174) 令和 7 年 3 月 14 日　第2回 SAFETYNET Scientific Conference(9/22-26 開催)運営会議（オンライン・1 名）

175) 令和 7 年 3 月 20 日　GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

176) 令和 7 年 3 月 24 日　2nd WHO global meeting on skin NTDs（オンライン・1 名）

177) 令和 7 年 3 月 26 日　ポリオ根絶小委員会（オンライン・1 名）

178) 令和 7 年 3 月 27 日　GHSI(Global Health Security Initiative:世界健康安全保障イニシアティブ)/EAR(Early Alerting and Reporting 事案早期検知・報告活動) mtg（オンライン・5 名）

ウ WHO フェローシップ受入

なし

エ WHO 評価団による視察

なし

オ WPRO 研修への協力

なし

(2) 外国政府機関との関連調整

なし

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（オンライン等含む）

ア 令和 6 年 4 月 8 日　米国 CDC 東アジア事務所長フォローアップ（EIS and LLS）オンライン会議（オンライン）

イ 令和 6 年 6 月 10−12 日　ラオス保健省　感染研視察対応・講義（対面）

ウ 令和 6 年 6 月 17−18 日　韓国 NIID との会議・情報交換（対面）

エ 令和 6 年 7 月 19 日　ロベルト・コッホ研究所　所長・他 2 名表敬訪問（対面）

オ 令和 6 年 9 月 9 日　ザンビア国立公衆衛生研究所所長・他 7 名表敬訪問（対面）

カ 令和 6 年 9 月 11 日　マレーシア NPRA　品質管理研修、表敬訪問（対面）

キ 令和 6 年 9 月 24 日　CDC　Dr. Matthew Wise FETP 研修会、表敬訪問（対面）

ク 令和 6 年 10 月 16 日 ECDC（欧州疾病予防管理センター）Roundtable（対面）

ケ 令和 6 年 10 月 30 日 韓国国立中央医療院、韓国感染症政策局、国立小鹿島病院等のハンセン病研究センター施設視察および情報交換（ハンセン病の病原体管理、検査および診療支援、国際協力患者調査等）（対面）

コ 令和 6 年 11 月 7 日　英国政府　主席科学顧問・他

5 名表敬訪問（対面）
サ 令和 6 年 12 月 5 日 世界保健機関 本部 Acting Director 表敬訪問（対面）
シ 令和 7 年 1 月 16 日 ザンビア大統領特別補佐官 表敬訪問（対面）
ス 令和 7 年 1 月 17 日 米国 CDC 薬剤耐性医療関連感染対応専門家・他 1 名表敬訪問（対面）
セ 令和 7 年 1 月 20 日 ナイジェリア CDC 総裁 ・他 3 名表敬訪問、意見交換（対面）
ソ 令和 7 年 3 月 10 日 フィリピン サンラザロ病院 Medical Chief・他 4 名表敬訪問、（対面）
タ 令和 7 年 3 月 12 日 欧州保健緊急事態準備・対応総局 顧問 表敬訪問（対面）
チ 令和 7 年 3 月 13 日 感染症流行対策イノベーション連合 Director of Biosecurity 表敬訪問（対面）
ツ 令和 7 年 3 月 18 日 タイ保健省医科学局 局長・他 7 名表敬訪問（対面）

(4) 感染研セミナー等の開催
なし

Ⅱ. その他の国立感染症研究所所掌事務に係る調整等

1. 国際交流事業に係る募集・申請等

日本学術振興会等国際交流事業（外国人研究者招へい、国際学会等派遣、二国間共同研究・セミナー等）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
令和 7 年 2 月 3 日-5 月 2 日「ファージとサテライトを用いた遺伝子導入技術や病原菌検出法の開発を行うため」の研究（メキシコ・1 名・治療薬・ワクチン開発研究センター）

(2) 二国間共同研究
なし

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６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〔9国〕			**中南米地域〔2国〕**		
インドネシア	11		セントルシア	1	
韓国	17		ブラジル	6	
タイ	8				
台湾	20				
バングラデシュ	1		**中東・アフリカ地域〔7国〕**		
フィリピン	21		エスワティニ	1	
マレーシア	3		ガーナ	7	
モンゴル	1		ケニア	9	
ラオス	8		コンゴ民主共和国	5	
			ザンビア	21	
			ナイジェリア	5	
ヨーロッパ〔3国〕			マラウイ	1	
英国	6				
ドイツ	3				
EU	4		**WHO**		
			WHO - HQ	1	
北米地域〔1国〕					
米国	4	1			
			国数計	22	
			人数計（対面）	163	
			人数計（オンライン）	1	
			人数合計	164	

国際協力室

別表2

専門家海外派遣について（単位：人）

派遣先＼年度	平成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※	令和6※
アイルランド		1	2	4	2			2	4	
アラブ首長国連邦									2	2
アルゼンチン	1							2		
イタリア	10	4	2	18	5				7	12
インド	9	14	8	8	7			5	8	4
インドネシア	4	15	9	8	15			7	11	10
ウガンダ								2		
英国	11	21	15	18	12			13	10	23
エクアドル	1	2	1	1						
エジプト	1		9	3	1					
エチオピア			2							3
オーストラリア	3		12	7	14			2	15	31
オーストリア	2	13	3		1				1	2
オマーン								1		
オランダ	7	12	1	15	8			1	6	1
ガーナ	2	6	8	9	8	1	2	10	8	11
カナダ	13	2	4	4	1			2	2	4
韓国	15	35	16	13	21				29	35
カンボジア	10	12	1	3	6			10	4	3
ガンビア									1	
ギリシャ			1	3	1				2	
グルジア										
クロアチア			1							
ケニア		4		1				2		3
コートジボアール				3						
コスタリカ				1						
コロンビア					1			1	5	3
コンゴ民主共和国	3	5	2	10	2			1	5	6
サウジアラビア		2	2		2					
ザンビア	3	3	5	8	9				9	11
シエラレオネ	1									
シンガポール	1	3	15	2	13				6	7
ジンバブエ					2					
スイス	22	37	18	14	20			9	15	11
スウェーデン		4	4	2	3			1	2	4
スペイン	2		4	6	3					9
スリランカ				2	1			1	3	3
スロバキア			1							
スロベニア	1			1						1
セネガル										2
ソロモン諸島										
タイ	19	21	18	9	24			9	27	32
台湾	12	28	11	34	6			2	23	8
タジキスタン										
タンザニア				1	1					
チェコ	1									1
中国（香港）	21	31	39	34	32	1			12	6
チュニジア										
チリ		1								
デンマーク	2	1		1	3			2	1	2
ドイツ	8	5	4	4	2			5	6	8
トルコ	1							1	7	9
ナイジェリア	4	2	5	2						3
ニュージーランド				1	1					2
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	1
フィリピン	29	35	29	20	24			13	21	12
フィンランド					2			3	1	3
ブラジル	4	11	6	2	2			3	3	4
フランス	7	2	16	7	14			7	5	11
ブルネイ										2
米国	70	55	53	51	35			19	37	22
ベトナム	69	62	56	68	46			37	27	39
ベナン										
ペルー					1					2
ベルギー		1	1		3			2		2
ポーランド	2				2					
ポルトガル	2	1	4	5	1				1	3
マダガスカル		1								
マルタ										
マルティニーク	2									
マレーシア			4		1			2	5	1
南アフリカ		1	1		4				5	3
ミャンマー	1		4	1	3					
メキシコ	3		3	1	4				2	
モザンビーク			2							
モンゴル	2	4	5	5	6			1	2	1
ヨルダン				1						
ラオス	3	1	1	2	3				1	1
ラトビア			1							
リトアニア										
ルクセンブルグ									1	
ロシア		1	1	2						
合　計	384	463	415	424	380	2	2	186	349	379

※　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

１３.研究企画調整センター

センター長　　野田　博之

概　要

令和３年４月に研究企画の機能を強化するため、企画調整主幹を改組し、新たに研究企画調整センターを設置した。センターには第一室及び第二室を置き研究活動の総合的な企画・調整体制を整備した。さらに、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高まったことから、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担うため、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、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並びに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。

さらに、令和7年4月1日に、国立健康危機管理研究機構（Japan Institute for Health Security：JIHS）が創設されるにあたり、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（NN 会議）の下に設置された各ワーキンググループ（WG：システム関連に関する WG（情報基盤タスクフォース、広報に関するWG）における議論に参画するとともに、関係者間の調整を進めた。

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。

また、JIHS 創設に向け、NN 会議の下に設置された各ワーキンググループ（研究に関する WG、人材育成 WG、国際協力 WG）における議論に参画するとともに、関係者間の調整を進めた。

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っている。医学系研究の実施に係る問題点を整理し、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6年4月1日付で、第一室長　船木　孝則、係員　小林　勇一（品質管理研究センター併任）、山本　美羽（品質管理研究センター併任）が着任した。同年8月1日付で、研究企画調整センター長　野田　博之（厚生労働省感染症対策部感染症対策課パンデミック対策推進室長併任）が着任した。令和7年1月1日付で、第三室長　木原　朋未が、同年3月1日付で佐田　みずきがそれぞれ着任し、研究等に従事した。また、令和7年2月1日付で、国際協力室　桝永　萌が、同年3月1日付で感染症危機管理研究センター　杉山　寛行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）である坂田　大三、峰　宗太郎、目時　史衣、川並　麗奈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・国民ニーズに即した感染症関連研究の一層の推進に役立てるため、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）において実施する研究課題の評価及び企画の実施、研究成果や感染症に関する情報の活用、研究推進の支援方法、評価方法の検討・改善についての研究を実施し、当研究事業のより円滑かつ適切な実施と総合的推進に向けて支援を行った。具体的には、PO（Program Officer）が各研究班会議に出席し、研究の進捗状況の把握、評価委員への情報提供を行い、感染症研究の専門家（評価委員）による適切な研究課題の評価を支援するほか、適切な企画・評価と研究事業の効率的な実施、研究者へ

の支援、動向把握や分析、本研究事業全体の体系的な課題整理を行った。また、新型コロナウイルスや薬剤耐性等、感染症に関する課題について専門家と意見交換を行い、当該年度の研究成果を含めた感染症に係る広報活動として、実施研究課題のうちCOVID-19 に対する研究成果の報告会を開催した。（令和6年9月9日）

［野田博之、竹下望、石原朋子、西澤雅子、堀田千恵美、木原朋未、佐田みずき、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

肝炎等克服政策研究事業（以下、研究事業）において実施する研究課題の評価及び企画の実施、研究成果や肝炎等に関する情報の活用、評価方法の改善等を図ることで、研究事業のより円滑かつ適切な実施に向けて支援を行った。具体的には、各研究班会議に出席し、研究の進捗状況の把握、評価委員への情報提供を行い、肝炎研究の専門家（評価委員）による適切な研究課題の評価を支援するほか、適切な企画・評価と研究事業の効率的な実施及び研究者への支援を行った。

［野田博之、竹下望、石原朋子、西澤雅子、堀田千恵美、木原朋未、佐田みずき、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）］

3．新型コロナウイルス感染症による医学・医療・健康に与えた全般的影響の総括研究－今後の医療・保健制度構築の観点から－

日本医学会連合の多岐にわたる専門学会の協力のもと、新型コロナウイルス感染症が日本の医学・医療・健康に及ぼした影響を臨床内科、臨床外科、社会医学、基礎医学の多面的視点から明らかにし、とりまとめる研究班に全体調整役として参画した。

［木原朋未］

Ⅱ．新型コロナウイルス感染症に関する調査・研究

1．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新型コロナウイルス感染症サーベイランス及びゲノム解析に関する研究

SARS-CoV-2 の出現以降、世界各国でゲノムサーベイランスが実施されている中、国内でも新規変異株の出現や流行状況を監視するために全国のゲノムサーベイランスが継続されている。国立感染症研究所では全国の地衛研とゲノムシークエンスの結果を容易に共有できる新しいシステム（PathoGenS）を構築し、運用している。また、PathoGenS は、全国地衛研に対しシークエンスデータの解析を支援しているだけでなく、民間検査会社のデータも併せて集計し、全国における変異株の発生動向の監視及び系統別検出状況の把握に寄与している。

［野田博之、竹下望、石原朋子、藤野真之、堀田千恵美；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）］

Ⅲ．その他感染症に関する研究

1．医療データベースを用いた抗微生物薬の有効性と副作用の評価

抗微生物薬の安全性及び有効性を評価するためには、臨床現場で蓄積されたリアルワールドデータを用いて、疾病に対する抗微生物薬使用割合・種類とその効果等について集計し、分析を行うことが有用であることから、電子レセプトデータ等の医療データベースを用いた解析の体制整備について検討を行った。

［木原朋未］

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、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス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、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、ホームページに掲載することで、情報発信を行った。

［野田博之、竹下望、石原朋子、藤野真之、守田有加梨、堀田千恵美；鈴木基、神垣太郎、高橋琢理、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、東良俊孝、瀬崎貴子（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。

［野田博之、竹下望、石原朋子、守田有加梨；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

国立感染症研究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、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、サーベイランスを実施した。また、ホームページに掲載することで、情報発信を行った。

［野田博之、竹下望、石原朋子、藤野真之、守田有加梨、堀田千恵美；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、東良俊孝、瀬崎貴子（感染症危機管理研究センター）］

4. 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PathoGenS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、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、ホームページに掲載することで情報発信を行った。

［野田博之、竹下望、石原朋子、藤野真之、守田有加梨、堀田千恵美；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）；俣野哲朗（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6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5日から7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。

［野田博之、下之段謙二、押部和生；俣野哲朗（副所長）；宮﨑義継（真菌部）；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）；神垣太郎（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）；山岸拓也（薬剤耐性研究センター）；阿戸学（感染制御部）；渡三佳、島﨑大、髙松優光（国立保健医療科学院）］

Ⅱ. 厚生労働省による研修

1. 令和6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
8月	1
10月	1

［野田博之、竹下望、下之段謙二］

Ⅲ. 国立感染症研究所による研修

1. IAVIと国立感染症研究所による共同人材育成プログラム

IAVI（旧国際エイズワクチン構想）と国立感染症研究所の間で2023年に締結されたMOUのもとに、両組織間で知識の共有と科学者の交流の機会を提供することを目的として共同の人材育成プログラムを創設した。また、第1期プログラムとして2025年2月24日から3月6日まで、米国のIAVI本部、DDL（Vaccine Design and Development Laboratory）及び南アフリカ共和国ケープタウンにあるIAVIの南アフリカオフィスと臨床研究センターを複数訪問し、専門家と様々な意見交換を実施した。さらに今後の継続的な人材育成プログラムの実施に向け、所内外で情報共有及び調整を行った。

［野田博之、船木孝則］

その他

Ⅰ. 感染症臨床研究ネットワーク事業

1. 感染症臨床研究ネットワークに関する業務

感染症臨床研究ネットワーク事業は、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）を拡充する形で令和 6 年度から新たに始動した。前身であるREBINDは、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・リポジトリであったが、本事業を REBIND から拡充して継続的に運営するため、厚生労働省、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。また、事業全体を運営支援する運営支援室のメンバーとして密接に関与し、特に病原体部門の総合調整に加え、審議体としての病原体小委員会の事務局として各種規程の整備、委員会の運営を行った。さらに感染症に係るホットトピックスについて、基礎分野と臨床分野の双方向での情報共有・意見交換を目的に令和 6 年 11 月より勉強会を開催し、令和 6 年度中に 5 回開催した。

［野田博之、竹下望、船木孝則、木原朋未、藤野真之、佐田みずき、守田有加梨；感染病理部；病原体ゲノム解析研究センター；安全管理研究センター；獣医科学部；ウイルス第一部；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；細菌第一部；細菌第二部；感染症危機管理研究センター；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（国立国際医療研究センター）］

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。

［野田博之、竹下望、藤野真之、石原朋子、守田有加梨、堀田千恵美、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、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。

［野田博之、竹下望、石原朋子、藤野真之、守田有加梨、堀田千恵美］

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、品質管理研究センター第三室とともに、「Microsoft 365」の各種操作手順書やQ＆A等を作成・更新し、その利活用を推進した。さらに、機器管理アプリケーションである「Microsoft Intune」の導入を推進することで、国立感染症研究所内の情報セキュリティの強化を進めた。

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。

［野田博之、竹下望、船木孝則、田代充、小林勇一、山本美羽；石井孝司、鈴木貢、加納和彦、上田善文、佐々木直文（品質管理研究センター）］

2. 知財に関する対応

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新設された知的財産小委員会のほか、総務部調整課知財担当とも連携し、個別の研究課題に関する知財支援活動を行った。

また、今後の知的財産戦略の所内体制・新機構に向けた戦略についてワーキンググループを開催した。

［野田博之、竹下望、船木孝則、堀田千恵美；青志津男、中川一平、中嶌裕司（総務部調整課）］

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・整備を行い、運用する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と運用の体制強化を図るため、「国立感染症研究所リポジトリ構築に向けたWG」を、「国立感染症研究所リポジトリ管理・運営委員会」に改組した。

また、機関リポジトリの運用方法として、国立情報学

研究所が運用する「JAIRO Cloud」を使用することとし、論文等入力方法に関する職員向け説明会を実施する等、速やかに「国立感染症研究所リポジトリ」の運用が開始できるよう準備を進めた。

［野田博之、竹下望、船木孝則、田代充、山本美羽；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の決定を受けて、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、令和5年度に整理・機能強化された研究戦略推進委員会の事業を支援する形で国立感染症研究所が所有する治療薬とワクチンの研究シーズの調査を行い、マッピングを行うとともに、調査結果を踏まえ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。作成したマッピングのうち、一部は公表資料として厚生労働省等へ共有し、関係機関との連携に寄与した。

［野田博之、竹下望、西澤雅子、松村隆之、赤澤大輔、船木孝則、堀田千恵美］

5. 研究倫理に係る相談対応

国立感染症研究所における研究が円滑かつ効率的に行われるよう、所内の研究者等からの研究倫理に係る相談を随時行った。

［野田博之、木原朋未、佐田みずき］

Ⅳ. 競争的研究費による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。

［野田博之、竹下望、藤野真之、西澤雅子］

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。

［野田博之、竹下望、藤野真之、西澤雅子、堀田千恵美］

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。

［野田博之、竹下望、藤野真之、西澤雅子］

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、施設間における人材交流及び担当人材の強化を図るため、職員の短期派遣を実施した。

また、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。

［野田博之、竹下望、藤野真之、下之段謙二］

3. 大学・自治体・民間機関との連携・協力

大阪大学及び国立国際医療研究センターと組織間における連携体制の強化を図るため、三機関による研究・教育に係る包括的連携協力協定を締結した。

地方衛生研究所との連携強化及び共同研究を目的に千葉県庁との覚書を更新し、人事交流を行った。

株式会社 SRL と共同研究実施に向けて人事交流を図ることを目的に所外研究員の受入及び共同研究契約を締結した。

［野田博之、竹下望、船木孝則、藤野真之、下之段謙二；海老原秀喜（ウイルス第一部）； 中川一平（総務部調整課）］

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

JIHS の創設に向け、「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、品質管理研究センター第三室とともに、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及びシステム統合作業を進めた。具体的には、業務（事務）系ネットワーク基盤の統合の企画及び実施、Microsoft サービスの統合に向けた調整及び準備、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を行った。

［船木孝則、田代充、小林勇一、山本美羽； 石井孝司、鈴木貢、 加納和彦、上田善文、石川淳、佐々木直文（品質管理研究センター）］

2. 研究ワーキンググループ

JIHS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担当者による会議を開催し、動物実験施設の拡充や動物実験に関する規程、倫理規程に係る打合せを行うとともに、国立感染症研究所における動物施設の現状を取りまとめ、JIHS に必要な動物施設拡充案の調整及び提案等を行った。また、人材育成及び臨床研究体制の強化について検討を進めた。

［野田博之、竹下望、石原朋子、西澤雅子、藤野真之、堀田千恵美、木原朋未、佐田みずき；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

JIHS 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。また、国立国際医療研究センターと協働して、「感染症危機管理における人材育成・確保のための研修等プログラム集（2024 年夏版）」を取りまとめて、公開した。

［野田博之、竹下望、船木孝則、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

JIHS 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を比較し、両組織の事業の「整理軸と事業の分類（案）」を作成した。

［野田博之、竹下望、船木孝則；俣野哲朗（副所長）；松岡隆介（国際協力室）；齋藤智也、北山明子（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

JIHS 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、ならびに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、新機構における広報の目的・対象・方針等を踏まえた広報体制の構築、メディア対応に関する基本方針やルールの策定、ホームページの維持・管理方法等について検討を進めた。実務面では JIHS のプレサイト開設および新機構発足に向けた JIHS 公式サイトの進捗管理を行うとともに、新機構 JIHS のミッションやビジョン、コアバリュー、事業内容を分かりやすく可視化するためのロゴマーク制作方針を決定した。（プレサイトの開設：令和 7 年 1 月 15 日、ロゴマークの公表：令和 6 年 10 月 18 日）。

［野田博之、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（品質管理研究センター）；谷口哲也（総務部総務課）］

6. JIHS-8

JIHS の設立準備作業を統括することを目的として、国立健康危機管理研究機構の理事長となるべき者の伺い定めに基づき開催された JIHS 設立準備作業推進会議（JIHS-8）に参画し、JIHS の設立に向けた調整を進めた。なお、JIHS-8 は令和 6 年 9 月 6 日開催の第一回を皮切りに、合計 26 回開催された。

［野田博之；川﨑信一（総務部）；俣野哲朗（副所長）；脇田隆字（所長）］

7. 情報セキュリティマネジメントシステム（ISMS）構築に向けた調整

JIHS 発足以降、厚生労働省とは異なる組織として研究・調査業務を実施するに際し、委託事業等において新たに ISMS 構築が必要となることを受け、構築に向けた情報収集及び取得対象となる関係部門との情報共有・調整を進めた。

具体的には、個人情報を取り扱う部署の職員を対象にした説明会を開催し、ISO27001 の取得に向けた調整を進めた。

［野田博之、船木孝則、田代充、守田有加梨、小林勇一、山本美羽］

8. 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づく倫理審査の体制整備の支援

JIHS での倫理審査の運用体制を整備するため、「NIID-NCGM 倫理審査の運用体制に関する打合せ」に参加し、課題点の抽出等を行った。

また、組織名変更後も研究の継続的な実施を可能とするため、組織名の変更についての読み替え通知の内容について調整を行い、「国立感染症研究所からJIHS 移行に係る倫理審査の各種手続き」を取りまとめ、発出までの支援を行った。

さらに、令和 7 年度からの倫理講習実施及び受講歴管理の体制を整備した。オンラインでの倫理審査申請システムへの移行に伴い、詳細を確認し、アカウント発行の運用方法を確立し、申請方法の説明資料を作成した。

［野田博之、木原朋未、今井健二郎、佐田みずき］

9. その他

JIHS の創設に向け、国内外の研究機関等との連携構築、優秀な人材の確保・育成が必要不可欠であることから、「国内外の研究機関や専門機関との協働・連携方針」及び「産官学連携・国際的な人事交流方針」について検討を進めるとともに、自己資金の獲得に向けた検討を進めた。

［野田博之、船木孝則、下之段謙二； 松岡隆介（国際協力室）； 吉見逸郎（感染症危機管理研究センター）］

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Sagawa T, Ishida T, Jobu K, Morisawa S, Akagaki K, Kato T, Maruyama T, Yagi Y, **Kihara T**, Suzuki S, Endo M, Matsunaga N, Hamada Y. Evaluation of Adverse Events Associated with the Sulfamethoxazole/Trimethoprim Combination Drug. J Clin Med. 2025;14(14):4819.

2) Ikuse T, Matsui T, Shoji K, Kono N, Yamada M, Ogimi C, Takahashi C, **Funaki T**, Ide K, Matsumoto S, Ito R, Shimabukuro R, Gocho Y, Hayakawa I, Ishikawa T, Sakamoto S, Kasahara M, Igarashi T. Neonatal acute liver failure cases with echovirus 11 infections, Japan, August to November 2024. Euro Surveill. 2025;30(1):2400822.

3) Ito Y, Yamagishi T, Ikenoue C, Ishiwada N, Ito K, Iwatani S, Ouchi K, Kawana K, Shimizu H, Shinjoh M, Takeuchi N, Tsugawa T, **Funaki T**, Furuichi M, Hoshino T, Mikamo H, Miyairi I, Moriuchi H, Morioka I, Yamagishi Y, Mori M. Clinical Practice Guidelines for the Management of Congenital Syphilis in Japan, 2023: Executive Summary. Pediatr Infect Dis J. 2025;44(3):e90-e94.

4) Mori M, Ito Y, Ishiwada N, Ito K, Shinjoh M, Tsugawa T, **Funaki T**, Furuichi M, Hoshino T, Miyairi I, Kondo T, Hinoki A, Wada M, Okada K, Korematsu S, Tanuma N, Hasegawa H, Hosoi K, Yoshizaki K, Ishige M; Working Group for 'Guidelines for the use of palivizumab in Japan for additional indications'. Risks and prevention of severe respiratory syncytial virus infection among infants and children with pulmonary hypoplasia, airway stenosis, congenital esophageal atresia, inborn errors of metabolism, or neuromuscular diseases in Japan. J Infect Chemother. 2025;31(3):102588.

2. 和文発表

1）庄司健介，幾瀬樹，二木良平，河野直子，井手健太郎，松本正太朗，益田博司，前川貴伸，塩田翔吾，阪本靖介，笠原群生，高橋千香，**船木孝則**．［速報］エンテロウイルスD68 による重篤な喘息様の病態で集中治療管理を要した小児例-東京都. IASR. 2024;45(12):223-224.

2）松井俊大，幾瀬樹，庄司健介，河野直子，山田全毅，大宜見力，井手健太郎，松本正太朗，伊藤玲子，牛腸義宏，早川格，石川尊士，阪本靖介，笠原群生，五十嵐隆，高橋千香，植木直子，山本政彰，林ゆりや，樋口昌子，向山晴子，高橋久美子，熊谷遼太，**船木孝則**．エンテロウイルスによる新生児重症感染症. IASR. 2025;46(1):14-16.

Ⅱ. 学会発表

1. 国際学会

1）Ikuyo Takayama, **Chiemi Hotta**, Yuriko Tomita, **Masayuki Fujino**, Syutoku Matsuyama, Shinji Watanabe, **Tomoko Morita-Ishihara**, **Nozomi Takeshita**, Hideki Hasegawa. SARS-CoV-2 genomic surveillance in Japan. OPTIONS XII for the Control of INFLUENZA. September 2024. (Brisbane, Queensland, Australia)

2. 国内学会

1）**堀田千恵美**、**藤野真之**、**石原朋子**、高山郁代、佐々木直文、堀場千尋、冨田有里子、長谷川秀樹、宮﨑義継、**竹下望**、**野田博之**．新型コロナウイルスのゲノムサーベイランス推進に向けて企画調整機能が果たした役割と課題． 第38 回公衆衛生情報研究協議会総会・研究会．2025 年2月．（富山）．

１４．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（現 国立健康危機管理研究機構感染症情報提供サイト：https://id-info.jihs.go.jp/）や各種報告書を通じて還元や提供を行なっている。 令和６年度時点の各室の概要は以下のとおりである。

企画調整グループ（髙橋暁子・大久保貴之企画管理調整官）

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：北村則子室長）

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（神垣太郎総括研究官）

第四室（情報分析室：高橋琢理室長）

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）

感染症発生動向調査に関する情報還元を推進することを目的としている。具体的に海外の感染症情報機関との情報交換、感染症情報の取り扱いに関する整理に関する研究と業務を行う。

第六室（次世代情報室）

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。新型コロナウイルス感染症をはじめとする急性呼吸器感染症の疫学像に関する情報還元を行っている。

第七室（情報管理研修室）

感染症サーベイランスの活用のためにデータ収集から分析・還元までの一連の流れについて専門的知識を有する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

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、ワクチン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及び事業を実施している。特に、予防接種後副反応分析事業として、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、品質管理研究センターとともに迅速な集計解析アプリを構築し、解析を実施し、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。また、健康状況調査・間違い接種報告分析事業では、予防接種後の症状を前向きに調査した報告における分析及び、各自治体から報告される間違い接種について分析及び間違い防止のための検討を実施している。

第十室（予防接種普及室：森野紗衣子室長）

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たサーベイランス戦略を整理し、令和6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。

［高橋琢理、小林祐介、新橋玲子、高原理、神垣太郎；福住宗久、土橋酉紀、島田智恵、砂川富正（実地疫学研究センター）；他所外分担研究者］

(2) 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、地方衛生研究所などへの還元と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。

［高橋琢理、小林祐介、新橋玲子、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、神垣太郎、鈴木基；砂川富正（実地疫学研究センター）］

(3) インフルエンザ・COVID-19 定点の急性呼吸器感染症定点への移行をうけて医療機関数削減に対する検討と技術的提案

令和 7 年から開始が予定されている急性呼吸器感染症サーベイランスにむけて、全国約 5000 カ所から構成されているインフルエンザ・COVID-19 定点の削減という厚生労働省の方針を受けて、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整備に向けた研究」と連携して、定点サーベイランス設計の方法論を、定点数の減少の程度による様々な行政区レベルにおける発生動向や推定患者数など既存の公表パラメータへの影響とともにまとめた。また定点数の減少に合わせて、対象人口区分の再設計について検討し、あわせて厚生労働省厚生科学審議会感染症部会に資料として提案した。

［神垣太郎、滝沢木綿、大谷可菜子、閻芳域、小林祐介、高橋琢理、鈴木基；高橋邦彦（東京科学大学）］

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、旧版以降の新規疾患の追加や届出票変更などを反映し、大幅に改訂した。改訂したガイドラインは印刷のうえ、自治体衛生主管部等に配布し、PDF ファイルを NESID システム内マニュアル・FAQ ページに掲載した。また、このガイドラインに基づいて、医師の届出時におけるガイドラインを整理し、2025 年 3 月に PDF ファイルを作成・公開した。

［高橋琢理、小林祐介、藤井英里、駒瀬勝啓、新橋玲子、高原理、高橋理恵子；永田瑞絵、大野智裕、後藤滉平、塩本高之、中村夏子、立花佳弘（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整備に向けた研究」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 COVID-19 パンデミック時における学校へのインパクトを評価した。風疹の定期接種化前後における児童の学年ごとの欠席率を評価した。また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；弓倉整（日本学校保健会）］

(3) 有志医師によるインフルエンザデータベースのアセスメント活用の検討

2000 年から継続して運用されている ML インフルエンザ前線情報 DB の活用を行っている。インフルエンザや RS ウイルス感染症などのウイルス性呼吸器感染症の重層的なサーベイランスの一環として、その情報を動向把握のアセスメントに利用し、DB 管理者とサーベイランスシステムという観点からも意見交換を行ってきた。

［高橋琢理、大竹由里子、新井伸一、小林裕介、駒瀬勝啓、高原理、新橋玲子、藤田修、大谷可菜子、神垣太郎、鈴木基；砂川富正（実地疫学研究センター）、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) 新型コロナウイルス感染症サーベイランスに関する評価に係る研究

新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム（HER-SYS）によるサーベイランスが実施されていたが、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った。また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」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検討を行った。
［閻芳域、大谷可菜子、滝沢木綿、木村哲也、神垣太郎、鈴木基］

(2) 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た。
［新橋玲子、木下諒、Pieter de Boer、笠松亜由、高橋理恵子］

(3) 海外における急性呼吸器感染症サーベイランス情報還元に関する情報収集と検討

令和6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」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含むインフルエンザ、COVID-19、RSウイルスの情報還元手法について提案することを目的とした検討を行った。
［小林祐介、高橋琢理、鈴木基、神垣太郎、有馬雄三（客員協力員）］

(4) 急性呼吸器感染症サーベイランス開始に向けた準備

令和6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」の一環として、令和7年度から開始される急性呼吸器感染症サーベイランスの情報還元方法を具体的に検討し、手段としての急性呼吸器感染症週報の決定とその詳細な内容について検討を行った。
［閻芳域、滝沢木綿、木村哲也、大谷可菜子、角和珠妃、梶原俊毅、小林裕介、新橋玲子、高橋琢理、高原理、鈴木基、神垣太郎］

(5) RSウイルス感染症サーベイランスの実装に向けた研究

令和6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」の一環として、急性呼吸器感染症サーベイランスの主要な標的感染症であるRSウイルス感染症のモニタリング実装をどのようにするのかを検討する目的で、欧米のRSウイルス感染症サーベイランスの運用状況、RSウイルス感染症サーベイランスを用いた研究の文献調査、および特に疾病負荷を現行のサーベイランスで評価する際の課題や人口構造の変化が与える影響などを分析した。
［神垣太郎、滝沢木綿、木村哲也、角和珠妃、大谷可菜子］

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. 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整備に向けた研究」（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超過及び過少死亡数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、神垣太郎、鈴木基；野村周平（慶応義塾大学）、橋爪真弘（東京大学大学院）］

(2) 新型コロナウイルス感染症パンデミック時におけるアドバイザリーボード参加者の情報アクセスに関する研究

COVID-19 パンデミック時に厚生労働省の技術的助言を行うために設置されたアドバイザリーボードメンバー等が、実際にどのような COVID-19 に関する情報にアクセスできていたのか、後方視的にどのような改善点が考えられるのかを半構造化質問紙を用いたインタビューによって情報収集し、質的に解析を行った。

［大谷可菜子、閤芳域、滝沢木綿、北村則子、角和珠妃、木村哲也、神垣太郎、鈴木基］

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、軽度にわけて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、2024 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：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）、7 月号：レジオネラ症 、8 月号：デング熱・デング出血熱、9 月号：麻疹、10 月号：HIV/AIDS、11 月号：インフルエンザ、12 月号：サポウイルス、2025 年 1 月号：魚介類を介する寄生虫症、2 月号：カルバペネム耐性腸内細菌目（CRE）感染症、3 月号：結核である。

［松永理恵子、高原理、徳永真里子、吉川昌江、高橋琢理、駒瀬勝啓、新橋玲子、小林祐介、新井伸一、梅下伸介、鈴木基、神垣太郎、大谷可菜子、滝沢木綿、木村哲也、閤芳域、笠松亜由；森嘉生、大槻紀之、梁明秀（ウイルス第三部）； 伊豫田淳、泉谷秀昌、常彬、池辺忠義、中山周一、大濱侑季、明田幸宏（細菌第一部）；前川順子、佐伯歩、明田幸宏（細菌第一部）、泉山信司（寄生動物部）；林昌宏、海老原秀喜（ウイルス第一部）；菊地正 、松岡佐織（エイズ研究センター）；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 ）；岡智一郎、五十川正紀（ウイルス第二部）；下川周子、久枝一（寄生動物部）；松井真理、鈴木里和、菅井基行（薬剤耐性研究センター）；阿戸学（感染制御部）（特集記事執筆担当者）；見理剛（細菌第二部）；葛西真治（昆虫医科学部）；前田健（獣医科学部）；鈴木忠樹（感染病理部）；藤本嗣人、宮﨑義継（真菌部/ハンセン病研究センター）；高橋宜聖（治療薬・ワクチン開発研究センター）；砂川富正（実地疫学研究センター）；鈴木亮介（ウイルス第二部）；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（感染症危機管理研究センター）；松岡隆介（国際協力室）；野田博之（研究企画調整センター）；俣野哲朗（副所長）；脇田隆字（所長）；大塚和子、時岡史明、亀谷航平、海老塚 亜友美、飯塚渉、吉原尚喜、遠山七彩、駒井清匡、佐野圭吾、野田博之（厚生労働省）（特集記事執筆者、IASR 委員、IASR 事務局）］

［小川基彦、福士秀悦（ウイルス第一部 ）； 有田峰太郎（ウイルス第二部 ）；八木田健司（寄生動物部 ）；島田智恵、土橋酉紀（実地疫学研究センター）；花岡希（危機管理研究センター）；松山州徳（インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター ）；堀場千尋（病原体ゲノム解析研究センター）；荒川英二、山本章治、李謙一（細菌第一部 ）；妹尾充敏、大塚菜緒（細菌第二部）（所外からの寄稿について協力いただいた専門部）］

(3) 性感染症に関する疫学研究

令和 6 年度厚生労働科学研究費補助金「梅毒をはじめとする性感染症に関する実態把握および対策の研究」（研究代表者：三鴨廣繁）の一環として、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の症例対照研究、および先天梅毒サーベイランス評価、梅毒の動向評価を実施した。

［高橋琢理、笠松亜由、鈴木基；永田瑞絵（FETP）、山岸拓也、砂川富正（実地疫学研究センター）；有馬雄三（客員研究員）］

(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 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を具体的に活用し、発生動向調査における腸管出血性大腸菌感染症の監視を行った。

［高橋琢理、高原理；砂川富正（実地疫学研究センター）；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 6 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、新井智、森野紗衣子、北本理恵；宇野智行、後藤滉平、永田瑞絵 、大野智裕、酒井 香穂、青木 美樹、池上千晶、島田智恵、砂川富正（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、（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。

［高橋琢理］

(7) 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、塘由惟、エット・ソピアレン］

(8) 感染症数理モデルを活用した研究基盤の整備

数理モデルを用いた感染症疫学研究を推進し、研究基盤の整備を進めた。所内外に向けた講習等の教育活動を通じて人材育成を行うとともに、感染症自然史や感染動態の解析、流行対策の評価・検討等に取り組み、ワクチン予防可能疾患に関する免疫・予防接種の知見を集約した。これらを踏まえ、数理モデルによる評価に資する整理を提示し、今後の課題及び検討の方向性を取りまとめた。

［木下諒、物井綾香、安齋麻美、鈴木基］

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、解釈の注意等を追記した。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、高橋琢理、神垣太郎、鈴木基；大野智裕、北岡政美、広瀬卓哉、中満智史、地主勝、小川順子、宇野智行、佐々木優、村井達哉、清水恭子、青木美樹、福住宗久、砂川富正（実地疫学研究センター）］

(2) 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；松井祐亮、加納和彦、土橋酉紀、砂川富正（実地疫学研究センター）；尾又一実（国立国際医療研究センター）；頼藤貴志（岡山大学）；白阪琢磨（大阪医療センター）；渡邉大（大阪医療センター）；健山正男（琉球大学）］

(3) 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や検査の精度に関する研究を行っている。

［宮原麗子；Chris Smith（長崎大学）］

(4) 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」にJICA 短期専門家として参加し、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向けた活動を行っている。また、宿主遺伝子が結核治療予後や感染伝播に及ぼす影響 を明らかにするため、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を開始した。

［宮原麗子、笠松亜由；他所外研究者］

(5) 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 等で集計されたデータを用いて、年齢・性別、重症・死亡例、外国籍症例、職業等の疫学情報、地理情報、健康観察記録等、感染者情報の詳細な解析を行っている。

［大谷可菜子、閻芳域、滝沢木綿、木村哲也、神垣太郎、鈴木基］

(6) 新型コロナウイルス感染症の後遺症（Long COVID）に関するシステマティックレビュー

聖路加国際大学や国立国際医療研究センターの研究者との共同研究で、新型コロナウイルス感染症の後遺症に関する文献のレビューを行った。

［Md Obaidur Rahman、星野晴、笠松亜由、宮原麗子、神垣太郎; 春山 怜, Moe Moe Thandar（国立国際医療研究センター）；大野智裕（FETP）；宮﨑かや（呼吸器系ウイルス研究部）；稲岡希実子、Pan Pan Ma（国際医療福祉大学）；Shuxian Liu, 大田えりか（聖路加国際大学）; Windy Wariki, Md Rafiqul Islam（海外協力者）］

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 6 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「ライフコース予防接種時代のワクチンの有効性と安全性評価に関する研究」（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、小林祐介、高橋琢理、鈴木基；島田智恵、砂川富正（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 5（2023）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、柴村美帆、北村則子、髙松優光、高橋琢理、鈴木基；FETP 一同、島田智恵、砂川富正（実地疫学研究センター）］

（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、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）；有馬雄三（客員研究員）；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：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。成果を含め、発生頻度に関する情報は SSPE 診療ガイドライン 2026 の一節として暫定版がまとめられ、意見公募が行われた。

［高橋琢理、小林祐介、駒瀬勝啓；砂川富正（実地疫学研究センター）］

（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 6 年度日本医療研究開発機構 ライフコース予防接種時代のワクチンの有効性と安全性評価に関する研究」（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、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、柴村美帆、北村則子、 髙松優光、新井智、菊池風花、田中佳織、林愛、鈴木基；加納和彦、砂川富正（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、検討を行い、結果は日本小児科学会雑誌へ報告した。

［奥山舞、柴村美帆、田中佳織、高梨さやか、森野紗衣子、鈴木基; 森嘉生（ウイルス第三部）；神谷元（三重大学）］

（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・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究」（研究代表者：福島若葉）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。

［笠松亜由、柴村美帆、田中佳織；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）；神谷元（三重大学）］

(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、有効性・安全性の解析方法の検討を進めている。

［高梨さやか、奥山舞、山本倫久、柴村美帆、森野紗衣子、北村則子、米岡大輔、神垣太郎、笠松亜由、鈴木基；八幡裕一郎（応用疫学研究センター）］

(10) 妊婦に対する RS ウイルスワクチン（母子免疫）の接種意向調査

「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 6 年度は、新たに薬事承認された RS ウイルスワクチン（母子免疫）に対する妊婦の接種意向調査を妊婦 400 名に対して実施し、接種希望者の割合やその理由について実態を明らかにした。

［奥山舞、北村則子、柴村美帆、森野紗衣子、高梨さやか、鈴木基］

(11) 学校等における児の予防接種歴情報の確認支援機能の開発と検証

令和 6 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「ライフコース予防接種時代のワクチンの有効性と安全性評価に関する研究」（研究代表者：鈴木基、研究分担者：森野紗衣子）の一環として、学校等において児童等の予防接種歴情報の調査・確認に関する実際について、調査および支援ツールの作成に着手した。学校等において感染対策の一環として、予防接種歴の確認が求められているが予防接種にまつわる状況が近年大きく変遷してきている。保育所・幼稚園・学校等の現場の担当職員の方々へ予防接種歴確認の実施状況と活用方法、負担要素の実際や意識、それらに関連して望まれる情報、支援についてアンケート調査を実施した。また、予防接種歴確認の支援、情報提供を目的として、年度及び学年等の指定によって世代ごとに異なる接種制度背景および接種可能なワクチンを検索可能な資材作成を開始した。

［森野紗衣子、北本理恵、鈴木基］

2. ワクチンの副反応とリスク管理

(1) 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 6 年度日本医療研究開発機構「ライフコース予防接種時代のワクチンの有効性と安全性評価に関する研究」（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）］

(2) 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検討（予防接種後副反応事業）

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、PMDA 及び厚労省とともに集計、解析方法の検討を実施し、審議会での議論に用いる資料の作成を実施している。また、独自の集計・分析も実施し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。

［奥山舞、山本倫久、田中佳織、吉田敏恵、新井智、高梨さやか、森野紗衣子、鈴木基；落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、石井孝司（品質管理センター）］

(3) ロタウイルスワクチンと腸重積症に関する研究

令和 6 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 6 年度は 2024 年 3 月まで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、鈴木基；八幡裕一郎、砂川富正（実地疫学研究センター）；神谷元（三重大学）］

（4） 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、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、奥山舞、柴村美帆、北村則子、髙松優光、菊池風花、新井智、林愛、鈴木基；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）；五十嵐中（横浜市立大学）；池田俊也（国際医療福祉大学）］

（5） 予防接種後副反応疑い報告の利活用の検討

令和 6 年度厚生労働行政推進調査事業 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「ワクチンの有効性と安全性を評価する体制の構築に関する実証的研究」（研究代表者：鈴木基、研究分担者：森野紗衣子）の分担研究として、予防接種後副反応疑い報告の経時的な評価を行うことを目的として、これまでに副反応検討部会において公表された過去 11 年分の報告のワクチン別ラインリストを作成するとともに、公表値から各ワクチン接種後の報告頻度の推移を検討した。

［森野紗衣子、田中佳織、奥山舞、山本倫久、高梨さやか、鈴木基；落合雅樹（品質保証・管理部）、神谷元（三重大学）］

3. 新型コロナワクチンに関する研究

（1） 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。

［森野紗衣子、高梨さやか、新井智、奥山舞、柴村美帆、田中佳織、吉田敏恵、北本理恵］

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、可能な限り配列の決定を進めた。

［新井智、菊池風花、山田華蓮、林愛、鈴木基；前田健（獣医科学部）；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 6 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. 日本ワクチン学会

・Vaccine 誌編集委員として活動を行った。

［森野紗衣子］

2. 日本小児科学会

・令和 6 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。

［森野紗衣子］

・英文誌編集委員会委員として活動した。

［高梨さやか］

3. 日本小児感染症学会

・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、奥山舞］
・感染症情報委員会委員として、学会会員のメーリングリストを用いて、感染症情報の発信を行なった。
［森野紗衣子］
・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。
［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］

4. 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］

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、藤田修、篠崎夏歩、小林祐介、駒瀬勝啓、新橋玲子、角和珠妃、中里篤、大竹由里子、新井伸一、高原理、森野紗衣子、宮間浩史、吉川昌江、高橋真里子、鈴木基、神垣太郎；FETP 一同、八幡裕一郎、土橋酉紀、島田智恵、砂川富正（実地疫学研究センター）］

2. 感染症週報・月報・年報の作成・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。

「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。
［高橋琢理、駒瀬勝啓、小林祐介、新橋玲子、藤田修、 篠崎夏歩、角和珠妃 、笠松亜由、大竹由里子、新井伸一、高原理、吉川昌江、徳永真里子、中里篤、鈴木基、神垣太郎；FETP 一同、島田智恵、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月報の作成・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月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。

同月報を作成するにあたり、感染症発生動向調査 のデータを基にした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、闇芳域、大谷可菜子、高橋琢理、小林祐介、新橋玲子、高原理、神垣太郎、鈴木基］

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。2024 年 4 月～2025 年 3 月に登録された報告票は、以下の通りである(2025 年 9 月 25 日時点)。

・病原体個票(ウイルス 193,031 件、細菌 6,346 件、リケッチア・クラミジア 404 件、原虫・寄生虫 8 件)
・集団発生病原体票:458 件
・ヒト以外からの病原体検出票:83 件
・地方衛生研究所・保健所からの病原菌検出状況報告:242 件
・医療機関からの病原菌検出状況報告:359 件

［高原理、新橋玲子、吉川昌江］

(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:2024/25 シーズン
https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/graphdata/010/index.html
・サポウイルス等検出報告数 2023/24 シーズン
https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/graphdata/040/index.html
・麻疹ウイルス分離検出状況
https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/graphdata/070/index.html
・アデノウイルス分離検出状況
https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/graph/iasrgv-adeno/index.html
・夏の疾患(ヘルパンギーナ/手足口病他)
https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/data/080/index.html

［徳永真里子、駒瀬勝啓、高原理、吉川昌江］

(3) ARI 病原体サーベイランス開始に向けた準備・運用

ARI 病原体サーベイランスにおける地方衛生研究所で実施された検査結果を NESID システムに入力する体制を新たに構築した。また、入力作業の円滑な運用を支援するため、NESID システムへの入力マニュアルを作成し、関係機関・担当者に共有した。

［新橋玲子、高原理、吉川昌江、高橋琢理、神垣太郎］

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、鈴木基、神垣太郎］

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://id-info.jihs.go.jp/diseases/a/influenza/020/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。2024/25 シーズンは年末年始に患者報告数・入院患者数ともにピークを迎えた。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、大竹由里子、新井伸一、中里篤、宮間浩史、鈴木基、神垣太郎;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しんおよび風しんの報告をもとに、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、小林祐介、新橋玲子、藤田修、篠崎夏歩、角和珠妃、大竹由里子、吉川昌江、新井伸一、高原理、大谷可菜子、閻芳域、滝沢木綿、木村哲也、梶原俊毅、鈴木基、神垣太郎;FETP 一同、福住宗久、山岸拓也、八幡裕一郎、土橋酉紀、島田智恵、砂川富正（実地疫学研究センター）］

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（2024 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（2024 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、柴村美帆、北村則子、髙松優光、菊池風花、林愛、北上悦子、田中佳織;加納和彦（実地疫学研究センター）］

10.　緊急時対応センター（EOC）に関わる業務

令和 6 年に EOC がアクティベートされた事例はなかったが、エムポックス、エコーウイルス 11、カンジダ・アウリウスなど EOC のスキームを使った情報共有がなされており、必要に応じて感染症発生動向調査の精査を行い、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。
［神垣太郎、高橋琢理、木村哲也、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。
［高橋琢理、新橋玲子、小林祐介、吉川昌江、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］

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。
［高橋琢理、新橋玲子、高原理、徳永真里子、吉川昌江、神垣太郎、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。
［林愛、菊池風花、山田華蓮、新井智、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、神垣太郎、鈴木基；砂川富正（実地疫学研究センター）］

(2) インターネット等による病原体情報の提供

ア. 国立感染症研究所ホームページのリニューアルに伴う「病原体検出情報」ホームページの移行とリニューアルを随時行った。

イ. 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、松永理恵子、新井伸一、吉川昌江、小林祐介、新橋玲子、神垣太郎、鈴木基］

2. IASR 月報の編集

IASR 月報 12 号を編集・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、松永理恵子、吉川昌江、篠崎夏歩、小林祐介、駒瀬勝啓、新橋玲子、徳永真里子、高橋琢理、鈴木基、神垣太郎；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）；有馬雄三（客員研究員）］

3. 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、エンテロウイルス感染症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://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idwr/article/syphilis/030/index.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://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idwr/article/pertussis/020/index.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://id-info.jihs.go.jp/niid/ja/rs-virus-m/rs-virus-idwrs/11487-rsv-20220916.html

・病原微生物検出情報システムに登録されたエンテロウイルス属及びエコーウイルス 11 の記述疫学、2018－2024 年（2024 年 11 月 28 日現在）
https://id-info.jihs.go.jp/diseases/a/entero/010/index.html
［笠松亜由、髙橋琢理、小林祐介、新橋玲子、駒瀬勝啓、高原理、新井伸一、徳永真里子、南須原亮、鈴木基、神垣太郎；折目郁乃、大野智裕、北岡政美、広瀬卓哉、中満智史、地主勝、小川順子、宇野智行、佐々木優、村井達哉、清水恭子、青木美樹、村井晋平、椎木 創一（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）、有田峰太郎、五十川正紀（ウイルス第二部）］

4.　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、大竹由里子、新井伸一、新井智、鈴木基］

5.　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、北本理恵、髙橋琢理、高梨さやか］

6.　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 5 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、髙橋琢理、鈴木基；菊地正、松岡佐織、山本浩之、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、鈴木基］

2.　感染症流行予測調査結果の発信

令和 6（2024）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 2024 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 2024 年 7 月から 2024 年 10 月まで計 11 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、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 年度版を作成した。
［林愛、菊池風花、山田華蓮、新井智、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 4 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、山田華蓮、新井智、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、山田華蓮、新井智、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 6（2024）年度の受け入れ血清は 4,967 検体であった。
［三浦藍実、山田華蓮、林愛、菊池風花、新井智、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、鈴木基］

3. 事務局業務

令和6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、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。
［新井智、森野紗衣子、高梨さやか、奥山舞、山本倫久、田中佳織、吉田敏恵］

国際協力関係業務

1. JICA 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」

2024年5月7日～21日に短期専門家（指導科目：疫学データ分析）として派遣され、疫学サーベイランス局および州レベルの専門家の疫学データ分析能力を強化するための研修を実施した。
［大谷可菜子］

2024年9月14日～28日に、令和7年にコンゴ民主共和国で開始予定のJICA事業「感染症疫学サーベイランスシステム強化プロジェクト フェーズ 2」の詳細計画策定調査にJICA調査団 技術参与として参加し、現地調査と実施機関との協議を行い、成果と事業の方向性について関連機関との合意形成を行った。
［宮原麗子］

2. 新興・再興感染症研究基盤創生事業の感染症研究国際展開戦略プログラム（J-GRID）

2024年2月2日、J-GRIDに関するAMED研究「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」の一環としてタイ・バンコクのラマティボディ病院およびタイ・日本感染症共同研究センター（RCC-ERI）を訪問し、院内ラボサーベイランスやAMR対策、ナショナルサーベイランスシステムの現状について意見交換を行った。さらに、RCC-ERIにおいて下痢症や蚊媒介感染症のアウトブレイク対応、R506報告システムやイベントベースサーベイランスの運用について情報共有し、今後の国際共同研究・感染症対応に向けた協力の可能性を確認した。2024年2月4日～5日にはインドのコルカタにある岡山大学インド感染症共同研究センターを訪問し、同センターが取り組む下痢症に関する研究課題、National Institute of Cholera and Enteric Diseases (NICED)との共同研究実施体制などに関する意見交換を行うとともに、今後の協力関係構築の可能性を確認した。
［宮原麗子、笠松亜由、閻芳域；内木場紗奈、齋藤智也（感染症危機管理研究センター）；明田幸宏（細菌第一部）］

2025年3月10日から長崎大学のケニア拠点、ケニアッタ国立病院、ケニア中央医学研究所（KEMRI）、JICAケニア事務所を訪問し、国際共同研究や感染症対策の連携について意見交換を行った。
［宮原麗子；関なおみ、内木場紗奈（感染症危機管理研究センター）；和田耕司、石金正裕、大塚美耶子（国立国際医療研究センター）］

3. ザンビア地理情報解析ワークショップ

2024年11月13日～14日の2日間、ザンビア共和国の首都ルサカにおいてザンビア国立公衆衛生研究所（ZNPHI）と共に、国及び州レベルの公衆衛生担当官を対象としたワークショップを開催した。アウトブレイク時のデータ収集、地理情報システム（GIS）の基礎知識、Rを用いたGIS解析について講義と演習を行い、2名の外部講師による講義も行った。
［閻芳域、大谷可菜子、神垣太郎；土橋酉紀、門脇知花（実地疫学研究センター）］

4. オーストラリア CDC サーベイランスグループとの連携

2024年10月3日～4日の2日間、オーストラリア首都キャンベラに所在するAustralian CDC Viral Respiratory Diseases Epidemiology and Surveillance Section

を訪問し、呼吸器感染症サーベイランスに関する意見交換を行った。急性呼吸器感染症（ARI）サーベイランス、定点サーベイランスの現状、パンデミック時の対応、今後の備え等について、双方の経験や課題を共有し、将来的な協力の可能性について議論した。

［閻芳域、神垣太郎］

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。

[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、鈴木基]

2. 予防接種従事者研修

公益財団法人予防接種リサーチセンターが主催する予防接種従事者研修会の講師として、予防接種で予防可能疾患に関する国内疫学情報について、研修用資料を作成し、全国で研修会講師を務めた。

[森野紗衣子、高梨さやか、奥山舞、柴村美帆、新井智、菊池風花、林愛;砂川富正、島田智恵、塚田敬子、門脇知花(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。

[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、鈴木基;FETP 一同、砂川富正(実地疫学研究センター)]

(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、集団発生対応について講義を行った。

[高橋琢理、小林祐介]

(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、IHEAT 研修、危機管理研修等)。

[高橋琢理小林祐介、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)　感染症統計数学サマーセミナー

所内及び所外を対象に 8 月 23 日に「Susceptible-Infected-Recovered（SIR）モデルと集団異質性の考慮」、「大規模流行の数理」、「回帰モデルに含める変数の選択」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 70 名以上が参加した。

［米岡大輔、木下諒、塘由惟］

(6)　感染症サーベイランスオフィサーキックオフミーティング

2025 年度から開始予定の感染症サーベイランスオフィサープログラムの開始に向けて、自治体の職員で感染症サーベイランスを担当している、あるいは感染症サーベイランス業務に興味がある方を対象とした講義を行った。

［神垣太郎、高橋琢理、安齋麻美、稲葉秀子、鈴木基；塚田敬子、砂川富正（実地疫学研究センター）；鈴木里和（薬剤耐性研究センター）；斉藤智也（危機管理研究センター）；谷口清洲（国立三重病院）；鈴木陽（宮城県塩釜保健所）；本多麻夫（埼玉県衛生研究所）］

(7)　厚生労働省委託事業感染症危機管理リーダーシップ研修

自治体職員を対象とした感染症危機管理リーダーシップ研修で、感染症サーベイランスについての講義を行った。

［大谷可菜子、神垣太郎］

(8)　JICA「ブラジル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」

本邦研修において、日本のサーベイランス体制、特にインフルエンザと COVID-19 について講義を行った。

［新橋玲子、大谷可菜子、神垣太郎］

(9)　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。

［高橋琢理］

(10)　JICA「フィリピン国感染症検査ネットワーク強化プロジェクト」

本邦研修において、日本のサーベイランス体制や国内の感染症対策、疫学解析について講義を行った。

［鈴木基、神垣太郎、宮原麗子］

(11)　看護研修学校での講義

感染管理認定看護師を対象に、感染症サーベイランス（感染症発生動向調査事業、厚生労働省院内感染対策サーベイランス）に関する講義を実施した。

［新橋玲子；矢原耕史（AMR センター）］

(12)　九州支部地域保健総合推進事業地域レファレンスセンター会議

九州・沖縄の地方衛生研究所職員を対象に、ARI サーベイランスに関する講演を行った。

［新橋玲子］

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。

［新井智、森野紗衣子、田中佳織、奥山舞、山本倫久、高梨さやか、吉田敏恵、鈴木基；落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、石井孝司（品質管理センター）］

その他

I.　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

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。

［新井智、森野紗衣子、高橋琢理、笠松亜由、新橋玲子、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、砂川富正（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。

［高橋琢理、小林祐介、笠松亜由、新橋玲子、宮間浩史、鈴木基；山岸拓也、砂川富正、島田智恵（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

- 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会委員
  ［鈴木基］
- 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会委員
  ［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ワクチン評価に関する小委員会委員
  ［鈴木基、森野紗衣子］
- 厚生科学審議会感染症部会匿名感染症関連情報の第三者提供に関する小委員会委員
  ［鈴木基］
- 厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザ対策に関する小委員会公衆衛生対策作業班班員
  ［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］
- 麻しん風しん排除認定委員会 構成員
  ［高梨さやか］
- 麻しん風しん排除認定委員会 オブザーバー
  ［鈴木基］
- 東京都感染症予防検討委員会　委員
  ［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
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
有馬雄三	客員研究員	第四室
大塚美耶子	協力研究員	第四室
三輪晴奈	協力研究員	第八室
柴村美帆	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
岩波翔也	協力研究員	第十二室
三浦郁修	協力研究員	第十二室
遠藤彰	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) GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators, including Rahman MO. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Neurol. 2024;23(4):344-381.

2) Isa K, Suzuki T, Nomura S, Miyoshi T, Fujita K, Kubo T, Yoneoka D, Mizuno A. Demographic Determinants Influencing the Adoption of Genetic Testing for Cardiovascular Diseases in Japan - Insights From a Large-Scale Online Survey. Circ Rep. 2024;6(5):178-182.

3) Streefkerk N, Teepen JC, Feijen EAM, Jóźwiak K, van der Pal HJH, Ronckers CM, De Vries ACH, Van der Heiden-van Der Loo M, Hollema N, van den Berg M, Loonen J, Grootenhuis MA, Bresters D, Versluys AB, van Dulmen-den Broeder E, van den Heuvel-Eibrink MM, van Leeuwen FE, Neggers SJCMM, Van Santen HM, Hawkins M, Hauptmann M, Yoneoka D, Korevaar JC, Tissing WJE, Kremer LCM; DCCSS LATER Study Group. The cumulative burden of self-reported, clinically relevant outcomes in long-term childhood cancer survivors and implications for survivorship care: A DCCSS LATER study. Cancer. 2024;130(8):1349-1358.

4) GBD 2021 Risk Factors Collaborators, including Rahman MO. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2024;403(10440):2162-2203.

5) Nomura S, Eguchi A, Maruyama-Sakurai K, Higashino R, Yoneoka D, Kawashima T, Tanoue Y, Kawamura Y, Kumar RS, Fujita T, Miyata H. Characterizing Healthy Dietary Practices in Japan: Insights from a 2024 Nationwide Survey and Cluster Analysis. Nutrients. 2024;16(10):1412.

6) Kinoshita R, Miyamoto S, Sakuraba S, Sugihara J, Suzuki M, Suzuki T, Yoneoka D. Infection- and Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Seroprevalence, Japan, 2023. Emerg Infect Dis. 2024;30(6):1267-1270.

7) Tamura K, Shimbashi R, Kasamatsu A, Chang B, Gotoh K, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Nakamatsu M, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Arakawa Y, Kinjo Y, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IPD Study Group. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. Int J Infect Dis. 2024;143:107024.

8) Urashima M, Kasamatsu A, Tachimoto H. Low serum adrenic acid levels in infants and subsequent food-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Glob. 2024;12;3(3):100291.

9) Ide N, Tabata K, Tokuma N, Murano Y, Yoneoka D, Nakazawa T, Shoji H. Clinical Features of RS Virus Infection before, during, and after COVID-19 Pandemic. Children. 2024;11(8):922.

10) Yan F, Arafa A, Eshak ES, Shirai K, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group. Daytime napping and the risk of gastric cancer: the JACC Study. Cancer Causes Control. 2024;35(7):1011-1016.

11) Mizuno A, Yoneoka D, Kishi T, Kusunose K, Matsumoto C, Sahashi Y, Ishida M, Sanada S, Fukuda M, Sugimoto T, Hirano M, Sata M, Anzai T, Node K. From Optional to Default - Enhancing Article Viewership Through X (Formerly Twitter) Posting. Circ Rep. 2024;6(9):389-394.

12) Sunagawa T, Kobayashi Y, Takashima Y, Kamiya H, Shimada T, Nakashima K, Arai S, Taniguchi K, Tanaka-Taya K, Okabe N. Using Regular High-Quality Serosurveys to Identify and Close National Immunity Gaps-Measles and Rubella Elimination in Japan. Vaccines. 2024;12(8):939.

13) Kasamatsu A, Ukai T, Tabuchi T. Political Party Affiliation and COVID-19 Vaccination Status in Japan, 2022. Cureus. 2024;16(8):e66035.

14) Kikuchi F, Hayashi A, Yamada K, Matsui Y, Shimbashi R, Noguchi Y, Tachibana K, Mizutani T, Tokaji A, Yoshikawa A, Ihara M, Oishi K, Kamiya H, Arai S, Suzuki M. The Role of Wild Boar as Host of Japanese Encephalitis Virus in the Absence of Domestic Pigs. Viruses. 2024;16(8):1273.

15) Okuno H, Satoh H, Arai S, Suzuki M, Kikkawa T. Gender differences in responses to an altruistic message regarding rubella vaccination. Front Public Health. 2024;12:1353091.

16) Okazaki M, Suzuki T, Mizuno A, Ikegame T, Ito N, Onoda M, Miyawaki I, Moriyama Y, Yabuki T, Yamada S, Yoneoka D, Iwasawa Y, Tagami K, Yoshikawa K. Propelling Nurse-

Led Structured Intervention to Enhance Self-Care among Patients with Chronic Heart Failure (PROACT-HF): A Cluster Randomized Controlled Trial Study Protocol. J Pers Med. 2024;14(8):832.

17) 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 Syst Rev. 2024;8(8):CD014852.

18) Sasayama K, Nishimura E, Yamaji N, Ota E, Tachimori H, Igarashi A, Arata N, Yoneoka D, Saito E. Current Use and Discrepancies in the Adoption of Health-Related Internet of Things and Apps Among Working Women in Japan: Large-Scale, Internet-Based, Cross-Sectional Survey. JMIR Public Health Surveill. 2024;10:e51537.

19) Suzuki T, Asano T, Yoneoka D, Ono M, Miyata K, Kanie T, Takaoka Y, Saito A, Nishihata Y, Kijima Y, Mizuno A, Investigators JP. Impact of off-hours admissions in STEMI-related cardiogenic shock managed with microaxial flow pump - insights from J-PVAD. EuroIntervention. 2024;20(16):987-995.

20) Suzuki T, Mizuno A, Yoneoka D, Nakashima T, Matoba T, Node K, Yonemoto N, Tahara Y, Kobayashi Y, Ikeda T. Left-digit bias in out-hospital cardiac arrest: The JCS-ReSS study. PLoS One. 2024;19(8):e0305577.

21) Tomo Y, Nakaki R. Transfer Elastic Net for Developing Epigenetic Clocks for the Japanese Population. Mathematics. 2024; 12(17):2716.

22) Endo T, Takahata M, Koike Y, Fujita R, Yoneoka D, Kanayama M, Kadoya K, Hasegawa T, Terkawi MA, Yamada K, Sudo H, Ebata T, Ishii M, Iwasaki N. Ossification of the posterior longitudinal ligament is linked to heterotopic ossification of the ankle/foot tendons. J Bone Miner Metab. 2024;42(5):538-550.

23) Kitamura T, Tabata K, Murano Y, Yoneoka D, Nakazawa T, Sakamaki K, Shoji H. Short-term outcomes in early term infants (born at 37 or 38 weeks): a retrospective investigation. Front Pediatr. 2024;12:1430364.

24) Miyamoto K, Ohmoto A, Yoneoka D, Rahman MO, Ota E. First-line therapy for high-risk people with chronic lymphocytic leukemia: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2024;10(10):CD015169.

25) Tanoue Y, Rauniyar SK, Uchibori M, Ghaznavi C, Tomoi H, Ueta M, Prommas P, Cao A, Yoneoka D, Kawashima T, Eguchi A, Nomura S. Analysis of factors associated with public attitudes towards salt reduction: a multicountry cross-sectional survey. BMJ Open. 2024;14(10):e086467.

26) Yoneoka D, Eguchi A, Nomura S, Kawashima T, Tanoue Y, Hashizume M, Suzuki M. Indirect and direct effects of nighttime light on COVID-19 mortality using satellite image mapping approach. Sci Rep. 2024;14(1):25063.

27) Rashid MM, Siddiqi MNA, Al-Amin M, Rahman MM, Roy TK, Rahman M, Islam MJ, Rahman MO. Exploring determinants of early marriage among women in Bangladesh: A multilevel analysis. PLoS One. 2024;19(10):e0312755.

28) Worakitchanon W, Yanai H, Piboonsiri P, Miyahara R, Nedsuwan S, Imsanguan W, Chaiyasirinroje B, Sawaengdee W, Wattanapokayakit S, Wichukchinda N, Omae Y, Palittapongarnpim P, Tokunaga K, Mahasirimongkol S, Fujimoto A. Cell Host Microbe. 2024;32(11):1972-1987.e6.

29) Sarii RS, Kajihara M, Wei Z, Lokpathirage SMW, Muthusinghe DS, Mori-Kajihara A, Changula K, Qiu Y, Ndebe J, Hang'ombe BM, Kikuchi F, Hayashi A, Suzuki M, Kamiya H, Arai S, Takada A, Yoshimatsu K. Development of a seroepidemiological tool for bat-borne and shrew-borne hantaviruses and its application using samples from Zambia. PLoS Negl Trop Dis. 2024;18(11):e0012669.

30) Mitsushima S, Yahata Y, Tsuchihashi Y, Ikenoue C, Fukusumi M, Otake S, Shimada T, Yamagishi T, Kamiya H, Kobayashi Y, Kurosu H, Okuyama M, Morino S, Shibamura M, Takanashi S, Kamigaki T, Otani K, Nakashita M, Ito H, Miyazaki A, Koshiko M, Harakuni M, Onuma M, Chiba H, Masutani M, Sudani N, Satsuki Y, Takara T, Oka A, Katsuta T, Shimizu N, Saitoh A, Sakamoto T, Suzuki M, Sunagawa T; COVID-19 Fatal Pediatric Cases Database Group. Fatal SARS-CoV-2 Infection among Children, Japan, January-September 2022. Emerg Infect Dis. 2024;30(8):1589-1598.

31) Yoshida LM, Toizumi M, Nguyen HAT, Quilty BJ, Lien LT, Hoang LH, Iwasaki C, Takegata M, Kitamura N, Nation

ML, Hinds J, van Zandvoort K, Ortika BD, Dunne EM, Satzke C, Do HT, Mulholland K, Flasche S, Dang DA. Effect of a Reduced PCV10 Dose Schedule on Pneumococcal Carriage in Vietnam. N Engl J Med. 2024;391(21):1992-2002.

32) Kasamatsu A, Yahata Y, Fukushima W, Sakamoto H, Tanaka K, Takigawa M, Izu K, Nishino Y, Suzuki M, Kamiya H. Estimating influenza vaccine effectiveness among older adults using an integrated administrative database and the implications of potential bias: A population-based cohort study in Japan. Vaccine. 2024;42(26):126488.

33) Ko YK, Kagaya W, Omondi P, Musyoka KB, Okai T, Chan CW, Kongere J, Opiyo V, Oginga J, Mungai S, Kanoi BN, Kanamori M, Yoneoka D; Kenya National Bureau of Statistics (KNBS); Keitany KK, Songok E, Okomo GO, Minakawa N, Gitaka J, Kaneko A. Evaluation of the protective efficacy of OlysetPlus ceiling nets for reduction of malaria incidence in children in Homa Bay County, Kenya: a cluster-randomised controlled study protocol. BMJ Open. 2025;15(1):e087832.

34) Kasamatsu A, Miyahara R, Yoneoka D, Toyo-Oka L, Chiyasirinroje B, Imsanguan W, Suvichapanich S, Yanai H, Wattnapokayakit S, Nedsuwan S, Boonbangyang M, Palittapongarnpim P, Tokunaga K, Mushiroda T, Mahasirimongkol S. One-year mortality of tuberculosis patients on isoniazid-based treatment and its association with rapid acetylator NAT2 genotypes. Int J Infect Dis. 2025;155:107895.

35) Kinoshita R, Miyamoto S, Suzuki T, Suzuki M, Yoneoka D. Interpreting the Influence of Using Blood Donor Residual Samples for SARS-CoV-2 Seroprevalence Studies in Japan: Cross-Sectional Survey Study. JMIR Public Health Surveill. 2025;11:e60467.

36) GBD 2021 Upper Respiratory Infections Otitis Media Collaborators, including Rahman MO. Global, regional, and national burden of upper respiratory infections and otitis media, 1990-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Infect Dis. 2025;25(1):36-51.

37) Otsuka M, Kasamatsu A, Arima Y, Takahashi T, Arashiro T, Komase K, Shimbashi R, Tsuchihashi Y, Kobayashi Y, Takahara O, Kanou K, Suzuki M. Respiratory syncytial virus infection notification trends and interpretation of the reported case data, 2018-2021, Japan. Jpn J Infect Dis. 2025;78(1):51-54.

38) Tobías A, Querol X, Roqué M, Suu Lwin K, Yuan L, Ith S, et al. Short-term exposure to desert dust and sandstorms and all-cause and cause-specific mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. Environ Int. 2025;196:109277.

39) Arima Y, Takahashi T, Kasamatsu A, Arashiro T, Kobayashi Y, Otsuka M, Takahara O, Shimbashi R, Komase K, Kamigaki T, Suzuki M. Sentinel surveillance of COVID-19: the importance of epidemiologic concepts and reasoning. J Epidemiol. 2025;35(2):106-107.

40) Otani K, Kimura R, Nagasawa N, Hayashi Y, Ohmiya S, Watanabe O, Khandaker I, Kimura H, Nishimura H. Phylogenomic Analyses of the Hemagglutinin-Neuraminidase (HN) Gene in Human Parainfluenza Virus Type 4 Isolates in Japan. Microorganisms. 2025; 13(2):384.

41) Nishimori Y, Tanboon J, Oyama M, Motegi H, Tomo Y, Oba M, Yamanaka A, Sugie K, Suzuki S, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I. Anti-mitochondrial M2 antibody-positive myositis may be an independent subtype of autoimmune myositis. J Neurol. 2025;272(3):206.

42) Matsui K, Masuda S, Koizumi Y, Yamanaka M, Izumi Y, Smith C, Miyahara R, Ariyoshi K. Clinical Characteristics and Risk Factors for Severe Japanese Spotted Fever: A Retrospective Multicenter Study in the Nagasaki Prefecture, Western Japan. Jpn J Infect Dis. 2025;78(2):63-70.

2. 和文発表

1) 大谷可菜子, 神垣太郎. 特集:消化管感染症 Up to date 注目されている消化管感染症 細菌性消化管感染症 コレラ. 臨床と微生物. 51 (6) 699-705, 2024.

2) 大谷可菜子, 滝沢木綿, 神垣太郎, 鈴木基. 新型コロナウイルス感染症対応記録(続編)第1章 新型コロナウイルス感染症の特徴 1. 疫学的特徴. 一般財団法人日本公衆衛生協会 令和 6 年度 地域保健総合推進事業. 24-29, 2024.

3) 森野紗衣子, 砂川富正.【成人を対象としたワクチン接種】水痘・帯状疱疹ワクチン. 日本内科学会雑誌.

113(11);2106-2113, 2024.

4) 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, 岡田賢司, 天羽清子, 荒木かほる, 石和田稔彦, 大宜見力, 勝田友博, 越田理恵, 高野智子, 津川毅, 富樫篤生, 西村直子, 野崎昌俊, 菱木はるか, 保科隆之, 細矢光亮, 前田明彦, 水野由美, 宮崎雅仁, 吉川哲史, 和田泰三, 岩田敏, 尾内一信, 是松聖悟, 清水直樹, 森内浩幸, 宮﨑千明, 宮入烈, 森岡一朗, 塚原宏, 齋藤昭彦, 多屋馨子. 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 (1): 92-104, 2024.

5) 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. COVID-19 流行下の第 1 期麻しん風しんワクチン接種率低下に対する原因調査.日本小児科学会雑誌. 128(9);1177-85, 2024.

6) 後藤滉平, 池上千晶, 永田瑞絵, 新橋玲子, 高梨さやか, 島田智恵, 砂川富正. 感染症法に基づく急性脳炎の届出状況（2018 年 1 月～2023 年 9 月）. 臨床とウイルス. 52(5):323-327, 2025.

7) 森野紗衣子. 今、注目すべきVPDsとワクチン接種の現状 麻疹・風疹ワクチン. Pharma Medica. 42(1);66-70, 2025.

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Yan F, Otani K, Takizawa Y, Suzuki M, Kamigaki T. Exploring the Prevalence and Incidence of COVID-19 Among Foreign Residents in Japan using National-Wide Database. OPTIONS for the Control of Influenza XII at the BCEC. Brisbane, Australia. Sep 29-Oct 2, 2024.

2) Kitamura N. Vaccine decision-making in Japan and cost-effectiveness of HPV vaccination. Infectious Disease Modeling Conference. Bangkok, Thailand. Nov 5-7, 2024.

3) Kasamatsu A, Miyahara R, Imsanguan W, Wattanapokayakit S, Chiyasirinroje B, Nedsuwan S, Yanai H, Mahasirimongkol S. The association of NAT2 genetic polymorphisms with tuberculosis treatment outcomes and mortality in persons living with HIV in Thailand. The Union World Conference on Lung Health 2024. Bali, Indonesia. Nov 12-16, 2024.

4) Miyahara R, Sawaengdee W, Chiyasirinroje B, Imsanguan W, Nedsuwan S, Yanai H, Mahasirimongkol S. Identifying key transmission nodes in TB community surveillance through genetic and network analysis The Union World Conference on Lung Health 2024. Bali, Indonesia, Nov 12-16, 2024.

2. 国内学会

1) 伊東花江, 山岸拓也, 笠松亜由, 高橋琢理, 有馬雄三, 三鴨廣繁, 安田満, 荒川創一, 島田智恵, 砂川富正. 感染症発生動向調査における性感染症定点 4 疾患の経年変化把握の妥当性. 第 98 回日本感染症学会学術講演会. 2024 年 6 月 27-29 日. 兵庫.

2) 田村恒介, 常彬, 新橋玲子, 笠松亜由, 後藤憲志, 田邊嘉也, 黒沼幸治, 大島謙吾, 丸山貴也, 仲松正司, 阿部修一, 笠原敬, 西順一郎, 横山彰仁, 金城雄樹, 明田幸宏, 大石和徳. 成人の菌血症を伴う肺炎球菌性肺炎発症におけるインフルエンザの先行感染の役割. 第 98 回日本感染症学会学術講演会. 2024 年 6 月 27-29 日. 兵庫.

3) 閤芳域, 神垣太郎. Medical staff absence due to COVID-19 and disease prevalence status. 第 98 回日本感染症学会学術講演会. 2024 年 6 月 27-29 日. 兵庫.

4) 笠松亜由, 山岸拓也, 高橋琢理, 有馬雄三, 新橋玲子, 小林祐介, 明田幸宏. 感染症発生動向調査における妊娠中の女性における梅毒の届出, 2019～2023 年. 第 73 回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 2024 年 10 月 17-19 日. 東京.

5) 田村恒介, 竹内典子, 常彬, 笠松亜由, 新橋玲子, 石和田稔彦, 明田幸宏, 菅秀, 大石和徳, 小児 IPD サーベイランスグループ, 成人 IPD サーベイランスグループ. 全年齢を通じた侵襲性肺炎球菌感染症の血清型別罹患率およびワクチンカバー率について. 第 28 会日本ワクチン学会. 2024 年 10 月 26-27 日. 愛知.

6) 後藤滉平, 池上千晶, 永田瑞絵, 新橋玲子, 高梨さやか, 島田智恵, 砂川富正. 感染症法に基づく急性脳炎の届出状況（2018 年 1 月～2023 年 9 月）. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 2024 年 10 月 26-27 日. 愛知.

7) 宮原麗子, 笠松亜由, 吉山 崇. 結核高蔓延国における結核の接触者健康診断の実態調査. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 2024 年 10 月 29-31 日. 北海道.

8) 大谷可菜子, 神垣太郎, 鈴木基. 感染症流行時の公衆衛生対応で必要とされる情報とアクセス権に関する調査. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 2024 年 10 月 29-31 日. 北海道.

9) Kinoshita R, Suzuki M. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Japanese Outpatients: A Focus on Young and Elderly Populations, 2024. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 2024 年 10 月 29-31 日. 北海道.
10) 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, 高梨さやか, 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（2020〜2023 年）. 第 56 回日本小児感染症学会. 2024 年 11 月 16-17 日. 長崎.
11) 松原知代, 古市美穂子, 相澤悠太, 荘司貴代, 高梨さやか, 山田全毅. 日本小児感染症学会におけるダイバーシティ推進の現状について. 第 56 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2024 年 11 月 16-17 日. 長崎.
12) 山田華蓮, 菊池風花, Jonathan D, Pablo M, Publio GD, Blas A, Mihail P-C, Danielle L, Jocelyn C, 水谷哲也, 前田健, 鈴木基, Stephen G, Carlos C-B, Joseph C, Richard Y, 新井智. パナマのコウモリから発見されたハンタウイルス. 第 47 回日本分子生物学会年会. 2024 年 11 月 27-29 日. 福岡.
13) 菊池風花, 山田華蓮, 前田健, 林愛, 吉松組子, 水谷哲也, 鈴木基, Yanagihara R, 新井智. 日本のトガリネズミから検出されたハンタウイルスとヘニパウイルス. 第 47 回日本分子生物学会年会. 2024 年 11 月 27-29 日. 福岡.
14) 折目郁乃, 山岸拓也, 笠松亜由, 堀成美, 中下愛実, 高橋琢理, 鈴木基, 島田智恵, 砂川富正. 千葉県内保健所における性感染症感染者の性的接触者への健診勧奨実態調査. 第 37 回日本性感染症学会学術大会. 2024 年 11 月 30 日-12 月 1 日. 沖縄.
15) 伊東花江, 山岸拓也, 笠松亜由, 高橋琢理, 有馬雄三, 鈴木基, 砂川富正. 妊婦の梅毒罹患の背景に関する症例シリーズ報告. 第 37 回日本性感染症学会学術大会. 2024 年 11 月 30 日-12 月 1 日. 沖縄.
16) 笠松亜由, 宮原麗子, 米岡大輔, 豊岡理人, 野内英樹, 徳永勝士, 莖田泰誠. 結核患者における NAT2 迅速型アセチレーターと 1 年死亡率上昇との関連. 第 35 回日本疫学会学術総会. 2025 年 2 月 12-14 日. 高知.
17) 安齋麻美, 木下諒. 過去の流行データを用いた麻疹の基本再生産数の推定. 第 35 回日本疫学会学術総会. 2025 年 2 月 12-14 日. 高知.
18) 北村則子, 塘由惟, 奥山舞, 森野紗衣子, 宮原麗子, 米岡大輔, 高梨さやか, 鈴木基. 小児および若年成人における新型コロナワクチンの有効性. 第 35 回日本疫学会学術総会. 2025 年 2 月 12-14 日. 高知.

