

### 3. ウイルス第三部

#### 部長 田代 真人

#### 概要

当部は村山支所に配置され、第1室(インフルエンザ)、第2室(風疹)、第3室(麻疹)、第4室(ムンプス)、第5室(インフルエンザ以外の呼吸器ウイルス感染症およびサイトカイン)に、10月1日付で第6室(インフルエンザワクチン)が加わって構成される。業務は、ワクチン製剤の品質管理及び関連する研究、当該疾患の病原・病因・予防・診断・治療法等に関する研究、レファレンス業務及び国際協力である。

人事異動では、平成20年12月1日付で板村繁之主任研究官が第三部六室長に配置換え、有田知子研究員、佐藤佳代子研究員が採用された。平成21年1月1日付で信澤枝里主任研究官、高橋仁研究員(第6室)、平成21年3月1日付で徐紅主任研究官が採用された。

当部は、インフルエンザ、風疹、麻疹、おたふくかぜの各ワクチン、γ-グロブリン製剤に関する国家検定、検査、研究業務、インターフェロン製剤については取去検査を担当し、生物学的製剤GMP査察にも協力している。品質管理体制に関しては、ワクチン国家検定のSOP等の改定、標準品の整備等を進め、GMPを中心とする新たな品質管理体制と国際的に通用する近代的な品質管理への転換を図るために必要な改善を行った。またワクチン製造株のシードロット体制の整備導入を検討し、対応策を提言した。ワクチン製剤の安全性と有効性の確保とNational Control Laboratoryとしての責任を果たすために、部内外で開かれた検討を行い、限られた施設、人員、予算の中で、実施品目、項目の必要性、優先順位を明確にして、基本方針の意思統一を図る努力を続けている。

研究活動では、インフルエンザでは、流行動向調査事業等を地方衛生研究所、感染症情報センターと協力して進め、流行ウイルスの抗原・遺伝子解析と流行予測を行い、厚労省の依頼に応じてワクチン製造株を選定した。また抗原解析及びワクチン品質管理用の各種標準品を製造・配布した。更にH5N1型高病原インフルエンザウイルス及び、SARSウイルスの細胞

侵入機構を解明し、抗ウイルス剤の開発等への道を開いた。またSARSコロナウイルスの性状および病原性発現機構、治療方法の開発等を進めた。

国際協力では、WHOインフルエンザ協力センターとして世界各国から送付された分離ウイルスの解析及び候補ワクチンの効果予測を行い、WHOインフルエンザワクチン推奨株を決定した。H5N1型の流行に対しては、WHO H5N1レファレンス研究室にも指定され、世界各地のウイルス診断、分離と解析、各地への技術支援、研修、診断方法の改良を行った。またWHO世界インフルエンザ計画に参画してWHOおよび我が国の大流行準備対応計画の策定と実施を推進し、またWHO、世界銀行、JICA等の依頼に応じて、多くのアジア各国への技術指導、研修を実施した。また、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)、ならびにWHO西太平洋地区のRegional Reference Laboratory(RRL)として、周辺諸国への麻疹・風疹診断技術の研修、指導、ならびに麻疹・風疹診断精度管理試験等を実施した。また、JICAの依頼に応じてアフリカ、アジア、中国等への研修、講義等を実施した。WHOのSARSの診断法に関する研究室としても協力している。

#### 業績

##### 調査・研究

##### 1. インフルエンザウイルスに関する研究

1. ヒトインフルエンザウイルス流行株のサーベイランス  
インフルエンザの流行状況を把握し、次シーズンのワクチン株を選定するために全国76地方衛生研究所および感染研感染症情報センターの協力のもとに、インフルエンザウイルス流行株の詳細な性状解析をおこなった。2008/09シーズンの流行の始まりは例年よりやや早く、患者発生数のピークは2009年第4週に見られたが、第11週目にもB型ウイルスを主体とする小さなピークが見られた。A/H1、A/H3、B型各ウ

イルスの分離比はそれぞれ49%、27%、24%であった。A/H1分離株のほとんどは抗原的にワクチン株 A/Brisbane/59/2007と類似であった。HA 遺伝子の系統樹解析でも、分離株はワクチン株に代表される一群に分類された。A/H3分離株の大半はワクチン株 A/Uruguay/716/2007 や A/Brisbane/10/2007 と抗原性が類似していたが、抗原変異株も3割ほどみられた。しかし、HA 遺伝子系統樹解析では両者は区別できなかった。一方、B型ウイルスでは前シーズンに流行した山形系統株はB型全体の約1割にとどまり、Victoria系統株が9割以上を占めた。Victoria系統分離株は抗原的にも遺伝系統的にもB/Brisbane/60/2008やB/Brisbane/33/2008と類似であったが、山形系統分離株の大半はワクチン株B/Florida/4/2006とは異なる抗原性を示した。これら、解析結果は定期的に厚労省感染症サーベイランスシステム(NESID)を通じて地方衛生研究所に報告された。また、年2回開催されるWHOインフルエンザワクチン推奨株選定会議で報告された。さらに日本ウイルス学会等の研究集会を通じて研究機関へ還元され、感染研HPで一般にも還元された。[小渕正次、有田知子、氏家誠、徐紅、白倉雅之、伊東玲子、松浦純子、菅原裕美、望月菊、島袋梢、小田切孝人、田代真人]

## 2. インフルエンザワクチンの臨床評価研究

ワクチン接種により得られる抗体に対する流行株の