１５．エイズ研究センター

センター長　　山本　浩之

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年以上が経過した。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4080万人、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、2024年のHIV感染者数・エイズ患者数をあわせた新規報告数は994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（2024年：332件[33%]）、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の服薬が必要で、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一つの鍵となる。国内のHIV感染症対策としては、上記のグローバルな視点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。

これらに加え、HIV感染症の予防・治癒を含めた根本的な克服を目指すうえで、従前のワクチンと抗HIV薬の二項対置を超えた免疫制御・病態解明が求められる段階に至っている。そのような複雑系生物学としての理解を先導すべく、次世代のHIV制御戦略の基盤知見導出を目指した、HIV-宿主相互作用に関する異分野融合型研究を当センターは開始した。その端緒として、エイズ動物モデルにて長年未解決であった特定ウイルス株の高度中和抗体抵抗性につき、多階層の異分野融合解析による克服機序の解明を与えた。本知見はHIV-宿主相互作用の解明や免疫制御への転化において、ゲームチェンジャーとなりうる成果である。さらに、HIV感染病態と概念的に連関するヒト先天免疫疾患（IEI）群につき共奏解明を国際共同研究として開始し新たなヒトIEIを発見しており、HIV-宿主の複雑系相互作用の理解を推進している。

予防HIVワクチン開発研究では、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を並立した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型ワクチンにつき、国際エイズワクチン推進構想（IAVI）等との国際共同研究の臨床試験第I相にて安全性・免疫原性が確認された。さらに独自の抗原群最適化デザインにより、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を得て、モダリティ換装・改良を伴った進展が期待される。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進め、HIV複製・感染病態の解明、治療標的となる機序・因子の同定を推進し、感染者のHIV治癒に向け、HIV複製制御維持・潜伏機序の解明を目指した研究を展開している。

国内の診断・検査技術の向上および精度管理に関して中心的役割を果たすとともに、国内HIV/AIDS動向・疫学的解析にも貢献し、国内感染者推定研究を展開して成果をあげている。さらに、ベトナム国立衛生疫学研究所ならびに西アフリカのガーナ大学野口記念医学研究所等との国際共同研究を推進している。また、HIV流行地域であるアフリカ・アジア等を対象とし、その診断検査技術向上およびサーベイランス強化を目的として、国際協力機構の協力によるHIVを含む各種感染症の診断技術・サーベイランスに関する国際研修を年一回開催している。スイス・バーゼル大を中心とす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とワクチン開発研究を両輪で推進している。HIV/HTLV感染症に類し不顕性の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技術に立脚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 感染症、さらには不顕性拡大を示す各種慢性感染症・性感染症の制圧に向けた異分野融合・多階層・複雑系生物学研究の推進および関連した国内外連携による、本邦と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 免疫制御と病態解明に向けた複雑系生物学研究

1. HIV感染免疫動態の多階層解明に関する研究

(1) エイズウイルスの中和抗体抵抗性とそれを克服するウイルス-宿主相互作用の多階層・異分野融合解析

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。高度の中和抗体(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)に対する組合せでポリクローナルな動態として達されること、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。また SIV の各病原性蛋白質が B 細胞を侵襲し直接的に負の攪乱を与える機構を評価する *in vitro* 実験系を確立し、高精度イメージング解析の条件設定を行い、SIV 感染個体における免疫細胞の *in vivo* イメージング解析を行い、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、さらにウイルスによる 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。本年度は、SIV が高度の極性をもって Env 特異的 B 細胞に病原性蛋白質 Nef を注入して成熟障害を惹起する分子動態の定量的な性質を解明し、成果群の最終報告に至った。一連の成果は、エイズ動物モデル分野における 35 年間未解決の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 誘導型ワクチン等抗 HIV モダリティ開発への革新的基盤となるものである。

[菅野芳明、関紗由里、林隆也、Hau Thi Thu Trang、西澤雅子、芳田剛、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) エイズウイルス中和抗体の個体レベルにおける細胞性免疫との共奏的な防御機序の解析

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、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。本年度はその作用機序を継続して解析している。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、T 細胞誘導型モダリティ構築の基盤に資する知見群である。

[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、山本浩之]

2. HIV 感染細胞動態と関連する新規先天免疫疾患(IEI)の解析

(1) 新規ヒト IEI 群の分子病態解明

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。また、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。今年度は、両疾患のモデル解析を進展させると共に、

HIV 感染病態に関連したヒト IEI 群の検索を進め、3 つの候補疾患を得た。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）]

II. 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。現在、国際エイズワクチン推進構想（IAVI）と MOU を締結し、臨床試験への進展を目指した HIV 由来抗原の設計や、水疱性口内炎ウイルス（VSV）ベクターを用いた新たなデリバリーツールの検討を進めている。

[石井洋、中村碧、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）、保富康宏（医薬基盤・健康・栄養研究所）、David Watkins（George Washington Medical School）、Christopher Parks（IAVI）]

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。国外の多数の各研究の動向を鑑みるに、有効な抗体誘導には標的 Env 抗原の構造を少なくとも考える必要があり、Env 三量体は一候補である。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 抗原三量体安定化に関する研究を進め、ウサギへの改変 EnvF 発現 SeV の複数回接種にて Tier 2 HIV 株に対する中和抗体誘導を得た。

[石井洋、中村碧、岡﨑みどり、西澤 雅子、俣野哲朗; 須﨑百合子、網康至（安全管理研究センター）、 野村拓志、黒川理世（熊本大学）]

III. 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) HIV 感染者における免疫老化に関する研究

HIV 感染では、心血管系疾患・悪性腫瘍 (非 AIDS 関連) など加齢に関連する疾患への罹患率が増加することが知られている。また、HIV 感染者の免疫学的特徴は、Naïve T 細胞の減少・持続的活性化・ワクチン不応答性など、高齢者と類似していることから、HIV 感染は免疫老化亢進に作用していると考えられている。しかしながら、その分子基盤は十分に明らかとなっていない。私たちは、国内の長期 HIV 感染者の経時的検体を用いて T 細胞での性状や機能、遺伝子発現変化について研究を進めている。

[立川愛、Alitzel Anzurez、鮎川洋子、Makaka Anguy ； 古賀道子、鈴木穣、鹿島幸恵（東京大学）、吉村幸浩（横浜市立市民病院）、山下和男（KOTAI バイオテクノロジーズ）]

(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、俣野哲朗、山本浩之;花木賢一(安全管理研究センター)、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、俣野哲朗、山本浩之;花木賢一(安全管理研究センター)、Klaus Strebel(NIH)]

(4) HIV の機能的治癒戦略に向けた腸内マイクロバイオーム研究

PWH では効果的な ART にも関わらず慢性的な炎症状態が残存 HIV(リザーバー)の維持に関与している。我々はこれまでに PWH において腸内微生物叢の乱れ(dysbiosis)を観察し、短鎖脂肪酸産生菌の減少や、日和見菌の増加を報告してきた。この dysbiosis は、炎症性サイトカインの分泌、体重増加など代謝異常とも関連していた。では、細菌叢の変化を制御する因子はなにか。本研究では、PWH における腸内細菌の変容と代謝制御異常の背景に、それらを調節する細菌分泌物、バクテリオファージ動態の理解を進めている。腸管は HIV の感染の場であり、そのリンパ組織は残存する HIV の主要な貯蔵組織である。すなわち腸内微生物叢とファージ動態の理解は、PWH における慢性炎症と HIV リザーバー維持の分子メカニズムの解明につながることから、腸内微生物制御の視点から機能的治癒戦略の開発を進めている。
[水谷壮利、Lucky Runtwene、山本浩之;石坂彩、古賀道子、四柳宏(東京大学)]

2. 新規治療法開発に関する研究

(1) HIV エンベロープの治療標的構造研究を基盤とする新規治療薬に関する研究

我々は、これまでに標的細胞受容体 CD4 の類似低分子化合物(CD4mc:新規 Env 標的薬)が、HIV エンベロープ蛋白(Env) gp120 の立体構造変化を誘起し、エピトープを露出させることで抗 HIV-1 抗体の中和活性を増強させることを見出している。そこで、この研究成果をより発展させて、脆弱な状況の Env を誘導する「新規 Env 標的阻害剤(二機能性 Env 阻害剤)」の研究開発を進め、大規模スクリーニングにより、CD4mc、In Silico Guided Hits、第二世代 Triterpenes から有用候補化合物を見出すことを進めている。本年度は、CD4mc および Triterpene を中心に、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(東京科学大学)、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(東京科学大学)、高橋聡(東京大学)、川名敬(日本大学)]

IV. 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の解析では、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パネル中和アッセイ系と選択圧評価を連動させた研究を前年度に引き続いて行い、当該コホートでの液性免疫プロファイルの解明を進めた。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。さらにベトナム国内での連携推進を一層進め、ベトナム国立大学機構・ハノイ科学大学、及び北部地域の中心都市タイグエンにある公立タイグエン科学大学の2者とエイズ研究センター間でMOUを締結し、タイグエン科学大では客員教授(山本)に着任して学部学生レベルからの交流研究人材育成を開始した。

[Hau Thi Thu Trang、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、Dang Thi Thu Thao(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、Runtuwene Lucky Ronald、Theodore Asigbee、関紗由里、松岡佐織、立川愛、椎野禎一郎、水谷壮利、俣野哲朗;清野宏(千葉大学)、石坂彩(東京大学)、堀浩樹、谷口清州、神谷元(三重大学)、Parbie Prince Kofi(ワシントン大学)、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(東京科学大学)]

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

20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: 2003-2024 年に全国の 12,473 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。2024 年は 380

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38.0%であった。2024 年の新規未治療 HIV-1 感染者のサーベイランスのための薬剤耐性変異(SDRM)保有率の薬剤クラス別内訳ではNRTI 5.8%(22/379), NNRTI 1.3%(5/379), PI 1.1%(4/378), INSTI 0.5%(2/379)であった。新規未治療 HIV-1 感染者における M184V/I 保有率は 2019 年以前は 0.3%であったが、2020 年以降は 0.9%へ増加し、その約半数に HIV 曝露前予防(PrEP)内服薬の利用歴があった。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:2024 年新規登録例における PR-RT,IN 領域の HIV-1 サブタイプ・CRF は B 73.9%, CRF01_AE 16.6%, C 4.0%, CRF07_BC 1.1%, G または CRF02_AG 1.1%, D 0.3%, 他の CRF・URF 3.2%であった。近年 B 以外が増加傾向である。2009 年頃までは CRF01_AE の感染者の推定感染経路の 6 割以上は異性間性的接触であったが、2018 年以降は 7 割以上を同性間性的接触が占めている。SPHNCS を用いた国内伝播クラスタ解析の結果、各地域で特徴的なクラスタが多数同定され、北海道、関東、東海、近畿、九州、沖縄等で近年のアウトブレイクが疑われるクラスタを認めた。新型コロナウイルス流行下での検査機会の減少の影響が推測されるクラスタを認めた。多様な国籍が含まれるクラスタも複数認めた。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、35%が<0.5%閾値のクラスタに属した。国籍別にみると、<1.5%閾値でのクラスタ所属例が占める割合は外国国籍男性のうち 44%、日本国籍男性のうち 80%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)、貞升健志(東京都健康安全研究センター)、佐野貴子(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、浅倉弘幸(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(元・東京都福祉保健局)、田口裕也(北九州市保健環境研究所)、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 核酸増幅検査依頼に対応するため、検査系を維持している。現行ロットの HIV-2 RNA スタンダードが枯渇してきたため、新しいスタンダードを整備した。材料として HIV-2NMC786 株(Group A)を熱不活化し HIV 陰性血漿にスパイクしたものを用いた。HIV 陰性血漿を用いて段階希釈列を作製し、日にちを変えて現行ロットの HIV-2 RNA スタンダードと同時に 3 回の測定を行った。測定間の結果にばらつきが無いことを確認した後、得られた 2 株の回帰直線式を用いて平行線検定を実施、傾きを共通としたモデルの妥当性を確認した。得られた効力比から HIV-2NMC786 株の RNA コピー数を算出した。そのデータに基づいて作製した HIV-2 RNA スタンダードをあらためて測定し、得られた回帰直線が規格を満たしていることを確認した。

[草川茂]

(2) 地方衛生研究所の HIV 検査体制の整備に関する研究

近年日本国内の年間HIV新規報告数は1000件前後を推移している。このうち初回診断時にすでにAIDS指標疾患を発症し「AIDS患者」として診断される感染者が約30%、AIDS関連疾患を伴わない「HIV感染者」が約70%であり、HIV感染者の約半数は保健所等の行政検査で診断されている。すなわち日本国内のHIV感染者の約3割が保健所が実施するHIV検査で診断に至っている。地方衛生研究所の90%以上が保健所における公的HIV検査のスクリーニング及び確定検査に関与していることから、日本国内のHIV感染症診断における地方衛生研究所の役割は極めて大きい。本研究では地方衛生研究所におけるHIV検査体制の維持及び検査技術の向上に向け国内のHIV診断薬に関する情報収集、新規診断薬に関する基礎検討を実施した。令和6(2024)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等で広く公開するとともに、病原体検出マニュアル(2025年2月公開版)としてまとめた。

[草川茂、松岡佐織、櫻木淳一;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(神奈川県衛生研究所)]

V. 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チャレンジ実験およびチャレンジ後にプロウイルスが非検出であった個体へのCD8陽性枯渇実験を通じて、本抗体誘導ワクチンの有意な感染防御効果および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、さらに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。より効果的な抗Env抗体誘導ワクチンの開発を目指し、新たにモデルナ社協力の元、HTLV-1 Env mRNAを用いたワクチン開発研究を開始した。

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-1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。HTLV-1感染未発症キャリアにおいて、Env SU抗体価と中和抗体価の関連および中和抗体価とプロウイルス量の相関が示された。また、キャリア由来PBMCのex vivo培養実験により、Tax特異的CD8陽性T細胞頻度が、ex vivo培養後のGag p19発現細胞頻度とプロウイルス量の比、すなわちHTLV-1感染細胞における抗原発現細胞の頻度と逆相関することを見出した。この結果はTax特異的CD8陽性T細胞がHTLV-1複製抑制に寄与しうることを示すものであり、HTLV-1感染症におけるウイルス-宿主免疫反応の相互作用の機序解明に向けて重要な知見を提供するものである。

[中村碧、久世望、Theodore Asigbee、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(安全管理研究センター)、相内章(感染病理部)、内丸薫(東京大学)、渡邉俊樹、山野嘉久(聖マリアンナ医科大学)、野村拓志(熊本大学)]

(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。昨年度に引き続き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CADM1発現細胞特異的に高い細胞傷害活性を有するCARを選別した。選別したCARを導入したCAR-T細胞についてマウスモデルでの細胞傷害活性と安全性について検討を行った。次年度はiPS-CARの作製を試み、同様のプロセスで細胞レベルでの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 13 年間の累積検査頭数は 338 頭に上り(令和6年度の検体受け入れはなかった)、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 39 頭(76%)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 117 株(カニクイザル FV 86 株、アカゲザル FV 31 株)のウイルス分離に成功した。

数頭のサルについては最長2年半に渡って数回検体採取を行い、血液や唾液中の FV 遺伝子(インテグラーゼの 5'半分)の変化を追ってみた。その結果、多くの場合 FV 遺伝子に全く、或いは殆ど変化は検出されなかった。また、複数の個体で、唾液中のウイルスが或る時期検出限界以下になって、後に陽転するケースも見られ、唾液中のウイルス量の変動の様子が見て取れた。過去にも報告したが、血液と唾液から分離したウイルスの遺伝子型が各々異なるケースも見受けられた。
[阪井弘治、芳田剛、西澤雅子、山本浩之、俣野哲朗;網康至、須﨑百合子(安全管理研究センター)]

(2) ニホンザルフォーミーウイルスに関する研究

ニホンザル (*Macaca fuscata*) は北海道と琉球諸島を除く日本列島に棲息する旧世界ザルで、2種の亜種、屋久島に棲息するヤクザル (*Macaca fuscata yakui*) とそれ以外のホンドザル (*Macaca fuscata fuscata*) とに分類される。同じマカク属としてアカゲザル (*Macaca mulatta*)、カニクイザル (*Macaca fascicularis*) およびタイワンザル (*Macaca cyclopis*) に近縁なサルである。他のマカク属と同様、ニホンザルにもフォーミーウイルス (foamy virus; FV) に自然感染した個体が確認されている。京都大学の宮沢らは 15 株のニホンザル FV の遺伝子解析を行い、系統樹上でヤクザル FV がホンドザル FV とは異なるクラスターを形成する事を報告した (Gene 734, 144382, 2020)。我々はニホンザルの FV 感染の全体像を知るにはより多くの個体を対象とする調査が必要と考え、京都大学ヒト行動進化研究センターナショナルバイオリソースプロジェクトと共同で、同施設が飼育する多数のホンドザルについて、PCR および遺伝子解析法を用いて FV 感染状況の調査研究を開始した。本プロジェクトは現在進行中ではあるが、既にホンドザルに感染した FV の中に、宮沢らが報告したアカゲザル FV に近縁のクラスター群に加えて、新たにヤクザル FV に近縁なクラスター群を発見した。
[阪井弘治、芳田剛、西澤雅子、山本浩之、俣野哲朗;網康至、須﨑百合子(安全管理研究センター)、東濃篤徳、中村克樹(京都大学)]

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

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している。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。

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。本研究では自然免疫活性化能を有するプラズマ乳酸菌接種による免疫誘導が 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。マウスモデルを用いた解析では、プラズマ乳酸菌の経鼻接種が pDC 頻度の増加・活性化を介した自然免疫反応を誘導し、上気道における SARS-CoV-2 複製抑制に結びつくことを明らかにした。また、プラズマ乳酸菌経鼻接種が SARS-CoV-2 のみならずインフルエンザウイルスに対しても複製抑制効果を有することを明らかにし、乳酸菌ワクチンによる自然免疫の誘導が広範な呼吸器ウイルスに対して有効な戦略であることを示した。

[石井洋、中村碧、岡﨑みどり、俣野哲朗;永田典代、岩田奈緒子、志和希、坂井祐介、相内章、飯田俊、鈴木忠樹(感染病理部)、安達悠、高橋宜聖(治療薬・ワクチン開発研究センター)、須﨑百合子、米満研三、網康至(安全管理研究センター)、野村拓志(熊本大学)、城内健太、大塚礼乃、大塩木乃実、藤原大介(キリンホールディングス)]

品質管理に関する業務

I. 行政検査

1. 体外診断薬承認前試験

2024 年度に HIV 抗原・抗体検出診断薬の承認前試験 1 件の依頼があった。製造販売申請書書類審査、評価用パネル検体を用いた実地での測定を行い、試験成績報告書を提出した。

[草川茂]

2. HIV 行政検査

2024 年度、HIV-2 RNA モニタリングのための HIV-2 RNA 定量検査依頼 1 件の行政検査依頼があり対応した。HIV スクリーニング検査陽性・抗体確認検査 HIV-1 判定保留となった症例についての相談があり対応した。結果を精査した結果、行政検査は不要と判断し、感染の可能性がある行動履歴の確認と期間をおいての再検査を提案した。

[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・HTLV 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。2024 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 2 社に対し HTLV-1 陽性・陰性検体パネルを各 2 セット、HIV-1 陽性・陰性検体パネル各 1 セット譲渡した。承認前試験のため HIV-1 陽性・陰性検体パネルを各 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

2020~2024年度に日本赤十字社から譲渡されたHIV-1陽性検体をHIV抗原・抗体検出診断薬およびHIV-1 RNA定量診断薬で測定し、結果を取りまとめた。HIV-1 RNAが1,000コピー/mL以下を示す検体が含まれていなかったが、HIV抗原・抗体検出診断薬の測定結果は低値から高値まで広く分布しており、その評価に有用である可能性が示された。

[草川茂、中村碧、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

2016~2019年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、数1,000コピー/mL以下でRT-nested-PCRによる増幅が難しかった検体を除き解析を終えた。サブタイプBが85.7%を占め、次いでCRF01_AEが12.9%であった。2013~2015年譲渡検体と比べCRF01_AEの割合が6.7%から増えており、国内の状況を反映していることを確認した。結果に基づいてデータシートを作製、診断薬企業向けに情報提供を開始した。

[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 年度から標準物質「18-00」の配布を開始した。2024 年 6 月に愛知県から、2025 年 2 月に神奈川県から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 6 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 6 年 5 月 27 日-7 月 5 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7か国7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31の講義、12の実習、および10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、櫻木淳一、山本浩之;棚林清、伊木繁雄(安全管理研究センター)、齋藤智也、吉見逸郎(感染症危機管理研究センター)、石井孝司(品質管理研究センター)、阿戸学(感染制御部)、神谷元(三重大学)、青木孝弘、中本貴人(国立国際医療研究センター)、田沼順子(国際医療福祉大学)、貞升健志(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)、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)、樋口竹広(SRL)、浜岡真紀(FASID)、松本宏子(結核研究所)]

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。本年度も短期専門家として複数回に渡り現地に赴きながら、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、8月26日から9月19日の4週間、バイオセーフティー担当者、エンジニアが合計6名が来日し、各機関を訪問し、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(安全管理研究センター)、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)、半田祐二朗(国際テクノ・センター)]

III. JICA 専門家派遣および国別研修

1. JICA 専門家派遣

前述の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」において、10月19日から11月3日、3月8日から23日の2回に渡り訪問し、JCC(Joint Coordination Committee, 合同調整委員会)への参加に加え、安全管理研修や施設管理研修に関連する各関係者とこれまでの活動および今後の計画を協議し、PDMおよびPOの達成状況を確認し、出口戦略を関係者間で確認を行った。他方、2025年夏から開始予定のJICA技術協力プロジェクト「公衆衛生上の脅威の検出及び対応強化プロジェクト フェーズ2」の調査団員として10月12日から19日にナイジェリアを訪問し、現在BSL3研究室を建設中の首都アブジャのNational Reference Laboratoryおよび第二の都市ラゴスのCentral Public Health Laboratoryの視察および各種協議を行い、BSL3研究室の運用管

理体制、施設保守管理体制、研究戦略の方針を定めた。最後に、「アフリカCDC 連携協議およびラボの質管理に係るワークショップ調査団」として3月1日から8日にかけてエチオピアを訪問し、今後のAfrica CDCとの連携協議を進めた。
[原田恵嘉]

2. JICA 国別研修

前述の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」のバイオセーフティー担当者およびエンジニア合計6名を対象とするラボ運営・保守を主目的とするハンズオン研修を8月27日から9月19日の期間に開催し、対応した。また本国別研修はJICA技術協力プロジェクト「ザンビア国 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」との合同開催とし、5名のザンビア研修員も一緒に対応した。他方、JICA技術協力プロジェクト「DRC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」のバイオセーフティー担当者およびエンジニア合計4名を対象とする同内容のハンズオン研修も5月23日から6月26日に行われ、こちらも対応した。
[原田恵嘉]

研修業務

1. 令和 6 年度エイズ対策研修講義 国立保健医療科学院（令和 6 年 10 月 15-18 日）[松岡佐織]

発 表 業 績 一 覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) 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.
2) 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.
3) 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.
4) 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.
5) 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.
6) 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.
7) 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.
8) 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.
9) 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.
10) 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.
11) 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.
12) 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, 77: 301-310, 2024.

13) Koga M, Saito M, Kubota M, Senkoji T, Adachi E, Ikeuchi K, Kikuchi T, Otani A, Takahashi K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Attenuation of hepatitis A antibody after immunization with hepatitis A vaccine (Aimmugen) in people living with HIV. Hepatol Res, 54(5):487-494, 2024.

14) Kuwano T, Kanno T, Tobiume M, Hirata Y, Katano H, Koga M, Nagai H, Tsutsumi T, Yoshikawa N, Yotsuyanagi H, Kutsuna S, Miyazato Y, Kinoshita-Iwamoto N, Ohmagari N, Kobayashi T, Fukushima K, Tanaka M, Imamura A, Ueda Y, Iwamura M, Takada N, Inoue T, Matano T, Kawana-Tachikawa A, Suzuki T. Non-invasive SARS-CoV-2 RNA detection and human transcriptome analysis using skin surface lipids. Sci Rep, 14:26057, 2024.

15) Ando H, Katoh Y, Kobayashi O, Ikeda Y, Yahata H, Iwata T, Satoh T, Akiyama A, Maeda D, Hori-Hirose Y, Uemura Y, Nakayama-Hosoya K, Katoh K, Nakajima T, Taguchi A, Komatsu A, Kamata S, Tomita N, Kato K, Aoki D, Igimi S, Kawana-Tachikawa A, Schust DJ, Kawana K. Low CD86 expression is a predictive biomarker for clinical response to the therapeutic HPV vaccine, IGMKK16E7: Results of a post-hoc analysis. JNCI Cancer Spectr, 8:pkae091, 2024.

16) Yamamoto H, Matano T. SIV-specific neutralizing antibody induction following selection of a PI3K drive-attenuated *nef* variant. eLife, 12:RP88849, 2025.

17) Asigbee TW, Nakamura-Hoshi M, Kuse N, Ishii H, Ishikawa K, Kawana-Tachikawa A, Horibe E, Nakashima M, Yamano Y, Uchimaru K, Matano T. Virus-host immune interaction in asymptomatic HTLV-1 carriers. Microbiol Spectr, 13:e0250724, 2025.

18) Sedohara A, Koibuchi T, Yamagishi M, Koga M, Arizono K, Ikeuchi K, Kikuchi T, Saito M, Adachi E, Tsutsumi T, Honma D, Araki K, Uchimaru K, Yotsuyanagi H. Enhancer of zeste homolog 1/2 dual inhibitor valemetostat outperforms enhancer of zeste homolog 2-selective inhibitors in reactivating latent HIV-1 reservoirs ex vivo. Front Microbiol, 16:1581330, 2025.

19) Kiguchi Y, Hamamoto N, Kashima Y, Runtuwene LR, Ishizaka A, Kuze Y, Enokida T, Tanaka N, Tahara M, Kageyama S, Fujisawa T, Yamashita R, Kanai A, Tuda JSB, Mizutani T, Suzuki Y. Giant extrachromosomal element “Inocle” potentially expands the adaptive capacity of the human oral microbiome. Nature Communications, 16 (1):7397, 2025.

20) Ishizaka A, Tamura A, Koga M, Mizutani T, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Yasuhara A, Yamamoto S, Nagai H, Adachi E, Suzuki Y, Kawaoka Y, Yotsuyanagi H. Dysbiosis of gut microbiota in COVID-19 is associated with intestinal DNA phage dynamics of lysogenic and lytic infection. Microbiol Spectr, 13 (1):e00998-24, 2025.

2. 和文発表

1) 椎野禎一郎, 潟永博之, 今橋真弓, 渡邊大, 南留美, 蜂谷敦子, 西澤雅子, 林田庸総, 吉田繁, 豊嶋崇徳, 伊藤俊広, 古賀道子, 貞升健志, 佐野貴子, 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, 阪野文哉, 川畑拓也, 藤井輝久, 高田清式, 中村麻子, 仲村秀太, 松下修三, 吉村和久, 杉浦亙, 菊地正. 国内 HIV-1 伝播クラスタの2022年の動向 薬剤耐性HIV調査ネットワークによるSPHNCS年報. 日本エイズ学会誌, 26(3):139-150, 2024.

2) 石坂彩, 水谷壮利. HIV 感染症の腸内細菌叢の特徴と代謝への影響. 特集:マイクロバイオームと医療応用, 実験医学増刊（羊土社）42(17):121-124, 2024.

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Yoshida T, Yao W, Matano T, Yamamoto H. BST2 of moustached monkey is resistant against Vpu of an SIV isolated from mona monkey. Retroviruses at Cold Spring Harbor Laboratory, May 20-25, 2024, NY, USA.

2) Yoshida T, Kasuya Y, Yamamoto H, Kawai G, Matano T, Masuda T. Importance of the GGG-tract in HIV-1 LTR for HIV-1 infection. Retroviruses at Cold Spring Harbor Laboratory, May 20-25, 2024, NY, USA.

3) Ishii H, Nakamura-Hoshi M, Nomura T, Tanabe A, Okazaki M, Ainai A, Hasegawa H, Yonemitsu K, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Prophylactic vaccination inducing neutralizing antibodies can result in sterile protection from HTLV-1 challenge in cynomolgus macaques. HTLV Conference 2024, Jun 2-5, 2024, London, UK.

4) Tanabe A, Takahashi Y, Yui A, Nakakido M, Nasu T, Uchimaru K, Ishii H, Kawana-Tachikawa A, Matano T, Watanabe T, Tsumoto K, Nakano K. Development of an antibody-drug conjugate (ADC) targeting CADM1 in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. HTLV Conference 2024, Jun 2-5, 2024, London, UK.

5) Kurokawa R, Mtali CS, Innocent D, Sugata K, Yabuki Y, Yamamoto H, Ishii H, Matano T, Nomura T. Establishment of conditional antigen expression mouse models for analysis of immune responses against HIV reservoirs. 25th Kumamoto AIDS Seminar, Jul 17-18,

2024, Kumamoto, Japan.

6) Ishii H, Nomura Y, Nomura T, Nishizawa M, Nakamura-Hoshi M, Kurokawa R, Okazaki M, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Anti-HIV-1 tier-2 neutralizing antibody induction by immunization with a Sendai virus vector expressing particles with modified HIV-1 Env trimers. 25th International AIDS Conference (AIDS 2024), Jul 22-26, 2024, Munchen, Germany.
7) Ishii H. Role of viral vectors in HIV prevention. 5th HIV Research for Prevention Conference (HIVR4P 2024), Oct 6-10, 2024, Lima, Peru.
8) Tanabe A, Takahashi Y, Yui A, Nakakido M, Nasu T, Uchimaru K, Kawana-Tachikawa A, Matano T, Mizukami T, Watanabe T, Tsumoto K, Nakano K. Development of antibody-based therapeutics targeting to Adult T-cell leukemia/Lymphoma. 3rd France-Japan Symposium on HIV/AIDS & Infectious Disease Basic and Translational Research, Oct 28-30, 2024, Paris, France.
9) Ishizaka A, Koga M, Mizutani T, Matano T, Yotsuyanagi H. Escherichia coli extracellular vesicles promote Candida albicans hyphal formation in people with HIV. Japan-Taiwan Joint Symposium on HIV/AIDS, Dec 7, 2024, Yokohama, Japan.
10) Tanabe A, Takahashi Y, Yui A, Nakakido M, Nasu T, Uemura M, Tezuka K, Uchimaru K, Utsunomiya A, Matano T, Mizukami T, Watanabe T, Tsumoto K, Nakano K. Development of an Antibody-Drug Conjugate Targeting CADM1 in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. 66th ASH Annual Meeting & Exposition, Dec 7-10, 2024, San Diego, USA.
11) Kawana-Tachikawa A. T cell immunity in viral infections. Decoding Immune Responses: A Genomic-Transcriptomic Analysis of Host Defense Mechanisms Against Pathogenic Invasions, Jan 23-24, 2025, Bangkok, Thailand.
12) Ishizaka A, Koga M, Mizutani T, Matano T, Yotsuyanagi H. Relationship Between Gut Microbiome and Candida in PWH: Role of Bacterial Extracellular Vesicles. 32nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2025), Mar 9-12, 2025, San Francisco, USA.
13) Ishii H. Immunogen design for effective T-cell induction towards protection from mucosal HIV transmission. 25th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim of the U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP), Mar 11-15, 2025, Tokyo, Japan.
14) Yamamoto H. Multi-scale predispositions of SIV-specific neutralizing antibody induction. 25th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim of the U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP), AIDS Panel Meeting, Mar 14-15, 2025, Tokyo, Japan.
15) Kawana-Tachikawa A. Longitudinal T cell analysis in people with HIV. 25th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim of the U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP), AIDS Panel Meeting, Mar 14-15, 2025, Tokyo, Japan.

2. 国内学会

1) 菊地正. 伝播性薬剤耐性HIVの動向. 特別講演, 第37回近畿エイズ研究会総会・学術集会, 第12回日本性感染症学会関西支部総会・学術集会, 2024年6月15日, 大阪.
2) 山本浩之. Neutralizing antibody responses in simian immunodeficiency virus infection. UTOPIA 2024 meeting, 2024年6月20日, 東京.
3) 石井洋. Induction of anti-HIV-1 neutralizing antibodies by immunization with Sendai virus vectors expressing modified Env trimers. 第26回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE (SRC2024), 2024年7月19-20日, 熊本.
4) 星野南月, Pham Anh Hong Quynh, 菅野芳明, 小島潮子, 西澤雅子, 俣野哲朗, Hau Thi Thu Trang, 関紗由里, 山本浩之. Long-term changes in Nef polymorphisms associated with SIV-specific neutralizing antibody induction. 第26回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE (SRC2024), 2024年7月19-20日, 熊本.
5) 田部亜季, 高橋良明, 由井杏奈, 中木戸誠, 那須智博, 内丸薫, 立川愛, 俣野哲朗, 水上拓郎, 渡邉俊樹, 津本浩平, 中野和民. 成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)を標的とする抗CADM1抗体薬物複合体の開発. 第86回日本血液学会学術集会, 2024年10月11-13日, 京都.
6) 水谷壮利, 石坂彩, 古賀道子, 四柳宏. COVID-19発症における腸内細菌叢由来細胞外小胞(BEV)の変容と病態との相関解析. 第11回日本細胞外小胞学会学術集会, 2024年10月28-29日, 東京.
7) 石坂彩, 古賀道子, 水谷壮利, 四柳宏. 腸内細菌由来の細胞外小胞を介した細菌と真菌の共生関係の理解. 第11回日本細胞外小胞学会学術集会, 2024年10月28-29日, 東京.
8) 石井洋, 城内健太, 大塚礼乃, 岡﨑みどり, 中村碧, 藤原大介, 俣野哲朗. プラズマ乳酸菌経鼻接種による SARS-CoV-2 感染防御効果. 第28回日本ワクチン学会・第65回日本臨床ウイルス学会合同学術集会, 2024年10月26-27日, 名古屋.
9) 石井洋, 中村碧, 岡﨑みどり, 城内健太, 大塚礼乃, 藤原大介, 俣野哲朗. 呼吸器ウイルスに対するプラズマ乳酸菌経鼻接種の感染防御効果. 第71回日本ウイルス学会学術集会, 2024年11月4-6日, 名古屋.

10) 城内健太, 石井洋, 大塚礼乃, 岡﨑みどり, 中村碧, 藤原大介, 俣野哲朗. プラズマ乳酸菌の経鼻接種が自然免疫応答に与える影響. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 2024 年 11 月 4-6 日, 名古屋.

11) 大塚礼乃, 石井洋, 城内健太, 岡﨑みどり, 中村碧, 藤原大介, 俣野哲朗. プラズマ乳酸菌の経鼻接種が経時的な自然免疫応答に与える影響. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 2024 年 11 月 4-6 日, 名古屋.

12) 芳田剛, Weitong Yao, 俣野哲朗, 山本浩之. 動物種の進化と連関した抗ウイルス遺伝子 BST2/tetherin の異なるウイルス抵抗性の獲得. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 2024 年 11 月 4-6 日, 名古屋.

13) Theodore Worlanyo Asigbee, Midori Nakamura-Hoshi, Nozomi Kuse, Hiroshi Ishii, Koichi Ishikawa, Kaoru Uchimaru, Tetsuro Matano. Association between proviral load and virus-specific immune responses in asymptomatic HTLV-1 carriers. 第 10 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2024 年 11 月 8-10 日, 東京.

14) Theodore Worlanyo Asigbee, 中村碧, 久世望, 石井洋, 石川晃一, 内丸薫, 俣野哲朗. Association between proviral load and virus-specific immune responses in asymptomatic HTLV-1 carriers. 第 10 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2024 年 11 月 8-10 日, 東京.

15) 中野和民, 田部亜季, 高橋良明, 由井杏奈, 中木戸誠, 那須智博, 内丸薫, 立川愛, 俣野哲朗, 水上拓郎, 渡邉俊樹, 津本浩平. CADM1 を標的とした抗体医薬の可能性. 第 10 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2024 年 11 月 8-10 日, 東京.

16) 高橋良明, 田部亜季, 宮城拓也, 渡邉俊樹, 津本浩平, 中野和民. NanoLuc レポーターシステムを利用した新たなキラーアッセイ法の検討. 第 10 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2024 年 11 月 8-10 日, 東京.

17) 山本浩之. HIV 感染症の生体レベル攻防戦:免疫オーバーキル vs 宿主応答の連鎖. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

18) 石井洋, 野村拓志, 中村碧, 岡﨑みどり, 西澤雅子, 黒川理世, 須崎百合子, 網康至, 俣野哲朗. Env 三量体搭載センダイウイルス粒子ワクチンによる抗 HIV-1 中和抗体誘導能の解析. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

19) 久世望, 野依修, 髙橋尚史, Zhang Yu, 鈴伸也, 滝口雅文. Nef を介した HLA-B 抗原の発現低下が見られない HIV-1 感染 Fibrocyte に対する HIV-1 特異的 T 細胞の認識. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

20) 菊地正, 西澤雅子, 椎野禎一郎, 豊嶋崇徳, 伊藤俊広, 林田庸総, 潟永博之, 古賀道子, 長島真美, 貞升健志, 佐野貴子, 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, 今橋真弓, 蜂谷敦子, 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, 仲村秀太, 小島潮子, Lucky Runtuwene, 吉村和久, 杉浦亙. 2023 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 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

21) 阪野文哉, 浜みなみ, 小島洋子, 森治代, 川畑拓也, 菊地正. HIV 確認検査陽性検体における HIV 薬剤耐性変異とサブタイプ. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

22) 椎野禎一郎, 今橋真弓, 南留美, 中村麻子, 林田庸総, 吉村和久, 菊地正, 杉浦亙. 国内 HIV-1 伝播クラスタ動向(SPHNCS 分析)年報. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

23) 古賀道子, 久保田めぐみ, 千光寺智恵, 菅野芳明, 安達英輔, 菊地正, 大谷天人, 四柳宏. PWH の性感染症パラメーター陽性率の横断的検討. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

24) 増田純一, 矢倉裕輝, 松木克仁, 井上正朝, 田澤佑基, 佐藤萌, 三枝祐美, 石井良, 成田綾香, 石井聡一郎, 西勇治, 山口泰弘, 菊地正, 潟永博之. HIV 診療ブロック拠点病院における HIV 感染症薬剤耐性調査. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

25) 上山美香, 小林路世, 古賀道子, 織田ひとみ, 中澤光子, 渡辺直子, 菊地正, 四柳宏, 砂田純子. 独居で視力障害のある PLWH が永久人工肛門増設に至るまでの外来での関わり. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

26) 菊地正. PrEP と HIV 検査の重要性. シンポジウム 9 日本における PrEP の普及と実装の課題 3 分野から基礎, 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

27) 石坂彩, 古賀道子, 水谷壮利, 四柳宏. HIV 感染者の消化管における腸内細菌と真菌カンジダの共生関係の理解. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

28) 水谷壮利, 石坂彩, 古賀道子, 四柳宏. HIV 感染者の加齢に伴う腸内細菌叢の変化の特徴. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

29) Lucky R. Runtuwene, Prince Kofi Parbie, Taketoshi Mizutani, Aya Ishizaka, Saori Matsuoka, Christopher Zaab-Yen Abana, Dennis Kushitor, Evelyn Yayra Bonney, Sampson Badu Ofori, Hiroshi Kiyono, Koichi Ishikawa, William Kwabena Ampofo, Tetsuro Matano. Dysbiosis and Partial Recovery in Ghanaian People Living

with HIV: A Longitudinal Study. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

30) 立川(川名)愛, 鹿島幸恵, 細谷(中山)香, 鮎川洋子, 鈴木穣, 四柳宏, 山本浩之, 古賀道子. HIV 感染者 T 細胞のシングルセル遺伝子発現解析. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

31) 原田恵嘉. ラパトア:各分野の最新知見. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

32) 芳田剛, 山本浩之, 花木賢一, 俣野哲朗, 増田貴夫. HIV 複製においてHIV RNA の転写開始点は重要である. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

33) 星野南月, Pham Anh Hong Quynh, 菅野芳明, 小島潮子, 西澤雅子, 芳田剛, Hau Thi Thu Trang, 関紗由里, 俣野哲朗, 山本浩之. SIV 中和抗体誘導と関連する Nef 多型の長期変化. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2024 年 11 月 28-30 日, 東京.

34) 吉田繁, 佐藤かおり, 岡田清美, 菊地正, 松田昌和, 今橋真弓, 齊藤浩一, 奥田美那子, 岩崎澄央, 遠藤知之, 林田庸総, 杉浦亙, 吉村和久, 西澤雅子, 椎野禎一郎. カプシド領域を対象とした HIV-1 薬剤耐性検査の構築. 第 71 回日本臨床検査医学会学術集会, 2024 年 11 月 28 日-12 月 1 日, 大阪.

１６．病原体ゲノム解析研究センター

センター長　　宮﨑　義継

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 Clinical Metagenomic NGS 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、従来検査法で検出できない病原体や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新たな解析環境ならびに解析ツールを開発すると同時に、解析に必要な知識や技能の共有を関連部署や地方衛生研究所、研究グループに対して行った。

人事面では、令和6年4月より、宮﨑義継がセンター長、石川淳が主任研究官（品質管理研究センター・真菌部・病原体ゲノム解析研究センター併任）として着任した。

業　績

調査・研究

I. HPV に関する研究

1. HPV の感染増殖機構の研究

(1) HPV 細胞侵入機構の解明

CRISPR-Cas9 ノックアウト（KO）ライブラリースクリーニングによる大規模解析データから、低分子量 GTPase の一つ Rab14 に焦点をあて、HPV 細胞侵入におけるその役割を検討した。CRISPR-Cas9 システムにより Rab14 を KO したヒト子宮頸がん細胞（HeLa-KO）とヒト不死化角化細胞（HaCaT-KO）、および Rab14 を入れ戻した HeLa-KO 細胞（HeLa-R）を作成した。これらの細胞を用いて、HPV ゲノムのかわりにレポーター遺伝子発現プラスミドを内包した HPV16 および HPV18 偽ウイルス（16PsV, 18PsV）による感染実験を行った。HeLa-KO と HaCaT-KO は 16PsV および 18PsV 感染に対し有意に抵抗性を示した。一方、HeLa-R はその感受性を回復した。16PsV の細胞侵入速度をウェスタンブロットで解析し、16PsV の細胞内局在を共焦点蛍光顕微鏡で観察した。野生型 HeLa に比べ HeLa-KO における 16PsV の細胞侵入速度は低下した。偽ウイルスの添加から 16 時間後、野生型 HeLa では 16PsV はトランスゴルジネットワーク（TGN）に局在した。一方、HeLa-KO では TGN への局在が減少し、反対に後期エンドソームに局在する割合が増加した。Rab14 は HPV 感染に必要な宿主タンパク質であり、HPV の細胞侵入と細胞内輸送経路を制御することが示唆された。（石井克幸）

(2) APOBEC3A/B による HPV ゲノム複製の阻害

APOBEC3A/B（A3A/B）は HPV 感染により発現量が上昇し、子宮頸部発癌に関わることが示されている。HPV16 ゲノムを保持する U2OS 細胞（U2OS/HPV16）を用いて、A3A/B

の発現が HPV16 ゲノム複製に及ぼす効果を検討した。U2OS/HPV16 に、E1/E2 発現プラスミドとともに A3B 発現プラスミドを導入すると、HPV16 ゲノム複製が約 50%抑制された。A3B の deaminase 活性が複製抑制に必要かを調べるために、酵素活性を欠失した A3B 変異体（E255A）の作用を検討したところ、E255A も野生型と同様に複製抑制を引き起こした。一方で A3A の発現により、HPV16 ゲノム複製が完全に抑えられ、酵素活性を欠失した A3A 変異体（E72A）では、複製抑制は全く認められなかった。これらの結果は A3B と A3A が異なるメカニズムで HPV16 の複製を阻害することを示している。（柊元巌、若江亨祥[ウイルス2部]）

(3) DNA ポリメラーゼ η による HPV16 ゲノム複製の上昇

HPV ゲノム複製には DNA 修復タンパク質の関与が示唆されているが、一方でその際に DNA 合成を行っている宿主細胞の DNA ポリメラーゼは明らかにされていない。損傷乗り越え DNA ポリメラーゼである DNA ポリメラーゼ η（Polη）を U2OS/HPV16 に発現させると、HPV16 ゲノム複製が約2倍に上昇することを見出した。U2OS/HPV16 で Polη の発現下に複製された HPV16 ゲノムを PCR 増幅し、次世代シークエンサーによる配列解読を行ったところ、Polη に特徴的な塩基置換（T-to-C または A-to-G）は検出されなかった。DNA 修復に関連した HPV ゲノム複製に Polη が関与する可能性が示された。（柊元巌、益谷央豪[名古屋大学]）

2. HPV 感染状況についての調査・研究

(1) 子宮頸癌及び前癌病変での HPV 遺伝子型分布の調査

子宮頸癌及び前癌病変（CIN2/3）の擦過細胞検体を慶應大学病院にて定期的に収集して、HPV DNA 検出と HPV ジェノタイピングを継続的に行った。本年度は 120 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 791 名 (CIN1: n=97、CIN2-3/AIS: n=627、子宮頸癌: n=67) を登録した。（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

日本における HPV ワクチンの有効性を集団レベルの有効性を評価するために、2012 年から 2024 年の間に子宮頸癌（ICC）または前癌病変（CIN2-3/AIS）と新たに診断された 40 歳未満の女性 8,065 人を対象に、test-negative case-control design を使用して、ワクチン有効性（VE）を解析した。VE は初回性交前にワクチン接種を受けた場合は 100％であった。その結果として、VE は初回接種時の年齢と密接に関連した（P<0.0001）。VE はワクチン接種回数とは相関しなかったが、2 価ワクチン接種を受けた女性では 4 価ワクチンを接種した女性よりも VE が高かった（P=0.001）。生まれ年別の解析では、ワクチン接種率が高く 12-16 歳での接種が多い 1994～1999 年生まれのコホートでは、極めて高い VE と集団免疫効果が認められた。（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 ワクチン接種歴のある日本人女性 62 名 (CIN1: n=7、CIN2: n=14、CIN3: n=18、細胞診正常: n=23）の血清 HPV16/18/52/58 抗体価を、各 HPV 型の L1 ウイルス粒子 (virus-like particle, VLP) を抗原とする ELISA 法にて測定した。WHO から提供された国際標準血清を用いて、HPV16/18/52/58 抗体価の値付けを行った。測定の結果、CIN 患者と健常女性のあいだで HPV16/18 抗体価に有意な差は認められなかった。2 価/4 価ワクチン接種者はほぼ全員が、接種から平均 11.5 年後に高い HPV16/18 抗体価を維持していた。HPV ワクチンは 3 回または 2 回接種が基本スケジュールであるが、接種回数が多いほど HPV16/18 抗体価は高く、一回増えるごとに抗体価は約 2 倍に上昇した。また 2 価ワクチン接種者では 4 価/9 価ワクチン接種者と比較して、HPV16/18 抗体価が有意に高かった。一方、9 価ワクチン接種者は自然感染レベル以上の高い HPV52/58 抗体価を示した。2 価/4 価ワクチンの接種歴がある CIN 患者の内、HPV52 と HPV58 がそれぞれ 10 例からと最も多く検出された。また 2 価/4 価ワクチン接種者の内、HPV16 が 2 例の CIN3 から、HPV18 が 1 例の CIN1 から検出された。HPV18 陽性の CIN1 は、14 歳で 4 価ワクチンを接種していたことから、ブレイクスルー感染の可能性が示唆された。（柊元巌、石井克幸、森清一郎、小貫麻美子[昭和大学]、松本光司[昭和大学]、MINT study group）

(5) HPV16 に対するマルチプレックス PCR の開発

HPV16 は世界の子宮頸癌で最も高頻度に検出される遺伝子型である。約 7.9 kb の HPV16 の全ゲノム配列を、約 1 kb

のアンプリコンでカバーするマルチプレックス PCR のプライマー（10 セット）をデザインした。HPV16 陽性の子宮頸部病変の臨床検体 DNA に対して 2 プールのマルチプレックス PCR を行い、増幅された HPV16 DNA を精製し、断片化ライブラリー化して、イルミナ iSeq 100 による配列解読を行った。得られたリード配列から Megahit を用いて de novo アセンブリーを行い、全長 HPV16 ゲノム配列を決定した。本方法により、臨床検体 DNA から効率よく簡便に HPV16 全ゲノム配列を決定することが可能になった。（柊元巌、田中恒成[慶應義塾大学]）

(6) 沖縄県から検出された HPV52 のゲノム解析

HPV52 は日本を含む東アジア地域の子宮頸癌で頻繁に検出される遺伝子型である。これまでに我々は、東日本と比べて西日本で HPV52 の感染頻度が高いことを報告している。特に九州・沖縄地方でその傾向が高いことから、沖縄県の女性の子宮頸部病変で検出された HPV52 のゲノム配列を調べた。HPV52 陽性 DNA 検体（n=14）から HPV52 全ゲノム領域を PCR にて増幅し、次世代シークエンサー（iSeq 100）にて配列を解読して、得られたリード配列から Megahit による de novo assembly にて HPV52 全ゲノム配列を決定した。系統樹解析の結果、B2 sublineage（n=13）、A1 sublineage（n=1）であった。このバリアント分布は、日本全体での分布と大きな違いは認められなかった。（竹内隆正、柊元巌）

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）に結合する宿主因子により発現が制御される。昨年度までに、ケラチン 6A（K6A）が、細胞の転写因子 TEAD1 の認識配列を介して LCR に結合することを明らかにした。今年度は、K6A による HPV 癌遺伝子の発現調節についてさらに詳しく調べた。子宮頸癌細胞で K6A をノックダウンすると、HPV16 の E6 mRNA および E7 タンパク質の発現が低下し、細胞増殖が抑制された。K6A をノックダウンした細胞に、外来の K6A を発現させると E7 の発現が回復した。K6A は子宮頸癌細胞の核分画に検出され、N 末端に核局在化シグナルが認められた。クロマチン免疫沈降実験により、核内 K6A が、TEAD 転写因子に依存して HPV16 LCR に結合することが示された。共免疫沈降実験および蛍光タンパク質を使用した細胞内タンパク質間相互作用解析により、核内 K6A と TEAD1 との相互作用が確認された。以上の結果から、核内 K6A が TEAD1 を介して LCR と結合し、転写共役因子として HPV16 癌遺伝子の発現を活性化すると考えられる。K6A は主に細胞質に存在し、細胞骨格を形成することがよく知られているが、核内で遺伝子発現にも関わることが明らかとなった。また、K6A の発現は、炎症性疾患、創傷、子宮頸癌を含む種々の癌等で亢進していることから、K6A は、HPV による発癌に関わる重要な宿主因子と思われる。（宮村知弥[昭和大学]、森清一郎）

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 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 変異体は、CD4 結合能を有すること、安定的な三量体を形成すること、粒子産生量、粒子内エンベロープタンパク質量、および糖鎖修飾は野生株と同等であることから、この gp41 変異体が中和抗体産生のための免疫原として有効である可能性が示唆された。今回、我々は gp41 の膜貫通部位近傍領域である MPER を標的とする抗体を誘導することを目的として、MPER を露出させる変異の探索を構造解析により行った。MPER は広域中和抗体が結合する部位である。この部位が露出している免疫原は、広域中和抗体を誘導することが期待される。その結果、MPER 近傍のアスパラギンに変異導入することで、MPER が露出すると予測された。（横山勝、小谷治、土肥直哉[徳島大学]、駒貴明[徳島大学]、野間口雅子[徳島大学]、佐藤裕徳）

(2) HIV-1 Gag-MA の disordered 領域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（Pr55Gag）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 MA-S9 部位が HIV 粒子形成過程の制御に関わる事を見出した。NMR 解析から S9F 変異は MANTD の構造ゆらぎを低下させることがわかった。MANTD の不定形な構造（disordered 構造）がゆらぎと関係すると考え、S9 変異が MANTD の disordered 構造へのなりやすさに与える影響を AI 技術を用いて予測した。S9 部位を様々なアミノ酸に置換し、MANTD の disordered 構造のなりやすさを評価した。その結果、S9 変異が disordered 領域の性質に与える影響と変異体のウイルス粒子産生能に与える影響には強い相関があることを明らかにした。（小谷治、横山勝、中村浩美、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]、小野陽[ミシガン大学]、佐藤裕徳）

(3) HIV-1 RNA の構造生物学的研究

本研究では、HIV の複製機構の様々な素過程を制御するウイルスゲノム RNA5’末端領域の R/U5 領域とフレームシフトを制御するフレームシフトエレメントをモデル分子とし、ウイルスゲノム RNA の構造機能を制御する部位の同定を目指す。AlphaFold3 を活用して、R/U5 領域とフレームシフトエレメントモデルを予測した。その結果、R/U5 領域は各ステムループ構造の予測の精度は高いが、ミスマッチ塩基対が多く存在する R/U5 領域の three-way junction 構造は実験で決定した構造と異なることがわかった。一方、フレームシフトエレメント構造は実験で決定した構造と類似した。さらにフレームシフトエレメントの前後の数十塩基情報を含めた構造を予測した場合、フレームシフトエレメントを軸に vRNA が分岐する構造が予測された。この構造は、前述した前後の塩基同士がミスマッチ塩基対を形成することに依存すると考えられた。今後は、そのミスマッチ塩基対の役割について実験と連携して評価する。（小谷治、横山勝、佐藤裕徳）

2. インフルエンザウイルスの構造生物学研究

(1) 情報理論による季節性インフルエンザウイルス HA のアミノ酸配列変化の解析

本研究では、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を実施した。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するために、情報理論によるアミノ酸配列変化の解析を行った。グループの各アミノ酸配列間のハミング距離は、対数正規分布または混合対数正規分布に従っていた。H3N2 は、H1N1 よりも多くの対数正規分布が混合している混合対数正規分布の傾向が見られ、それぞれの対数正規分布の分散も大きい。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ハミング距離および抗原距離を解析した。H1N1 および H3N2 ともに、翌年最も多く採取された株とのハミング距離は、5〜10 である株が多かった。H1N1 の抗原距離はほぼ 0.5 以下に収まっていた。H3N2 の抗原距離は 1.0 以下の株が多かった。季節性インフルエンザウイルス HA は、1 年間では抗原的にはあまり変化していない。特に、H1N1 ではその傾向が強いことが明らかになった。H1N1 および H3N2 ともに、翌年最も多く採取された株とのハミング距離は、5〜10 である株が多いこと、および 1 年間では抗原的にはあまり変化していないことから、季節性インフルエンザウイルス HA は、抗原変異だけではなく補償変異があることにより、ヒト集団で残存する可能性の高くなると考えられる。（横山勝、小谷治、中村浩美、藤崎誠一郎[インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター]、渡邉真治[インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター]、佐藤裕徳）

(2) パンデミックリスクの高い変異株の早期検出系開発

インフルエンザウイルスのヘマグルチニン(HA)タンパク質は、ウイルスの感染力や抗体感受性を規定することから、伝播リスクを評価する主要因の一つと考えられる。しかし、HA 構造・相互作用情報を取り入れた予測研究はほとんど進んでいない。そこで、HA のインシリコ構造解析情報を取り入れて新規変異株の伝播リスクを評価する系の開発に取り組む。HA 配列の情報エントロピー解析と HA 三量体の構造安定性解析を組み合わせて、流行するリスクの高い新種抗原変異株候補を早期に検出するシステムの構築を進めている。今年度の 2024 シーズンは、インフルエンザの国内流行がみられた。よって、2019 年シーズンと 2024 年シーズンで HA のアミノ酸残基を比較し、2024 年シーズンに特徴的にみられたアミノ酸変異を抽出した。その結果、2024 シーズンの株では主にシアル酸結合部位周囲のアミノ酸残基に変異がみられた（A203T や E241A）。次に HA/シアル酸複合体モデルを用いて、HA 構造安定性やシアル酸の HA 親和性を評価した。変異により構造安定性は亢進するが、シアル酸の HA 親和性にはほとんど影響しないと予測した。今後は様々なウイルス株を用いて、今シーズンの HA の構造特性を詳細に評価する。（小谷治、横山勝、佐藤裕徳、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. 下痢症ウイルスの構造生物学研究

(1) AI により予測した構造とアミノ酸配列の曖昧さから見えたヒトサポウイルス進化戦略

サポウイルス (SaV) は、ヒトに急性胃腸炎を引き起こすノンエンベロープウイルスである。SaV は小児の臨床的に重要な病原体であるが、現在有効なワクチンはない。SaV のカプ

シドタンパク質 VP1 は、ウイルス粒子の外殻を形成し、RNA ウイルスのウイルス粒子表面タンパク質によく見られるように非常に多様である。本研究では、SaV VP1 の、AI により予測した構造とアミノ酸配列解析により、ヒトサポウイルスの進化戦略情報が得られた。我々は、公開データベースから入手した SaV VP1 全長のアミノ酸配列を用いて、系統解析および情報エントロピー解析を行った。VP1 アミノ酸配列は、GI.2 では多様であるが、GI.1 では 40 年以上にわたって高度に保存されていることが示された。AlphaFold2 による VP1 二量体構造モデルに情報エントロピーを表示し、ドメインとアミノ酸の多様性について検討した。VP1 P2 サブドメインはウイルス粒子の最外殻に配置されているため、抗 SaV 抗体の標的となっていると考えられる。しかし、GI.1 では、VP1 P2 サブドメインさえも高度に保存されていた。これらの結果は、SaV GI.1 カプシドの P2 サブドメインのアミノ酸変化に対する強い進化的制約を示唆し、SaV の生存に関与する VP1 P2 サブドメインの保存という、これまで認識されていなかったメカニズムを示している。我々の発見は、抗 SaV ワクチンの開発に重要な意味を持つ可能性がある。（横山勝、Yen Hai Doan [感染症危機管理研究センター]、小谷治、中村浩美、岡智一郎[ウイルス第二部]、佐藤裕徳）

4. 肝炎ウイルスの構造生物学研究

(1) ウイルスコアタンパク質に基づくペプチドベースの B 型肝炎ウイルスカプシド阻害剤の同定

B 型肝炎ウイルス（HBV）カプシドは、コアタンパク質（Cp）二量体から構成され、ウイルスのプレゲノム RNA とポリメラーゼを内包する正 20 面体構造を形成する。HBV Cp は二量体を形成し、二量体間界面に位置する 4 つのαヘリックス間の疎水性相互作用によって安定化される。カプシドアセンブリは HBV ライフサイクルにおいて重要な役割を果たしており、その構造は比較的保存されているため、抗ウイルス介入の魅力的なターゲットとなる。本研究では、HBV コアタンパク質に基づいて体系的に設計されたペプチドライブラリから、HBV カプシドの組み立てを阻害する 2 つの新規ペプチド、19Ac（残基 91～105 を含む）と 20Ac（残基 96～110 を含む）を同定した。ペプチド 20Ac は 19Ac の約 2 倍の阻害効果を示し、標準 HBV 株とモルフォチアジン（GLS4）耐性 HBV 株の両方に有効であることが示された。分子動力学シミュレーションにより、19Ac と 20Ac は重複配列にもかかわらず、コアタンパク質の異なる領域に結合し、異なるメカニズムでカプシドの組み立てを阻害することが明らかになった。これらのペプチドは、GLS4 耐性株を含む HBV カプシド阻害剤の開発のための貴重なシード化合物として機能する可能性がある。（横山勝、小谷治、中村浩美、佐藤裕徳、鈴木哲朗[浜松医科大学]、鳴海哲夫[静岡大学]）

5. エンテロウイルスの構造生物学研究

(1) ポリオウイルス非構造タンパク質と宿主因子の相互作用解析

エンテロウイルス（EV-A71 や EV-D68 など）の新たな創薬標的を同定するために、これまでに、EV-A71 非構造タンパク質の構造特性を解明してきた。今年度は、ポリオウイルス(PV)の非構造タンパク質やその前駆体モデルを AlphaFold3 を用いて構築し、溶液中で熱力学的に安定な構造を取得するために分子動力学（MD）法を実施した。その結果、PV の非構造タンパク質は溶液中でタンパク質表面積を低下させることで安定な構造を獲得した。次に、PV は複製過程で宿主因子 PI4KB と相互作用することが知られている。そこで、AlphFold3 を用いて、各非構造タンパク質と PI4KB の複合体構造を予測した。その結果、どの複合体モデルも予測の精度を示す数値 ipTM 値が低かった。その要因は、PI4KB 内に disordered 領域が複数存在することが考えられた。今後は、PI4KB の機能を保持しつつ disordered 領域を部分削除した PI4KB 部分構造を構築し、そのモデルと各非構造タンパク質の結合親和性を評価し、相互作用に関与するアミノ酸残基群を調べる。（小谷治、横山勝、中村浩美、佐藤裕徳、有田峰太郎[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)Clinical Metagenomic NGS 解析の感染症利用に対する指針案の策定

Clinical Metagenomic NGS 解析の運用において、検体採取、ライブラリ調製、シークエンス方法や設定、シークエンサーの選定、データ解析、データ解釈と標準化されていない過程が残っている。今後の公衆衛生ならびに臨床現場での運用を考え、「不明病原体に対する次世代シークエンス技術利用の基本指針（案）」を策定した。（堀場千尋、船木孝則、宮﨑義継）

(2) 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の解析を行い、実際に得られるメタゲノムデータからこれらを減算する手法を開発した。また、作成した SOP に準じて自治体より協力依頼を受けた原因不明例3例に対応した。(橋野正紀、堀場千尋、染野里紗、石田とも子)

(3) 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。公開ツールとしての整備を進めている(堀場千尋、石田とも子)

(4) 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。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等の28種類の検体について対応した。診断は中枢神経感染症、不明熱・発熱性発疹症・敗血症、骨・関節感染症の順に多く、全国の市中病院や大学病院から集められた 100 症例に対して実施した。Clinical Metagenomic NGS解析により39症例で病原体候補が提示された。(堀場千尋、橋野正紀、林恭子、染野里紗)

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、染野里紗、石田とも子、黒田誠[熊本保健科学大学]、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)

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、西川貴菜、堀場千尋、宮﨑義継)

VIII. 病原体ゲノム情報解析における HPCI 計算資源活用の推進

理化学研究所スーパーコンピュータ「富岳」を含むHPCI基盤を活用し、大規模病原体ゲノムデータの高速解析に対応するシステムの開発を進めた。「富岳」一般試行課題(課題ID: hp240446)では、BLAST 検索を対象としたプログラムの並列最適化を実施し、スレッド数の増加に伴う性能改善を実証することで、従来環境では数十分を要した解析を数分以

内に短縮できる見通しを得た。実験ではSARS-CoV-2やインフルエンザBウイルスの配列を用い、Web版blastnと同等の結果を確認しており、今後は大規模データベースを対象とした性能評価やI/O最適化へと展開する予定である。これにより、地方衛生研究所等で収集される大規模データの効率的解析や感染症危機時の迅速な病原体同定に必要なプログラムおよびシステムの開発基盤を確立した。（佐々木直文）

品質管理に関する業務

HPVワクチンの国家検定

HPVワクチン（2価、4価、9価ワクチン）の検定を製剤担当室として担当した。検定試験項目の内、VLP 力価試験を試験担当室として実施した。また HPV ワクチンの製造・試験記録等要約書（summary lot protocol）の審査を実施した。（石井克幸、竹内隆正、森清一郎、柊元巌、宮﨑義継）

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 2024 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。第 36 回国際パピローマウイルス学会に参加して、日本での HPV ワクチンの接種状況について講演した。（中村浩美、柊元巌）

JICA 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（Project for the Enhancement of Genomic Monitoring Network for COVID-19）

JICA による、ブラジルを対象とした COVID-19 及び世界的流行を引き起こす可能性のある他の感染症に対する、効果的かつ迅速性の高いゲノム・モニタリング・ネットワークの確立を目標としたプロジェクトに参加した。ブラジル Fiocruz より本邦に派遣された研究者に対して、不明感染症に対するメタゲノム解析の現状と課題について講演した。（堀場千尋）

発 表 業 績 一 覧

I. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Fujii T, Nishio E, Tsukamoto T, Kukimoto I, Iwata A. Performance of an ancillary test for cervical cancer that measures miRNAs and cytokines in serum and cervical mucus. ***Cancer Sci.*** 2024, 115(8):2795-2807. doi: 10.1111/cas.16214.

2) Kawase K, Taguchi A, Ishizaka A, Lin J, Ueno T, Yoshimoto D, Eguchi S, Mori S, Sone K, Mori M, Yonekura S, Hanazawa T, Maeda D, Kukimoto I, Mano H, Osuga Y, Kawana K, Kawazu M. Allelic loss of HLA class I facilitates evasion from immune surveillance in cervical intraepithelial neoplasia. ***HLA.*** 2024, 103(6):e15509. doi: 10.1111/tan.15509.

3) Ishii Y, Mori S, Takeuchi T, Kukimoto I. Differential requirement of the transcription factor HOXC13 for the stable maintenance of human papillomavirus genome among high-risk genotypes. ***Virology.*** 2024, 597:110151. doi: 10.1016/j.virol.2024.110151.

4) Kawasaki R, Kukimoto I, Tsukamoto T, Nishio E, Iwata A, Fujii T. Cervical mucus can be used for metabolite screening in cervical cancer. ***Cancer Sci.*** 2024, 115(11):3672-3681. doi: 10.1111/cas.16323.

5) Yoshiizumi E, Onuki M, Kukimoto I, Takahashi F, Matsui T, Hamasaki K, Kanao H, Nio A, Yahata H, Goda M, Yokoyama T, Hisa T, Tasaki K, Tenjimbayashi Y, Saji H, Kudaka W, Takei Y, Shigeta S, Motohara T, Matsumiya H, Nakamura K, Yoshida H, Ishikawa M, Hamanishi J, Nakai H, Mori-Uchino M, Hirashima Y, Sekizawa A, Yoshikawa H, Yaegashi N, Matsumoto K; MINT Study Group.Declining Prevalence of Human Papillomavirus Co-Infections Among Young Japanese Women With Cervical Cancer and Its Precursors. ***J Med Virol.*** 2024, 96(12):e70096. doi: 10.1002/jmv.70096.

6) Kitamura H, Kukimoto I, Yajima M, Ikuta K, Sasaki K, Kanda T. Distinct genomic features of Transeurasian strains of Epstein-Barr virus in East Asia. ***Virology.*** 2025, 603:110359. doi: 10.1016/j.virol.2024.110359.

7) 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, 13;20(3):e1012091. doi: 10.1371/journal.ppat.1012091.

8) Yokoyama M, Doan YH, Motomura K, Sato H, Oka T. Strong evolutionary constraints against amino acid changes in the P2 subdomain of sapovirus GI.1 capsid protein VP1. ***Biochem. Biophys. Res. Commun.*** 710 (2024)149878.https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.149878

9) Haga K, Tokui T, Miyamoto K, Takai-Todaka R, Kudo S, Ishikawa A, Ishiyama R, Kato A, Yokoyama M, Katayama

K, Nakanishi A. Neonatal Fc receptor is a functional receptor for classical human astrovirus. ***Genes Cells.*** 2024;1–19. DOI: 10.1111/gtc.13160

10) Fujimoto J, Kawahara K, Takeda K, Takeo S, Sato K, Nakashima K, Mase N, Yokoyama M, Suzuki T, Narumi T. Identification of Peptide-Based Hepatitis B Virus Capsid Inhibitors Based on the Viral Core Protein. ***Bioorg Med Chem Lett***. 2025, 117, 130054. doi: 10.1016/j.bmcl.2024.130054.
11) Horiba K, Aso S, Oda R, Tateishi Y, Ura K, Kuroda M. Complete genome sequence of Selenomonas species strain TAMA-11512, isolated from blood culture of a septic patient. ***Microbiol Resour Announc.*** 2024 Apr 11;13(4):e0007024. doi: 10.1128/mra.00070-24. Epub 2024 Mar 11.
12) Takeuchi S, Kawada JI, Suzuki A, Sakamoto K, Fukuda Y, Horiba K, Suzuki T, Torii Y, Shindo Y, Ito Y. Metagenomic Analysis of Lung Microbiome in Patients With Interstitial Lung Diseases and Sarcoidosis: An Experimental Study. ***Health Sci Rep.*** 2025 Feb 6;8(2):e70328. doi: 10.1002/hsr2.70328.
13) Sugita H, Miura H, Horiba K, Nakajima Y, Yoshikawa T. Severe Parapneumonic Effusion in a Child With Respiratory Syncytial Virus and Streptococcus pyogenes Coinfection. ***Cureus.*** 2025 Feb 16;17(2):e79080. doi: 10.7759/cureus.79080.
14) Takahashi H, Ohama Y, Horiba K, et al. Emergence of high-level penicillin-resistant Neisseria meningitidis harboring ROB-1-type β-lactamase gene in Japan. ***J Infect Chemother.*** 2025;31(4):102679. doi:10.1016/j.jiac.2025.102679.
15) Kitaya S, Horiba K, Kabata T, et al. The contribution of metagenomic next-generation sequencing to a diagnosis of gas-producing Fusobacterium-induced septic hip arthritis: A case report. ***J Infect Chemother.*** 2025;31(4):102681. doi:10.1016/j.jiac.2025.102681.

2. 和文発表

1) 堀場千尋．次世代シークエンスによる感染症診断を通じてみる「臨床と WET と DRY の連携」. 臨床とウイルス(季刊臨床とウイルス)、第 52 号、p. 297-301、2024
2) 佐々木直文． HPCI 利用報告書データベース, 課題 ID:hp240446, 「BLAST 検索高速化のための実現性調査」, https://www.hpci-office.jp/annex/usrrep/?p=10666 , 2024

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Mori S, Ishii Y, Takeuchi T, Kukimoto I. Nuclear proinflammatory cytokine S100A9 enhances expression of human papillomavirus oncogenes in cervical cancer cells. AOGIN (Asia-Oceania Research Organisation in Genital Infection and Neoplasia)（2024 年 7 月、ソウル）
2) Kitamura H, Kukimoto I, Yajima M, Ikuta K, Sasaki K, Kanda T. Distinct genomic features of Transeurasian strains of Epstein-Barr virus. The International Symposium On EBV & KSHV & Related Agents & Diseases（2024 年 7 月、ボストン）
3) Fujii T, Nishio E, Kukimoto I, Iwata A. Performance of an ancillary test for cervical cancer that measures miRNAs and cytokines in serum and cervical mucus. IGCS 2024 Annual Global Meeting（2024 年 10 月、ダブリン）
4) Kukimoto I. Role of Japan NRL to further HPV elimination: evaluation of human papillomavirus vaccine effectiveness among Japanese women. The 36th International Papillomavirus Conference（2024 年 11 月、エジンバラ)
5) Kukimoto I, Takeuchi T, Mori S, Ishii Y. Phylogenetic analysis of HPV16 whole genome sequences from Japan and China. The 36th International Papillomavirus Conference（2024 年 11 月、エジンバラ)
6) Zheng X, Hirai-Yuki A, Terahara K, Watanabe N, Suzuki R, Kotani O, Nagata N, Kataoka M, Yonish B, Fukano K, Yamane D, Ohsaki E, Ueda K, Shiota T, Takimoto K, Suzuki T, Isogawa M, Uchihashi T, Lemon S, Takahashi Y, Muramatsu M. Development of a human-neutralizing monoclonal antibody that effectively blocks hepatitis A virus infection both in vitro and in vivo. The 34th Annual meeting of the Asian Pacific association for the study of the liver. (2025 年 3 月、Beijing)

2. 国内学会

1) 宮村知弥、森清一郎、小貫麻美子、松本光司、柊元巖. HPV がん遺伝子の転写共役因子としてのケラチン 6A の同定. 第 83 回日本癌学会学術総会（2024 年 9 月、福岡）
2) 北村大志、柊元巖、矢島美彩子、生田和史、佐々木健郎、神田輝. 東アジアに見られる「トランスユーラシア株」EB ウイルスゲノムの特徴.第 83 回日本癌学会学術総

会（2024 年 9 月、福岡）

3) 石井克幸、柊元巌. HPV ゲノム安定維持にとって HOXC13 の必要性は HPV 遺伝子型で異なる.第 83 回日本癌学会学術総会（2024 年 9 月、福岡）
4) 柊元巌、竹内隆正、森清一郎、石井克幸. 日本及び中国・湖南省からの HPV16 ゲノム配列の系統解析.第 71 回日本ウイルス学会学術集会（2024 年 11 月、名古屋）
5) 石井克幸、森清一郎、竹内隆正、柊元巌. HPV16 ゲノム維持における転写因子 HOXC13 の必要性.第 71 回日本ウイルス学会学術集会（2024 年 11 月、名古屋）
6) 西真由子、中居佑介、松田麻未、畑山靖佳、加藤文博、若田愛加、Chaewon Bae、鈴木亮介、柊元巌、梁明秀. 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.第 71 回日本ウイルス学会学術集会（2024 年 11 月、名古屋）
7) 横山 勝、小谷 治、佐藤 裕徳. 情報理論による季節性インフルエンザウイルス HA のアミノ酸配列変化の解析. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会. (2024 年 11 月、名古屋)
8) 小谷 治、横山 勝、佐藤 裕徳. EV-A71 非構造タンパク質の構造制御部位の予測. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会. (2024 年 11 月、名古屋)
9) 神庭 圭佑、森田 泰基、小谷 治、駒 貴明、横山勝、野間口 雅子、佐藤 裕徳、永田 崇、片平 正人. HIV-1 の Gag タンパク質の二量化に S9 残基近傍の運動性が影響を与える. 第 47 回日本分子生物学会. (2024 年 11 月、福岡)
10) 小谷 治、横山 勝、佐藤 裕徳. 分子動力学計算を用いた HIV-1 vRNA LTR 領域の構造機能予測系の開発. 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会. (2024 年 12 月、東京)
11) 堀場千尋. NGS 解析とデータ管理方法、原因不明症例解析の実例を交えて. 令和 6 年度第 1 回 神戸市健康科学研究所 健科研セミナー（2024 年 6 月、神戸）
12) 堀場千尋. 原因不明感染症へのメタゲノムアプローチ. 第 30 回分子寄生虫ワークショップ 第 20 回分子寄生虫・マラリアフォーラム合同大会（2024 年 8 月、千葉）
13) 堀場千尋. Clinical Metagenomic Sequencing の感染症診断への活用. 第 25 回東海病原微生物研究会（2024 年 10 月、名古屋）
14) 堀場千尋. 次世代シークエンスによる感染症診断を通じて見る「臨床と WET と DRY の連携」. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会（2024 年 10 月、名古屋）
15) 堀場千尋. 原因不明感染症へのメタゲノム解析を用いた感染症診断. 第1回金沢臨床感染症セミナー（2024 年 12 月、金沢）
16) 堀場千尋. 感染症分野における NGS の基礎的知識. 第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会（2025 年 1 月、名古屋）

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

１７．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）として国内外の流行株及びその情報の収集と解析を行い、アジア地域と連携したサーベイランス網の活性化と、技術支援を行い、世界インフルエンザ監視対応体制（GISRS）の運営に中核として機能している。また WHO および国内における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・改善にも貢献している。研究体制は第一室（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（経鼻粘膜ワクチン開発）により構成されている。

人事では、令和 6 年 4 月 1 日、佐野芳が主任研究官に昇任した。令和 6 年 8 月 1 日、治療薬・ワクチン開発研究センターの佐々木永太が併任となった。

研究開発業務としては、季節性ワクチン製造株開発のため、国内の医療機関から提供された臨床検体より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。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）対策では、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のゲノムサーベイランス、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。

インフルエンザ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。日本でキタ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実施。

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情報発信を行った。

インフルエンザウイルス研究センターから改組した当センターは、インフルエンザおよび呼吸器系ウイルスに関する研究開発、サーベイランス、国際貢献を一体的に推進し、WHO およ

び国内行政を支える中核的機関として活動している。今後も、体制の充実と若手人材の育成に注力し、センター機能の一層の強化を図る。

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. C 型・D 型インフルエンザウイルスの長期モニタリング

2018 年 1 月から 2023 年 3 月にかけて、横浜市内の呼吸器疾患患者 2,144 例の検体を対象として、C 型および D 型インフルエンザウイルスの長期的なモニタリングを実施した。本研究では、両ウイルスを同時に検出可能なリアルタイム RT-PCR を新たに構築し、解析に用いた。その結果、C 型インフルエンザウイルスは 3 例で検出され、検出株はいずれも C/Kanagawa 系統および C/São Paulo 系統に属していた。これらの株の抗原性は既知の参照株と同様であり、さらにバロキサビルに対して感受性を保持していた。一方、調査期間を通じて D 型インフルエンザウイルスは一例も検出されなかった。本研究により、C 型・D 型インフルエンザウイルスを同時に検出する検査法の有用性が示されるとともに、ヒトにおける D 型インフルエンザウイルスのリスクは依然として不明であり、継続的な監視と評価が必要であることが明らかとなった。［高下恵美、藤崎誠一郎、永田志保、森田博子、渡辺佳世、三浦秀佳、渡邉真治、長谷川秀樹、清水耕平*, 川上千春*, 百木智子*, 七種美和子*, 小澤広規*, 熊崎真琴*, 宇宿秀三*, 田中伸子*, 仙田隆一*、大久保一郎*（*横浜市衛生研究所）、松嵜葉子（山形大学）、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. SARS-CoV-2 とインフルエンザの小児同時感染例における抗ウイルス薬感受性

2024 年 1 月、小児外来において SARS-CoV-2 とインフルエンザの同時感染例が 3 例確認された。分離されたウイルスは、SARS-CoV-2 オミクロン亜系統 EG.5/HK.3 と A(H3N2)、BA.2.86/JN.1.5 と A(H1N1)pdm09 の組合せであった。これらの分離株について RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤（レムデシビル、モルヌピラビル）、3CL プロテアーゼ阻害剤（ニルマトレルビル、エンシトレルビル）、インフルエンザに対する 4 種類のノイラミニダーゼ阻害剤およびバロキサビルを用いて薬剤感受性試験を行った結果、すべての薬剤に対して感受性を示し、既知の耐性変異も認められなかった。患者はいずれも抗インフルエンザ薬による治療で軽快し、重症化はみられなかった。これらの知見は、SARS-CoV-2 とインフルエンザ双方の進化と治療薬耐性の出現を監視し続けることの重要性を示している。［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、市川正孝（市川こどもクリニック）、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）］

3. NA H275Y 変異 A(H1N1)pdm09 による小学校でのアウトブレイク

2024 年 9 月、横浜市内の小学校において A(H1N1)pdm09 の集団発生が確認され、24 人の学級児童のうち 11 人が発症した。分離されたウイルス 4 株はいずれもノイラミニダーゼ蛋白質に H275Y 変異を有し、オセルタミビルおよびペラミビルに耐性を示した。さらに、これらの株はヘマグルチニンに Q210H 変異を併せ持ち、ワクチン株 A/Wisconsin/67/2022 とは抗原性が異なっていた。遺伝子解析により、これらのウイルスは同一クローン由来で拡散したことが示され、増殖実験では感染初期に複製の遅延がみられたが最終的な増殖力は野生型と同等であった。本事例は、NA H275Y 変異株が十分な伝播能を保持しうることを示しており、今後も同様の耐性株の出現と拡散に対する警戒と監視が必要である。［高下恵美、森田博子、永田志保、藤崎誠一郎、三浦秀佳、岸田典子、中村一哉、白倉雅之、渡邉真治、長谷川秀樹、高橋宜聖（治療薬・ワクチン開発研究センター）、清水耕平*, 宇宿秀三*, 仙田隆一*、大久保一郎*（*横浜市衛生研究所）、市川正孝（市川こどもクリニック）、松嵜葉子（山形大学）］

4. COVID-19 が小児呼吸器ウイルス感染症に及ぼした影響

2018 年から 2023 年にかけて横浜市内の呼吸器感染症患者 4,012 例を対象に解析を行い、COVID-19 パンデミックが小児呼吸器ウイルスの流行動態に与えた影響を検討した。その結果、インフルエンザはパンデミック期に約 3 年間検出されず、その間ライノウイルスの検出が増加した。RS ウイルスは 2020 年に一時的に消失したが翌年以降は夏季に大規模な流行を再開し、パラインフルエンザウイルスやヒトメタニューモウイルスも一時減少した後に活動性が上昇した。これらの変

化はウイルス干渉や免疫応答の違いに関連していると考えられ、COVID-19 が小児呼吸器ウイルスの流行様式に大きな影響を及ぼしたことが明らかとなった。本研究は、パンデミックが呼吸器ウイルスの長期的な疫学に及ぼす影響を理解するうえで重要な知見を提供する。［高下恵美、藤崎誠一郎、永田志保、森田博子、三浦秀佳、渡辺佳世、中内美名、渡邉真治、長谷川秀樹、清水耕平*, 川上千春*, 百木智子*, 七種美和子*, 小澤広規*, 熊崎真琴*, 宇宿秀三*, 田中伸子*, 仙田隆一*、大久保一郎*（*横浜市衛生研究所）、松嵜葉子（山形大学）、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）］

5. コロナウイルスの RNA 構造が弱毒化に及ぼす影響

SARS-CoV-2 ゲノムには、頻繁に欠損が生じる「deletion hotspot」が存在し、この欠損によって感染細胞における IFN-β の誘導が抑制されることが知られている。我々は、この hotspot に RNA 構造を安定化させる同義変異 U508C を導入することで、欠損頻度が大幅に低下すること、さらに変異ウイルスの培養細胞での消失が速まることを見出した。本研究では、ウイルス RNA の構造がウイルス増殖に影響を及ぼすことを示し、抗ウイルス薬開発や弱毒化研究への応用可能性を示唆した。［宮崎かや、冨田有里子、松山州徳、神谷亘（群馬大学）］

6. 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モデルを予測した。［松山州徳、小林淳、福士秀悦（ウイルス第一部）］

7. 新型コロナウイルス薬剤耐性変異の国内発生の追跡

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、統計的な解析結果を報告した。［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）］

8. SARS-CoV-2 持続感染ラットモデルの確立と病態解析に関する研究

免疫不全患者における SARS-CoV-2 持続感染は、変異株出現や薬剤耐性に関与する可能性があるが、その病態は不明な点が多い。本研究では F344-Il2rg/Rag2 欠損ラット（SCID ラット）にマウス継代 SARS-CoV-2 株(QHmusX)を経鼻接種し、その病態を解析した。その結果、SCID ラットでは観察期間を通じて、鼻口腔スワブから持続的にウイルス RNA が検出され、感染 42 日後の組織標本のウイルス抗原免疫染色により、鼻腔や気管などの上気道でウイルス抗原陽性細胞が長期間残存していることが明らかとなった。さらに、次世代シーケンス解析により、非構造タンパク領域を中心にアミノ酸変異の蓄積が認められた。以上の結果から、SARS-CoV-2 持続感染モデルを確立した。現在、持続感染部位の組織学的解析を進めている。［宮﨑かや、長谷川秀樹、志和希、岩田奈織子、坂井祐介、永田典代、鈴木忠樹（感染病理部）、真下知士(東京大学)］

9. Long COVID 症状に関わる血清分泌因子の探索

Long COVID 患者の血清プロテオーム解析により、観察期間中に後遺症症状が増悪した人は特定の炎症性サイトカイン量が多い傾向にあった。現在、このサイトカインと症状の関連性について解析中である。［宮川敬、佐野芳、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］

10. 疑似粒子を用いた迅速中和抗体検出法の開発

インフルエンザウイルスの HA, NA タンパク質を搭載した疑似粒子の作成に成功し、この技術を用いて最近牛で発見されたクレード 2.3.4.4b H5N1 亜型に対する迅速かつ安全な中和試験法を開発した。［宮川敬、太田真、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］

11. 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。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。そこで精製 PA-X を用いたエンドヌクレアーゼアッセイを行ったところ、PA-X は厳密な特異性を示さず mRNA やウイルス RNA などのほぼ全ての RNA を切断する一方で、ウイルスポリメラーゼ複合体と結合し vRNP を形成したウイルス RNA は分解しないことが明らかとなった。これにより PA-X が感染細胞内で宿主とウイルスの RNA をどのように区別し、切断しているのかについての知見を得た。さらに PA-X と RNA との結合を in vitro で解析することにより、PA-X の mRNA 分解活性に重要であり機能が未知であった領域が、PA-X と核酸との結合に重要であることが明らかとなった。現在 PA-X と RNA との結合について、その詳細を結晶構造解析にて明らかにするための条件検討を行っている。［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、2024/25 シーズン（令和 6 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。試験には、ワクチン製造株の A/Victoria/4897/2022 (IVR-238) (H1N1) pdm09 、A/California/122/2022 (SAN-022) (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.1.8、C.1.9.1、C.1.9.3 の流行株との反応性を調べると、抗原部位 Ca にある（I166T）を持つ C.1.8 に属する流行株に対してワクチン接種者血清の反応性が低下したが、C.1.9.1 や国内で流行の主流であった C.1.9.3 サブクレードのウイルスとは概ねよく反応した。A(H3N2)については、サブクレード J のワクチン株の細胞分離株 A/Massachusetts/18/2022 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.2.1 にはよく反応したが、J.2 と J.2.2 でかつ S145N のアミノ酸置換を持つ流行株との反応性は低下した。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であった C.5.6 や 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。これらの成績は、WHO インフルエンザ協力センター間で共有され、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. 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。2023/24 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 細胞を用いて 7 株の A(H1N1)pdm、14 株の A(H3N2)、3 株の B/Victoria ウイルスを分離した。これら分離株について抗原性解析、遺伝子解析を行った。A(H1N1)pdm 分離株のうち 5 株は当該シーズン

の WHO 推奨基準株である A/Wisconsin/67/2022 と抗原的に類似しており、1 株（A/Kanagawa/IC2402/2024）については、WHO 推奨 CVV リストへの掲載に求められる抗原的要件に適合していることを確認した。A(H3N2)ウイルスについては当該期間の市中流行株の遺伝的・抗原的多様性を反映し、WHO 推奨基準株は A/Darwin/6/2021 から A/Massachusetts/18/2022 、次いで A/District of Columbia/27/2023 へと変更された。分離株のうち 3 株は A/Massachusetts/18/2022 と、9 株は A/District of Columbia/27/2023 との抗原的類似性を確認した。B/Victoria 分離株 3 株はいずれも WHO 推奨基準株である B/Austria/1359417/2021 と抗原的類似性を示し、そのうち 2 株は WHO 推奨 CVV リストへの登録を行った。［中村一哉、高橋仁、中内美名、浜本いつき、長谷川秀樹］

3. NIID-MDCK 細胞の高密度培養法の開発

細胞培養季節性インフルエンザワクチンの製造コスト低減化を目的にマイクロキャリアビーズ（MC）を用いた擬似浮遊培養系での NIID―MDCK 高密度培養の可否、ウイルス増殖後のワクチン抗原の高収量化への効果を検討した。MC 擬似浮遊培養においては単位容積・培養液あたりの細胞数が従来の接着平面培養に比べ2倍程度に増加し、この増殖させた細胞にウイルスを接種した場合、回収ウイルス量の倍化も認められた。一方で、同様の手法で準備した細胞に異なるウイルス株を接種した追試験ではウイルスの収量増加は認められず、現時点で本培養手法のワクチン抗原の高収量化への効果に疑義がある状況である。本培養手法の改良、および細胞培養季節性インフルエンザワクチン製造への導入に向けて、増殖させた細胞のコンディション安定化、接種に用いるウイルスの性状がウイルス回収量に与える影響の有無などについて検討を行っていく。［中村一哉、高橋仁、中内美名、長谷川秀樹］

4. 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た。IGF2BP1 に着目して解析を進め、IGF2BP1 が HA, NA mRNA と結合し、ウイルスの NS1 タンパク質と相互作用して、ウイルス複製に関与していることが示唆された。またその機能には、IGF2BP1 タンパク質の C 末端側が重要であると考えられた。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、IGF2BP1 の安定高発現細胞の作出に着手した。［中内美名、高橋仁、中村一哉、長谷川秀樹］

5. 呼吸器ウイルス間の干渉作用の解析

A 型及び B 型インフルエンザウイルスと HPIV3 のウイルス干渉作用についての検討を行った。インフルエンザウイルス感染後に産生される IFN-α/β 及び IFN 誘導遺伝子群による HPIV3 の増殖能への影響について検討を行った。[浜本いつき、浅沼秀樹]

6. 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。モノクローナル抗体(mAb)を用いた ELISA 試験法の検討として各型亜型の mAb を入手し、Capture 抗体としての有用性の評価や界面活性剤処理条件の検討を行った。また、同じワクチン抗原に対してヒツジ抗血清や mAb を用いた SRD 試験と、mAb を用いた ELISA 試験を行ったところ、両試験法で算出された HA 抗原量はほぼ同程度となり相関性があることが示された。［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）］

7. 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、ヒト鼻腔洗浄液などの臨床検体中に含まれる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 を検出する技術を確立した。また、ワクチン研究で用いられる動物モデルにおいて分泌型 IgA を

測定できる系を立ち上げるべく、マウスやカニクイザルの組換え分泌型 IgA タンパク質を哺乳類培養細胞で発現・精製する系を確立した。カニクイザルの組換え分泌型 IgA タンパク質をラットに免疫し、抗カニクイザル分泌型 IgA モノクローナル抗体が得られたため、今後この抗体を用いてワクチン接種後のカニクイザル検体中の抗原特異的分泌型 IgA が測定可能かについて評価を行っていく。［佐野芳、宮川敬、長谷川秀樹］

8. 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、新規アジュバント開発が求められている。これまでにカルボキシビニルポリマー (CVP) に強い粘膜アジュバント活性があることを見出している。本年度は、CVP を含む SARS-CoV-2 Wuhan 株のスパイクタンパクで経鼻免疫したマウスおよびカニクイザル血清の変異株に対する中和価を、シュードウイルスを使った実験系にて評価した。その結果、XBB.1.5 および JN.1 株においても中和価は認められたが、その程度は顕著に低いことが明らかになった。一方でカニクイザルの血清では、XBB.1.5 および JN.1 株においてもマウスと比較して高い中和価が認められることが明らかになった。［佐々木永太、浅沼秀樹、宮崎隆 (東興薬品工業株式会社)、高橋宜聖 (治療薬・ワクチン開発研究センター)、長谷川秀樹］

9. 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特異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、in vivo killing assay を行った。その結果、CVP によってワクチン抗原特異的な細胞死が認められた。CTL は交差防御性への関与も推測されることから、今後は交叉防御性との関連性を検証する。［佐々木永太、浅沼秀樹、高橋宜聖 (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)、長谷川秀樹］

10.アジュバント含有経鼻インフルエンザワクチンシーズの開発

CVP を活用して、既存ワクチンを上回る有効性をもつ経鼻ワクチンシーズを開発するため、併用するアジュバントの選定と、マウスでのワクチン感染防御効果評価に用いる季節性インフルエンザウイルス株と高病原性鳥インフルエンザウイルスの選定を行った。いくつかのアジュバントを CVP とともにスプリットワクチン抗原と混合したところ、一部のアジュバントにおいて顕著な抗体価の上昇が認められ、アジュバント併用の有用性が明らかになった。マウスのインフルエンザ感染モデルとして A/Victoria/4897/2022 を季節性インフルエンザ株として選定し、mLD50 の算出を行った。高病原性鳥インフルエンザウイルスでは、A/Ezo red fox/Hokkaido/2022 をはじめとする H5 の亜型がマウスで病原性を示し、ワクチン評価モデルとして有用であることを明らかにした。［佐々木永太、鈴木康司、有田知子、浅沼秀樹、宮崎隆 (東興薬品工業株式会社)、長谷川秀樹］

11. 全粒子不活化インフルエンザワクチンにおける自然免疫活性化因子の解明

これまでに全粒子不活化インフルエンザワクチン (WPV) をマウスに経鼻接種することで、肺胞上皮細胞から IL-33 が分泌されること、IL-33 ノックアウトマウスで sIgA 抗体産生が低下することを明らかにしている。一方で、WPV は肺胞マクロファージのアポトーシスを惹起するが、IL-1 α などの damage associated molecular patterns (DAMPs) は放出されなかった。そこで、カスパーゼ阻害剤を処置したところ、初代肺胞マクロファージおよびマウスにおいて、細胞死は抑制されずネクロトーシスが誘導され、IL-1 α の放出がみとめられた。さらに、カスパーゼ阻害剤を WPV とともにマウスに経鼻接種することで、sIgA 抗体産生の増加と、感染防御効果の増強がマウスにおいて認められた。以上の結果から、細胞死をネクロトーシスに誘導することで、DAMPs によるアジュバント効果がみとめられたものと推察された。［佐々木永太、浅沼秀樹、高橋宜聖 (治療薬・ワクチン開発研究センター)、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、ネパール、ミャンマー）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 28 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、2024 年 4 月から 2025 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 分離株の多くはクレードに関係なく、2024/25 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）、C.1.1、C.1.9、C.1.9.1 および C.1.9.3 に属するウイルスに対するフェレット感染血清のいずれともよく反応した。ワクチン推奨株や C.1.9.3 に属するウイルスのフェレット感染血清との反応性が低下した株は、その HA の抗原部位に G155E のアミノ酸置換が認められた。A(H3N2)分離株について、2024/25 シーズンの WHO ワクチン推奨株の細胞分離 A/Massachusetts/18/2022 株（サブクレード J）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、流行の主流であった J.2 あるいは J.2.2 に属するウイルスに対するフェレット感染血清との反応性の方がより良い傾向にあった。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、2024/25 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 2024 年 4 月から 2025 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 89 株（韓国 10 株、台湾 7 株、ミャンマー12 株、モンゴル 15 株、ラオス 45 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 株はいずれも 2024/25 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。A(H3N2)分離株は、2024/25 シーズンの WHO ワクチン推奨株の細胞分離 A/Massachusetts/18/2022 株（サブクレード J）に対するフェレット感染血清と概ねよく反応し、流行の主流であったサブクレード J.2 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。ワクチン株推奨と J.2 のサブクレードウイルスに対するフェレット感染血清との反応性が低下した台湾からの1株はその HA の抗原部位に S144N と K189R のアミノ酸置換を有した。B ビクトリア系統分離株は 2024/25 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. 2024/2025 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、空港検疫所および海外研究機関の協力をもとに、A(H1N1)pdm09 亜型 561 株、A(H3N2)亜型 270 株、B 型ビクトリア系統 157 株について全セグメントシークエンスを実施し、HA, NA 遺伝子については系統樹解析を行った。世界で検出された A(H1N1)pdm09 亜型流行株は、サブクレード C.1 (K54Q, A186T, Q189E, K308R)に属しており、サブクレード C.1.1 (共通アミノ酸 P137S, K142R)や C.1.9 (T120A, K169Q)が派生している。C.1.9 には、C.1.9.1 (P137S)、C.1.9.2 (N38D, K480R)、C.1.9.3 (S83P, I510T)、C.1.9.4 (Q54K, D86N, N125D, I149V)が、また C.1.1 内には、D (T216A)、D.1 (R45K)、D.3 (T120A, I372V), D.3.1 (I460T, V520A)など複数のサブクレードが派生している。我々が解析した株は C.1.9.3 (54.7%)、C.1.9 (23.1%)、D.3.1 (17.7%)などに属した。最近の A(H3N2)亜型ウイルスはサブクレード G.1.3 (D53N, N96S, I192F)に属している。G.1.3 内に派生した主流の J (I140K)には J.1 (I25V, V347M)、J.2 (N122D, K276E)が派生し、さらに J.1.1 (S145N)、J.2.1 (F79L, P239S)、J.2.2 (S124N)、J.2.3 (N158K, K189R, S378N)、J.2.4 (T135K, K189R)、J.2.5 (D104N, S145N, N158K)などが流行の中心となっている。我々が解析した株は、J.2.2 (45.1%)、J.2 (43.4%)、J.2.4 (5.7%)などに属した。最近の B 型ビクトリア系統はサブクレード C に属し、主に C.3 (E128K, A154E)と C.5 (D197E)などが派生している。さらに C.3.1 (D197N)、C.5.1 (E183K), C.5.6 (D129N), C.5.6.1 (T37I, E128D, T199A), C.5.7 (E183K, E128G)などに分岐している。解析した株は C.5.7 (45.6%)、 C.5.6 (15.4%)、C.5.1 (14.2%)、C.5.6.1 (13.0%)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。解析したほぼ全ての株については、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 14 株検出された。このうち 9 例は薬剤未投与例で、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ウイルスが A(H1N1)pdm09 と A(H3N2)で 2 株ずつ検出され、いずれも薬剤投与例であった。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. 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 H5Nx 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、2022/23 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 8 株
A/chicken/Kagoshima/23A4T/2023 (H5N1)、
A/chicken/Gifu/23A1T/2024 (H5N1)、
A/chicken/Gifu/23A7T/2024 (H5N1)、
A/chicken/Kagoshima/23B1T/2024 (H5N6)、
A/chicken/Kagoshima/23B5T/2024 (H5N6)、A/peregrine falcon/Saga/4112A002/2023 (H5N6)、A/large-billed crow/Hokkaido/B073/2024 (H5N5)、A/peregrine falcon/Kumamoto/4301C001/2024 (H5N5)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）及び NIID-002（A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022）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 および NIID-002 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。しかしながら、上記の A(H5N5) および A(H5N6)株については、IDCDC-RG71A 株に対する抗血清との反応性が低かった。これらの解析結果は、WHO インフルエンザワクチン株選定会議において資料として活用された。［有田知子、鈴木康司、高山郁代、白倉雅之、内田裕子（動物衛生研究所）、小澤 真（鹿児島大学）、迫田義博（北海道大学）、渡邉真治、長谷川秀樹］

6. 北米において野鳥、乳牛、哺乳動物およびヒトから分離された 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

米国 CDC および米国 St. Jude Children’s Research Hospital から、北米において野鳥、哺乳動物、乳牛およびヒトから分離された H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルス計 8 株の分与を受け、遺伝子解析および抗原性解析を実施した。遺伝子解析の結果、すべての受入株の HA 遺伝子は H5 HA クレード 2.3.4.4b に属することが確認された。抗原性解析においては、同クレードに属するワクチン製造候補 IDCDC-RG78A (A/American wigeon/South Carolina/AH0195145/2021), IDCDC-RG71A (A/Astrakhan/3212/2020）および NIID-002 (A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022)株に対するフェレット抗血清を用い、HI 試験を実施した。その結果、これらのワクチン製造候補株に対するフェレット抗血清は、受入株に対して概ね良好な反応を示した。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、Dr. Richard Webby（St. Jude Children’s Research Hospital）、Dr. Todd Davis（USCDC）、渡邉真治、長谷川秀樹］

7. 2024/25 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

2024/25 シーズンは、2023/2024 シーズンと同様、国内各地において、家禽、野鳥および環境中からの 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 9 株 A/peregrine falcon/Hokkaido/4809Z011T/2024 (H5N1)、
A/chicken/Hokkaido/24A1T/2024 (H5N1)、
A/chicken/Chiba/24A2T/2024 (H5N1)、
A/chicken/Niigata/24A8T/2024 (H5N1)、
A/environment/Kagoshima/KU-24B1/2024 (H5N1)、

A/chicken/Kagoshima/24A2T/2024 (H5N1), A/environment/Kagoshima/KU-24C1/2024 (H5N1) 、A/peregrine falcon/Fukui/1811A001T/2024 (H5N1) 、A/duck/Saitama/24A6T/2024 (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、2023/24 シーズンに国内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）株およびNIID-002（A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022）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 もしくはNIID-002に対するフェレット抗血清は、受入株に概ね良く反応した。しかしながら、A/environment/Kagoshima/KU-24C1/2024 、A/peregrine falcon/Fukui/1811A001T/2024 およびA/duck/Saitama/24A6T/2024株については、抗血清との反応性が低かった。これらの株には、HA 抗原部位に、いくつかアミノ酸変異が認められた。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］

8. 新興・再興感染症データバンク（iCROWN）事業におけるインフルエンザウイルス及びSARS-CoV-2 ゲノム解析

令和6年度は、新興・再興感染症データバンク（iCROWN）と入国時感染症ゲノムサーベイランス事業との連携が新たに開始された。これに伴い、入国時ゲノムサーベイランス事業で分離された株について、移管や登録情報の整備を行い、両事業の連携が円滑に進むよう体制を整え、事業間の情報共有と分与体制の強化を図った。［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. 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 分離及び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呼吸器検体について、SARS-CoV-2 の分離を行った。分離されたウイルスは次世代シークエンサーを用いてゲノム解析を行い、GISAIDデータベースに登録した。分離された最新のウイルス株は所内や他研究機関へ分与され、ウイルスの抗原解析や増殖性解析に用いられている。［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］

10. インフルエンザ様疾患のサーベイランス

膨大な種類の呼吸器系ウイルスは、感染者にインフルエンザウイルスと同様の呼吸器症状を引き起こす。SARS-CoV-2 のみならず、RS ウイルス、ライノウイルス、パラインフルエンザウイルス、エンテロウイルス等の重症肺炎を引き起こす病原体について、実際にどの病原体がどのような割合でヒトに感染しているのかを明らかにすることは、感染症対策を講じる上で必要不可欠な知見となる。我々は国立病院機構三重病院と三重県保健環境研究所と共同研究を行い、インフルエンザ様症状を示した患者由来の呼吸器検体を収集した。全1,605 検体を遺伝学的、統計学的に解析し、結果を国際的学術雑誌に投稿・受理された。［冨田有里子、大倉日和、望月理加、高山郁代、松山州徳、渡邉真治、長谷川秀樹］

11. 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検体中、RSV陽性40検体についてウイルス分離を実施し、9 検体からウイルスを分離した。［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］

12. 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、感染研独自のデータ登録システム PathoGenS（後述）に登録された遺伝子配列情報の解析を行い、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］

13. 国内の SARS-CoV-2 ゲノムサーベイランス

国内では、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。今年度当初は、都道府県単位で月140件程度を解析目標としていたが、流行状況等を鑑み、2024 年 11 月より地方衛生研究所単位で月 20 件程度の解析目標に変更した。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、月 140 件を目安にウイルスゲノム解析を実施した。これらの結果は、今年度から稼働開始した感染研の新たなデータ登録システム PathoGenS（Pathogen Genomic data collection System）を用いて解析・集約し、定期的にホームページで系統別検出状況等を公表した。［高山郁代、冨田有里子、望月理加、若山由香梨、松山州徳、渡邉真治、長谷川秀樹］

14. 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。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、空港検疫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) : 12 株、A(H1N1pdm09) : 2 株、の分離に成功した。このうち A/Kanagawa/IC2338/2023 および A/Tokyo/EIS10-444/2024 (H3N2)を用いてリアソータント株 A/Kanagawa/IC2338/2023 (NIID-H304)、A/Kanagawa/IC2338/2023 (NIID-H304A) および A/Tokyo/EIS10-444/2024 (NIID-H304) 、A/Tokyo/EIS10-444/2024 (NIID-H304A)を作製した。［鈴木康司、有田知子、佐々木永太、渡辺佳世、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. 2025/26 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

2025/26 シーズン用ワクチン製造株の選定にあたり、昨シーズンから変更となった A(H3N2)亜型の下記製造候補株の輸入・作製および SPF 卵を用いての増殖を行なった。

A/Victoria/2776/2023 (NYMC X-419) (HGR*)

A/Croatia/10136RV/2023 (NYMC X-425A) (HGR)

A/Croatia/10136RV/2023 (鶏卵分離株)

A/Canberra/373/2023 (IVR-254) (HGR)

A/District of Columbia/27/2023 (鶏卵分離株)

A/Croatia/10136RV/2023 (NIB-146) (HGR)

A/District of Columbia/27/2023 (NIB-142) (HGR)

A/Perth/722/2024 (IVR-262) (鶏卵分離株)

A/Croatia/10136RV/2023 (IVR-263) (HGR)

A/Croatia/10136RV/2023 (鶏卵分離株)

A/Kanagawa/IC2338/2023(NIID-H304A) (HGR)

HGR*: High growth reassortant (高増殖リアソータント株)

A(H3N2)株を延べ 11 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 4 株を分与した。分与した株については遺伝子解析、抗原性解析、無菌試験を実施した。ワクチン製造所における増殖性や蛋白収量等の情報は、2025/26 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、佐々木永太、渡辺佳世、浅沼秀樹、長谷川秀樹］

2. 令和 6 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 85 回厚生科学審議会感染症部会（令和 6 年 5 月 27 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 H5N1 のワクチン候補株である A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022 (NIID-002)が備蓄ワクチン株に決定した。当該株は当センターで作製し、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。NIID-002 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

作製・増殖した NIID-002 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、佐々木永太、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. .国家備蓄ワクチン（A/Astrakhan 株）の動物を用いた有効性評価

マウスおよびフェレットを用いて 2023 年度シーズンの国家備蓄ワクチン（A/Astrakhan/3212/2022; IDCDC-RG71A）の有効性評価を実施した。用量の異なる備蓄ワクチンを 2 回投与したマウスおよびフェレットに親株である A/Astrakhan/3212/202 株、もしくは A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022 株をチャレンジし、防御効果ならびに抗体応答を検討した。その結果、備蓄ワクチンを投与した動物は、ワクチンの用量に関わらず、両チャレンジに対し、完全な防御効果が認められた。また備蓄ワクチンで免疫した動物では、チャレンジ前の血清中に高い中和およびHI抗体の誘導が認められた。今回チャレンジに用いた 2 株はともにクレード 2.3.4.4b ではあるが、A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022 株の NA 亜型はワクチン株とは異なっていた。しかしながら異なる NA 亜型であっても HA クレードが同じであれば高い有効性を示すことが本実験より明らかとなった。[有田知子、鈴木康司、白倉雅之、岸田典子、佐野芳、佐々木永太、永田典代*、岩田奈緒子*、坂井祐介*、鈴木忠樹*（*感染病理部）、渡邉真治、浅沼秀樹、長谷川秀樹、乾　秀昭**、田辺哲朗**（**KM バイオロジクス）]

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 月にリヨンで開催された 13th 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. 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（メルボルン）と 2 月（ロンドン）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]

6. 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」について検査を行い、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］

7. 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］

8. ベトナム北部での呼吸器系ウイルスに関する共同研究

ベトナム ハノイ 国立衛生疫学研究所と呼吸器系ウイルスに対するサーベイランスに関する共同研究を実施している。［高山郁代、白倉雅之］

9. JICA 研修

JICA「感染症ラボネットワーク強化プロジェクト」の一環として、フィリピンからの研修参加者に対し「日本の SARS-CoV-2 ゲノムサーベイランス」に関する講義を行った。［高山郁代］

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。毎月開催される WHO 本部の体外診断検査に係る戦略的専門家諮問委員会(Web 会議)において、WHO 必須体外診断検査モデルリスト(改訂第 5 版)に、優先的に収載すべき検査について意見交換を行い、WHO へ助言を行った。11 月 25 日～11 月 29 日に WHO 本部において、第 5 回体外診断検査に関する戦略的諮問委員会が開催された。受領した WHO 必須体外診断検査モデルリスト改訂第 5 版への申請書と関連する裏付けとなるエビデンスについてレビューを行い、申請審査と判定の根拠・理由についてプレゼンテーションを行った。WHO 事務局、方法論学者、専門委員で審議を行い、モデルリストへの収載の選択・決定を行った。2025 年秋に WHO 本部から改訂第 5 版が公開される予定である。パンデミック等の緊急事態時の体外診断検査に係るワーキンググループにおいて、WHO 本部の担当部署及び関連専門組織と意見交換を行い、優先度の高い体外診断用医薬品及び審査選考プロセスについて意見交換を行い、議論を深めた。［浜本いつき］

研修業務

1. 希少感染症診断技術研修会

2024 年 12 月に実施された希少感染症診断技術研修会にて SARS-CoV-2 ゲノムサーベイランスに関する講義を行った。［高山郁代］

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1. Bhavsar D, Sano K*, Singh G, Krammer F. An ELISA-Based Method to Measure Mucosal Antibody Responses Against SARS-CoV-2 in Human Saliva. Curr Protoc. 2024 Apr;4(4): e1024. *Equally first author

2. 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 Apr;68(4):160-164.

3. Chesnokov A, Ivashchenko AA, Matsuzaki Y, Takashita E, Mishin VP, Ivachtchenko AV, Gubareva LV. Influenza C virus susceptibility to antivirals with different mechanisms of action. Antimicrob Agents Chemother. 2024 May 2;68(5): e0172723.

4. Shimizu K, Kawakami C, Matsuzaki Y, Fujisaki S, Nagata S, Morita H, Watanabe K, Miura H, Momoki T, Saikusa M, Ozawa H, Kumazaki M, Usuku S, Tanaka N, Senda R, Okubo I, Watanabe S, Hasegawa H, Kawaoka Y, Takashita E. Monitoring Influenza C and D Viruses in Patients With Respiratory Diseases in Japan, January 2018 to March 2023. Influenza Other Respir Viruses. 2024 Jun;18(6): e13345.

5. Doi A, Ota M, Saito M, Matsuyama S. Sporadic Occurrence of Ensitrelvir-Resistant SARS-CoV-2, Japan. Emerg Infect Dis. 2024 Jun;30(6):1289-1291

6. Kotaki R, Moriyama S, Oishi S, Onodera T, Adachi Y, Sasaki E, Ishino K, Morikawa M, Takei H, Takahashi H, Takano T, Nishiyama A, Yumoto K, Terahara K, Isogawa M, Matsumura T, Shinkai M, Takahashi Y. Repeated Omicron exposures redirect SARS-CoV-2-specific memory B cell evolution toward the latest variants. Sci Transl Med. 2024 Aug 21;16(761): eadp9927.

7. Takashita E, Ichikawa M, Fujisaki S, Morita H, Nagata S, Miura H, Watanabe S, Hasegawa H, Kawaoka Y. Antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 and influenza viruses from 3 co-infected pediatric patients. Int J Infect Dis. 2024 Sep;146: 107134

8. Perofsky AC, Huddleston J, Hansen C, Barnes JR, Rowe T, Xu X, Kondor R, Wentworth DE, Lewis N, Whittaker L, Ermetal B, Harvey R, Galiano M, Daniels RS, McCauley JW, Fujisaki S, Nakamura K, Kishida N, Watanabe S, Hasegawa H, Sullivan SG, Barr IG, Subbarao K, Krammer F, Bedford T, Viboud C. Antigenic drift and subtype interference shape A(H3N2) epidemic dynamics in the United States. Elife. 2024 Sep 25;13:RP91849.

9. Park ES, Kuroda Y, Uda A, Kaku Y, Okutani A, Hotta A, Tatemoto K, Ishijima K, Inoue Y, Harada M, Ami Y, Shirakura M, Watanabe S, Suzuki Y, Harada T, Ainai A, Shiwa N, Sakai Y, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Suzuki T, Hasegawa H, Maeda K. The comparison of pathogenicity among SARS-CoV-2 variants in domestic cats. Sci Rep. 2024 Sep 18;14(1):21815.

10. Kobayashi J, Kanou K, Okura H, Akter TM, Fukushi S, Matsuyama S. Biochemical analysis of packing and assembling heptad repeat motifs in the coronavirus spike protein trimer. mBio. 2024 Nov 13;15(11): e0120324.

11. Kinoshita H, Yamamoto T, Kuroda Y, Inoue Y, Miyazaki K, Ohmagari N, Tokita D, Nguyen PHA, Yamada S, Harada S, Kanno T, Takahashi K, Saito M, Shirato K, Takayama I, Watanabe S, Saito T, Ebihara H, Suzuki T, Maeda K, Fukushi S. Improved efficacy of SARS-CoV-2 isolation from COVID-19 clinical specimens using VeroE6 cells overexpressing TMPRSS2 and human ACE2. Sci Rep. 2024 Oct 22;14(1):24858.

12. Miyakawa K, Ota M, Sano K, Momose F, Okura T, Kishida N, Arita T, Suzuki Y, Shirakura M, Asanuma H, Watanabe S, Ryo A, Hasegawa H. Rapid and Safe Neutralization Assay for Circulating H5N1 Influenza Virus in Dairy Cows. Influenza Other Respir Viruses. 2024 Dec;18(12):e70048.

13. Harada Y, Takahashi H, Fujimoto T, Horikoshi F, Chida S, Tanaka K, Minari K, Tanimoto Y, Fujisaki S, Miura H, Nakauchi M, Shimasaki N, Suzuki Y, Arita T, Hamamoto I, Yamamoto N, Hasegawa H, Odagiri T, Tashiro M, Nobusawa E. Evaluation of a qualified MDCK cell line for virus isolation to develop cell-based influenza vaccine viruses with appropriate antigenicity. Vaccine. 2024, 42(23), 126242,
doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126242.

14. Kishida N, Imai M, Ainai A, Asanuma H, Saito R, Fujisaki S, Shirakura M, Nakamura K, Kuwahara T, Takashita E, Tashiro M, Odagiri T, Watanabe S. Efficacy of an Inactivated Whole-Virus A/Victoria/361/2011 (IVR-165) (H3N2) Influenza Vaccine in Ferrets. Microbiol Immunol. 2024 Dec;68(12):427-437.

15. Takashita E, Shimizu K, Usuku S, Senda R, Okubo I, Morita H, Nagata S, Fujisaki S, Miura H, Kishida N, Nakamura K, Shirakura M, Ichikawa M, Matsuzaki Y, Watanabe S, Takahashi Y, Hasegawa H. An outbreak of influenza A(H1N1)pdm09 antigenic variants exhibiting

cross-resistance to oseltamivir and peramivir in an elementary school in Japan, September 2024. Euro Surveill. 2024 Dec;29(50):2400786

16. Sano K, Kurosawa T, Horikawa K, Kimura Y, Goto A, Ryo A, Hasegawa H, Kato H, Miyakawa K. Cellular and humoral immunity and IgG subclass distribution after omicron XBB.1.5 monovalent vaccination in Japan. Vaccine. 2024 Dec 2;42(26):126452.

17. Takada K, Kida Y, Watanabe S, Watanabe T. Influenza B viruses are more susceptible to high temperatures than influenza A viruses. Npj Viruses. 2024 Dec 16;2(1):65.

18. Okura T, Takahashi T, Kameya T, Mizukoshi F, Nakai Y, Kakizaki M, Nishi M, Otsuki N, Kimura H, Miyakawa K, Shirato K, Kamitani W, Ryo A. MARCH8 Restricts RSV Replication by Promoting Cellular Apoptosis Through Ubiquitin-Mediated Proteolysis of Viral SH Protein. Viruses. 2024 Dec 18;16(12):1935.

19. Iketani T, Miyazaki K, Iwata-Yoshikawa N, Sakai Y, Shiwa-Sudo N, Ozono S, Asanuma H, Hasegawa H, Suzuki T, Nagata N. A Mouse Model of Ovalbumin-Induced Airway Allergy Exhibits Altered Localization of SARS-CoV-2-Susceptible Cells in the Lungs, Which Reflects Omicron BA.5 Infection Dynamics, Viral Mutations, and Immunopathology. Microbiol Immunol. 2025 Jan;69(1):59-76.

20. Hatayama Y, Miyakawa K, Kimura Y, Horikawa K, Hirahata K, Kimura H, Kato H, Goto A, Ryo A. Identification of Putative Serum Autoantibodies Associated with Post-Acute Sequelae of COVID-19 via Comprehensive Protein Array Analysis. Int J Mol Sci. 2025 Feb 19;26(4):1751.

21. Tomita Y, Okura H, Mochizuki R, Negoro M, Yano T, Kobayashi Y, Takayama I, Taniguchi K, Watanabe S, Hasegawa H. Multiple Respiratory Virus Detection in Acute Respiratory Infection Patients in Mie Prefecture, Japan, 2021-2023. Viruses. 2025 Feb 27;17(3):331.

22. Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Maeyama JI, Moriyama S, Nagata N, Suzuki T, Hamaguchi I, Hasegawa H, Takahashi Y. Calboxyvinyl polymer adjuvant enhances respiratory IgA responses through mucosal and systemic administration. NPJ Vaccines. 2025 Feb 11;10(1):28.

23. Takashita E, Shimizu K, Kawakami C, Momoki T, Saikusa M, Ozawa H, Kumazaki M, Usuku S, Tanaka N, Senda R, Okubo I, Fujisaki S, Nagata S, Morita H, Miura H, Watanabe K, Nakauchi M, Matsuzaki Y, Watanabe S, Hasegawa H, Kawaoka Y. Impact of COVID-19 on Respiratory Virus Infections in Children, Japan, 2018-2023. Immun Inflamm Dis. 2025 Mar;13(3):e70176.

24. Kobiyama K, Utsumi D, Kaku Y, Sasaki E, Yasui F, Okamura T, Onodera T, Tobuse AJ, Sakkour A, Amiry AF, Hayashi T, Temizoz B, Liu K, Negishi H, Toyama-Sorimachi N, Kohara M, Sawasaki T, Takagi J, Sato K, Takahashi Y, Yasutomi Y, Ishii KJ. Immunological analysis of LC16m8 vaccine: preclinical and early clinical insights into mpox. EBioMedicine. 2025 May;115: 105703.

２．和文発表

1. 宮川敬.「ミニ腸」を用いた SARS-CoV-2 変異株の性状解析と今後の展開. ウイルス 74(1), 45-48, 2024.

2. 高下恵美. インフルエンザのウイルス学的知見. インフルエンザ・COVID-19・RSV 診療ガイド 2024-25、日本医事新報社、30-36, 2024.

3. 高下恵美. Options XII for the Control of Influenza 参加報告. インフルエンザ～その他の呼吸器感染症、26(1):58-59, 2025.

4. 高下恵美. World Flu Day 2024 Symposium 参加報告.

インフルエンザ～その他の呼吸器感染症、26(1):60-61, 2025.

5. 菅谷憲夫、河岡義裕、高下恵美. 抗インフルエンザ薬治療のガイドラインと課題. 週刊日本医事新報、5233:36-41, 2024.

6. 渡邉真治. コロナパンデミック下の季節性インフルエンザの流行について. インフルエンザ～その他の呼吸器感染症、25 (2):35-42, 2024.

7. 渡邉真治. 経鼻弱毒生インフルエンザワクチン(フルミスト®)について教えてください. インフルエンザ～その他の呼吸器感染症、25(2):47, 2024.

8. 河岡義裕、柏木征三郎、渡邉真治. なぜ 2020～2021 年および 2022 年にインフルエンザの流行がなかったのか. インフルエンザ～その他の呼吸器感染症、26(1):9-14.

9. 渡邉真治. 日本にインフルエンザの流行がなかった 2021 年および 2022 年に流行したウイルス株について教えてください. インフルエンザ～その他の呼吸器感染症、26(1):44-45.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1. Takashita E. Antivirals. Mini-School of Influenza, OPTIONS XII for the Control of Influenza, Brisbane, September, 2024

2. Takashita E. Antiviral susceptibilities of influenza virus and SARS-CoV-2. OPTIONS XII for the Control of Influenza, Brisbane, September, 2024

3. Kawakami C, Takashita E, Shimizu K, Momoki T, Saikusa M, Ozawa H, Kumazaki M, Usuku S, Tanaka N, Senda R, Okubo I, Fujisaki S, Nagata S, Morita H, Miura H, Watanabe K, Nakauchi M, Matsuzaki Y, Watanabe S, Hasegawa H, Kawaoka Y. Impact of COVID-19 on respiratory virus infections in children in Yokohama, Japan, 2018 to 2023. OPTIONS XII for the Control of Influenza, Brisbane, September, 2024

4. Sano K, Miyakawa K, Sataka A, Suzuki T, Hasegawa H. Establishment of a high throughput bead-based, antigen specific secretory IgA antibody detection system. OPTIONS XII for the Control of Influenza. Brisbane, Australia, September 2024

5. Ota M, Sano K, Momose F, Watanabe S, Ryo A, Hasegawa H, Miyakawa K. Rapid detection of neutralizing antibodies against influenza viruses using HiBiT-tagged virus-like particles. OPTIONS XII for the Control of Influenza, Brisbane, Australia, September 2024

6. Takayama I, Hotta C, Tomita Y, Fujino M, Matsuyama S, Watanabe S, Morita-Ishihara T, Takeshita N, Hasegawa H. SARS-CoV-2 genomic surveillance in Japan. OptionsXII for the Control of Influenza, Brisbane, Australia, September 2024

7. Kaya Miyazaki, Nozomi Shiwa-Sudo, Naoko Iwata-Yoshikawa, Yusuke Sakai, Kazuto Yoshimi, Tomoji Mashimo, Tadaki Suzuki, Hideki Hasegawa, Noriyo Nagata. Establishment of a persistent SARS-CoV-2 infection model using SCID rat. PREPARING FOR THE NEXT PANDEMIC: EVOLUTION, PATHOGENESIS AND THE VIROLOGY OF CORONAVIRUSES, 2024 年 12 月, Awaji, Hyogo

2. 国内学会

1 松山州徳、薬剤耐性新型コロナウイルスの国内発生、第 37 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、2024 年 7 月、松山

2 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 37 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、2024 年 7 月、松山

3 太田真、佐野芳、渡邉真治、長谷川秀樹、宮川敬. インフルエンザウイルスに対する迅速で安全な中和抗体検出法の開発. 第 37 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、2024 年 7 月、松山

4 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2回新型コロナウイルス研究集会 2024 年 8 月、東京

5 宮﨑かや、志和(須藤)希、岩田(吉河)奈織子、坂井祐介、吉見 一人、真下 知士、鈴木忠樹、長谷川秀樹、永田典代. 重症免疫不全(SCID)ラットを用いた SARS-CoV-2 持続感染モデルの確立、奄美医科学研究シンポジウム 2024 年 10 月、奄美大島

6 佐野芳、加藤英明、長谷川秀樹、宮川敬. 日本人医療従事者における Omicron XBB.1.5 ワクチン接種後の免疫応答の解析. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会、2024 年 10 月、名古屋

7 冨田有里子、三重県における 2021 年～2023 年のインフルエンザ様疾患(ILI)サーベイランス、第 71 回日本ウイルス学会学術集会、2024 年 11 月、名古屋

8 渡邉真治、岸田典子、藤崎誠一郎、中村一哉、白倉雅之、高下恵美、佐藤彩、秋元未来、三浦秀佳、森田博子、永田志保、菅原裕美、長谷川英樹、インフルエンザ 株サーベイランスグループ. 2023/24 シーズンのインフルエンザ流行株の性状と 2024/25 シーズンのワクチン株選定について. 第71回日本ウイルス学会学術集会、2024 年 11 月、名古屋

9 大平浩輔、横江こころ、黎凱欣、片山美沙、市川綾乃、上間亜希子、関根渉、高下恵美、村木靖、村上晋、堀本泰介. 国内の牛血清における C 型および D 型インフルエンザウイルス抗体保有状況の調査. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会、2024 年 11 月、名古屋

10 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. 2023/24 シーズンにおける抗インフルエンザ薬耐性ウイルスの検出. 第 56 回日本小児感染症学会学術集会、2024 年 11 月、長崎

11 Hideki ASANUMA, Tetsuro TANABE, Hideaki INUI, Shinji WATANABE, Yasushi SUZUKI, Tomoko ARITA, Masayuki SHIRAKURA, Noriko KISHIDA, Kaori SANO, Hideki HASEGAWA. Immune responses and effectiveness of stockpiled pre-pandemic influenza vaccine in mice. 第 53 回日本免疫学会学術集会、2024 年 12 月、長崎

１８．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を行う。

2024 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、分離株を用いた新規 β-ラクタム系抗菌薬の薬剤感受性を検討した。また協力を得られた CRE 感染症届出医療施設と連携し CRE 感染症の臨床疫学研究を実施した。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・七室・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、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 2.0(JARBS2.0)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 18,000 検体の解析を実施した。七・三室が中心となり GBS と *K. pneumoniae* サーベイランスを継続した。二・五・七室が中心となり食品由来薬剤耐性菌サーベイランスを継続した。五・二室が中心となり協力地方衛生研究所とともに放流下水（メタゲノム）、流入下水（VRE）のサーベイランスを実施した。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 20,000 株を収納した。また、18 件の薬剤耐性菌パネルの分与依頼を受け分与を行った。また、日本臨床微生物学会・外部精度管理事業への菌株提供を行った。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、令和 6 年 4 月 1 日付で近藤恒平が主任研究官に、令和 7 年 2 月 1 日付で林航が主任研究官に、3 月 1 日付で左卉が主任研究官に、大竹正悟（実地疫学研究センター併任）が研究員に就任した。また令和 6 年 8 月 23 日付で上村望研究員（昆虫医科学部併任）が退職した。

業 績

調査・研究

Ⅰ. 薬剤耐性菌に関する研究

1. 薬剤耐性菌に関する菌株・検体等の解析依頼および共同研究の概要

医療機関や地方衛生研究所等及び台湾 CDC より、解析依頼もしくは共同研究として、*Enterobacter cloacae* complex 15 株、大腸菌 13 株、*Bacillus cereus* 3 株、*Enterococcus faecium* 3 株, *Klebsiella oxytoca* 1 株、*Proteus mirabilis* 1 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。[甲斐久美子、村松茂、小林富久也、松井真理、稲嶺由羽、鈴木里和、菅井基行]

3 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* 2 株、*K. pneumoniae* 1 株、*Citrobacter freundii* 1 株 、*Klebsiella aerogenes* 1 株 、*Chromobacterium haemolyticum* 1 株）。NGS を用いて保有薬剤耐性遺伝子の検索、タイピングを実施した。これらの薬剤耐性菌は、薬剤耐性菌バンク棟へ収容した。[鹿山鎭男、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* 38 株、腸球菌 123 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）感染症届出症例分離株に対する新規 β-ラクタム系抗菌薬の薬剤感受性

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）感染症届出症例分離株のうち、メロペネム MIC 2mg/mL 以上の 449 株を対象にイミペネム/レレバクタム(IP/R)、セフィデロコル(CFDC)、セフタジジム/アビバクタム(CZ/A)に対する薬剤感受性を微量液体希釈法及びディスク拡散法で測定した。国内で主流のカルバペネマーゼである IMP 型メタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子保有株では CFDC の感受性が特に良好に保たれていたが、NDM 型保有株では CFDC を含むいずれの抗菌薬も感性率は低かった。カルバペネマーゼ遺伝子非保有株に対しては CFDC、CZ/A が高い感性率を示した。また、国内での承認前にすでに CFDC 耐性大腸菌 ST617 が分離されており、CFDC 耐性を示す特定の系統株が存在することが明らかとなった。 [藤井英里（実地疫学研究センター）、松井真理、稲嶺由羽、甲斐久美子、村松茂、鈴木里和]

3. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）の臨床疫学研究

2022 年～2024 年に届出された CRE 感染症症例由来株 2,552 株について、全国の地方衛生研究所との共同研究に基づき送付を受け、2017 年～2021 年分離株と同様に、新規抗菌薬を含む薬剤感受性試験およびゲノム解析を実施した。さらに、CRE 届出症例を対象に、治療抗菌薬の使用と予後の相関を解析するため、全国の医療機関に症例情報の提供を依頼し、385 例の症例情報を収集した。[藤井英里、佐々木優、村井晋平（以上実地疫学研究センター）、松井真理、稲嶺由羽、甲斐久美子、村松茂、鈴木里和]

4. 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感受性と ESBL 産生株スクリーニングカットオフ値の検討

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*, *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter* spp.）を対象に、セフェピム感受性を VITEK2, RAISUS S4、Microscan Walkaway で測定し、微量液体希釈法（BMD）の値を基準に比較した。いずれの機種も BMD 値とのカテゴリー一致率は 90%以上であったが、菌種や耐性メカニズムに関わらず MIC が高めもしくは低めに判定される機種毎の特性があった。また、基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ（ESBL）産生株は、MIC 分布が 0.5～>32 μg/mL と広く、かつセフェピム非感性株に占めるその割合は低かった。以上より、セフェピム感受性は機種特性を考慮する必要性と、セフェピム MIC 値のみで ESBL 産生スクリーニングカットオフ値の設定は困難と考えられた。[松井真理、稲嶺由羽、甲斐久美子、村松茂、鈴木里和]

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

国内分離 ECC 382 株のプラスミド分子疫学解析を実施した。*bla*$_{IMP-1}$ 保有 IncHI2 プラスミドは共通の薬剤耐性遺伝子(ARG)プロファイルを保持し、ECC の複数の菌種と Sequence type に拡散していた。一方、*Enterobacter hormaechei*（Eh）の由来 *bla*$_{IMP-1}$ 非保有 IncHI2 プラスミドは多様かつ多数の ARG を集積していたが、non-Eh 由来では、ARG をほとんど保有しないことを明らかにした。[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、

東京科学大学（旧・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

岐阜大学 浅井先生との共同研究にて、市販豚肉から分離された MRSA 10 株のゲノム解析を実施した。その結果、いずれも ST398-MRSA SCC*mec*V であることがわかった。[于連升、鹿山鎭男、久恒順三、菅原庸、菅井基行]

9. 臨床検体、環境検体から分離される薬剤耐性菌の解析

埼玉県立大学と岐阜大学から依頼を受け、MALDI-TOF MS による菌種同定（374 株）を実施した。また、両大学より受け入れた臨床分離株 341 株、環境由来株 374 株の NGS 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 年度に約 40 農場の牛乳房炎に由来する *Klebsiella* spp.および *Raoultella* spp.約 800 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。これらは 19 種類の *Klebsiella*/*Raoultella* spp.で構成され、ESBL 産生株の中では CTX-M-2 型 ESBL 遺伝子が最も多いことが判明した。[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。

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 *Staphylococcus coagulans* のゲノム解析から新規エンテロトキシンを見出し、機能解析のために組換えタンパク質を精製した。

黄色ブドウ球菌の biofilm 形成に関与する糖代謝経路を解明するため、様々な糖添加した培地、およびヒト血清添加条件下にて、biofilm形成能の解析とそれに関連する遺伝子の発現量を比較解析した。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。

国内で *vanA* を保有するが、バンコマイシン（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から転写調節因子の発現量の変化が表現型に影響していることを明らかにした。

リネゾリド耐性腸球菌（LRE）について、リネゾリド耐性遺伝子 *optrA* 陽性プラスミドが検出され、接合能を検証した。

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。

地方都市の下水処理場の流入水、ならびに、病院排水から分離された VRE（974 株）及びブドウ球菌（58 株）の解析を実施した。

岐阜大学 浅井先生との共同研究において、動物由来 *Mammaliicoccus* 属 200 株のゲノム解析を行い、ほとんどの株が *mecA* を保有し、そのうち1株は *mecC* も陽性であった。また、インドネシア カジャマダ大学 Aziz 先生との共同研究において、動物由来黄色ブドウ球菌 203 株を受け入れた。今後ゲノム解析を実施して日本株と比較する予定である。

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。[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。また、機能解析により、候補タンパク質が RNA 分解活性を有す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、氣駕恒太朗]

13. 黄色ブドウ球菌における病原性遺伝子を保有するファージの単離及び宿主感染領域を決定する因子の探索

臨床や伴侶動物、環境から単離された黄色ブドウ球菌の溶原性ファージを約 20 種類採取し、ゲノム解析を行なった。採取したファージは *pvl*、*eta* などの様々な病原性遺伝子を保有することが明らかとなった。多様な ST 株を用いて単離したファージの感染領域を評価したところ、株ごとに感染領域が大きく異なることが示された。感染領域を決定する宿主側の因子を同定するため、防御システムを検出しファージの感染領域との関連性を評価した。[沓野祥子、近藤恒平、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、氣駕恒太朗）]

14. バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）の蔓延状況を評価する手法に関する研究

国内で地域ごとに差がある VRE の検出頻度に関し、それが高い地域と低い地域への地域の分け方、評価間隔などを感染症発生動向調査における感染症届出数の推移を時系列で分析した。地理的単位としては、保健所または二次医療圏での評価が適切と考えられた。時間は半年おきの評価は感度が高く、一年おきの評価はより安定して蔓延状況を示していた。また、日本のような VRE が流行していない地域で、VRE アウトブレイク時の積極的スクリーニング（ASC）の対象患者が明確でないため、静岡県立総合病院 VRE アウトブレイク事例をもとに、VRE 検出リスクが高い集団を検討した。その結果、おむつ交換を要する患者や VRE の流行が確認されている地域への入院歴を有する人で VRE 検出頻度が高かった。本内容は J Hosp Infection に発表した。[大野智裕（実地疫学専門家養成コース FETP）、米岡大輔（感染症疫学研究センター）、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]

15. 環境から分離された薬剤耐性菌の解析

北海道、徳島県、岡山県、広島県、埼玉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 1,281 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、瀬川孝耶、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、患者情報解析を行い、現在論文投稿中である。また神奈川県で検出された 35B-ST156 に関して論文報告を行った。[中野哲志、常彬（細菌第一部）、明田幸宏（細菌第一部）、大西真（細菌第一部）、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。その結果、同クローンは PMEN34（12F-ST218）と共通の祖先をもっていることが判明した。これらの成果を現在学術誌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 PLoS ONE に投稿中である。また、石川県（国内人口の約 1%）において、多剤耐性緑膿菌とカルバペネム耐性緑膿菌の保菌患者数を調べる質問紙による横断研究を実施した。石川県では、年間推定 MDRP 保菌患者は 7.5 人、カルバペネム耐性緑膿菌保菌患者数は 284 人であった。[黒須一見、山岸拓也、（以下、FETP）大竹正悟、塩本高之、中下愛実（実地疫学研究センター）]

19. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌の検査実施状況と公衆衛生対応に関する研究

病院のカルバペネマーゼ確認検査（CP 検査）の実施状況が不明であるため、栃木県内の病院の感染管理担当者及び検査担当者を対象に、web アンケートで 2022 年の CRE 検査体制と CPE 分離状況、及び病院の対策実施状況を調べた。県内 107 病院（107 施設）中 21 病院から回答を得た。全ての CRE に接触予防策を実施している病院が 85%、カルバペネマーゼ産生 CRE（CP-CRE）のみ接触予防策を実施している病院が 10%、全ての CRE に対して接触予防策を実施しない病院が 5%だった。今後、CP-CRE に特化した感染拡大予防策の効果や治療戦略の是非、その方針や病院のキャパシティを加味した最適な CP 検査法の検討が重要である。［山岸拓也、佐々木優（FETP）、小林祐介（感染症疫学センター）］

20. 北海道内保健所における AMR 対策の取組実態調査

北海道内保健所の感染症法実務者における AMR に関する知識・認識・取組の実態を明らかにするため、道内保健所の感染症法担当部署に所属し、感染症業務に従事する専門職職員に対し、オンライン調査を 2024 年 8－9 月に実施した。238 名の対象者中 108 名（45%）で回答を得た。多くの実務者は、「AMR は公衆衛生上、重要な問題」と認識していた一方、一定数の者が、平時・有事における保健所の役割は「わからない」と認識していた。また、職務年数に関係なく、AMR に関する知識を十分に有しておらず、苦手意識を持ちながらも、AMR の取組や対応に従事している実態が明らかとなった。[黒須一見、山岸拓也、清水唯（FETP）、中下愛実（実地疫学研究センター）、藤谷好弘（北海道立衛生研究所）]

Ⅱ. 院内感染に関する研究

1. 抗菌薬使用量を用いたリスク層別化に基づく手指消毒薬の使用目標値に関する研究

5 施設 46 病棟を対象に 2022 年の MRSA 分離率、手指消毒薬消費量、抗菌薬使用密度（AUD）を調査した。MRSA 分離率は中央値 44.9%で、手指消毒薬消費量や AUD との明確な相関はなかった。手指消毒薬使用量が少なくても MRSA 分離率の低い病棟では AUD も最も低く、一方手指消毒薬使用量が多いにも関わらず MRSA 分離率も高い病棟では AUD も高い傾向がみられたが、手指消毒薬使用量の測定方法や、細菌検査の実施状況が MRSA 分離率に影響する可能性が示唆された。[椎木創一（実地疫学研究センター）、黒須一見、鈴木里和]

Ⅲ. 抗生物質の品質管理に関する研究

1. バンコマイシン塩酸塩の純度試験に関する検討

バンコマイシン塩酸塩は主成分のバンコマイシン B と 10～20 種の関連不純物を含む。日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方での純度試験は液体クロマトグラフィーを用いるが条件や基準は異なるため、これらの試験法を比較し、国際調和においての問題点を検討した。（同志社女子大学との共同研究）[鈴木里和]

Ⅳ. サーベイランスデータを用いた研究

1. CRE 感染症届出票の正確性評価および基準変更の影響に関する研究

CRE 感染症は全数届出対象で年間約 2,000 例報告されるが、届出表にメロペネム耐性と記載されていても、実際に耐性であったのは 67%であった。イミペネム基準が削除された場合、届出数は約 600 例/年と推定され、全国的に約 7 割減少。地域差もみられ、九州での減少が最も顕著であった。菌種別では *K. aerogenes* の割合が大幅に減少し、年齢・性別・症状の分布は全体と概ね一致した。[村井晋平（実地疫学研究センター）、稲嶺由羽、松井真理、鈴木里和]

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 Journal of Antimicrobial Chemotherapy 誌に発表し、2024 年 3 月の Wellcome conference にて発表後、2023 年開始の JANIS 診療所部門データの解析は参加施設数が少なくデータ解析困難であったことを追加し 2024 年 4 月の欧州臨床微生物感染症学会、6 月の第 98 回日本感染症学会学術講演会第 72 回化学療法学会総会にて発表を行った。[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 COVID-19 が飛沫伝播菌の拡がりに与えた影響の研究

COVID-19 パンデミックに対し国から個人まで様々な対策が取られた。この対策が COVID-19 以外の病原体に対して与えた影響を明らかにした。2018 年から 2021 年までに呼吸器検体と血液検体から検出された飛沫伝播菌である肺炎球

菌、インフルエンザ菌、モラクセラ菌、A 群溶連菌の検出率を月別に明らかにし、接触伝播菌である黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌を対象群として比較を行った。解析期間中、接触伝播菌は変化を認めなかったが、COVID-19 パンデミックに対し緊急事態宣言が発出された 2020 年 4 月から飛沫伝播菌の減少を認めた。それと同時に血液検体から検出された肺炎球菌、インフルエンザ菌、A 群溶連菌の減少を認めた。2021 年 4 月から飛沫伝播菌の上昇を認めたが。この主たる年齢層は小児であったことを明らかにした。以上の結果を論文にまとめ、Journal of Infection 誌に発表した。[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、(以下、感染症疫学センター) 神垣太郎、新橋玲子、鈴木基]

4. 胃瘻と薬剤耐性菌の関連に関する研究

高齢者施設における薬剤耐性菌の保菌状況の把握と予後の関連について行った研究(Gerontology. 69: 261–272. 2023)にて経管栄養が薬剤耐性菌の保菌に関連していることを明らかにした。その先行研究に基づき、胃瘻が薬剤耐性菌の保菌にどのような関与をしているかを明らかにするために、北海道江別市と広島県広島市の高齢者施設それぞれ 1 施設に入所している胃瘻施行患者から胃瘻先端部検体と便検体を採取し、それぞれから得られる細菌叢を網羅的に解析することとした。対象患者数は計20名とし、現在13名から検体採取を行い、網羅的細菌叢解析を進めている。[矢原耕史、北村徳一、梶原俊毅、菅井基行]

5. 周術期抗菌薬投与と細菌叢の関連に関する研究

手術の際には周術期予防抗菌薬の投与が手術部位感染症予防のために推奨されているが、周術期予防抗菌薬が口腔及び腸内細菌叢に及ぼす影響については未だ明らかになっていない。そこで大腸癌に対する手術を行う患者に対し、手術前の細菌叢と比較し1日目、7日目、28日目の細菌叢を比較することによって周術期予防抗菌薬が与える影響を明らかにすることとした。広島大学病院消化器外科にて大腸癌手術を受ける患者のうち、口頭で同意が得られた10名に対し研究を行った。術前の検体が不良であった2名を除いた8名について、術前と1日目、7日目、28日目の細菌叢の比較を行った。口腔と便のα-diversity は有意差をもって減少しており、その影響は28日目まで継続していた。術前と比較し7日目では口腔及び腸内細菌叢では嫌気性菌が有意に減少し、腸内細菌叢では *Enterococcus*, *Lacticaseibacillus* と *Limosilactobacillus* が増加していた。薬剤耐性遺伝子の総体は7日目で有意に増加し、28日目には減少傾向となった。この結果を第 53 回薬剤耐性菌研究会で発表した。[梶原俊毅、矢原耕史、北村徳一、菅井基行]

6. JANIS の海外展開(ASIARS-Net)

ASIARS-Netについて昨年度機能追加及び改良を行った。ベトナムにおいては、ASIARS-Net に関する MOA を締結しているベトナム軍医大学、及び軍病院ネットワークの中心である 103 病院で ASIARS-Netトレーニングプログラムを 2024 年 8 月に開催した。ASIARS-Net 利用に向けてのデータ精度管理につき継続支援を行いながら、ネットワーク参加病院によるデータ発表を中心としたシンポジウムの開催を来年度以降予定している。ベトナム最大の民間の検査会社(Medlatec)とも ASIARS-Net 利用による共同研究の推進に関する MOA を 2024 年 5 月に締結し、データ精度管理支援を開始。2024 年 4 月には ESCMID サイドイベントとして開催された AMR についての WHO 協力センター会議に参加し、ASIARS-Net も含めたサーベイランス支援について他の WHO 協力センターと情報交換を行った。2025 年 2 月の Tokyo One Health AMR 会議において、インドネシア MOH と ASIARS-Net trial について会議を行った。又スリランカ等他国への ASIARS-Net presentation を行い、trial への参加を呼び掛けた。

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]

7. 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、2024 年 PLOS One に論文発表を行い、2025 年 3 月の日米医学協力計画第 25 回汎太平洋新興再興感染症(EID)会議にて発表した。[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 71 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]

2. 地方自治体・医療機関からの問い合わせに対するレファレンス業務

地方自治体 15 件、医療機関 52 件からの各種耐性菌に関する問い合わせ 67 件に対応した。

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、結果に矛盾がある報告への問い合わせと修正依頼を実施した。2022 年検体採取 1,426 株の試験結果は、病原微生物検出情報 2024 年 7 月号（IASR Vol.45, No.7）で公開した。2023 年検体採取分は、患者報告に対する病原体報告率が低く報告漏れの可能性が考えられた自治体に検査実施状況等を問い合わせ、追加登録株を含む 1,621 株の結果を集計した。2017～2023 年の蓄積データより、IMP 型検出株が減少傾向にある一方で、NDM 型、KPC 型、OXA-48 型の検出株数は増加傾向である、といったわが国における CRE のカルバペネマーゼ遺伝子型の変化を確認し病原微生物検出情報 2025 年 2 月号（IASR vol.46, No.2）で報告した。[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FETPでサーベイランスデータに基づくリスク評価を目的としたテレビ電話会議を毎週実施し 2024 年度は計 45 回開催した。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は、薬剤耐性研究センターと感染症疫学センターとの月 1 回のテレビ電話会議を通じて合同のリスク評価を行った。2024 年 4 月 1 日から 8 月 20 日までに、計 5 回実施した。なお、2024 年 9 月以降は、必要に応じて情報共有や相談を行う体制へと移行した。リスク評価後の結果、延べ 95 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。このうち、CRE 感染症は 39 事例（41%）、VRE 感染症は 45 事例（47%）、MDRA 感染症は 10 事例（11%）、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症は 1 事例（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、藤井英里、（以下、実地疫学研究センター）島田智恵、中下愛実、（以下、FETP）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、高良武俊、椎木創一、高橋佑紀、津田侑子、青木美樹、小川順子、酒井香穂、清水恭子、地主勝、田才愛子、立花佳弘、中満智史、広瀬卓哉、村井達也、寶來徳子、森秀哉]

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・VRE 2.0

日本全国を対象とし、JANIS とリンクした菌株収集とゲノム解読に基づく薬剤耐性菌ナショナル・サーベイランス（Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance: JARBS）を今後も持続的に発展させることを目指し、JARBS 第 2 期（JARBS-GNR・VRE 2.0）（https://jarbs.net/）の運用を進めた。令和 5 年から令和 6 年度末までに、124 医療機関の参加を頂きGNRは約2600株を、VREは約140株を収集した。収集した菌株は全て 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、令和6年度末までに合計15回の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。さらに、NGS によって同定したカルバペネマーゼ遺伝子保有株を対象に、新薬を含む主要抗菌薬の MIC を広いレンジで測定するための特注プレートの開発を進めた。[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]

2. JARBS-GNR 関連研究

2-1. 国内臨床分離肺炎桿菌株における可動性チゲサイクリン耐性遺伝子クラスター*tmexCD1-toprJ1* の出現

本研究では日本国内の腸内細菌目細菌における、チゲサイクリン耐性関連の可動性 RND 型排出ポンプ遺伝子クラスター *tmexCD-toprJ* の存在を明らかにした。2019～2020 年に全国 175 病院から収集された第三世代セファロスポリン耐性菌 5,143 株のゲノムを解析し、*tmexCD-toprJ* の検出とプラスミド解析を行った。結果は、2019 年に分離された *Klebsiella pneumoniae* の 2 株から *tmexCD1-toprJ1* が検出された。これらは中国で報告されたプラスミドと類似した構造を持ち、可動遺伝因子（SE）やトランスポゾンに組み込まれていた。チゲサイクリン使用が限られている日本においても、2019 年時点で *tmexCD-toprJ* が存在していたことが確認され、

このような遺伝子を保有する多剤耐性菌は公衆衛生上の脅威であり、継続的な監視体制の強化が求められる。本研究内容は J Antimicrob Chemother.2025 Jan 3;80(1):192-199. と第 36 回日本臨床微生物学会総会で発表した。[平林亜希、矢野大和、矢原耕史、青木貞男、菅原庸、梶原俊毅、鹿山鎭男、鈴木仁人、菅井基行]

2-2. カルバペネマーゼ陰性で mCIM 陽性となった *K. oxytoca* 2 株の解析

本研究では、カルバペネマーゼ遺伝子を保有せず、カルバペネムに低感受性を示す *Klebsiella oxytoca* 臨床分離株が mCIM 陽性を示した事例について、その解釈と評価方法を検討した。JARBS 参加医療機関の同一患者から分離された 2 株は、カルバペネムに低感受性を示し、mCIM 陽性であった。zCIM や MBL 阻害剤による検査から MBL 産生は否定され、クラブラン酸によるカルバペネムの感受性の変化からクラス A β-ラクタマーゼの関与が示唆された。経時的に酵素活性を測定したところ、MBL 産生株に比べて緩徐にイミペネムの加水分解活性を有することが示された。ゲノム解析では、既知のカルバペネマーゼは検出されず、$bla_{\text{OXY-2-4}}$ 遺伝子が同定され、そのプロモーター領域に高発現型の変異を認めたことから、OXY-2 の過剰産生が IPM 分解に関与していると考えられた。*K. oxytoca* における mCIM 陽性は必ずしもカルバペネマーゼ産生を示すものではなく、クラブラン酸を用いた感受性試験を併用することで、より正確な評価が可能となることが示された。[若井智世、川上小夜子、林航、北村徳一、菅原庸、平林亜希、矢原耕史、菅井基行]

3. JARBS-PA

JARBS1 期の中で 2019 年から 2020 年の期間に全国 78 箇所の医療機関から収集されたカルバペネム耐性緑膿菌のゲノムデータと MIC データを解析し、メロペネムの MIC が≥8 μg/mL となった 382 株を対象に、薬剤感受性プロファイル、Sequence Type (ST) の内訳、薬剤耐性遺伝子・耐性変異の解析を行った。その結果、ピペラシリン-タゾバクタム感性率は 52.9%、アミカシン感性率は 88.0%と維持されており、これらは世界平均と比較して高い数値であった。一方、CRPA のシプロフロキサシン感性率は世界全体では 26.2%、日本でも 26.4%と低く、CRPA におけるフルオロキノロン耐性は日本においても蔓延化していることが明らかになった。次に、カルバペネマーゼ保有率は 4.1%と、これまでサーベイランスが行われた地域の中では USA と並び世界でもっとも低い水準にあることが明らかになった。これらの結果を論文にまとめ、Antimicrobial Agents and Chemotherapy 誌に発表した。[矢野大和、林航、川上小夜子、青木貞男、安齋栄子、左卉、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]

4. 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、Nature Communications に投稿し受理された。また、代表株を選抜し、日本の血流感染症由来株パネルを構築した。[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]

5. 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、ゲノム解析のまとめと感受性試験を追加解析し、論文化に向けて統合解析を行った。[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]

6. 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 132 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。結果乖離の原因は、微量液体希釈法における結果判定時間が統一されていないことであると考えられ、学会発表等で最新プロトコルでの検査実施を呼びかけている。[名木稔、矢原耕史、安齋栄子、白井玲、菅井基行]

7. JARBS-KP

全国の国立病院機構約 36 施設より無菌検体由来 *K. pneumoniae* の収集を継続した。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]

8. 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、愛媛県、広島県、愛知県、岐阜県、宮城県、岩手県、青森県におけるサンプリングを完了した。また現在、妊婦 GBS スクリーニング検査における増菌培地使用の有用性に関する論文を投稿中である。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 164 施設の施設登録および、286 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。ここで収集した菌株について今後、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]

9. 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を行った。2025 年 3 月 31 日時点で、711 検体を収集した。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 解析を実施している。CTX 耐性 *E.coli* 保有率について、愛媛県では 8.7%、広島県では 5.9%、愛知県・岐阜県では 4.6%、東北（宮城県、岩手県、青森県）では 12.7%であった。また、東京都の6病院においても検体の収集を開始した。[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、森谷晃、内野清香、奥田幹久、菅井基行]

Ⅲ. 薬剤耐性菌バンク

四学会合同抗菌薬感受性サーベイランスによって収集された約 12,000 菌株の譲渡を受けた。また、厚労省科学研究費・食品班により収集された食品及び家畜由来の薬剤耐性菌約700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 18 件であった。[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 475 株、環境由来株 7,585 株を保存した。[于連升、鹿山鎮男、菅原庸、久恒順三、黒木香澄、瀬川孝耶、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 36 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 2024 年 2 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。追加施設に関しては 2024 年 8 月に第二期として 5 施設、更に 2025 年 2 月からは第三期として 3 施設が加わり対象菌株、及び患者情報の収集を行っている。[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 2023 年血液由来大腸菌を 110 株収集し、妊婦直腸スワブから 139 株を分離した。また、食鳥盲腸由来大腸菌 156 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、2025 年 3 月までに大腸菌を 4,987 株分離した。また、国際比較のためにベトナムのハノイ、ホーチミンで採取した食鳥盲腸と環境水から分離された菌株を収集し大腸菌 96 株を分離した。すべての菌株は MALDI-TOF MS による菌種同定を実施した。また、これらの菌株の一部はショートリード NGS 解析、薬剤感受性試験を行った。さらに、2023 年度に試行を開始したマレーシアの Institute for Medical Research Ministry of Health Malaysia からは血液由来 25 株、直腸スワブ由来 10 株、食鳥盲腸由来 634 株、水環境由来 127 株の大腸菌を輸入した。得られた菌株は全てショートリードNGS解析を実施中である。[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、奥田幹久、菅井基行]

VI. ワンヘルス・アプローチに基づく食品由来薬剤耐性菌のサーベイランス

厚労省科学研究費・食品班の研究代表者および研究分担者として、全国の地方衛生研究所、大学、研究機関で収集された、流通食品由来、ヒト由来、動物（家畜）由来のサルモネラ、大腸菌、カンピロバクター、黄色ブドウ球菌、腸球菌

などのゲノム解読や薬剤耐性遺伝子解析を実施した。研究班でこれまでに収集しゲノム解読・耐性遺伝子解析を行った、サルモネラ1613株（食品由来563株、ヒト由来623株、動物由来427株）、カンピロバクター682株（食品由来57株、ヒト由来261株、動物由来364株）、腸球菌72株（食品由来38株、ヒト由来34株）について、ヒトと食品や動物との間で耐性菌伝播を示唆する極近縁な株の組合せを探索したところ、サルモネラの二つの血清型（*Salmonella* Blockley と *Salmonella* Agona）において食品由来とヒト由来で同じ耐性遺伝子を保有し極近縁な株の組合せを検出した。一方、カンピロバクターと腸球菌ではそのような近縁株の組合せは検出されなかった。これらの結果を薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2024 に掲載した。加えて、黄色ブドウ球菌495株（食肉由来22株、豚由来213株、ヒト由来260株）について、ゲノム解析の結果、食肉及び豚由来から ST398-MRSA-V 型や ST5-MRSA-IV 型など家畜関連 MRSA が検出されたが、ヒト由来株では認められなかった。[北村徳一、菅原庸、矢原耕史、久恒順三、沓野祥子、岩尾泰久、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（4 品目）：カナマイシン一硫酸塩、ダウノルビシン塩酸塩、バカンピシリン塩酸塩、ナイスタチン

（2）サブロット更新（2 品目）：アルベカシン硫酸塩、エリスロマイシン

[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

2024 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、リンコマイシン塩酸塩注射液2ロット、注射用ピペラシリンナトリウム10ロット、クラリスロマイシン錠　11ロット、シロップ用クラリスロマイシン 6ロット（以上、試験担当真菌部）、ゲンタマイシン硫酸塩注射液 9ロット、注射用バンコマイシン 2ロットについて試験・判定を実施した。[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]

国際協力関係業務

Ⅰ. WHO 関連

1.　2024年11月25日～11月30日に実施されたフィリピン共和国の国際保健規則に基づく合同外部評価（Joint External Evaluation、フィリピン・ケソン）に薬剤耐性と感染対策分野の評価委員として参加した。[鈴木里和]

2.　韓国食品医薬品安全省の依頼により韓国で開催された Global Bio Conference（2024年9月4日～6日）において日本薬局方抗生物質標準品の品質管理に関する発表を行った。[鈴木里和]

3.　WPRO 主催で国内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 に講師として参加した。

- ブルネイ、令和6年6月24～28日現地開催
- フィリピン、令和6年9月24～28日現地開催
- モンゴル、令和6年9月29～10月2日現地開催

[山岸拓也、塚田敬子（実地疫学研究センター）、大野智裕（FETP）]

Ⅱ. その他

1.　JICA 人材開発部・NCGM 国際感染症センター・NIID 感染症危機管理研究センター　合同連携オンラインセミナー（2024年9月4日東京）にて、「薬剤耐性研究センターの活動や国際協力の展開について」について発表した。[菅井基行]

2.　第21回日台感染症シンポジウム（2024年9月12-13日東京）にて、AMR セッションの座長を務め（山岸）、「The trial of One health surveillance based on WHO Tricycle Project」について発表した（鹿山）。[鹿山鎮男、山岸拓也]

3.　第18回日中韓感染症シンポジウム（2024年12月10-11日東京）にて「The Role of NIID and Prospects for the Japan Institute for Health Security (JIHS)」について発表した。[菅井基行]

4.　昨年度から引き続き、サウジアラビア大使館と薬剤耐性菌にかかる連携および共同研究について意見交換を行った。[菅井基行]

5.　薬剤耐性（AMR）に関するアジア太平洋ワンヘルス・イニシアチブ（ASPIRE）に関連した研究

1) The 2nd CHO RAY HOSPITAL PARACLINICAL SCIENCE CONFERENCE 2024（2024年9月21日）に招かれ、ホーチミン市 Cho Ray 病院にて講演を行った。また、Dr. Phu らと薬剤耐性菌サーベイランスの打ち合わせを行うと共に、ホーチミン医学薬科大学にて Dr. Mi らと共同研究の打ち合わせを行った。[鹿山鎮男、Le Nhat Minh]

2) ベトナムのハノイ、ホーチミンで採取した食鳥盲腸と環境水から分離された耐性菌226株を2024年10月に受け入

れて解析を実施した。[于連升、鹿山鎭男、林航、森谷晃、内野清香、菅井基行]

3) Tokyo AMR One-Health Conference（2025 年 2 月 18 日～19 日、TKP 新橋カンファレンスセンターにてハイブリッド開催）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、Le Nhat Minh、鹿山鎭男、于連升、林航、黒須一見、山岸拓也、中下愛実（実地疫学研究センター）、大野智裕（FETP）、塩本高之（FETP）、菅井基行]

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 2024 年 9 月 25 日～27 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 23 施設 23 名、聴講 41 施設 82 名、合計 55 施設 105 名の参加があった。[松井真理、鈴木里和、稲嶺由羽、林航、甲斐久美子、村松茂、小林富久也]

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（講義及び演習）を、2024 年 10 月 8 日にハンセン病研究センター第三研究棟会議室を主会場に Zoom ウェビナーで開催した。受講者は現地参加 4 名を含む、66 施設 149 名であった。[松井真理、鈴木里和、稲嶺由羽、林航、甲斐久美子、村松茂、小林富久也]

3. 日本感染症学会主催の第 445 回 ICD 講習会（2024 年 5 月 11 日）において「薬剤耐性菌アウトブレイクの現状」の講義を行った。[鈴木里和]

4. 東京都ナースプラザ（東京都看護協会）（2024 年 5 月、7 月、11 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]

5. JICA が主催し 2024 年 6 月 5 日に実施したインドネシア保健省職員を対象にした感染症危機管理対応兼研修で、薬剤耐性菌感染症とその対応に関する講演を行った。[山岸拓也]

6. 国立国際医療研究センター国立感染症研究所共催. 第 12 回医療疫学講習会（7 月 6 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. 日本病院会主催、2024 年度感染対策担当者のためのセミナー（2024 年 7 月 13 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]

8. 徳島大学大学院医歯薬学研究部看護リカレント教育センターの主催する公開講座「とくしま発・感染管理学」（10 月 3 日、オンライン開催）において薬剤耐性菌サーベイランスデータを読み解く～施設内における感染対策への活用～と題した講義を行った [鈴木里和]

9. 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、2024 年度感染症危機管理対応力向上研修. 2024 年 11 月 12 日－14 日 [山岸拓也、黒須一見、中下愛実（実地疫学研究センター）、（以下 FETP）越湖允也、清水唯、地主勝、酒井香穂]
2) 茨城県、石川県金沢市、千葉県市川市、千葉県野田市、群馬県高崎市、長野県長野市、岩手県に対し、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]
3) 東京都保健医療局主催、感染症対策に係る病院管理者等向け講習会。2024 年 10 月～12 月に 3 回開催された研修会で講演およびファシリテーターをつとめた。[山岸拓也、黒須一見、中下愛実（実地疫学研究センター）、宇野智之、酒井香穂、後藤滉平、清水唯]

10. 全国保健所長会が実施した AMR 対策公衆衛生セミナー（2024 年 11 月 25 日オンライン開催）において、「AMR 感染症の届出受理時の確認ポイントとアウトブレイク疑いの検体の検査結果の解釈について」の講義を行った（録画）。[鈴木里和]

11. 令和 6 年度希少感染症診断技術研修会（2024 年 12 月 18 日～19 日, オンライン開催）において、「近年の CRE の疫学増の変化」について発表した[松井真理]。

12. 令和 6 年度岩手県獣医師会ワンヘルスセミナー（12 月

19 日岩手県盛岡市）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]

13. 国立感染症研究所主催、2024 年度 IHEAT 研修（2024 年 9 月 30 日～11 月 29 日、2024 年 12 月 2 日～2025 年 1 月 31 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]

14. 日本赤十字社が 2025 年 2 月 21 日に主催した感染管理担当者のための疫学研修会で、アウトブレイク調査の基本ステップ、記述疫学、薬剤耐性菌などの講義を行い、薬剤耐性菌アウトブレイク事例対応のケーススタディを行った。 [山岸拓也、中下愛実（実地疫学研究センター）]

15. 厚生労働省.「院内感染対策講習会事業」に係る講習会（2024 年 7 月～2025 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]

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

4 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、加藤博史、小林祐介、津田侑子、宇野智行、佐々木優、小野貴志、金﨑美奈子、塩本高之、酒井香穂、後藤滉平、森秀哉、高良武俊、椎木創一、折目綾乃、地主勝]

II. 国のガイドライン、ガイダンス、マニュアルの作成

1. 令和 6 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）「エムポックスに関するハイリスク層への効果的な啓発及び診療・感染管理指針の改訂のための研究（研究代表者　中村ふくみ、研究分担者　黒須一見）」エムポックス診療の手引きを作成・改訂した。（第 3.0 版、2025 年 3 月 31 日公開）[黒須一見、山岸拓也]

III. 自治体等への助言、等

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]

IV. 国際機関への協力

1) WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024. WHO. [菅井基行]
2) WHO Medically Important Antimicrobial List, 2024. W HO [菅井基行]

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Tamura A, Azam AH, Nakamura T, Lee K, Iyoda S, Kondo K, Ojima S, Chihara K, Yamashita W, Cui L, Akeda Y, Watashi K, Takahashi Y, Yotsuyanagi H, Kiga K. Synthetic phage-based approach for sensitive and specific detection of *Escherichia coli* O157. Commun Biol. 2024 May 6;7:535.

2) Aoki S, Yahara H, Nakao R, Tsuzukibashi O, and Yahara K. Development of selective isolation media for detecting Actinomyces and Schaalia genera from oral specimens containing indigenous bacteria. Access Microbiology, 2024 May 10;6(5):000768.v3

3) Zuo H, Sugawara Y, Kondo K, Kayama S, Kawakami S, Uechi K, Nakano A, Yahara K, Sugai Y. Emergence of an IncX3 plasmid co-harbouring the carbapenemase genes *bla*$_{NDM-5}$ and *bla*$_{OXA-181}$. JAC Antimicrob Resist. 2024 May 13;6(3):dlae073.

4) Fukuda A, Suzuki M, Makita K, Usui M. Low-frequency transmission and persistence of antimicrobial-resistant bacteria and genes from livestock to agricultural soil and crops through compost application. PLoS One. 2024 May 21;19(5):e0301972.

5) Wang C, Nguyen-Tra Le M, Kawada-Matsuo M, Hisatsune J, Sugawara Y, Arai C, Nakanishi J, Takeda K, Shiba H, Sugai M, Komatsuzawa H. Ursoricin, a bacteriocin of *Streptococcus ursoris*, has potent activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and

vancomycin-resistant enterococci. Applied and environmental Microbiology. 2024 May 22; 90(6): e00162-24.

6) Tomono J, Asano K, Chiashi T, Suzuki M, Igarashi M, Takahashi Y, Tanaka Y, Yokoyama T. Direct visualization of ribosomes in the cell-free system revealed the functional evolution of aminoglycoside. J Biochem. 2024 May 31;175(6):587-598.

7) Ota Y, Yasunaga K, Mahazu S, Prah I, Nagai S, Hayashi T, Suzuki M, Yoshida M, Hoshino Y, Akeda Y, Suzuki T, Gu Y, Saito R. Comparative evaluation of analytical pipelines for illumina short- and nanopore long-read 16S rRNA gene amplicon sequencing with mock microbial communities. J Microbiol Methods. 2024 Jun;221:106929.

8) Kikuta K, Omori S, Takagaki M, Ishii Y, Okubo K, Ohno Y, Fujiya Y, Kurosu H, Shimada T, Sunagawa T, Yamagishi T and Hayashi M. Verification of Ventilation and Aerosol Diffusion Characteristics on COVID-19 Transmission through the Air Occurred at an Ice Arena in Japan. Buildings. 2024;14(6):1632.

9) Inagawa T, Hisatsune J, Kutsuno S, Iwao Y, Koba Y, Kashiyama S, Ota K, Shime N, Sugai M. Genomic characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from patients admitted to intensive care units of a tertiary care hospital: epidemiological risk of nasal carriage of virulent clone during admission. Microbiol Spectr. 2024 Jun 4;12(6): e0295023.

10) Azam AH, Sato K, Miyanaga K, Nakamura T, Ojima S, Kondo K, Tamura A, Yamashita W, Tanji Y, Kiga K. Selective bacteriophages reduce the emergence of resistant bacteria in bacteriophage-antibiotic combination therapy. Microbiol Spectr. 2024 Jun 4;12(6):e0042723.

11) Taylor A, Yahara K, Pascoe B, Ko S, Mageiros L, Mourkas E, Calland J, Puranen S, Hitchings M, Jolley K, Kobras C, Bayliss S, Williams NJ, van Vliet A, Parkhill J, Maiden M, Corander J, Hurst L, Falush D, Keim P, Didelot X, Kelly D, and Samuel Sheppard. Epistasis, core-genome disharmony, and adaptation in recombining bacteria. mBio, 2024 Jun 12;15(6):e0058124.

12) Nakano S, Koide S, Hosaka Y, Hasegawa Y, Ishida-Kuroki K, Kawakami S, Hayashi W, Yu L, Kayama S, Miyashita N, Nagata K, Miura S, Sugawara Y, Miyazaki H, Miura K, Sugai M. Enrichment culture evaluation and characterization of *Streptococcus agalactiae* among pregnant women in Japan. J Med Microbiol. 2024 Jul;73(7).

13) Mahazu S, Prah I, Ota Y, Hayashi T, Suzuki M, Yoshida M, Hoshino Y, Akeda Y, Suzuki T, Ishino T, Ablordey AS, Saito R. Colistin Resistance Mediated by *Mcr-3*-Related Phosphoethanolamine Transferase Genes in *Aeromonas* Species Isolated from Aquatic Environments in Avaga and Pakro Communities in the Eastern Region of Ghana. Infect Drug Resist. 2024 Jul 15;17:3011-3023.

14) Suzuki Y, Kawada-Matsuo M, Nguyen-Tra Le M, Eng S, Hisatsune J, Sugai M, Sakaguchi T, Komatsuzawa H. The two-component regulatory systems GraRS and SrrAB mediate *Staphylococcus aureus* susceptibility to Pep5 produced by clinical isolate of *Staphylococcus epidermidis*. Appl Environ Microbiol. 2024 Jul 24;90(7): e0030024.

15) Aziz F, Hisatsune J, Ono HK, Kajimura J, Yu L, Masuda K, Kitagawa H, Sato'o Y, Yahara K, Yamaoka M, Nakane A, Kawasaki H, Obata S, Fukushima-Nomura A, Ito Y, Aung MS, Amagai M, Salasia SIO, Ohge H, Kusunoki Y, Sugai M. Genomic analysis and identification of a novel superantigen, SargEY, in *Staphylococcus argenteus* isolated from atopic dermatitis lesions. mSphere. 2024 Jul 30;9(7): e0050524.

16) Fujii A, Kawada-Matsuo M, Nguyen-Tra Le M, Masuda K, Tadera K, Suzuki Y, Nishihama S, Hisatsune J, Sugawara Y, Kashiyama S, Shiba H, Aikawa T, Ohge H, Sugai M, Komatsuzawa H. Antibiotic susceptibility and genome analysis of *Enterococcus* species isolated from inpatients in one hospital with no apparent outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus* in Japan. Microbiol Immunol. 2024 Aug;68(8):254-266.

17) Kajihara T, Yahara K, Kamigaki T, Hirabayashi A, Hosaka Y, Kitamura N, Shimbashi R, Suzuki M, Sugai M, Shibayama K. Effects of coronavirus disease 2019 on the spread of respiratory-transmitted human-to-human bacteria. J Infect. 2024 Aug; 89(2):106201.

18) Mitsushima S, Yahata Y, Tsuchihashi Y, Ikenoue C,

Fukusumi M, Otake S, Shimada T, Yamagishi T, Kamiya H, Kobayashi Y, Kurosu H, Okuyama M, Morino S, Shibamura M, Takanashi S, Kamigaki T, Otani K, Nakashita M, Ito H, Miyazaki A, Koshiko M, Harakuni M, Onuma M, Chiba H, Masutani M, Sudani N, Satsuki Y, Takara T, Oka A, Katsuta T, Shimizu N, Saitoh A, Sakamoto T, Suzuki M, Sunagawa T. COVID-19 Fatal Pediatric Cases Database Group. Fatal SARS-CoV-2 Infection among Children, Japan, January-September 2022. Emerg Infect Dis. 2024 Aug;30(8):1589-1598.

19) Nisa TT, Sugawara Y, Hamaguchi S, Takeuchi D, Abe R, Kuroda E, Morita M, Zuo H, Ueda A, Nishi I, Hossain N, Hasan MM, Siddiqee MH, Nakatani D, Nakata K, Akeda Y. Genomic characterization of carbapenemase-producing Enterobacterales from Dhaka food markets unveils the spread of high-risk antimicrobial-resistant clones and plasmids co-carrying *bla*$_{NDM}$ and *mcr-1.1*. JAC Antimicrob Resist. 2024 Aug 8;6(4):dlae124.

20) Zuo H, Morimoto Y, Muroi K, Baba T. Characteristics of soil origin Pseudomonas batumici Koz11 isolated from a remote island in Japan. Access Microbiol. 2024 Aug 16;6(8):000799.v3.

21) Kayama S, Kawakami S, Kondo K, Kitamura N, Yu L, Hayashi W, Yahara K, Sugawara Y, Sugai M. In vitro activity of cefiderocol against carbapenemase-producing and meropenem-non-susceptible gram-negative bacteria collected in the Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance. J Glob Antimicrob Resist. 2024 Sep:38:12-20. doi: 10.1016/j.jgar.2024.05.009.

22) Miyazaki H, Nakano S, Shibuya R, Chang B, Miyazaki Y, Matsumoto T, Akeda Y. Emergence of a piliated and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 35B-ST156 clone in Japan. Microbiol Spectr. 2025 Sep 2;13(9):e0063225.

23) Nomoto R, Nakanishi N, Komatsu S, Matsui M, Suzuki S. Complete genome sequences of *Escherichia coli* KA0011 clinical isolate used as a quality control strain of carbapenem susceptibility testing in Japan. Microbiol Resour Announc. 2024 Sep 10;13(9):e0015524.

24) Isogai M, Kawamura K, Yagi T, Kayama S, Sugai M, Doi Y, Suzuki M. Evaluation of *Klebsiella pneumoniae* pathogenicity through holistic gene content analysis. Microb Genom. 2024 Sep 19;10(9).

25) Ito Y, Hashimoto Y, Suzuki M, Kaneko N, Yoshida M, Nakayama H, Tomita H. The emergence of metronidazole-resistant *Prevotella bivia* harboring *nimK* gene in Japan. Microbiol Spectr. 2024 Oct 3;12(10):e0056224.

26) Hosaka M, Hirabayashi A, Clark A, Baker MA, Sugai M, Yahara K. Enhanced automated detection of outbreaks of a rare antimicrobial-resistant bacterial species. PLOS One. 2024 Oct 24;19(10):e0312477.

27) Itoga M, Hayashi W, Kayama S, Yu L, Sugawara Y, Kimura M, Hanada H, Tasaka S, Sugai M. Severe co-infection caused by difficult-to-diagnose hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* K1-ST82 in a patient with COVID-19: a case report. BMC Infectious Diseases. 2024 Oct 28;24(1):1215.

28) Shindou J, Hayashi W, Kayama S, Yu L, Zuo H, Sugawara Y, Sugai M. First detection of VEB-1 extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* clinical isolate in Japan. Microbiol Spectr. 2024 Nov 5;12(11):e0052324.

29) Azam AH, Kondo K, Chihara K, Nakamura T, Ojima S, Nie W, Tamura A, Yamashita W, Sugawara Y, Sugai M, Cui L, Takahashi Y, Watashi K, Kiga K. Evasion of antiviral bacterial immunity by phage tRNAs. Nat Commun. 2024 Nov 11, 15(1):9586.

30) Izawa H, Eda R, Niida N, Nakamura M, Furukawa T, Sei K, Kubo M, Suzuki M, Maehana S. Genome sequences of *mcr-9*–harboring *Enterobacter asburiae* and *mcr-10*–harboring *Enterobacter roggenkampii* isolated from a wastewater treatment plant in Japan. Microbiol Resour Announc. 2024 Nov 12;13(11):e0040724.

31) Dewi DAPR, Khalifa HO, Khandar H, Hisatsune J, Kutsuno S, Yu L, Hayashi W, Kayama S, Mason CE, Sugai M, Suzuki H, Matsumoto T. Detection and genetic characterization of multidrug-resistant staphylococci isolated from public areas in an international airport. Sci Rep. 2024 Nov 12;14(1):27738.

32) Furuya K, Yamagishi T, Suzuki K, Sugiyama K, Yamamoto M, Koyama M, Yamada A, Sasaki R, Kurioka J, Kurai H, Tanaka K, Nakagawa M, Kanazawa Y, Onoda S, Inoue H, Koshiko M, Kurosu H, Shimada T, Sunagawa T, Sugai M, Hakamata Y. Cumulative incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* detection by patient characteristics or possible exposures: Prioritization of patients for active screening culture. J Hosp Infect. 2024 Dec;154:70-76.

33) Tanabe M, Denda T, Sugawara Y, Kaji D, Sakaguchi K, Takizawa S, Koide S, Hayashi W, Yu L, Kayama S, Sugai M, Nagano Y, Nagano N. Temporal dynamics of extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in hospital wastewater. Sci Total Environ. 2024 Dec 10:955:176901.

34) Vu MT, Kurisu F, Hasebe F, Suzuki M, Kasuga I. Characterization of microbial communities and antimicrobial resistance genes in urban wastewater in three cities in Vietnam. J Water Environ Technol. 2024 Dec;22(6):308–320.

35) Chisembe P, Suzuki M, Dao TD, Njunga G, Nkhoma J, Mthilakuwili L, Kinoshita-Daitoku R, Kuroda E, Kimura K, Shibayama K. A Nationwide Survey of Antimicrobial Resistance of *Escherichia coli* Isolated from Broiler Chickens in Malawi. JAC Antimicrob Resist. 2024 Dec 12;6(6):dlae200.

36) Hirabayashi A, Yano H, Yahara K, Aoki S, Sugawara Y, Kajihara T, Shibayama N, Kayama S, Suzuki M, Sugai M. Emergence of mobile RND-type efflux pump gene cluster *tmexCD1-toprJ1* in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Japan. J Antimicrob Chemother. 2025 Jan 3;80(1):192-199.

37) Ofosu Appiah F, Mahazu S, Prah I, Kawamura T, Ota Y, Nishikawa Y, Yoshida M, Suzuki M, Hoshino Y, Suzuki T, Ishino T, Ablordey A, Saito R. Emergence of Carbapenem-Resistant *bla*$_{\text{POM-1}}$ Harboring *Pseudomonas otitidis* Isolated from River Water in Ghana. Antibiotics. 2025 Jan 8;14(1):50.

38) Nakashita M, Kurosawa K, Fukusumi M, Irie F, Kanesaki M, Kato H, Kurosu H, Yamagishi T, Tsuchihashi Y, Griffith M, Sunagawa T. Improving the ability of psychiatric hospitals to respond to infectious disease outbreaks: lessons learned from the COVID-19 outbreak response in Ibaraki Prefecture, Japan. Infect Control Hosp Epidemiol. 2025 Jan 8; 46(2):1-2.

39) Rimbara E, Aoki S, Suzuki M, Kobayashi H, Nakagawa T, Goto-Koshino Y, Nomura S, Du WY, Matsui H, Mori S, Shibayama K, Kenri T, Ohno K. Characterization of three novel *Helicobacter* species infecting stomachs of dogs and cats: *Helicobacter gastrocanis* sp. nov., *Helicobacter gastrofelis* sp. nov., and *Helicobacter felistomachi* sp. nov. Front Microbiol. 2025 Jan 17;15.

40) Hirayama J, Aoki K, Komori K, Sugawara Y, Arai C, Ishii Y, Sugai M, Tateda K. Selection and evaluation of suitable quality control strains for meropenem antimicrobial susceptibility testing through preliminary external quality assessment. J Infect Chemother. 2025 Feb;31(2):102553.

41) Yamashita W, Chihara K, Azam AH, Kondo K, Ojima S, Tamura A, Imanaka M, Nobrega FL, Takahashi Y, Watashi K, Tsuneda S, Kiga K. Phage engineering to overcome bacterial Tmn immunity in Dhillonvirus. Commun Biol. 2025 Feb 22;8(1):290.

42) Ito Y, Yamagishi T, Ikenoue C, Ishiwada N, Ito K, Iwatani S, Ouchi K, Kawana K, Shimizu H, Shinjoh M, Takeuchi N, Tsugawa T, Funaki T, Furuichi M, Hoshino T, Mikamo H, Miyairi I, Moriuchi H, Morioka I, Yamagishi Y, and Mori M. Clinical Practice Guidelines for the Management of Congenital Syphilis in Japan, 2023: Executive Summary. Pediatric Infect Dis J. 2025 Mar 1;44(3):e90-e94.

43) Mallonga Z, Tokuda M, Yamazaki R, Tsuruga S, Nogami I, Sato Y, Tarrayo AG, Fuentes R, Parilla R, Kimbara K, Suzuki M, Shintani M. Emergence of *Acinetobacter towneri* harboring a novel plasmid with *bla*$_{\text{NDM-1}}$ and *tet*(X7) from hospital wastewater in the Philippines. J Glob Antimicrob Resist. 2025 Mar;41:287-289.

44) Hayashi W, Kayama S, Yu L, Tokushige C, Yuki M, Sugawara Y, Yahara K, Sugai M. Emergence and genetic characterization of KLUC-3 extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* ST95 High-Risk clone causing nosocomial infection in Japan. J Glob Antimicrob Resist.

2025 Mar;41:35-38.

45) Xedzro C, Shimamoto T, Yu L, Sugawara Y, Sugai M, Shimamoto T. First Report of *mcr-10* in a Seafood-Borne ESBL-Producing *Enterobacter xiangfangensis* Strain. Curr Microbiol. 2025 Mar 14;82(5):194.

46) Hisatsune J, Kutsuno S, Iwao Y, Ishida-Kuroki K, Yahara K, Kitamura N, Kajihara T, Kayama S, Sugawara Y, Kitagawa H, Ohge H, Mizukami T. JARBS-SA Consortium; Takahashi T, Kawano F, Sugai M. *Staphylococcus aureus* ST764-SCC*mec*II high-risk clone in bloodstream infections revealed through national genomic surveillance integrating clinical data. Nat Commun. 2025 Mar 19;16(1):2698.

47) Abe M, Koizumi A, Umeyama T, Tomuro H, Muraosa Y, Nakayama N, Oiki S, Shimada S, Murakami Y, Ota M, Yoshimi I, Takahashi A, Ono T, Sasaki M, Uchida-Fujii E, Nakashita M, Kurosu H, Yamagishi T, Shinohara T, Hoshino Y, Miyazaki Y. Microbiological characteristics and drug resistance rates of *Candida auris* isolates in Japan. Jpn J Infect Dis. 2025 Mar 31. Online ahead of print.

48) Yoshida M, Fukano H, Yahara K, Nakano S, Komine T, Suzuki M, Fujinaga A, Doke K, Hoshino Y. Lipid fingerprinting by MALDI Biotyper Sirius instrument fails to differentiate the three subspecies of the *Mycobacterium abscessus* complex. J Clin Microbiol. 2025 Apr 9; 63(4):e0148424.

49) Wardoyo EH, Sugawara Y, Nakano S, Zuo H, Elahi S, Arai C, Kondo K, Kuntaman K, Sugai M. Genomic characterization of extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* spread among chickens and healthy residents in Lombok, Indonesia. Appl Environ Microbiol. 2025 Apr 11; 91(5).

50) Kawayanagi T, Kawada-Matsuo M, Kusaka S, Yasutomi Y, Suzuki Y, Nishihama S, Nguyen-Tra Le M, Sugawara Y, Hisatsune J, Kutsuno S, Asakawa M, Takeshita T, Nomura R, Shiba H, Sugai M, Komatsuzawa H. Clinical and genetic analysis of oral and nasal *staphylococcus aureus* isolates in dental patients. Sci Rep. 2025 Apr 16;15(1):13149.

51) Tanaka M, Hanawa T, Suda T, Tanji Y, Minh LN, Kondo K, Azam AH, Kiga K, Yonetani S, Yashiro R, Ohmori T, Matsuda T. Comparative analysis of virulence-associated genes in ESBL-producing *Escherichia coli* isolates from bloodstream and urinary tract infections. Front Microbiol. 2025 Apr 24;16:1571121.

和文発表

1) 砂川富正、塚田敬子、池上千晶、加藤博史、福住宗久、小林祐介、中下愛実、黒須一見、山岸拓也、八幡裕一郎、土橋酉紀、島田智恵. 5 類感染症定点把握疾患移行後の COVID-19 に関する国立感染症研究所実地疫学研究センターでの Epidemic Intelligence 活動. 病原微生物検出情報（IASR）、vol. 45, p95-96, 2024 年 6 月号 IASR.2024;(6)45 95-96.

2) 中山孝子、安藤直史、菊池俊、佐々木優、藤井英里、島田智恵、砂川富正、松井真理、稲嶺由羽、鈴木里和、菅井基行. セフィデロコル耐性 NDM-5 メタロ-β-ラクタマーゼ産生大腸菌の国内分離例. 病原微生物検出情報（IASR）、vol. 45, p103-104, 2024 年 6 月号

3) 国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター、同 感染症疫学センター、全国地方衛生研究所. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（carbapenem-resistant Enterobacterales: CRE）病原体サーベイランス, 2022 年. 病原微生物検出情報（IASR）、vol.45, p129-130, 2024 年 7 月号

4) 松井真理、鈴木里和、稲嶺由羽、菅井基行. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（carbapenem-resistant Enterobacterales: CRE）病原体サーベイランス、2017～2023 年. 病原微生物検出情報（IASR）、vol.46, p26-28, 2025 年 2 月号

5) 野田万希子、古田綾子、山口智博、足立知香、今尾幸穂、松井真理、稲嶺由羽、鈴木里和、菅井基行. 下水サーベイランスにより検出されたカルバペネマーゼ遺伝子保有大腸菌－岐阜県. 病原微生物検出情報（IASR）、vol.46, p28-29, 2025 年 2 月号

6) 鈴木里和. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症届出に必要な検査所見（届出基準）の背景と経緯. 病原微生物検出情報（IASR）、vol.46, p36-37, 2025 年 2 月号

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Yumiko Hosaka, Yuichi Muraki, Toshiki Kajihara, Sayoko Kawakami, Aki Hirabayashi, Masahiro Shimojima,

Hiroki Ohge, Motoyuki Sugai, Koji Yahara. Antimicrobial use and combination of resistance phenotypes in bacteraemic *Escherichia coli* in primary care: a study based on Japanese national data. ESCMID Global, the 34th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Barcelona, Spain, April, 2024.

2) Mako Koyama, Nagi Niida, Ryotaro Eda, Masato Suzuki, Izawa Hiroki, Amarasiri Mohan, Takashi Furukawa, Kazunari Sei, Kubo Makoto, Shotaro Maehana. Analysis of antimicrobial resistance genes and plasmid transmissibility in *Aeromonas* spp. carrying bla_{IMP-1} isolated from hospital sewage water. The 7th Environmental Dimension of Antimicrobial Resistance conference (EDAR7), Montreal, Canada, May, 2024.

3) My Hanh Thi Vu, Futoshi Kurisu, Yuji Suzuki, Futoshi Hasebe, Demi Glidden, Ivan Liachko, Masato Suzuki, Ikuro Kasuga. Proximity-guided metagenomics to unravel physical association between plasmid-borne antimicrobial resistance genes and hosts in wastewater in Vietnam. The 7th Environmental Dimension of Antimicrobial Resistance conference (EDAR7), Montreal, Canada, May, 2024.

4) C. Saren, A. Sakiyama, K-I. Oinuma, M. Suzuki, T. Tsubouchi, M. Niki, Y. Kaneko. Investigation into The Mechanism of Capsular-type Switching and Its Influence on Antibiotic Susceptibility In *Acinetobacter baumannii* Ocu_ac16b. ASM Microbe 2024, Atlanta, USA, June, 2024.

5) Masaya Sano, Emiko Rimbara, Masato Suzuki, Hidenori Matsui, Miwa Hirai, Sae Aoki, Tsuyoshi Kenri, Keigo Shibayama, Hidekazu Suzuki. World's first isolation culture and eradication therapy of *Helicobacter Ailurogastricus* in human patients. The 20th Japan-Korea Joint Symposium on *Helicobacter* Infection, Kurashiki, Okayama, June 22, 2024.

6) Trung Duc Dao, Masato Suzuki, Ikuro Kasuga, Taichiro Takemura, Futoshi Hasebe, Hoang Huy Tran, Quan Manh Phung, Keigo Shibayama. A Novel AFM Metallo-β-lactamase Variant with Enhanced Carbapenem-Hydrolyzing Activity Found in *Pseudomonas guariconensis* isolated from the Environment in Vietnam. The 2nd International Conference on Microbiology and One Health (MOH-VN 2024), Quy Nhon City, Vietnam, August, 2024

7) Masato Suzuki. Antimicrobial Resistance and Plasmids in Microbiome. International Symposium on Plasmid Biology 2024 (ISPB 2024), Hamamatsu, Shizuoka, Sep, 2024.

8) Aki Hirabayashi, Hirokazu Yano, Trung Duc Dao, Taichiro Takemura, Ikuro Kasuga, Mitsunori Yoshida, Yoshihiko Hoshino, Yusuke Tsuda, Keigo Shibayama, Futoshi Hasebe, Hideaki Nojiri, Haruo Suzuki, Masaki Shintani, Hoang Huy Tran, Masato Suzuki. Megaplasmid-mediated spreading of the RND-type multidrug efflux pump gene cluster *tmexCD-toprJ* among *Pseudomonas* species. International Symposium on Plasmid Biology 2024 (ISPB 2024), Hamamatsu, Shizuoka, Sep, 2024.

9) Yusuke Tsuda, Yasuhiro Tanizawa, Masaki Shintani, Futoshi Hasebe, Ikuro Kasuga, Masato Suzuki. VicMAG: visualizing circular metagenome-assembled genomes focused on bacterial virulence and antimicrobial resistance. International Symposium on Plasmid Biology 2024 (ISPB 2024), Hamamatsu, Shizuoka, Sep, 2024.

10) Yusuke Hashimoto, Trung Duc Dao, Ikuro Kasuga, Taichiro Takemura, Futoshi Hasebe, Hoang Huy Tran, Keigo Shibayama, Masato Suzuki, Haruyoshi Tomita. Enterococcal pELF1-type linear plasmids spread antimicrobial resistance genes across genera in the environment. International Symposium on Plasmid Biology 2024 (ISPB 2024), Hamamatsu, Shizuoka, Sep, 2024.

11) Yasuhiro Tanizawa, Mohamed Elmanzalawi, Masaki Shintani, Masato Suzuki, Yasukazu Nakamura. Annotating plasmid genomes using DFAST. International Symposium on Plasmid Biology 2024 (ISPB 2024), Hamamatsu, Shizuoka, Sep, 2024.

12) Mohamed Elmanzalawi, Yasuhiro Tanizawa, Masaki Shintani, Masato Suzuki, Yasukazu Nakamura. DFAST_QC: Rapid Quality Checking and Taxonomic Identification Tool for Prokaryotic Genomes. International Symposium on Plasmid Biology 2024 (ISPB 2024), Hamamatsu, Shizuoka, Sep, 2024.

13) Yosuke Nishimura, Kensei Kaneko, Tatsuya Kamijo, Ryota Moriuchi, Hideo Dohra, Kazuhide Kimbara, Yusuke Tsuda, Chiho Suzuki-Minakuchi, Hideaki Nojiri, Haruo Suzuki, Masato Suzuki, Masaki Shintani. Genotypic

reassessment of Pseudomonas plasmid incompatibility groups according to recent sequence-based approaches. International Symposium on Plasmid Biology 2024 (ISPB 2024), Hamamatsu, Shizuoka, Sep, 2024.

14) Rani Rudramadevi Sreerama, Yoshitaka Moriwaki, Haruo Suzuki, Masato Suzuki, Hideaki Nojiri, Masaki Shintani. Novel in silico approaches for identifying previously unclassified plasmids in *Pseudomonas* species based on replicon types. International Symposium on Plasmid Biology 2024 (ISPB 2024), Hamamatsu, Shizuoka, Sep, 2024.

15) Zoe Mallonga, Maho Tokuda, Shunta Tsuruga, Isana Nogami, Yuka Sato, Rin Yamazaki, Ann Gelanie Tarrayo, Rolly Fuentes, Richard Parilla, Kazuhide Kimbara, Masato Suzuki, Masaki Shintani. Emergence of *Acinetobacter towneri* harboring a novel plasmid with *bla*$_{\text{NDM-1}}$ and *tet*(X7) from a hospital wastewater in the Philippine. International Symposium on Plasmid Biology 2024 (ISPB 2024), Hamamatsu, Shizuoka, Sep, 2024.

16) Rin Yamazaki, Maho Tokuda, Yuka Sato, Shunta Tsuruga, Isana Nogami, Zoe Kuizon Mallonga, Masato Suzuki, Kazuhide Kimbara, Masaki Shintani. Identification of transferable *Pseudomonas* plasmids carrying carbapenem resistance genes in the Philippines. International Symposium on Plasmid Biology 2024 (ISPB 2024), Hamamatsu, Shizuoka, Sep, 2024.

17) Takaya Segawa, Kanako Masuda, Junzo Hisatsune, Kasumi Ishida-Kuroki, Yo Sugawara, Masao Kuwabara, Hideki Nishikawa, Takahiro Hiratsuka, Tatsuaki Aota, Yasuo Tao, Yoshimi Iwahashi, Kuniko Ueda, Kaori Mae, Ken Masumoto, Hiroki Kitagawa, Hitoshi Komatsuzawa, Hiroki Ohge, Motoyuki Sugai. Characterization of the *vanA*-plasmid in the vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ST80 outbreak in Hiroshima, Japan. International Symposium on Plasmid Biology 2024 (ISPB 2024), Hamamatsu, Shizuoka, Sep, 2024.

18) Frederick Ofosu Appiah, Isaac Prah, Samiratu Mahazu, Yusuke Ota, Mitsunori Yoshida, Masato Suzuki, Yoshihiko Hoshino, Toshihiko Suzuki, Tomoko Ishino, Anthony Ablordy, Ryoichi Saito. Emergence of Meropenem-resistant *bla*$_{\text{POM-1}}$ producing *Pseudomonas otitidis* isolated from a river water in Ghana. 第 18 回アジア臨床病理・臨床検査医学会 (ASCPaLM 2024)、COEX (Seoul, Korea)、2024 年 9 月 25-27 日

19) Emiko Rimbara, Masato Suzuki, Makoto Sasaki, Sohachi Nanjo, Katsuhiro Mabe, Naoko Kitazawa, Kengo Tokunaga, Akira Takeda, Toshihisa Tsukadaira, Daisuke Chinda, Taisuke Nakagawa, Yuko Goto-Koshino, Ohno Koichi, Sae Aoki, Hidenori Matsui, Keigo Shibayama, Tsuyoshi Kenri. Genomic variety and antimicrobial susceptibility of non-*Helicobacter pylori Helicobacter* species isolated from animals and patients with gastric diseases. The 22nd International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and Related Organisms (CHRO 24)、Perth Convention and Exhibition Centre (Perth, Australia)、2024 年 10 月 7-9 日

20) Ayaha Suzuki, Isaac Prah, Yusuke Ota, Samiratu Mahazu, Mitsunori Yoshida, Masato Suzuki, Yoshihiko Hoshino, Toshihiko Suzuki, Anthony Ablordy, Ryoichi Saito. Phenotypic and genotypic characterization of carbapenemase producers from hospital sewage in Ghana. The 18th Congress of the International Union of Microbiological Societies (IUMS 2024)、Palazzo dei Congressi (Florence, Italy)、2024 年 10 月 23-25 日

21) Motoyuki Sugai. Lessons from Wastewater Surveillance: Impact of COVID-19 on AMR The 9th Princess Chulabhorn International Science Congress (PC IX), Bangkok, Thailand, Dec. 2024.

22) Yumiko Hosaka, Aki Hirabayashi, Adam Clark, Meghan Baker, Motoyuki Sugai, John Stelling, Koji Yahara: Enhanced automated detection of outbreaks of a rare antimicrobial-resistant bacterial species. The 25th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim of the USJCMSP, Tokyo, Japan, March 11-15, 2025

23) Masato Suzuki. Tracking antimicrobial-resistant bacteria from the environment to humans. The 25th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim of the USJCMSP, Tokyo, Japan, March 11-15, 2025

24) Sae Aoki, Masato Suzuki, Hirotaka Kobayashi, Taisuke Nakagawa, Yuko Goto-Koshino, Sachiyo Nomura, Wan-Ying

Du, Hidenori Matsui, Shigetarou Mori, Keigo Shibayama, Tsuyoshi Kenri, Koichi Ohno, Emiko Rimbara. Characterization and pathogenicity of novel *Helicobacter* species infecting the stomach of dogs and cats in Japan. 第 21 回韓日 *H. pylori* ジョイント・シンポジウム、Grand Walkerhill Seoul (Korea, Seoul)、2025 年 3 月 21 日

2. 国内学会

1) 黒須一見. アウトブレイク調査. 第 12 回日本感染管理ネットワーク学術集会, シンポジウム, つくば, 2024 年 5 月

2) 山岸拓也. 国内外における梅毒の流行状況について. 第 40 回日本産婦人科感染症学会学術集会.東京. 2024 年 5 月 25 日.

3) 菅井基行. 薬剤耐性菌の疫学. 第 98 回日本感染症学会学術講演会第 72 回化学療法学会総会合同学会（シンポジウム「難治性薬剤耐性菌感染症へのアプローチ」）、神戸、2024 年 6 月、口頭発表

4) 藤井英里、佐々木優、松井真理、鈴木里和、島田智恵、高橋琢理、小林祐介、西村翔、菅井基行. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）感染症届出症例分離株の薬剤感受性と治療薬の検討. 第 98 回日本感染症学会学術講演会/第 72 回日本化学療法学会総会合同学会、神戸、2024 年 6 月、口頭発表

5) 保阪由美子、村木優一、梶原俊毅、川上小夜子、平林亜希、霜島正浩、大毛宏喜、菅井基行、矢原耕史. 2018 年の全国データによるプライマリケアにおける抗菌薬使用と菌血症を起こした大腸菌での薬剤耐性表現型の組み合わせに関する研究. 第 98 回日本感染症学会学術講演会第 72 回化学療法学会総会合同学会、神戸、2024 年 6 月、口頭発表

6) 池田光泰、桑原隆一、松尾美樹、増田加奈子、荒井千夏、于連升、久恒順三、鹿山鎭男、小松澤均、菅井基行、大毛宏喜. 広島県における ESBL 産生菌の分子疫学解析（2008-2022 年）. 第 98 回日本感染症学会学術講演会第 72 回化学療法学会総会合同学会、神戸、2024 年 6 月、口頭発表

7) 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、栗本朋典、小濱 邦彦、菅井基行. 多剤耐性 *Corynebacterium striatum* に関する新知見. 第 98 回日本感染症学会学術講演会第 72 回化学療法学会総会合同学会、神戸、2024 年 6 月、口頭発表

8) Ohno T, Yamagishi T, Kurosu H, Nakashita M, Ito H, Takahashi A, Tsuda Y, Takahashi T, Shimada T, Sunagawa T. How do vancomycin-resistant enterococci infections spread in Japan? The 98th Annual Meeting of the Japanese Association for Infectious Diseases. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Chemotherapy. Kobe, June 2024.

9) 山岸拓也. VRE 水平伝播防止のエビデンス. 第 39 回日本環境感染学会学術集会.京都府京都市. 2024 年 7 月 27 日.

10) 村井美代、村山浩基、滝野景、菅原庸、于連升、鹿山鎭男、久恒順三 、岸井こずゑ. 埼玉県内の下水における ESBL 産生大腸菌および MRSA の分離状況. 第 97 回日本細菌学会総会、北海道札幌市、2024 年 8 月

11) 沓野祥子、林幾江、于連升、山田作夫、久恒順三、菅井基行. 非脱アセチル化 PNAG 過剰産生ブドウ球菌は高速旋回を伴う攪拌で自己凝集する. 第 97 回日本細菌学会総会、北海道札幌市、2024 年 8 月

12) 滝野景、于連升、鹿山鎭男、菅原庸、菅井基行、村井美代、岸井こずゑ. 埼玉県下下水由来カルバペネマーゼ産生 *Escherichia coli* の疫学的解析. 第 18 回日本臨床検査学教育学会学術大会、新潟県新潟市、2024 年 8 月

13) 角井真名美、久恒順三、北川浩樹、沓野祥子、大毛宏樹 、菅井基行. ヒト及び飼い犬から分離された *Staphylococcus coagulans* の全ゲノム解析. 第 68 回日本ブドウ球菌研究会、Zoom オンライン、2024 年 9 月

14) 菅原庸、久恒順三、荒井千夏、菅井基行. 特別講演「薬剤耐性菌バンク（JARBB）について」. 第 68 回日本ブドウ球菌研究会、Zoom オンライン、2024 年 9 月

15) 村井晋平、佐々木優、藤井英里、松井真理、稲嶺由羽、島田智恵、砂川富正、菅井基行、鈴木里和. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）感染症届出基準をメロペネム耐性単独とした場合に予測される届出数の変化. 第 73 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 71 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会、東京、2024 年 10 月、口頭発表

16) 糸賀正道、林航、白鳥俊博、當麻景章、鹿山鎭男、菅井基行、田坂定智. 過粘稠性 *Klebsiella pneumoniae* 感染を認めた COVID-19 患者の 2 例. 第 73 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、東京都、2024 年 10 月

17) 黒須一見、土橋酉紀、福住宗久、山岸拓也. 日本の宿泊施設における感染対策等の実態把握に関する調査報告. 第 83 回日本公衆衛生学会総会、札幌、2024 年 10 月

18) 原田哲也、梅川奈央、梅田薫、河原隆二、河合高生、久恒順三、松井真理、鈴木里和、菅井基行. 大阪府における VRE 感染症発生状況と菌株解析. 第 53 回薬剤耐性菌研究会、三重、2024 年 11 月、口頭発表

19) 梶原俊毅, 北村徳一, 矢原耕史, 北川浩樹, 繁本憲文, 土井寛文, 新原健介, 吉村幸祐, 中島一記, 渡谷祐介, 上神慎之介, 松尾美樹, 小松澤均, 大毛宏喜, 菅井基行. 大腸癌手術に対する周術期予防抗菌薬投与が口腔及び腸内細菌叢に及ぼす影響. 第 53 回薬剤耐性菌研究会, 三重県志摩市, 2024 年 11 月

20) Minoru Nagi. The role of mitophagy in Candida glabrata survival under iron-deficient conditions and its virulence. The 8th Congress of Asia-Pacific Society for Medical Mycology (APSMM 2024). 2024 年 11 月口頭発表.

21) 黒須一見. 救急外来（初療・ER）における新興感染症への備えについて. 第 26 回日本救急看護学会学術集会、東京、2024 年 11 月.

22) 一瀬夏菜、滝野景、于連升、菅原庸、鹿山鎭男、村井美代、岸井こずゑ. COVID-19 パンデミック下とその後における下水由来 ESBL 産生 *Escherichia coli* の薬剤耐性遺伝子型の比較検討. 第 52 回埼玉県医学検査学会、埼玉県さいたま市、2024 年 12 月

23) 鈴木優菜、一瀬夏菜、阿部桜子、山岸美玲、于連升、布施川岳人、村井美代、岸井こずゑ. 下水由来および臨床由来 ESBL 産生 *Escherichia coli* の遺伝子型の比較. 第 52 回埼玉県医学検査学会、埼玉県さいたま市、2024 年 12 月

24) 後藤美楓、村山浩基、前田遥香、平川乃朱、胡翔子、久恒順三、岸井こずゑ、村井美代. 埼玉県の下水由来 MRSA の毒素遺伝子保有状況について. 第 52 回埼玉県医学検査学会、埼玉県さいたま市、2024 年 12 月

25) 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 46 回日本手術医学会総会、大阪、2024 年 12 月.

26) 菅井基行. わが国の医療機関における薬剤耐性菌の動向とその課題. 第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会（第 468 回 ICD 講習会）、名古屋、2025 年 1 月、口頭発表

27) 古田綾子、野田万希子、山口智博、足立智香、今尾幸穂、稲嶺由羽、松井真理、鈴木里和、菅井基行. OXA-10 の過剰産生がメルカプト酢酸ナトリウム阻害試験に影響したと考えられる IMP-1 産生 *Klebsiella pneumoniae*. 第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 名古屋、2025 年 1 月、口頭発表

28) 富川知弘、富永桂、稲嶺由羽、松井真理、鈴木里和、菅井基行. 全自動迅速同定・感受性測定装置ライサス S4 を用いたカルバペネム耐性腸内細菌目細菌に対する届出基準該当成績の報告. 第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 名古屋、2025 年 1 月、口頭発表

29) 米原愛、富川知弘、富永桂、稲嶺由羽、松井真理、鈴木里和. 全自動迅速同定・感受性測定装置ライサス S4 を用いたセフタジジム/アビバクタム（CAZ/AVI）薬剤感受性検査の基本性能評価. 第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 名古屋、2025 年 1 月、ポスター発表

30) 平林亜希、矢野大和、矢原耕史、青木貞男、菅原庸、梶原俊毅、鹿山鎭男、鈴木仁人、菅井基行. 国内臨床分離肺炎桿菌株における可動性チゲサイクリン耐性遺伝子クラスター*tmexCD1-toprJ1* の出現. 第 36 回日本臨床微生物学会総会、愛知県名古屋市、2025 年 1 月

31) 村山浩基、久恒順三、菅原庸、于連升、鹿山鎭男、岸井こずゑ、村井美代. 臨床由来および下水由来 PVL 保有 MRSA 株の比較. 第 36 回日本臨床微生物学会、愛知県名古屋市、2025 年 1 月

32) 名木稔. *Candida auris*―その特徴と診断・治療における問題点について―. 第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 2025 年 1 月口頭発表

33) 矢原耕史、北村徳一、梶原俊毅、Camila Gazolla Volpiano、Myo Naung、Guillaume Méric、平林亜希、矢野大和、山本昌也、吉田史彰、小林恒三郎、山梨真里、河村忠雄、松永展明、大河内二郎、菅井基行. Exploring the effects of antimicrobial treatment on the gut and oral

microbiomes and resistomes from elderly long- term care facility residents via shotgun DNA sequencing. 第 19 回日本ゲノム微生物学会、千葉県木更津、2025 年 3 月

19. 感染症危機管理研究センター

センター長　齋藤 智也

概 要

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）は設置された。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（関なおみ危機管理総括研究官）

第二室（緊急時対応室：関なおみ室長事務取扱）

感染症その他の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。平時はイベントベースドサーベイランス（EBS）を行い、特に日本への影響が想定される海外での感染症の発生状況を監視し、その評価と所内への情報共有を実施する。

第三室（クライシスコミュニケーション室：関なおみ室長事務取扱）

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。また、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6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、エムポックス、動物由来鳥インフルエンザ、重症熱性血小板減少症候群（SFTS）等の新興・再興感染症、国内での感染拡大が懸念された劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）、ダニ媒介脳炎に対して、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 2024 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6年4月1日付で太田雅之、髙橋健一郎が主任研究官に、佐藤梢が第六室研究員に、森竹康治、瀬崎貴子が主査に、7月1日付で関なおみが危機管理総括研究官に、令和7年1月1日付で杉本昌生、染谷友美が主任研究官に、杉浦江が第二室研究員に、2 月 1 日付で杉山寛行、小林望が主任研究官に、3月1日付で小森賢一郎が主任研究官に、廣瀬晶久が第三室研究員に、沖野彩夏が第四室研究員に着任した。令和7年1月1日付で東良俊孝企画管理調整官が厚生労働省、佐々木広視主任研究官が環境省に出向した。

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。本年度が 3 年計画の最終年度となったが、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、特にヒューミントの強化に関する方策を提示した。生物テロ対策強化に向けて、技術的な検査技術ガイダンス案・対応手順、必要情報の提供基盤、ラボネットワークを構築するとともに、技術的課題として炭疽菌芽胞高感度検出法の開発、エアーサンプリングと細菌叢解析に関する知見の収集を行い必要な基礎情報を取得した。また、海外情報の収集とその知見の普及を足がかりに、演習・訓練の視察、意見交換等を通じてセキュリティ機関との関係性を構築し、訓練・演習への参画やアドバイザー委嘱を受けるなどの実働的な強固な関係を構築し、危機管理機能の向上に貢献した。

［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；明田幸宏（細菌第一部）、奥谷晶子（獣医科学部）、堀田明豊（安全管理研究センター）、花木賢一（安全管理研究センター）、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）、浅沼一成（国立保健医療科学院）］

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おり、本年度が最終年度となった。本研究では、国立感染症研究所 EOC における対応を 2021 年 7 月の設置から機能構築、運用のプロセスを記録した。また、EOC 設置と運用に至るステップを汎用化し、教訓を整理した。また、SOP の作成、演習・訓練のための実施要項や Master Event Scenario List、チェックリスト等、運用振り返りテンプレートを作成し、事例として共有した。これらの経験をもとに、HEOC 運営等における考慮事項を提言としてまとめた。

［齋藤智也、北山明子］

3. 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、①公衆衛生インテリジェンス（PHI）に関する研究動向と②地方自治体におけるステークホルダー間情報共有の実態を明らかにした。①では、WHO、各国、NGO・アカデミアが主導するプラットフォームなど、様々なレベルの PHI 活動に関する文献レビューを実施した。2021 年には WHO パンデミック・エピデミックインテリジェンス「ハブ」が設立された。国レベルでは革新的技術と確立されたパートナーシップが迅速な公衆衛生対応に不可欠であることが示された。効果的な PHI 活動は健康アウトカム改善に貢献する一方、データ利用における倫理的配慮が今後の課題である。②医監や保健所長への半構造化面接により実態を調査した。対外コミュニケーションでは、SNS 活用、多言語対応、医療従事者との連携強化など多様な経路が確立されていた。一方、政府との情報共有では事務連絡の過多や重複が課題となった。対内コミュニケーションでは、発生規模に応じた柔軟な体制構築と迅速な意思決定が成功要因であった。今後の健康危機管理には、平時からのコミュニティとの関係構築、多様な媒体活用、住民からの情報収集、組織横断的情報共有、地域特性への配慮、持続可能な体制整備が重要である。

［齋藤智也、関なおみ、吉見逸郎、加藤美生、吉松芙美、益田聖子］

4. 大規模イベントに対する戦略的リスクアセスメント及びヘルスシステムの強化に向けた標準的枠組に関する研究

厚生労働行政推進調査事業費補助金「大規模イベントに対する戦略的リスクアセスメント及びヘルスシステムの強化に向けた標準的枠組に関する研究」は、大阪・関西万博をはじめとする大規模イベントの安全な開催に資するべく、国や自治体、関係機関が活用可能な、戦略的リスクアセスメントの実施やヘルスシステムの強化のための計画・手順の策定に資する標準的な枠組の作成を目的としている。特に以下の研究を行った。

1) 感染症、バイオテロ等のリスクの想定と評価・対応の研究では、本年度は生物テロ対策に関する検討を行い、大阪万博に備えた公衆衛生部門とセキュリティ部門の合同ワークショップを企画・提供し、関係機関における連携体制強化に貢献した。また、東京オリンピック・パラリンピックに

向けた文献的レビューを行い、大規模イベントをきっかけとした感染症対策、またヘルスシステム強化の3段階のステップを明らかにした。

2) リスクコミュニケーションの標準枠組に関する研究は、大規模イベントにおける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・インフォデミックマネジメント（RCCE-IM）の実践を促進するための標準的枠組みを開発することを目的とした。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックから得られた教訓を基に、外部の科学コミュニケーション専門家と協働し、日本の地方自治体や関連組織向けの段階的キャパシティビルディング・プログラムを設計した。

［齋藤智也、関なおみ、内木場紗奈、杉浦江、北山明子、山本朋範、加藤美生、福住宗久；池上千晶（実地疫学研究センター）］

5. 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、特に生物剤及びリスクコミュニケーションの分野についての情報収集と還元を行うことを目的としている。GHSAG BioWG 及びその関連会議に参加し、国の脅威評価手法や生物剤の汚染が疑われる犯罪現場管理、原因不明疾患への対応等会議での意見交換を通じて得られた情報を共有した。

［齋藤智也、北山明子］

6. 重点感染症に対する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「重点感染症に対する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）」は、個々の重点感染症の評価・重点感染症の要件設定の見直し等についての検討、ワクチン・治療薬に関する基礎データの更新、MCM 利用可能性確保のために持続可能なファンディングスキームについての検討を行うことを目的としている。今年度は重点感染症のリスク評価・リスト更新のための調査を行った。特に、2024 年に公表された「Pathogens prioritization: a scientific framework for epidemic and pandemic research preparedness」を調査し、WHO が示す優先病原体リスト等について調査・整理した。当該資料では、病原体について、専門家グループ（FEG）による優先順位付けの後、委員会（PAC）による評価を経て、病原体を「プライオリティ病原体」「プロトタイプ病原体」に区分したうえでリスト化されていた。その他、「優先病原体ファミリー（Priority Family）」、「病原体 X（PathogenX）」という考え方を示したことが明らかにした。

［齋藤智也］

7. 感染症危機管理に係る体制整備に資する研究

厚生労働行政推進調査事業費補助金「感染症危機管理に係る体制整備に資する研究（研究代表者：國土典宏）」においては、感染症危機管理においてリーダーシップを発揮できる人材の育成を目的とし、前年度に定義した地域リーダーのコンピテンシーに基づき、研修コンテンツ提供体制の構築、研修提供プラットフォーム仕様の作成、評価項目や手法等アセスメントツールの検討を行った。まず、対面研修、実践研修、および机上演習のカリキュラム案を作成した。このうち対面研修では、戦略策定・意思決定能力、合意形成力、組織の管理・指揮能力、人材育成力などの醸成を目指した 3 日間のプログラムを開発した。研究分担者として、これらの研究資材の開発や対面研修のトライアルに寄与した。

［齋藤智也］

8. 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、感染症モニタリング体制の拡充の一環として、コミュニケーションフォーム（インテリジェンスレポート）を稼働した。週次ベースで、拠点設置国における主な感染症ニュースをスクリーニングし、昨年度完成させたコミュニケーションフォームを用いて、“インテリジェンスレポート”として提供を開始し、全 51 回配信した。計 59 件のレスポンスがあり、これをきっかけとした現地情勢に関する意見交換や連携構築に発展した事例もあり、「信頼醸成」から「情報要求の明確化・共通理解の形成」のステップに進み、モニタリング体制の拡充が進展した。海外拠点訪問として、代表者研究グループとインドネシア拠点（神戸大学）、インド拠点（岡山大学）、また今後連携を深めていくべき拠点としてケニア拠点（長崎大学）に訪問し、意見

交換と視察を行った。
［齋藤智也、関なおみ、太田雅之、村上裕子、杉山寛行、内木場紗奈、杉浦江］

9. 水際対策における効果的な感染症サーベイランスの実施方法に関する研究

厚生労働行政推進調査事業費補助金「水際対策における効果的な感染症サーベイランスの実施方法に関する研究（研究代表者：影山努）」では、令和 5 年 5 月 8 日より実施している「入国時感染症ゲノムサーベイランス」事業にて、令和 6 年度の調査結果および採取済み試料を用い、入国時に呼吸器感染症を引き起こしたウイルス、病原体の国内への流入状況詳細を明らかにする事を期待しさらなる病原体探索と病原体の詳細性状解析の実施を行う事となっている。しかしながら同事業における残余検体の REBIND 事業への検体譲渡については、手続きの問題があって難航しており、3 月に検体譲渡が始まったばかりであり、FilmArray 呼吸器パネル 2.1 によるスクリーニング結果とインフルエンザウイルスおよび SARS-CoV-2 陽性検体における NGS 解析によるシークエンス解析結果のみが「厚生労働省：検疫のホームページ」に記載されている状況である。その他の病原体探索、詳細解析結果を基に海外からの流入が懸念されている呼吸器感染症等に関する国や地域毎のリスク分析・評価を実施する予定であったが、先の理由によりその他の病原体については詳細解析がまだ実施できていないため、事業の最適化への試みや効果的な入国時感染症ゲノムサーベイランスの実施方法の検討、各国の水際対策における感染症ゲノムサーベイランスの実施状況の調査については次年度以降に実施する事とした。
［齋藤智也、影山努］

10. 移民を対象とした RCCE に関する国レベルの現状に関する比較分析

令和 6 年度国際医療研究開発費「アジア諸国における移民を対象としたリスクコミュニケーションとコミュニティ・エンゲージメント（RCCE）の課題と推進方策に関する研究（研究代表者：藤田雅美）」において、COVID-19 パンデミック時の移民対象 RCCE 活動を 249 編から 13 編に絞り文献レビューを実施し、シンガポール、ベトナム等の事例から文化的適応性や多言語対応の重要性を抽出した。日本語教育機関 103 校調査では情報収集の消極性と様々な障壁を確認した。2024 年医療ドラマ分析では外国人患者の表出が 1.8%のみで実態との乖離が判明した。
［加藤美生］

II. 感染症の疫学、検査診断法等に関する研究

1. 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実施されていた地方衛生研究所での検査対応終了後、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対応した。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。2024 年は研究班からの依頼で原因不明肝炎の病原体検査に対応した。特に欧州で流行した Echovirus11 に関して、遺伝子配列解析法の開発を行い、複数の症例から欧州流行型と同一系統の Echovirus11 を同定した。
［齋藤智也、花岡希、髙橋健一郎］

2. 急性脳炎・急性弛緩性麻痺の原因究明に関する研究

令和 6 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。Fasttrack diagnosis に代わる検査系を検討した。いくつかの症例で脳炎との関連が疑われる病原体を同定した。
［花岡希、髙橋健一郎］

3. 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 6 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。ヨード系消毒薬やいくつかの薬剤の効果を評価した。
［花岡希、矢口紀子；川村朋子、内尾英一（福岡大学）］

4. アデノウイルスレファレンスのための研究

令和 6 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、福島県のほばら眼科、仙台市のひでゆき眼科クリニック、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）、今野瑛之（ひでゆき眼科クリニック）川村朋子：内尾英一（福岡大学）、牛島廣治（日本大学）］

5. 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）］

6. 性感染症関連病原体の病原性解明のための研究

令和 6 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）」の一環として、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］

7. 性感染症郵送検査の精度管理に関する研究

令和 6 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、人工ろ紙血を用いた陽性コントロールに関して各郵送検査会社と評価を行った。作成を検討した。カテゴリーBに準じた郵送容器の開発検討も行った。

［花岡希］

8. 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した。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と解析を進めた。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］

9. 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。本技術が 2024 年の HTLV-1 診療ガイドラインに掲載された。本研究は、令和 6 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、高橋健一郎、野尻直未、吉田初佳；山野嘉久（聖マリアンナ医科大学）］

10. *Escherichia albertii* に関する研究

食中毒細菌である *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。令和 5 年度までの調査の結果、異なる由来（感染者、動物及び環境）間で一部の病原因子遺伝子の保有状況に偏りがあった。さらに、

この偏りは系統とは関わりが無いことが分かった。この原因として、本菌が生息する環境にいる他菌種とアクセサリー遺伝子をやり取りしていることが考えられる。現在、全ゲノム解析による網羅的調査を行っている。今後、実施した全ゲノム解析のデータに加え、公共のデータベースから得たデータも加えて、上記の現象を解明する予定である。本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業基盤 C「進化系統学的分類を用いたStx2f 非産生 E. albertii の病原性の解明、及び流行状況の把握（研究代表者：平井晋一郎）」として実施した。

［平井晋一郎、川戸智、土井朋美、山田珠美；川瀬遵（島根県保健環境科学研究所）］

11. 腸管出血性大腸菌の反復配列多型解析法の検査精度の向上の取り組み

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。試験の回答を間違えた施設には改善指導をしてきたが、この対応では指導できる施設数に限界がある。令和 6 年度は、MLVA 法の検査精度を技術面・知識面の両面から支援することを目的として、全国の地衛研を対象に研修会を実施した。研修会は、Zoom を用いた遠隔講義と集合形式の実習を組み合わせた 3 日間の構成とし、講義では、MLVA 法に関する総論・各論、異同判定、トラブルシューティングに関して解説した。実習では、EHEC 菌株を用いて DNA 抽出、電気泳動、GeneMapper による解析に至る一連の工程を実施した。研修会終了後に実施したアンケートの結果、一定の学習効果が得られたことが確認された。また、参加者からMLVA 法の日常検査における質問や問題点を募集し、これらを基に、昨年度までに作成したトラブルシューティング集を改訂した。本研究は、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、佐藤梢、土井朋美、山田珠美；明田幸宏（細菌第一部）、泉谷秀昌（細菌第一部）、小野諭子（長野県環境保全研究所）、松山満貴（長野県環境保全研究所）］

12. 風疹ウイルスゲノム検出法の検討

消光プライマーを用いた消光 LAMP 法は、反応時間が短く操作も簡便で、高度な設備を必要としない等の長所があり、特に臨床現場での検査（POCT；Point Of Care Testing）や途上国では有用なウイルスゲノム検出法の一つである。これまでに、本法を用いた風疹ウイルスゲノム検出法（風疹 Q-LAMP 法）を作製し、従来の風疹リアルタイム PCR 法と比較して遜色ない感度が得られることを確認し、結果 Journal of VIrological Methods に発表した。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「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」として実施した。

［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）］

13. 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。種々の遺伝子型のウイルス RNA を用いた比較検討では、遺伝子型 B3 を除き、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、臨床検体を用いて感度・特異性を評価する予定である。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：俣野哲朗）」として実施した。

［岡本貴世子、門澤和恵、小林純子］

14. 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。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「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」として実施した。

［岡本貴世子、門澤和恵；森嘉生（ウイルス第三部）、水越文徳（ウイルス第三部）、齊藤智哉（柏市保健所）、多羅尾賢斗（尼崎市立衛生研究所）、菊地のあ（岩手県環境保健研究センター）、本庄雅弘（越谷市衛生試験所）、杉本紀人（東大阪市環境衛生検査センター）、山岡彩花（香川県環境保健研究センター）］

15. 臨床検体中の呼吸器感染症ウイルスゲノム解読に関する研究

呼吸器感染症ウイルスの種類は多岐に渡り、呼吸器疾患の

原因ウイルスを同定するためには、網羅的なウイルスゲノムの検出および解析が必要である。次世代シーケンシング（NGS）の技術により、検体中のゲノム配列を網羅的に取得することで病原体を同定する事が可能となった。しかしながら、臨床検体中のウイルスゲノムが少ない場合はウイルスゲノム配列を直接取得する事が難しく、病原体同定が困難となる事も多い。本研究では臨床検体中の 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 のゲノム解析や原因不明検体からのウイルスゲノムの探索を行った。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「重症呼吸器感染症を引き起こすウイルス性感染症の診断法の開発、病態解明と治療薬開発に向けた細胞生物学的研究（研究代表者：影山努）」として実施した。

［竹前喜洋、川戸智、久場由真仁、影山努］

16. ハイリスク急性呼吸器感染症病原体のリアルタイム PCR 検査系を半自動設計し評価する手法の開発

ハイリスク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・加水分解プローブセットによるリアルタイム PCR 検査で検出できない変異株が出現する可能性がある。検査診断系を設計する際に病原体ゲノム変異の影響を受けにくい領域を抽出するための手法を開発し、変異株が発生した場合はプライマー・プローブセットの更新が必要か早期に判断する情報提供ツールを構築することを目指した。標的配列に生じた変異の位置と数からプライマーとのマッチ度を推定する数式を考案し、病原体ゲノム配列の自動収集・監視システムへの組み込みと変異アラート基準の調整を行った。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「重症呼吸器感染症を引き起こすウイルス性感染症の診断法の開発、病態解明と治療薬開発に向けた細胞生物学的研究（研究代表者：影山努、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］

17. 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、昨年度に検討した高感度な方法をさらに最適化した上で、国際誌で報告した。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「重症呼吸器感染症を引き起こすウイルス性感染症の診断法の開発、病態解明と治療薬開発に向けた細胞生物学的研究（研究代表者：影山努）」として実施した。

［久場由真仁、竹前喜洋、川戸智、影山努］

18. 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、これまでに設計・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）を A 型インフルエンザウイルスに感染したヒトから採取した臨床検体を用いて実証した。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「重症呼吸器感染症を引き起こすウイルス性感染症の診断法の開発、病態解明と治療薬開発に向けた細胞生物学的研究（研究代表者：影山努）」の一部として実施した。

［竹前喜洋、影山努］

19. ウイルス性下痢症に関する分子疫学的研究（流行地西アフリカ・ガーナ研究拠点における新興・再興感染症基盤研究の推進）

ガーナの小児急性下痢症患者から収集した便検体 146 件について、ウイルスゲノム解析を実施した。その結果、動物由来ロタウイルスが 5 件、ウシロタウイルス由来の NSP2 を有する DS-1 様 G3 株が 19 件確認された。加えて、A 群ロタウイルスとの混合感染例として、C 群ロタウイルス、ノロ、サポ、アデノ、アストロ、ピコルナウイルス等が検出された。また、抗体価測定に使用する抗原として、ガーナ流行株由来の 4 種類の組換えロタウイルスをリバースジェネティクス法により作製した。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）］

20. 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とインドからウイルス性

下痢症を発症した小児より採取した合計 119 の便検体を入手し、NGS により下痢症の原因ウイルスを全ゲノム配列の解析によって探索した。その結果、ベトナムの検体からは、近年報告され始めた新規ノロウイルス変異株「GII.4 HongKong variant」が検出された。また、インド・西ベンガル州では、長らく報告のなかったサポウイルスの流行が 2021 年以降に再び観察され、本研究では 2021～2023 年に検出された 22 株の疫学的・臨床的・全ゲノム的特徴が明らかとなった。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：俣野哲朗）」として実施した。

［Yen Hai Doan；岡智一郎（ウイルス第二部）］

21. 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、ハイブリキャプチャー法を基盤とした高感度かつ広範なウイルスゲノム解析法の開発を目指し、プローブ設計および NGS 解析法を検証し、主要な下痢症ウイルスに対するプローブの最適化を進めた。2023～2024 年冬季には、大阪においてノロウイルス GII.7［P7］株が優勢な遺伝子型として検出されたことから、GII.7［P7］株 44 株について全ゲノム解析および分子進化解析を実施した。また、大阪市内で収集された下痢症検体のうち、ノロウイルス、サポウイルス、ロタウイルス、および古典的なヒトアストロウイルスが陰性であった 45 検体について、他の潜在的な原因ウイルスの解析を行った。初期解析の結果、アデノウイルス、新規アストロウイルス MLB1 変異株、ならびにピコルナウイルス科に属するエンテロウイルス A 型（A6）およびエンテロウイルス B 型（E11、B3）が検出された。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。ロタウイルス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、保有しているロタウイルス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］

22. 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、これ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ライブラリ調製およびロングリードシークエンスの解析法の検討を実施した。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］

23. 下痢症関連アデノウイルスの研究

下痢症に関するアデノウイルス同定法に関連して、網羅的な遺伝子探索法を検討し、同定した各ウイルスの遺伝学的評価を実施した。

［花岡希；牛島廣治（日本大学）］

24. 牛伝染性リンパ腫発症予測法の確立およびキット開発

HTLV-1 感染細胞クロナリティ解析技術 RAISING-CLOVA を BLV（牛白血病ウイルス）感染細胞クロナリティ解析に応用し、牛伝染性リンパ腫発症予測法の確立を行った。さらに、安価かつ簡便な方法に改良した RAISING の精度について、全国 14 研究機関との多施設検証試験を実施したところ改良版 RAISING が非常に良い精度をもつ技術であることが証明された。現在、そのキット開発を進めている。本研究は、国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構生物系特定産業技術研究支援センターオープンイノベーション研究・実用化推進事業「牛伝染性リンパ腫発症牛の全部廃棄大幅削減による日本経済の活性化～前がん細胞検診技術 RAISING の実用化～」として実施した。

［斎藤益満、野尻直未、吉田初佳；松平崇弘（株式会社ファスマック）、岡川朋広（北海道大学）、今内覚（北海道大学）］

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、加藤美生］

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 HTLV-1 学会

評議委員 ［斎藤益満］

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、瀬崎貴子、吉見逸郎、竹前喜洋、百瀬文隆、Yen Hai Doan、久場由真仁、荒木久美子、東良俊孝、杉本昌生、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 6 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 6 年度は、以下の 1 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) 麻しん広域アウトブレイクへの対応

2023 年以降、世界的に麻しんの報告が相次いでいたところ、国内において 2024 年 2 月末に麻しん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。麻しん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］

(2) 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 6 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、参議院行政監視委員会、独立行政法人評価制度委員会、WHO HQ、WPRO、OIE・アジア太平洋地域事務所、ECDC、ロベルトコッホ研究所、ザンビア国立衛生研究所、ナイジェリア CDC、米国 CDC、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］

(3) 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 消防方面本部消防救助機動部隊（以下、3HR）の、国立感染症研究所（以下、NIID）戸山庁舎の BSL2 及び 3 施設に関連した研修訪問の受入れを実施し、災害等事案発生の際の対応の準備のために、3HR の装備及び活動動線の確認・共有を図り、併せて、3HR 及び NIID 関係部署との図上訓練を実施した。
- 東京消防庁とアドバイザー制度を締結し、当該組織へ公的にアドバイスを実施する基盤を構築した。
- 陸上自衛隊第 1 師団が実施する訓練において、隷下部隊第 34 普通科連隊が実施する不審者対応訓練及び第 1 特殊武器防護隊が実施する生物剤（以下、B 剤）対処訓練に実動参加し、訓練現地指揮所において、B 剤対処に必要な知見及びアドバイスを提供した。当該訓練と連動させて、NIID の村山庁舎 BSL4 施設への検体搬送訓練を実施した。
- 陸上自衛隊化学学校と協同で化学科職種の装備について検討した。

［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随時収集・整理した。特に KP.3 系統に関しては承認されたワクチンの有効性を中心に、迅速なリスク評価を行い、「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の変異株 KP.3 系統について」を 2024 年 9 月 13 日にホームページで公開した。

また、感染研ではこれまで WHO の分類に基づき様々な新型コロナウイルスの亜系統を「懸念される変異株（VOC）」、「注目すべき変異株（VOI）」、「監視下の変異株（VUM）」に分類してきた。しかし、オミクロンの亜系統が主流となって以降、WHO は随時 VUM,VOI への指定を行いつつ公衆衛生上のリスクが高い場合に VOC として新規名称を提起する方針としたことから、2024 年 11 月 8 日に感染研としての分類も変更し、当分はこれらの分類を使用せずに、国内及び入国時のゲノムサーベイランス、国内外での知見をもとにして随時監視・報告を行う体制とすることを公表した。

［齋藤智也、太田雅之、内木場紗奈、村上裕子、吉見逸郎、瀬崎貴子、杉本昌生、関なおみ、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。次いで、2024 年 4 月 17 日及び同年 12 月 8 日に、情報の更新を行った。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。

［村上裕子、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、国内外で感染拡大が懸念される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。

2023 年度から引き続き国内での報告数の増加がみられている劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関して、2023 年 3 月に公開した「国内における劇症型溶血性レンサ球菌感染症の増加について」の更新を行い、2024 年 7 月に公開した。

エムポックスに関して、2023 年からアフリカ地域でエムポックスウイルスクレード I の感染拡大が続いており、WHO も継続し PHEIC に指定していることから、2023 年 12 月に公開した「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「アフリカ大陸におけるクレード I によるエムポックスの流行について」とタイトル変更したうえで 2024 年 8 月、2025 年 3 月に更新した。

国内での感染リスク地域の拡大がみられていた重症熱性血小板減少症候群（SFTS）、本来のリスク地域である北海道以外での血清疫学調査の結果が報告され、国内でのワクチンの承認がされたダニ媒介性脳炎に関して、それぞれ「国内外における重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の発生状況について」、「国内外におけるダニ媒介脳炎の発生状況について」をとりまとめ、いずれも 2024 年 8 月に公開した。

マイコプラズマ肺炎の報告が 2023 年ころから東アジア地域、2024 年からは国内でも増加傾向にあり、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマの報告が以前からあったことから、マイコプラズマの発生状況、耐性の報告についてとりまとめ、「マイコプラズマ肺炎の発生状況について」として 2024 年 9 月に公開した。

また、感染症リスク評価文書作成標準作業手順（SOP）の策定を行った。

［太田雅之、村上裕子、内木場紗奈、杉浦江、杉山寛行、吉見逸郎、杉本昌生、小林望、山本朋範、加藤美生、吉松芙美、

廣瀬晶久、関なおみ、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、細菌第二部、昆虫医科学部、獣医科学部、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 6 年度は、IASR で特集された疾患に関して、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
2024/4/22	風疹排除と風疹に関する最近の話題	ウイルス第三部 森 嘉生
	風しんの国内疫学情報と風しん含有ワクチンの接種状況	感染症疫学センター 高梨 さやか
2024/5/27	腸管出血性大腸菌現況について	細菌第一部 伊豫田 淳
2024/6/24	新型コロナウイルス感染症について	感染症疫学センター 神垣 太郎
2024/7/22	レジオネラ症	細菌第一部 前川 純子
2024/9/2	デング熱	昆虫医科学部 葛西 真治 ウイルス第一部 林 昌宏
2024/9/30	麻しんについて	感染症疫学センター 高橋 琢理 ウイルス第三部 大槻 紀之
2024/10/28	HIV 感染症の動向	エイズ研究センター 菊地 正
2024/11/25	インフルエンザの最近の流行とウイルスの特徴	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
2024/12/23	サポウイルス	ウイルス第一部 岡 智一郎
2025/1/27	魚介類を介する寄生虫症～アニサキス症を中心に～	寄生動物部 下川 周子
2025/3/3	カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症	薬剤耐性研究センター 鈴木 里和
2025/3/24	結核・非結核性抗酸菌症	ハンセン病研究センター 感染制御部 星野 仁彦

［齋藤智也、佐藤旭、加藤美生、山本朋範、小林望、吉松芙美］

6. 動物由来インフルエンザ情報共有プラットフォーム構築に係る業務

高病原性鳥インフルエンザ（HPAI）の世界的な拡大・まん延が生じ、哺乳類・ヒトへの感染報告（スピルオーバー）が増加しており、パンデミック対策への政治的関心の高まりと共に、専門的知見に係る情報要求も増加している。

所内の研究実績や専門的知見を集約する基盤を作ることで、平時からの情報共有を図り、有事の際に迅速な対応を可能とすることを目的として、動物由来インフルエンザの情報集約プラットフォームの構築を試みた。

令和 6 年度は、所内動物由来インフルエンザに関連する業務に携わる専門家を招へいし、所内関係者を対象とし、7 月から翌 3 月まで（8 月を除く）オンライン上で定期会合（定例会）を 8 回開催した。また、Teams を用いたチャネルを開設し、メンバー登録、国内外の公式情報やメディア情報等の集約及び情報共有を行った。

定例会について、開催日、演題及び発表者は以下の表のとおりである。

表 動物由来インフルエンザ定例会

開催日	発表演題	発表者
2024/7/16	ブタインフルエンザの現状	感染症危機管理研究センター 竹前喜洋
2024/9/10	動物由来インフルエンザの情報取りまとめとリスク評価	実地疫学研究センター 島田智恵

2024/10/7	インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センターでの動物由来インフルエンザウイルスの取り組み	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 鈴木康司
2024/11/8	動物におけるインフルエンザウイルス感染症に関する話題	獣医科学部 前田健
2024/12/9	感染症発生動向調査における鳥インフルエンザのモニタリング	感染症疫学センター 神垣太郎
2025/1/15	動物モデルの病理学的解析	感染病理部 永田典代
2025/2/14	動物由来インフルエンザへのワクチン、抗体医薬の研究開発について	治療薬・ワクチン開発研究センター 高橋宜聖
2025/3/7	呼吸器ウイルスの国際的流行拡大に関する数理的研究について	感染症疫学センター 米岡大輔

［村上裕子、太田雅之、内木場紗奈、杉山寛行、杉浦江、関なおみ、齋藤智也］

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 6 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：細菌研修

令和 6 年 10 月 21 日から 11 月 8 日まで 14 日間、国立感染症研究所村山庁舎で、短期研修細菌研修（国立保健医療科学院・当所共同実施）を実施した。本研修は、全国地方衛生研究所において、細菌検査業務に従事する専門職員を対象とし、主要な食中毒細菌（腸管出血性大腸菌、赤痢菌、カンピロバクター、ウエルシュ菌、及びコレラ菌等）の知識及び検査技術を体系的に習得させることを目的としている。研修では各食中毒細菌の講義及び実習を行った。また、統計的手法を用いて遺伝子検査の結果を評価する実習を実施したことで、研修生に自身の手技レベルを認識させ、向上を図った。本年度の受講生は 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・センター・室、地方衛生研究所（群馬県、千葉県、埼玉県、東京都、神奈川県、川崎市、横浜市、岐阜県、愛知県、名古屋市、大阪府、福岡県）、大分県薬剤師会検査センター、鹿児島大学、麻布大学、高崎健康福祉大学、及び民間企業等の協力を得て遂行された。

［平井晋一郎、岡本貴世子、佐藤梢、島袋梢、土井朋美、山田珠美、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 6 年 10 月 7 日から 10 月 11 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、ウイルス検査業務に従事する専門職員を対象とし、風疹ウイルスの基礎的な知識、およびこれらの基本的並びに新しい検査診断技術・知識の習得である。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、地方衛生研究所（愛知県及び大阪府）、東京大学等の協力を得て遂行された。

［岡本貴世子、平井晋一郎、門澤和恵、小林純子、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、太田雅之］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］
- 短期研修「細菌研修」にて細菌感染症と危機管理についての講義を担当した。［齋藤智也］

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 6 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 1490 名、878 名、1236 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 983 回、第 2 回は 509 回、第 3 回は 897 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
2024/05/24	能登半島地震における国立感染症研究所の対応～サーベイランス活動の支援	実地疫学研究センター 島田 智恵
	検疫所と水際対策	厚生労働省 福岡検疫所 井手 一彦
	感染症危機について	感染症危機管理研究センター 齋藤 智也
2024/10/9	信頼関係を築き公衆衛生に係るコミュニケーションを改善し、誤情報を予測するための RCCE-IM アプローチの紹介	感染症危機管理研究センター 加藤 美生
	地方自治体の健康危機に関するリスクコミュニケーションの実施体制：現状と課題	国立保健医療科学院 冨尾 淳
	中核市におけるリスクコミュニケーション対応事例	高知市保健所 豊田 誠
	円卓形式の協働による情報発信の実践～コミュニティ・行政・研究機関の立場から～	感染症危機管理研究センター 山本 朋範 特定非営利活動法人 akta 岩橋 恒太 東京都保健医療局 西塚 至
2024/12/20	健康危機対処計画について	厚生労働省健康・生活衛生局健康課地域保健室 松下 詢
	自治体における事例紹介：吹田市	吹田市保健所 狭間 礼子 大阪大学医学部附属病院 太田 悦子
	自治体における事例紹介：山梨県	山梨県感染症対策センター 石原 布巳 山梨県立中央病院 三河 貴裕
	自治体における事例紹介：広島市	広島市健康福祉局保健部 行廣 律江 広島市健康福祉局保健部 峠 恭雄

検査初動訓練について　感染症危機管理研究センター　影山　努

［齋藤智也、関なおみ、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 6 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（9 月～11 月、12 月～1 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 856 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 6 年 9 月 5 日から 6 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ウイルス分野の職員 101 名を受講生として決定した。講習内容は地方衛生研究所のウイルス検査業務において、必須となる技術・知識に関する講義を行った。具体的には、「バイオセーフティ」、「ウイルス学概論」、「ピペット操作の基礎」「PCR・リアルタイム PCR の基礎」、及び「シーケンスの基礎」等に関する講義を行った。

［岡本貴世子、平井晋一郎、門澤和恵、小林純子、佐藤旭、森竹康治、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 6 年 9 月 18 日（水）～令和 6 年 9 月 20 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。13 検疫所の職員 15 名が受講生として参加した。このうち、インフルエンザウイルスに関する研修及び講義を担当した。

［影山努、竹前喜洋、百瀬文隆、Yen Hai Doan、久場由真仁、川戸智、荒木久美子］

VI. 検査体制構築に関する業務

1. 新興再興感染症検査初動訓練

令和 6 年度より、新興感染症関係機関、特に地方衛生研究所と国立感染症研究所との相互の連携による、検査系の確立及び検査業務関係者の技術及び情報伝達の習熟を図ることを目的として、「新興再興感染症検査初動訓練」を実施することとなった。

新たな検査系の構築段階からの地衛研との連携強化を目指し、感染研で開発後、検査キット及び検出マニュアル案を 4 地衛研で確認したのち、参加意向を示した地衛研に展開して実施した。令和 6 年度は、資材を 10 月末に配布し、実施は各施設の都合に合わせて実施いただいた。具体的には、上記 4 衛研で動作確認した、更新版の検査キット及び検出マニュアルドラフト 2 版に基づき、各検査室で検査キットの動作確認を行った。参加機関は、感染研のほか、地衛研 88 か所、検疫所 14 か所、民間検査会社 2 か所（計 104 か所）であった。

訓練項目は以下のとおりで、参加機関に以下に関するアンケートを実施した。

(1) 検査系構築のための確認（キット、マニュアルの素案）とその感染研への報告
(2) 1 に関する時系列の把握
(3) 確認された検査系の動作確認とその感染研への報告
(4) 3 に関する時系列の把握
(5) 物資調達・供給状況の把握、想定

本訓練を通じて、各施設での機器や試薬等含めた状況がわかるとともに、検出系の配布後動作確認が円滑になされたことが確認できた。次年度以降も同様の訓練を引き続き実施していく。

［影山努、竹前喜洋、百瀬文隆、Yen Hai Doan、久場由真仁、荒木久美子、吉見逸郎］

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 IDES 能力開発研修にて「マスギャザリングと感染症の危機管理」の講義を行った。［齋藤智也］
- 国立感染症研究所感染症疫学センター主催感染症サーベイランスオフィサープログラムキックオフミーティング

にて「新型インフルエンザ等対策政府行動計画・ガイドラインとサーベイランス」の講義を行った。［齋藤智也］

- 神奈川県立保健福祉大学大学院ヘルスイノベーション研究科健康危機管理コースにて「Pandemic Preparedness and Response」の講義を行った。［齋藤智也］
- 北海道大学科学技術コミュニケーター養成プログラムにて「感染症危機管理とコミュニケーション」の講義を行った。［齋藤智也］
- 神奈川県健康医療局保健医療部感染症対応力向上研修にて「感染症法と医療措置協定」の講義を行った。［齋藤智也］
- 横浜検疫所検疫官マネジメント研修にて「危機管理担当者の心得」の講義を行った。［齋藤智也］
- 結核研究所健康危機に対応する結核対策コースにて「Pandemic Preparedness and Response」の講義を行った。［齋藤智也］
- 神奈川県立保健福祉大学感染管理認定看護師教育課程にて「グローバル感染症の危機管理」の講義を行った。［齋藤智也］
- 厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部にて「感染症危機管理について」の講義を行った。［齋藤智也］
- 早稲田大学大学院先進理工学研究科感染症総合管理学にて「感染症危機管理」の講義を行った。［齋藤智也］
- 東京大学大学院医学系研究科にて健康危機管理学講義「感染症危機管理」を行った。［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」」の講義を行った。［太田雅之］
- 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」について講義を行った。［影山努］
- 北里大学大学院・感染制御科学府にて「新興・再興感染症：インフルエンザ」について基礎、発症機序、高病原性化の講義を行った。［百瀬文隆］
- 東京女子医科大学・遺伝子組換え実験講習会にて基礎知識、関連法令の説明および改正内容について DVD 講演を行った［百瀬文隆］
- 消防大学校において「B 災害対応「生物テロ発生時の対応」」の講義を行った。［太田雅之］
- 鳥取県消防学校において「B 災害対応「生物テロ発生時の対応」」の講義を行った。［太田雅之］
- ミラノ大学獣医学部にて「ノロウイルス培養の歴史」について講義を行った。［村上耕介］
- 令和6年度地域保健総合推進事業（中国・四国ブロック地域レファレンスセンター連絡会議で「アデノウイルスの動向等について」講演した。［花岡希］
- ウイルス性下痢症研究会第 35 回学術集会において、「アデノウイルス 40/41 の最近の話題、検出傾向と解析法のアップデート」を講演した。［花岡希］
- 第 24 回日本アデノウイルス研究会において、『アデノウイルスの最新のトピックス』に関して講演した。［花岡希］
- 府中市保健師会の「感染症に関する研修」にて、保健師を対象としたリスクコミュニケーションに関する講演を行った。［吉松芙美、小林望］
- 日本性感染症学会第 36 回学術大会のシンポジウム3／日本専門医機構専門医共通講習『感染対策』にて「日本でのエムポックスの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（RCCE）」を講演した。［山本朋範］
- 厚生労働省主催「令 6 年度若手公衆衛生医師育成ワークショップ」にて、「感染症対策におけるコミュニティエンゲージメントの実践」の講義を行った［山本朋範］
- NCGM 主催 NCGM グローバルヘルス研修アドバンストコース第 1 回「取り残されがちな人々と健康」にて「MSM コミュニティと協働で続けるリスクコミュニケーションと関係構築」の講義を行った。［山本朋範、吉松芙美］
- 東京都特別区東部ブロック訓練にて研修講師・講評を行った。［関なおみ］

レファレンス業務

I. アデノウイルスレファレンスセンターとしての活動

全国の地区レファレンスセンターとともにアデノウイルス検査体制の維持を目指し随時補助等実施した。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、佐藤梢、島袋梢、土井朋美、山田珠美］

IV. 令和 6 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 14 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 2 ヵ所と検疫所 6 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 2 ヵ所と検疫所 13 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、川戸智、荒木久美子］

品質管理に関する業務

I. 検定検査業務内部監査

検定検査業務内部監査員のチームメンバーとして所内の検定業務について、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（2024 年 8 月及び 2025 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た。また、GHSI メンバー国が使用するための広報資料を共同で作成し、日本語版を制作した。［加藤美生］

2. 諸外国との意見交換

- 2024 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 for Human Infection of Avian Influenza virus and Identification of unknown pathogens” の講演を行った。［影山努］
- 2024 年 6 月に開催された第 21 回日本-台湾シンポジウムに参加し” Genomic surveillance of respiratory tract infection at the point of entry into Japan and search for unidentified pathogens”の講演を行うとともに、意見交換を行った。［影山努］
- 2024 年 4 月に行われた Public Health Emergency Operations Centres Network（EOC-NET）2024 Global Network Meeting 2024（アラブ首長国連邦）に参加し、意見交換を行った。［齋藤智也］
- 2024 年 5 月に開催された Consultation Meeting on National Public Health Agencies' Governance Models in Singapore（シンガポール）に参加し意見交換を行った。［齋藤智也］
- 2024 年 6 月に開催されたフランス公衆衛生会議（フランス）に参加し、” Lessons from Tokyo2020 during the COVID-19 pandemic”の講演を行い、マスギャザリングイベントにおける公衆衛生危機管理に関する専門的知見を提供し、パリ五輪大会に向けた意見交換を行った。［齋藤智也］
- 2024 年 6 月に開催された Global Health Security 2024（オーストラリア）に参加し、バイオテロ対応を含む健康危機対応とそれに関するインテリジェンスに関する取り組みについて世界の関係者・研究者と意見交換を行い、ウェブ上の感染症インテリジェンス情報収集システムを開発するニューサウスウェールズ大学 Raina MacIntyre 教授と意見交換を行った。［齋藤智也］

- 2024 年 7 月に開催された WPRO-SEARO Asia Pacific Health Security Action Framework Stakeholders Meeting（フィリピン）に参加し、意見交換を行った。［関なおみ］
- 2025 年 2 月に開催された Asia Centre for Health Security Inaugural International Advisory Panel Meeting 2025（シンガポール）に参加し、意見交換を行った。［齋藤智也］
- 2024 年 9 月に開催された The 21st Japan-Taiwan Symposium on Communicable Diseases and Prevention, and Collaborative Project Reports（日本）に参加し、"Revisions of Pandemic Planning in Japan"の講演を行った。［齋藤智也］
- 2024 年 11 月に開催された HSR2024（The 8th Global Symposium on Health Systems Research 2024）に参加し" Japan Institute for Health Security：why we are creating it and what have we learnt"の講演を行った。［齋藤智也］
- 2024 年 11 月に開催された Global Outbreak Alert and Response Network Regional meeting WHO Western Pacific Region（日本）に参加し、意見交換を行った。［関なおみ］
- 2024 年 12 月に開催された Epidemic Intelligence from Open Source Global Technical Meeting（セネガル）に参加し、意見交換を行った。［関なおみ］
- 2024 年 12 月に開催された The 18th Japan- China- Korea Forum for Communicable Disease Control and Prevention（日本）において、" Introduction to JIHS（Japan Institute for Health Security）and Revisions of Pandemic Planning in Japan "の講演を行った。［齋藤智也］
- 2024 年 6 月 11 日-12 日にフランス リヨンで開催された 14th 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］
- 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。［齋藤智也、北山明子、吉見逸郎］
- 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］

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］

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、久場由真仁、荒木久美子］

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 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］
- 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］
- 内閣官房「感染症危機管理の司令塔機能を担う外国政府機関等に関する調査業務」における技術等審査会委員［齋藤智也］
- 内閣官房内閣感染症危機管理統括庁「感染症危機管理の実効性向上に資する政府及び地方自治体の訓練のあり方に関する調査業務」における技術等審査会委員［齋藤智也］
- 内閣官房「事業者における新型コロナウイルス感染症のまん延防止対策に関する調査・分析業務」における技術等審査会委員［齋藤智也］
- 外部精度管理事業企画検討委員［影山努］
- 内閣府令和 6 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］
- WHO Expert Committee on Biological Standardization（ECBS）. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of rotavirus vaccines （Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 941）.［村上耕介］

その他

I. 情報提供及びコミュニケーション活動

- 社会的に弱い立場に置かれがちな人々にリーチするための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ガイドライン、インフォデミック・マネジメントを目的としたマニュアルを作成・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 2024」に出展した（開催地：東京・お台場、2024 年 10 月 26、27 日）。「アウトブレイク探偵団」と題し、アウトブレイク調査と家庭内感染対策をテーマにパネル展示とグローブ着脱体験などを行った。
［第三室；砂川富正、土橋酉紀、島田智恵、黒須一見（実地疫学研究センター）］

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Kinoshita H, Yamamoto T, Kuroda Y, Inoue Y, Miyazaki K, Ohmagari N, Tokita D, Nguyen PH, Yamada S, Harada S, Kanno T, Takahashi K, Saito M, Shirato K, Takayama I, Watanabe S, Saito T, Ebihara H, Suzuki T, Maeda K, Fukushi S. Improved efficacy of SARS-CoV-2 isolation from COVID-19 clinical specimens using VeroE6 cells overexpressing TMPRSS2 and human ACE2. Sci Rep 14, 24858（2024）.

2) Hanaoka N, Kaneko H, Yaguchi N, Takahashi K, Murakami K. Human Adenovirus B14p1 First Identification in Conjunctival Swabs From a Patient With Moderately Acute Follicular Conjunctivitis in Japan. J Med Virol. 2025 Mar;97（3）:e70265. doi: 10.1002/jmv.70265.

3) Ito S, Takano C, Hoque SA, Shimizu-Onda Y, Okitsu S, Komoto S, Hayakawa S, Komine-Aizawa S, Khamrin P, Hanaoka N, Ushijima H. FilmArray® effectively detects all clades of F41 but encounters challenges with other adenovirus species. J Infect Chemother. 2025 Apr;31（4）:102626. doi: 10.1016/j.jiac.2025.102626. Epub 2025 Jan 14.

4) Pham NTK, Hanaoka N, Trinh QD, Shimizu-Onda Y, Khamrin P, Hoque SA, Komine-Aizawa S, Okitsu S, Hayakawa S, Yoshimune K, Ushijima H. Assessing the Effectiveness of Fast-Track Diagnostic Kit for Detecting Viral Gastroenteritis Agents. Clin Lab. 2025 Jan 1;71（1）. doi: 10.7754/Clin.Lab.2024.240821.

5) Tomoda T, Nishimura A, Kamiya T, Inoue K, Katano H, Iida S, Hoshino A, Isoda T, Imai K, Kajiwara M, Takagi M, Kanegane H, Hanaoka N, Morio T. Immune reconstitution and cidofovir administration rescue human adenovirus hepatitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation.
Transpl Immunol. 2024 Oct;86:102093. doi: 10.1016/j.trim.2024.102093. Epub 2024 Jul 19.

6) Ogawa M, Matsutani M, Katayama T, Takada N, Noda S, Takahashi M, Kageyama D, Hanaoka N, Ebihara H. Discovery of a novel spotted fever group Rickettsia,

"Candidatus Rickettsia kedanie," in unfed larval chigger mites, Leptotrombidium scutellare.
Microbiol Immunol. 2024 Sep;68（9）:295-304. doi: 10.1111/1348-0421.13161. Epub 2024 Jul 8.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.

7) 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.

8) 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

9) 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.

10) Zhang W, Doan YH, Li TC. Detection and isolation of genotype 3 subtype b hepatitis E viruses from wild boars in Japan. J Vet Med Sci. 2024 May 6;86（5）:524-528.

11) Yokoyama M, Doan YH, Motomura K, Sato H, Oka T. Strong evolutionary constraints against amino acid changes in the P2 subdomain of sapovirus GI.1 capsid protein VP1. Biochem Biophys Res Commun. 2024 May 28;710:149878.

12) Oka T, Li T-C, Yonemitsu K, Ami Y, Suzaki Y, Kataoka M, Doan YH, Okemoto-Nakamura Y, Kobayashi T, Saito H, Mita T, Tokuoka E, Shibata S, Yoshida T, Takagi H. Propagating and banking genetically diverse human sapovirus strains using a human duodenal cell line: investigating antigenic differences between strains. J Virol. 2024 Sep 17;98（9）:e0063924.

13) Dinana Z, Doan YH, Maharani AT, Fitria AL, Yamani LN, Juniastuti, Wahyuni RM, Soegijanto S, Soetjipto, Utsumi T, Matsui C, Deng L, 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. J Med Virol. 2024 Dec;96（12）:e70106.

14) Kuba Y, Takemae N, Kawato S, Taniguchi K, Kageyama T. Evaluation of rapid amplicon-based nanopore sequencing using the latest chemistry for accurate whole genome analysis of influenza A virus in clinical samples. Jpn J Infect Dis. 2025 Jan 31. doi: 10.7883/yoken.JJID.2024.400. Online ahead of print.

15) Mizukoshi F, Kimura R, Shirai T, Hirata-Saito A, Hiraishi E, Murakami K, Doan YH, Tsukagoshi H, Saruki N, Tsugawa T, Kidera K, Suzuki Y, Sakon N, Katayama K, Kageyama T, Ryo A, Kimura H. Molecular Evolutionary Analyses of the RNA-Dependent RNA Polymerase（RdRp）Region and VP1 Gene in Sapovirus GI.1 and GI.2. Microorganisms. 2025 Feb 1;13（2）:322.

16) Hiraga K, Tezuka K, Nagata K, Koh KR, Nakamura H, Sagara Y, Sobata R, Satake M, Tanio M, Hasegawa H, Saito M, Miura K, Mizukami T, Hamaguchi I, Kuramitsu M.Development of a novel multiplex digital PCR-based method for the detection of HTLV-1 proviral deletion. J Virol Methods. 2025 Feb;332:115071. doi: 10.1016/j.jviromet.2024.115071. Epub 2024 Nov 21.

17) Okagawa T, Nojiri N, Yoshida-Furihata H, Nao N, Tominaga M, Kohara J, Gondaira S, Higuchi H, Takeda Y, Ogawa H, Yamada S, Murakami K, Suzuki Y, Takai S, Maezawa M, Inokuma H, Shimizu K, Inoshima Y, Usui T, Tagawa M, Yamamoto M, Mekata H, Esaki M, Ozawa M, Matsudaira T, Maekawa N, Murata S, Ohashi K, Saito M, Konnai S. Performance evaluation of an improved RAISING method for clonality analysis of bovine leukemia virus-infected cells: a collaborative study in Japan. J Vet Med Sci. 2025 May 15;87（5）:551-558. doi: 10.1292/jvms.25-0031. Epub 2025 Mar 28.

18) Saito M, Sato T, Hasegawa H, Tanabe K, Yoshida-Furihata H, Horibe E, Coler-Reilly A, Nojiri N, Yamauchi S, Nakashima M, Araya N, Yagishita N, Takahashi K, Sasaki

D, Sagara Y, Uchimaru K, Utsunomiya A, Ki-Ryang K, Kato T, Itonaga H, Miyazaki Y, Yanagihara K, Oshima K, Arai A, Watanabe T, Yamano Y*. Clonality analysis of HTLV-1-infected cells enhances prognostic precision in smoldering adult T-cell leukemia/lymphoma. Haematologica. 2025 Apr 30. doi: 10.3324/haematol.2025.287521. Online ahead of print.

19) Yamada N, Igarashi H, Murayama A, Suzuki M, Yasuda K, Saito M, Isogawa M, Kato T. Deep sequencing analysis of hepatitis B virus in patients with incomplete response to tenofovir alafenamide fumarate treatment. World J Hepatol 2025; 17 (5) : 104519 [DOI: 10.4254/wjh.v17.i5.104519]

20) Okamoto K, Kadosawa K, Suzuki R, Aonuma E, Tomioka K, Yokono K, Oba K, Mori Y: Development of a real-time fluorescent reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay with quenching primers for rapid detection of rubella virus. J. Virol. Methods Jun 327:114947. DOI: 10.1016/j.jviromet.2024.114947 2024.

21) Kamegai K, Itoh N, Ishikane M, Iwamoto N, Asai Y, Akazawa-Kai N, Fuwa N, Takasaki J, Hojo M, Hangaishi A, Togano T, Teruya K, Takahashi K, Miyamoto S, Hirata Y, Kanno T, Saito T, Katano H, Suzuki T, Ohmagari N. Duration of infectious virus shedding of SARS-CoV-2 Omicron variant among immunocompromised patients. J Infect Chemother. 2025 Apr;31 (4) :102631. doi: 10.1016/j.jiac.2025.102631. Published online: February 02, 2025.

22) Takemae N, Kuba Y, Oba K, Kageyama T. Direct genome sequencing of respiratory viruses from low viral load clinical specimens using the target capture sequencing technology. Microbiol Spectr. 2024, 12 (11) :e0098624. doi:10.1128/spectrum.00986-24.

2. 和文発表

1) 齋藤智也. 大規模イベントがやってくる! マスギャザリングに対する事前の演習・訓練のすすめ. 公衆衛生. 88 (8).786-793. 2024.

2) 太田雅之,齋藤智也. 新型コロナウイルス変異ウイルス(変異株)のリスク評価.令和 6 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(続編)<2022 年- 2024 年>』. 日本公衆衛生協会.

3) 竹前喜洋,百瀬文隆,Yen Hai Doan,久場由真仁,齋藤智也,影山努. 鳥・ブタインフルエンザウイルスのヒト感染事例の状況について. IASR45 191-192.

4) 加藤美生. (2024). リスクコミュニケーションのモニタリング報告 2024─リスクコミュニケーションは進んだか. 公衆衛生, 88(12), 1225-1231.

5) 関なおみ. 新型コロナウイルス感染症のパンデミックをめぐる資料、記録、記憶の保全と継承 第 3 回 行政の記録はどこまで残るか？公衆衛生,89(3), 268-270

6) 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.

7) 関なおみ,三上愛,國府隆子,日下田鶴,山口加代子,高橋千香,伊津野孝,齋藤智也. 国際空港を管轄する保健所が新型コロナウイルス感染症オミクロン変異株発生時の水際対策強化で受けた影響の分析. 日本公衆衛生雑誌, 71(12), 775-786

8) 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.

9) 加藤美生. 若年層の性感染症予防行動を促進するリスクコミュニケーション研究の動向. 日本性感染症学会誌 35(2): 39-45. 2024

10) 加藤美生. 保護者とのリスクコミュニケーション. チャイルドヘルス. 28(2): 96-99. 2024

11) 加藤美生. 3 章 新型コロナウイルス感染症, そして, 今後の健康のリスク「社会的に弱い立場に置かれがちな人々との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～感染症編～」. ヘルスコミュニケーション : 原子力災害・コロナ禍がもたらした「未知なる不安」を乗り越える. 2025

12) 平井晋一郎. 地方衛生研究所等での研究活動における「地域保健福祉研究助成」のご貢献について. 大同生命事業団 50 年史 . Page 40-41. 2024

13) 小森賢一郎,冨尾淳. 健康危機管理支援ライブラリー(H-CRISIS)のユーザビリティ改善に向けた情報検索機能強化の取組み. 情報システム学会誌. 20(2), p.11-18, 2025.

14) 大曲貴夫, 石金正裕, 岩元典子, 亀谷航平, 伊東直哉, 荒岡秀樹, 酒匂崇史, 原口瑞樹, 森島雅世, 内田直之, 高橋健一郎, 平田雄一郎, 宮本翔, 鈴木忠樹. 免疫不全者における COVID-19 の臨床対応指針案(第

1.0 版）https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/12889-covid19-87.html.

15) 高橋健一郎. 新型コロナウイルス感染症の特徴 FF100 について. 令和 6 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（続編）〈2022 年- 2024 年〉』. 日本公衆衛生協会.

16) 花岡希,高橋健一郎,村上耕介,吉見逸郎,関なおみ,齋藤智也,岩舘樹里,青木順子,高橋久美子,高橋美帆,廣井聡,山木戸聡,笠純華,金子久俊,佐野貴子,稲田貴嗣,松浦侑輝,森愛,谷本佳彦,和田美江子. 重症急性呼吸器感染症アウトブレイクと関連するアデノウイルス B 種 14p1 型の日本で初めての探知と拡大への注意喚起. 病原微生物検出情報月報（0915-5813）46 巻 3 号 Page63-64（2025.03）

17) 山木戸聡,宇野拓也,児森清香,川原康嗣,山本美和子,垰朋実,花岡希. 流行性角結膜炎患者からのヒトアデノウイルス新規リコンビナント株の検出 広島市.病原微生物検出情報月報（0915-5813）45 巻 7 号 Page127-129（2024.07）

18) 村上耕介,小林さくら. ヒト小腸オルガノイド培養増殖系を用いた創薬研究の展開. 臨床と微生物 51（6）2024.

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Sudo K, Fujita M, Iwamoto A, Kanda M, Kobayashi J, Higuchi M, Kato M. A systematic review of risk communication policy and systems integrated and involved in migrants. Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health. South Korea. 2024

2) Miyawaki R, Kawamura Y, Kato M, Ishikawa H. Digital health literacy and COVID-19 vaccination behavior among University Students in Japan, the United States, and India: results from a global internet-based cross-sectional survey. Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health. South Korea. 2024

3) Takahashi K, Kobayashi M, Nojiri N, Yoshida-Furihata H, Murakami K, Hanaoka N, Fujimoto T. Differences in the rate of decrease based upon type of adenovirus respiratory infection during the COVID-19 pandemic: results of a 10-year observational study in Japan. International Union of Microbiological Societies. Italy. 2024.

4) Hayashi T, Hirano J, Murakami K, Fujii Y, Kobayashi S, Tanikawa T, Kitamura M, Someya Y.Identification of compounds that inhibit viral replication possibly through targeting its protease. International Union of Microbiological Societies. Italy. 2024.

5) Kobayashi S, Hayashi T, Someya Y, Katsumata M, Hakuno F, Murakami K. International Union of Microbiological Societies. Italy. 2024.

6) Takahashi K, Iwamoto N, Ishikane M, Itoh N, Haraguchi M, Sakoh T, Morishima M, Uchida N, Miyamoto S, Kamegai K, Fuwa N, Matsue K, Marumo Y, Adachi T, Hase R, Araoka H, Ohmagari N, Suzuki T. Evaluation of infectious viral shedding duration for immunocompromised COVID-19 patients based on the severity of immunocompromised status. CSHA meeting on Preparing for the Next Pandemic_ Evolution, Pathogenesis and Virology of Coronaviruses, AWAJI, JAPAN（December 2-5, 2024）

7) Hirata Y, Takahashi K, Miyamoto S, Kawasaki J, Mine S, Iida S, Kanno T, Katano H, Saito T, Suzuki T. Significance of SARS-CoV-2 viral intra-host evolution in immunocompromised COVID-19 patients. CSHA meeting on Preparing for the Next Pandemic_ Evolution, Pathogenesis and Virology of Coronaviruses, AWAJI, JAPAN（December 2-5, 2024）Takemae N, Kuba Y, Oba K, Kageyama T. Target capture-based next generation sequencing of respiratory viral genomes in clinical specimens. OPTIONS XII for the Control of Influenza. Australia. 2024.

2. 国内学会

1) 齋藤智也. 特別講演「Post-COVID19 時代の感染症危機管理」第 70 回東海公衆衛生学会. 2024 年 7 月 6 日.

2) 齋藤智也. パンデミックに対する備え. 第 39 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2024 年 7 月 26 日.

3) 齋藤智也. 公衆衛生の緊急事態におけるリスクコミュニケーション教育の動向 国立感染症研究所の教育体制. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 2024 年 10 月 29 日.

4) 齋藤智也. 感染症危機管理：「プリペアドネス（事前準備）」の考え方. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 2024 年 10 月 30 日.

5) 冨尾淳,奥田博子,中里栄介,豊田誠,竹田飛鳥,加藤美生,齋藤智也,和田耕治. ポスター発表「地方自治体の健康危機に関するリスクコミュニケーションの計画・体制等の実態調査」第 83 回日本公衆衛生学会総会.

6) 関なおみ,飯島渉,城所敏英,宮崎信恵,山口亮,横山勝

教. シンポジウム映画「終わりの見えない闘い」とパンデミックの記憶を残すこと―新型コロナウイルス感染症アーカイブズの構築をめぐって― ナラティブな記憶と特別区保健所の記録について 第 83 回日本公衆衛生学会総会 2024 年 10月31日

7) 齋藤智也. 感染症危機管理研究センターの取り組み. 第 30 回日本災害医学会総会・学術集会. 2025 年 3 月 8 日.

8) 伊藤晋,安田満,花岡希,出口隆. M.genitalium 性器感染症に対するドキシサイクリン 14 日シタフロキサシン 7 日併用療法不成功例の検討. 日本性感染症学会 第 37 回学術大会. 沖縄. 2024 年 12 月

9) 伊藤晋,安田満,花岡希,出口隆. 薬剤耐性 M.genitalium が増加している. 日本性感染症学会 第 37 回学術大会. 沖縄. 2024 年 12 月

10) 花岡希,尾上泰彦,矢口紀子,小堀善友,萬田和志,村上耕介. Realtime PCR 法での梅毒核酸検査における唾液やうがい液の有用性についての検討. 日本性感染症学会 第 37 回学術大会. 沖縄. 2024 年 12 月

11) 伊藤晋,安田満,花岡希,古矢早希,伊与田貴子,高梨真樹,出口隆. コバス TV/MG アッセイの実施状況（第 2 報）検査会社の受託数と NDB オープンデータとの比較. 日本性感染症学会 第 37 回学術大会. 沖縄. 2024 年 12 月

12) 伊藤晋,安田満,花岡希,出口隆. 当院尿道炎症例におけるコバス TV/MG アッセイを用いた M.genitalium の検出頻度に関する検討. 日本性感染症学会 第 37 回学術大会. 沖縄. 2024 年 12 月

13) 花岡希. アデノウイルス経口ワクチンの現状と課題 国内導入への可能性について. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会. 2024 年 10 月

14) 小野諭子,平井晋一郎. 感染・コンタミ防止対策に係る可視化による検証と人材育成資料作成. 第 39 回日本環境感染学会総会. 京都. 2024 年 7 月.

15) 野村亮二,川瀬遵,川上優太,林宏樹,川岡遥,平井晋一郎. 社会福祉施設で発生した腸管出血性大腸菌 O157 clade 8 による集団感染事例. 第 45 回日本食品微生物学会学術総会. 青森. 2024 年 8 月.

16) 大岡唯祐,岩崎美雨,後藤恭宏,平井晋一郎,池田徹也,林哲也,西順一郎. 新興下痢症起因菌 *Escherichia albertii* の O 抗原多様性と検査法. 九州微生物研究フォーラム 2024. 福岡. 2024 年 9 月.

17) 百瀬文隆,竹前喜洋,影山努. ランダム相補塩基置換ライブラリと次世代型シークエンシングによる RNA ウイルス検出用定量 RT-PCR システムの評価. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 名古屋. 2024 年 11 月

18) 林豪士,村上耕介,小林さくら,藤井克樹. モルヌピラビルによるヒトノロウイルス増殖阻害効果の検証. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会. 2024 年 11 月 5 日、ウインクあいち.

19) 北山明子,高橋健一郎,太田雅之,村上耕介,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機関との連携・協力活動（2023 年 4 月～2024 年 12 月）について. 第 30 回日本災害医学会総会・学術集会.名古屋.2025 年 3 月.

20) 小森賢一郎. 製品アーキテクチャ概念を取り入れた BCP 策定・見直し手法の提案. 第 30 回日本災害医学会総会・学術集会. 2025 年 3 月 7 日.

21) Interspecies Transmission of Animal Rotaviruses to Humans in the Post-Vaccine Era., Doan YH, Suzuki T, Dennis FE, Armah GE,Trang NV, Katayama K., 日米医学協力企画 60 周年記念 第 25 回汎太平洋新興再興感染症（EID）会議, 2025/3/12-15, 国内（東京）, ポスター

22) Investigating Interspecies Transmission of Rotaviruses from Animals to Humans: A Multinational Study Post-Vaccine Implementation., Doan YH, Takemae N, Haga K, Suzuki T, Dennis FE, Armah GE, Shoji I, Dinana Z, Lusida MI, Miyoshi SH, Kitahara K, Mamta CS, NV, Fujii Y, Shimizu H, Oka T,Katayama K, Kageyama T., 第 71 回日本ウイルス学会学術集会, 2024/11/4-6, 国内（名古屋）, 口頭.

23) 宮脇梨奈, 加藤美生, 河村洋子, 石川ひろの, 岡浩一郎. コロナ禍におけるがん情報探索行動の特徴. 第 16 回日本ヘルスコミュニケーション学会学術集会 2024

24) 加藤美生, 小川留奈, 齋藤智也, 冨尾淳. 配慮を必要とする人々をどう定義し、居場所を特定し、情報を届けるか？健康危機対応のためのリスクコミュニケーションとコミュニティエンゲージメントの手引きの作成. 第 16 回日本ヘルスコミュニケーション学会学術集会 2024

25) 加藤美生, 宮脇梨奈, 大野直子, 石川ひろの, 秋山美紀, 河村洋子, 奥原剛, 木内貴弘. 行動につなげるソーシャルメディア活用ツールキット SM4BC（日本版）の作成. 第 16 回日本ヘルスコミュニケーション学会学術集会 2024

26) 加藤美生,益田聖子,齋藤智也,冨尾淳. インフォデミッ

ク・マネジメントのための実務者向けマニュアルの作成. 第 83 回日本公衆衛生学会 2024

27) 高橋健一郎. オミクロンの積極的疫学調査として実施した The first few hundred 調査:検査部門の視点. 第 98 回日本感染症学会学術集会 2024 年 6 月 28 日.

28) 高橋健一郎. COVID-19 流行に伴うウイルス感染症の疫学・臨床像の変化:アデノウイルス(Ad) 第 71 回日本ウイルス学会学術集会 2024 年 11 月 4 日.

29) 宇都宮與,倉光球,斎藤益満,徳永雅仁,宮園卓宣,小田原淳,藤野聡司,相良康子,伊藤能清. 針刺しによる HTLV-1 感染、第 10 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2024 年 11 月 8〜10 日

30) 平賀孔,手塚健太,長谷川寛雄,斎藤益満,水上拓郎,浜口功,倉光球. Multiplex-digital PCR 法による ATL 検体のプロウイルス欠失評価、第 10 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2024 年 11 月 8〜10 日

31) 山本朋範,吉松芙美,吉見逸郎,齋藤智也. MSM コミュニティの当事者団体と行政、医療・研究機関が一堂に会して協働する、コミュニケーションの実施体制の構築、運営から改善の試みまで. 第38回日本エイズ学会学術総会・集会, 2024 年 11 月 28 日〜30 日, ポスター, 優秀演題賞〜社会〜

32) 吉松芙美,齋藤智也. 国内麻しん発生時の注意喚起に関する報道と市民の反応について. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 2024 年 10 月 31 日.

33) 竹前喜洋,久場由真仁,川戸智,大場邦弘,影山努. ターゲットキャプチャー法を用いた臨床検体中の呼吸器感染症ウイルスのゲノム解析. 第37回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム. 2024 年 7 月.

34) 川戸智,久場由真仁,影山努,竹前喜洋 RASC: PCR とナノポアとノート PC でインフルゲノム解析.第 37 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム.2024 年 7 月.

35) 竹前喜洋久場由真仁,川戸智,大場邦弘,影山努.NGSターゲットキャプチャー法による全亜型に対応した A 型インフルエンザウイルスの高感度ウイルスゲノム検出系の創出. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会. 2024 年 11 月.

36) 竹前喜洋川戸智,大場邦弘,影山努.FilmArray® 呼吸器パネル 2.1 で検出限界以下と判定された検体中の病原体探索.第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 2024 年 10 月.

37) 太田雅之,村上裕子,内木場紗奈,関なおみ,齋藤智也. 国立感染症研究所における感染症リスク評価の取り組み. 第 38 回公衆衛生情報研究協議会総会・研究会.2025 年 2 月 27 日.

38) 村上裕子,太田雅之,内木場紗奈,関なおみ,齋藤智也. 国立感染症研究所における動物由来インフルエンザの情報集約について. 第 38 回公衆衛生情報研究協議会総会・研究会.2025 年 2 月 27 日.

２０．　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６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.　セアカゴケクモ毒素中和モノクローナル抗体の研究
2.　セアカゴケグモ抗毒素の品質管理に関する研究
3.　ヤマカガシ抗毒素の品質管理に関する研究

品質管理に関する業務

I.　国家検定
II. 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６年４月１日付で藤澤瑞生研究員、令和６年12月１日付で Hisham Dokainish 主任研究官、令和7年２月１日付で塩野谷果歩研究員、田村あずみ研究員、令和7年３月１日付で片山琢也主任研究官が着任した。令和７年２月１日付で小野寺大志第一室長、令和７年３月１日付で安達悠第二室長がそれぞれ主任研究官から昇任した。

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-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だ。SARS-CoV-2 交差中和抗体を発現する B 細胞を移植したマウスを用いて、抗イディオタイプ抗体をアジュバントと共にマウスに接種すると交差中和モノクローナル抗体が誘導されることを確認した。さらに SARS-CoV-2 マウス馴化株を用いた感染マウスモデルにおいて、抗イディオタイプ抗体の免疫による感染防御を確認した。また抗イディオタイプ抗体以外の新規ワクチン抗原についてマウスに免疫して誘導される抗体を解析した。

[王禕玫、森山彩野、安達悠、相内章(感染病理部)、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)、鈴木忠樹(感染病理部)、伊藤啓(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(ウイルス第二部)、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(ウイルス第二部)、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(ウイルス第二部)、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だ。
［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構造解析およびデザイン研究

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。

さらに、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の結晶構造解析とエピトープ解析を行い、幅広い中和活性を示す特徴を検討した。
［森山彩野、佐々木裕明、黒田大祐、Hisham Dokainish、安達悠、湯本航平、喜多俊介（北海道大学）、前仲勝実（北海道大学）、高橋宜聖］

（8）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中和比活性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た。さらにエピトープ分布について詳細に比較すると、いくつかのエピトープにおいて感染回復者もしくはワクチン接種者の抗体応答の偏りが観察された。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、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］

（9）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。さらに、IL-2 が Bach2 を発現する Th0 様 T 細胞から産生させることを見出した。
［五十川正記（ウイルス第二部）、寺原和孝、上滝隆太郎、小野寺大志、安達悠、登内奎介（Duke 大学）、佐藤隆（信州大学）、森山彩野、高野智弘、松村隆之、山下和男（KOTAI バイオテクノロジーズ株式会社）、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おけるヘルパーT 細胞エピトープの探索

記憶ヘルパーT 細胞を活性化するエピトープを組み込むことで、免疫誘導効果の増強を狙った新規ワクチンモダリティの研究開発が国内外で展開されている。多くの人が感染あるいはワクチン接種によって新型コロナウイルスのスパイクタンパク（Spike）に対する免疫を保持している現状を踏まえ、本研究では同抗原由来のユニバーサルヘルパーT 細胞エピトープを同定することを目的とした。まず、Spike 特異的抗体および Spike 特異的 $CD4^+$ T 細胞が確認されている日本人 6 ドナーの末梢血単核球（PBMC）を用いてエピトープマッピングによるスクリーニングを行い、8 領域（P1-P8）を選別した。これら領域はいずれも既報の Spike 由来 $CD4^+$ T 細胞エピトープ配列を含んでいた。In silico 解析の結果、P1・P2・P3・P5 は複数の HLA-DP 型に対して結合性を有することが予測された。DP 発現細胞株を樹立して in vitro での結合性を評価したところ、高い結合性を示すペプチド-DP の組合せは in silico による結果と概ね一致していた。さらに、Spike 特異的抗体を保有する合計 85 ドナーの PBMC を用いて $CD4^+$ T 細胞がこれら 4 種類のエピトープに反応するか検証したところ、1 名を除く全てのドナーが 4 種類いずれかのエピトープに対して反応性を示した。今後、これら T 細胞エピトープを免疫原性強化に活用したワクチン開発が期待される。
［寺原和孝、五十川正記（ウイルス第二部）、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］

（11）改良型 LIBRA-seq (linking B cell receptor to antigen specificity through sequencing)技術の確立とこれを応用した新型コロナウイルスに対する記憶 B 細胞の解析

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細胞を網羅的にトランスクリプトーム、プロテオーム、抗体レパトアを解析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改良型 LIBRA-seq の基盤技術を立ち上げた。更にこの技術を用いることで、複数のドナーから経時的に、ワクチン繰り返し接種後の B 細胞解析を進めており、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株式会社）、高橋宜聖］

（12）新型コロナウイルスレプリコンワクチンに対する記憶 B 細胞の解析

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、レプリコンワクチン特異的に増加し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。更にこのサブセットの詳細な表現型を明らかにした。今後このサブセットの誘導メカニズム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］

（13）新型コロナスパイク抗体のエピトープ解析

抗体サンプルと 1 アミノ酸変異 RBD パネルの結合活性を測定し、測定結果を元に多次元削減解析を実施することで抗体のエピトープを解析する手法を構築した。この手法を用いて、いくつかの開発中のワクチン抗原により誘導される新型コロナスパイク抗体のエピトープ解析を実施し、抗原デザインにより異なる抗体レパートリーが誘導されることを明らかにした。

[森山彩野、上滝隆太郎、王禕玫、松村隆之、高橋宜聖]

（14）新型コロナウイルスワクチン交互接種者における免疫応答の解析

新型コロナウイルスの出現に際して mRNA ワクチンやアデノウイルスベクターワクチンなどの新規モダリティワクチンが迅速に開発・承認されてパンデミックへの対応に貢献した。しかし、これら新規モダリティワクチンについて、特にその組み合わせ接種による効果はあまり検討されていない。そこで本研究ではこれらのワクチンを組み合わせて 2 回接種されたヒトにおける免疫応答を解析した。その結果、アデノウイルスベクターワクチンは抗体応答誘導能が低いが、mRNA ワクチンと組み合わせて接種することで抗体応答を強く誘導できること、そのような抗体応答誘導には T 細胞の IL-2, IL-5 産生が相関することが明らかとなった。また、1 回目にアデノウイルスベクターワクチンを接種されたヒトでは 2 回目接種ワクチンに拘わらず T 細胞の IL-5 産生が長期に持続しない現象が観察された。これらの知見は今後のワクチン開発や接種戦略に貢献すると期待される。

［五十川正記（ウイルス第二部）、小野寺大志、相内章（感染病理部）、上滝隆太郎、原めぐみ（佐賀大学）、廣田良夫（ピーエスクリニック）、鈴木忠樹（感染病理部）、都留智巳（ピーエスクリニック）、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み、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。さらに、デザイン抗原を搭載した新規モダリティワクチンをマウスへ接種した結果、既存ワクチン接種と比べて感染防御効果の向上が確認された。

［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］

（4）インフルエンザウイルス感染フェレットモデルにおけるワクチン評価系の整備

インフルエンザワクチンシーズを臨床試験へ進める上で、フェレットを用いた防御効果の評価が必要である。そこでワクチンシーズ評価のために、H1N1 株を用いたフェレット感染モデルの整備を進めた。その結果、感染による体重減少、発熱、および肺組織におけるウイルス価を指標とした感染を確認した。今後、整備した評価系を用いてワクチンシーズの評価を進めていく予定である。

［藤澤瑞生、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、佐々木永太、白倉雅之（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）、高橋宜聖］

（5）インフルエンザワクチン接種により誘導される液性免疫応答の理解に向けた研究

現行インフルエンザワクチン接種によって誘導される液性免疫応答は、年齢や性別、既存の免疫記憶といった個人的背景に大きな影響を受けると考えられている。そこで、ワクチン接種による液性免疫応答を深く理解するために、種々のインフルエンザ株ヘマグルチニン抗原に対する抗体価の解析を進めた。

［安達悠、上野英樹（京都大学）、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。特に、追加接種によるメモリーB 細胞において、IGHV3-30 をコードし G タンパクエピトープサイト III を認識する中和抗体の急激な増加が確認された。この中和抗体を構造学的および物理化学的に計算化学的手法で解析した結果、エピトープサイト III と相補的な高い親水性と平坦なパラトープ構造を有していることが明らかとなった。これらの特性が IGHV3-30 をコードするエピトープサイト III 認識抗体の選択に優先的に関与していることが示唆された。

［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（ウイルス第二部）、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 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（ウイルス第二部）、五十川正記（ウイルス第二部）、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。多様なフラビウイルスに対して広域中和活性を示す一方で、ADE 活性は従来の抗体に比べて極めて低いという特徴をもつ NFV-1 抗体について、そのエピトープ情報を明らかにした。NFV-1 と E タンパク質複合体の構造解析の結果、これまでに報告例のないユニークなエピトープを認識していることが明らかとなった。また、NFV-1 抗体はマウス感染試験においてデングウイルス、ジカウイルスおよび日本脳炎ウイルスに対して重篤な神経症状から防御可能であることが明らかにし、in vitro 及び in vivo の両方において ADE 活性が極めて低い事を確認した。更に NFV-1 と E タンパク質複合体の構造を明らかにし、in silico による MD シミュレーションを応用することで、NFV-1 抗体の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を明かにした。

［渡辺光風、松本玄（東京大学）、湯本航平、Arnone Nithichanon（コンケーン大学）、Hisham Dokainish、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］

（2）抗フラビウイルスモノクローナル抗体パネルの作製

デング熱流行地域由来のヒト末梢血単核球から、デングウイルス 1-4 血清型あるいはジカウイルスの E タンパク質のうち一つ以上に対して結合性を示す B 細胞を単離し、単細胞培養を行った。培養上清中に分泌された IgG を用いて中和抗体をスクリーニングし、各フラビウイルスおよびエピトープへの反応性が異なる多数の抗体を得ることができた。

［小野寺大志、湯本航平、渡辺光風、鈴木忠樹（感染病理部）、高橋宜聖］

（3）フラビウイルスワクチン抗原のデザイン

エピトープ特異的抗原の開発は、抗体依存性感染増強（ADE）のリスクを低減し、新規フラビウイルスワクチンの実現に寄与する可能性があるものの、抗原タンパク質の大幅な改変と、発現性・安定性が損なわれる可能性がある。構造解析、分子動力学（MD）シミュレーション、AI を用いた構造モデリング、配列生成手法を統合し、安定した設計を予測・提案する新しい手法を開発した。このプロトコルを適用することで、野生型との配列同一性が 91%から 47%までの多様な抗原設計が可能となり、タンパク質の高い安定性と標的抗体結合性が向上した。

［Hisham Dokainish, 湯本 航平, 小野寺大志, 高橋宜聖］

（4）デングウイルス 3 型（DENV3）E タンパク質のダイナミクス解析

スーパーコンピュータ「富岳」を用いた原子レベル分子動力学シミュレーションにより、抗体エピトープの露出メカニズムを解析した。大規模シミュレーションにより、既知のダイナミクスを超える E タンパク質のリフティング運動が存在することが示されました。このようなダイナミクスにより、より保存性の高いエピトープ領域が露出する可能性が示唆された。

［Hisham Dokainish, 渡辺光風, 湯本航平, 小野寺大志, 高橋宜聖］

（5）デングウイルス VLP 型ワクチンに対する液性免疫応答の評価系の確立と中和抗体パネルの整備

デングウイルスに対する ADE（抗体依存性感染増強）を減弱させた VLP 型ワクチン抗原に対して、人における抗原性・免疫原性予測を行うことを目的として抗デングウイルスヒトモノクローナル抗体パネルの整備を行った。複数の既報抗 E タンパク質モノクローナル抗体に加え、新規モノクローナル抗体樹立のため、各血清型デングウイルス、及びジカウイルス E タンパク質を作製してヒト B 細胞単離用抗原プローブとして使用し、デング熱流行地域由来のヒト PBMC 検体から E タンパク質特異的な B 細胞を分取しヒトモノクローナル抗体パネルを作製した。今後これらのモノクローナル抗体によるワクチン抗原の抗原性、及び免疫原性の評価を進める。

［小野寺大志、湯本航平、黒須 剛（ウイルス第一部）、橋口隆生（京都大学）、田畑耕史郎（北海道大学）、中野雅博（感染病理部）、鈴木忠樹（感染病理部）、高橋宜聖］

6. RS ウイルスワクチンに関する免疫研究

(1)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

RS ウイルス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中和抗体価が上昇することを確認した一方、一部の接種者では中和抗体価の上昇が見られなかった。接種 1 年後まで測定を継続し、中和抗体の減速率を数値化した。

[大石真太郎、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の形成過程をモニタリングするための記憶 B 細胞検出系を確立した。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、様々な抗原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た。現在これらの検出系を用い、RS ウイルスワクチン接種者の液性免疫記憶の解析を進めている。

[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 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特異的な IgG 抗体を検出し、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を確認した。

[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

SARS コロナウイルスマウス順化株 F-musX を用いて新規コロナウイルスワクチンの感染防御効果を評価した。新規コロナウイルスワクチンを接種したマウスに F-musX を経鼻感染させて体重変化を観察したところ、新規ワクチン接種群では有意に体重減少の抑制がみられ感染防御効果が確認された。

[森山彩野、王 禕玫、上滝隆太郎、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)破傷風ワクチンの液性免疫評価系

破傷風ワクチンに対する液性免疫応答を解析するため、定期接種時の末梢血単核球検体と血漿検体の収集を開始した。また蛍光標識した破傷風トキソイドを作製して、破傷風トキソイド特異的 B 細胞の検出系の構築に着手した。

[森山彩野、岩城理恵子、林 愛(感染症疫学センター)、新井 智(感染症疫学センター)、高橋宜聖]

(4)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. 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（ウイルス第二部）、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］

10. 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見出した。それらの作用点を解析するために DENV サブゲノムレプリコンを用いたアッセイをおこなったところ、1化合物が用量依存的にレプリコン活性を減少させたことから、DENV の複製過程を阻害することが示された。また、ステロールの標的分子の一つである Liver X Receptor への影響を、レポーターアッセイにより評価したが、ヒット化合物による変化は認められなかった。

［松田朋佳、日紫喜隆行、大橋啓史、倉持幸司（東京理科大学）、渡士幸一］

（2） デングウイルス感染マウスモデルの構築

インターフェロン α/β 受容体欠損マウス、ならびにインターフェロン α/β、γ 受容体欠損（DKO）マウスに、デングウイルス計 10 株（1 型：2 株、2 型：3 株、3 型：2 株、4 型：3 株）をそれぞれ接種し、21 日間体重減少率や生存率について解析した。その結果、DKO マウス体内で効率よく増殖するウイルス株を見出すことに成功した。各臓器の病理解析によりウイルス抗原や組織学的変化も確認された。また、抗エンベロープ抗体をウイルス感染前日に投与することによって、死亡日数が早まったことから抗体依存性感染増強を模倣していることが示唆された。さらに、in vivo 抗ウイルス活性評価について、既報の抗ウイルス化合物投与時の血中ウイルス RNA 量や生存率の差によって評価する実験条件を確立した。

［日紫喜隆行、宇田晶彦（獣医科学部）、坂井祐介（感染病理部）、田島茂（ウイルス第一部）、林昌宏（ウイルス第一部）、ミラグロス　ビルヘス　メンドーサ（獣医科学部）、大園誠也（感染病理部）、佐藤由子（感染病理部）、海老原秀喜（ウイルス第一部）、高橋宜聖、鈴木忠樹（感染病理部）、前田　健（獣医科学部）、渡士幸一］

（3） 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。標的候補タンパク質ファミリーをノックダウンした細胞における目的タンパク質発現を回復させたところウイルス増殖が完全に回復した。また、機能欠損体発現回復細胞ではウイルス増殖の回復は見られなかった。すなわち、標的候補タンパク質の生理機能がウイルス増殖を制御することが示唆された。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］

（4） 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。今後、動物実験により抗ウイルス活性を評価する。

［赤澤大輔、村田武士（千葉大学）、小笠原論（千葉大学）、渡士幸一］

（5）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。

［山崎雅子、佐宗若奈、山本拓弥（大塚製薬）、佐藤政芳（大塚製薬）、高木裕子（大塚製薬）、長谷川哲也（大塚製薬）、小櫻裕司（大塚製薬）、横井宏之（大塚製薬）、大橋啓史、土本佳奈、橋本里奈（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）、渡士幸一］

（6）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。化合物処理によって影響を受ける下流因子の添加実験などにより核酸合成に関わるジヒドロオロト酸脱水素酵素がハザラウイルスの複製に関与していることを明らかにした。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］

（7）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おり、これらを探索することで、新たな治療薬開発の標的分子の同定につながることが期待できる。前年度、HCV感染に寄与する6種類のRab GTPaseと感染抑制に働く1種類のRab GTPaseを同定していた。今年度は感染抑制に働くRabに着目して解析を進め、インスリンシグナルの下流で輸送機構が調節されており、これがHCVの細胞内侵入を抑制していることを見出した。この制御に関わるシグナルも同定した。さらに、インスリンシグナル抵抗性を獲得させた培養細胞を用いて、インスリンシグナルがHCV内在化に与える影響も明らかにした。本研究を推進することで、インスリンシグナルを介したウイルス感染防御の分子機序の解明や2型糖尿病などの病態がウイルス感染性に与える影響が解明され、新たな治療薬開発の分子基盤の構築につながると期待される。

［長野真、大橋啓史、渡士幸一］

（8）C型肝炎ウイルスの粒子構築に関わる膜輸送因子の機能解析

C型肝炎ウイルス（HCV）は宿主細胞の脂質膜構造を利用してゲノムを複製し粒子を産生するが、その詳細なメカニズムは明らかでない。これまで、HCVとは異なるRNAウイルスであるSARS-CoV-2の産生を制御する宿主細胞性因子として、AH/BAR domain superfamilyの1種である膜輸送因子（ABD protein）が同定されている。これを踏まえABD proteinが別のRNAウイルスであるHCVの増殖を制御するか調べたところ、細胞内ABD proteinのノックダウンによりHCV産生が低下した。HCV生活環のどの段階をABD proteinが制御するかを解析するため、HCVの侵入をHCV擬似粒子系で、HCV RNAの複製をHCVレプリコン系で、感染性子孫粒子産生を短回粒子産生系でそれぞれ評価した。ABD proteinノックダウン細胞では、HCVの侵入、RNA複製に顕著な影響を与えることなく、短回粒子産生系で細胞内感染性HCV粒子量が低下した。すなわち、ABD proteinは感染性HCVの子孫粒子構築過程に関与することが示唆された。また、ABD proteinをノックダウンした細胞ではHCV粒子構築の足場となる脂肪滴量が減少した。現在、ABD proteinによる脂肪滴制御機構と、この経路をHCVがどのようにハイジャックしているかを解析しており、ウイルス感染細胞内における粒子構築の分子機構解明を目指す。

［木村朱伽、大橋啓史、赤澤大輔、渡士幸一］

2. DNA ウイルスに関する研究

（1）コロナウイルス不活化剤としてのレモングラス精油の検討

薬用植物は、その多様な効能から古くより医療に用いられており、精油は多様な生物学的活性を持つという報告が存在する。本研究では、 *Cymbopogon citratus*（レモングラス）由来の精油に着目し、コロナウイルスに対する不活化活性を測定することで、植物由来の不活化剤としての可能性を検討した。SARS-CoV および SARS-CoV-2 懸濁液に 3%精油を添加し、3 分間反応させた後、$TCID_{50}$ 法により感染力価を測定した。その結果、80%～90%以上の不活化活性を検出した。このことから、レモングラス精油がコロナウイルス不活化活性を有する可能性が示唆された。現在、本活性に寄与する責任化合物の同定を進めており、今後の植物由来ウイルス不活化剤の開発につながることが期待される。[中嶋章悟、紙透伸治（麻布大学）、渡士幸一]

（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。アルファスクリーンにより得られた 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、NTCP それぞれの生理的機能には影響しないことを示した。本研究から、NTCP-EGFR 相互作用が新規抗 HBV 標的になることが期待される。今後、この化合物の誘導体からさらなる抗 HBV 治療薬の探索を行っていく。

[楠温登、塩野谷果歩、Frank Stappenbeck（MAX BioPharma）、森下了（CellFree Science）、長野 真、大橋啓史、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）カニクイザル由来胆汁酸トランスポーターNTCP による B 型肝炎ウイルス感染制限機序の解明

B 型肝炎ウイルス（HBV）の感染宿主動物域は狭いのは、動物由来のナトリウム-胆汁酸共輸送体(NTCP)ホモログの多くが HBV 受容体として機能しないことが主な理由の一つと考えられている。これまでヒトと系統発生的に最も近縁なカニクイザル由来の Ntcp が HBV 吸着を許容できないことは知られていたが、どのように HBV preS1 領域との吸着を制限しているのかは理解されていなかった。これを解明するべく、本研究ではカニクイザル Ntcp のクライオ電子顕微鏡構造を取得し(横浜市立大学 朴三用教授らとの共同研究)、それと既報のヒト NTCP-HBV preS1 複合体構造を比較した。NTCP への変異導入と細胞培養系での検証および分子動力学シミュレーション(横浜市立大学 池口満徳教授らとの共同研究)により、カニクイザル Ntcp の胆汁酸トンネルに位置する 158 番目アルギニン側鎖が preS1 主鎖と立体衝突を引き起こし、細胞外領域に位置する 86 番目アスパラギンが preS1 結合の不安定化に寄与していることが明らかとなった。本研究で得られたカニクイザル Ntcp による異なる 2 領域における preS1 吸着および感染制限機序は、HBV の極めて限定的な感染宿主動物域決定原理の一端を説明できるだけでなく、preS1 吸着が NTCP の異なる 2 領域により厳密に制御されていることを示しており、これを標的とした HBV 吸着阻害剤開発および既報の吸着阻害剤最適化の一助となることが期待される。

［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 preS1 領域の多段階による受容体結合

B 型肝炎ウイルス(HBV)は、その表面抗原タンパク質がもつ preS1 領域の N 末端ミリストイル化 2–48 アミノ酸領域(myr-2–48^{preS1})が受容体であるナトリウムタウロコール酸共輸送体(NTCP)に結合することで感染を開始する。最近得られた preS1-NTCP 複合体構造では、myr-2–48^{preS1} は NTCP の胆汁酸トンネル内で複雑な投げ縄構造を取っていたが、通常構造を取らない天然変性領域である preS1 が複雑な構造をとるそのメカニズムは不明であった。これを明らかにするため、preS1 変異ペプチド、NTCP 変異体を用いた preS1 結合アッセイ、ウイルス感染実験、分子動力学シミュレーション、および hNTCP トランスジェニックマウスへの感染実験により、preS1 の NTCP 結合に必須な領域および責任アミノ酸を同定した。preS1 は NTCP との分子間相互作用だけでなく、投げ縄構造内での分子内相互作用により、NTCP に結合することが示された。また、preS1-NTCP の分子間相互作用は胆汁酸トンネル内だけでなく、NTCP 細胞外領域においても重要であり、preS1-NTCP 結合の安定化に寄与していると考えられた。以上の結果より、preS1 は分子内相互作用と2箇所の NTCP との分子間相互作用により安定した強い複合体構造を形成することが示唆されたこの結合モデルの解明は、HBV の受容体吸着過程を標的とする治療薬開発において有用である。

［小林ちさ、浴本亨 (横浜市立大学)、Yingfang Li（ウイルス第二部）、大岡紘治（東京大学）、御舩淳紀、松澤佳世、Lusheng Que（ウイルス第二部）、Yingfang Li（ウイルス第二部）、村松正道 (神戸医療産業都市推進機構)、楠温登、森田武志、塩野谷果歩、長野真、若江亨祥（ウイルス第二部）、五十川正記（ウイルス第二部）、大戸梅治（東京大学）、野村紀通 (京都大学)、Sam-Yong Park (横浜市立大学)、Camille Sureau（トゥール大学）、新井宗仁（東京大学）、池口満徳 (横浜市立大学)、渡士幸一］

（6）B 型肝炎ウイルスの細胞内侵入を阻害する化合物の同定

HBV 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］

（7）動物由来ヘパドナウイルスの胆汁酸トランスポーター NTCP を介した感染宿主動物域の解析

新興感染症発生リスクの評価は、地球規模の重要課題である。近年、B 型肝炎ウイルス（HBV）と近縁のヘパドナウイルスがいくつかの非ヒト動物で同定されている。これら非ヒト動物由来ヘパドナウイルスが感染できる宿主動物域の解析はほとんど進んでおらず、ヒトへの伝播の可能性も不明である。本研究では、非ヒト動物由来ヘパドナウイルスの NTCP を介した感染宿主域を明らかにすることを目的に、これらウイルスエンベロープ領域の一部である preS1 の吸着実験を肝がん由来細胞株を用いて行った。その結果、複数の非ヒト動物由来ヘパドナウイルスが宿主動物を含むいくつかの NTCP に吸着することが見出された。現在これらウイルスの NTCP を介した感染可能性については解析中である。本研究を通じて、非ヒト動物由来ヘパドナウイルスの NTCP を介した感染宿主動物域が明らかとなり、これはヒトへの感染可能性を予測するための一助になると期待される。

［倉田美咲、塩野谷果歩、御舩淳紀、俣野哲朗（所長）、渡士幸一］

（8）エムポックスウイルス化合物の探索

承認薬ライブラリーとエムポックスウイルス感染細胞実験系によるスクリーニングから得られた候補化合物の中から、臨床での薬物動体を加味した抗ウイルス活性を数理モデルによってシミレーションし、2 剤に絞り込んだ。それらのマウス体内における薬物動態を解析した後に、エムポックスウイルス感染マウスモデルを用いた抗ウイルス活性評価を行った。

［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）、岩波翔也（名古屋大学）、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］

（9）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評価

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(金沢大学)
吉田栄人(金沢大学)、渡士幸一］

（10）エムポックスウイルスに対するシングルドメイン中和抗体の開発

シングルドメイン(VHH)抗体は、通常の抗体とは分子認識機構が異なる特徴を持つ。そこで、VHH 抗体の利点を活かしたエムポックスウイルス（MPXV）感染中和抗体を取得すべく、ヒト化 VHH 抗体ライブラリーを用いて 6 種の MPXV 表面抗原に対して親和性を有するクローンをスクリーニングし、各種抗原に対するモノクローナル VHH 抗体を得た。得られた VHH 抗体は、いずれのクローンも単量体では MPXV 感染中和能をほとんど示さなかったが、ペプチドリンカーで VHH を連結した 2 価 VHH 抗体とすることで抗原親和性が大きく向上し、特に、M1R 抗原に対する 2 価 VHH 抗体は Clade I および II のいずれの MPXV に対しても同等の中和活性を示した。また、この抗 M1R VHH 抗体を MPXV 感染モデルマウスに投与して検証したところ、MPXV 感染を防御できることが明らかとなった。これら一連の検証により、VHH 抗体とその改変抗体の MPXV 中和抗体としてのポテンシャルが示された。
［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）、奥谷晶子（獣医科学部）、ミラグロスビルヘスメンドーサ（獣医科学部）、井上雄介（獣医科学部）、日紫喜隆行、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］

（11）エムポックス皮膚感染評価系の構築と治療薬の開発研究

エムポックスウイルス(MPXV)を感染させた皮膚モデルにおいてウイルス DNA の増殖とウイルスタンパク質の経時的な広がりが観察された。また、これらの現象は天然痘ウイルスに対する治療薬として FDA に承認されているテコビリマットを処理することで抑制された。これらの結果から皮膚における MPXV の感染評価系が構築され、薬剤評価も可能であることが示された。さらにこの評価系を用いて皮膚に塗布可能な承認薬から MPXV の感染を制御する薬剤を同定した。今後は候補化合物のより詳細な作用メカニズムの解析を行い新たな創薬標的を明らかにする。
［森田武志、飯田 俊(感染病理部)、佐藤由子(感染病理部)、赤澤大輔、日紫喜隆行、大橋啓史、峰宗太郎(感染病理部)、片野晴隆(感染病理部)、鈴木忠樹(感染病理部)、高橋宜聖、渡士幸一］

（12）オルソポックスウイルス感染を阻害するフラボノイド誘導体の解析

天然物に着目した検証により、大豆抽出物に抗ワクシニアウイルス活性があることが示された。そこで、大豆抽出物中の主要成分であるフラボノイドとそれら誘導体を含む化合物ライブラリーを用いて抗ウイルス活性スクリーニングを行ったところ、5 種の化合物が見出された。活性の高い 2 種の化合物について詳細に検証し、いずれもウイルス侵入後の過程で作用すること、および、牛痘ウイルス、エムポックスウイルスに対しても抗ウイルス活性を示すことが明らかとなった。見出された化合物の標的分子の同定や構造改変による高活性化合物の創出が期待される。
［長田知紗（広島大学）、赤澤大輔、坂口剛正（広島大学）、渡士幸一］

（13）宿主核酸合成酵素阻害に着目した創薬シーズの開発

新規合成ジヒドロオロト酸脱水素酵素（DHODH）阻害剤について、水溶性と合成量の面から 2 化合物に着目し解析を進めたところ、培養細胞系においてテコビリマットより強い抗ウイルス活性を示した。また、マウスでの急性毒性試験を行った結果、顕著な変化は認められなかった。マウス肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験やマウス体内動態解析の結果、いずれもすみやかに代謝されることが示された。さらにエムポックスウイルス感染マウスモデルを用いて解析した。
［日紫喜隆行、長田裕之（微生物化学研究所）、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）、渡士幸一］

（14）Cepharanthine の抗オルソポックスウイルス活性の解析

抗オルソポックスウイルウス活性を有する、既存承認薬の Cepharanthine の作用メカニズムを解析した。In vitro VACV 感染評価系で実験した結果、Cepharanthine は late transcription までは阻害せず、粒子構築以降を阻害することが示された。
［伊藤綾、日紫喜隆行、森田武志、赤澤大輔、朴ウンシル（獣医科学部）、下島昌幸（ウイルス第一部）、片岡紀代（感染病理部）、鈴木忠樹（感染病理部）、前田健（獣医科学部）、海老原秀喜（ウイルス第一部）、倉持幸司（東京理科大学）、渡士幸一］

３．薬剤耐性菌感染症に関する治療薬開発

（１） ファージライブラリーの構築

耐性菌による年間死者数は 127 万人、耐性菌関連による年間死者数は 495 万人となっており、マラリアやエイズによる死者数をすでに超えている（Lancet 2022）。その一方で、近年は新しい抗菌薬開発が進まず、薬剤耐性菌に起因する感染症の治療はますます困難になっている。この状況を放置しておくと、2050 年には年間 1000 万人の死者が出ると予測されており（オニールレポート 2014, WHO 2017）、早急な対策が必要である。近年では抗菌薬の代替として、バクテリオファージ（細菌に感染し溶菌するウイルス）を利用した抗菌療法（ファージセラピー）が欧米を中心に実施されている。ファージセラピーを日本でも利用できるようにするため、環境サンプルからファージを採取しファージライブラリーの構築を行なっている。これまでに 1500 種類のファージを単離・保存し、400 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、 Matthew Imanaka、山下和可奈、泊悠樹、佐藤優多、前田知哉、中田賢、布施綾香、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、Matthew Imanaka、山下和可奈、泊悠樹、佐藤優多、前田知哉、中田賢、布施綾香、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、Matthew Imanaka、山下和可奈、泊悠樹、佐藤優多、前田知哉、中田賢、布施綾香、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. セアカゴケグ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：134 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、岩城理恵子、高橋宜聖］

2024 年 7 月 16 日付で JIS Q 17025:2018 (ISO/IEC 17025:2017)に適合していることが確認された。2025 年 4 月 1 日付でエンドトキシン試験は次世代生物学的製剤研究センター第 4 室への移管を予定している。

Ⅱ. 承認前検査

エンドトキシン試験：4 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、岩城理恵子、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、岩城理恵子、高橋宜聖］

IV. 標準品交付

標準はぶ抗毒素（抗致死、抗出血Ⅰ、抗出血Ⅱ）

［松村隆之、高野智弘、高橋宜聖］

V. 試験毒素交付

はぶ試験毒素（致死）、まむし試験毒素（致死）、まむし試験毒素（出血）

［松村隆之、高野智弘、高橋宜聖］

VI. 標準品ロット更新

標準はぶ抗毒素 (抗致死、抗出血 I) Lot. E-1
［松村隆之、高野智弘、高橋宜聖］

VII. 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6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、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(ウイルス第二部)、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

1. 山口大学中高温微生物研究センター（3月24日)抗ウイルス薬開発に関する講義を行った。［日紫喜隆行］
2. 理化学研究所生命医科学研究センター(12月17日)新型コロナウイルスに対する中和抗体に関するセミナーを行った。［森山彩野］
3. 東京理科大学生命科学研究所（11月27日）臨床医学概論講義を行った。［高橋宜聖］
4. 北里大学生物科学特別講義（11月20日）を行った［高橋宜聖］。
5. 早稲田大学先進理工学部（11月18日）で感染症免疫の講義を行った。［高橋宜聖］
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8日、18日)。［渡士幸一］
7. 早稲田大学先進理工学部（11月11日）で感染症免疫の講義を行った。［高橋宜聖］
8. 早稲田大学先進理工学部(10月7日)で感染症免疫の講義を行った。［高橋宜聖］
9. 千葉県立長生高等学校(9月27日)ウイルス学に関する出前授業を行った。［日紫喜隆行］
10. 東京理科大学先進工学部生命システム工学科(9月17日、24日、10月1日、8日、15日、22日、29日、11月5日、12日、19日、26日、12月3日、10日、17日)生物工学の講義を行った。［長野真］
11. 早稲田大学先進理工学部で抗感染症薬の講義を行った(7月11日)。［渡士幸一］
12. 早稲田大学先進理工学部(7月11日)先端微生物学講義を行った。［氣駕恒太朗］
13. 東京理科大学生命医科学研究所（7月3日）感染免疫に関する講義を行った。［森山彩野］
14. 自治医科大学医学部(6月21日)で細菌学講義を行った。［氣駕恒太朗］
15. 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17日、24日)。［渡士幸一］
16. 東京理科大学大学院先進工学研究科生命システム工学専攻(6月14日)ウイルス感染とメンブレントラフィックに関する講義を行った。［長野真］
17. 早稲田大学先進理工学部（6月6日）で感染症免疫の講義を行った。［高橋宜聖］
18. 東京工科大学医療保健学部(5月25日、6月1日、8日)生理学実習を行った。［長野真］
19. 千葉工業大学先進工学研究科(5月16日)ウイルス学・免疫学特論の講義を行った。［日紫喜隆行］

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6年度の使用実績は、630回、1841時間であった。
［泉山枝里子、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) Anraku Y, Kita S, Onodera T, Sato A, Tadokoro T, Ito S, Adachi Y, Kotaki R, Suzuki T, Sasaki J, Shiwa-Sudo

N, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Kobayashi S, Kazuki Y, Oshimura M, Nomura T, Sasaki M, Orba Y, Suzuki T, Sawa H, Hashiguchi T, Fukuhara H, Takahashi Y, Maenaka K. Structural and virological identification of neutralizing antibody footprint provides insights into therapeutic antibody design against SARS-CoV-2 variants. ***Commun Biol***. 2025 Mar. 22, 8(1), 483, doi:10.1038/s42003-025-07827-0.

2) Fujisawa M, Onodera T, Kuroda D, Kewcharoenwong C, Sasaki M, Itakura Y, Yumoto K, Nithichanon A, Ito N, Takeoka S, Suzuki T, Sawa H, Lertmemongkolchai G, Takahashi Y. Molecular convergence of neutralizing antibodies revealed by repeated rabies vaccination. ***NPJ Vaccines.*** 2025 Feb. 10(1), 39, doi:10.1038/s41541-025-01073-5

3) Yamashita W, Chihara K, Azam AH, Kondo K, Ojima S, Tamura A, Imanaka M, Nobrega FL, Takahashi Y, Watashi K, Tsuneda S, Kiga K. Phage engineering to overcome bacterial Tmn immunity in Dhillonvirus. ***Commun Biol.*** 2025 Feb. 8(1), 290, doi:10.1038/s42003-025-07730-8.

4) Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Maeyama JI, Moriyama S, Nagata N, Suzuki T, Hamaguchi I, Hasegawa H, Takahashi Y. Calboxyvinyl polymer adjuvant enhances respiratory IgA responses through mucosal and systemic administration. ***NPJ Vaccines.*** 2025 Feb.11;10(1):28.doi:10.1038/s41541-025-01086-0. PMID: 39934182; PMCID: PMC11814125.

5) Maehara S, Kumamoto M, Nakajima S, Hieda Y, Watashi K, Hata T. Potent SARS-CoV-2 3C-like protease inhibitor (+)-eupenoxide-3,6-diketone (IC50: 0.048 uM) was synthesized based on (+)-eupenoxide; lead from (+)-eupenoxide analogs study by endophytic fermentation***. J Nat Med.*** 2025 Feb.79(2): 357-370 doi: 10.1007/s11418-024-01874-3

6) Nishiyama A, Nogimori T, Masuta Y, Matsuura T, Kase T, Kondo K, Ohjuji S, Nakagama Y, Suzuki Y, Asanuma H, Takahashi Y, Kido Y, Fukushima W, Yamamoto T. Cross-reactive Fc-mediated Antibody Responses to Influenza HA Stem Region in Human Sera Following Seasonal Vaccination. ***Vaccines (Basel).*** 2025 Jan. 13(2), 140, doi:10.3390/vaccines13020140.

7) Kochayoo P, Moriyama S, Kotaki R, Thawornpan P, Malee C, Leepiyasakulchai C, Ntumngia FB, Adams JH, Takahashi Y, Chootong P. Atypical memory B cells from natural malaria infection produced broadly neutralizing antibodies against Plasmodium vivax variants. ***PLoS Pathog.*** 2025 Jan. 23;21(1):e1012866. doi: 10.1371/journal.ppat.1012866. PMID: 39847574; PMCID: PMC11756785.

8) Takashita E, Shimizu K, Usuku S, Senda R, Okubo I, Morita H, Nagata S, Fujisaki S, Miura H, Kishida N, Nakamura K, Shirakura M, Ichikawa M, Matsuzaki Y, Watanabe S, Takahashi Y, Hasegawa H. An outbreak of influenza A(H1N1)pdm09 antigenic variants exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in an elementary school in Japan. ***Euro Surveill.*** 2024 Dec. 29(50), 2400786, doi:10.2807/1560-7917.ES.2024.29.50.2400786.

9) Takeuchi Y, Ishikawa E, Sato T, Shinkai M, Takahashi Y, Lu X, Yamasaki S. Analysis of antigen specificity of Treg cell clonotypes expanded upon SARS-CoV-2 infection. ***Int Immunol***. 2024 Dec. dxae072. doi:10.1093/intimm/dxae072

10) Kasahara K, Kawade R, Nakakido M, Matsunaga R, Akiba H, Entzminger KC, Maruyama T, Okumura SCJ, Caaveiro JMM, Kuroda D, Tsumoto K. Unveiling the structural mechanisms behind high affinity and selectivity in phosphorylated epitope-specific rabbit antibodies. ***J Biol Chem.*** 2024 Dec;300(12):107989. doi: 10.1016/j.jbc.2024.107989.

11) Ishizaka A, Tamura A, Koga M, Mizutani T, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Yasuhara A, Yamamoto S, Nagai H, Adachi E, Suzuki Y, Kawaoka Y, Yotsuyanagi H. Dysbiosis of Gut Microbiota in COVID-19 Is Associated with Intestinal DNA Phage Dynamics of Lysogenic and Lytic Infection. ***Microbiol Spectr.*** 2024 Dec.13(1): e0099824. doi:10.1128/spectrum.00998-24.

12) Azam AH, Kondo K, Chihara K, Nakamura T, Ojima S, Nie W, Tamura A, Yamashita W, Sugawara Y, Sugai M, Cui L, Takahashi Y, Watashi K, Kiga K. Evasion of antiviral bacterial immunity by phage tRNAs***. Nat Commun.*** 2024 Nov. 15(1), 9586, doi:10.1038/s41467-024-53789-y.

13) Yajima H, Anraku Y, Kaku Y, Kimura KT, Plianchaisuk A, Okumura K, Nakada-Nakura Y, Atarashi Y, Hemmi T, Kuroda D, Takahashi Y, Kita S, Sasaki J, Sumita H, Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium,Ito J, Maenaka K, Sato K, Hashiguchi T. Structural basis for receptor-binding

domain mobility of the spike in SARS-CoV-2 BA.2.86 and JN.1. ***Nat Commun.*** 2024 Oct.15(1), 8574, doi:10.1038/s41467-024-52808-2.

14) Shionoya K, Park JH, Ekimoto T, Takeuchi JS, Mifune J, Morita T, Ishimoto N, Umezawa H, Yamamoto K, Kobayashi C, Kusunoki A, Nomura N, Iwata S, Muramatsu M, Tame JRH, Ikeguchi M, Park SY, Watashi K. Structural basis for hepatitis B virus restriction by a viral receptor homologue***.*** ***Nat Commun***. 2024 Oct.15(1): 9241. doi: 0.1038/s41467-024-53533-6.

15) Yamasaki M, Saso W, Yamamoto T, Sato M, Takagi H, Hasegawa T, Kozakura Y, Yokoi H, Ohashi H, Tsuchimoto K, Hashimoto R, Fukushi S, Uda A, Muramatsu M, Takayama K, Maeda K, Takahashi Y, Nagase T, Watashi K. Anti-SARS-CoV-2 gapmer antisense oligonucleotides targeting the main protease region of viral RNA. ***Antiviral Res.*** 2024 Oct. 230: 105992 doi: 10.1016/j.antiviral.2024.105992

16) Cui L, Kiga K, Kondabagil K, Węgrzyn A. Current and future directions in bacteriophage research for developing therapeutic innovations. ***Sci Rep.*** 2024 Oct. 14(1): 24404.doi:10.1038/s41598-024-76427-5.

17) Li FY, Tan XE, Shimamori Y, Kiga K, Veeranarayanan S, Watanabe S, Nishikawa Y, Aiba Y, Sato'o Y, Miyanaga K, Sasahara T, Hossain S, Thitiananpakorn K, Kawaguchi T, Nguyen HM, Lian AYS, Sultana S, Alessa O, Kumwenda G, Sarangi J, Revilleza JEC, Baranwal P, Faruk MO, Hidaka Y, Thu M, Arbaah M, Batbold A, Maniruzzaman, Liu Y, Duyen HTM, Sugano T, Tergel N, Shimojyo T, Cui L. Phagemid-based capsid system for CRISPR-Cas13a antimicrobials targeting methicillin-resistant Staphylococcus aureus. ***Commun Biol.*** 2024 Sep. 7(1): 1129 . doi: 10.1038/s42003-024-06754-w.

18) Cui L, Watanabe S, Miyanaga K, Kiga K, Sasahara T, Aiba Y, Tan XE, Veeranarayanan S, Thitiananpakorn K, Nguyen HM, Wannigama DL. A comprehensive review on phage therapy and phage-based drug development. ***Antibiotics***. 2024 Sep.13(9): 870.doi:10.3390/antibiotics13090870

19) Norimatsu J, Mizuno HL, Watanabe T, Obara T, Nakakido M, Tsumoto K, Cabral H, Kuroda D, Anraku Y. Triphenylphosphonium-modified catiomers enhance *in vivo* mRNA delivery through stabilized polyion complexation. ***Mater Horiz***. 2024 Sep. 30;11(19):4711-4721. doi: 10.1039/d4mh00325j.

20) Kotaki R, Moriyama S, Oishi S, Onodera T, Adachi Y, Sasaki E, Ishino K, Morikawa M, Takei H, Takahashi H, Takano T, Nishiyama A, Yumoto K, Terahara K, Isogawa M, Matsumura T, Shinkai M, Takahashi Y. Repeated Omicron exposures redirect SARS-CoV-2-specific memory B cell evolution toward the latest variants. ***Sci Transl Med.*** 2024 Aug. 21;16(761):eadp9927. doi: 10.1126/scitranslmed.adp9927. Epub 2024 Aug 21. PMID: 39167666.

21) Jeong YD, Hart WS, Thompson RN, Ishikane M, Nishiyama T, Park H, Iwamoto N, Sakurai A, Suzuki M, Aihara K, Watashi K, Op de Coul E, Ohmagari N, Wallinga J, Iwami S, Miura F. Modelling the effectiveness of an isolation strategy for managing mpox outbreaks with variable infectiousness profiles. ***Nat Commun.*** 2024 Aug. 15(1): 7112.doi: 10.1038/s41467-024-51143-w

22) Mosu N, Yasukochi M, Nakajima S, Nakamura K, Ogata M, Iguchi K, Kanno K, Ishikawa T, Sugita K, Murakami H, Kuramochi K, Saito T, Takeda S, Watashi K, Fujino K, Kamisuki S. Isolation, structural determination, and antiviral activities of a novel alanine-conjugated polyketide from Talaromyces sp. ***J Antibiot.*** 2024 Aug.77(8): 499-505 doi: 10.1038/s41429-024-00740-4

23) Shimamori Y, Tan XE, Li FY, Nishikawa Y, Watanabe S, Sasahara T, Miyanaga K, Aiba Y, Veeranarayanan S, Thitiananpakorn K, Nguyen HM, Batbold A, Tergel N, Yeo Syin Lian A, Hossain S, Kawaguchi T, Alessa O, Kumwenda G, Sarangi J, Revilleza JEC, Baranwal P, Arbaah M, Maniruzzaman, Liu Y, Ho TMD, Sugano T, Sultana S, Faruk MO, Hidaka Y, Thu M, Shimojyo T, Kiga K, Cui L. Efficient Synthesis of CRISPR-Cas13a-Antimicrobial Capsids Against MRSA Facilitated by Silent Mutation Incorporation. ***Sci Rep.*** 2024 Jul. 14(1): 16225. doi:10.1038/s41598-024-67193-5.

24) Watanabe S, Nsofor CA, Thitiananpakorn K, Tan XE, Aiba Y, Takenouchi R, Kiga K, Sasahara T, Miyanaga K, Veeranarayanan S, Shimamori Y, Yeo Syin Lian A, Nguyen TM, Nguyen HM, Alessa O, Kumwenda GP,

Sarangi J, Revilleza JEC, Baranwal P, Nishikawa Y, Li FY, Kawaguchi T, Sankaranarayanan S, Arbaah M, Zhang Y, Maniruzzaman, Liu Y, Hossain S, Li J, Sugano T, Ho TMD, Batbold A, Tergel N, Cui L. Metabolic Remodeling by RNA Polymerase Gene Mutations Is Associated with Reduced β-Lactam Susceptibility in Oxacillin-Susceptible MRSA. ***mBio***. 2024 Jun.15(6): e0033924. doi:10.1128/mbio.00339-24.

25) Zhu Z, Zuo H, Ojima S, Yu X, Sugiyama M, Ono HK, Hu DL. Critical Involvement of the Thioredoxin Reductase Gene (trxB) in Salmonella Gallinarum-Induced Systemic Infection in Chickens. ***Microorganisms***. 2024 Jun.12(6): 1180. doi:10.3390/microorganisms12061180.

26) Azam AH, Sato K, Miyanaga K, Nakamura T, Ojima S, Kondo K, Tamura A, Yamashita W, Tanji Y, Kiga K. Selective bacteriophages reduce the emergence of resistant bacteria in bacteriophage-antibiotic combination therapy. ***Microbiol Spectr.*** 2024 Jun.12(6): e0042723 doi:10.1128/spectrum.00427-23/

27) Wang S, Nie W, Gu Q, Wang X, Yang D, Li H, Wang P, Liao W, Huang J, Yuan Q, Zhou S, Ahmad I, Kiga K, Chen G, Zhu B. Spread of Antibiotic Resistance Genes in Drinking Water Reservoirs: Insights from a Deep Metagenomic Study Using a Curated Database. ***Water Res***. 2024 Jun.256: 121572. doi:10.1016/j.watres.2024.121572.

28) 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***. 2024 Jun, 77(6), 301-310, doi: 10.7883/yoken.JJID.2024.184.

29) Hoya M, Matsunaga R, Nagatoishi S, Ide T, Kuroda D, Tsumoto K. Impact of single-residue mutations on protein thermal stability: The case of threonine 83 of BC2L-CN lectin. ***Int J Biol Macromol.*** 2024 Jun. 272(Pt1):132682.doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.132682.

30) Kewcharoenwong C, Freeouf S, Nithichanon A, Petsophonsakul W, Pornprasert S, Khamduang W, Suzuki T, Onodera T, Takahashi Y. Lertmemongkolchai G. One-dose intradermal rabies booster enhances rabies antibody production and avidity maturation. ***Med Microbiol Immunol.*** 2024 May. 213(1), 7, doi:10.1007/s00430-024-00791-2.

31) Yamamoto K, Nagatoishi S, Nakakido M, Kuroda D, Tsumoto K. Functional insights of Tyr37 in framework region 2 directly contributing to the binding affinities and dissociation kinetics in single-domain V_HH antibodies. ***Biochem Biophys Res Commun.*** 2024 May. 21;709:149839. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.149839.

32) Zuo H, Ojima S, Yu X, Sugiyama M, Haneda T, Okamura M, Ono HK, Hu DL. Salmonella Pathogenicity Island-14 Is a Critical Virulence Factor Responsible for Systemic Infection in Chickens Caused by Salmonella gallinarum. ***Front Vet Sci***. 2024 May.11: 1401392. doi:10.3389/fvets.2024.1401392.

33) Allweiss L, Cohen C, Dias J, Fumagalli V, Guo H, Harris JM, Hu J, Iannacone M, Isogawa M, Jeng WJ, Kim KH, Kramvis A, Li W, Lucifora J, Muramatsu M, Neuveut C, Ploss A, Pollicino T, Protzer U, Tan A, Tanaka Y, Tu T, Tsukuda S, Thimme R, Urban S, Watashi K, Yuan Z, Yeh SH, McKeating JA, Revill PA. Highlights from the 2023 International Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B virus. ***J Gen Virol***. 2024 May.105(5): 001978. doi: 10.1099/jgv.0.001978.

34) Tamura A, Azam AH, Nakamura T, Lee K, Iyoda S, Kondo K, Ojima S, Chihara K, Yamashita W, Cui L, Akeda Y, Watashi K, Takahashi Y, Yotsuyanagi H, Kiga K. Synthetic Phage-Based Approach for Sensitive and Specific Detection of Escherichia coli O157. ***Commun Biol***. 2024 May.7(1): 535. doi:10.1038/s42003-024-06247-w.

35) 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 Apr. 27, 109363.

2. 和文発表

1) 小野寺大志, 高橋宜聖. 炎症と免疫, ウイルス感染を制御する B 細胞応答, 32 (6) 447-452 2024.7 月

2) 安達悠. 炎症と免疫, 肺における異所性の液性免疫応答, 32 (6) 459-463 2024.7 月

3) 森山彩野. 炎症と免疫, 特集 〈Basic Science〉感染を制御する液性免疫 序, 32 (6) 441-441 2024.7 月

4) 上滝隆太郎, 高橋宜聖. 実験医学, ワクチン接種により誘導される多様なヒト B 細胞サブセット, 42(12)171-176 2024.7 月

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Takahashi Y. Controlling antibody breadth to mutating viruses, The 11th Global Network Forum on Infection and Immunity: Synergistic Innovation of Microbiology, Mucosal Immunology and Vaccinology(千葉/2 月)

2) Moriyama S. Broadly neutralizing antibodies against viral infection. Science Mahidol Symposium “Decoding Immune Responses: A Genomic-Transcriptomic Analysis of Host Defense Mechanisms Against Pathogenic Invasions” (タイ/1 月)

3) Takahashi Y. 2025 One Health Conference: Tackling Air Pollution, Respiratory Diseases, Antimicrobial Resistance and Host Immunity at the Human, Animal, and Environment Interface(チェンマイ タイ/1 月)

4) Moriyama S. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants. International Symposium on Microbiology and Immunology The 14th International Symposium of IFReC (大阪/11 月)

5) Takahashi Y. Hide and seek between flu and antibody, World Flu Day 2024 Symposium/9th Japan-China Bilateral Symposium on All Influenza Viruses(東京/11 月)

6) Takahashi Y. Controlling antibody breadth to viral antigens, 2024 International Society for Vaccines(韓国/10 月)

7) Kuroda D. Pursuing Broadly Neutralizing Antibodies for Rational Vaccine Design. Computational Vaccinology Symposium (東京/10 月)

8) Kuroda D. Exploring antibody evolution through computational and physicochemical approaches. The 16th Annual Westin Immunogenicity Seminar (東京/10 月)

9) Shionoya K, Park J-H, Ekimoto T, Takeuchi JS, Mifune J, Morita T, Ishimoto N, Umezawa H, Yamamoto K, Kobayashi C, Kusunoki A, Nomura N, Iwata S, Muramatsu M, Tame JR-H, Ikeguchi M, Park S-Y, Watashi K. Structural regulation of NTCP receptor function on hepatitis B virus entry, The 3rd France-Japan symposium on HIV/AIDS and infectious disease basic research (パリ/10 月)

10) Watashi K. Mode of hepatitis B and D virus interaction with its host entry receptor, The 3rd France-Japan symposium on HIV/AIDS and infectious disease basic research（パリ/10 月）

11) Takahashi Y. Guiding humoral memory responses to virus variants, The 22nd Awaji International Forum on Infection and Immunity (京都/9 月)

12) Kiga K, Azam AH. Bacteriophage-Encoded tRNA as a Countermeasure Against the Host Defense System Retron-Eco7、第 22 回あわじ感染と免疫国際フォーラム（京都/9 月）

13) Shionoya K, Park J-H, Ekimoto T, Takeuchi JS, Mifune J, Morita T, Ishimoto N, Umezawa H, Yamamoto K, Kobayashi C, Kusunoki A, Nomura N, Iwata S, Muramatsu M, Tame JR-H, Ikeguchi M, Park S-Y, Watashi K. Structural basis for loss of viral receptor function of macaque-derived NTCP homologue, 2024 International HBV Meeting（米国/9 月）

14) Kusunoki A, Shionoya K, Stappenbeck F, Morishita R, Nagano M, Ohashi H, Matsuzawa K, Wang F, Katayama K, Watashi K. Anti-HBV strategy by interrupting the interaction between NTCP and epidermal growth factor receptor (米国/9 月)

15) Kobayashi C, Ekimoto T, Fukui H, Mifune J, Toyoshima T, Matsuzawa K, Kusunoki A, Morita T, Shionoya K, Wakae K, Park S-Y, Ikeguchi M, Watashi K. Multistep mechanism of the hepatitis B virus preS1 domain to establish high affinity NTCP binding,2024 International HBV Meeting（米国/9 月）

16) Watashi K. Establishment of drug discovery platform against emerging viruses, 2ndICHR BRIN's International Conference on Health Research (ICHR) 2024（台湾/8 月）

17) Kobayashi C, Watashi K. Mode of HBV – receptor binding and its regulation of viral entry.KVRI-NIID Joint Symposium（韓国/8 月）

18) Kiga K, Azam AH, Ojima S, Chihara K, Nie W, Tamura A, Yamashita W, Takahashi Y, Watashi K. Deciphering Bacterial Survival Strategies through Phage Defense System Analysis 、The 16th Japan-Korea International Symposium on Microbiology（金沢/8 月）

19) Takahashi Y. Shaping humoral memory responses by vaccination, The 1st Annual Meeting of the Japanese

Cytokine Society (札幌/7 月)

20) Tan X-E, Kiga K, Thitiananpakorn K, Watanabe S, Miyanaga K, Aiba Y, Cui L. Adaptive Packaging of Staphylococcal Pathogenicity Islands into Desired Phage Capsids. 、The 19th International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections. Viruses of Microbes 2024（オーストラリア/7 月）

21) Shimamori Y, Tan X-E, Li F-Y, Kiga K, Veeranarayanan S, Watanabe S, Aiba Y, Miyanaga K, Cui L. Phagemid-Based Capsid System Targeting Multidrug-Resistant Staphylococcus aureus、Viruses of Microbes 2024（オーストラリア/7 月）

22) Watanabe S, Kawaguchi T, Yi L, Kiga K, Aiba Y, Tan X-E, Srivani Veeranarayanan, Teppei Sasahara, Kazuhiko Miyanaga, Longzhu Cui. CRISPR-Cas13a-Loaded Antibacterial Capsids Against Drug-Resistant Pseudomonas aeruginosa、Viruses of Microbes 2024（オーストラリア/7 月）

23) Tamura A, Azam AH, Nakamura T, Lee K, Iyoda S, Kondo K, Ojima S, Chihara K, Yamashita W, Cui L, Akeda Y, Watashi K, Takahashi Y, Yotsuyanagi H, Kiga K. Synthetic Phage-Based Approach for Ultrasensitive and Highly Specific Detection of Escherichia coli O157、Viruses of Microbes 2024（オーストラリア/7 月）

24) Yamashita W, Chihara K, Azam AH, Kondo K, Ojima S, Tamura A, Cui L, Takahashi Y, Watashi K, Tsuneda S, Kiga K. PHAGE ENGINEERING FOR TMN OVERCOMING DEFENSE SYSTEM 、Viruses of Microbes 2024（オーストラリア/7 月）

25) Chihara K, Kondo K, Azam AH, Ojima S, Sugawara Y, Sugai M, Takahashi Y, Watashi K, Kiga K. DIVERSITY OF SEPTU ANTI-PHAGE SYSTEM TRIGGERED BY DISTINCT PHAGE COMPONENT（オーストラリア/7 月）

26) Takahashi Y. Vaccine and antibody therapeutics design to address pandemic challenges, 第 24 回日本蛋白質科学会年会（札幌 6 月）

27) Moriyama S. Broadly neutralizing antibodies against SARS-CoV-2. RIKEN IMS-JSI International Symposium on Immunology 2024 (東京/6 月)

28) Shionoya K, Park J-H, Ekimoto T, Takeuchi JS, Junki Mifune, Morita T, Ishimoto N, Umezawa H, Yamamoto K, Kobayashi C, Kusunoki A, Nomura N, Iwata S, Muramatsu M, Tame JR-H, Ikeguchi M, Park S-Y, Watashi K. Why macaque-derived NTCP cannot function as a HBV receptor?, 10th Korea-Japan-Taiwan HBV research symposium（韓国/4 月）

29) Kobayashi C, Mifune J, Watashi K. Functional region in preS1 for forming a stable complex with NTCP. The 10th Japan-Taiwan-Korea HBV Research Symposium (韓国/4 月)

30) Matsuzawa K, Kawaguchi A, Watashi K. Mapping of Amino Acid Region in NTCP Involved in the Interaction with HBV. 10th Korea-Japan-Taiwan HBV research symposium. (韓国/4 月)

31) Kusunoki A, Shionoya K, Matuzawa K, Katayama K, Watashi K. Inhibitory activity of sterol derivatives against HBV entry and its mechanism (韓国/4 月)

32) Kiga K. Exploring the diverse counter-defense systems in bacteriophages、Symposium on the Immune System of Bacteria（ボストン/ 4 月）

2. 国内学会

1) Matsumura T, Takano T, Takahashi Y. Rational design of lipid nanoparticle-mRNA vaccine with reduced reactogenicity and preserved immunogenicity through immune profiling. 第 2 回「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」合同シンポジウム (神戸/3 月)

2) 吉武聖利望, 中嶋章悟, 渡士幸一, 秦季之, 前原昭次. サンショウエンドファイトの同定研究と培養エキスの抗 SARS-CoV-2 活性, 日本薬学会 第 145 回年会（福岡/3 月）

3) 丸山華凜, 中村洸, 大橋啓史, 中嶋章悟, 山内皓稀, 模素希, 村上裕信, 岡田麻衣子, 倉持幸司, 渡士幸一, 紙透伸治. 核内受容体 NR4A1 リガンドの探索とその抗ウイルス活性, 日本農芸化学会 2025 年度大会 (北海道/3 月)

4) Takano T, Kumagai K, Iuchi H, Mizuike A, Mizukami T, Sasaki E, Kobiyama K, Ishii K, Hamada M, Fukasawa M, Matsumura T, Takahashi Y. Immune profiling of less reactogenic mRNA vaccine revealed the pathways associated with adverse reaction. 第 53 回日本免疫学会学術集会 (長崎/12 月)

5) Fujisawa M, Matsumura T, Moriyama S, Adachi Y, Kotaki R, Takano T, Shinkai M, Takahashi Y. The balance of inflammatory and non-inflammatory IgG subclasses at pre-vaccination correlates with the

reactogenicity of COVID-19 booster vaccines. 第 53 回日本免疫学会学術集会 (長崎/12 月)

6) 氣駕恒太朗. ファージの宿主特異性を決定する遺伝子の解析、第 2 回プラスミド研究会（静岡/12 月）

7) 氣駕恒太朗, 小島新二郎. 遺伝子欠損法によるファージ機能未知遺伝子の解析、第 107 回日本細菌学会関東支部総会（東京都/12月）

8) 渡士幸一. B 型肝炎ウイルスによる宿主受容体認識機序と創薬研究, 2024 感染・免疫クラスター・ミニリトリート（徳島/12 月）

9) 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症の診断・治療に資するシングルドメイン抗体とその改変抗体の開発, 第 3 回日本抗体学会学術大会（仙台/12 月）

10) 高橋宜聖. パンデミック事前準備に向けた次世代ワクチン開発研究. 織田記念国際シンポジウム(東京 11 月)

11) Sugimoto H, Isagawa T, Kuchimaru T, Kiga K, Miyanaga K, Cui L, Takeda N. Cold response of bone-marrow-derived macrophages in mice、第 47 回日本分子生物学会年会（福岡/11 月）

12) 渡士幸一. 化合物スクリーニングから見る新興ウイルスと糖鎖の相互作用, 第 21 回日本糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム（静岡/11 月）

13) 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抗原に対するシングルドメイン抗体とその改変抗体の開発,第 71 回日本ウイルス学会学術集会（愛知/11 月）

14) 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. フラビ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 71 回日本ウイルス学会学術集会（愛知/11 月）

15) 大橋啓史, 土本佳奈, Stappenbeck Frank, Wang Feng, 高山和雄, 倉持幸司, Parhami Farhad, 渡士幸一. 新型コロナウイルス感染細胞での二重膜小胞形成に関わる宿主因子の同定と分子機構解析, 第 71 回日本ウイルス学会学術集会（愛知/11 月）

16) 日紫喜隆行, 赤澤大輔, 森田武志, 大橋啓史, 朴ウンシル, 下島昌幸, 前田健, 海老原秀喜, 前仲勝実, 高橋宜聖, 渡士幸一. ドラッグリポジショニングによるエムポックスウイルス治療薬候補の探索, 第 71 回日本ウイルス学会学術集会（愛知/11 月）

17) 小林ちさ、浴本亨、福井陽香、御舩淳紀、豊嶋孝恵、松澤佳世、楠温登、森田武志、塩野谷果歩、若江亨祥、朴三用、池口満徳、渡士幸一. B 型肝炎ウイルス preS1 ループ構造の高親和性受容体結合における意義, 第 71 回日本ウイルス学会学術集会（愛知/11 月）

18) 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, 渡士幸一. Mapping of amino acid region in NTCP involved in the interaction with hepatitis B virus preS1, 第 71 回日本ウイルス学会学術集会 (愛知/11 月）

19) 塩野谷果歩, Jae-Hyun Park, 浴本亨, 竹内(柴田)潤子, 御舩淳紀, 森田武志, 石本直偉士, 梅澤遥佳, 山本健一郎, 小林ちさ, 楠温登, 野村紀通, 岩田想, 村松正道, Jeremy R.H. Tame, 池口満徳, 朴三用, 渡士幸一. Structural mechanism of non-susceptibility of macaque-derived NTCP to hepatitis B virus infection, 第 71 回日本ウイルス学会学術会議 (愛知/11 月）

20) 御舩淳紀, 倉田美咲, 塩野谷果歩, 竹内(柴田)潤子, 齊藤暁, 渡士幸一. 哺乳類の B 型/D 型肝炎ウイルス感受性を決定する宿主受容体ホモログの機能的多様性, 第 71 回日本ウイルス学会学術集会（愛知/11 月）

21) 森田武志, 飯田俊, 赤澤大輔, 日紫喜隆行, 大橋啓史, 峰宗太郎, 片野晴隆, 鈴木忠樹, 高橋宜聖, 渡士幸一. azole 系塗布剤による mpox virus 感染制御機構の解析, 第 71 回日本ウイルス学会 (愛知/11 月）

22) 伊藤綾, 日紫喜隆行, 赤澤大輔, 倉持幸司, 渡士幸一. タマサキツヅラフジ抽出アルカロイドの抗オルソポックスウイルス活性および作用メカニズムの解析, 第 71 回日本ウイルス学会学術集会 (愛知/11 月)

23) 氣駕恒太朗. ファージ療法は薬剤耐性菌問題の救世主か？基礎研究が明かす真実, 第 53 回薬剤耐性菌研究会 (三重/11 月）

24) 高橋宜聖. ヒト免疫学からみた mRNA ワクチンの特性. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会 (愛知/10 月)

25) 松村隆之, 藤澤瑞生, 高野智弘, 篠田雅宏, 樺澤清美, 高坂美央, 森山彩野, 安達悠, 上滝隆太郎, 佐々木永太, 湯本航平, 小野寺大志, 寺原和孝, 新海正晴, 高橋宜聖. COVID-19 ワクチン複数回接種による血中 IgG サブクラス変化と副反応との相関解析. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会 (愛知/10 月)

26) 高野智弘, 熊谷圭悟, 井内仁志, 水池彩, 水上智晴, 佐々木永太, 曽我晧平, 足立(中嶋)はるよ, 八村敏志,

檜山康司, 石井健, 浜田道昭, 深澤征義, 松村隆之, 高橋宜聖. mRNA 脂質ナノ粒子ワクチン関連副反応メカニズムの解析. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会 (愛知/10 月)

27) 大石真太郎, 上滝隆太郎, 森山彩野, 佐藤隆, 森川美羽, 高橋秀徳, 太田真一郎, 片山和彦, 松村隆之, 新海正晴, 高橋宜聖. 新型コロナウイルスワクチン接種およびウイルス感染によって誘導される抗体応答の質的な違い. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会 (愛知/10 月)

28) 上滝隆太郎, 五十川正記, 小野寺大志, 山下和男, 原めぐみ, 鈴木忠樹, 廣田良夫, 都留智巳, 高橋宜聖. 複数の新型コロナワクチンの交互接種により誘導される免疫応答の解析, 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会 (愛知/10 月)

29) 小野寺大志、森山彩野、野木森 拓人。西山紋惠、山本 拓也、赤畑渉、高橋 宜聖. 新型コロナウイルスレプリコンワクチン接種者における液性免疫記憶の解析(第 28 回日本ワクチン学会 (愛知/10 月)

30) 大石真太郎, 上滝隆太郎, 森山彩野, 佐藤隆, 森川美羽, 高橋秀徳, 太田真一郎, 片山和彦, 松村隆之, 新海正晴, 高橋宜聖. 新型コロナウイルスワクチン接種およびウイルス感染によって誘導される抗体応答の質的な違い, 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会 (愛知/10 月)

31) 松鵜彩, 熊谷圭悟, 松村隆之, 水池彩, 水上智晴, 原田倫子, 井上雄介, 井上智, 深澤征義, 高橋宜聖, 前田健. マウスにおける狂犬病ウイルス G タンパク質 mRNA-LNP ワクチンの効果. 第 167 回日本獣医学会学術集会 (帯広/9 月)

32) 藤澤瑞生, 小野寺大志, 黒田大祐, Chidchamai Kewcharoenwong, 佐々木道仁, 板倉友香里, 湯本航平, Arnone Nithichanon, 伊藤直人, 武岡真司, 鈴木忠樹, 澤洋文, Ganjana Lertmemongkolchai, 高橋宜聖. 狂犬病ワクチンのブースター接種後におこる中和抗体の構造的収束, 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会（愛知/9 月）

33) Azam AH, Kondo K, Nakamura T, Ojima S, Chihara K, Cui L, Kiga K. Selective Phage Inhibition by Prophage-Encoded Defense Systems in Staphylococcus aureus. ファージ研究会・日本ファージセラピー研究会 2024 年度合同研究集会（埼玉/9 月）

34) 千原康太郎, 近藤恒平, アアハエルマンアザム, 小島新二郎, 菅原庸, 菅井基行, 氣駕恒太朗. ファージ防御システムがファージ感染を検知する機能的多様性、ファージ研究会・日本ファージセラピー研究会 2024 年度合同研究集会（埼玉/9 月）

35) 小島新二郎, 山下和可奈, 氣駕恒太朗. バンコマイシン耐性腸球菌感染マウスにおけるファージ療法の検討、ファージ研究会・日本ファージセラピー研究会 2024 年度合同研究集会（埼玉/9 月）

36) 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. ファージ合成法を利用した Tmn 防御システムの攻略、ファージ研究会・日本ファージセラピー研究会 2024 年度合同研究集会（埼玉/9 月）

37) 佐藤優多, Aa Haeruman Azam, 田村あずみ, 山下和可菜, 小島新二郎, 千原康太郎, 高橋宜聖, 渡士幸一, 常田聡, 氣駕恒太朗. ファージのゲノム比較による新規ファージ防御システム阻害因子の発見、ファージ研究会・日本ファージセラピー研究会 2024 年度合同研究集会（埼玉/9 月）

38) 田村あずみ, 中村暢宏, アアハエルマンアザム, 小島新二郎, 片岡紀代, 千原康太郎, 山下和可奈, 相羽由詞, 崔龍洙, 鈴木忠樹, 渡士幸一, 高橋宜聖, 四柳宏, 氣駕恒太朗. ゲノムサイズ最大のアシネトバクター属細菌ジャンボファージの多様性と特徴、ファージ研究会・日本ファージセラピー研究会 2024 年度合同研究集会（埼玉/9 月）

39) 田村あずみ, 中村暢宏, アアハエルマンアザム, 小島新二郎, 片岡紀代, 千原康太郎, 山下和可奈, 相羽由詞, 崔龍洙, 鈴木忠樹, 渡士幸一, 高橋宜聖, 四柳宏, 氣駕恒太朗. ゲノムサイズ最大のアシネトバクター属細菌ジャンボファージの多様性と特徴、第 2 回ファージ若手会（埼玉/9 月）

40) 中村 涼, 千原康太郎, 川口智史, 小島新二郎, Aa Haeruman Azam, 渡邊真弥, 崔龍洙, 常田聡, 氣駕恒太朗. 緑膿菌 PAO1 株が有する Retron ファージ防御システムの活性化因子の特定、第 2 回ファージ若手会（埼玉/9 月）

41) 前田知哉, Aa Haeruman Azam, 小島新二郎, 千原康太郎, 高橋宜聖, 渡士幸一, 常田 聡, 氣駕恒太朗. 細菌が保有する逆転写酵素依存的抗ウイルス防御システムの研究、第 2 回ファージ若手会（埼玉/9 月）

42) 水谷拓聖, 金子知義, アアハエルマンアザム, 北岡一樹, 氣駕恒太朗, 常田 聡. ファージセラピー強化の

ための複数の黄色ブドウ球菌ファージの性状調査、第2回ファージ若手会（埼玉/9月）

43) Tan X-E, Li F-Y, Shimamori Y, Kiga K, Veeranarayanan S, Watanabe S, Aiba Y, Miyanaga K, Cui L. Phagemid-based Packaging System in Generating CRISPR-Cas13a Ant（WEB/9月）

44) 中嶋章悟, 紙透伸治, 渡士幸一. コロナウイルス不活化剤としてのレモングラス精油の検討, 第27回日本アロマセラピー学会学術総会 (東京/9月)

45) 氣駕恒太朗. 次世代ファージ療法:基礎研究と治療法開発のシナジー. 九州微生物研究フォーラム 2024（大分/9月）"

46) 中嶋章悟, 紙透伸治, 渡士幸一. コロナウイルス不活化剤としてのレモングラスオイルの検討, 日本生薬学会 第70回年会 (大阪/9月)

47) 佐々木捷悟, 中嶋章悟, 野原玲奈, 竹内紀人, 池袋一典, 長澤和夫, 渡士幸一, 寺正行. SARS-CoV-2 RNA 上で形成するグアニン四重鎖構造を標的とした低分子リガンドの創製, 第18回 バイオ関連化学シンポジウム (茨城/9月)

48) 森山彩野. 新型コロナウイルス変異株に対する交差中和抗体の開発. 第28回日本ワクチン学会・第65回日本臨床ウイルス学会合同学術集会 (愛知/10月)

49) 森山彩野. 変異株に対する中和抗体の探索とその特徴の解析. 第2回新型コロナウイルス研究集会 (東京/8月)

50) 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、森川美羽、武井啓朗、高橋秀徳、五十川正記、松村隆之、新海正晴、高橋宜聖. 免疫刷込みを受けた記憶B細胞のオミクロン株抗原曝露後における応答性の変化. 第2回新型コロナウイルス研究集会 (東京/8月)

51) 大石真太郎, 上滝隆太郎, 森山彩野, 佐藤隆, 森川美羽, 髙橋秀徳, 太田真一郎, 片山和彦, 松村隆之, 新海正晴, 高橋宜聖. ワクチン接種者とウイルス感染回復者の血中抗体応答の質的な違い, 第2回新型コロナウイルス研究集会 (東京/8月)

52) 高野智弘, 熊谷圭悟, 水池彩, 水上智晴, 佐々木永太, 曽我皓平, 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2回新型コロナウイルス研究集会 (東京/8月)

53) 松村隆之, 高野智弘, 上滝隆太郎, 森川美羽, 篠田雅宏, 樺澤清美, 高坂美央, 森山彩野, 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. 第2回新型コロナウイルス研究集会 (東京/8月)

54) 藤澤瑞生, 安達悠, 小野寺大志, 志和希, 岩田奈織子, 永田典代, 鈴木忠樹, 武岡真司, 高橋宜聖. ハイスループットスクリーニング法を用いたによる特異度・親和性に優れたた抗原検査用 SARS-CoV-2 Nucleocapsid protein 抗体の単離開発, 第2回新型コロナウイルス研究集会（東京/8月）

55) 山下和可奈, 千原康太郎, アアハエルマンアザム, 小島新二郎, 田村あずみ, 常田聡, 氣駕恒太朗. Tmn防御システムを克服するファージの構築、第97回日本細菌学会総会（北海道/8月）

56) 千原康太郎, 近藤恒平, アアハエルマンアザム, 小島新二郎, 菅原庸, 高橋宜聖, 渡志幸一, 氣駕恒太朗. 様々なファージ因子を認識して活性化する抗ファージ防御システム Septu の多様性、第97回日本細菌学会総会（北海道/8月）

57) 水谷拓聖, 金子知義, アアハエルマンアザム, 北岡一樹, 氣駕恒太朗, 常田聡. ライブラリーの拡張:ファージセラピー強化のための複数の黄色ブドウ球菌ファージの性状調査、第97回日本細菌学会総会（北海道/8月）

58) アアハエルマンアザム, 千原康太郎, 近藤恒平, 中村暢宏, 小島新二郎, ニエウェンハン, 田村あずみ, 山下和可奈, 崔龍洙, 氣駕恒太朗. Viruses encode tRNA and harbor anti-retron to evade bacterial immunity、第97回日本細菌学会総会（北海道/8月）

59) Ola Alessa, Kanate Thitiananpakorn, 日高侑也, 相羽由詞, 渡邊真弥, 宮永一彦, Srivani Veeranarayanan, XinEe Tan, 氣駕恒太朗, 崔 龍洙. Development of an antimicrobial phage-capsid targeting Colorectal cancer (CRC)-associated E. coli、第97回日本細菌学会総会（北海道/8月）

60) 田村あずみ, 中村暢宏, Aa Haeruman Azam, 千原康太郎, 小島新二郎, 崔 龍洙, 渡士幸一, 高橋宜聖, 四柳宏, 氣駕恒太朗. 薬剤耐性アシネトバクター属菌に感染するバクテリオファージの単離と解析、第97回日本細菌学会総会（北海道/8月）

61) 小島新二郎, アザム アア ハエルマン, 近藤恒平, 千原康太郎, 田村あずみ, 山下和可奈, 佐藤優多, 中村暢宏, 高橋宜聖, 渡士幸一, 氣駕恒太朗. ファージの KO ライブラリーを用いた攻撃システムの探索、第97回日本細菌学会総会（北海道/8月）

62) Nguyen HM, Kiga K, Veeranarayanan S, Tan X-E, Revilleza JEC, Watanabe S, Miyanaga K, Aiba Y, Sasahara T, Cui L. Engineering a biocontainment-enhanced phage capable of efficiently eliminating MRSA、第 97 回日本細菌学会総会（北海道/8 月）

63) 島守祐月, XinEe Tan, 李峰宇, 西川裕太郎, Batbold Anujin, Nayanjin Tergel, 氣駕恒太朗, 渡邊真弥, 下條誉幸, 崔龍洙. Optimized synthesis of CRISPR-Cas13a antimicrobial capsid against MRSA、第 97 回日本細菌学会総会（北海道/8 月）

64) Nishikawa Y, Watanabe S, Kiga K, Tan X-E, Shimamori Y, Shiozawa T, Shimojo T, Cui L. Improved efficiency of AB-capsid transduction by applying anti-phage defense systems. 第 97 回日本細菌学会総会（北海道/8 月）

65) Tan X-E, Li F-Y, Shimamori Y, Kiga K, Watanabe S, Aiba Y, Miyanaga K, Thitiananpakorn K, Nishikawa Y, Longzhu Cui. Establishing Phagemid Packaging System to Generate Antimicrobials against MDR Staphylococcus aureus. 第 97 回日本細菌学会総会（北海道/8 月）

66) Revilleza JEC, Alessa O, Tan X, Lian AYS, Aiba Y, Watanabe S, Miyanaga K, Kiga K, Cui L. Optimizing CRISPR-Cas13d targeting E. coli using the double-plasmid method. 第 97 回日本細菌学会総会（北海道/8 月）

67) Kawaguchi T, Watanabe S, Liu Y, Kiga K, Tan X-E, Cui L. Development and Evaluation of CRISPR-Cas13a-Loaded Antibacterial Capsids Against Drug-Resistant Pseudomonas aeruginosa. 第 97 回日本細菌学会総会（北海道/8 月）

68) 田中真由子, 須田智也, 近藤恒平, Aa Haeruman Azam, Le, Nhat Minh, 八代龍, 丹治保典, 氣駕恒太朗, 松田剛明, 花輪智子. 尿路感染症の血流感染から分離された ESBL 産性大腸菌の遺伝学的性質、第 97 回日本細菌学会総会（北海道/8 月）

69) 川口智史, 渡邊真弥, 劉怡, 氣駕 恒太朗, inEe Tan, 崔 龍洙. 薬剤耐性緑膿菌に対する抗菌カプシドの開発と評価、第 97 回日本細菌学会総会（北海道/8 月）

70) 氣駕恒太朗, Aa Haeruman Azam, 小島新二郎, 千原康太郎, 近藤恒平, Wenhan Nie, 田村あずみ, 山下和可奈, 高橋宜聖, 渡士幸一. 抗ファージ防御システムからみた細菌の生存戦略、第 97 回日本細菌学会総会（北海道/8 月）

71) 前原昭次, 熊本萌香, 中嶋章悟, 稗田雄三, 柴田紗知, 渡士幸一, 秦季之. ニチニチソウエンドファイト産生物とその誘導体の SARS-CoV-2 増殖抑制活性およびαグルコシダーゼ阻害活性, 第 33 回 植物微生物研究会研究交流会 (高知/8 月)

72) 高橋宜聖. 新規ワクチンの免疫原性・反応原性の理解に向けた免疫プロファイリング研究. 第 51 回日本毒性学会学術年会（福岡/7 月）

73) 大橋 啓史. 超解像顕微鏡が解き明かすウイルス感染依存的な細胞小器官再構成のダイナミクス解析, 第76回日本細胞生物学会（茨城/7 月）

74) 塩野谷果歩, Jae-Hyun Park, 浴本亨, 竹内(柴田)潤子, 御舩淳紀, 森田武志, 石本直偉士, 梅澤遥佳, 山本健一郎, 小林ちさ, 楠温登, 野村紀通, 岩田想, 村松正道, Jeremy R.H. Tame, 池口満徳, 朴三用, 渡士幸一. B 型肝炎ウイルスはなぜサルに感染しないのか？第 18 回湯河原ウイルス学キャンプ（静岡/7 月）

75) 小林ちさ, 浴本亨, 福井陽香, 御舩淳紀, 豊嶋孝恵, 松澤佳世, 楠温登, 森田武志, 塩野谷果歩, 若江亨祥, 朴三用, 池口満徳, 渡士幸一. B 型肝炎ウイルスの受容体結合様式と感染における意義, 第 18 回湯河原ウイルス学キャンプ（静岡/7 月）

76) 松澤佳世, 森田武志, 御舩淳紀, 小林ちさ, 塩野谷果歩, 川口敦史, 渡士幸一. B 型肝炎ウイルスとその受容体の相互作用部位のマッピング. 第 18 回湯河原ウイルス学キャンプ (静岡/7 月)

77) 伊藤綾, 日紫喜隆行, 赤澤大輔, 倉持幸司, 渡士幸一. オルソポックスウイルウスに対するタマサキツヅラフジ抽出物の抗ウイルス活性及び作用メカニズムの解析, 第 18 回湯河原ウイルス学キャンプ (静岡/7 月)

78) 前田知哉, Aa Haeruman Azam, 小島新二郎, 千原康太郎, 山下和可奈, 渡士幸一, 高橋宜聖, 氣駕恒太朗. 細菌が保有する逆転写酵素依存的抗ウイルス防御システムの研究、第 18 回ウイルス学キャンプ (静岡/7 月)

79) 佐藤優多, Aa Haeruman Azam, 田村あずみ, 山下和可奈, 小島新二郎, 千原康太郎, 常田聡, 高橋宜聖, 渡士幸一, 氣駕恒太朗. ファージディフェンスシステム AVAST 抑制因子の探索、第 18 回ウイルス学キャンプ (静岡/7 月)

80) 渡士幸一. 多分野・多業種連携で進める抗ウイルス薬研究, 第 98 回日本感染症学会学術講演会 第 72 回日本化学療法学会総会 合同学会 (兵庫/6 月)

81) 千原康太郎, 近藤恒平, アアハエルマンアザム, 小島

新二郎, 菅原庸, 菅井基行, 渡士幸一, 高橋宜聖, 氣駕恒太朗. ファージ防御システム Septu は多様なファージ由来因子を認識して活性化する、第 20 回 21 世紀大腸菌研究会（宮崎/6 月）

82) 森山彩野. 新型コロナウイルスに対する中和抗体の研究. 第 3 回日本医学会連合 Rising Star リトリート (北海道/6 月)

83) Kotaki R, Moriyama S, Oishi S, Onodera T, Adachi Y, Sasaki E, Ishino K, Morikawa M, Takei H, Takahashi H, Takano T, Nishiyama A, Yumoto K, Terahara K, Isogawa M, Matsumura T, Shinkai M, Takahashi Y. Memory B-cell evolution after repeated Omicron exposure redirects the imprinted specificity to latest variants. 第 2 回 UTOPIA シンポジウム (東京/6 月)

84) 熊谷圭悟, 高野智弘, 水池彩, 齊藤恭子, 水上智晴, 佐々木永太, 曽我皓平, 足立(中嶋)はるよ, 八村敏志, 松村隆之, 高橋宜聖, 深澤征義. 副反応評価マウスモデルを用いた低副反応原性イオン化脂質のスクリーニング. 第66回日本脂質生化学会 (静岡/6 月)

3. 研究会・講演会

1) Yoshimasa Takahashi. Controlling antibody breadth to mutating viruses. The 11th Global Network Forum on Infection and Immunity: Synergistic Innovation of Microbiology, Mucosal Immunology and Vaccinology. (千葉/2 月)

2) Yoshimasa Takahashi. 2025 One Health Conference: Tackling Air Pollution, Respiratory Diseases, Antimicrobial Resistance and Host Immunity at the Human, Animal, and Environment Interface (チェンマイ　タイ/1 月)

3) 高橋宜聖. パンデミック事前準備に向けた次世代ワクチン開発研究　織田記念国際シンポジウム (東京/11 月)

4) Yoshimasa Takahashi. Hide and seek between flu and antibody. World Flu Day 2024 Symposium/9th Japan-China Bilateral Symposium on All Influenza Viruses(東京/11 月)

5) 氣駕恒太朗. ファージ療法は薬剤耐性菌問題の救世主か？基礎研究が明かす真実、第53回薬剤耐性菌研究会 特別講演（三重/11 月）

6) 高橋宜聖. ヒト免疫学からみた mRNA ワクチンの特性　第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会 (愛知/10 月)

7) Yoshimasa Takahashi. Controlling antibody breadth to viral antigens. 2024 International Society for Vaccines (韓国/10 月)

8) Yoshimasa Takahashi. Guiding humoral memory responses to virus variants　The 22nd Awaji International Forum on Infection and Immunity (京都/9 月)

9) 氣駕恒太朗. 次世代ファージ療法：基礎研究と治療法開発のシナジー、九州微生物研究フォーラム2024（大分/9 月）

10) 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）

11) Kotaro Kiga. Phage Therapy、AMR Technical Workshop（東京/8 月）

12) 氣駕恒太朗. ファージの侵攻 〜細菌の防衛ラインへの挑戦〜、阿蘇シンポジウム（熊本/8 月）

13) Ryutaro Kotaki. Memory B cell trajectories in COVID-19 vaccinees. KVRI-NIID Joint Conference (韓国/8 月)

14) 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, 森川美羽, 武井啓朗, 高橋秀徳, 五十川正記, 松村隆之, 新海正晴, 高橋宜聖. 免疫刷込みを受けた記憶 B 細胞のオミクロン株抗原曝露後における応答性の変化. 第 2 回新型コロナウイルス研究集会 (東京/8 月)

15) 大石真太郎, 上滝隆太郎, 森山彩野, 佐藤隆, 森川美羽, 髙橋秀徳, 太田真一郎, 片山和彦, 松村隆之, 新海正晴, 高橋宜聖, ワクチン接種者とウイルス感染回復者の血中抗体応答の質的な違い, 第 2 回新型コロナウイルス研究集会 (東京/8 月)

16) 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）

17) 氣駕恒太朗. 非 CRISPR 抗ファージ攻防システムの新機構、理研セミナー（よんもくフォーラム）（埼玉/7 月）

18) Yoshimasa Takahashi. Shaping humoral memory responses by vaccination　The 1st Annual Meeting of the Japanese Cytokine Society (札幌/7 月)

19) 高橋宜聖. 新規ワクチンの免疫原性・反応原性の理解に向けた免疫プロファイリング研究　第 51 回日本毒性学会学術年会 (福岡/7 月)

20) Yoshimasa Takahashi.Vaccine and antibody therapeutics design to address pandemic challenges　第 24 回日本

蛋白質科学会年会(札幌/6 月)

21) 渡士幸一. 多分野・多業種連携で進める抗ウイルス薬研究、第 98 回日本感染症学会学術講演会第 72 回日本化学療法学会総会（神戸/6 月）

4. 知的財産権の出願・登録状況

1) 高橋宜聖, 五十川正記, 寺原和孝, 黒田大祐. 免疫原性を増強するペプチド. 出願日 2024 年 10 月 4 日, 特願 2024-175409.

2) 村松正道, 高橋宜聖, 鄭 シン, 寺原和孝, 結城明香, 鈴木亮介. 抗ＨＡＶ抗体. 特許出願日：令和６年９月４日, 特許出願番号：特願 2024-151994.

3) 高橋宜聖, 安達悠, 阿戸 学. インフルエンザ HA スプリットワクチンの製造方法. 登録日 2024 年 8 月 28 日, 特許第 7545955 号.

4) 高橋宜聖, ニチチャノン アナン, 松村隆之, 鈴木亮介, 林 昌宏. ラートメモンゴルチャイ ガンジャナ, フラビウイルス交差中和抗体及び医薬組成物. 登録日 2024 年 4 月 12 日, 特許第 7471555 号.

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。25 年間（第 25 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 128 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 6 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 6 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 3 回、関西 2 回、中国・四国 1 回、九州・沖縄 2 回の計 15 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。

①2024 年 4 月、関西、広域、森秀哉、寶來紀子、津田裕子門脇知花、福住宗久、八幡裕一郎、土橋酉紀、島田智恵、砂川富正

②2024 年 5 月、北海道・東北、医療機関、金崎美奈子、塩本孝之、酒井香穂、黒須一見、山岸拓也

③2024 年 6 月、中部、医療機関、広瀬卓哉、宇野智行、門脇知花、福住宗久

④2024 年 7 月、九州・沖縄、医療機関、椎木創一、高良武俊、黒須一見、小林祐介

⑤2024 年 7 月、東海、医療機関、折目郁乃、地主勝、加藤博史、島田智恵

⑥2024 年 8 月、関東、自治体、小川順子、清水恭子、土橋酉紀、島田智恵

⑦2024 年 9 月、中国・四国、医療機関、後藤滉平、森秀哉、黒須一見、山岸拓也

⑧2024 年 11 月、関東、医療機関、山岸拓也

⑨2024 年 12 月、関西、医療機関、青木美樹、寶來紀子、中下愛実、福住宗久

⑩2024 年 12 月、中国・四国、自治体、村井達哉、中満智史、加藤博史、八幡裕一郎、砂川富正

⑪2025 年 2 月、東海、施設、森秀哉、中満智史、福住宗久、八幡裕一郎

⑫2025 年 3 月、九州・沖縄、学校、中村夏子、小林祐介

⑬2025 年 3 月、関東、医療機関、清水恭子、立花佳弘、黒須一見、中下愛実、山岸拓也

⑭2025 年 3 月、北海道・東北、医療機関、地主勝、村井達哉、黒須一見、山岸拓也

⑮2025 年 3 月、関東、医療機関、酒井香穂、小川順子、加藤博史、福住宗久

2. マスギャザリングに関わる包括的感染症対策支援

① 2024 年 4 月、関西、自治体、FETP25 期、26 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

2023/24 シーズンについても前 6 シーズンと同様に「今冬のインフルエンザ」における担当分を纏めて、感染症疫学センターを伝達した。

［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）

3. サーベイランスのシステム評価

FETP 第 26 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、レジオネラ症、回帰熱、侵襲性髄膜炎菌感染症、劇症型溶血性レンサ球菌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。

［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、厚生労働行政推進調査事業費補助金研究「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：砂川富正）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、折目郁乃・清水恭子・立花佳弘（FETP）；蒲地一成、小出健太郎、後藤雅貴、大塚菜緒（細菌第二部）、神谷元（三重大学）］

6．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、門脇知花、砂川富正；加納和彦（品質管理研究センター）、高橋琢理、米岡大輔（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）、仲村秀太（琉球大学病院）］

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、中満智史・広瀬卓哉・清水恭子・村井達哉・青木美樹・地主勝・小川順子・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（FETP）；笠松亜由、南須原亮、高橋琢理、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。

［門脇知花、土橋酉紀、砂川富正；田上豊資（高知県）、光嶋紳吾（三重大学）］

5．20 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］

6．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、第 167 回日本獣医学会学術総会で発表した。

［島田智恵、酢谷奈津（FETP）、；前田健（獣医学部）］

7．COVID-19 クラスター対策への実地疫学調査支援の分析

令和 6 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金科学研究「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、国内の実地疫学調査実施体制の向上を図り、将来の感染症危機発生時対応に備えるため、2020 年～2023 年に CFRIR（FETP 含）が全国自治体にて対応した COVID-19 クラスター対策支援活動の結果を振り返った。本解析結果をもとに、自治体の疫学調査支援法や FETP の技術担保のための運営の在り方を検討していく。

［塚田敬子、加藤博史、門脇知花、土橋酉紀、FETP 関係者一同；光嶋紳吾（三重大学）］

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、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）を推計してきた。その後、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、八幡裕一郎；小林祐介、神谷元、高原理（感染症疫学センター）；、大沼恵（山梨県庁）、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 6 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。更に、同一分子タイピングのデータから自己対照ケースシリーズ法を用いたイタリアの報告(Euro Surveill. 2024 Jul;29(30):2400056.)を参照として施設訪問と発症の検討を試行した。

［八幡裕一郎;丸山絢（川崎市健康安全研究所）、浦川美穂（長崎県西彼保健所）、大沼恵（山梨県庁）］

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 6 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：森嘉生、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、検査診断等に関する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、永田瑞絵・清水唯・北岡政美・小野貴志・折目郁乃・津田侑子・清水恭子・青木美樹・広瀬卓哉・立花佳弘（FETP）；小林祐介、高橋琢理、高梨さやか、森野紗衣子、新井智、奥山舞、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、塚田敬子；小林祐介、駒瀬勝啓、新井智、鈴木基（感染症疫学センター）］

3．亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の発生頻度に関する研究

令和 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 6 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：森嘉生、外部研究分担者：神谷元（三重大学））の一環として、今後の風疹対策に資するデータを収集することを目的に、過去に風疹の定期予防接種を受ける機会がなかった男性（1962 年 4 月 2 日～1979 年 4 月 1 日生まれ）を対象として、EIA 法または HI 法による風疹抗体保有状況を調査した。風疹の罹患歴やワクチン接種歴などの背景情報を収集し、抗体陽性群と陰性群で背景因子の比較解析を行った。抗体保有率は全体で 78.9%（157/199）と集団

免疫閾値（85%）を下回り、年齢や地域によって免疫のポケットが残存している実態が明らかとなった。
［砂川富正、塚田敬子、池上千晶、小野貴志（FETP）；神谷元（三重大学）］

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（三重大学）、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（三重大学）、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（三重大学）、笠松亜由（感染症疫学センター）、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 6 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、門脇知花、島田智恵、土橋酉紀、砂川富正、立花佳弘・永田瑞絵・地主勝・小川順子・清水恭子・酒井香穂・塩本高之・宇野智行・佐々木優（FETP）；神谷元（三重大学）、高橋琢理、有馬雄三（感染症疫学センター）、池辺忠義、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（三重大学）、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 6 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：砂川富正）において、数理モデルを用いたシミュレーションによる、就学前児と妊婦への百日咳ワクチン追加接種に関する検討を行った。百日咳患者の年齢分布の再現及び就学前児へ追加接種した場合、ピークを迎える年齢層の3年の後倒しや感染者数の約 4 割減少を確認できた。また、妊婦に追加ワクチン接種（接種率 25～75%）を行うシミュレーションを行った場合、0歳児の百日咳の報告数は年間 301～415 例（27%～38%）減少すると示された。

［砂川富正、塚田敬子、加藤博史、後藤滉平・永田瑞絵（FETP）；大塚菜緒、小出健太郎、後藤雅貴、蒲地一成（細菌第二部）、神谷元（三重大学）、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 FETP でサーベイランスデータに基づくリスク評価を目的としたテレビ電話会議を毎週実施し、2024 年度は計 45 回開催した。

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は、薬剤耐性研究センターと感染症疫学センターとの月 1 回のテレビ電話会議を通じて合同のリスク評価を行った。2024 年 4 月 1 日から 8 月 20 日までに、計 5 回実施した。なお、2024 年 9 月以降は、必要に応じて情報共有や相談を行う体制へと移行した。

リスク評価後の結果、延べ 95 事例について、自治体へ問い合わせを行い更なる対応を協議した。このうち、CRE 感染症は 39 事例（41%）、VRE 感染症は 45 事例（47%）、MDRA 感染症は 10 事例（11%）、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症は 1 事例（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、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・高良武俊・高橋佑紀・津田侑子・青木美樹・小川順子・酒井香穂・清水恭子・地主勝・田才愛子・立花佳弘・中満智史・広瀬卓哉・村井達哉・寶來徳子・森秀哉（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、藤井英里（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

国内で地域ごとに差がある VRE の検出頻度に関し、それが高い地域と低い地域への地域の分け方、評価間隔などを感染症発生動向調査における感染症届出数の推移を時系列で分析した。地理的単位としては、保健所または二次医療圏での評価が適切と考えられた。時間は半年おきの評価は感度が高く、一年おきの評価はより安定して蔓延状況を示していた。

また、日本のような VRE が流行していない地域で、VRE アウトブレイク時の積極的スクリーニング（ASC）の対象患者が明確でないため、静岡県立総合病院 VRE アウトブレイク事例をもとに、VRE 検出リスクが高い集団を検討した。その結果、おむつ交換を要する患者や VRE の流行が確認されている地域への入院歴を有する人で VRE 検出頻度が高かった。本内容は J Hosp Infection に発表した。

［黒須一見、山岸拓也、中下愛実、大野智裕（FETP）；菅井基行（薬剤耐性研究センター）、米岡大輔（感染症疫学研究センター）］

3．薬剤耐性の緑膿菌に関する研究

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 PLoS ONE に投稿中である。また、石川県（国内人口の約 1%）において、多剤耐性緑膿菌とカルバペネム耐性緑膿菌の保菌患者数を調べる質問紙による横断研究を実施した。石川県では、年間推定 MDRP 保菌患者は 7.5 人、カルバペネム耐性緑膿菌保菌患者数は 284 人であった。

［黒須一見、中下愛実、山岸拓也、大竹正悟、塩本高之（FETP）］

4. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌の検査実施状況と公衆衛生対応に関する研究

病院のカルバペネマーゼ確認検査（CP 検査）の実施状況が不明であるため、栃木県内の病院の感染管理担当者及び検査担当者を対象に、web アンケートで 2022 年の CRE 検査体制と CPE 分離状況、及び病院の対策実施状況を調べた。県内 107 病院（107 施設）中 21 病院から回答を得た。全ての CRE に接触予防策を実施している病院が 85%、カルバペネマーゼ産生 CRE（CP-CRE）のみ接触予防策を実施している病院が 10%、全ての CRE に対して接触予防策を実施しない病院が 5%だった。今後、CP-CRE に特化した感染拡大予防策の効果や治療戦略の是非、その方針や病院のキャパシティを加味した最適な CP 検査法の検討が重要である。

［山岸拓也、小林祐介、佐々木優（FETP）］

5. 北海道内保健所における AMR 対策の取組実態調査

北海道内保健所の感染症法実務者における AMR に関する知識・認識・取組の実態を明らかにするため、道内保健所の感染症法担当部署に所属し、感染症業務に従事する専門職職員に対し、オンライン調査を 2024 年 8－9 月に実施した。238 名の対象者中 108 名（45%）で回答を得た。多くの実務者は、「AMR は公衆衛生上、重要な問題」と認識していた一方、一定数の者が、平時・有事における保健所の役割は「わからない」と認識していた。また、職務年数に関係なく、AMR に関する知識を十分に有しておらず、苦手意識を持ちながらも、AMR の取組や対応に従事している実態が明らかとなった。

［黒須一見、中下愛実、山岸拓也、清水唯（FETP）、藤谷好弘（北海道立衛生研究所）］

6. 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 2024 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

2025 年 2 月 18-19 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、大野智裕・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

WPRO 主催で国内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 に講師として参加した。

- ブルネイ、令和 6 年 6 月 24～28 日現地開催
- フィリピン、令和 6 年 9 月 24～28 日現地開催
- モンゴル、令和 6 年 9 月 29～10 月 2 日現地開催

［山岸拓也、塚田敬子、大野智裕（FETP）］

Ⅵ. その他の研究

1. 性感染症（STI）に関する疫学研究

（1） 妊婦梅毒の罹患リスク因子を明らかにする症例対照研究

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として、妊婦における梅毒罹患リスク因子を明らかにする研究を実施した。暫定結果では、妊娠前の性産業従事歴は 43%（3 例/7 例）で有（全て派遣型）、妊娠前パートナーの性風俗利用歴は 1 例で有、診断時の妊婦健診受診回数は、57%（4 例/7 例）で未受診であった。

［山岸拓也、島田智恵、砂川富正、伊東花江（渋谷区保健所）］

（2） 若年者における STI 罹患リスク因子を明らかにす

る横断研究

異性間性交歴とSTIs検査受検歴がある若年者の性行動及びSTIs罹患の現状を明らかにするため、全国の18〜34歳男女、性交歴有かつSTIs検査受検歴有の5,000人を対象に、2024年12月にインターネット調査による横断研究を行った。SNSやマッチングアプリ利用やナンパでの金銭授受を伴う性交歴有は男性9%、女性3%であった（重複有）。

［山岸拓也、島田智恵、砂川富正、北岡政美（FETP）；笠松亜由、高橋琢理、鈴木基（感染症疫学センター）、錦信吾（JICA）、金井瑞恵（三重大学）］

（3）保健所における性感染症感染者の性的接触者への健診勧奨実態調査

保健所担当者の健診勧奨への実施状況等を明らかにし、行政の性感染症対策事業に資することを目的とし、千葉県内11保健所の2024年度性感染症対策事業に係る者（30名）を対象に、半構造化面接による調査を行った。回答は、「必要だと思う」が100%であり、実施状況は「必ずする」が疾患に応じ63〜68%であった。感染者対応事例数の少ない保健所からは実践的な研修や他保健所との情報共有の場、感染者から性的接触者に渡すための健診勧奨に関する文書等の要望があった。

［山岸拓也、中下愛実、島田智恵、砂川富正、折目郁乃（FETP）；笠松亜由、高橋琢理、鈴木基（感染症疫学センター）、堀成美（東京科学大学）］

（4）感染症法の梅毒届出がされていないことの背景調査

梅毒の診断時に感染症法に基づき医師が届出を行う実態を明らかにすることを目的として、2024年7月から2025年3月に、全国の梅毒診療に関わる臨床医21名を対象に、半構造化面接を行い、届出行動に影響を与える因子を調査した。梅毒を診断した医師のうち88%が届出を行っており、届出を行っていない医師は、届出対象であることの認識不足、業務負荷、届出の意義に対する疑問が主な理由として挙げられた。

［山岸拓也、中下愛実、塚田敬子］

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。また、入国地点におけるベクターサーベイランスのSOPに関するヒアリング及び実施状況に関する情報収集をガーナの2箇所の入国地点で実施した。

［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6年度厚生労働行政推進調査事業費補助金研究「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、2024年10月29日に北海道札幌市で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、FETPの人材育成活動やビジョンを共有し、プログラム向上についての知見を収集した。

［塚田敬子、加藤博史、島田智恵、砂川富正］

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6年度厚生労働行政推進調査事業費補助金研究「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]

2. 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]

3. 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]

4. BMC Public Health の編集者として活動を行った。

[山岸拓也]

5. 令和 6 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、ポリオ等)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 25 期・第 26 期、FETP 関係者一同]

令和 6 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金厚生労働科学研究「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。今後、定量評価や指標整備の改善を進めていく。

[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。

(1) 小児感染症診療ネットワークで探知したマクロライド耐性マイコプラズマ重症肺炎の症例集積(IASR Vol. 45 p69-70: 2024 年 4 月号)

(2) 風疹第 5 期定期接種の抗体検査受検に関連する要因の検討(IASR Vol. 45 p61-62: 2024 年 4 月号)

(3) 国立感染症研究所内 EHEC チームにおける FETP の活動について(IASR Vol. 45 p83-84: 2024 年 5 月号)

(4) セフィデロコル耐性 NDM-5 メタロ-β-ラクタマーゼ産生大腸菌の国内分離例(IASR Vol. 45 p103-104: 2024 年 6 月号)

(5) 5 類感染症定点把握疾患移行後の COVID-19 に関する国立感染症研究所実地疫学研究センターでの Epidemic Intelligence 活動(IASR Vol. 45 p95-96: 2024 年 6 月号)

(6) オランダにおける廃水処理施設が感染源と特定されたレジオネラ症の集団発生事例(IASR Vol. 45 p119-120: 2024 年 7 月号)

(7) 日本の輸入デング熱症例の動向について (2018 年 4

月～2024 年 3 月診断症例）（IASR Vol. 45 p140-142: 2024 年 8 月号）

(8) 近年のわが国における麻疹の発生動向（IASR Vol. 45 p150-151: 2024 年 9 月号）

(9) 国立感染症研究所 Emergency Operations Center（EOC）での麻疹発生時における活動，2024 年 3～4 月（IASR Vol. 45 p156-158: 2024 年 9 月号）

(10) 茨城県における後天性免疫不全症候群（HIV/AIDS）サーベイランス評価（IASR Vol.45 p163-165: 2024 年 10 月号）

(11) 高知県内におけるギラン・バレー症候群症例の集積に関する主に 2023 年の状況について（IASR Vol.45 p172-173: 2024 年 10 月号）

(12) 沖縄県の医療機関における侵襲性 A 群溶血性レンサ球菌感染症の遺伝子型解析（IASR Vol.45 p173-174: 2024 年 10 月号）

(13) 2024 年米国における乳牛の鳥インフルエンザウイルス A（H5N1）感染事例（IASR Vol.45 p194-195: 2024 年 11 月号）

(14) 国立感染症研究所におけるチフス菌の実験室内曝露事例（IASR Vol.46 p16-17：2025 年 1 月号）

(15) 自家 NK 細胞療法関連 Pseudoxanthomonas mexicana 敗血症事例、2024 年 10 月感染事例（IASR Vol.46 p37-38: 2025 年 2 月号）

(16) 山梨県における A 群溶血性レンサ球菌感染症入院例に関する実地疫学調査（IASR Vol.46 p45-46: 2025 年 2 月号）

(17) 夏季に半径 5km 圏内に地域集積を認めたレジオネラ症事例－東京都（IASR Vol. 46 p66-67: 2025 年 3 月号）

(18) レジオネラ症集積事例から得られた課題と対策への提言－東京都（IASR Vol. 46 p69-70: 2025 年 3 月号）

(19) 医療福祉施設で探知された劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）の集積事例（IASR Vol. 46 p70-71: 2025 年 3 月号）

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、加藤博史、福住宗久、山岸拓也、中下愛実、塚田敬子、土橋酉紀、八幡裕一郎、門脇知花、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）
－2023 年疫学週第 1 週～第 52 週－
https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idwr/article/pertussis/040/index.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

（7）感染症法に基づくライム病の届出状況
https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idwr/article/lyme/010/index.html

（8）感染症発生動向調査で届け出られた侵襲性髄膜

炎菌感染症の動向について
https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idwr/article/bac-megingitis/article.html

（9）国内における劇症型溶血性レンサ球菌感染症の増加について

2024 年 3 月時点
https://id-info.jihs.go.jp/diseases/ka/stss/010/stss-2023-2024.html

2024 年 6 月時点
https://id-info.jihs.go.jp/diseases/ka/stss/010/index.html

（10）感染症発生動向調査で届け出られた劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）症例の概要
https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idwr/article/tsls/010/index.html

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、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、侵襲性髄膜炎菌感染症等、電話、メール（info@nih.go.jp）による問い合わせに対応した。

［FETP 一同、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 令和 6 年度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）「エムポックスに関するハイリスク層への効果的な啓発及び診療・感染管理指針の改訂のための研究」（研究代表者中村ふくみ）エムポックス診療の手引き第 3 版を作成・改訂した。（2025 年 3 月 31 日改訂）

［黒須一見、山岸拓也］

② 侵襲性髄膜炎菌感染症発生時 対応ガイドライン〔第二版〕

[福住宗久、砂川富正、塩本高之・宇野智行（FETP）；高橋英之（細菌第一部）、明田幸宏（細菌第一部）、神谷元（三重大学）]

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（感染症疫学センター）］

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 6 年度では 31 件の協議・評価を行い、2 件の報告を行った。

［島田智恵、村田喜美子、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、島田智恵］

2. WPRO への協力

WPRO 主催で国内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 に講師として参加した。
-ブルネイ、令和 6 年 6 月 24～28 日現地開催
-フィリピン、令和 6 年 9 月 24～28 日現地開催
-モンゴル、令和 6 年 9 月 29～10 月 2 日現地開催
［山岸拓也、塚田敬子、大野智裕（FETP）］

フィリピン・マニラの WPRO で 2024 年 4 月 23－25 日に開催された the Second Workshop for Alumni of the Western Pacific Field Epidemiology Fellowship Programme に参加しリスク評価の手法について議論した。
[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

2024 年 8 月にインドネシアで実施された ASEAN Plus 3 FETN 主催ワークショップに参加し、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。
［加藤博史、福住宗久、島田智恵、砂川富正］

4. 国立感染症研究所日台シンポジウムを通じた国際連携強化

第 21 回日台感染症シンポジウム（2024 年 9 月 12 日-13日　東京）にて、座長をつとめた。
［山岸拓也、砂川富正］

5. 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きた。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、2024 年 8 月に The 11th National Scientific Conference on Epidemiology において関係者へ活動報告を行った。
［砂川富正、福住宗久、塚田敬子；錦信吾（協力研究員/JICA 長期専門家）］

また、2024 年6月 5 日に実施したインドネシア保健省職員を対象にした感染症危機管理対応兼研修で、薬剤耐性菌感染症とその対応に関する講演を行った。
［砂川富正、福住宗久、山岸拓也、塚田敬子；錦信吾（協力研究員/JICA 長期専門家）］

6. 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。
［砂川富正］

7. 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、2024 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。［黒須一見］

8. ザンビアでの現地専門家の育成支援

新興・再興感染症研究基盤創生事業（海外拠点研究領域）「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」の一環として、2024 年 11 月 13－14 日に現地専門家を対象にした実地疫学、GIS を活用した疫学手法のワークショップを開催した。
［土橋酉紀、門脇知花；神垣太郎、大谷可菜子、閻芳域（感染症疫学センター）］

９．Global Health Security Initiative (GHSI) への貢献

ストックホルムの ECDC において 8 月 26－28 日に開催された Early Alerting and Reporting (EAR)年次集会に参加し、GHSI のユーザー対象の EIOS 上級トレーニングも受講した。こののち 11 月から Early Alert and Reporting(**EAR)**のロースターに入り、毎週木曜日の情報共有ミーティングに参加している。
［塚田敬子、門脇知花、島田智恵、砂川富正］

１０．日中韓感染症フォーラムを通じた国際連携強化

第18回日中韓感染症フォーラム（2024年12月10－12日東京）にて発表や情報提供を行った：“Increasing reports of syphilis cases among heterosexuals and congenital syphilis in Japan“（山岸）、“韓国旅行者における EHEC 増多“（砂川）。
［山岸拓也、砂川富正］

XIV. 研修業務

1. 感染症危機管理およびそれに関わる人材養成（実地疫学専門家養成プログラム：FETP）に関する業務：FETP の運営

他センターと併任の者を含め、計13名のスタッフが FETP 第25期、第 26 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26年目となり、令和7年3月に第25期研修員18名が研修を修了した。
［砂川富正、島田智恵、山岸拓也、黒須一見、福住宗久、池上千晶、加藤博史、中下愛実、塚田敬子、土橋酉紀、門脇知花、八幡裕一郎、小林祐介］

（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、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、黒須一見、門脇知花、山岸拓也、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 6 年度は、沖縄県で　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 6 年度に研修終了した FETP 第 26 期生が以下の長期プロジェクトの研究発表を行った。

① 宇野智行　三重県における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）サーベイランス評価
② 椎木創一　手指衛生と抗菌薬使用量、薬剤耐性菌の関係
③ 佐々木優　栃木県内の医療機関におけるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌に対するカルバペネマーゼ確認検査の現状把握
④ 折目郁乃　千葉県内保健所における性感染症感染者の性的接触者への健診勧奨実態調査
⑤ 津田侑子　感染症発生動向調査における大阪府内のエムポックスサーベイランス評価
⑥ 北岡政美　若年者の性行動の現状、及び梅毒を含む性感染症のリスク因子と性感染症に対する予防行動について
⑦ 中村夏子　小児予防接種率の促進及び阻害要因の分析に関する研究
⑧ 高橋あずさ　日本のデング熱サーベイランス評価
⑨ 高橋佑紀　民間企業における麻疹集団発生による費

用損失

⑩ 清水唯　北海道内保健所における AMR 対策の取組実態調査

⑪ 塩本高之　抗菌薬に耐性を示す緑膿菌感染症の発生状況に関する研究

⑫ 大野智裕　バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の分離と感染症の拡大様式に関する研究

⑬ 小野貴志　風疹第 5 期接種対象者における血清風疹抗体価の調査

⑭ 永田瑞絵　感染症発生動向調査における先天梅毒のサーベイランス評価

⑮ 金﨑美奈子　精神科病床をもつ病院におけるオミクロン流行期の COVID-19 の感染伝播を制御する有効な対策

⑯ 村井晋平　カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）感染症届出基準をメロペネム耐性単独とした場合に予測される届出数の変化

⑰ 後藤滉平　就学前児童への百日咳ワクチン接種による百日咳患者の年齢分布変化に関する数理モデル研究

⑱ 高良武俊　沖縄県はしかゼロ全数把握サーベイランスのサーベイランス評価

（6） 令和 6 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

2024 年 4 月 1 日～5 月 16 日（4 月 10 日及び 11 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（FETP26 期生 12 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疫学と感染症に関する講義を受けた。また、現地参加者は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 茨城県、石川県金沢市、千葉県市川市、千葉県野田市、群馬県高崎市、長野県長野市、岩手県に対し、薬剤耐性菌・医療関連感染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]

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 6 年度感染症危機管理対応力向上研修実施. 2024 年 11 月 12 日～14 日
［黒須一見、中下愛実、山岸拓也、清水唯・地主勝・酒井香穂（FETP）、越湖允也（北海道立衛生研究所）］

③ 国立国際医療研究センター国立感染症研究所共催. 第 12 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. 2024 年 7 月 2 日［中下愛実、山岸拓也］

④ 東京都保健医療局主催、感染症対策に係る病院管理者等向け講習会。2024 年 10 月～12 月に 3 回開催された研修会で講演およびファシリテーターをつとめた。[山岸拓也、黒須一見、中下愛実（実地疫学研究センター）、宇野智之・酒井香穂・後藤滉平・清水唯（FETP）]

⑤ 国立感染症研究所主催、2024 年度 IHEAT 研修（2024 年 9 月 30 日～11 月 29 日、2024 年 12 月 2 日～2025 年 1 月 31 日オンライン開催）［池上千晶、塚田敬子、八幡裕一郎、福住宗久、黒須一見、島田智恵、山岸拓也；錦　信吾（協力研究員）］

⑥ 日本病院会. 2024 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 7 月 13 日［山岸拓也］

⑦ 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」.（2024 年 5 月、7 月、11 月にオンライン開催）［黒須一見］

⑧ 厚生労働省.「院内感染対策講習会事業」に係る講習会（2024 年 7 月～2025 年 3 月オンライン開催）「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」［黒須一見］

⑨ 国立感染症研究所. 感染症サーベイランスオフィサープログラムキックオフミーティング. サーベイランス評価方法. 2025 年 1 月 27 日［塚田敬子］

⑩ 大阪市リスクアセスメント研修会. 2025 年 3 月［塚田敬子］

⑪ 令和 6 年地方衛生研究所北海道・東北・新潟支部公

衆衛生情報研究部会. Surveillance !!!!!　～最近話題の感染症～. 2024 年 10 月［砂川富正、塚田敬子］

⑫ 国立保健医療科学院. 令和 6 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. 2024 年 6 月 6 日［塚田敬子、高橋あずさ（FETP）］

⑬ 大阪府. 大阪・関西万博に係る疑似症サーベイランス研修会. 2024 年 11 月18日、22日. ［福住宗久、大野智裕・塩本高之・北岡政美・高橋佑紀・津田侑子・清水恭子・村井達哉・地主勝・広瀬卓哉・立花佳弘・森秀哉・寶來徳子（FETP）、佐々木広視（感染症危機管理研究センター）］

⑭ 広島県. 令和6年度　感染症クラスター対応研修 2024 年 7 月 20 日.［福住宗久］

⑮ 令和6年度　DPAT 新興感染症クラスター対応研修. 収録. ［福住宗久、砂川富正］

⑯ 大阪府. 令和6年度大阪府動物由来感染症対策連絡会議. 2025 年 3 月 31 ［福住宗久、高橋あずさ（FETP）］

⑰ 国立保健医療科学院. 令和 6 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、食中毒）2024 年 9 月 10 日～11 日［島田智恵、加藤博史、八幡裕一郎、永田瑞絵・中村夏子・椎木創一・後藤滉平・小川順子・地主勝・清水恭子（FETP）］

⑱ 予防接種従事者研修会（厚労省、予防接種リサーチセンター）. 2024 年 9 月～11 月[砂川富正、塚田敬子、門脇知花、島田智恵]

⑲ 感染症疫学研修会（岡山）, 2024 年 9 月 [土橋酉紀、山岸拓也]

⑳ 静岡県. 令和 6 年度感染症及び食中毒処理合同研修会. 2024 年 7 月 17 日.[八幡裕一郎]

㉑ 国立保健医療科学院. 食品衛生危機管理研修. 2024 年 10 月 1 日、7 日、8 日、10 日.[八幡裕一郎]

㉒ 厚生労働省. 地方厚生局研修. 2024 年 8 月 8 日. [八幡裕一郎]

㉓ 新潟市. 食中毒・感染症疫学研修会. 2024 年 11 月 15 日.[八幡裕一郎]

㉔ 厚生労働省. 令和 6 年度食品安全行政講習会. 2024 年 6 月 10 日.

㉕ 佐賀県. 令和 6 年度佐賀県応援職員感染症対応力強化研修（IHEAT 研修）. 2024 年 12 月 2 日～3 日. [八幡裕一郎]

㉖ 佐賀県. 令和 6 年度佐賀県応援職員感染症対応力強化研修（IHEAT 研修）. 2024 年 12 月 2 日～3 日. ［八幡裕一郎、酒井香穂・中満智史・小川順子（FETP）］

㉗ 茅ヶ崎市. 令和 6 年度感染症対応研修会. 2024 年 11 月 12 日. ［八幡裕一郎］

㉘ 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. 2025 年 2 月 6 日. ［八幡裕一郎］

㉙ 福岡市. 令和6年度疫学研修. 2025 年 2 月 18 日～19 日. ［八幡裕一郎］

㉚ 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. 2025 年 2 月 27 日. ［島田智恵、砂川富正、加藤博史］

㉛ 厚生労働省（中国四国厚生局・高知県）. 令和 6 年度食中毒疫学研修講師. 2024 年 12 月 9 日～10 日. ［八幡裕一郎、立花佳弘(FETP)］

㉜ 厚生労働省（近畿厚生局・兵庫県/神戸市）. 令和 6 年度食中毒疫学研修講師. 2024 年 12 月 16 日. ［八幡裕一郎］

㉝ 厚生労働省（近畿厚生局・京都市）. 令和 6 年度食中毒疫学研修講師. 2024 年 12 月 19 日～20 日. ［八幡裕一郎］

㉞ 厚生労働省（関東信越厚生局・群馬県）. 令和 6 年度食中毒疫学研修講師. 2024 年 12 月 23 日. ［八幡裕一郎］

㊱ 厚生労働省（九州厚生局・佐賀県）. 令和 6 年度食中毒疫学研修講師. 2025 年 1 月 23 日～24 日. ［八幡裕一郎、清水恭子(FETP)］

㊲ 厚生労働省（東海北陸厚生局）. 令和 6 年度食中毒疫学研修講師. 2025 年 2 月 3 日～4 日. ［八幡裕一郎、青木美樹（FETP）］

㊳ 厚生労働省（関東信越厚生局・さいたま市）. 令和 6 年度食中毒疫学研修講師. 2025 年 2 月 12 日～13 日. ［八幡裕一郎、酒井香穂(FETP)］

㊴ 厚生労働省（九州厚生局・熊本県）. 令和 6 年度食中毒疫学研修講師. 2025 年 2 月 25 日～26 日. ［八幡裕一郎、中満智史(FETP)］

㊵ 厚生労働省（東北厚生局・宮城県/仙台市）． 令和 6 年度食中毒疫学研修講師．2025 年 2 月 27 日～28 日．［八幡裕一郎、村井達哉(FETP)］

㊶ 千葉県食品衛生研究協議会総会.研修講師．2024 年 6 月 6 日．［八幡裕一郎、村井達哉(FETP)］

㊷ 全国疫学情報ネットワーク構築会議．令和6年度地域保健総合推進事業．レジオネラ症の疫学．2024 年 11 月 19 日．［土橋酉紀］

㊸ 地方衛生研究所全国協議会東海・北陸ブロック.令和6年度地域保健総合推進事業における地域レファレンスセンター連絡会議.劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学.2024 年 11 月 15 日．［土橋酉紀］

（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］

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連携協議会 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 等ネットワーク会議 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］

23．小林製薬の紅麹配合食品による食中毒事案にかかる専門委員会 委員［福住宗久］

24．急性弛緩性麻痺症例の評価に関する専門検討会 構成員（座長）［島田智恵］

25．令和 6 年度厚生労働省個人防護具の回転備蓄に関するワーキンググループ 委員[黒須一見]

XVI. 研究員一覧（2024 年度）

氏名	区分	所属
髙島　義裕	客員研究員	センター長室
谷口　清州	客員研究員	センター長室
中島　一敏	客員研究員	センター長室
豊川　貴生	協力研究員	センター長室
小林　美保	協力研究員	センター長室
大森　俊	協力研究員	センター長室
金井　瑞恵	協力研究員	センター長室
大平　文人	協力研究員	センター長室
柿本　健作	協力研究員	センター長室
杉下　由行	協力研究員	センター長室
池上　千晶	協力研究員	第一室
原國　政直	協力研究員	第一室
錦　信吾	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
高良　武俊	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
青木　美樹	協力研究員	第一室
寶來　徳子	協力研究員	第一室
地主　勝	協力研究員	第一室
立花　佳弘	協力研究員	第一室
広瀬　卓哉	協力研究員	第一室
酒井　香穂	協力研究員	第一室
森　秀哉	協力研究員	第一室
中満　智史	協力研究員	第一室
清水　恭子	協力研究員	第一室
村井　達哉	協力研究員	第一室
光嶋　紳吾	協力研究員	第二室
加納　和彦	協力研究員	第二室

発表業績一覧

Ⅰ. 誌上発表

１． 欧文発表

1. 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.

2. 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.

3. Kikuta K, Omori S, Takagaki M, Ishii Y, Okubo K, Ohno Y, Fujiya Y, Kurosu H, Shimada S, Sunagawa T, Yamagishi T, Hayashi M. Verification of Ventilation and Aerosol Diffusion Characteristics on COVID-19 Transmission through the Air Occurred at an Ice Arena in Japan. Buildings. 2024;14(6):1632. doi: 10.3390/buildings14061632.

4. Mitsushima S, Yahata Y, Tsuchihashi Y, Ikenoue C, Fukusumi M, Otake S, Shimada T, Yamagishi T, Kamiya H, Kobayashi Y, Kurosu H, Okuyama M, Morino S, Shibamura M, Takanashi S, Kamigaki T, Otani K, Nakashita M, Ito H, Miyazaki A, Koshiko M, Harakuni M, Onuma M, Chiba H, Masutani M, Sudani N, Satsuki Y, Takara T, Oka A, Katsuta T, Shimizu N, Saitoh A, Sakamoto T, Suzuki M, Sunagawa T; COVID-19 Fatal Pediatric Cases Database Group Fatal SARS-CoV-2 Infection among Children, Japan, January-September 2022. Emerg Infect Dis . 2024 Aug;30(8):1589-1598. doi: 10.3201/eid3008.240031.

5. Kuroda Y,Ozaki M,Sakai Y,Fujii EU,Hanada I,Yamamoto T,Tatemoto K,Hirata Y,Sato Y,Katano H,Nagata N,Kato H,Shimada T,Suzuki T,Nakao T,MaedaK. An outbreak of SARS-CoV-2 omicron variant and deaths of three lions in a zoo. One Health. 2024 Aug 2:19:100870.
doi: 10.1016/j.onehlt.2024.100870.

6. Kasamatsu A, Yahata Y, Fukushima W, Sakamoto H, Tanaka K, Takigawa M, Izu K, Nishino Y, Suzuki M, Kamiya H. Estimating influenza vaccine effectiveness among older adults using an integrated administrative database and the implications of potential bias: A population-based cohort study in Japan. Vaccine.2024 Oct 31;42(26):126488.
doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126488.

Online ahead of print. PMID: 39486352

7. Kobayashi M, Kamiya H, Fukusumi M, Takahashi H, Akeda Y, Suzuki M, Sunagawa T. Epidemiology of invasive meningococcal disease, Japan, 2013 to 2023. Euro Surveill . 2024 Nov;29(46):2400136.
doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.46.2400136.

8. Furuya K, Yamagishi T, Suzuki K, Sugiyama K, Yamamoto M, Koyama M, Yamada A, Sasaki R, Kurioka J, Kurai H, Tanaka K, Nakagawa M, Kanazawa Y, Onoda S, Inoue H, Koshiko M, Kurosu H, Shimada T, Sunagawa T, Sugai M, Hakamata Y. Cumulative incidence of vancomycin-resistant Enterococcus faecium detection by patient characteristics or possible exposures: Prioritization of patients for active screening culture. J Hosp Infect. 2024 Dec:154:70-76.
doi: 10.1016/j.jhin.2024.08.013. Epub 2024 Oct 19.

9. Nakashita M, Kurosawa K, Fukusumi M, Irie F, Kanesaki M, Kato H, Yamagishi T, Tsuchihashi Y, Matthew G, Sunagawa T. Improving the ability of psychiatric hospitals to respond to infectious disease outbreaks: lessons learned from the COVID-19 outbreak response in Ibaraki Prefecture, Japan. Infect Control Hosp Epidemiol. 2025 Jan 8;46(2):1-2.
doi: 10.1017/ice.2024.207.

10. Otsuka M, Kasamatsu A, Arima Y, Takahashi T, Arashiro T, Komase K, Shimbashi R, Tsuchihashi Y, Kobayashi Y, Takahara O, Kanou K, Suzuki M. Respiratory Syncytial Virus Infection Notification Trends and Interpretation of the Reported Case Data, 2018-2021, Japan Infect Control Hosp Epidemiol. 2025 Jan 8;46(2):1-2. doi: 10.1017/ice.2024.207.

11. Itaki M, Endo M, Asakura H, Nagashima M, Somura Y, Takahashi A, Kayebeta A, Takahashi I, Yahata Y. Hepatitis A virus outbreak among men who have sex with men in Shinjuku, Japan, 2018. Western Pac Surveill Response J. 2025 Feb 25;16(1):1-10. doi: 10.5365/wpsar.2025.16.1.1088. eCollection 2025 Jan-Mar. PMID: 40129598

12. Conforti S, Pruden A, Acosta N, Anderson C, Buergmann H, Calabria J, Araujo D, Cristobal JR, Drigo B, Ellison C, Francis Z, Frigon D, Gaenzle M, Vierheilig J, Julian TR, Klü U, Ma L, Mangat C, Nadimpalli M, Nakashita M, Osena G, Rathinavelu S, Reid-Smith R, Saldana M, Schmitt H, Li S, Singer AC, Tran TT, Yanac K, Ybazeta G, Harnisz M. Strengthening Policy Relevance of Wastewater-Based Surveillance for Antimicrobial Resistance. Environ Sci Technol. 2025 Feb 11;59(5):2339-2343. doi: 10.1021/acs.est.4c09663.

13. Ikenoue C, Fukusumi M, Shimada S, Shimada T, Suzuki M, Sugishita Y, Matsui T, Sunagawa T, Saito T. Preparedness for infectious diseases during the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games: advancing the health system beyond the games. Lancet Reg Health West Pac. 2025 Feb 13:55:101488. doi: 10.1016/j.lanwpc.2025.101488.

14. Ito Y, Yamagishi T, Ikenoue C, Ishiwada N, Ito K, Iwatani S, Ouchi K, Kawana K, Shimizu H, Shinjoｈ M, Takeuchi N, Tsugawa T, Funaki T, Furuichi M, Hoshino T, Mikamo H, Miyairi I, Moriuchi H, Morioka I, Yamagishi Y, Mori M. Clinical Practice Guidelines for the Management of Congenital Syphilis in Japan, 2023: Executive Summary. Pediatr Infect Dis J. 2025 Mar 1;44(3):e90-e94. doi: 10.1097/INF.0000000000004665.

15. Abe M, Koizumi A, Umeyama T, Tomuro H, Muraosa Y, Nakayama N, Oiki S, Shimada S, Murakami Y, Ota M, Yoshimi I, Takahashi A, Ono T, Sasaki M, Uchida-Fujii E, Nakashita M, Kurosu H, Yamagishi T, Shinohara T, Hoshino Y, Miyazaki Y. Microbiological characteristics and drug resistance rates of Candida auris isolates in Japan Jpn J Infect Dis. 2025 Mar 31. doi: 10.7883/yoken.JJID.2025.025.

2. 和文発表

1. 塚田敬子, 山岸拓也. インフルエンザ・新型コロナウイルス感染症・輸入感染症等変わりゆく日本の感染症流行. 感染対策 ICT ジャーナル. 2024 年 10 月号

2. 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. 感染症学雑誌、2024;98(1) 117-118.

Ⅱ. 学会発表

1. 国際学会

1. Keiko Tsukada, Munehisa Fukusumi. The 11th National Scientific Conference on Epidemiology, Indonesia, August 2024.

2. Yuichiro Yahata. Session 8: Foodborne Outbreaks and Epidemiology. Large and/ or multijurisdictional foodborne disease outbreak in Japa. The 13th International Symposium on Toxic Microorganisms "Approaches for risk analysis and food safety", Tokyo Japan. September 2024.

3.Yuuki Tsuchihashi,Shinpei Murai, Azusa Takahashi,Tomoe Shimada, Tomimasa Sunagawa, Taro Kamigaki.Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) and Group A hemolytic streptococcal pharyngitis situation in Japan.3rd NCID/NIID/NCGM Joint Symposium on GAS (Grp A Streptococcus) and GBS (Grp B Streptococcus) outbreaks in Japan and Singapore. January 2025.

2. 国内学会

1. 塚田敬子. リケッチア症の疫学. 第 27 回リケッチア研究会発表会. 2024 年 5 月. 福島

2. 塚田敬子. シンポジウム「東日本で警戒すべきダニ媒介感染症、全国のつつが虫病の疫学」. 第 73 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 71 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 2024 年 10 月. 東京

3. 塚田敬子、北岡政美、折目郁乃、小野貴志、津田侑子、伊東花江、枡谷真貴、宮﨑彩子、千葉紘子、小林祐介、駒瀬勝啓、高橋琢理、神垣太郎、高梨さやか、森野紗衣子、神谷元、鈴木基、島田智恵 、砂川富正. 最近の我が国における麻疹の疫学状況. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 2025 年 11 月. 愛知

4. 塚田敬子、砂川富正. Surveillance! Surveillance!! Surveillance!!!～感染症発生動向調査をご存じですか？～. 第 30 回日本臨床微生物学会教育セミナー. 2025 年 11 月. 東京

5. 塚田敬子、加藤博史、島田智恵、砂川富正. パネルディスカッション「感染症発生動向調査におけるリケッチア症」. 第 28 回リケッチア研究会・第 15 回リケッチア症臨床研究会. 2024 年 12 月. 東京

6. 塚田敬子 、加藤博史 、光嶋紳吾 、門脇知花 、土橋酉紀 、福住宗久 、黒須一見 、山岸拓也 、八幡裕一郎 、小林祐介 、神谷元 、島田智恵 、 砂川富正. COVID-19 流行下の実地疫学調査における実地疫学専門家養成コース（FETP）研修員及び修了者の貢献. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 2024 年 10 月. 北海道札幌市

7. 塚田敬子 、加藤博史 、福住宗久 、小林祐介 、黒須一見 、山岸拓也、八幡裕一郎、土橋酉紀、島田智恵 、 砂川富正. 国立感染症研究所実地疫学研究センターにおけるエピデミック・インテリジェンス（EI）活動. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 2024 年 10 月. 北海道札幌市

8. 大野智裕, 加藤博史, 北岡政美, 金﨑美奈子, 村井晋平, 青木美樹, 地主勝, 小林祐介, 高橋琢理, 島田智恵, 砂川富正. 日本における重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の記述疫学解析, 2013～2024 年. 第 6 回 SFTS 研究会. 2024 年 9 月. 長崎県.

9. 高橋佑紀, 後藤滉平, 濱田一功, 加藤博史, 山本章治, 八幡裕一郎, 宮地美智子, 松岡智加, 清岡有紀, 小野邦桜, 大森真

貴子, 影山温子, 下元かおり, 泉谷秀昌, 島田智恵, 松本一繁, 山村展子, 川内敦文, 明田幸宏, 砂川富正. 高知県内におけるギラン・バレー症候群症例の集積事例(2023 年). 第 17 回日本カンピロバクター研究会. 2024 年 10 月. 茨城県.

10. 立花佳弘, 塩本高之, 清水恭子, 加藤博史, 林原絵美子, 久保田眞由美, 福住宗久, 有馬雄三, 新橋玲子, 島田智恵, 常彬, 大石和徳, 砂川富正, 明田幸宏, Adult IHD, Study Group. 成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の疫学動向―2013 年から 2023 年までの研究班の成果よりー. 第 28 回日本ワクチン学会. 2024 年 10 月. 愛知県.

11. 福住宗久 シンポジウム「 ワクチンで防げる病気「国内の侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学」第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 2025 年1月. 愛知県

12. 福住宗久 パネルディスカッション「マスギャザリング対策 〜 新型コロナウイルスの学びから大阪・関西万博への備えを考える 〜」第 39 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2024 年 7 月. 京都府

13. 山口 宏樹, 高津 祐太, 川代 愛梨, 田宮 和真, 越湖 允也, 八幡 裕一郎. 北海道における全数および定点把握対象疾患の発生状況の特徴. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 2024 年 10 月. 北海道.

14. 大沼 恵, 八幡 裕一郎, 砂川 富正. 感染性胃腸炎集団発生に対する効果的な公衆衛生的対策の検討. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 2024. 北海道

15. 浦川美穂, 八幡裕一郎, 塚田敬子, 井上英耶, 越湖允也, 大沼恵, 高良武俊, 高橋琢理, 島田智恵, 砂川富正. 散発的な EHEC 感染症例の MLVA 解析による広域アウトブレイクの探知について. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 2024. 北海道.

16. 廣瀬昌平, 大屋賢司, 吉成知也, 大西貴弘, 水上克己, 鈴木富勝, 瀧波賢治, 鈴木孝昌, 李謙一, 伊豫田淳, 明田幸宏, 八幡裕一郎, 土橋酉紀, 砂川富正, 工藤由起子. 富山市集団食中毒の原因食品からの病因物質調査および分離菌株の性状解析. 第 120 回日本食品衛生学会. 2024 年 11 月. 愛知県.

17. 八幡裕一郎. シンポジウム「食品衛生管理における企業・行政の新たな取組み」食中毒事例調査から今後の食品衛生管理へ向けての取組み. 第 45 回日本食品微生物学会学術総会. 2024 年 9 月. 青森県.

18. 土橋酉紀、砂川富正、高橋琢理、鈴木基 「The first few hundred 調査疫学部門の視点」.パネルディスカッション Next pandemic への備え FF100 と今後の課題第 98 回日本感染症学会学術講演会第 72 回日本化学療法学会総会合同学会.2024 年 6 月. 兵庫県

19. 土橋酉紀、砂川富正、村井晋平、高橋あずさ、高橋琢理、神垣太郎、鈴木基、池辺忠義、明田幸宏.劇症型溶血性レンサ球菌感染症疫学の観点から.緊急企画劇症型溶血性レンサ球菌感染症.第 73 回日本感染症学会東日本地方会学学術集会第 71 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会.2024 年 10 月. 東京都

20. 土橋酉紀、砂川富正、村井晋平、高橋あずさ、高橋琢理、神垣太郎、鈴木基、池辺忠義、明田幸宏.劇症型溶血性レンサ球菌感染症疫学.トピックスⅢ 溶連菌.衛生微生物技術協議会第44回研究会.2024 年 7 月. 東京都

21. 土橋酉紀、光嶋紳吾、砂川富正、田上豊資.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.第 83 回日本公衆衛生学会総会. 2024 年 10 月. 北海道

22. 宮﨑彩子,土橋酉紀,池上千晶,山岸拓也,島田智恵,砂川富正.茨城県における後天性免疫不全症候群（HIV/AIDS）サーベイランス評価.第 83 回日本公衆衛生学会総会. 2024 年 10 月. 北海道

23. 金﨑美奈子、土橋酉紀、福住宗久、黒須一見、山岸拓也、加藤博史、砂川富正.精神科病院における新型コロナウイルス感染症クラスター事例の疫学的特徴.第 83 回日本公衆衛生学会総会. 2024 年 10 月. 北海道

24. 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 46 回日本手術医学会総会、大阪、2024 年 12 月.

25. 黒須一見、救急外来（初療・ER）における新興感染症への備えについて. 第 26 回日本救急看護学会学術集会、東京、2024 年 11 月.

26. 黒須一見、土橋酉紀、福住宗久、山岸拓也. 日本の宿泊施設における感染対策等の実態把握に関する調査報告. 第 83 回日本公衆衛生学会総会、札幌、2024 年 10 月

27. 山岸拓也. VRE 水平伝播防止のエビデンス. 第 39 回日本環境感染学会学術集会、京都府京都市、2024 年 7 月 27 日

28. 黒須一見. アウトブレイク調査. 第 12 回日本感染管理ネットワーク学術集会、シンポジウム、つくば、2024 年 5 月

29. 山岸拓也. 国内外における梅毒の流行状況について. 第 40 回日本産婦人科感染症学会学術集会、東京、2024 年 5 月 25 日

30. Ohno T, Yamagishi T, Kurosu H, Nakashita M, Ito H, Takahashi A, Tsuda Y, Takahashi T, Shimada T, Sunagawa T. How do vancomycin-resistant enterococci infections spread in Japan? The 98th the Japanese Society of Chemotherapy, Kobe, June 2024.

２２．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では，ワクチン・抗毒素・血液製剤等の生物学的製剤及び体外診断薬等の国家検定・検査および標準品・参照品の整備・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・ワクチン類の試験及び総合判定を実施するとともに，新規ワクチン製剤（インフルエンザHAワクチン（高濃度）及び経鼻投与型インフルエンザワクチン）の承認前検査を担当した。試験法の標準化，改良及び開発と共に，ダブルチェックの必要性について検討し，ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 及びpH4処理酸性人免疫グロブリン製剤における国家検定からの免疫グロブリン G重合物否定試験の削除，乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤，乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤及び乾燥濃縮人 α1-プロテイナーゼインヒビター製剤の国家検定からの力価試験の削除，乾燥弱毒生水痘ワクチン，抗毒素製剤の国家検定からの含湿度試験の削除を行い，検定の合理化を進めた。また標準品・参照品の制定に関しては，血液型判定用抗体国内参照品の新規ロットの品質評価も行った。

令和7年度に国立感染症研究所と国立国際医療研究センターが統合し，国立健康危機管理研究機構（JIHS)が設立されることとなった。JIHS 設置にあたり，検定業務は約 5 年の移行期間を経て独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA）に移管されることとなった。令和6年度において SLP審査のみでロットリリースされている製剤に関しては，令和7年度より PMDA に検定業務が移管されることとなった。当センターではアルブミン製剤，ハプトグロビン製剤，フィブリノゲン製剤，プロトロンビン複合体，乾燥濃縮人凝固因子第VIII因子，アンチトロンビンIII製剤のSLP化を令和5年度中に進めており，移管対象製剤となった。これらの製剤担当室は PMDA の担当部署・職員への教育訓練，実地訓練（OJT）を実施し，SLP審査業務の移管を年度内に完了した。

また JIHS 設置にあたり，研究開発が推進されることとなり，所内業務内容が見直され，治療薬・ワクチン開発研究センターで実施されていたエンドトキシン試験が当センター第4室に移管されることとなった。当該試験は感染研におけるISO17025 対象試験であることから通常の業務移管以上に入念な対応を行い，試験専門区域の設定，機器選定，複数専門スタッフの選定，教育訓練等の実施など，計画的な移管作業を進め，2025 年 3 月の検定検査業務委員会にて移管作業の完了が報告された。JIHS 移行の極めて忙しい中，対応された 4 室職員の皆様に感謝申し上げたい。

また国際調和・協力に関しては，アジアでの連携を深めるため毎年，韓国ソウルで開催されている Asian National Control Laboratory（NCL）meeting に参加し，血液製剤のロットリリースの状況について報告した。その際，インドネシアFDAから教育訓練を依頼され，PMDA のサポートを受けて教育講習を開催した。WHO 関連では血液関連のガイドライン作成等に協力するとともに，第 80 回の ECBS に参加した。

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国内参照品の作成，不活化に関する研究を推進し，デングウイルス参照品の作成・制定に加え，献血血液においてMpox陽性となった場合の検査体制の構築，プール血漿を用いた血清疫学調査体制の構築を進めた。特に厚生労働省 血液対策課や日本赤十字社との連携を強化し，迅速な安全対策が実施できる体制・基盤の構築を進めた。また海外の輸血学会（ISBT）の輸血感染症委員会（TTID）メンバーとしてネットワーク構築も進めた。

HTLV-1 研究を推進し，診断・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，研究開発を推進した。「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，血液製剤安全監視対策事業を開始した。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，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）研究として，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上記

の研究費に加え，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。

人事の面では，令和 6 年 4 月に第2室主任研究官の手塚 健太が室長に昇格した。これにより全ての研究室に室長が配属され，センターの研究・業務体制が確立した。また 11 月に栗林 和華子が米国 National Institute on Aging より帰国・採用され，1 室に主任研究官として配属された。また令和 7 年 3 月 1 日付けで，東京大学医科学研究所の天野 亮が採用され，第 5 室に主任研究官として配属された。再任用職員の前山 順一が定年退職した。

技術職員に関しては，JIHS 設立に向けた業務再編・研究推進に伴う再配置，新規職員の採用が行われた。エンドトキシン試験業務の移管に伴い，4 月に 1 室の石井 美枝子が 4 室の異動となった。吉田 梓が新規採用され，第 1 室に配属された。5 月に土屋 清子が新規採用され 3 室職員として配属されたが一身上の都合で 11 月末に辞職した。令和 7 年 2 月に動物実験・病理解析を強化するために今井 恵子が当該業務を担当し，合わせて大久保 祥恵が新規採用され，1室に配属された。長年，当センターに在職された大島 千夏が 6 月に退職された。当センターの業務は経験豊かで専門性の高い技術職員に支えられている。異動に理解・協力下さった職員に感謝すると共に，退職された方の今までの貢献に心から感謝し，益々のご多幸を祈念したい。

令和 6 年度をもって，国立感染症研究所として業務は終了し，令和 7 年度以降，JIHS としての活動が始まる。当センターの業務は，生物学的製剤の有効性や安全性に関わる研究，品質管理業務を含めたレギュラトリーサイエンス，輸血感染症に関する研究であり，いずれも国民の健康・安全に資する研究を遂行するという使命は変わらない。統合による相乗効果に加え，国内・国際共同研究を進め，危機管理，研究開発についても邁進していく所存である。今まで当センターを支えて下さった多くのメンバー，関係者の皆様に感謝申し上げると共に，引き続き変わらぬご指導賜りますようお願い申し上げます。

業 績

調査・研究

I. 血液製剤の安全対策に関する研究

1. 新興・再興感染症対策に関する研究

1) 感染症安全対策体制整備事業：デングウイルス核酸検査のための国内参照品の整備

デングウイルス（DENV）は不顕性感染でウイルス血症を呈す場合があり，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と同様，輸入感染症から国内流行の可能性があり，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 DENV-1～4 型の 4 株を血漿 Basematrix で希釈し国内参照品とした。現在，複数施設で定性・定量法による共同測定を進めており，国際標準品との相対評価で核酸量(IU/mL)を付与する予定である。

[野島清子，落合雅樹(品質保証・管理部)，栗林和華子，櫻木小百合，林昌宏(ウイルス第 1 部)，今井恵子，大久保祥恵，吉田梓，関洋平，水上拓郎]

2) 感染症安全対策体制整備事業：BSL3 病原体が陽性となった際の検査体制構築～エムポックスウイルスの検出感度評価～

エムポックスは 2022 年 5 月以降世界的に流行し，現在もコンゴ民主共和国及びアフリカ諸国を中心に感染が広がっている。国内でも 2022 年 7 月以降，散発的な患者の発生が続いていることから，無症候感染者が献血ドナーとなりうることが懸念される。献血血液が陽性となった際に迅速に対応できるように，日本赤十字社との協力体制構築を進め，陽性疑い検体を感染研で検査できる体制を整えることとなった。そこで，2 種の検出マニュアル(感染研，CDC)に沿った MPXV 検出プロトコルを作成し，R5 年度に整備した Mpox 核酸検査用国内参照品を用いて検出感度評価を実施した。検出感度向上のため QIAsymphony を用いたウイルスゲノム抽出法を採用した。最尤推定法により 63%が陽性となる時の希釈倍率を算出したところ，NIID 法は 33.2 U/mL，CDC 法は 8.23 U/mL の感度で検出できることが示され，確認検査にはより高感度であった CDC 法を採用することとした。

[栗林和華子，野島清子，石井美枝子，関洋平，水上拓郎]

3) 新興・再興感染症ウイルスの動態解明を通したリスク評価モデル開発

輸血用製剤を含む血液製剤において，既知のウイルスに対する安全性は確保されているが，新たな新興再興感染症が発生した際には，血液製剤への混入リスクの有無を明らか

にするため，迅速な評価が求められる。しかし，混入リスクを網羅的に評価するための標準化された実験系は，まだ確立されていない。そこで，ウイルスを抹消血にスパイクし，血液分画ごとのウイルス分布や感染性の持続性について評価する系の構築の目指し，現在，モデルウイルスとしてワクチニアウイルス(LC16m8 株)を用いた検討を開始したところである。
[栗林和華子，野島清子，大久保祥恵，吉田梓，櫻木小百合，関洋平，水上拓郎]

4) 新興・再興感染症発生時の免疫グロブリン製剤確保体制整備に関する研究

新たな新興・再興感染症が発生に備え，COVID-19 パンデミック時を省みて，回復者のリクルートから回復者血漿の確保，検査体制の構築までを迅速に行う体制を整備する必要がある。国立国際医療センター(NCGM)が中心となり，日本赤十字社や特殊免疫グロブリン製剤の製造を行うことのできる医薬品製造業者との連携体制も確保し，製剤化までも迅速に行える体制が整備されている。新興・再興感染症の発生時に回復者血漿の採取から免疫グロブリン製剤の製造を迅速かつスムーズに行うことができるよう，平時におけるシミュレーションを行った。当センターは，対象病原体の NAT を担当し，本シミュレーションでは SARS-CoV2 をモデルとして回復者血漿中の NAT 検査を実施し，結果を NCGM へ報告した。
[倉光球，手塚健太，池辺詠美，石井美枝子，平賀孔，水上拓郎，森岡慎一郎（国際感染症センター　国立研究開発法人国立国際医療研究センター)]

5) 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。COVID-19 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，SRAS-CoV-2 変異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。2024 年に製造されたグロブリン製剤の中和力価(WK-521 株)は平均して 4900 倍であり，米国血漿から製造された製剤と同程度であった。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，櫻木小百合，栗林和華子，吉田梓，大久保祥恵，今井恵子，関洋平，水上拓郎]

6) mRNA ワクチン接種後のドナー血液における mRNA 残存と血液製剤への影響に関する研究

COVID-19 への対応として，日本人の献血可能年齢層の 90%以上が mRNA ワクチンを接種しており，日本では接種後 48 時間で献血が可能である。2024 年 12 月に JN.1 株対応のファイザーmRNA ワクチンを接種した医療従事者 21 名から接種後 10-14 日後の新鮮な血液サンプルを採取し，採取当日に血餅と血清に分離し，それぞれで mRNA の残存を検討した。調べたすべての検体の血餅と血清から mRNA が検出され，95%の mRNA は血清に分布していたことから，細胞成分を含む製剤においても mRNA の混入のリスクが示唆された。今後，輸血の安全性への影響を明らかにする必要がある。
[野島清子，櫻木小百合，栗林和華子，大久保祥恵，吉田梓，関洋平，水上拓郎]

2. 核酸増幅検査（NAT）の精度管理に関する研究

1) 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，種々のウイルスに対して NAT を実施している。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。

2024 年度は血漿分画製剤メーカーを対象にパルボウイルス B19（PVB19）の検出能について NAT サーベイを実施し，全ての対象施設において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，水上拓郎]

3. 国際・国内標準品・参照品・パネル整備に関する研究

1) 国内検体を用いた感染症検体パネル（HBV 陽性）の整備と評価

HBV 検出/測定用の感染症検体パネルについて，HBV 陽性 20 検体の整備と評価を行った。遺伝子型は日本で多く見られる A，B，C を含み，HBV-DNA，HBs 抗原はいずれも陽性で，測定値は低力価から高力価まで広く分布していた。ゲノム配列解析の結果，HBV-DNA キットや HBs 抗原キットのターゲット領域に大きな欠損等は見られなかった。一方で，遺伝子型によるアミノ酸多型が認められ，HBs 抗原では遺伝子型が測定値に影響を与える可能性が示唆された。[百瀬暖佳，加藤孝宣(ウイルス第二部)]

2) 国内検体を用いた HCV 抗体パネル(低～中力価)の整備と評価

HCV 検出/測定用の診断薬の評価に供する感染症検体パネルの整備には HCV-RNA 陽性検体を用いており，HCV 抗体は高力価に偏っている。HCV 抗体用診断薬の評価には低～中力価検体も必要であることから，感染症検体パネルとは別途で HCV 抗体(低～中力価)パネルの整備を検討した。日本赤十字社より譲渡された候補検体 30 例の評価を行ったところ，HCV 抗体は陰性 24 例，陽性 6 例(低力価 5 例，中力価 1 例)という結果であった。陽性 6 例はいずれも HCV-RNA が陰性であり，確認検査が必要であると考えられた［百瀬暖佳，加藤孝宣(ウイルス第二部)]

4. 血液製剤の安全監視体制に関する研究

1) 血液製剤安全監視体制整備事業

国家的血液安全監視体制(ヘモビジランス)は輸血医療における安全性向上と血液製剤の適正使用の重要な基盤となる。国際的にも国家的ヘモビジランス体制を整備することが WHO や ISBT により推奨されており，本邦においても国際水準に準拠したヘモビジランス体制の構築は重要な課題である。本事業では J-HeST を活用し血液製剤の安全監視体制の整備構築を目指す。本年度は，医療機関の J-HeST への参加登録の促進の為，システム紹介のパンフレットの作成，合同輸血療法委員会での講演等を行うと共に，専用の問合せ窓口を開設して参加登録のサポートを実施した。参加施設は8施設から 52 施設まで増加した。

[池辺詠美，松岡佐保子，手塚健太，濵口功，水上拓郎]

2) 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，2022 年 1 月から 12 月までの 32 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 0.59%，血漿製剤が 1.05%であったのに対し，血小板製剤は 2.33%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 年からは3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，2022 年も 2021 年と同様に収集データ上の報告件数は特に増減を認めなかった。集計解析結果は日本輸血・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]

3) 輸血医療の安全性向上のためのデータ構築研究

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 全体をトレース可能な「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。本年度は構築したシステムを実際に運用したことで明らかとなった①セキュリティ，②ユーザー(参加医療機関)管理，③提出データ管理等のシステム面の課題について検討し，システムの改修を進めた。①セキュリティについては，ブラウザ認証，及びメールアドレス，パスワードによるログイン機能を追加し，セキュリティを強化した。②ユーザー(参加医療機関)管理，③提出データ管理については，管理側，ユーザー側より登録内容，及びデータ提出状況が確認できるシステムを追加し，操作性，機能性の向上を図った。さらに，医療機関提出データと日本赤十字社提供データをよりシームレスに結合するため，新たに日本赤十字社データ提供システムを構築するとともに，参加登録情報に医療機関コードを追加して医療機関コードを加えた管理を導入した。

また，本年度は J-HeST を活用して国家的ヘモビジランス体制の整備を目的とする「血液製剤安全監視体制整備事業」が開始され，参加施設数が大幅に増加した。

[池辺詠美，松岡佐保子，手塚健太，濵口功，水上拓郎]

II. 輸血感染症に関する研究

1. 病原体検査法開発に関する研究

1) 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）検体，および ATL 検体を解析した。AC では 12 %で Type 1 欠失（coding 領域の欠失）が認められ，ATL では3例中 3 例で Type 1 欠失が検出された。特に ATL の 2 例では，pol 領域の Ratio が極端に低く，クローナリティ解析では，高いモノクローナル性を示し，欠失プロウイルスを有する ATL 細胞がモノクローナルに増殖していることが示された。本手法が ATL の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となることが期待された。

[平賀孔，倉光球，手塚健太，谷生道一，水上拓郎，濱口功]

2) 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 gp46 （p.197_216 領域）の特定のペプチド配列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,献血陽転化例および夫婦間の水平感染事例で，高い抗体価を有する集団が確認された。これらのことから，水平感染のフォローに Env gp46 領域の特異的抗体価を用いることが有用であると考えられた。

[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)，高起良（JR 大阪鉄道病院），宇都宮與（今村総合病院），三浦清徳(長崎大)]

3) HTLV-1 抗体検査の確認検査 LIA 法の改良

HTLV-1 抗体検査は，1 次スクリーニング検査で陽性を示す場合，確認検査の LIA 法で評価し，判定を確定させる。近年の1次検査では，IgG に加えて IgM も検出できるが，LIA では IgG のみ検出するため，感染初期の IgM 陽性者を捉えられないこと課題である。そこで，LIA の 2 次抗体に抗ヒト IgM 抗体を添加し，IgG+IgM を検出する方法への改良を試みた。妊婦にて LIA 判定保留または陰性となった集団で IgG+IgM 法を検討したところ，35検体中8検体で判定に変化が認められた。これらのことから確認検査で IgG に加えて IgM を検出できるようにすることは，感染初期例も検出できる効果が期待できると考えられた。

[倉光球，石井美枝子，手塚健太，池辺詠美，水上拓郎，相良康子(日本赤十字社)，三浦清徳(長崎大)]

2. 感染機序・病態解明に関する研究

1) 日豪共同研究によるHTLV-1 type-aとtype-cの病原性と病態の比較解析

日本の人口の約1%に感染が認められるHTLV-1 type-a (HTLV-1a)は，感染者の約5%にヒトT細胞白血病・リンパ腫 (ATL)を，約0.3%～1%にHTLV-1関連脊髄症 (HAM/TSP)，およびHTLV-1関連ぶどう膜炎 (HU)を引き起こす。一方，オーストラリア先住民（アボリジニ）では，まったく異なった性質を示すHTLV-1 type-c (HTLV-1c)が高頻度に感染していることが報告された。先住民居住区での感染率は40%を超え，25%の感染者に予後不良の気管支拡張症が認められる。我々は，HTLV-1aとHTLV-1cの感染性と病原性，そして関連疾患患者の病態の相互比較解析を目的に，日豪共同研究を行っている。今年度は，日豪間での感染者由来HTLV-1感染細胞の性状比較や分子病態比較を目指し，中央オーストラリアにおける新規HTLV-1検体収集・検査体制の構築を進めた。

[中野和民，田部亜季（エイズ研究センター），渡邉俊樹（聖マリアンナ医科大学），佐藤智雄（同），鴨居功樹（東京科学大学），宇都宮與（公益社団法人今村総合病院），Damian Purcell （University of Melbourne），Lloyd Einsiedel （同）]

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，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の主要な伝播経路の一つであり，とりわけ血中プロウイルス量の高いHTLV-1キャリア妊婦においては，胎盤組織中でウイルス核酸が検出されることが報告されている。しかし，胎盤内での感染細胞の移行が妊娠のどの時期に生じ，どのような動態を示すのかについては十分には理解されていない。本研究課題では，HTLV-1の垂直感染機構を探るために，胎盤移行を再現可能な妊娠モデルマウスの開発を進めている。組織局性を調べるための予備的検討として，当該年度には，妊娠免疫不全マウスにHTLV-1感染T細胞株を移植し，胎盤および胎仔組織における感染細胞の移行を組織学的に確認した。現在は，妊娠HTLV-1感染モデルの確立に向けた開発を継続しており，胎盤バリアを介したウイルス伝播のメカニズムや，母体から胎児への感染成立に関わる要因について，今後の検討を見据えて初期的な解析を行っている。

[上村(鎌田)麻実，手塚健太，池辺詠美，平賀孔，水上拓郎]

4) 胎盤オルガノイドモデルを用いた HTLV-1 経胎盤感染機序の解明

HTLV-1の垂直感染経路の1つとして，経胎盤感染が考えられている。最近の研究では，感染した妊婦の胎盤組織中の栄養膜細胞にウイルスが感染し，そこから胎児のリンパ球にウイルスが伝播する可能性が示唆されており，完全な人工乳での予防でも約3%の児が感染する原因の一つとされているが，はっきりした原因は明らかにされていない。そこで，胎盤オルガノイドモデルを用いた経胎盤感染機序の解明を試みている。今年度は，ヒトの胎盤幹細胞を用いて，生体内のヒト絨毛構造を模倣した胎盤オルガノイドモデルの構築に世界で初めて成功した東京医科歯科大学からの技術移管を進めた。当センターにおいても胎盤オルガノイド培養系を確立し，免疫染色にてオルガノイド作製の評価を行った。

[池辺詠美，手塚健太，堀　武志（東京科学大），梶　弘和（東京科学大），永田幸（長崎大学），上村(鎌田)麻実，佐藤結子，水上拓郎]

5) 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。現在，効果的な抗ウイルス作用を有する化合物の同定を試みている。

[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]

3. 動物モデル開発・研究

1) 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，HTLV-1の垂直・水平感染を再現したことから，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]

2) サル組織を用いた HTLV-1 水平感染様式の解明

本研究では，ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）と高い相同性を持つサル T 細胞白血病ウイルス 1 型（STLV-1）に自然感染した雌ニホンザルを対象に，膣上皮におけるウイルス局在と閉経の影響を検討した。HTLV-1/STLV-1 は主に $CD4^+$T 細胞に感染し細胞間接触で伝播するが，生殖器上皮における局所的な感染機構は十分に理解されていない。解析の結果，閉経後のニホンザルでは膣上皮の顕著な菲薄化が観察されるとともに，膣上皮および末梢血のプロウイルス量が有意に増加していた。さらに，候補受容体である GLUT1 の膣上皮の基底層局在が免疫染色で確認され，ウイルス侵入経路の可能性が示された。加えて，*in situ* hybridization (ISH) により膣上皮におけるウイルス補助因子 SBZ の発現が多数検出され，潜伏感染への関与が示唆された。また，閉経後個体では膣上皮において PBMC より多くのユニーククローンが認められた。これらの知見は，膣上皮が単なる通過点ではなく，持続感染や de novo 感染の維持部位として機能し得ることを示し，閉経に伴う構造変化が STLV-1 感染成立に寄与する可能性を示唆した。

[関洋平，上村(鎌田)麻実，手塚健太，濵口功，明里宏文(京都大学)，水上拓郎]

4.構造解析

1) B型肝炎ウイルスX蛋白質(HBx)のBH3領域とLC3B複合体の構造基盤

HBx の1つの機能として，オートファジー関連因子 LC3B と相互作用し，選択的オートファジーにより，免疫監視因子である TNFRSF10B を分解して抗ウイルス免疫応答から逃れるものが知られている。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，HBx BH3 領域が伸びた構造で LC3B と結合することを NMR 複合体構造から初めて解明した。一方で，この領域は抗アポトーシス蛋白質 Bcl-2/Bcl-x_L と結合したとき α ヘリックス構造を形成する。我々は，HBx が同じ領域を介して異なる標的蛋白質に対して異なる構造で結合するという新たな HBx 機能を提示することができた。

[楠英樹，水上拓郎，永田崇(京都大学)]

2) HBx K130M/V131I 変異体ペプチドの性状解析と Bcl-x_L との相互作用解析

HBx-K130M/V131I 変異体はワイルドタイプ（WT）と比較して肝病変をより発症することが知られている。興味深いことに，このダブル変異は Bcl-2/Bcl-x_L を認識する BH3 領域に存在している。そこで，BH3 領域を含む残基 101-136 の HBx BH3 ドメイン［HBx(101-136)-K130M/V131I］を用いて，変異効果と Bcl-x_L との結合についてサイズ排除クロマトグラフィー，等温滴定カロリーメトリー，NMR 法で調べた。その結果，K130M/V131I 変異体は濃度依存的に会合していること，高濃度においては，WT よりも Bcl-x_L と強く結合すること及び，結合様式が異なる可能性が示唆された。今後は，HBx-K130M/V131I の細胞内での会合と肝病変発症の関連性についても検討していく予定である。

［楠英樹，菅野陽介（同志社女子大学），水上拓郎，永田崇（京都大学）］

5. 感染予防薬・治療薬開発

1) 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い，抗体陽性者において PVL の低値，高値，標準値の血漿をそれぞれ 6L ずつプールし，日本血液製剤機構の協力を得て力価の異なる抗 HTLV-1 グロブリン 4 ロットの試験製造を開始した。R6 年度は2ロット製造され，市販されているグロブリ

ン製剤の品質を維持していた。

[野島清子，櫻木小百合，栗林和華子，今井恵子，吉田梓，大久保祥恵，明里宏文(京都大学)，蕎麦田理英子(日本赤十字社)，柚木幹弘(日本血液製剤機構)，関洋平，水上拓郎]

2) 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，濵口功，水上拓郎]

3) HTLV-1感染T細胞とATL細胞を標的とした抗CADM1抗体-薬剤複合体（ADC）の開発

細胞接着因子CADM1は，ほぼ全てHTLV-1キャリアおよびATL患者のHTLV-1感染T細胞とATL細胞（腫瘍化T細胞）の表面に異所性に過剰発現しているため，これらの細胞の高感度マーカーおよび治療標的として注目されている。これまでに中野らは，抗ヒトCADM1ラットモノクローナル抗体の作成し，さらにラットFcをヒトFcに置換したヒトキメラIgGの大量生産系を構築した。そこで本研究では，抗体エンジニアリング技術を用い，抗体医薬に適した抗CADM1抗体の改良，および抗体薬剤複合体（ADC：antibody-drug conjugate）の開発を目指している。これまで抗CADM1-ADCの効果は*in vitro*および*in vivo*の実験で確認している。今年度は主に生体への影響や抗体の親和性向上などを検討した。

[中野和民，水上拓郎，田部亜季(エイズ研究センター)，高橋良明(琉球大学)]

4) CADM1を標的とした抗体医薬品の安全性評価に関する研究

前述のCADM1を標的とした抗体医薬品の安全性評価の一環として，本研究では，，正常組織におけるCADM1発現パターンの解析を行った。6週齢BALB/c雄マウスの脳，精巣，腸管，肺，肝臓，腎臓，脾臓からクライオおよびFFPE試料を作製し，免疫組織化学染色を実施した。抗体医薬品用に中野らが独自に開発した抗CADM1-ヒトキメラrat-IgG（cIgG）を用いた染色では，非特異反応や反応性低下みられ，免疫組織化学には適さないと考えられた。もとの抗CADM1-ratt IgGでは二次抗体との交差に由来する非特異的シグナルが課題として認められた。一方，市販抗体（Anti-SynCAM (TSLC1/CADM1) mAb (clone 3E1) chicken IgY, #CM004-3, MBL）は安定した染色性を示し，腎尿細管，精細管細胞膜，肺胞上皮，肝細胞細胞質における発現を確認でき，マウス正常組織におけるCADM1発現分布に関する予備的知見を得た。今後は，これらの抗体を用いた毒性評価を進めることを次の課題とする。

[上村(鎌田)麻実，田部亜季（エイズセンター)，手塚健太，水上拓郎，中野和民]

5) HIV-1 及び HTLV-1 のウイルス粒子形成機構の解明とウイルスタンパク質 Gag を標的とした薬剤の効果及び作用機序の解析

HIV と HTLV-1 は，それぞれの Gag が多量体化することで粒子構造となり，外被タンパク質（Env）を取り込み感染性のあるウイルス粒子が形成される。これまでに宿主タンパク質 M-Sec が両ウイルスの粒子形成に重要な役割を果たすことを明らかにした。M-Sec は様々な宿主タンパク質と会合することで機能を発揮することがわかっている。そこで，M-Sec 会合タンパク質のうち，どの宿主タンパク質が両ウイルスの粒子形成に重要かを解析している。また，その結果をもとに，創薬標的として適した宿主タンパク質の同定を試みる。

一方，近年 HIV 治療薬として HIV の Gag を標的とした薬剤である Lenacapavir が承認された。この薬剤の HTLV-1 に対する効果について検討を行っている。これまでに，Lenacapavir によって HTLV-1 Gag の細胞局在が変化し，HTLV-1 ウイルス粒子への Env の取り込みが抑制されることを確認した。このことは Lenacapavir がある程度 HTLV-1 にも効果があることを示唆している。

[日吉真照，門出和精（熊本大学），前田洋助（吉備国際大学），畑山靖佳（バイオインフォマティクス・オミクス研究部），梁 明秀（バイオインフォマティクス・オミクス研究部），小野陽（ミシガン大学），鈴伸也（熊本大学）]

6) 抗 HTLV-1 核酸アプタマー開発に向けた ENV 蛋白質調製方法の確立

HTLV-1 感染は，難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫発症などの原因となるため社会問題となっている。本研究では，HTLV-1 エンベロープ蛋白質（ENV gp46）に特異的に結合して中和活性を持つ RNA アプタマーの開発を目的としている。gp46 は 3 つのドメイン[レセプター結合ドメイン(RBD)，プロリンリッチドメイン(PRD)，C 末側ドメイン(CTD)]から構成されていることから，全体（RBD+PRD+CTD），RBD+PRD，CTD の各発現系と調製を実施した。その結果，マルトース融合蛋白質として，各サンプルを調製することができた。

[楠英樹，天野亮，坂本泰一（千葉工大），水上拓郎]

7) 抗 HTLV-1 核酸アプタマーの開発研究

HTLV-1 ENV （gp46）蛋白質に特異的に結合して中和活性を持つ RNA アプタマーの開発を目的として，市販品の ENV を用いて試験管内選択（SELEX）法を実施した。現在，HTLV-1 ENV に～nM オーダーで結合する RNA アプタマー候補をいくつか得ることに成功している。今後は，候補アプタマーの最適化，解離定数（K_D）の決定，中和活性の有無を調べていく予定である。

[天野亮，楠英樹，坂本泰一（千葉工大），水上拓郎]

8)抗ニューロピリン 1(NRP1)核酸アプタマーの開発研究

NRP1 は，HTLV-1 を含め多くのウイルス感染に関わる宿主受容体である。NRP1 とウイルス蛋白質の相互作用を阻害できる核酸アプタマーを開発できれば，新規の万能ウイルス感染阻害剤になる可能性が高いと考えた。そこで，市販品の NRP1 を用いて試験管内選択（SELEX）法を実施した。現在，NRP1 に～nM オーダーで結合する RNA アプタマー候補を数種類得ることに成功している。今後は，候補アプタマーの最適化，解離定数（K_D）の決定，中和活性の有無を調べていく予定である。

[天野亮，楠英樹，坂本泰一（千葉工大），水上拓郎]

9) HTLV-1感染T細胞とATL細胞を標的とした抗CADM1-CAR-T/iCAR-Tの開発

CADM1を標的とした治療法の一つとして，抗CADM1-CAR-Tの開発にも携わっている。R6年度は，免疫不全マウス（NOJ）を用いた抗CADM1 CAR-T細胞の細胞傷害能評価系を構築した。具体的には，ATL患者由来T細胞株（TL-Om1: CADM1陽性）にNano Luciferaseを恒常的に過剰発現させたTL-Om1/NLucをNOJの頸部皮下に移植し，抗CADM1- CAR-T細胞を近赤外蛍光色素（IVISense DiR 750 Fluorescent Cell Labeling Dy, PerkinElmer）でラベリングした後に尾静脈投与した。新しく導入した生体イメージング装置 （VISQUE InVivo Smart-LF, ViewWorks Co. Ltd.）を用いて，特異的かつ経時的にTL-Om1/NLuc とCAR-T細胞の生体内動態をモニタリングした。その結果，抗CADM1-CAR-Tは投与後5日程度でTL-Om1/NLuc移植部位に集積し，顕著に細胞死を誘導することが分かった。

[中野，田部（エイズ研究センター），久世望（同），中村碧（同），立川愛（同），俣野哲朗（NIID所長），高橋良明（琉球大学）]

III. 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）へのロット更新に向けた共同測定

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 8 年が経過し，残数も少なくなっている。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 4 施設（KMB，（一社）日本血液製剤機構，武田薬品工業（株））で値付けのための共同測定を実施した。第二次参照品に対し補正された各社の測定値の幾何平均を算出し，上記 4 施設で協議・同意のもとに，候補品を抗補体性否定試験参照品（第三次）とし，抗補体価を 12.8 U/mL と定めることとした。令和 7 年度中の更新手続き完了を見込んでいる。

[関洋平，落合雅樹(品質管理研究センター)，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。ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンおよび pH4 処理酸性人免疫グロブリンは，1990 年頃から製造されている製剤である。直近 10 年間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。本削除により年間約 60 件の試験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）乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤の国家検定からの力価試験の削除

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体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 7 年間（2017 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。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 4 月）。

[手塚健太，倉光球，池辺詠美，水上拓郎]

4）乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 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 X 因子加活性化第 VII 因子の国家検定として，力価試験が実施されている。本製剤において，過去 10 年間（2014 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。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 5 月）。

[手塚健太，倉光球，池辺詠美，水上拓郎]

5）乾燥濃縮人 α1-プロテイナーゼインヒビター製剤の国家検定からの力価試験の削除

乾燥濃縮人 α1-プロテイナーゼインヒビター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 5 年間（2020 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。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 12 月）。

[池辺詠美，手塚健太，佐藤結子，水上拓郎]

6）血液型判定用抗体参照品の新規ロット制定のための品質評価

血液型判定用抗体参照品（①参照抗 A 抗体（256 倍），②参照抗 B 抗体（256 倍），③参照抗 D 抗体（64 倍）（食塩液凝集試験用），④参照抗 D 抗体（64 倍）（アルブミン液凝集試験用），⑤参照抗ヒトグロブリン抗体の 5 品目）は感染研における国家検定，収去試験，承認前試験における使用，および血液型判定用抗体の製造業者からの交付申請に応じて交付する事を目的として作製されている。現行品の使用期限が 2025 年 3 月 31 日であるため，2025 年度からの交付に向けて，新規ロットの候補品を製造し，最終製品の先行サンプルを用いて，①特異性試験，②凝集価試験，③凝集力試験の品質評価試験を実施した。当該参照品は 2025 年 4 月より国内向けに交付を開始している。

[池辺詠美，佐藤結子，手塚健太，水上拓郎]

7）抗 D 抗体価測定法の国際調和に向けた研究

抗 D 人免疫グロブリン（以下，RhIG）製剤の力価試験法である抗 D 抗体価測定法は，本邦においては独自の試験法が採用されている。そこで，国際調和に向けて欧州薬局方（EP）を中心に国際的に標準化された抗 D 抗体価測定法について情報収集を行った。さらに，国内にて RhIG を製造販売する製造所を対象に国際的に標準化された抗 D 抗体価測定法の導入について意見交換を行い，導入可能な測定法の選定を行うと共に，候補となる測定法の国内導入の妥当性について検討するための共同測定を計画した。

[池辺詠美，佐藤結子，手塚健太，水上拓郎]

2.ワクチン製剤/一般試験法

1) 乾燥弱毒生水痘ワクチンの国家検定からの含湿度試験の削除

一般財団法人阪大微生物病研究会の 乾燥弱毒生水痘ワクチン(販売名:乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」)において,直近 4 年間(61 ロット)の当該試験の自家試験成績と国家検定成績を解析したところ,両含湿度試験値は基準値の 3%を大きく下回る結果で安定しており,当該試験を国家検定として再確認する必要性は低いと考えられた。また記録のある 1999 年から 2024 年までの 358 ロットでの当該試験は全て合格していることを確認した。「「国家検定における試験項目の削除に関する考え方」に基づいた検討からも,当該製剤の国家検定からの含湿度試験の削除は妥当であると考えられた。よって当該試験項目の削除を検定検査業務委員会ならびに検定協議会で審議し,承認された(2025 年 10 月)

[日吉真照,平賀孔,中野和民,水上拓郎,福士秀悦(ウイルス第一部),海老原秀喜(同)落合雅樹(品質管理研究センター),石井孝司(同)]

2)乾燥ウマ抗毒素類の国家検定からの含湿度試験の削除

KMB 社製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含湿度試験について,1999 年からの 4〜22 ロットについて結果を精査したところ,結果の再現性,安定性の観点から含湿度試験を国家検定として再確認する必要性は低いと考えられた。「国家検定における試験項目の削除に関する考え方」に基づいた検討からも,当該製剤の国家検定からの含湿度試験の削除は妥当であると考えられた。よって当該試験項目の削除を検定検査業務委員会ならびに検定協議会で審議し, 承認された(2025 年 3 月)。

[日吉真照,平賀孔,中野和民,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(細菌第二部),見理剛(同) 落合雅樹(品質管理研究センター),石井孝司(同)]

3) 国家検定における定量的試験結果の安定性評価基準に関する研究

国家検定等における試験結果の安定性評価における評価基準の設定根拠を得るために,規格外(OOS)の検出頻度とサンプルサイズの関係を理論的に検証した。その結果を元に,一試験あたりの OOS 検出頻度が 50%となるサンプルサイズにより,OOS リスクを 4 つ(High, Medium, Low, Negligible)に分類する方法を考案した。この分類に従い,これまで開発した安定性評価法(S_1 および S_2)を改めて見直し,改良を行った。改良した評価法用いて,昨年度作製したシミュレーションデータを再評価したところ,S_1 および S_2 を組み合わせることで,OOS リスクに応じた評価ができる可能性が示唆された。

[谷生道一,濵口功,水上拓郎]

4) エンドトキシン試験の担当室移管のバリデーション

令和 7 年度より,次世代生物学的製剤研究センター第 4 室がエンドトキシン試験を担当するため試験担当室移管の検討を行った。令和 6 年 8〜10 月に試験担当室である治療薬・ワクチン開発研究センター第 4 室にて実施された技術移管研修(教育訓練)の試験結果および令和 6 年 11 月に当センターで実施した共通試料の試験結果から,2 つの部署間において有意な差が認められなかったことから,当室への試験移管が妥当と判断された。本結果は,治療薬・ワクチン開発研究センターで取りまとめられ令和 7 年 3 月の検定検査業務委員会にて報告され,承認された。

[谷生道一,平賀孔,倉光球,石井美枝子,水上拓郎,]

5) エンドトキシン試験法のバリデーション

令和 7 年度より,次世代生物学的製剤研究センター第 4 室がエンドトキシン試験を担当することに伴い,試験環境の最適化を実施した。エンドトキシン標準品の新ロットにおいて,試験移管の研修時より添加回収率が高くなる傾向が見られた。検討の結果,新ロット標準品のエンドトキシンが,検量線標準液調製に用いるポリスチレン(PS)チューブへ強く吸着する可能性が示唆された。そこで,エンドトキシンの吸着が少なくエンドトキシン試験で一般的に使用される専用ガラス(G)チューブを用いても試験が行えるようにバリデーションを実施した。その結果,PS チューブに比べ,G チューブでは検量線標準液の希釈系列作成時のエンドトキシンの吸着が少なくなり,時間経過と共に見かけの力価の低下およびばらつきの増大が抑制されることを確認し,添加回収率がより安定することを確認した。以上より,G チューブでは PS チューブと比較して同等以上の試験精度を示すと結論した。

[谷生道一,平賀孔,倉光球,石井美枝子,水上拓郎]

3. ワクチン開発および評価法開発に関する研究

1) SARS-CoV-2 mRNA ワクチンブースター接種による種々のオミクロン変異株に対する免疫原性の評価

2023 年 9 月～2024 年前期にかけて XBB.1.5 対応型ワクチンの接種が行われた。しかし，ワクチン接種歴は様々であったことから，接種歴の違いによる抗体誘導能等への影響の有無を調べた。過去に接種したワクチンの組合せ毎にグループ分けを行い解析したところ，何れのグループにおいても，ワクチン接種により XBB.1.5 株及び JN.1 株への中和能は上昇した。またブレークスルー感染を経験したグループは，ワクチン接種のみのいずれのグループより有意に S 抗体価及び中和抗体価が高かった。興味深いことに，ワクチン接種間隔が長くなるほど誘導される抗体価が高い傾向にあることが示された。

［関洋平，吉原愛雄(村山医療センター)，野島清子，櫻木小百合，百瀬暖佳，吉田梓，今井恵子，水上拓郎］

2) SARS-CoV-2 mRNA ワクチン複数回接種者由来血清における末梢血残存核酸の性状解析に関する研究

SARS-CoV-2 に対する新規モダリティワクチンである mRNA ワクチン（Pfizer; コミナティ筋注)が 2021 年 2 月 14 日に特例承認され，同年秋までには計 3 回の接種がなされた。mRNA ワクチン接種は，接種部位の疼痛，発熱，倦怠感などを誘発し他のワクチンと比べ副反応の発生率が高い。2023 年に Krauson AJ らが心筋炎を発症した患者の腋窩リンパ節において，26 日以上 mRNA が残存していることを報告したことから (NPJ Vaccines (2023))，末梢血中にも mRNA が存在し，有効性・安全性に関与している可能性があると考えられた。そこで，mRNA ワクチンの高感度検出系を立ち上げ，接種1～3回目の接種者由来血清中の残存 mRNA 量を測定した。その結果，接種後約 2 週の時点は検査を行ったほぼ全ての検体において，血中にワクチン由来核酸が残存していることが示された。現在，それらの性状解析を進めている。

[櫻木小百合，野島清子，栗林和華子，吉田梓，大久保祥恵，吉原愛雄(村山医療センター)，関洋平，水上拓郎］

3) SARS-CoV-2. mRNA ワクチン接種マウスにおける mRNA ワクチンの血中・組織動態に関する研究

本研究は，SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの体内分布と残存性を明らかにし，安全性を評価することを目的としている。本年度は投与後 24 時間以内の動態に着目し，Spikevax および Comirnaty をマウスに単回投与し，16 時間後に主要臓器での mRNA 局在を解析した。BALB/c 雌マウスに腹腔内または筋肉内投与を行い，*in situ* hybridization (ISH) 法で評価した結果，両製剤とも脾臓リンパ濾胞にシグナルが確認された。Spikevax では心臓，肺，腎臓，肝臓など複数臓器に局在が認められ，特に腎臓のボーマン嚢や尿細管，心臓の心筋および血管領域に明瞭なシグナルが検出された。一方，Comirnaty では他臓器での検出は限定的であった。毒性評価では顕著な組織障害は認められず，肝臓に軽度の変化が観察された。これらの結果から，製剤間で体内分布に明確な違いが存在し，構成成分の差異が臓器移行性に影響する可能性が示唆された。

[上村(鎌田)麻実，手塚健太，平賀孔，今井恵子，水上拓郎］

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。これまでに，マウスへ mRNA ワクチン投与によって，バイオマーカー遺伝子発現と血漿中のサイトカイン産生が増加することを明らかにした。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) 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評価を目的とした *in vitro* 評価系の構築を目指して検討を進めた。試料添加後 1 日目のヒト肺上皮細胞株におけるマーカー遺伝子群の発現解析により，インフルエンザワクチンの評価が可能であると考えられた。また，ルシフェラーゼによるレポーターアッセイで IFN シグナルをモニターすることにより主要なマーカー遺伝子の動態をある程度把握でき，迅速・簡便な *in vitro* 評価系の可能性が示唆された。

［百瀬暖佳，平賀孔，水上拓郎］

Ⅳ. 国家検定，収去試験，抜き取り検査，依頼試験，承認前検査，標準品交付等の実績

1. 国家検定

免疫グロブリン G 重合物否定試験： 95 ロット

血液凝固第Ⅷ因子力価試験：17 ロット

アンチトロンビンⅢ力価試験：12 ロット

活性化血液凝固第 VII 因子力価試験：6 ロット

血液凝固第 IX 因子力価試験：6 ロット

乾燥濃縮人プロテイン C:3 ロット

PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン：2 ロット

乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン：2 ロット

抗 HBs 人免疫グロブリン：1 ロット

乾燥濃縮人 α1−プロテイナーゼインヒビター：1 ロット

含湿度試験：114 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

乾燥人フィブリノゲン

•たん白質含量試験（たん白窒素定量法）：4 ロット

ヒスタミン加グロブリン

•含湿度試験： 2 ロット（実施試験）

•pH 試験：2 ロット（実施試験）

•ヒスタミン含量試験 (HPLC)：2 ロット（実施試験）

3. 依頼検査

2024 年度 卵中和試験用参照インフルエンザ HA ワクチン たん白質含量試験（ローリー法）：2 ロット（実施試験）

4. 承認前検査

ミールビック II（麻疹・風疹ワクチン）（阪大微研会

•含湿度試験：3 ロット（実施試験）

エフルエルダ（高用量インフルエンザワクチン）（Sanofi）

•Triton−X100 含量試験：3 ロット（実施試験）

•ホルムアルデヒド含量試験：3 ロット（書類審査）

•たん白質含量試験（BCA 法）：3 ロット（書類審査）

フルネアビック（点鼻型インフルエンザワクチン）（阪大微研会）

•ホルムアルデヒド含量試験：3 ロット（書類審査）

•たん白質含量試験（BCA 法）：3 ロット（書類審査）

5. SLP 判定

人血清アルブミン：159 ロット

加熱人血漿たん白：3 ロット

人ハプトグロビン：6 ロット

6. 総合判定

pH4処理酸性人免疫グロブリン: 22 ロット

pH4処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）: 40 ロット

PEG 処理人免疫グロブリン: 35 ロット

PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン: 1 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: 42 ロット

乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン: 3 ロット

乾燥スルホ化人免疫グロブリン: 37 ロット

乾燥抗破傷風人免疫グロブリン: 2 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: 3 ロット

（国家検定項目）

人血清アルブミン：159 ロット

加熱人血漿たん白：3 ロット

人ハプトグロビン：6 ロット

乾燥人フィブリノゲン：5 ロット

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子：17 ロット

乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ：12 ロット

乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子：6 ロット

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体：6 ロット

乾燥濃縮人プロテイン C:3 ロット

PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン：2 ロット

乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン：2 ロット

HBs 人免疫グロブリン：1 ロット

乾燥濃縮人 α1−プロテイナーゼインヒビター：1 ロット

（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

7. 標準交付品

タンパク定量用標準アルブミンの交付および新ロット製造

R6 年度の交付数は 85 本だった。また，新ロット（Lot 5）の製造を行った。20mg/バイアル 1200 本の製造を富士フィルム和光純薬（株）に発注し，2025 年 3 月 13 日に納品が完了した。同 Lot 内より無作為に抜き取った 8 バイアルを用いて，たん白窒素含量試験（ケルダール法）によってタンパク質量の値付けを行った。同じサンプルについてローリー法によるたんぱく質含量試験を行い，参考値とした。

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

欧文発表

1. 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.
2. Sugimoto T, Kanayama C, Hiyoshi M, Kosumi D, Takamune K. Distribution of XTdrd6/Xtr protein during oogenesis and early development in Xenopus laevis: Zygotic translation begins only in germ cells that have entered the genital ridge. ***Dev Growth Differ.*** 2024; 66: 66-74.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
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. 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.
8. Takahashi N, Eltalkhawy YM, Nasu K, Abdelnaser RA, Monde K, Habash SA, Nasser H, Hiyoshi M, Ishimoto T, Suzu S. IL-10 induces activated phenotypes of monocytes observed in virally-suppressed HIV-1-infected individuals. ***Biochem Biophys Res Commun***. 2024: 729: 150342.
9. Amano R, Takahashi M, Haga K, Yamamoto M, Goto K, Ichinose A, Hamada M, Gohda J, Inoue J, Kawaguchi Y, Moi ML, Nakamura Y. A chimeric RNA consisting of siRNA and aptamer for inhibiting dengue virus replication. ***NAR molecular medicine***. 2024; 1: ugae025.
10. Tanabe A, Takahashi Y, Yui A, Nakakido M, Nasu T, Uemura M, Tezuka K, Uchimaru K, Utsunomiya A, Matano T, Mizukami T, Watanabe T, Tsumoto K, Nakano K. Development of an Antibody-Drug Conjugate Targeting CADM1 in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. ***Blood***. 2024;

144: 1405.

11. Niimi T, Miyazaki N, Oiki H, Uemura M, Zeng S, Promsut W, Ota N, Nonaka S, Takei H, Nittono H, Narushima S, Yanagida A, Hiramatsu R, Kanai-Azuma M, Takami S, Fujishiro J, Kanai Y. Versatile application of fast green FCF as a visible cholangiogram in adult mice to medium-sized mammals. ***Sci Rep***. 2025; 15: 1960.
12. Zeng S, Yanagida A, Ota N, Uemura M, Hirate Y, Hiramatsu R, Mizuno N, Kanai Y, Kanai-Azuma M. Identification of Gallbladder-Specific Distal Regulatory Sequence of Murine Sox17. ***Genes Cells***. 2025; 30: e13186.
13. Hiyoshi M, Eltalkhawy YM, Abdelnaser RA, Ono A, Monde K, Maeda Y, Mahmoud RM, Takahashi N, Hatayama Y, Ryo A, Nozuma S, Takashima H, Kubota R, Suzu S. M-Sec promotes the accumulation of intracellular HTLV-1 Gag puncta and the incorporation of Env into viral particles. ***PLoS Pathog***. 2025; 21: e1012919.
14. Hiraga K, Tezuka K, Nagata K, Koh KR, Nakamura H, Sagara Y, Sobata R, Satake M, Tanio M, Hasegawa H, Saito M, Miura K, Mizukami T, Hamaguchi I, Kuramitsu M. Development of a novel multiplex digital PCR-based method for the detection of HTLV-1 proviral deletion. ***J Virol Methods***. 2025: 332: 115071.
15. Abdelnaser RA, Hiyoshi M, Takahashi N, Eltalkhawy YM, Mizuno H, Kimura S, Hase K, Ohno H, Monde K, Ono A, Suzu S. Identification of TNFAIP2 as a unique cellular regulator of CSF-1 receptor activation. ***Life Sci Alliance***. 2025; 8 :e202403032.
16. Goto K, Amano R, Ichinose A, Michishita A, Hamada M, Nakamura Y, Takahashi M. Generation of RNA aptamers against chikungunya virus E2 envelope protein. ***J Virol***. 2025; 99: e0209524.
17. Kusunoki H, Ohshima C, Tanaka T, Hamaguchi I, Mori S Biophysical Characterization of the Interaction Between Neuropilin-1 b1 Domain and an N93P Peptide from Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Envelope Glycoprotein Surface Unit. ***Int J Pept Res Ther*** 2025; 31: 45.
18. Choi CW, Choi Y, Maryuningsih YS, Shin JH, Chantarasomchin P, Mizukami T, Ng SW, Thi DL, Ramondrana D, Dimapilis GN, Sohn KH, Roh HS, Koh HJ, Lee W, Kim YH. Report of the Ninth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2024, with a focus on regional harmonization of regulatory systems to prepare for cross-border transfer of plasma. **Biologicals**. 2025: 90: 101823.
19. Grover P, Murata M, Kidiga M, Hayashi S, Ode H, Iwatani Y, Morimoto M, Natsume T, Kaneko A, Yasunaga JI, Matsuoka M, Kuramitsu M, Seki Y, Mizukami T, Akari H. Identification of Natural Remission of Mother-to-Child Retroviral Transmission. **J Infect Dis**. 2025; 232: 203-211.
20. Kidiga M, Murata M, Grover P, Ode H, Iwatani Y, Seki Y, Kuramitsu M, Morimoto M, Natsume T, Kaneko A, Hayashi S, Yasunaga JI, Matsuoka M, Mizukami T, Akari H. Identification of occult STLV-1 infection in Japanese macaques. **J Infect Dis**. 2025; 232: 510-518.
21. Culig L, Kashyap A, Kuribayashi W, Claybourne QC, Beerman I. Nicotinamide riboside treatment enhances stress sensitivity and modulates hematological dynamics in aged mice. ***Geroscience***. 2025 *in press*
22. Hiraga K, Momose H, Kuribayashi W, Uemura M, Sakuragi S, Nojima K, Ishii M, Imai K, Maeyama JI, Nakano K, Seki Y, Tezuka K, Kuramitsu M, Mizukami T. Development of a novel safety assessment method for quality control of mRNA vaccines based on lung biomarker gene expression. ***Vaccine***. 2025, *in press*.

和文発表

1. 倉光球 原稿:第 70 回日本臨床検査医学会学術集会 シンポジウム7HTLV-1 感染における検査の進歩

HTLV-1 感染を捉える検査の進展　日本臨床検査医学会誌 vol. 72. No.5 2024, 416-18

2. 野島清子, 関洋平, 水上拓郎. 人免疫グロブリン製剤の歴史と品質確保. ファルマシア. 2024; 60: 543-547.
3. 田部亜季, 高橋良明, 渡邉俊樹, 津本浩平, 中野和民.「成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する新規 ADC の開発」/ 書名:「抗体薬物複合体(ADC)の設計・合成と最新動向」第 6 章－2: p150-157, 2024 年, (株) シーエムシー出版(東京).
4. 平賀孔, 百瀬暖佳, 吉原愛雄, 関洋平, 水上拓郎. アジュバントの安全性. 臨床とウイルス, 53;33-38, 2025 年

Ⅱ. 学 会 発 表

国際学会

1. Poonam Grover, Megumi Murata, Maureen Kidiga, Hirotaka Ode, Yasumasa Iwatani, Mayumi Morimoto, Takayoshi Natsume, Akihisa Kaneko, Jun-ichirou Yasunaga, Masao Matsuoka, Madoka Kuramitsu, Yohei Seki, Takuo Mizukami, Hirofumi Akari. Identification of natural remission of mother-to-child retroviral transmission. 21st Biennial International Conference on Human Retrovirology, London, UK, 2-5 June, 2024.
2. Yasuko Sagara, Madoka Kuramitsu, Hitomi Nakamura, Koji Matsuzaki Study on application of whole blood samples to novel lateral-flow immunochromatographic HTLV-1/2 antibody testing. ***HTLV2024***, London, 2024
3. Tanabe A, Takahashi Y, Yui A, Nakakido M, Nasu T, Uchimaru K, Ishii H, Kawana-Tachikawa A, Matano T, Watanabe T, Tsumoto K, Nakano K. Development of an antibody-drug conjugate (ADC) targeting CADM1 in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. ***HTLV Conference 2024***, London, England, June 2024.
4. Mizukami T. Recent Updates and Future Prospects for National Lot Release Systems in Japan. Asian National Control Laboratory Network Meeting 2024, ***Global Bio Conference (GBC) 2024***, September 2024, Seoul, Korea.
5. Mizukami T, Seki Y, Nojima K, Sakuragi S, Momose H, Hiraga K, Fukushi S, Moriyama S, Takahashi Y, Maeda K, Suzuki T, Yasuo Y, Hamaguchi I. Evaluation of the immunogenicity of booster doses (doses 5-7) XBB.1.5-monovalent vaccine (Comirnaty intramuscular injection) against SARS-CoV-2 omicron and its sub-variants. ***18th Vaccine Congress***, Lisbon, Portugal, September 2024.
6. Momose H, Hiraga K, Hamaguchi I, Mizukami T. An approach to establish an in vitro assay system as an alternative to animal tests for the safety evaluation of influenza vaccines and adjuvants. ***18th Vaccine Congress***, Lisbon, Portugal, September 2024.
7. Nakano K. Comparative virology of HTLV-1a/c. ***Japan-Australia Joint HTLV-1 Research Symposium,*** Melbourne, Australia, February 2025.
8. Tanabe A, Takahashi Y, Yui A, Nakakido M, Nasu T, Uemura M, Tezuka K, Uchimaru K, Utsunomiya A, Matano T, Mizukami T, Watanabe T, Tsumoto K, Nakano K. Development of an Antibody-Drug Conjugate Targeting CADM1 in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. ***The 66th ASH Annual Meeting & Exposition***, San Diego, USA, Dec, 7-10 2024.
9. Kusunoki H, Kobayashi N, Nagata T,"NMR Structural Analysis of Cell Growth-Related Protein in Complex with Viral Protein-Derived Peptide"The 15th International Symposium of Advanced Energy Science, Dec. 2024, Kyoto University, Uji Campus, Kyoto, Japan

2. 国内学会

1. 岡田義昭, 小川清子, 野島清子. B 型肝炎ウイルスの in vitro 感染系を用いた血液製剤における不活化法の評価. 第 72 回日本輸血・細胞治療学会, 東京, 2024 年 5 月.
2. 楠英樹, 小林直宏, 若松馨, 田中俊之, 永田崇. 安定同位体標識したHBV X蛋白質由来ペプチドの簡便な調製法とNMRによる宿主蛋白質との弱い相互作用系への応用　第24回日本蛋白質科学会年会, 札幌, 2024年6月
3. 上村　麻実. 肝外胆管発生を中心とした胆道閉鎖症の病因論. 第40回小児肝臓研究会, 津山中央病院, 2024年7月.
4. 関洋平, 野島清子, 櫻木小百合, 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, 濵口功, 吉原愛雄, 水上拓郎.

XBB.1.5対応型1価ワクチン（コミナティ筋注）ブースター接種（5-7回目）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．第2回新型コロナウイルス研究集会，東京, 2024年8月．

5. 平賀孔，百瀬暖佳，櫻木小百合，石井美枝子，今井恵子，前山順一，関洋平，倉光球，水上拓郎．新型コロナウイルスmRNAワクチンの新規安全性評価法の開発．第2回新型コロナウイルス研究集会，東京, 2024年8月．
6. 須藤 遥，殿山 泰弘，池辺 詠美，長谷川 寛雄，伊波英克，石田 洋一．成人T細胞白血病（ATL）のプロテオーム解析;同定タンパク質と病態進展因子Taxの発現相関．日本患者由来がんモデル学会・日本ヒト細胞学会 合同学術集会，東京, 2024 2024年8月
7. 平賀孔，百瀬暖佳，櫻木小百合，野島清子，石井美枝子，今井恵子，前山順一，関洋平，倉光球，水上拓郎．SARS-CoV-2 mRNAワクチンの新規安全性評価法の開発．第31回日本免疫毒性学会学術年会，神戸，2024年9月．
8. 水上拓郎，櫻木小百合，野島清子，関洋平，百瀬暖佳，平賀孔，倉光 球，福士秀悦，森山彩野，高橋宜聖，前田健，鈴木忠樹，吉原愛雄，濵口功．XBB.1.5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(5-7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28回日本ワクチン学会・第65回 日本臨床ウイルス学会合同学術集会，愛知, 2024年10月
9. 櫻木小百合，野島清子，関洋平，百瀬暖佳，平賀孔，倉光球，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，濵口功，吉原愛雄，水上拓郎．XBB.1.5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（5-7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28回日本ワクチン学会・第65回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会，愛知, 2024年10月．
10. 平賀孔，百瀬暖佳，櫻木小百合，石井美枝子，今井恵子，前山順一，関洋平，倉光球，水上拓郎．新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）mRNAワクチンの次世代安全性評価法の開発，第28回日本ワクチン学会・第65回日本臨床ウイルス学会合同学術集会，名古屋， 2024年10月．
11. 田部亜季，高橋良明，由井杏奈，中木戸誠，那須智博，内丸薫，立川愛，俣野哲朗， 水上拓郎，渡邉俊樹，津本浩平，中野和民「成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)を標的とする抗CADM1抗体薬物複合体の開発」 第86回日本血液学会学術集会，京都, 2024年10月
12. 岡田義昭，野島清子．in vitro感染系を用いたB型肝炎ウイルスの安定性の解析．第71回日本ウイルス学会学術集会，愛知, 2024年11月．
13. 日吉真照, Youssef Eltalkhawy, Randa Abdelnaser，高橋 尚史，鈴伸也．HTLV-1感染T細胞で異所性発現するM-SecはHTLV-1ウイルス粒子へのEnvの取り込みを促進する，第71回日本ウイルス学会学術集会，名古屋，2024年11月．
14. 須藤 遥，殿山 泰弘，池辺 詠美，長谷川 寛雄，伊波英克，石田 洋一．成人T細胞白血病／リンパ腫（ATL）のプロテオーム解析: ウイルス因子Taxとの相関．第47回日本分子生物学会年会，福岡, 2024年11月
15. 倉光球 HTLV-1感染の診断に関する新たな流れ 世界HTLVデー記念講演会 東京, 2024年11月。
16. 平賀孔，手塚健太，長谷川寛雄，斎藤益満，水上拓郎，浜口功，倉光球．Multiplex-digital PCR法によるATL検体のプロウイルス欠失評価．第10回日本HTLV-1学会学術集会，東京, 2024年11月．
17. 手塚健太， 平賀 孔， 上村(鎌田)麻実， 池辺詠美，浜口 功， 水上拓郎．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．第10回日本HTLV-1学会，東京, 2024年11月．
18. 上村 麻実，手塚 健太，池辺 詠美，平賀 孔，水上拓郎．ヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）の経胎盤移行モデル確立の試み．第10回日本HTLV-1学会学術集会，一橋講堂, 2024年11月．
19. 永田 幸， 手塚健太， 長谷川ゆり， 倉光 球， 浜口功， 三浦清徳．Cell-free HTLV-1感染系におけるバイオフィルムの性状解析．第10回日本HTLV-1学会，東京, 2024年11月．
20. キディガ モーリーン，Grover P, Hayashi S, Yanagawa Y, Kaneko A, Morimoto M, Natsume T,

Mizukami T, Akari H. Evaluation of STLV-1 in semen of infected Japanese macaques (JMs). 第 11 回日本 HTLV-1 学会 2024 年 11 月

21. 宇都宮與, 倉光球, 斎藤益満, 吉森みゆき, 徳永雅仁, 宮園卓宣, 小田原淳, 藤野聡司, 相良康子, 伊藤能清 針刺しによるHTLV-1感染HTLV-1 infection by needle-stick injury. 日本HTLV-1学会, 東京, 2024年11月
22. 王 宇, 下崎 俊介, 池辺 詠美, 山本 淳一, ファイフ ニコール, 市川 朝永, 堀 光雄, 緒方 正男, 塚本 義之, 萩原 將太郎, 草野 秀一, 斎藤 益満, 西園 晃, 半田 宏, 森下 和宏, 伊波 英克. IMiD/CELMoD+セレブロンを介した成人T細胞白血病/リンパ腫細胞の増殖抑制とその機序. 第10回日本HTLV-1学会, 東京, 2024年11月.
23. 追木 宏宣, 新美 智之, 宮崎 奈々恵, 上村 麻実, 曾 詩涵, 武井 一, 入戸野 博, 成島 聖子, 柳田 絢加, 平松 竜司, 金井 正美, 高見 尚平, 藤代 準, 金井 克晃. 可視光で観察可能な胆道造影法と胆汁成分分析による*SOX17* $^{+/-}$ 胆道閉鎖症モデルマウスの解析. 第51回日本胆道閉鎖症研究会, 大阪大学医学部学友会館, 2024年11月.
24. 上村 麻実. ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)経胎盤移行マウスモデルの開発. 第34回モロシヌス研究会, 理化学研究所バイオリソース研究センター森脇和郎ホール, 2024年11月.
25. 日吉真照, Youssef Eltalkhawy, Randa Abdelnaser, 高橋尚史, 鈴 伸也. 宿主因子M-SecはHTLV-1ウイルス粒子へのEnvの取り込みを促進する. 第38回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 2024年, 11月.
26. 天野亮, 道下 瑛陽, 芳賀 和美, 中野 涼太, 一ノ瀬顕子, モイ メンリン, 浜田道昭, 中村義一, 高橋理貴. VLP-SELEX法と*in silico*解析を活用したデングウイルス中和アプタマーの創製とその有効性評価. 第47回日本分子生物学会年会, 福岡, 2024年11月.
27. 水上拓郎. 生物学的製剤の品質管理試験の見直しについて～血液製剤の検定のあり方と異常毒性否定試験の生物基からの削除～. 第21回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム.東京, 2024年12月
28. 池辺詠美. ヘモビジランス(血液安全監視)体制の整備に向けたJ-HeSTの活用. 大分県合同輸血療法委員会合同会議, 大分, 2024年12月
29. 石田 洋一, 須藤 遥, 殿山 泰弘, 池辺 詠美, 長谷川 寛雄, 伊波 英克. 成人T細胞白血病／リンパ腫 (ATL) のプロテオーム解析: ウイルス因子Taxとの相関. 日本薬学会第145年会, 福岡, 2025年3月.

Ⅲ. 知的財産権

1. 発明の名称:フラビウイルスに対するアプタマー及びその使用. 発明者:高橋理貴, 天野亮, モイ メンリン, 浜田 道昭. 特許出願番号:特願2024-054689, 出願日:2024年5月21日.
2. 手塚健太, 上野孝治, 大高時文, 大隈 和. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV)に対する新規高感度核酸検出法の開発. 特願2025-28898.

23. 安全管理研究センター

センター長　花木 賢一

概 要

当センターは、令和 6 年 4 月 1 日付で安全実験管理部を改組して発足した。組織体制、定員については変更がなく、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いる。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 6 年 4 月 1 日付で原田俊彦主任研究官が第三室長、櫻木淳一氏（前神奈川県衛生研究所微生物部長）が第五室長へそれぞれ就任した。また、6 月 1 日付で荒木球沙研究員（非常勤）が主任研究官（任期付、寄生動物部併任）、7 月 1 日付で宮岡悠氏（前山梨県職員）が第四室研究員（任期付）に採用された。10 月 31 日付で芳田剛主任研究官、11 月 30 日付で小林大介主任研究官と平賀孔研究員が辞職した。12 月 1 日付で村長保憲主任研究官が無任期任用になった。令和 7 年 1 月 1 日付で岡村智崇氏（前国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センター主任研究員）が第四室長に採用された。2 月 1 日付で杉元聡子研究員（任期付）が主任研究官（任期付）へ任用換えとなった。3 月 1 日付で疋田弘之氏（前京都大学化学研究所助教）が主任研究官（任期付・ウイルス第一部併任）、鄭シン氏（前ウイルス第二部期間業務職員）が主任研究官（任期付・ウイルス第二部併任）に採用された。3 月 31 日付で 5 名の主任研究官：棚林清氏、木村昌伸氏、網康至氏、岩城正昭氏、持田恵子氏が再任用期間満了により退職した。

業 績

調査・研究

Ⅰ. 病原体に関する研究

1. キャリア試験も併用したノンエンベロープウイルスに有効な消毒剤の検証

消毒効果には、反応時間、有機物の有無、対象が液体か固体かといった条件が大きく影響するにもかかわらず、これらの要因を十分に考慮しないまま評価が行われている。国内においても、こうした不備のある評価方法が議論の基礎となっているため、実際の使用環境における消毒効果と乖離が生じる場合がある。そこで、病院や動物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、消毒剤として有効性に実績のある次亜塩素酸ナトリウム（NaClO）及び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 $Ca(OH)_2$：平均直径 10 μ m 以下、pH 12.4）、それらを組み合せた混合液を用いて、液相混和試験（対象が液体）、キャリア試験・滴下法及び拭取法（対象が固体）により、一般的な消毒薬や環境条件に対して高い抵抗性を持つ非エンベロープウイルスのコクサッキーウイルス B 群

（CVB）に対する消毒剤の有効性を検証した。液相混和試験では、糞便や嘔吐物等の有機物中を想定し、5％牛血清存在下で実施した。500ppm NaClO で消毒効果は認められず、1000ppm NaClO 及び Micro $Ca(OH)_2$ で認められた。キャリア試験では、唾液等の飛沫中ウイルスを想定し、0.5％牛血清存在下で実施した。キャリア試験では、液相混和試験と異なり、1000ppm NaClO や Micro $Ca(OH)_2$ で消毒効果は認められず、1000ppm NaClO と Micro $Ca(OH)_2$ の混合液（MIX-1000）でのみ消毒効果が認められた。拭き取り試験では、$Ca(OH)_2$ 及び 250ppm NaClO で消毒効果は認められず、500ppm NaClO、1000ppm NaClO、MIX-1000 及び 500ppm NaClO と Micro $Ca(OH)_2$ の混合液（MIX-500）で消毒効果が認められた。液相混和試験で十分な消毒効果を認めた条件でも、乾燥環境下のキャリア試験では消毒効果が減弱したことから、使用環境における消毒効果を正確に評価するためには、キャリア試験による評価が重要であると考えられた。また、キャリア試験・拭取法では、ウイルスが検出限界以下にならなかったことから、複数回の清拭の必要性が科学的に示された。［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、福住悠太朗、大城凜香、久保誠（北里大学）］

2. ヒトパレコウイルス（HPeV）抗原検出 ELISA の構築

昨年度作成した HPeV-A1、HPeV-A3 および HPeV-A6 の各抗血清を用いた抗原検出 ELISA(Ag-ELISA)の構築を試みた。HPeV-A1 および HPeV-A6 については非特異反応を起こすことなく、最小検出感度 10^2〜10^3 $TCID_{50}$/50 μL を達成できたが、HPeV-A3 についてはモルモット抗血清がウサギ抗血清に非特異反応を起こすことが確認された。このためウサギ血清熱変性不溶化タンパクを調製し、これよるモルモット抗血清の吸収操作を実施した。この結果、バックグラウンドを大きく低下させ、他の血清型と同等の検出感度を達成できた。［高木弘隆］

3. ヒトサポウイルスの感受性細胞感染因子の解析

ヒトサポウイルスに対する高感受性/CPE 高発現 HuTu80 クローン細胞を樹立し、この細胞に対して特に反応性のよい遺伝子型を選定して、CRISPR-Cas9/レンチウイルスのヒトライブラリー系ランダム KO とクローン細胞の CPE/生残により、感染関連因子のスクリーニングを実施した。この結果、いくつかの候補を絞り込むことに成功し、限定因子の KO/再発現等での確認により、特定因子の発見に至った（論文投稿中）。
［高木弘隆；中村(桶本)優子（細胞化学部）；岡智一郎（ウイルス第二部）］

4. ヒトサポウイルスの NaClO 感受性/抵抗性評価検討

ヒトサポウイルスの感染力価測定系の構築を検討し、①培養上清に対する Ag-ELISA 実施、②titration-plate の固定/細胞膜透過処理/内在性 POD 処理後に Cell-ELISA 実施のどちらかを行うことで、CPE 発現確認のみでは不十分な感度補完が可能となった。これらの系を駆使して、ヒトサポウイルスの主要流行株の NaClO 及びエタノール剤感受性について検討した。80％エタノールに対しては供試したすべての株で不活性化傾向は認められなかったが、リン酸酸性エタノール剤では GI.1 のみ不活性化傾向が認められた。NaClO に対しては、特に GII 型で抵抗性が強く、GII.1 では 400ppm（反応比 1:9、2 分）でも不活性化は達成できなかった。［高木弘隆］

5. ネコヘルペスウイルス 1 型受容体候補分子の探索

ネコヘルペスウイルス 1 型（FHV-1）の細胞侵入機構解明を目的として、ネコ由来細胞の膜タンパクを認識し FHV-1 の感染を阻害するモノクローナル抗体について、免疫沈降及び質量分析により認識タンパク質を同定した。得られた受容体候補分子をノックアウトした細胞株を用いた感染実験では、分子欠損により感染効率が著しく低下することを確認し、当該分子の機能的関与を明らかにした。今後はさらに哺乳類間での分子比較解析を進め、感染機構の種特異性を検討する予定である。［米満研三、網康至］

Ⅱ. バイオリスク管理に関する研究

1. プッシュプル型解剖台の飛沫・粉塵飛散の可視化に関する研究

プッシュプル型解剖台における採材臓器の洗浄及び包埋用カセットの固定液への浸漬作業における飛沫飛散について、水滴検知シートを用いて確認した。その結果、想定される臓器洗浄時やカセット浸漬時の飛沫はほとんど認められなかった。しかし、洗瓶から洗浄液が吐出する際に多くの飛沫が確認された。洗浄液飛沫には感染性物質が含まれないが、感染性物質を含む飛沫との区別ができないために抑制することが望ましい。そのため、洗瓶ノズルの形状の検討を行う必要がある。また、ぬいぐるみをモデルとする微粒子可視化システムを用いた粉塵の飛散状況を確認した。発生した粉塵は解剖台の作業台辺縁部にある吸引口に向かって流れ、解剖台外部への流出はほとんど確認されなかった。このことから、動物使用時の毛やフケなどの飛散物が解剖台外へ拡散する可能性は低いと判断された。［村上悠二；黒﨑陽平、矢島美彩子、中嶋建介（長崎大学）］

2. 海外での野外調査・研究活動における感染症等対策ガイダンスの作成研究

海外における野外調査・研究活動は、病原体を含む自然の影響に加えて、治安や衛生環境にも注意が必要で、国内

で同様な活動を行う場合と比較して危険度が高い。しかし、想定される様々な危険とその対策を包括的に取りまとめたハンドブック等がない。そこで、研究者や医療従事者等を対象とし、特に感染症の内容を充実させたガイダンスの作成を行った。ガイダンスは「準備」「渡航」「野外活動中の危険」「感染症」の 4 章で構成した。「感染症」では、厚生労働省検疫所、米国CDCの海外渡航者向け感染症注意喚起情報、バイオテロ関連情報提供ウェブサイトに掲載された合計77の感染症について、病原体、流行地、感染経路、潜伏期間と臨床症状、診断と治療方法、個人防護具を含む予防対策をまとめた。ガイダンス(PDF)は、令和 7 年度に開設される国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所のホームページで公開する予定である。[花木賢一、橘毅、伊木繁雄、堀田明豊、四ノ宮成祥]

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

マウスの背部皮下にデータロガー(nano tag)を埋め込みddY マウスにボツリヌス毒素を接種し、体温推移と症状の進行の関係に着目して体温、運動量、及び症状の程度を経時的に測定し、体温の人道的エンドポイントとしての適用可能性を検討した。接種後の生存期間に基づき、マウスを「前期死亡群(接種 24 時間以内に死亡)」「後期死亡群(接種 48−72 時間の観察時に死亡)」「生存群(観察期間中生存)」の 3 群に分類し、各群の体温推移および症状変化を解析した。前期死亡群は接種 3−6 時間後に急激な体温低下が認められ、接種9−21時間後に死亡していた。後期死亡群では接種 10−12 時間後から緩やかな体温の低下が認められた。生存群では、接種12時間後までは体温が35℃以下にならず、接種 30 時間まで 34℃以下に低下しなかった。臨床症状の観察において、死亡したマウスの58.8%は、接種4時間後の時点で「弱い」から「やや強い」症状が観察され、後期死亡群では接種 24 時間後に「やや強い」から「強い」に症状が増強した。また、生存群の 90.9%は、接種 4 時間後の時点では症状が認められず、接種 24 時間後から症状が出現していた。前期死亡群の人道的エンドポイントとして体温 34℃を閾値とし、接種 4 時間後の症状評価を併用しつつ、6−7.5 時間後、および、11.5−13 時間後で体温測定を行うことが適切であると示された。一方、後期死亡群では体温 34℃、34.5℃を閾値とし、接種 4 時間後およびその後の症状評価を併用しつつ、接種 19.5 時間後および接種 24 時間後に体温測定を実施することで、生存群の誤処分リスクを抑えながら対象個体を適切に識別できる可能性が示唆された。体温推移と症状が死亡時期と関連し、特定の閾値を設定することで動物の苦痛を軽減しつつ適切な評価が可能であることが示唆された。

[村方好子、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(Torii)株 10^4PFU を 3 頭のコモンマーモセット に皮下接種し、8 週後に野外株である大館株 10^4PFU を経鼻接種し、ワクチン接種による防御効果を調べたところ、3 頭中 2 頭が接種 3 週後、1 頭が 4 週後から血中アミラーゼの上昇が確認され、アミラーゼが接種後 3 週で上昇した個体では、同じ傾向で血中リパーゼの上昇が確認された。従って、これらの免疫用量、接種部位では、感染が防御されなかったことから、新規ワクチン株と現行ワクチン接種による防御能の比較ができないことが示唆され、コモンマーモセットを用いた新規ワクチンの評価では、ワクチン接種用量は、$10^{4.5}$PFU で行うことが必要と考えられる。

新規ワクチン候補株 Tmj 株 $10^{4.5}$PFU 皮下接種で免疫し、攻撃試験を行ったところ、5 頭中 1 頭が感染 4 週に血中リパーゼの上昇が観察され、鳥居株では防御率 5/5 (100%)であったのに対して、4/5(75%)を示した。しかし、皮内接種方法にすると防御率は 5/5 (100%)を示し、接種方法の改良により Tmj 株でも現行ワクチン株と同様の効果が期待される。[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(品質管理研究センター)]

2. A 型肝炎ウイルス(HAV)感染症のマウスモデルに関する研究

(1) 経口感染モデルを用いた研究

A 型肝炎は糞口経路で罹患する。腸管からのウイルス侵入機構は不明であることから、HAV に経口感染するマウスモデルを用いてウイルス侵入や侵入を制御する腸管宿主免疫応答を調べている。今年度は、ウイルスの取り込みに関与することが予想される因子を欠損させた遺伝子組換えマウスを作出した。引き続き、ウイルス侵入におけるこの因子の役割を調べる。また、経口感染マウスモデルの感受性や病態における雌雄差を明らかにし、治療/予防薬の評価基盤として利用する上で重要な知見を得た。

(2) 新規治療/予防薬に関する研究

A 型肝炎には特異的治療薬がないことから、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。新たに培養細胞系スクリーニングで見出された複数の新規化合物について、マウスモデルを用いて評価し、抗ウイルス効果および炎抑制効果を明らかにした。また、新規モダリティワクチンとして開発中の単回感染性 HAV 抗原の免疫誘導についてマウスモデルを用いて調べた。[結城明香、滝本一広、花木賢一;松田麻未、Hussein H Aly、鈴木亮介(ウイルス第二部)]

3. 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主要な宿主因子であること、HA 開裂近傍の糖鎖欠損が TMPRSS2 以外のプロテアーゼ利用能に直接関与していたこと、を明らかにした。継続研究として、HA 開裂近傍にさらなるウイルス変異を追加することで、親株と異なり、トリプシン非依存的なプラック形成能、Vero 細胞での効率的なウイルス増殖能を獲得した。一連の研究は、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や更なるウイルス変異を誘導し、新たなプロテアーゼ利用能を獲得した阻害剤耐性ウイルスが容易に出現することが危惧された。［酒井宏治、網康至、花木賢一］

Ⅴ. その他の研究

1. ウイルス性心筋炎の病原性発現機序の解明のためのウイルス学的研究基盤の構築

ヒト iPS 細胞の長所を最大限活用し、株化細胞や初代細胞では再現が困難な心臓細胞コンテクストで、コクサッキーウイルス B 群（CVB）によ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。ヒト iPS 細胞は、白人由来の MHC-GIP4、日本人由来の 20028HV#1 の 2 系統を用いて、CVB 感受性についての比較解析も実施した。作出した心筋細胞のほとんどの細胞集団で、CVB の受容体である CXADR の遺伝子発現が認められた。MHC-GIP4 では、低力価の 1 PFU 攻撃からでもウイルス増殖が観察でき、10 PFU 攻撃時にはそれ以上の攻撃時と同等のウイルス力価に到達する効率的なウイルスの増殖が観察された。高力価の 10^6 PFU 感染 6 日後には、自律的な収縮頻度が減少した。MHC-GIP4 と 20028HV#1 の比較解析では、20028HV#1 において 10PFU 攻撃時に若干のウイルス感受性が低下したが、それ以外は同程度のウイルス増殖性を示した。iPS 細胞由来心筋細胞を用いた CVB 感染実験により、原発性ウイルス性心筋炎の感染モデルを構築できた。CVB はこれまでに実施した SARS-CoV-2（Wuhan 株、α 株、γ 株、Δ 株、o 株）より心筋細胞に対して高感受性（低力価で感染可能かつ高力価の子孫ウイルスを排出）を示し、更に SARS-CoV-2 と異なり心筋細胞死を誘導した。用いた 2 系統の心筋細胞のウイルス増殖結果より、人種間における明らかなウイルス感受性の差は認められなかった。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、動物実験では観察できない新たな実験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；福住悠太朗、前花祥太郎、久保誠（北里大学）；吉田善紀（京都大学 iPS 細胞研究所）］

2. 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、再現性も確認された。遺伝子発現を回復させた細胞の樹立が完了したため、今後結核菌抵抗性が消失するか否かの確認を行う。さらに、同定された宿主因子の抵抗性のメカニズムについて解析を行う。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）］

3. トリプシン非依存的な季節性インフルエンザウイルスの作出

通常、インフルエンザウイルスの力価測定は、血清を除去したうえで、HA 開裂酵素としてトリプシンを含む培地を用いて実施される。消毒剤評価においては、塩素系消毒剤（例：次亜塩素酸ナトリウム）や、界面活性剤系消毒剤（第四級アンモニウム塩化合物：例 ベンザルコニウム塩化物）の反応停止液として、10％牛血清の添加が一般的に用いられる。しかし、反応停止後の混合液は、力価測定の際に通常 100 倍程度に希釈しなければトリプシンが作用せず、正確なウイルス力価測定が困難となる。特に、プラック法ではウイルス吸着後に PBS 洗浄を複数回行うことで正確な測定が可能であるが、接種液を直接投与する 96well-plate での CPE 法ではウイルスが多段増殖できない問題がある。そこで本研究では、トリプシン非存在下かつ牛血清存在下でもウイルスの多段増殖とプラック形成が可能な株の作出を試みた。A/H1N1 ウイルスおよび A/H3N2 ウイルスについて、トリプシンを含まない培地で継代・クローニングを繰り返すことにより、それぞれトリプシン非依存性ウイルス株を作出した。得られた各馴化株は、トリプシンを添加しない条件下においても MDCK 細胞で明確なプラック形成能を示した。本研究で作出したトリプシン非依存性ウイルス株は、血清を用いた中和条件下でも安定して増殖およびプラック形成が可能であり、従来困難であった消毒剤の正確な不活化評価に有用であると考えられる。［酒井宏治、網康至、花木賢一］

4. *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。糖鎖の構造は生物種によって大きく異なり、

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* 自身で発現させた ChiA ではこの誘導が認められなかった。この差異には、*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（Gal*f*）が関与していると推測された。現在、CRISPR/Cas9 ゲノム編集により作成した Gal*f* 欠損株を用いて、Gal*f* が免疫応答に果たす役割の解明を進めている。［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）］

5. トガリネズミの動物由来感染症保有宿主としての重要性

げっ歯類の重要性は多くのマダニ媒介性感染症の保有宿主としよく知られているが、類似の生息地を占めている真無盲腸目のトガリネズミの役割についてはほとんど知られていない。本研究では、釧路地方で捕獲されたトガリネズミに脾腫が多くみられたとの情報から、脾臓から抽出した DNA を材料として、病原体検索を行った。トガリネズミ 57 匹（ヒメトガリネズミ 30 匹、オオアシトガリネズミ 27 匹）のうち、4 匹が *Babesia mictori* Hobetsu-lineage, 1 匹が *Ehrlichia muris*、5 匹が *Ehrlichia japonica*, 10 匹が *Neoehrlichia mikurensis* に感染していることが示唆された。*N. mikurensis* および *E. japonica* は *B. mictoti* との重感染も示唆された。トガリネズミ体表からは、動物由来感染症の媒介者として重要なマダニ、*Ixodes ovatus* および *I. persulcatus* が回収された。脾臓腫大はバベシア症やエーリキア症の主要な症状であり、トガリネズミの脾腫は上記病原体の感染が原因であることが示唆された。トガリネズミが動物由来感染症のレゼルボアとして重要な役割をしていることが示唆され、今後調査を拡大して確認する必要がある。［新倉綾；照井滋晴（NPO法人・環境把握推進ネットワーク PEG）；佐々木瑞希、中尾稔（旭川医科大）］

6. 大気中の病原細菌検出法確立の試み

バイオテロにおいて大気中へ病原菌が散布された際の清浄化確認手法として大気中の細菌叢モニタリングを試みた。通年 12 回のサンプリングにて、野外におけるエアサンプラー AirPrep（イノーバ社）のバッテリー稼働の限界は 4 時間 20 分前後で変動した。また回収検体の液量は 6.2-6.9ml で変動した。これより毎回の採取検体の定量比較には、サンプリング時間を 4 時間、回収検体の液量を 7.0ml に調整することが適当と考えられた。培地における雑菌増殖抑制としてアンホテリシン B（80,000U/L）、ポリミキシン B（2.5mg/L）およびシクロヘキサミド（100mg/L）の添加は炭疽菌の増殖に影響せず、*Paenibacillus* 属菌などの一部の環境中常在菌の増殖を抑制することが確認できた。これらは平時のモニタリング調査の大気中生菌数の比較解析、空気中からの炭疽菌の培養検出作業の省力化に有用な基礎データとなる。［堀田明豊；奥谷晶子、前田健（獣医科学部）；石原朋子（研究企画調整センター）；齋藤智也（感染症危機管理研究センター）］

7. Droplet Digital PCR を用いたサルマラリア流行地におけるハマダラカの疫学調査

マラリアは依然として重大な感染症であるが、近年はさらにサルマラリアの人獣共通感染症の症例数が世界的に増加している。しかし、媒介昆虫であるハマダラカ（*Anopheles* 属）から微量のマラリア原虫 DNA を検出することは難しく、サルマラリア媒介蚊に関する報告は非常に限られている。本研究では高感度な Droplet Digital PCR（ddPCR）を用い、サルマラリア流行地であるタイ中部プラ・ポティサット寺院（PPT）にて採集したハマダラカ 152 匹からサルマラリア原虫 DNA の検出を試みた。マラリア原虫の 18S rRNA をターゲットとした ddPCR 解析を行った結果、25 匹からサルマラリア原虫（*Plasmodium cynomolgi* など）の DNA を検出し、媒介蚊は *An. minimus*、*An. dirus*、*An. sawadwongporni* の 3 種であった。特に *An. sawadwongporni* サルマラリア原虫 DNA が検出されたのは初めての報告となる。これらの成果は、ddPCR がハマダラカ属の蚊から微量のマラリア原虫 DNA を検出する有力なツールであることを示しており、サルとヒト間のマラリア感染における人獣共通感染症の理解を深めるものと考えられる。［荒木球沙；吉村比呂、荒井絢子、川合覚、関澤秀斗、梅木優子、中野由美子、今井孝、久枝一、案浦健（寄生動物部）］

8. 結核菌感染で形成される生体内バイオフィルムの機能解析

結核菌の感染に伴い、肺において多糖からなるバイオフィルムが形成されることが報告された。ところが、その病理的な機能は明らかになっていない。そこで結核菌感染マウスを用いて、多糖分解酵素を噴霧投与すると、肺内の結核菌バイオフィルムが除去され、肺内菌量が低下することが明らかになった。したがって、バイオフィルムは生体内での結核菌の定着並びに増殖に寄与している可能性が示された。現在は、バイオフィルムの有無が、免疫応答に影響を与えるか否かを解析している。［鳥越祥太］

9. エイズウイルス感染における鉄の影響について検討

鉄がエイズウイルス感染に与える影響についての報告はなされているが、その評価は一定ではなく詳細な機序は明らかではないことから、鉄がエイズウイルスの感染に及ぼす影響の検討ならびに関連分子の同定を試みた。ウイルス（SIV）を TZM-bl 細胞に感染すると同時にクエン酸第一鉄ナトリウム（sodium ferrous citrate, SFC）を添加し、感染 48 時間後の感染価を Luciferase assay にて測定した結果、SFC の濃度依存的にウイルスの感染効率の低下が観察された。顕微鏡観察下においても、SFC 添加による CPE の抑制が認められた。関連分子の検討において、SFC 添加による SIV 感染制御に付随して MYBBP1A の mRNA および蛋白の発現低下が観察された。また MYBBP1A に対する特異的な siRNA の添加によりウイルスの感染効率の低下が確認された。この結果より、エイズウイルスの感染性および鉄によるウイルス感染性の抑制に対する MYBBP1A の関与が示唆された。［藤野真之、大場のどか］

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、村長保憲、武田哲、岡村智崇、網康至、新倉綾、米満研三、酒井宏治、村方好子、宮岡悠、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 6 年度に 5 件（すべてマウス、1 件は糞便検査のみ）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、村長保憲、花木賢一］

3. 環境モニタリング（落下菌検査）

戸山庁舎では環境モニタリングの一環として、飼育室（動物飼育中）、処置室、廊下等の落下菌検査を年に 1 回実施している。シャーレあたりの一般細菌数は Rm232（5 個）、Rm181（6 個）を除きすべて 3 個以下であった。清浄域（動物不在時）の基準値は 3 個以下であり、管理区域は清浄に保たれている。［滝本一広、田原口元子、結城明香、村長保憲］

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（ガーナ野口研）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 6 年 8～9 月にガーナ野口研の設備スタッフ、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。また、令和 7 年 10 月に本プロジェクトの現地での進捗を確認するためガーナ野口研を訪問した。［河合康洋、伊木繁雄、原田俊彦、三木祥治、村上悠二、渡邉則幸、芳田祐子、江田諒太郎、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：ナイジェリア疾病予防センターにおけるネットワーク検査室機能強化計画

令和 7 年 10 月 JICA 無償支援プロジェクト「ナイジェリア疾病予防センターにおけるネットワーク検査室機能強化計画」のための事前現地調査に協力した。支援対象機関となるナイジェリア疾病予防センター（NCDC）の公衆衛生検査部門（NRL）と中央公衆衛生研究所（ラゴス）の状況を確認するとともに、ナイジェリア国内での協力を依頼するため、ラゴス大学、NIMR、NIPRD、米国 CDC を訪問した。［河合康洋；原田恵嘉（エイズ研究センター）；鈴木忠樹（感染病理部）］

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 ガイドライン制定のための Informal consultation on WHO Guideline on the replacement, reduction or refinement of animal tests used in the quality control and lot release of biological medicinal products（2025.2 ジュネーブ）に Temporary Adviser として参加しガイドラインの最終案決定に関わった。［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（繁忙月は 2 回）戻した。また、講習会の構成は、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の二部構成を継続した。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 173 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、9 回開催して 9 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、渡邉則幸、芳田祐子、江田諒太郎］

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、江田、渡邉、芳田
PPE の選択と着脱（デモンストレーション）、手洗い実習	芳田、江田、渡邉
バイオセーフティの実践（安全キャビネットの使い方）	村上
バイオセーフティの実践（病原体等の輸送について）	三木
バイオセーフティの実践（消毒・不活性化の実践）	伊木、江田、渡邉、芳田

表 2 令和 6 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 9 日	29
4 月 10 日	16
6 月 4 日	17
8 月 6 日	34
10 月 8 日	18
10 月 9 日	8
12 月 3 日	13
2 月 4 日	38
計	173

表 3 令和 6 年度外国人対象講習会受講者数

実施日	受講者数
5 月 9 日	1
6 月 4 日	1
6 月 10 日	1
8 月 15 日	1
9 月 30 日	1
10 月 9 日	1
11 月 25 日	1
2 月 10 日	1
3 月 11 日	1
計	9

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. 所内他部署主催の講習会

（1）令和 6 年度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（検査能力向上講習会）

地方公共団体に所属する経験の浅いウイルス検査従事者に対し、バイオセーフティに関する講義を実施した。［河合康洋、原田俊彦；感染症危機管理研究センター］

（2）令和 6 年度新型コロナウイルス感受性調査のための技術研修

SARS-CoV-2 に関する講義（法規制、BSL-3 施設の紹介、PPE、滅菌方法等）を行った。また実習として、研修生にマスクフィッティングテスターを用いて N95 マスクを適切に着用装着できているか確認してもらった。［原田俊彦；感染病理部］

5. 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、ナイジェリア、パプアニューギニア、サモア、シエラレオネ、ウガンダ、ザンビアの研修生に対し、「微生物検査室における機材等の配置と使用上の注意点」および「ヒト免疫不全ウイルス（HIV）を含む各種感染症コントロールのための検査技術とサーベイランス強化」において、コンゴ民、エスワティニ、ガーナ、ケニア、マラウイ、ナイジェリア、セントルシアの研修生に対し、「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］

（2）その他

「ブラジル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」において、ブラジル研修生に対し、「地方衛生研究所の組織と役割」に関する講義を行った。［櫻木淳一］

6. 所外における研修

（1） 厚生労働省主催の研修

ア. 令和 6 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。［原田俊彦、伊木繁雄、渡邉則幸、三木祥治、芳田祐子、村上悠二、江田諒太郎、河合康洋］

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］

（2） 学会における研修

日本バイオセーフティ学会第 1 回リスク評価トレーニングにおいて、感染性試料取扱作業におけるリスクの認知と評価に関する指導を行った。［伊木繁雄］

（3） 大学における研修

東京理科大学 2024 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］

（4）国立保健医療科学院主催の研修

ア. 令和 6 年度 新興再興感染症技術研修（ウイルスコース）バイオリスク管理、及び病原体輸送についての講義を行った。［河合康洋、原田俊彦；感染症危機管理研究センター］

イ. 短期研修（細菌研修）

バイオリスク管理総論、及び病原体輸送の講義を実施した。また実習として安全キャビネットの操作及び PPE の着脱を行った。［原田俊彦、伊木繁雄；感染症危機管理研究センター］

（5） その他の研修

ア. 専門研修「検査技術」

特別区職員研修所で行われた令和 6 年度専門研修「検査技術」の中で、東京都特別区で検査業務に従事する職員に対し、「バイオリスク管理について - 感染症法を中心に -」と題した講義を行った。［河合康洋］

イ. 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（神奈川、滋賀：計 2 回）。（（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］

ウ. 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（基礎コース 第 53 期）において、「病原体輸送の考え方」の講義を行った。（NPO バイオメディカルサイエンス研究会）［伊木繁雄］

エ. バイオリスクマネジメントトレーニング

iGEM Japan Community に所属する大学生及び高校生を対象に、微生物使用研究にあたってのリスクの捉え方とリスク戦略について、講義、LEGO SERIOUS PLAY 及びグループディスカッションから成るアクティブ・ラーニング的手法によるトレーニングを行った。［伊木繁雄、四ノ宮成祥；井上智（獣医科学部）］

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 6 年度新規講習受講者は 88 名（USB 新規講習受講者 8 名、動画視聴による新規講習受講者 22 名を含む）であった（表 4）。また、新規動物実験計画書の承認は 613 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、野口章、村長保憲、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 6 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 291 人、村山庁舎 344 人、ハンセン病研究センター53 人である。［滝本一広、田原口元子、結城明香、村長保憲、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

開催月日	開催場所	受講者数			
		施設利用			動物実験（全所）
		戸山	村山	ハンセン	
4 月 16 日	戸山	11			10
4 月 17 日	戸山	5			3
4 月 17 日	村山		2		
4 月	Web				7
4 月	3 庁舎				229
5 月	Web				1
5 月 15 日	*USB*				*1*
5 月 21 日	ハンセン			1	
5 月 23 日	村山		1		
6 月 11 日	戸山	5			6
6 月 11 日	村山		1		
6 月 18 日	*USB*				*1*
6 月 20 日	*USB*				*1*
6 月	Web				1
6 月	3 庁舎				11
7 月	3 庁舎				9
7 月 8 日	ハンセン			2	
8 月 7 日	戸山	11			9
8 月 23 日	村山		2		
8 月	Web				3
9 月 11 日	村山		2		
10 月 15 日	戸山	9			11
10 月 22 日	USB	3			3
10 月	Web				3
10 月	3 庁舎				2
12 月 11 日	戸山	12			10
12 月 11 日	村山		1		
12 月 13 日	*USB*	*2*			*2*
12 月	Web				3
1 月 8 日	村山		3		
1 月 9 日	ハンセン			2	
2 月 12 日	戸山	12			9
2 月 13 日	村山		2		
2 月	Web				4
合計		70	14	5	339

（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習（動画視聴）を実施した。［花木賢一、滝本一広、網康至、武田哲］

4. その他の研修

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、村長保憲］

Ⅲ. 病原体等バンク関係

（1） ヒトパレコウイルス依頼検査

9 月から 10 月にかけて流行性筋痛症が疑われる 2 件の依頼検査を受託した。いずれも感冒様症状・発熱を発端し、数日から 2 週間以内に歩行困難に至り、うち 1 例は 10 歳以下の小児例であった。いずれも HPeV-A3 が検出されたが、小児例ではエンテロウイルス D68 の混合感染も疑われた（確定には至らず）。［高木弘隆；有田峰太郎（ウイルス第二部）］

（2） 台湾 CDC スタッフ研修

台湾 CDC の腸管ウイルスセクションより 1 名、リソースセクションより 1 名が来日し、エンテロウイルス（ウイルス第二部）、パレコウイルス及びサポウイルスに関する研修を実施した。先方より送付された臨床検体からのウイルス分離とその確認、培養細胞のコンディショニングについて、研修を実施した。［高木弘隆；有田峰太郎、岡智一郎（ウイルス第二部）］

(3) 第 12 回九州・沖縄地区狂犬病診断研修会および令和 6 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・厚生労働省健康局感染症対策課、2025 年 1 月 15−17 日、宮崎大学（宮崎県）［堀田明豊；井上智、井上雄介（獣医科学部）；伊藤睦代（ウイルス第一部）］

(4) 令和 6 年度狂犬病ブロック技術研修会（近畿ブロック）、2024 年 12 月 4−6 日、国立感染症研究所村山庁舎 ［堀田明豊；井上智、加来義浩、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 6 年度動物由来感染症検査研修会、2024 年 11 月 19−20 日、国立感染症研究所村山庁舎 ［堀田明豊；井上雄介、朴ウンシル、石嶋慧多、奥谷晶子、平良雅克、海野愛子（獣医科学部）］

(6) 令和 6 年度動物由来感染症検査研修会、2025 年 2 月 5−6 日、国立感染症研究所村山庁舎　［堀田明豊；井上雄介、朴ウンシル、石嶋慧多、奥谷晶子、平良雅克、海野愛子（獣医科学部）］

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、第三室員並びに技術補助員で担当した。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。作業者が BSL-4 実験室内でラッサウイルスに汚染された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、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。［原田俊彦、伊木繁雄、渡邉則幸、三木祥治、芳田祐子、村上悠二、江田諒太郎、河合康洋、武田哲、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、伊木繁雄、渡邉則幸、三木祥治、芳田祐子、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 7 年 3 月末日までの実績は 217 件である。［河合康洋、伊木繁雄、江田諒太郎、堀田明豊、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、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。感染研においては村山庁舎 6 号棟 BSL-3 区域内のポリオウイルス実験室が令和 5 年度に PEF として暫定的封じ込め証明（Interim Certificate of Containment; ICC）を取得し、令和 6 年度は、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感染症対策課）による定期監査を受けた。封じ込め証明（Certificate of Containment; CC）を取得するため、指摘事項の改善を進めている。［原田俊彦、三木祥治、芳田祐子；五十川正記、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）］

7. 特定病原体等の緊急時輸送について

AMED/SCARDA にて感染症有事の際に各府省、関連事業者等間での連携を通じて、速やかにワクチンの開発・生産

体制を構築できるよう、連携に際して支障となりうる課題を抽出し、解決策をあらかじめ検討した。また、課題抽出を行うため、厚生労働省、警察庁、警視庁、KM バイオロジクス、Meiji Seika ファルマ、および感染研が参加して模擬輸送訓練を実施した。模擬訓練を受け課題を抽出し、感染性物質輸送に関わるガイドラインを策定する。[河合康洋、伊木繁雄、花木賢一;AMED/SCARDA;厚生労働省;警察庁;警視庁;KM バイオロジクス;Meiji Seika ファルマ]

8. 精度管理事業

厚生労働省外部精度管理事業は、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律に基づき、感染症の患者の検体又は当該感染症の病原体の検査を行う施設において実施する検査に関して外部精度管理を行い、調査結果の評価・還元等を通じて制度管理の取り組みを促進し、病原体等検査の信頼性を確保することを目的として行われている。本年度は課題1として腸管出血性大腸菌(核酸)、課題2として麻しん・風しんウイルス(核酸)、課題 3 としてコレラ菌を応募のあった検査施設へ送付した。本事業では、検体の適切な輸送容器を選定するとともに適切に梱包されているかについてチェックシートを用いて確認を行った。[河合康洋、伊木繁雄、渡邉則幸、江田諒太郎]

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センター長を管理者(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6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(8,544 匹)、ラット(86 匹)、モルモット(66 匹)、ウサギ(86 羽)、スナネズミ(35匹)、ハムスター(59 匹)、フェレット(60 匹)、霊長類(174 頭)、ニワトリ(2 羽)、カモ(2 羽)である。[滝本一広、田原口元子、結城明香、村長保憲、新倉綾、米満研三、酒井宏治、村方好子、宮岡悠、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 6 年度は 35 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」に基づく村山庁舎の動物実験実施体制に係る外部検証を一般財団法人日本医薬情報センター(JAPIC)動物実験実施施設認証センターに依頼し、令和6年11月14日に実地調査が行われ、令和7年1月5日付で認定証(認定番号 24-040、令和 10 年 1 月 4 日まで)が発行された。[花木賢一、滝本一広、新倉綾、米満研三、酒井宏治、村方好子、宮岡悠、網康至、田原口元子、結城明香、野口章、原田俊彦、藤森麻衣;阿戸学(感染制御部);俣野哲朗(副所長)]

Ⅲ. 病原体等バンク関係

感染研病原体等バンクの運営のために必要となる情報を収集するため、効率的な検体保管システムを開発している企業との打合せを行い、国内外における検体保管に関する最新状況の把握、バンク事業に必要とされる環境整備について情報交換を行った。[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6年度の一般公開は戸山庁舎:10月5日、村山庁舎:7月 27 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、田原口元子、米満研三、河合康洋、伊木繁雄、原田俊彦、三木祥治、村上悠二、芳田祐子、江田諒太郎、村方好子、宮岡悠、棚林清、山本明彦、村松美香、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、金玄、青木沙恵(細菌第二部);広報運営委員会]

3. 外部講演

令和 6 年 4 月 25 日、かわさき市民アカデミーにおいて、一般市民を対象として講演「コロナパンデミックを俯瞰する」を行なった。［櫻木淳一］

発 表 業 績 一 覧

Ⅰ. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

1) Ahmed A, Supriyono, Kiuno K, Kurihara N, Minami S, Yonemitsu K, Kuwata R, Shimoda H, Narita T, Lau ACC, Takano A, Maeda K. The High Prevalence of Orientia tsutsugamushi Among Wild Rodents and the Identification of Its Major Serotypes in Yamaguchi Prefecture, Japan, Where Scrub Typhus Patients Are Rarely Identified. Microbiol Immunol. 69(2):96-103, 2025.

2) 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. 101:102891, 2024.

3) Cerqueira de Araujo A, Noel B, Bretaudeau A, Labadie K, Boudet M, Tadrent N, Istace B, Kritli S, Cruaud C, Olaso R, Deleuze JF, Voordouw MJ, Hervet C, Plantard O, Zamoto-Niikura A, Chertemps T, Maïbèche M, Hilliou F, Le Goff G, Chmelař J, Mazák V, Jmel MA, Kotsyfakis M, Medina JM, Hackenberg M, Šimo L, Koutroumpa FA, Wincker P,Kopáček P, Perner J, Aury JM, Rispe C. Genome sequences of four Ixodes species expands understanding of tick evolution. BMC Biol. 23:17, 2025.

4) Harada T, Fujimoto H, Fukushi S, Ishii K, Hanaki K-I. Inactivation of SARS-CoV-2 in serum using physical methods. Japan Journal of Infectious Diseases 77:201-204, 2024

5) Hu X, Shui Y, Shimizu S, Sakamoto S, Kasahara M, Okada S, Guo WZ, Fujino M, Li XK. Targeted immune cell therapy for hepatocellular carcinoma using expanded liver mononuclear cell-derived natural killer cells. Neoplasia. 58:101061, 2024.

6) Ishikawa K, Otake M, Tsumura K, Arai S, Okumura K, Mori N. Diagnostic challenges of multiple sporotrichoid skin lesions caused by *Mycobacterium marinum*. Am J Case Rep. 25:e945992, 2024.

7) 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. 121(19):e2319400121, 2024.

8) 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.

9) Izawa H, Eda R, Niida N, Nakamura M, Furukawa T, Sei K, Kubo M, Suzuki M, Maehana S. Genome sequences of *Enterobacter asburiae* mcr-9 harboring and *Enterobacter roggenkampii* mcr-10 harboring isolated from a wastewater treatment plant in Japan. Microbiology Resource Announcement. 13(11):e0040724, 2024.

10) Li S, Tajiri K, Yuan Z, Murakata Y, Song Z, Mizuno S, Xu D, Murakoshi N. 4E-BP3 deficiency impairs dendritic cell activation and $CD4^+$ T cell differentiation and attenuates α-myosin-specific T cell-mediated myocarditis in mice. Basic Res Cardiol. 120(1):225-240, 2025.

11) Li T, Sakai Y, Ami Y, Suzaki Y, Isogawa M. Strain- and Subtype-Specific Replication of Genotype 3 Hepatitis E Viruses in Mongolian Gerbils. Viruses. 16(10):1605, 2024.

12) Luhata LP, Iizuka Y, Eda R, Uchida H, Chick CN, Kubo M, Usuki T. Synthesis and Property of Silver Nanoparticles with Verbacoside. Chemistry Letters. 53(2): upad024, 2024.

13) Miatmoko A, Octavia R T, Araki T, Annoura T, Sari R. Advancing liposome technology for innovative strategies against malaria. Saudi Pharm J. 32(6):102085, 2024.

14) Mizukoshi F, Kimura H, Sugimoto S, Kimura R, Nagasawa N, Hayashi Y, Hashimoto K, Hosoya M, Shirato K, Ryo A. Molecular Evolutionary Analyses of the Fusion Genes in Human Parainfluenza Virus Type 4. Microorganisms. 12(8):1633, 2024.

15) Momose Y, Sasaki Y, Yonemitsu K, Kuroda M, Ikeda T, Uema M, Furuya Y, Toyofuku H, Igimi S, Asai T. Changes in the Phenotypes of Salmonella spp. in Japanese Broiler Flocks. Food Saf (Tokyo). 12(2):25-33, 2024.

16) Morita-Nakagawa M, Okamura K, Nakabayashi K, Inanaga Y, Shimizu S, Guo WZ, Fujino M, Li XK. Supervised machine learning of outbred mouse genotypes to predict hepatic immunological tolerance of individuals. Sci Rep. 14(1):24399, 2024.

17) 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(7):2328-2339, 2024.

18) Oka T, Li T-C, Yonemitsu K, Ami Y, Suzaki Y, Kataoka M, Doan YH, Okemoto-Nakamura Y, Kobayashi T, Saito H, Mita T, Tokuoka E, Shibata S, Yoshida T, Takagi H. Propagating and banking genetically diverse human sapovirus strains using a human duodenal cell line: investigating antigenic differences between strains. J Virol. 98(9):e0063924, 2024.

19) Park ES, Kuroda Y, Uda A, Kaku Y, Okutani A, Hotta A, Tatemoto K, Ishijima K, Inoue Y, Harada M, Ami Y, Shirakura M, Watanabe S, Suzuki Y, Harada T, Ainai A, Shiwa N, Sakai Y, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Suzuki T, Hasegawa H, Maeda K. The comparison of pathogenicity among SARS-CoV-2 variants in domestic cats. Sci Rep. 14(1):21815, 2024.

20) Sasaki Y, Ikeda T, Momose Y, Yonemitsu K, Uema M, Asai T. Geographical Variation of Antimicrobial Resistance of Salmonella in Japanese Chicken. Food Saf (Tokyo). 12(3):59-66, 2024.

21) Shirato K, Kawase M, Suwa R, Kakizaki M, Sugimoto S, Kume Y, Chishiki M, Ono T, Okabe H, Norito S, Hosoya M, Ujike M, Hashimoto K. A Clinical Isolate of Human Parainfluenza Virus 3 (Fukushima/O695/2019) Contains a Mutation in the Serial Guanosines in the RNA Editing Site of the P Gene and Produces an Atypical Number of Nongenomic Guanosine Insertions During RNA Editing. Microbiol Immunol. 69(4):220-228, 2025.

22) Shirato K, Suwa R, Nao N, Kawase M, Sugimoto S, Kume Y, Chishiki M, Ono T, Okabe H, Norito S, Sato M, Sakuma H, Suzuki S, Hosoya M, Takeda M, Hashimoto K. Molecular Epidemiology of Human Metapneumovirus in East Japan before and after COVID-19, 2017-2022. Jpn J Infect Dis. 77(3):137-143, 2024.

23) Sugimoto S, Kawase M, Suwa R, Kume Y, Chishiki M, Ono T, Okabe H, Norito S, Hanaki K-I, Hosoya M, Hashimoto K, Shirato K. Comparison of mutations in human parainfluenza viruses during passage in primary human bronchial/tracheal epithelial air-liquid interface cultures and cell lines. Microbiol Spectr. 12(9):e0116424, 2024.

24) Tateishi Y S, 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. 100:102856, 2024.

25) Thoresen D, Matsuda K, Urakami A, Ngwe Tun MM, Nomura T, Moi ML, Watanabe Y, Ishikawa M, Hau TTT, Yamamoto H, Suzaki Y, Ami Y, Smith JF, Matano T, Morita K,Akahata W. A tetravalent dengue virus-like particle vaccine induces high levels of neutralizing antibodies and reduces dengue replication in non-human primates. J Virol. 98(5):e0023924, 2024.

26) Torigoe S, Lowman DW, Sugiki T, Williams DL, Yamasaki S. Self-recognition through Dectin－1 exacerbates liver inflammation. Genes Cells, 29(4) 316-327, 2024.

27) Yamamoto K, Torigoe S, Tsujimura Y, Asaka M, N, Okumura K, Ato M. In vivo imaging identified efficient antimicrobial treatment against *Mycobacterium marinum* infection in mouse footpads. Sci Rep. 14(1):24343, 2024.

28) Yoshida Y, Shinomiya A, Oikawa M, Shimada T, Hanaki K-i, Watanabe Y. Neonatal Malnutrition Impacts Fibroblast Growth Factor 21-induced Neurite Outgrowth and Growth Hormone-releasing Hormone Secretion in Neonatal Mouse Brain. YAKUGAKU ZASSHI 145:183-188, 2025.

29) 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. Japan J. Infect. Dis. 77:16-20, 2024.

30) Zamoto-Niikura A, Hagiwara K, Imaoka K, Morikawa S, Hanaki KI. Genetic investigation of glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchored Bd37 orthologs in Babesia divergens group and potential use of recombinant protein for ecological survey in deer. J Vet Med Sci. 86:1185-1197, 2024.

2. 和文発表

1) 黒﨑陽平, 花木賢一, 福士秀悦, 下島昌幸, 河合康洋、南保明日香, 篠原克明, 七戸新太郎. 病原体取り扱い施設における実践的なバイオリスク管理に関する研究. ウイルス［日本ウイルス学会］. 74(2):131-140, 2024.

2) 堀田明豊 スタンダードプリコーション(標準予防策)とは. 動物看護［EDUWARD Press］. 36(8):24-29, 2024.

3) 新倉(座本)綾. ＜日本では稀な感染症＞ ヒトバベシア症 バムサジャーナル［バイオメディカルサイエンス研究会］. 36(2):56-62, 2024.

4) 村長保憲. 真菌由来 O-結合型糖蛋白質とキチン粒子が誘発するアレルギー性気道炎症における Dectin-2 の役割. 臨床免疫・アレルギー科. 83(2):125-132, 2025.

5) 豊倉いつみ, 佐野貴子, 櫻木淳一, チョン ピンフィー, 森墾, 鳥巣浩幸, 奥村彰久, 吉良龍太郎, 多屋馨子. 急性弛緩性麻痺に関する全国実態の一次調査. 日本小児科学会雑誌. 129 (1):44-47, 2025.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Iwaki M. Japanese perspective on diphtheria and related diseases. Inauguration Ceremony of the WHO Collaborating Centre for Diphtheria. May 16, 2024 (Oberschleißheim, Germany)

2) Mako Koyama, Nagi Niida, Ryotaro Eda, Masato Suzuki, Hiroki Izawa, Mohan Amarasiri, Takashi Furukawa, Kazunari Sei, Makoto Kubo, Shotaro Maehana. Analysis of antimicrobial resistance genes and plasmid transmissibility in Aeromonas spp. carrying *bla*$_{IMP-1}$ isolated from hospital wastewater. the 7th Environmental Dimension of Antimicrobial Resistance conference. May 26-31, 2024 (Montreal).

3) Zheng X, Li Y, Hirai-Yuki A, Shiota T, Suzuki R, Lemon SM, Muramatsu M. New potent anti-hepatitis A virus agents identified from an anti-virus compound library. European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (EUROPIC). June 2-6, 2024 (Jyväskylä, Finland)

4) Suzuki R, Matsuda M, Hirai-Yuki A, Kotani O, Kataoka M, Zheng X, Yamane D, Yokoyama M, Ishii K, Muramatsu M. Loxapine, a therapeutic agent for schizophrenia, inhibits replication of hepatitis A virus. American Society for Virology 43rd Annual Meeting. June 24-28, 2024 (Ohio)

5) Fujino M, Hu X, Que T, Shui Y,Li XK. Mass cytometry and single cell RNA sequencing analysis of mouse liver transplantation 30th International Congress of The Transplantation Society (TTS 2024). September 22-25, 2024 (Istanbul, Turkey)

6) Miho Anami, Noriyuki Watanabe, Haruko Takeyama, Hideki Aizaki, Masanori Isogawa, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita. Isolation and functional analysis of E2 antibody against hepatitis C virus. 30th International Symposium on Hepatitis C Virus, Flaviviruses, and Related Viruses. September 25-28, 2024 (Oxford)

7) Tomoko Date, Noriyuki Watanabe, Kano Sakamoto, Masaya Sugiyama, Masashi Mizokami, Hideki Aizaki, Takaji Wakita. Establishment of genotype 3 infectious HCVcc, S310 clone with adaptive mutations. 30th International Symposium on Hepatitis C Virus, Flaviviruses, and Related Viruses. September 25-28, 2024 (Oxford)

8) Ikuyo Takayama, Chiemi Hotta, Yuriko Tomita, Masayuki Fujino, Syutoku Matsuyama, Shinji Watanabe, Tomoko Morita-Ishihara, Nozomi Takeshita, Hideki Hasegawa. SARS-CoV-2 genomic surveillance in Japan. 2024 OPTIONS XII for the Control of Influenza | Privacy Policy 29 September - 2 October 2024, 2024 (Brisbane, Australia)

9) Murakata Y, Iwaki M, Senoh M, Taharaguchi M, Ami Y, Yonemitsu K, Takimoto K, Hanaki K. Approach to Humane Endpoint Setting in Potency Testing of Botulinum Antitoxins. 60th Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC) Meeting, November 17-20, 2024. (Atlanta)

10) Sekizawa S, Araki T, Umeki Y, Tateishi Y, Hasegawa S, Saito-Nakano Y, Hisaeda H, Annoura T. Elucidation of stage-specific epigenetic regulation mechanisms in malaria parasite using a histone modification enzyme inhibitor library. JITMM2024. Dec 11-13 2024 (Bangkok)

11) Annoura T, Araki T, Kawai S, Umeki Y, Sekizawa S, Saito-Nakano Y, Okamoto M, Yasutomi Y, Malaivijitnond S, Hisaeda H. Plasmodium cynomolgi: an excellent model for live imaging and valuable clue to understanding relapse and asymptomatic mechanisms. JITMM2024. Dec 11-13 2024 (Bangkok)

12) Zheng X, Hirai-Yuki A, Terahara K, Watanabe N, Suzuki R, Nagata N, Kataoka M, Yonish B, Fukano K, Yamane D, Ohsaki E, Ueda K, Shiota T, Takimoto K, Suzuki T, Masanori I, Uchihashi T, Lemon SM, Takahashi Y, Muramatsu M. Development of a human-neutralizing monoclonal antibody that effectively blocks hepatitis A virus infection both in vitro and in vivo. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 34th Annual Meeting. March 26-30, 2025 (Beijing)

2. 国内学会

1) 酒井宏治. 輸入カニクイザルから分離したアデノウイルスの性状解析. 第 71 回日本実験動物学会総会. 2024 年 5 月. 京都

2) 大城凜香、前花祥太郎、福住悠太朗、竹原一明、久保誠、酒井宏治. 消毒剤の効果検証:液相混和試験からキャリア・拭き取り試験までの包括的評価. 第 71 回日本実験動物学会総会. 2024 年 5 月. 京都

3) 梅山隆、戸室弘子、中山靖子、藤本嗣人、石川淳、阿部

雅広、小泉亜未、定本聡太、篠原孝幸、堀口崇典、宮澤拳、高塚翔吾、上野圭吾、村長保憲、星野泰隆、名木稔、宮﨑義継. 基礎領域からのアプローチ～迅速診断における遺伝子検査への期待. 第98回 日本感染症学会学術講演会 第72回日本化学療法学会総会・合同学会. 2024年6月. 兵庫

4) 阿部雅広、小泉亜未、梅山隆、中山靖子、戸室弘子、村長保憲、篠原孝幸、宮﨑義継. 新興真菌 *Candida auris*：本邦における発生動向サーベイランスの結果. 第2回 北海道医真菌研究会. 2024年8月. 北海道

5) 立石祐樹、荒木球沙、川合覚、梅木優子、今井孝、中野由美子、久枝一、案浦健. マラリア原虫の有性生殖期に特異的なヒストン H3 バリアント制御機構の解明. 第 30 回分子寄生虫学ワークショップ／第 20 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会. 2024年8月. 千葉

6) 案浦健、荒木球沙、川合覚、関澤秀斗、中村晶、小山哲秀、吉村比呂、立石祐樹,梅木優子、中野由美子、岡本宗裕、Suchinda Malaivijitnond、久枝一. 人獣共通感染症としての“サルマラリアから学ぶ”原虫の潜伏・休眠・増殖の分子基盤. 第30回分子寄生虫学ワークショップ／第20回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会. 2024年8月 千葉

7) 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. サルマラリア原虫を用いた *ex vivo* ライブイメージングシステムにおける肝内型原虫の解析 第 30 回分子寄生虫学ワークショップ／第 20 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会. 2024年8月. 千葉

8) 関澤秀斗、荒木球沙、梅木優子、立石祐樹、長谷川早悠里、中野由美子,久枝一、案浦健.「ヒストン修飾酵素阻害剤を用いた抗マラリア原虫効果とその制御機構の解明」第 30 回分子寄生虫学ワークショップ／第 20 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会、2024年 8月 千葉

9) 中村晶、小山哲秀、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吸血源動物の調査」第 30 回分子寄生虫学ワークショップ／第 20 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会. 2024年8月. 千葉

10) 小山真子、伊澤紘輝、江田諒太郎、鈴木仁人、久保誠、前花祥太郎. *Aeromonas* 属を介した NDM-5 の接合伝達能力およびプラスミドの特性. 第 18 回日本臨床検査学教育学会. 2024年8月. 新潟

11) 関根怜音、小山真子、伊澤紘輝、江田諒太郎、鈴木仁人、前花祥太郎. 2023 年度に病院排水から検出された広域 β-ラクタム耐性菌の存在実態. 第 18 回日本臨床検査学教育学会. 2024年8月. 新潟

12) 木村美幸、米満研三、網康至、結城明香、妹尾充敏、見理剛、花木賢一、岩城正昭. 日本国内実験用カニクイザルにおける *Corynebacterium ulcerans* 感染歴の遡及的解析. 第 97 回日本細菌学会総会. 2024年8月. 北海道

13) 土肥沙貴子、後裕子、森山 祐実、露木勇三、岩城正昭, 木村美幸、妹尾充敏. 犬・猫の臨床検体を用いた *Corynebacterium ulcerans* の分離状況および毒素産生に関する調査. 第 167 回日本獣医学会学術集会. 2024年9月. 北海道

14) 堀田明豊、棚林清、藤田修、朴天鎬、進藤順治、工藤上、小山田敏文、畑井仁、武藤（細川）淳二、石原朋子、前田健、花木賢一「リンパ系組織の腫大を認めた野鼠の脾臓中の細菌叢解析」第 167 回日本獣医学会学術集会. 2024年9月. 北海道

15) 新倉綾、高橋弘喜、豊田敦、鈴木里和、筏井宏実、花木 賢一 アピコンプレクサ門最小の *Babesia rodhaini* のゲノム解析 第 167 回日本獣医学会学術集会. 2024年9月 北海道

16) 川瀬遵、関塚剛史、酒井智健、木村美幸、藤澤直輝、妹尾充敏、岩城正昭. 複数のジフテリア毒素遺伝子を保有する *Corynebacterium ulcerans* の比較ゲノム解析. 第 167 回日本獣医学会学術集会. 2024年9月. 北海道

17) 稲永由紀子、藤野真之、李小康 ブタ間葉系幹細胞（MSC）のヒトサイトカイン Priming による免疫調節能増強 第 60 回日本移植学会総会 2024年9月. 長崎

18) 坂井祐介、米満研三、宮本翔、下島昌幸、網康至、鈴木忠樹. SFTS ウイルス感染若齢フェレットの組織変化の解析. 第 6 回 SFTS 研究会・学術集会. 2024年9月. 北海道

19) Hu Xin、Weiao Que、Yifang Shui、Masayuki Fujino、Xiaokang Li. Regulating Tumor Immunity through the Interplay of CD86 high CD8 T Cells and Dendritic Cell in Tumor Microenvironment. 第 83 回日本癌学会学術総会 2024年9月. 福岡

20) 白戸憲也、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. 複数の急性呼吸器ウイルス陽性検体におけるウイルス同時複製の事例. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 2024年10月. 愛知

21) 楠原一、前田千恵、Yen Hai Doan、髙木弘隆、岡智一郎. 三重県におけるサポウイルス流行状況 2010-2022 VP1 領域の全長解析による遺伝子型別と臨床像 第 65 回日本臨床ウイルス学会(合同学術集会). 2024年 10月. 愛知

22) 荒木球沙、小山哲秀、吉村比呂、荒井絢子、川合覚、関澤秀斗、梅木優子、中野由美子、今井孝、岡本宗裕、サトウ恵、Wipaporn Thabthimthong、Taratorn Kemthong、久枝一、

Suchinda Malaivijitnond、案浦健. Droplet digital PCR を用いた高度サルマラリア流行地域における Anopheles からのマラリア DNA 検出. 第 83 回日本寄生虫学会東日本支部大会・第 75 回日本衛生動物学会東日本支部大会 合同大会. 2024 年 10 月. 東京

23) 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. マラリア原虫における *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. 日本共生生物学会 第 8 回大会. 2024 年 10 月. 茨城

24) 宮澤拳, 田中大, 尾形慎, 矢野成和, 梅山隆, 高塚翔吾, 堀口崇典, 星野泰隆, 村長保憲, 阿部敬悦, 宮﨑義継. *Aspergillus fumigatus* のα-1,3-グルカン合成酵素 *Ags3* は新奇のα-グルカンを合成する. 第 23 回 糸状菌分子生物学コンファレンス. 2024 年 11 月. 沖縄

25) 坂井祐介、米満研三、宮本翔、下島昌幸、網康至、鈴木忠樹. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスを実験感染した高齢フェレットと若齢フェレットの病態の比較解析. 第 71 回 日本ウイルス学会学術集会. 2024 年 11 月. 愛知

26) 宮本翔、坂井祐介、米満研三、網康至、鈴木忠樹. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染フェレットのシングルセル遺伝子発現解析. 第 71 回 日本ウイルス学会学術集会. 2024 年 11 月. 愛知

27) Zheng X、Liu O、Zhang Y、Hirai-Yuki A、Shiota T、Suzuki R、Isogawa M、Song S、Muramatsu M. Identification of novel analogs against hepatitis A virus. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会. 2024 年 11 月. 愛知

28) 大城凜香, 前花祥太郎, 茂木祐李香、久保誠、酒井宏治. 季節性インフルエンザウイルス A/environment/Kanagawa/138/2022（H3N2）の性状解析. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会. 2024 年 11 月. 愛知

29) 杉元聡子、川瀬みゆき、諏訪麗子、久米庸平、知識美奈、小野貴史、岡部永生、則藤桜子、花木賢一、細矢光亮、橋本浩一、白戸憲也. ヒトパラインフルエンザウイルス臨床分離株の実験室継代により選択される変異の特徴. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会. 2024 年 11 月. 愛知

30) 白戸憲也、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. ヒトパラインフルエンザウイルス3の臨床分離株 Fukushima/O695/2019 はP遺伝子のRNA編集部位におけるG挿入数を増加させる変異を持つ. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会. 2024 年 11 月. 愛知

31) 阿南美穂、渡邉則幸,竹山春子、相崎英樹、五十川正記、村松正道、脇田隆字. C 型肝炎ウイルスに対する抗 E2 抗体の単離と機能解析. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会. 2024 年 11 月. 愛知

32) 伊達朋子、渡邉則幸、坂本華乃、杉山真也、溝上雅史, 相崎英樹、脇田隆字. 適応変異を獲得した遺伝子型 3 感染性 HCVcc、S310 株の樹立. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会. 2024 年 11 月. 愛知

33) 岡智一郎、中村(桶本)優子、髙木弘隆. ヒトサポウイルスが効率的に増殖する細胞で enrichment されている遺伝子 pathways. 第 71 回日本ウイルス学会学術集会. 2024 年 11 月. 愛知

34) 高木弘隆. 下痢症ウイルスの感染制御に向けた不活性化評価の意味 何をどのように発信するのか？ ウイルス性下痢症研究会第 35 回学術集会. 2024 年 11 月. 愛知

35) 阿部雅広、小泉亜未、梅山隆、中山靖子、戸室弘子、村長保憲、篠原孝幸、宮﨑義継. 本邦における新興真菌 *Candida auris* の発生動向に関する報告. 第 68 回 日本医真菌学会総会・学術集会. 2024 年 11 月. 京都

36) 村長保憲、小泉亜未、高塚翔吾、上野圭吾、星野泰隆、篠原孝幸、阿部雅広、宮﨑義継. 国立感染症研究所における抗真菌薬感受性試験の実際. 第 68 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2024 年 11 月. 京都

37）星野泰隆、篠原孝幸、上野圭吾、村長保憲、高塚翔吾、中山靖子、戸室弘子、阿部雅広、梅山隆、宮﨑義継. FFPE を使った真菌遺伝子検査：PCR. 第 68 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2024 年 11 月. 京都

38) 篠原孝幸、阿部雅広、小泉亜未、梅山隆、高塚翔吾、上野圭吾、星野泰隆、村長保憲、宮﨑義継. 国立感染症研究所における検査の実際. 第 68 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2024 年 11 月. 京都

39) 高塚翔吾、宮澤拳、壇辻百合香、犬飼達也、山越智、梅山隆、村長保憲、星野泰隆、澁谷和俊、宮﨑義継. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症発症に寄与する機能的分子の解析. 第 68 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2024 年 11 月. 京都

40) 河合康洋. 病原体研究を行う上でのバイオセーフティ. 第 47 回日本分子生物学会年会. 2024 年 11 月. 福岡

41) 関澤秀斗、荒木球沙、梅木優子、立石祐樹、長谷川早悠里、中野由美子、久枝一、案浦健. ヒストン修飾酵素阻害剤ライブラリー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. 第 47 回日本分子生物学会. 2024 年 11 月. 福岡

42) 荒木球沙、角田宗一郎、川合覚、小林宏尚、関澤秀斗、中野由美子、久枝一、案浦健. マラリア原虫のユニークな増殖機構とオルガネラ制御メカニズムの解明. 第 47 回日本分子生物学会. 2024 年 11 月. 福岡

43) 荒木球沙、角田宗一郎、川合覚、小林宏尚、梅木優子、立石祐樹、関澤秀斗、中野由美子、岡本宗裕、保富康宏、久枝一、案浦健. マラリア原虫における増殖メカニズムの解

明. 第 57 回日本原生生物学会大会. 2024 年 11 月. 山口
44) 花木賢一. 感染症研究における非ヒト霊長類に代わるモデル動物としてのフェレット. 日本動物実験代替法学会第 37 回大会. 2024 年 11 月. 栃木
45) Hu Xin、Weiao Que、Yifang Shui、Masayuki Fujino、Xiaokang Li. Targeting high CD86 expression in CD8 T cells to enhance antitumor immunity in the Tumor Microenviroment. 第 53 回日本免疫学会学術集会 2024 年 12 月. 長崎
46) 梅山隆、小泉亜未、村長保憲、阿部雅広、高塚翔吾、上野圭吾、星野泰隆、篠原孝幸、宮﨑義継. 真菌の薬剤感受性試験:現状と展望. 第 36 回 日本臨床微生物学会総会・学術集会. 2025 年 1 月. 愛知
47) 小山真子、伊澤紘輝、江田諒太郎、鈴木仁人、久保誠、前花祥太郎. 病院排水より分離された *bla*NDM-5 保有株における接合伝達能の解析. 第 36 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 2025 年 1 月. 愛知
48) 花木賢一. 感染症研究におけるバイオリスク管理・デュアルユース問題・教育. 日本 CBRNE 学会／NBCR 対策推進機構共催第一回学術大会. 2025 年 2 月. 東京
49) 宮澤拳、梅山隆、星野泰隆、堀口崇典、高塚翔吾、村長保憲、宮﨑義継. D-ガラクトサミンは *Aspergillus fumigatus* の分生子休眠打破を促進する. 日本農芸化学会 2025 年度大会. 2025 年 3 月. 北海道
50) 高木弘隆. コロナ禍の現状と感染症の現在と未来. 日本口腔機能水学会第 26 回学術大会教育講演. 2025 年 3 月. 千葉

3. その他
1) 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. 新興真菌 *Candida auris*: 国内での発生動向と薬剤耐性傾向について. 衛生微生物技術協議会第 44 回研究会. 2024 年 7 月. 東京
2) 河合康洋. 病原体等取扱いに関わる法令とその遵守について. 衛生微生物協議会第 44 回研究会. 2024 年 7 月. 東京
3) 大城凜香、前花祥太郎、茂木祐李香、久保誠、酒井宏治. 2022 年に分離された環境由来 H3N2 インフルエンザウイルスの性状解析. 第 37 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム. 2024 年 7 月. 愛媛
4) 酒井宏治. インフルエンザ二次性感染型肺炎解明のためのマウス感染モデルの構築解析. 第 37 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム. 2024 年 7 月. 愛媛
5) Iwaki M. Japanese perspective on diphtheria and contribution of the Department of Bacteriology II.「ラオスにおけるワクチン予防可能疾患対策に対する NCGM/NIID の連携」セミナー. 2024 年 6 月. 東京
6) 岩城正昭.『国際的に注意喚起されるジフテリア感染症』―抗毒素治療とワクチン効果―. 熊本保健科学大学学術講演会. 2024 年 9 月. 熊本
7) 岩城正昭. 生物製剤の動物試験 3Rs に関する WHO のガイドライン制定プロジェクト. 熊本保健科学大学学術シンポジウム「ワクチンの品質保証に関する国際潮流」- 試験法の改良・代替法を中心に -. 2024 年 9 月. 熊本
8) 荒木球沙、小山哲秀、吉村比呂、荒井絢子、川合覚、関澤秀斗、梅木優子、中野由美子、今井孝、岡本宗裕、サトウ恵、Wipaporn Thabthimthong、Taratorn Kemthong、久枝一、Suchinda Malaivijitnond、案浦健. Droplet digital PCR を用いた高度サルマラリア流行地における Anopheles の疫学調査. 2024 奄美医科学研究シンポジウム. 2024 年 10 月. 鹿児島
9) 関澤秀斗、荒木球沙、梅木優子、立石祐樹、長谷川早悠里、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発育期特異的な抗マラリア原虫効果とその分子基盤の解明. 2024 奄美医科学研究シンポジウム. 2024 年 10 月. 鹿児島
10) 河合康洋. 実験室における病原体の取り扱いについて. 地域保健総合推進事業第 2 回九州ブロック会議. 2024 年 12 月. 福岡
11) 花木賢一. 感染動物の取扱いに関するリスクマネジメントと教育. 第 2 回長崎大学バイオリスク管理セミナー. 2025 年 2 月. 長崎

（別表１）

定期的微生物モニタリング成績

病原体検査項目		検査方法	年間検査結果 （陽性数/検査数）						
			戸山庁舎			村山庁舎			ハンセン
			マウス	ウサギ	モルモット	マウス	ウサギ	モルモット	マウス
サルモネラ	*Salmonella* spp.	培養	0/253	0/2		0/192	0/72	0/72	0/13
ティザー菌	*Clostridium piliforme*	血清反応	0/253	0/2		0/192	0/72	0/72	0/13
緑膿菌	*Pseudomonas aeruginosa*	培養	0/253	0/11		37/19	0/72	0/72	0/13
黄色ブドウ球菌	*Staphylococcus aureus*	培養	0/253	0/11		27/19	3/72	38/72	0/13
腸粘膜肥厚菌	*Citrobacter rodentium*	培養	0/253			0/192			0/13
肺パスツレラ	*Pasteurella pneumotropica*	培養	0/253			0/192			0/13
ネズミコリネ菌	*Corynebacterium kutscheri*	培養	0/253			0/192			0/13
肺マイコプラズマ	*Mycoplasma pulmonis*	培養・血清反応	0/253			0/192			0/13
ウサギパスツレラ	*Pasteurella multocida*	培養		0/11			0/72		
気管支敗血症菌	*Bordetella bronchiseptica*	培養		0/11			0/72	0/72	
溶血連鎖球菌	*Streptococcus zooepidemicus*	培養						0/72	
肺炎球菌	*Streptococcus pneumoniae*	培養						0/72	
センダイウイルス	Sendai virus (HVJ)	血清反応	0/253	0/2		0/192	0/72	0/72	0/13
マウス肝炎ウイルス	Mouse hepatitis virus (MHV)	血清反応	0/253			0/192			0/13
エクトロメリア	Ectromelia virus	血清反応	0/92			0/48			0/4
リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス	Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)	血清反応	0/92			0/48			0/4
ジアルジア	*Giardia muris*	鏡検	0/253						0/13
スピロヌクレウス（ヘキサミタ）	*Spironucleus muris* (*Hexamita muris*)	鏡検	0/253						0/13
ネズミ盲腸蟯虫	*Syphacia* spp.	鏡検	0/253						0/13
ネズミ大腸蟯虫	*Aspiculuris tetraptera*	鏡検	0/253						0/13
コクシジウム	*Eimeria caviae*, *Eimeria* spp.	鏡検		0/2					0/13
外部寄生虫	Ectoparasites	鏡検	0/253						0/13

（令和６年度は戸山庁舎でのモルモット飼養実績はなかった。空欄は検査を実施していない。）

２４．品質管理研究センター

センター長　　石井　孝司

概 要

品質管理研究センターは、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、品質保証・管理部として発足した。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後、令和 6 年 4 月からセンターに改組されて現在に至っている。それぞれの室は、放射線管理、生物学的製剤等の検定・検査に係る信頼性保証、情報ネットワーク管理という機能の異なる所内横断的な業務を行っているが、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や、研究面でも互いの専門性を生かした取り組みを行っている。

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 2 名(前山順一、花田賢太郎)、非常勤職員 2 名(深澤秀輔、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 3 名(藤田賢太郎、湯浅磨里、加藤文博(令和 7 年 1 月から、ウイルス第三部と併任))、再任用職員 3 名(木所稔(ウイルス第三部と併任)、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 6 年 10 月 2 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。OMCL の認定に係る調査については、監視指導・麻薬対策課と PMDA による調査を受け、感染研は OMCL として(継続)認定された(令和 7 年 1 月 22 日)。また、感染研は、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確認され(継続)認定された(令和 6 年 7 月 12 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 度の再認定作業は当センター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(9月まで)、上田善文,、佐々木直文(11月から))、再任用職員1名(石川淳(真菌部と併任))、非常勤職員3名(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、研究企画調整センター所属の小林勇一(4月から)と、総務部所属の三浦真(7月から)も、第三室との併任として、主にMicrosoft 365の管理運営に携わり、さらには、後述の組織統合に伴う情報系基盤の整備の実際の作業を行うなど、研究情報運営委員会の事務局を支援した。

NIH-NETの管理運用業務である、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を行っている。さらに、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。そして、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 Incident 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、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(M365)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、M365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のために前年度に導入したMicrosoft Intuneの保守管理を行った。

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を行った。

最後に人事面では、佐々木直文が第三室主任研究官として令和6年11月に病原体ゲノム解析研究センターから配置換えとなり、加藤文博が第二室主任研究官として令和7年1月にウイルス第三部から配置換えとなった。業務面のみならず、研究面での活躍にも期待したい。また、本田尚子が出向していたAMEDから令和7年3月に帰任した。一方、令和6年10月に加納和彦が国立医薬品食品衛生研究所に出向となった。また、令和7年度3月末で前山順一、木所稔が再任用の任期満了により退職し、花田賢太郎は国立健康危機管理研究機構内に新設される検定部長に就任することになった。当部・センターにおけるこれまでのご貢献に感謝申し上げる。

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 の多機能性が PTMs 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 PTMs のうち Ku70 の核移行シグナルの C 末端側に隣接しているリジン残基のメチル化が Ku70 の核外輸送に関与している可能性について検証を開始した。[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つの間の相互作用の有無を検討した。[作道隆；糸川健太郎(病原体ゲノム解析研究センター)；伴野豊(九州大学)、桑崎誠剛、生川潤子、山本公子、飯塚哲也、瀬筒秀樹(農研機構)]

Ⅲ. タンパク質間相互作用の可視化手法を用いたチロシンキナーゼアッセイ

タンパク質間相互作用を細胞内の蛍光輝点として検出する手法 Fluoppi (Fluorescent based technology detecting Protein-Protein Interactions)を用いて、チロシンキナーゼの自己リン酸化チロシン残基と SH2 ドメインタンパクの相互作用を可視化して、阻害剤の評価系へ応用することを試みている。細菌型チロシンキナーゼである大腸菌 Wzc に 4 量体蛍光タンパクタグを付加し、多量体形成タグを付加した各種 SH2 ドメインと一過性に HEK293T 細胞に共発現させた。昨年度、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が変化し、輝点が形成されることを観察したが、今年度は FES の superbinder を作製し、同様の実験を行ったところ、より明瞭な輝点形成が確認された。FES superbinder は ALK、EGFR 等のヒトチロシンキナーゼとも相互作用した。さらに FYN の SH2 を作製したところ、より多くのチロシンキナーゼの活性を視覚化することが可能となった。種々変異体を用いた解析から、蛍光輝点形成は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反映していることが確かめられた。[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。我々は、CERT 内の serine repeat motif(SRM)と呼ばれる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。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の原因変異となることが最近示され、我々はそれら病原性変異の中には SRM のリン酸化不全を伴って CERT 機能が異常亢進させるものが複数あることも明らかにしてきた。この度、SRM のリン酸化不全を伴わないような *CERT1* 病原性変異を解析し、これら変異は SRM リン酸化不全とは別の機序によって CERT 機能を異常亢進しているらしいことを見出した。[湯浅磨里、水池彩、石井孝司、花田賢太郎]

2. CERT を小胞体ー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ーゴルジ体膜接触部位で機能する。我々は、CERT を小胞体ー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、これら遺伝子の機能解析を進めてきた。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、C10orf76－PI4KB 軸依存的な PI4P 合成が CERT の小胞体ー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昨年度までに示し、C10orf76 をその機能から DGARM（distal Golgi armadillo repeat protein）と呼ぶことを提案した。この度、DGARM の局在制御に重要な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. 無染色・非侵襲条件で顕微鏡撮影された細胞の人工知能（AI）を活用したイメージング解析

高解像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）した。さらに、深層学習ステップを含む公開プログラムを活用し、ミトコンドリアを含むいくつかのオルガネラのイメージを位相差像から自動抽出することに成功した。［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）］

2. 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］

一方で、病原体に感染したマウスのイメージングを行うためには、顕微鏡を封じ込めるためのクリーンブースの設置が必要であった。AMED 令和 7 年度「肝炎等克服実用化研究事業」(代表:ウイルス第二部鈴木亮介先生)に分担研究者として参画させていただき、その助成金を基に設置中である。その間、細胞レベルの研究を遂行した。上皮がんは転移する過程で真皮を通過する。真皮の環境を模した不織布シリカファイバー上で大腸がん細胞が如何なる挙動を示すかを二光子供顕微鏡下で観察した。従来までに知られているものとは異なる安定性ブレブ構造を発見し Scientific Reports 誌に報告した。がん細胞はこの構造を用いてコラーゲン、エラスチンなどを捕まえ真皮内を移動すると考えられる。［本田尚子、上田善文、石井孝司、伊井辰仁（日本獣医生命科学大学）、三宅亨（滋賀医科大学）、向所賢一（滋賀医科大学）、佐藤泰樹（獨協医科大学）、伴慎一（獨協医科大学）］。今後は、安定性ブレブ構造がどのようなメカニズムで形成されているかを超解像顕微鏡で解明し、実際の真皮においても生じるかを二光子顕微鏡で明らかにする。

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6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、加藤文博、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対応

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、感染研は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（JAB）による審査を受け、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。令和6年6月13日、14日にJABによる第一回定期サーベイランスを受け、令和6年7月12日付で（継続）認定を受けた。定期サーベイランス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、木所稔、内藤誠之郎、佐々木裕子；高橋宜聖、森山彩野、寺原和孝、小野寺大志、安達悠、上滝隆太郎（治療薬・ワクチン開発研究センター）、内藤万佐子、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。令和5年度に完成した、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について、目合わせの機会に試用した結果と共に日本ワクチン学会において発表したところ、主要なワクチンメーカーからシステム利用希望の相談があった。メーカーによってプレートの形式や状況が異なるので、試料画像の提供を受けて検討を行い、1つのシステムでそれらの全てに対応できるように拡張と改良を行った。[鈴木貢、石井孝司; 嶋崎典子、原田勇一(ウイルス第三部);鈴木豪(東京科学大)]

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(安全管理研究センター);小島肇(国立医薬品食品衛生研究所)]

3. エムポックスウイルス核酸増幅検査用国内参照品に対する統計解析支援

エムポックスウイルス核酸増幅検査用国内参照品の追加データの解析を支援した。[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)]

4. 標準はぶ抗毒素の更新に対する統計解析支援

標準はぶ抗毒素を更新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。[落合雅樹;松村隆之(治療薬・ワクチン開発研究センター)、妹尾充敏(細菌第二部)、阿戸学(感染制御部)]

5. コモンマーモセットモデルにおける改良型おたふくかぜワクチン候補株の有効性、安全性の評価と新たな接種経路の検討

我々はこれまでカニクイザルを用いて様々なバイオマーカーを指標に新規おたふくかぜワクチン候補株(Tmj)の有効性と安全性の評価を行って来た。その結果、霊長類においてムンプスウイルス(MuV)の腺組織への侵襲マーカーとして血中のアミラーゼ活性およびリパーゼ活性が有用であり、特に血中アミラーゼ値はワクチン株の安全性の指標だけでなく感染防御実験における有効性の指標(break through感染の有無)にもなり得る結果が得られた。また、一連の実験からTmj株の有効性と安全性が親株である鳥居株(Tori)より優れているという結果を得た。

令和6年度はMuVに感受性の高いコモンマーモセットを用いてこれらのバイオマーカーを指標にしてTmj株の有効性と安全性を評価すると共に新規接種経路についても検討を行った。

2群のマーモセット(各5頭)にTmj株およびTori株をそれぞれ皮下接種で免疫し、8週目に野外強毒株で攻撃接種し5週目まで中和抗体価、攻撃感染後のPBL中のMuVゲノム数、および血中アミラーゼ活性およびリパーゼ活性を測定し、ワクチンの有効性と安全性を比較した。また同じ実験スケジュールで新規接種経路にてマーモセット5頭にTmj株を接種し、同様の評価を行った。

皮下接種による感染防御実験において、Tmj、およびTori接種群の攻撃時の中和抗体価はそれぞれ4^3.1、4^2.6で有意差は認められなかった。血中アミラーゼ値はいずれの群においても5頭中1頭で免疫接種後に若干の上昇が認められ、攻撃後もいずれの群でも5頭中1頭で上昇が認められた。Tmj接種群では攻撃後の1頭で血中リパーゼ値の上昇も認められた。両群におけるウイルス血症はいずれも5頭中2頭で検出されたが、いずれの陽性個体においても検出限界に近い低コピー数であり、攻撃後2-3週目で一過性に検出されるのみであった。一方、新規接種経路によるTmj接種群においては、全頭において免疫接種後においても攻撃接種後においても血

中アミラーゼ値の上昇は認められなかった。また、ウイルス血症は5頭中1頭でのみ検出された。

これらの結果からマーモセットモデルにおいてはTmj株の有効性と安全性は親株であるToriと同程度であることが示唆された。一方、今回試みた新たな接種経路によるTmj株免疫群においては攻撃後の血中アミラーゼ値の上昇が全頭で認められず、ウイルス血症も5頭中1頭で検出されただけであることから、接種経路の変更によってワクチンの有効性を改善できる可能性が示唆された。加えて、免疫後の血中アミラーゼ値の上昇が認められないことから皮下接種に比べてワクチンの安全性をも改善できる可能性も示唆された。[木所稔、加藤文博；網康至、米満研三(安全管理研究センター)]

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102,517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. 調査結果の集計と報告

おたふくかぜワクチンの定期接種導入を判断するための科学的根拠を得るため、日本小児科学会、AMED 鈴木班、AMED 菅班の共同により、現行国産おたふくかぜワクチンについて全国的な副反応調査を行った。おたふくかぜ単味ワクチン接種8週間後までの副反応が疑われる症状に関して、原則として、接種医師を対象にWebにて情報収集を行った。ワクチンの接種期間は、2020年1月1日から2023年3月31日までとし、接種の対象は1歳以上就学前の小児とした。前向きに8週間フォローできた44,708例のうち、無菌性髄膜炎発生例は6例(疑い例2例を含む)で、頻度は10万接種あたり13.4であった。頻度は低いものの、急性脳炎、けいれん重積を認めた症例も含まれていた。症状出現時の検体を収集できた無菌性髄膜炎(疑い例1例を含む)3例について病原体診断を実施したところ、2例からおたふくかぜワクチン株遺伝子が検出され、うち1例からワクチン株ウイルスが分離された。頻度の解釈には十分留意する必要があるが、ムンプス自然感染後の無菌性髄膜炎の発生頻度に比べると低いものの、1回目接種後には、頭痛、嘔吐などの髄膜炎を疑う症状が一定の頻度で発生していたこと、無菌性髄膜炎6例(疑いを含む)のうち5例が1回接種後に発生していたことから、特に1回目接種においては、注意が必要であることが示された。

これらの結果は厚生科学審議会(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)で報告され、日本小児科学会誌2024年1月号に掲載された。[木所稔;新井智(感染症疫学センター)他]

IX. 病原体ゲノム解析に関する研究

1. 疫学・ゲノム情報統合表示ツール Pomegraph の開発

病原体ゲノム分子疫学データの可視化統合を目的とした軽量Web アプリケーション「Pomegraph」の開発を進めた。これは、全国の地方衛生研究所等で得られた病原体ゲノムと疫学情報を統合的に表示するツールであり、現場での迅速なクラスター把握や感染経路の解析支援を目的としている。従来の系統樹中心の解析に比べ、視覚的にわかりやすいネットワーク構造や属性表示機能を実装しており、疫学情報との直感的な連携が可能となった。アプリケーションは、開発環境の迅速化のためGitHub PagesとCI環境上で運用されており、更新性と再現性を兼ね備えている。本年度は開発版を公開し、第38回公衆衛生情報研究協議会研究会にて発表を行った。今後は、他の統合解析ツールへの組み込みも視野に、他病原体への拡張や利用者研修の準備を進める予定である。[佐々木直文]

2. HPCI 計算資源を活用したゲノム解析プログラムの開発

スーパーコンピュータ「富岳」を活用した一般試行課題として、大規模ゲノムデータに対する配列相同性検索の高効率化に向けた事前検証を実施した。本課題では、病原体ゲノムデータを対象とした次世代シークエンス解析において生じる検索時間の増大や DB の情報汚染といった課題に対応するため、AI による分類モデルと blastn 検索を組み合わせた新しいアプローチの検証環境を構築した。「富岳」上では、既存の blastn の MPI 並列実装の性能試験を行

うとともに、データベース分割や検索前処理のアルゴリズム開発に向けた初期的な構成要素の動作確認を行った。[佐々木直文]

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)、寺本友紀子、安藤逸人(総務部)]

従事者数

1. 戸山　68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	22	
継続者	63	
合　計	85	

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)

対象者	受講者数	備考
戸山TBS、防災センター	18	
村山TBS、警備室 等	30	
合　計	48	

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	1403.474	37.000	40.375
^{14}C	105.646	3.700	4.505
^{32}P	9.250	20.350	19.350

保管量下限数量比合計 114.384

2. 村山

(単位 MBq)

核種	前年度繰越量	入庫量	使用量
^{14}C	8.251	9.250	4.477
^{32}P	0.000	9.250	4.070

保管量下限数量比合計 53.100

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6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1件、改訂75件、廃止20件、有効SOP数556通。検査SOP：新規作成0件、修正0件、改訂4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様式のうち一部の軽微な様式変更を除いて、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6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36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」（3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、加藤文博、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」（9件）、「逸脱処理完了報告書」（8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、加藤文博、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。当センターは、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6年10月2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、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6年12月19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7年1月22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、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. 品質管理研究センター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、品質管理研究センター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);佐々木裕子、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. 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]

10. 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25版案を作成するのに協力し、令和6年8月6日に一部改正された。[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)第二階層文書の整備

検定検査品質保証委員会が「製造・試験記録等要約書審査に関する機密電子書類のセキュリティ方針」第2版案、「検定・検査業務に係る苦情等の処理に関する手順書」第5版案、「検定・検査に係る逸脱管理に関する手順書」第5版案、「SLP様式作成及び変更に係る手順書」第7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、木所稔、内藤誠之郎、佐々木裕子、石井孝司]

11. 予防接種後副反応疑い(有害事象)報告サーベイランスに関する業務

予防接種法、医薬品医療機器法に基づき、医療機関あるいは企業から厚労省(PMDA)に報告された予防接種後副反応疑い報告書等について、感染症疫学センターと当室が協力して集計し、定期的に所内報告を行った。また、PMDA、感染症疫学センターと協力し予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会の資料を作成するための準備を開始した。[落合雅樹、藤田賢太郎、湯浅磨里、加藤文博、木所稔、内藤誠之郎、佐々木裕子、森田優、石井孝司;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)]

12. 検定・検査業務必携の改定

平成20年3月以降、長らく改定がなされていなかった検定・検査業務必携について、関係する法規の改定や科学的知見の蓄積に伴う更新などを中心にワーキンググループを組織して、改定を進めて行くことになった。所内の執筆者の協力を得て本年度中に、大部分の改定原稿を入手した。引き続き編集作業を進めている。[板村繁之(国際協力室);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、橋本光彦(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13回Meeting of the Western Pacific Regional Alliance of NRAs for Medical Products: Focus on Regulatory Preparedness during Public Health Emergencies(令和6年8月、Web)[石井孝司]

2. Asean NCLネットワーク会議2024 韓国医薬品食品安全庁主催(令和6年9月、韓国、ソウル)[落合雅樹(Web)；水上拓郎(次世代生物学的製剤研究センター)]

3. Workshop of Lot Release System for Biological Products 国家医薬品食品品質管理研究所(NQCLDF)主催(令和6年9月、Web)[石井孝司、落合雅樹;関洋平、野島清子、水上拓郎(次世代生物学的製剤研究センター)])

4. 第80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10月、Web)[石井孝司、落合雅樹;水上拓郎(次世代生物学的製剤研究センター)]

5. 第6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6年11月、Web)[佐々木裕子、石井孝司]

6. WHO Informal consultation on Guideline for 3Rs(令和7年2月、スイス、ジュネーブWHO本部)[石井孝司;岩城正昭(安全管理研究センター)]

Ⅱ. 研修等

1. 品質管理研修(マレーシア国家医薬品規制庁(NPRA)3名;令和6年9月9日～13日)[石井孝司、落合雅樹、湯浅磨里、内藤誠之郎、藤田賢太郎、木所稔、佐々木裕子;林昌宏(ウイルス第一部)、森茂太郎(細菌第二部)、棚林清(安全管理研究センター)他]

情報ネットワーク管理業務

I. 日常業務

第三室では以下の情報ネットワーク管理業務を行った。[鈴木貢、石川淳、加納和彦(9 月まで)、上田善文、佐々木直文(11 月から)新井万柚子、上石浩一、氏原正敏；小林勇一(研究企画調整センター)、三浦真(総務部)]

1. ユーザ・機器の登録

各委員からの申請に従い、NIH-NET への各種登録作業を行った。令和 6 年度の登録件数は、ユーザ登録 501 件、ホスト登録 1,656 件、その他の登録処理 1,685 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 (個人宛は令和 6 年度いっぱいで廃止)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。(令和 6 年度いっぱいで現行の Web サイトは廃止)

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。さらに、研究用で各部やプロジェクトが立ち上げたサーバに対して、証明書の発行を行った。

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 6 年 5 月 28 日	66
2	令和 6 年 7 月 25 日	22
3	令和 6 年 9 月 25 日	15
4	令和 6 年 11 月 22 日	22
5	令和 6 年 1 月 23 日	21
6	令和 6 年 3 月 24 日	24
	合 計	170

II. 今年度の活動内容

令和 6 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(9 月まで)、上田善文、佐々木直文(11 月から)、新井万柚子、上石浩一、氏原正敏；小林勇一(研究企画調整センター)、三浦真(7 月から、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のために全所的に導入した Microsoft Intune の管理を行った。(研究企画調整センターとの共同作業)
2. M365 外部利用届ならびに外部サービス等利用許可申請をオンライン化した。
3. 前々年度に実施された 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引き続き行った。
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を技術的な面で支援した。

III. 主なシステム障害とセキュリティインシデント

特になし。

その他

I. 放射線管理に係る事項

1. 初めて放射線取扱主任者に選任されて1年以内、以降3年に1度の受講が義務づけられている放射線取扱主任者のための定期講習(令和7年2月13日)を受講した。[石井孝司、柊元巌]

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、および特定放射性同位元素防護委員会(令和7年3月7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63回:令和6年9月11日、第64回:令和7年3月25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；安藤逸人(総務部)]

4. 村山庁舎施設運営連絡協議会(第29回:令和7年1月15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. 放射性同位元素等の規制に関する法律第43条の2の規定に基づく原子力規制委員会による立入検査が、令和6年4月25日村山庁舎においてRI安全管理の観点から、令和6年5月13日戸山庁舎において、また、令和6年9月27日村山庁舎において放射線防護の観点からそれぞれ実施された。また、4月25日村山庁舎において実施された立入検査において、放射性同位元素の管理又はこれに付随する業務に従事すると判断された外部委託業者等のうち管理区域に立ち入る作業員に対しても従事者登録を行う必要があるとの指摘を受け、戸山研究庁舎、村山庁舎の規則を令和6年8月1日に改訂した。[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. 村山庁舎において特定放射性同位元素防護訓練を令和6年11月19日に実施した。[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、4機関(国外:0機関、国内:4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) Abdelhakim, I. A., Futamura, Y., Asami, Y., Hanaki, H., Kito, N., Masuda, S., Shibata, A., Muranaka, A., Koshino, H., Shirasu, K., Osada, H., Ishikawa, J., and Takahashi, S.: Expression of Syo_1.56 SARP regulator unveils potent elasnin derivatives with antibacterial activity. J. Nat. Prod. 87:1459-1470 (2024).

2) Shimasaki, K., Okemoto-Nakamura, Y., Saito, K., Fukasawa, M., Katoh, K., and Hanada, K.: A high-resolution phase-contrast microscopy system for label-free imaging in living cells, Cell Structure and Function, 22: 21-29 (2024)

3) Hanada, K.: Metabolic channeling of lipids via the contact zones between different organelles, BioEssays, 46, article 202400045, (2024)

4) Shimasaki, K., Okemoto-Nakamura, Y., Saito, K., Fukasawa, M., Katoh, K., and Hanada, K.: Deep learning-based segmentation of subcellular organelles in high-resolution phase-contrast images, Cell Structure and Function, 49: 57–65 (2024)

5) Linton, C., Wesolowski, J., Lobley, A., Yamaji, T., Hanada, K., and Paumet, F.: Specialized contact sites regulate the fusion of chlamydial inclusion membranes, Nature Communication, 15: 9250 (2024)

6) Sasaki, K., Toide, M., Adachi, T., Morishita, F., Watanabe, Y., Tajima Sakurai, H., Wakabayashi, S., Kusumi, S., Yamaji, T., Sakurai, K., Koga, D., Hanada, K., Yohda, M., and Yoshida, H.: Dysregulation of PI4P in the trans Golgi regions activates the mammalian Golgi stress response, Journal of Biological Chemistry, 301: 108075 (2025)

7) Yasui F., Munekata K., Fujiyuki T., Kuraishi T., Yamaji K., Honda T., Gomi S., Yoneda M., Sanada T., Ishii K., Sakoda Y., Kida H., Hattori S., Kai C. and Kohara M. Single dose of attenuated vaccinia viruses expressing H5 hemagglutinin affords rapid and long-term protection against lethal infection with highly pathogenic avian influenza A H5N1 virus in mice and monkeys. Vaccines 13: 74 (2025)

8) Harada T., Fujimoto H., Fukushi S., Ishii K. and Hanaki K. Inactivation of SARS-CoV-2 in Serum Using Physical Methods. Japanese Journal of Infectious Diseases 77: 201-204 (2024)

9) 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 54: 1-30 (2024)

10) 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)

11) Miyake T., Honda N., Mukaisho K., Sato T., Ban S., Ishii K. and Ueda Y. Cancer cell dynamics on silica fibers. Scientific Reports in press.

12) Fukuyama K., Kamiyoshi K., Itamochi M., Yazawa S., Tamura K., Shinbo K., Kawakami R., Saga Y., Shimada T., Sasaki N., Kuroda M., Oishi K., and Tani H. Genome epidemiological and

seroepidemiological study of the COVID-19 cluster in the nursing home, Japanese journal of infectious diseases, in press.

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) 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）

3) 藤本浩文、小池学：アセチル化による DNA 修復タンパク質 Ku70 の機能制御の可能性、細胞 56: 600-603（2024）

4) 佐々木裕子、Alain Blanchard、Chih-Horng Kuo：マイコプラズマの分類と命名についての最近の動向、日本マイコプラズマ学雑誌 51: 26-30（2025）

5) 齊藤恭子、石井孝司、深澤征義：生物学的製剤の承認検査、実例から学ぶレギュラトリーサイエンス、レギュラトリーサイエンス研究会編集、じほう、73-77（2025）

II. 学 会 発 表

1. 国際学会等

1) Hanada K., Gehin C., Lee T., D'Angelo G., and Proia, R.: Dysregulation of the inter-organelle transport of ceramide by neurodevelopmental disorder-associating missense mutations in *CERT1,* 3rd Korea-Japan Lipid Joint Symposium, 2024.5.21-23, Busan, Korea (Oral)

2) Hanada, K.: Structure and Function of the cermide transport protein CERT, The 1st Skin Ceramide Research Group Summit Forum, 2024.10.26, Chengdu, China. (Invited lecture)

3) Iwaki M., Ishii K. Replacements for animal testing for biologicals in Japan. Informal consultation on WHO Guidelines on the phasing out of animal tests for the quality control of biological products. Geneva, Switzerland (WHO), February 27-28, 2025

4) Suzuki R., Matsuda M., Hirai-Yuki A., Kotani O., Kataoka M., Zheng X., Yamane D., Yokoyama M., Ishii K. and Muramatsu M. Loxapine, a therapeutic agent for schizophrenia, inhibits replication of hepatitis A virus. American Society for Virology, Columbus, USA, June 24-28, 2024

2. 国内学会等

1) 鈴木貢、鈴木豪、嶋崎典子、西嶋陽奈、中居佑介、石井孝司、原田勇一：コンピュータビジョンを応用したインフルエンザ HA ワクチンの一元放射免疫拡散試験の沈降輪自動計測システムの開発、第 28 回日本ワクチン学会、令和 6 年 10 月、名古屋（口頭）

2) 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）

3) 佐々木直文、大石祥己、石井孝司、宮﨑義継：疫学・ゲノム情報統合表示ツール Pomegraph の開発状況、第 38 回公衆衛生情報研究協議会総会・研究会、令和 7 年 2 月、富山（口頭）

4) 藤田達也、櫻林修平、張潤棋、柳澤春明、森田さより、花田賢太郎、吉川雅英、児嶋長次郎：セラミド輸送蛋白質 CERT の構造解析、第 24 回日本蛋白質科学年会、令和 6 年 6 月、札幌（ポスター）

5) 花田賢太郎：オルガネラ膜接触領域で働く脂質転送タンパク質 CERT の構造と機能調節、第 46 回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム、2024.9.27-29、福岡（招待口演）

6) 小木曽悠里、西阪皓理、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：極長鎖セラミド分子種はネクロトーシスを誘導する、第 74 回日本薬学会関西支部総会・大会、令和 6 年 10 月、西宮（口頭）

7) 島﨑健太朗、中村（桶本）優子、齊藤恭子、深澤征義、加藤薫、花田賢太郎：高解像位相差顕微鏡システムと AI を活用した病原体感染細胞における宿主オルガネラダイナミクス解析、シンポジウム「病原体感染が引き起こす宿主オルガネラダイナミクス」、第 97 回日本生化学会大会、令和 6 年 11 月、横浜（招待口演）

8) 藤田達也、櫻林修平、張潤棋、柳澤春明、森田さより、花田賢太郎、吉川雅英、児嶋長次郎：セラミド輸送蛋白質 CERT の構造解析、第 97 回日本生化学会大会、令和 6 年 11 月、横浜（ポスター）

9) 熊谷圭悟、高野智弘、水池彩、齊藤恭子、水上智晴、佐々木永太、曽我皓平、足立(中嶋)はるよ、八村敏志、松村隆之、高橋宜聖、深澤征義: 副反応マウスモデルを用いた低副反応原性イオン化脂質スクリーニング、第 66 回日本脂質生化学会、2024.06.06-07、静岡
10) 松鵜彩、熊谷圭悟、松村隆之、水池彩、水上智晴、原田倫子, 井上雄介、井上智、深澤征義、高橋宜聖、前田健: マウスにおける狂犬病ウイルスGタンパク質mRNA-LNPワクチンの効果、第167回日本獣医学会学術集会、令和6年9月、帯広
11) 高野智弘、熊谷圭悟、井内仁志、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、小檜山康司、石井健、浜田道昭、深澤征義、松村隆之、高橋宜聖: mRNA 脂質ナノ粒子ワクチン関連副反応メカニズムの解析、第28回日本ワクチン学会・第65回日本臨床ウイルス学会合同学術集会、令和6年10月、名古屋
12) 高野智弘、熊谷圭悟、井内仁志、水池彩、水上智晴、佐々木永太、小檜山康司、石井健、浜田道昭、深澤征義 、松村隆之、高橋宜聖: Immune profiling of less reactogenic mRNA vaccine revealed the pathways associated with adverse reaction、第53回日本免疫学会学術集会、令和6年12月、長崎
13) 水池彩: 超解像顕微鏡で観るオルガネラ膜脂質関連因子、第47回日本分子生物学会年会、令和6年11月、博多(口頭)
14) 水池彩: スフィンゴミエリン合成に重要な膜接触部位関連因子の同定と解析、第18回スフィンゴテラピィ研究会、令和7年3月、京都(口頭)
15) 木所稔: 現行国産ワクチンを改良した安全で有効な新規おたふくかぜワクチンの開発に関する研究、第35回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会、令和6年9月、国内、口頭
16) 木所稔, 加藤文博: おたふくかぜワクチンによる感染防御免疫のサロゲートマーカーとしての抗体依存性細胞溶解活性の評価, 第28回日本ワクチン学会・第65回日本臨床ウイルス学会合同学術集会、令和6年10月、名古屋、口頭
17) 佐々木裕子、Alain Blanchard: マイコプラズマの分類と命名についての最近の動向、第51回日本マイコプラズマ学会学術集会、令和6年5月、つくば
18) 大滝賢一、安井文彦、北川直子、石垣宏仁、石井孝司、小原道法、伊藤靖: 弱毒ワクシニアウイルスDIs接種カニクイザル血清のエムポックスウイルス中和能の解析、第28回日本ワクチン学会・第65回日本臨床ウイルス学会合同学術集会、令和6年10月、名古屋

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6年のハンセン病新規患者数は12名（インドネシア国籍5名、ネパール国籍3名、ミャンマー国籍3名、ブラジル国籍1名。男性6名、女性6名）となっており、日本出生の新規患者は令和2年を最後に認められず、すべて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、2023 年も 2022 年に続いて、COVID-19による集計数減の影響と推定される18万人が報告されたが、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努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 17 回協議会を令和7年1月29日に開催した。

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6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 20、21 日に国立ハンセン病資料館と当センターで行われ、のべ226名が参加した。

国際協力事業

1. 研修生受け入れ事業

タイ(Chulalongkorn University)から1名（令和6年9月28日～令和7年1月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 4 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 1 名が、2 度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。

ジュネーブ:職員 1 名が第 2 回 Skin NTDs (皮膚疾患に関わる顧みられない熱帯病) に関する WHO の会議に出席し、討論および協議を行った。

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 6 年度(令和 6 年 4 月～令和 7 年 3 月)の検査件数は 19 症例、46 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。8 例が耐性なしであることを確認し、2 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 6 年度は 12 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、深野華子、小峰壮史、森修一、町田聡子、山下翠子、阿戸学、宮﨑義継]

らい菌の供給

令和 6 年 4 月より令和 7 年 3 月までの 1 年間において、のべ 17 回、54 匹、 2 施設(国内 1、海外 1)、6 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]

表 1. 令和 6 年度(2024 年度)行政検査実績

受付検体数(番号)	26
総検査件数	46
病理学的検査件数	15
血清抗体価検査件数	6
PCR 検査件数	15
薬剤耐性遺伝子検査件数	10
実症例数	19

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
R6 年度	26	46	15	6	15	10	19

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 2024 年は 1 件の登録があり、累計 89 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。国立療養所栗生楽泉園入所者自治会誌『高原』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（「高原電子図書室」）。開放医療の推進を進めた荒川巖（元松丘保養園園長）のデジタルアーカイブス（1476 点）のウエブサイトが完成した（「荒川巖デジタルアーカイブス」）。

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、2024 年 5 月 1 日付で、Mukul Sharma（研究員）が第二室、6 月 1 日付で中屋愼（主任研究官）が第一室、2025 年 3 月 1 日付で山口智之（主任研究官）が第一室に着任した。

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の足蹠で増殖することが知られているが、人工培地での培養法は未だ確立されていない。当研究室では、低増殖性・低温馴化性のシュワン細胞株を樹立し、らい菌が数ヶ月にわたり細胞内で生存可能であることを示した。しかしながら、3 ヶ月を過ぎると、何らかの成分が不足するためにらい菌の増殖が停止すると考えられる。そこで、*M. smegmatis* が培地中に分泌する物質を添加したところ、らい菌の増殖が確認された。今後は、さらなる成長を促進する分子の同定が期待される。

［前田百美、久保田耐、阿戸学］

2. 蛍光蛋白発現らい菌の作製

蛍光タンパク質 (tdTomato)と発光タンパク質を同時発現するらい菌の獲得を目的とする。蛍光タンパクはらい菌のソーティング用に使用し、発光タンパク質はらい菌の in vivo イメージングを可能にすると考えられる。発現ベクターをらい菌に導入後、フローサイトメーターを用いて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。らい菌は集団を形成するため、ソーティングで蛍光を発する菌のみを収集するのは困難である。そのため、抗生物質による選択法の導入を検討している。蛍光・発光らい菌を得ることにより、ハンセン病の基礎研究の発展に貢献できると期待される。

［前田百美、向井徹、山本健太郎、阿戸学］

3. らい菌の新たなリザーバーの解析

ハンセン病の原因菌であるらい菌は、in vitro における培養が困難であるため、これまでにいくつかの特殊な宿主細胞株を樹立してきた。ベトナムとの共同研究では、昆虫細胞もらい菌のターゲット細胞となりうる事が明らかになった。キネトプラスト目に属するクリチジアは、低温（30℃）で培養可能なので、らい菌と共培養してみたところ、両者が共存可能であることが判明した。クリチジアは最も古い真核生物の一つであり、昆虫細胞に感染することが知られていることから、らい菌の新たなリザーバーとしての可能性が示唆される。

[前田百美、久保田耐、宮本友司、Hanh TH Le, Thoa TB Bui, Nguyen PN Ha, 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、最も高いワクチン効果を示すクローンを選択した。当該クローンをカニクイザルに接種し抗結核ワクチン効果を解析したところ、従来の BCG ワクチンと比較して極めて高いワクチン効果があることを確認した。

当該組換え BCG のワクチン効果に寄与する免疫応答を同定するため、マウス由来サンプル・カニクイザル由来サンプルを使用してトランスクリプトーム解析を行った。

［塚本裕美子、前田百美、田村敏生、辻村祐佑、財賀大行、鳥越祥太、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および多臓器解析から、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］

5．BCG接種による免疫抑制細胞誘導についての解析

マウスでは、BCGを接種することにより肺で免疫抑制性のサイトカインであるIL-10の発現が上昇することが見出された。IL-10産生細胞の機能によりBCGによる抗結核ワクチン効果が十分に発揮されていない可能性があるため、IL-10発現とともに蛍光蛋白質Venusを発現するIL-10 Venusマウス導入しBCG接種によるIL-10産生細胞の同定を試みた。

［塚本裕美子、田村敏生、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としては、らい菌の糖脂質PGL-IやMajor Membrane Protein-IIを抗原とする抗体測定法が知られている。しかし、病型によっては陽性率が低いため、他の抗原との組み合わせや、らい菌特異的T細胞応答の測定が必要となる。

そこで、ゲノム解析に基づきらい菌特異的抗原を探索し、少菌型ハンセン病患者血清を用いて発現タンパク質に対する抗体をELISA法で測定した。その結果、A-39が有望な候補抗原として特定された。A-39は分子量約14kDaの未知タンパク質であるが、精製が困難なため、ペプチド合成等による免疫活性の評価が望まれる。

［前田百美、向井徹、阿戸学］

2．抗酸菌ゲノムDNA抽出法の最適化

ハンセン病菌遺伝子検査では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る。抗酸菌は複雑な表層構造により、他菌種と比較し菌体からのゲノムDNAの抽出効率が非常に悪い。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抽出を可能にすると考えられた。

［向井徹、前田百美、阿戸学］

3．*M. leprae* および *M. lepromatosis* 検出方法の開発

近年、*Mycobacterium lepromatosis* の検出例が報告されるようになり、*M. leprae* との鑑別診断の重要性が高まっている。そこで、「icd1」偽遺伝子の比較ゲノム解析を行った結果、*M. leprae* にのみ存在し、*M. lepromatosis* には存在しない129塩基対の特異的な領域が同定された。この発見に基づき、両菌を1回のPCR反応で同時に検出・識別できる新規プライマーペアが開発された。PCR産物のサイズは、*M. leprae* が483 bp、*M. lepromatosis* が354 bpと異なるため、両者を明確に区別することが可能となった。

[Mukul Sharma、向井徹、宮本友司、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、DNAジャイレースサブユニットAがこの性質の主な原因であることをこれまでに示した。培養可能菌では最もらい菌に近縁な *M. haemophilum* とらい菌のDNAジャイレースサブユニットA配列の間で様々なハイブリッドタンパク質を作製し、活性を測定した結果、らい菌DNAジャイレースサブユニットAのN末端に近い領域が温度感受性の性質に最も重要であることが示唆された。

［中田登、八代龍、金玄（細菌第二部）、阿戸学］

5．らい菌 *rpoB* 遺伝子変異とリファンピシン耐性の解析

らい菌の *rpoB* 遺伝子に関しては、アミノ酸配列で432-458番をコードする領域を薬剤耐性決定領域と呼び、一般にリファンピシン耐性を引き起こす変異はこの領域内に見られるが、領域の外側に位置するS499Lの変異が耐性を引き起こすことをこれまでに示した。Cluster IIと呼ばれるS499付近の領域における変異について、培養可能な *M. smegmatis* を利用した実験系で試験した結果、T488P、P489L、I497Fなどの変異もリファンピシン耐性を引き起こし得ることが示された。

［中田登、八代龍、阿戸学］

6．*Mycobacterium lepromatosis* の *folP1* 遺伝子とダプソン感受性の解析

ハンセン病を引き起こす菌として、らい菌の他に新たに *M. lepromatosis* が同定されたが、この菌のハンセン病化学療法剤に対する感受性についてはほとんどわかっていない。*M. lepromatosis* とらい菌で、ダプソン耐性に関与する *folP1* 遺伝子産物のアミノ酸配列を比較すると、耐性を引き起こす変異が示されている53番と55番のアミノ酸は同じであるが、その

中間にある 54 番のアミノ酸が異なっていることから、ダプソン耐性に関する変異がらい菌とは異なる可能性がある。これを調べるため、*M. lepromatosis* の *folP1* 遺伝子で置換した培養可能菌 *M. smegmatis* を作製した。この菌を用いてダプソン耐性変異について解析を行っている。

[中田登、八代龍、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。これらの発見を基に、現在 MABC の分子疫学調査を全国規模で進めている。今年度は新たに、計 459 株の MABC 菌株を収集してゲノムシーケンスした。これまでに収集したデータセットと併せ、地域ごとの亜種あるいは系統構成、薬剤耐性遺伝子の解析を行なって、データベース化を進めた。また、大分県の医療機関において発生した MABC の院内集団感染事例の解析を進めた。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、既報の CF 患者の院内感染事例の株とは別系統であるが、世界中で分離される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。さらに、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ところ、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。同一患者から継続的に分離される菌株の遺伝的距離を計算し、本菌が年間に獲得する平均一塩基多型数を見積もった。さらに、同じ病室に入院していた別の患者から、同一とみなせる菌が検出されていることが判明し、当該病院では MABC の院内感染が収束していないことが示唆された。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。今年度は抗酸菌脂質（TMM）を特異的に認識する CD4陽性 T 細胞集団を結核菌で同定して論文化することができた。この CD4T 細胞は霊長類に保存されておりマウスには存在しない単型抗原提示分子 CD1b によって制限されていた。

［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。今年度は上記 TMM を認識する CD4陽性 T 細胞集団が LTBI 集団の末梢血に存在するかどうかの解析を行った。

［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 による質量分析手法を用いても同定不能な抗酸菌種が一定数存在する。2020 年に、呼吸器疾患の症例報告として、*M. toneyamachuris* が報告されていたが、更に 2009 年から 2023 年までに、日本各地で分離された同定不能菌を収集・解析したところ、計 5 株が同一菌種であることが明らかとなった。全ゲノム解析の結果、これらは *M. mucogenicum* に近

縁で、5 症例中 4 症例は呼吸器疾患に由来する喀痰から分離されたものであった。現在、ゲノムデータ・薬剤感受性試験・生化学性状試験等のデータを収集し、当該菌の分類や病原性について評価を行っている。

［小峰壮史、福島清春（大阪大学）、御手洗聡（結核研究所）、木田　博（大阪刀根山医療センター）、坂上伸哉（株式会社エス・アール・エル）、深野華子］

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行ない、X 線結晶構造解析と並行して網羅的な変異体解析によるリガンド結合部位の同定を行った。本研究は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

非結核性抗酸菌に対する新規抗菌薬の開発は世界的な急務となっている。そこで我々は、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と機械学習を組み合わせて細胞内寄生菌数を定量化するスクリーニング系を構築した。本手法を用いて、FDA 承認薬ライブラリーを用いたスクリーニングを実施したところ、in vitro では効果を示さないものの、細胞内寄生抗酸菌に対して抗菌活性を発揮する化合物を同定した。この成果は、新たな抗菌薬探索のみならず、宿主標的型治療薬開発への応用可能性を示しており、今後の治療戦略の基盤となり得る。

［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。本研究をまとめ、論文発表を行った。

［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のペリプラズムドメインのβシートに位置するアミノ酸に対してアラニンスキャニングを行ったところ、E125, Q106, D82の変異がS5-L5の結合を弱め、結合に重要な残基であることが示唆された。

［山本健太郎、川岸郁朗（法政大）、阿戸学］

2. 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。これまでに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。バイオフィルムを多糖分解酵素で除去すると、T 細胞の結核菌抗原に対する応答が増強することを明らかにした。さらに蛍光結核菌を感染させたマウスで、バイオフィルムの除去を行うと樹状細胞による結核菌の貪食ならびに活性化が促進したことから、結核菌バイオフィルムには免疫抑制機能があることを見出した。

［鳥越祥太、阿戸学］

3. 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。各素材の表面粗さを計測したところ、バイオフィルム形成量との相関は認められず、表面の疎水度や電化、イオン分布など様々な素材性質がバイオフィルム形成に関与していることが考えられた。本研究をまとめ、論文発表を行った。

［山本健太郎、鳥越祥太、小林宏尚（感染病理部）］

4. ヒト様病態を再現する肺 MAC 症マウスモデルの構築

抗酸菌症を真に理解し、その治療・予防法を開発するためにはヒトと同様の病態、経過を再現した有用な動物モデルが必須である。高病原性の *M. intracellulare* 臨床分離株をC3HeB/FeJ マウスの肺に感染させることで壊死性肉芽腫を伴い、肺内菌数の減少後に再度増加に転じる増悪現象を含んだ1年にも及ぶ長期間の感染を反映するデータを得た。このモデルはヒトの線維空洞型に近いながら、気管支の拡張や粘液栓の形成など気管支拡張症様の病変も観察された。また、カルコフルオール染色により、肺組織へのセルロース様多糖の沈着が観察されバイオフィルム形成が示唆された。現在、肺末梢の細気管支を可視化・気管支径の計測を行うため、透明化法を用いた全肺の3次元イメージングを進行している。

［山本健太郎、鳥越祥太、辻村祐佑、浅賀正充、吉田将太（株式会社CUBICStars）、朝倉崇徳（慶応義塾大）、阿戸学］

5. 非結核性抗酸菌*M. intracellulare*の病原性と1型インターフェロンに関する研究

肺MAC症の原因菌である*M. intracellulare*は常在菌であり、一部の人に感染することで病気を引き起こす。感染成立や病原性に関しては、菌種、宿主因子、環境状況などのバランスが重要であると考えられているが、詳細に関しては不明な点が多い。本研究では、*M. intracellulare*の標準株及び高病原性臨床分離株を感染させたマクロファージのRNAシーケンス解析を行い、高病原性臨床分離株を感染させたマクロファージでは1型インターフェロンおよびその下流の遺伝子の発現が抑制されていることが明らかとなった。また、標準株ではcGAS-STING経路で1型インターフェロンが誘導されるが、高病原性臨床分離株ではSTINGのリン酸化が起きず、cGAS-STING経路に刺激が入らない可能性が明らかとなった。現在、1型インターフェロンと菌の増殖の関連について研究を進めている。

［浅賀正充、財賀大行、山本健太郎、田村敏生、辻村祐佑、阿戸学］

6. Rapid Growing Mycobacteria (RGM) が保有するマクロライド耐性遺伝子*erm*(55)の調査と機能に関する研究

2023年にRGMの一種である*Mycobacterium chelonae*においてマクロライド耐性遺伝子*erm*(55)をコードするプラスミドの存在が報告された。このプラスミドは種を超えて広域に伝播する可能性があり、RGMのマクロライド耐性問題の深刻化が懸念される。そこで、本邦における*erm*(55)をコードするプラスミドの実態を調査するため、RGM 607株においてスクリーニング試験を行った。その結果、国内に当該プラスミドを保有する耐性株 (0.8%) が存在することを明らかにした。現在、当該プラスミドの全ゲノムを決定し、比較解析を実施することで、プラスミドの伝播機構やその他の機能について検討を行っている。

［小峰壮史、深野華子］

7. *M. intracelllulare* complexの系統解析と病原性評価に関する研究

*M. intracellulare*は2つの亜種、また、系統によって病原性が異なることが示唆されている。本研究では、①*M. intracellulare* complex の138症例由来株をゲノム解析により再分類し、従来*M. intracellulare*とされていた株の中に以前に*M. paraintracellulare*として分類されていたグループが高頻度で含まれることを明らかにした。また、一部の subsp. *chimaera* 株では長期排菌や高い病原性を示す症例が確認された。②新規に確立したカイコ感染モデルにより、臨床分離株間の病原性を数日間で定量評価できることを示し、特定株において顕著に高い病原性を確認した。③さらにTHP-1由来マクロファージ感染モデルとハイコンテントイメージングを用いて、株ごとの細胞内寄生能を再現性高く定量化する系を構築し、株間で最大約9倍の差を認めた。

これらの成果は、NTM臨床株の病原性多様性を示すとともに、ゲノム・表現型・臨床経過を統合することでリスク層別化指標の開発が可能であることを示唆する。また、カイコモデルやマクロファージモデルは宿主非依存的かつ汎用性の高い評価系であり、他の非結核性抗酸菌感染症研究や新規治療法開発にも応用可能である。

［深野華子、小峰壮史、星野仁彦、松本靖彦（明治薬科大）、塩沢綾子（NCGM）、森野英里子（NCGM）］

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。現在、実験動物をもちいて *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* とアフリカやオセアニアの *M. ulcerans* の病原性比較を行い、上記のゲノム構造変化との関連を解析中である。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・ガーナ共和国と国際共同研究を実施し、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、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行なった。ブルーリ潰瘍患者宅周辺の水系環境のサンプリングを実施し、IS*2404* 遺伝子の検出を行なったところ、複数地点で検出された。現在、qPCR による環境中の *M. ulcerans* 菌量の定量を行なっている。

［吉田光範、深野華子、宮本友司、西川洋平（早稲田大）、野田尚宏（産業技術総合研究所）、藤原永年（帝塚山大）、小椋義俊（久留米大）、林哲也（九州大）、竹山春子（早稲田大）、鈴木敏彦（東京医科歯科大）、星野仁彦］

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 は増殖の遅い非結核性抗酸菌であり、ブルーリ潰瘍という顧みられない熱帯病を引き起こす。*Mycobacterium marinum* を含む近縁種と *M. ulcerans* を区別することは、正確な同定において課題となっている。本研究では、抗酸菌の脂質プロファイルに基づく迅速かつ簡便な同定法を開発し、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析（MALDI-TOF MS）を用いて *M. ulcerans* および *M. marinum* の脂質プロファイルを解析した。得られたスペクトルから 3 つのアルゴリズム、GA、SNN、QC で生成されたモデルは、それぞれ 100%、100%、97.9% のクロスバリデーション値を示し、すべてのアルゴリズムで 100% の識別能が得られた。我々の知見は、MALDI-TOF による脂質プロファイル解析が、従来のタンパク質標的法では識別が困難であった *M. ulcerans* と *M. marinum* の二種を正確に区別できることを示している。さらに、本手法を用いることで *M. ulcerans* と *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* の鑑別も可能であることを確認しており、これらの成果は J Clin Microbiol. 2025 Mar 12;63(3):e0140024 に発表した。

［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 IS*2404* 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。この *M. marinum* に由来する IS*2404*-like 配列は *M. ulcerans* のものとおよそ 80%の一致率を示し、一部の系統の *M. marinum* のみが保有する事が明らかとなった。また現在、全ゲノム解析による既存 *M. marinum* との比較解析を実施し、菌株の宿主傾向や病原性など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（フランス語、ドイツ語、英語からの翻訳）の全巻（15巻）の翻訳作業が終了し医学史的研究を進めた。

［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）］

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 1476 点を追加公開した。また、大島青松園資料のデジタル化、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『高原』（栗生楽泉園入所者自治会誌）のデジタル化、データベース化を完了し web に公開した（「高原電子図書室」https://archhdjp.jp/kuriu/）。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 公開を行った（限定公開）（「荒川巌デジタルアーカイブス」）。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」、「高原電子図書室」の「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統合型データベースの構築を進めた。

［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 web 公開を行った（「高原電子図書室」https://archhdjp.jp/kuriu/）。「高原電子図書室」には群馬県草津町に 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) Takeishi A, Shaban AK, Kakihana T, Takihara H, Okuda S, Osada H, Suameitria Dewi DNS, Ozeki Y, Yoshida Y, Nishiyama A, Tateishi Y, Aizu Y, Chuma Y, Onishi K, Hayashi D, Yamamoto S, Mukai T, Ato M, Thai DH, Nhi HTT, Shirai T, Shibata S, Obata F, Fujii J, Yamayoshi S, Kiso M, Matsumoto S. Genetic engineering employing MPB70 and its promoter enables efficient secretion and expression of foreign antigen in bacillus Calmette Guérin (BCG) Tokyo. *Microbiol Immunol*. 2024; 68(4): 130-147. doi: 10.1111/1348-0421.13116.

2) Yoshida M, Kwon AT, Qin XY, Nishimura H, Maeda S, Miyamoto Y, Yoshida Y, Hoshino Y, Suzuki H. Transcriptome analysis of long non-coding RNAs in *Mycobacterium avium* complex-infected macrophages. *Front Immunol*. 2024; 15: 1374437. doi: 10.3389/fimmu.2024.1374437.

3) Yamamoto K, Torigoe S, Kobayashi H. Formative evaluation and structural analysis of non-tuberculosis mycobacterial biofilm using material pieces. *Cell Surf*. 2024; 11: 100125. doi: 10.1016/j.tcsw.2024.100125.

4) Ota Y, Yasunaga K, Mahazu S, Prah I, Nagai S, Hayashi T, Suzuki M, Yoshida M, Hoshino Y, Akeda Y, Suzuki T, Gu Y, Saito R. Comparative evaluation of analytical pipelines for illumina short- and nanopore long-read 16S rRNA gene amplicon sequencing with mock microbial communities. *J Microbiol Methods*. 2024; 221: 106929. doi: 10.1016/j.mimet.2024.106929.

5) Mahazu S, Prah I, Ota Y, Hayashi T, Suzuki M, Yoshida M, Hoshino Y, Akeda Y, Suzuki T, Ishino T, Ablordey AS, Saito R. Colistin Resistance Mediated by Mcr-3-Related Phosphoethanolamine Transferase Genes in Aeromonas Species Isolated from Aquatic Environments in Avaga and Pakro Communities in the Eastern Region of Ghana. *Infect Drug Resist*. 2024; 17: 3011-3023. doi: 10.2147/IDR.S468000.

6) Watanabe F, Matsumoto Y, Sugita T, Morishige Y, Mitarai S, Hoshino Y, Hanada K. Pharmacokinetics of anti-*Mycobacterium avium-intracellulare* disease drugs in silkworms. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 16931. doi: 10.1038/s41598-024-68248-3.

7) Sakakibara Y, Konishi M, Ueno T, Murase C, Miyamoto Y, Ato M, de Souza DK, Biamonte M, Pluschke G, Yotsu RR. Pilot use of a mycolactone-specific lateral flow assay for Buruli ulcer: A case report from Japan. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2024; 36: 100469. doi: 10.1016/j.jctube.2024.100469.

8) Komine T, Yoshida M, Sato MP, Hasegawa Y, Hoshino Y, Wada S, Fukano H. Complete genome sequence of the type strain of *Mycobacterium montefiorense*, strain ATCC BAA-256. *Microbiol Resour Announc*. 2024; 13(8): e0047624. doi: 10.1128/mra.00476-24.

9) 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*. 2024; 109(9): 2988-2997. doi: 10.3324/haematol.2023.283636.

10) Matsumoto Y, Fukano H, Komine T, Hoshino Y, Sugita T. Development of a silkworm infection model for evaluating the virulence of *Mycobacterium intracellulare* subspecies estimated using phylogenetic tree analysis based on core gene data. *Drug Discov Ther*. 2024; 18(4): 249-254. doi: 10.5582/ddt.2024.01043.

11) Sumioki A, Saito K, Nishida H, Nishizono A, Miyamoto Y, Ishii N, Hiruma M, Shibuya K, Yaguchi T, Hatano Y. Intractable Nocardial mycetoma with possible colonisation by Candida species. *J Dermatol*. 2024; 51(10): 1364-1367. doi: 10.1111/1346-8138.17206.

12) Fukaura R, Koizumi H, Akashi N, Imai S, Murase C, Miyamoto Y, Ishii N, Yotsu R, Muro Y, Akiyama M. Buruli ulcer with satellite lesions: A case report from Japan. *J Dermatol*. 2024; 51(10): e360-e362. doi: 10.1111/1346-8138.17274.

13) Yamamoto K, Torigoe S, Tsujimura Y, Asaka MN, Okumura K, Ato M. In vivo imaging identified efficient antimicrobial treatment against *Mycobacterium marinum* infection in mouse footpads. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 24343. doi: 10.1038/s41598-024-75207-5.

14) Takehara Y, Imanaka Y, Eda Y, Miyamoto Y, Ishii N. Successful treatment of cellulitis-like *Mycobacterium haemophilum* infection using oral medication and surgery. *J Dermatol*. 2024; 51(11): e386-e387. doi: 10.1111/1346-8138.17273.

15) Morita Y, Tanahashi K, Terashima-Murase C, Fukaura R, Oka K, Yagi T, Miyamoto Y, Ato M, Ishii N, Akiyama M. *Mycobacterium marinum* infection successfully treated with oral administration of minocycline and thermotherapy. *Nagoya J Med Sci*. 2024; 86(4): 699-702. doi: 10.18999/nagjms.86.4.699.

16) Fukaura R, Ato M, Murase C, Miyamoto Y, Sugawara-Mikami M, Takahashi T, Hoshino Y, Fujimoto N, Akiyama M, Ishii N, Yotsu R. Buruli ulcer: An epidemiological update from Japan. *J Dermatol.* 2025; 52(1): 3-10. doi: 10.1111/1346-8138.17483.

17) Ofosu Appiah F, Mahazu S, Prah I, Kawamura T, Ota Y, Nishikawa Y, Yoshida M, Suzuki M, Hoshino Y, Suzuki T, Ishino T, Ablordey A, Saito R. Emergence of Carbapenem-Resistant *bla*$_{POM-1}$ Harboring Pseudomonas otitidis Isolated from River Water in Ghana. *Antibiotics (Basel)*. 2025; 14(1): 50. doi: 10.3390/antibiotics14010050.

18) Nakayama Y, Sasai M, Kuratani A, Okamoto M, Okuzaki D, Yamamoto K, Ono C, Yamaguchi M, Kawabata S, Shinjyo N, Okabe Y, Matsuura Y, Ato M, Yamamoto M. Targeted labeling and depletion of alveolar macrophages using VeDTR mouse technology. *iScience*. 2025; 28(3): 111975. doi: 10.1016/j.isci.2025.111975.

19) Komine T, Fukano H, Yoshida M, Miyamoto Y, Nakaya M, Fujinaga A, Doke K, Hoshino Y. A rapid and simple MALDI-TOF MS lipid profiling method for differentiating *Mycobacterium ulcerans* from *Mycobacterium marinum*. *J Clin Microbiol*. 2025; 63(3): e0140024. doi: 10.1128/jcm.01400-24.

20) Sakai Y, Asa M, Hirose M, Kusuhara W, Fujiwara N, Tamashima H, Ikazaki T, Oka S, Kuraba K, Tanaka K, Yoshiyama T, Nagae M, Hoshino Y, Motooka D, Van Rhijn I, Lu X, Ishikawa E, Moody DB, Kato T, Inuki S, Hirai G, Yamasaki S. A conserved human CD4^{+} T cell subset recognizing the mycobacterial adjuvant trehalose monomycolate. *J Clin Invest*. 2025; 135(6): e185443. doi: 10.1172/JCI185443.

21) Yoshida M, Fukano H, Yahara K, Nakano S, Komine T, Suzuki M, Fujinaga A, Doke K, Hoshino Y. Lipid fingerprinting by MALDI Biotyper Sirius instrument fails to differentiate the three subspecies of the *Mycobacterium abscessus* complex. *J Clin Microbiol*. 2025. doi: 10.1128/jcm.01484-24. Online ahead of print.

22) Kobayashi Y, Takahashi T, Ikuno Y, Kokubu H, Yamaguchi A, Hoshino Y, Arakawa A, Fujimoto N. Buruli ulcer with eccrine squamous syringometaplasia mimicking squamous cell carcinoma. *J Dermatol*. 2025. doi: 10.1111/1346-8138.17637. Online ahead of print.

23) Gan Y, Kurisu F, Simazaki D, Yoshida M, Fukano H, Komine T, Nagashima H, Hoshino Y, Kasuga I. Unveiling significant regrowth and potential risk of nontuberculous mycobacteria in hospital water supply system. *Water Res*. doi: 10.1016/j.watres.2025.123188. Online ahead of print.

2. 和文発表

1) 後藤正道、野上玲子、岡野美子、儀同政一、四津里英、北島信一、山口さやか、阿戸学、宮本友司、高橋健造、圓純一郎。ハンセン病治療指針（第4版）。日ハンセン病会誌. 93(2): 57-95, 2024.

2) 阿戸学。菅井氏液および古賀氏液チアノクプロールの組成に関する文献学的考察－石田裕、青木美憲両氏の第 96 回日本ハンセン病学会学術集会「菅井竹吉『癩及び結核の化学的療法略報(中外醫事新報第八六二號大正五年二月二四日)』について」への反論－。日ハンセン病会誌. 93(3): 135-146, 2024.

3) 小峰壮史、山本健太郎、吉田光範、深野華子、星野仁彦、阿戸学。非結核性抗酸菌症。 IASR. 46(3): 61-63, 2025.

4) 西田美央、古川福実、島本純子、深田寛子、安齋尚之、深野華子、宮本友司、石井則久。免疫抑制患者に生じた *Mycobacterium shigaense* による皮膚非結核性抗酸菌症の 1 例。皮の科. 24(1): 47-51, 2025.

Ⅱ. 学 会 発 表

1. 国際学会

1) Miyamoto Y, Maeda Y, Ato M. Bioengineered production of phenolic glycolipid-I: the potential applications for leprosy serodiagnosis and characterization of correlation between sugar structure. The U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program: Mycobacterial Diseases Panel Meeting 2024. 25-26 April 2024, Okinawa, Japan.

2) Maeda Y, Kubota T, Miyamoto Y, Mukai T, Ato M. Strategies to cultivate *Mycobacterium leprae* in vitro. The U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program: Mycobacterial Diseases Panel Meeting 2024. 25-26 April 2024, Okinawa, Japan.

3) Komine T. An easy and rapid method for differentiating

Mycobacterium ulcerans from *M. marinum* based on lipid spectra. 34th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 27-30 April 2024, Barcelona, Spain.

4) Yoshida M, Furuta Y, Ogura Y, Miyamoto Y, Fukano H, Saito R, Ato M, Hayashi T, Suzuki T, Hoshino Y. Molecular Evolution of *Mycobacterium ulcerans* subspecies *shinshuense,* the Causative Agent of Buruli ulcer in Japan. 3rd International *Mycobacterium ulcerans* Conference (IMUC-III), 20-22 November 2024, Melbourne, Australia.

5) Ato M. Natural and acquired drug resistance in non-tuberculous mycobacterium. 2025 One Health Conference: Tackling Air Pollution, Respiratory Diseases, Antimicrobial Resistance and Host Immunity at the Human, Animal, and Environment Interface. 8-9 January, 2025, Chiang Mai, Thailand.

6) Tsujimura Y, Yamakawa N, Asaka MN, Ato M, Kawano M, Yasutomi Y. Development of a mucosal TB vaccine using human parainfluenza type 2 virus (HPIV2). KEYSTONE SYMPOSIA. Tuberculosis: Heterogeneity from Experimental Models to Human Disease. 16-19 February 2025, Massachusetts, The USA.

7) Hoshino Y, Hebisawa A, Sato Y, Katano H. Identification of SPP1-positive macrophages by single-cell spatial resolution in human lung tissues with mycobacterium infection. KEYSTONE SYMPOSIA. Tuberculosis: Heterogeneity from Experimental Models to Human Disease. 16-19 February 2025, Massachusetts, The USA.

8) Miyamoto Y, Maeda Y, Ato M. Comprehensive gene expression analysis of *Mycobacterium leprae* treated with rifampicin. The 25th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim of the U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP). 11-15 March 2025, Tokyo, Japan.

2. 国内学会

1) 北村信隆、吉田光範、星野仁彦、寶澤篤、熊田和樹、田中崇裕、田澤立之、中田光　自己免疫性肺胞蛋白症の1亜型　粉塵曝露後発症肺胞蛋白症について。第64回日本呼吸器学会学術講演会、2024年4月、横浜

2) 吉田光範　*Mycobacterium abscessus* species 症のゲノム疫学研究：世界流行株とは？ヒトーヒト感染は？。第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会、2024年5月、長崎・web ハイブリッド開催

3) 阿戸学　抗酸菌感染症の免疫。第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会、2024年5月、長崎・web ハイブリッド開催

4) 星野仁彦　増加する NTM 症および肺アブセッサス症の診断と治療。第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会、2024年5月、長崎・web ハイブリッド開催

5) 藤原永年、中屋愼、星野仁彦、山本三郎、慶長直人、前田伸司　*M. inracellulare* 由来新規 glycopeptidolipid の生合成解析。第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会、2024年5月、長崎・web ハイブリッド開催

6) 深野華子、山本健太郎、小峰壮史、星野仁彦、松本靖彦、鈴木仁人　NTM 感染の宿主標的治療を標的としたスクリーニング手法の開発。第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会、2024年5月、長崎・web ハイブリッド開催

7) 阿戸学、宮本友司、森修一、四津里英、山口さやか、三上万理子、山崎正視、石井則久、宮﨑義継　2022ハンセン病新規患者/再発・菌陽性患者調査報告。第97回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2024年6月、岡山・web ハイブリッド開催

8) 森修一、町田聡子、宮本友司、石井則久、尾崎元昭、熊野公子、阿戸学　国内ハンセン病患者の再発について－2001年-2023年の行政検査からー。第97回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2024年6月、岡山・web ハイブリッド開催

9) 前田百美、久保田耐、向井徹、阿戸学　らい菌の in vitro 培養法の試み。第97回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2024年6月、岡山・web ハイブリッド開催

10) Jang Eomseob、Suwanthada Pondpan、中島千絵、阿戸学、向井徹、鈴木定彦　デラフロキサシンのらい菌DNAジャイレースに対する作用（第2報）。第97回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2024年6月、岡山・web ハイブリッド開催

11) 宮本友司、前田百美、阿戸学　生体内におけるらい菌の Rifampicin に対する反応解析。第97回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2024年6月、岡山・web ハイブリッド開催

12) 町田聡子、森修一、尾崎元昭、星野奈央、阿戸学　近現代ハンセン病資料アーカイブス事業の進展と展望2024年度。第97回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2024年6月、岡山・web ハイブリッド開催

13) 阿戸学　菅井氏液および古賀氏液チアノクプロールの

組成に関する文献的考察。第 97 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2024 年 6 月、岡山・web ハイブリッド開催

14) 後藤正道、野上玲子、岡野美子、儀同政一、四津里英、北島信一、山口さやか、阿戸学、宮本友司、高橋健造、圓純一郎　ハンセン病治療指針の改訂（第 4 版）について。第 97 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2024 年 6 月、岡山・web ハイブリッド開催

15) 堀尾雄甲、坂上拓郎、南宮湖、阿戸学、菊地利明　播種性非結核性抗酸菌症を表現型とする抗インターフェロンガンマ自己抗体陽性成人発症免疫不全症の全国調査計画。第 98 回日本感染症学会学術講演会・第 72 回化学療法学会総会合同学会、2024 年 6 月、神戸

16) 内藤惇、神戸直智、三宅俊哉、石川牧子、入江浩之、椛島健治、藤本正数、篠原浩、大西友理、福岡美友紀、阿戸学、和泉眞藏　訪日外国人に発症したハンセン病の 2 例。第 117 回日本皮膚科学会大阪地方会近畿皮膚科集談会、2024 年 7 月、京都

17) 山本健太郎、辻村祐佑、鳥越祥太、阿戸学　Catheter-associated biofilm infection of non-tuberculosis mycobacteria in mice. 第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、札幌

18) 森茂太郎、田村敏生、前田百美、塚本裕美子、阿戸学、見理剛　Antimycobacterial activities of tanshinones, natural compounds isolated from *Salvia miltiorrhiza* Bunge and speculations on their mechanism of action. 第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、札幌

19) 藤原永年、宮本友司、星野仁彦、慶長直人、中屋愼、前田伸司　The biosynthesis of glycopeptidolipid in nontuberculous bacteria. 第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、札幌

20) 川端美希子、山本健太郎、田島寛隆、阿戸学、川岸郁朗　Direct interaction of xenobiotic efflux components MmpL5 and MmpS5 in *Mycobacterium tuberculosis*. 第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、札幌

21) 鳥越祥太、山本健太郎、辻村祐佑、阿戸学　Analysis of protective function of mycobacterial biofilms for bacilli. 第 97 回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、札幌

22) 田島寛隆、山本健太郎、井芹友香、武井陸、川岸郁朗 The histidine kinase BaeS senses indole in its cytoplasmic domain. 第97回日本細菌学会総会、2024 年 8 月、札幌

23) 星野仁彦、蛇澤晶、佐藤由子、片野晴隆 Identification of SPP1-positive macrophages by single-cell spatial resolution in human lung tissues with mycobacterium infection, NGS EXPO 2024、2024 年 9 月、大阪

24) 前田百美　ハンセン病の疫学調査及びらい菌の長期培養法の開発。日米医学協力計画抗酸菌症専門部会・国内部会、2024 年 9 月、東京

25) 宮本友司　ハンセン病治療薬に対するらい菌の反応解析。日米医学協力計画抗酸菌症専門部会・国内部会、2024 年 9 月、東京

26) 阿戸学　非定型抗酸菌症血清診断法のバリデーションと東南アジアにおけるゲノムプロジェクト。日米医学協力計画抗酸菌症専門部会・国内部会、2024 年 9 月、東京

27) 阿戸学　細胞内寄生細菌への宿主免疫応答とその抑制/回避。第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、2024 年 11 月、東京

28) Kikuchi K, Kawase W, Tsujimura Y, Kudo F, Saeki K, Yoshimoto T, Ato M, Ozato K, Tamura T, Kurotani D. STAT1 binding element in the Irf8 promoter is required for inducing a distinct inflammatory dendritic state during intracellular pathogen infection. 第 53 回日本免疫学会学術集会、2024 年 12 月、長崎

29) 山本健太郎　結核・非結核性抗酸菌症研究とイメージング：タンパク質一分子から動物個体まで。第 107 回日本細菌学会関東支部総会、2024 年 12 月、東京

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及び研究成果の収集保存を、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、平成 23 年度より研究成果の収集保存を開始し、令和6年度は 917 件（令和4年度発表分）収集した。

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まとめや調整を行った。

令和6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	82	115	197
購入	66	3	69
電子版	66	0	66
交　換	4	3	7
寄　贈	12	109	121
単行本	174	176	350
購　入	4	5	9
寄　贈	170	171	341

文献相互貸借状況	供与	依頼	合計
総数	113	903	1,016
三庁舎間	80	449	529
外部機関総数	33	454	487
協力機関	5	80	85
国公立大学/機関	17	175	192
私立大学/機関	11	199	210

[編集翻訳係]

編集翻訳係では、令和 6 年は本出版（冊子出版、オンライン公開）として *JJID* 第 77 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、投稿受付及び査読・審査のサポートを行った。令和 6 年の論文投稿状況は、海外からの投稿が 85%を占め、39 ヶ国に及んだ。

令和 6 年の *JJID* 第 77 巻の発行頁数（掲載論文数）は以下のとおりである。

1 号/60 頁（11 編）、2 号/60（9）、3 号/66（10）、4 号/60（9）、5 号/54（10）、6 号/55（9）。

表. 令和 6 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	60 編	33 編	感染研から 10 編
海外	352 編	19 編	39 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 6 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た論文の登載手続きを令和 2 年度から進め、約 1,400 編の登載作業を令和 6 年度に終えた。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 5 年は論文形態の内容を追記、令和 4 年及び 6 年は Preprint policy の追加、修正を行うなどの更新をした。

JJID 編集委員会においては、次のとおり委員の異動があった。令和 6 年 4 月 1 日に山本浩之（エイズ研究センター長）、令和 6 年 5 月 1 日に神垣太郎（サーベイランス総括研究官）、令和 6 年 7 月 1 日に関なおみ（危機管理総括研究官）が編集委員として加わった。

２８．広報委員会

委員長：葛西真治

概　要

広報委員会は，国立感染症研究所の研究活動等を広く社会に公表し，理解を得ることにより開かれた研究所とすることを目的として，広報活動に関する業務を遂行している．また，広報委員会の業務を円滑に遂行するために，各部・センター・省令室から委員一名を選出し，戸山庁舎および村山庁舎でそれぞれ，広報運営委員会を組織している．広報委員会の業務を支援するために，再任用職員ほか（森　修一，藤本嗣人，加納和彦，山本朋範，小林　望，今西光）が委員会実務を行なった．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

2024 年度に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．　過去の感染研市民公開講座動画の感染研 YouTube チャンネルでの公開
7．　感染研創立 77 年記念誌の出版

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，12 月 13 日に 6 年生を対象に授業を実施した．インフルエンザ・呼吸器系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武蔵村山市立第三小学校からの出前授業の依頼に基づき，1 月 27 日に 5 年生 2 クラスを対象に「ウイルスって何？」というテーマにて，体験型の授業を実施した．インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センターの職員が講師となり，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．

③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，2 月 10 日に 6 年生 2 クラスを対象に「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」というテーマにて，体験型の授業を実施した．安全実験管理部及び細菌第二部の職員が講師となり，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

①7月 24 日に戸山庁舎にて，高田学苑高田中高等学校の 4 年生（高校 1 年に相当）2 名を受け入れ，感染研の紹介とインタビュー（脇田隆字，森山彩野）を行うとともに，その後，ラボ見学を行った．②10 月 8 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．③10 月 18 日に戸山庁舎にて，松尾学園弘学館高等学校 3 年生の生徒 13 名，引率 1 名を受け入れ，感染研紹介（葛西真治），先輩から後輩へのメッセージ（中満智史），予防接種及びキャリアに関する講義（森野紗衣子），ゲノムに関する講義（堀場千尋），病原体に関する講義（藤本嗣人）の後，所長挨拶（脇田隆字）を行った．④11 月 6 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，引率 1 名を受け入れ，感染研紹介と研究紹介の講義（阿部雅広）を行った．⑤11 月 28 日にハンセン庁舎にて，山形県立米沢興譲館高等学校 1 年生 19 名，引率 1 名を受け入れ，ラボ見学の後に講義（小出将太ほか薬剤耐性研究センター職員）を行った．⑥3 月 14 日に戸山庁舎にて，群馬県立中央中等教育学校 3 年生（中学 3 年に相当）の生徒 1 名を受け入れ，感染研の紹介，狂犬病に関するインタビュー及び講義（井上　智，井上雄介，加来義浩）を行った．⑦9 月 11 日に村山庁舎にて，長野県栄村（栄村と武蔵村山市は姉妹都市）立栄小学校の 6 年生を受け入れ，インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センターの職員が，ウイルスをテーマに授業を行った．

3.一般公開（村山庁舎）

7 月 27 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) 研究者になりきろう！，(3) ワクチンができるまで，(4) 発育鶏卵の観察，(5) 研究者ってどんなひと！？，(6) 見てみよう！病気と微生物の世界，(7) ろ紙クロマトグラフィー，(8) バイアルびんの巻締め体験，(9) 病原体 BINGO！，(10) きみの鼻水が感染研にきたら…，(11) サイエンスセミナー（麻疹？はしか？どんな病気？，インフルエンザワクチンの中身は？，百日咳ってご存じですか？，ヒトとサルが持つ「ウイルスを抑える力」），(12) 手洗い実習，(13) バイオセーフティラボ体験，であった．実行委員長は鈴木康司．

4.一般公開（戸山庁舎）

10 月 5 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，ゲノム解析

で探せ，病原体，病原細菌@戸山庁舎，ウイルスについて知ろう！），（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（EOC）見学，（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，（13）講演（エイズ，結核，マラリア，肝炎）であった．実行委員長は藤野真之．

5．感染研市民公開講座の開催

『知らなかった，感染症の「へぇー，そうだったんだ！」』というテーマのもと，感染症を分かりやすく国民に伝える市民公開講座を開催した．事前登録した一般市民を対象に，オンライン形式（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．今年度は，リアルタイムでの Webinar 参加形態に加え，YouTube を用いたオンデマンド参加専用の窓口も設けた．登録者数は計約 1,800 名となった．

2024 年度感染研市民公開講座（2024 年 6 月 4 日～9 月 17 日）

① アデノウイルス・エンテロウイルス概説（藤本嗣人）
② 天然痘とエムポックスとワクチンの歴史 －そこに絡まる人類の思惑－（吉河智城）
③ 実地疫学って何だろう？実地疫学専門家は何をしている人？（島田智恵）
④ マイコプラズマ学への招待：自己増殖可能な最小の細菌の話（見理 剛）
⑤ ハンセン病と医学 －日本と世界－（森 修一）
⑥ 鼻と腸でウイルスを抑制せよ！呼吸器ウイルスの新しい制御法の研究（宮川 敬）

6．過去の感染研市民公開講座動画の感染研 YouTube チャンネルでの一般公開

2022～2024 年度に開催し，録画して保存した感染研市民公開講座動画のうち，演者から承諾を得た 23 本について，感染研の YouTube 公式チャンネル上で公開した．

7．感染研創立 77 年誌の出版

2025 年春に国立感染症研究所が国立健康危機管理研究機構に合流することを期に，国立予防衛生研究所時代より数えて創立 77 年の記念誌「船出」を出版した．広報委員会が編集を担当した．職員の集合写真，各部門の記念写真とともに，歴代所長からの寄稿，研究部・省令室・研究センターの歩みに関する原稿，資料等をまとめた．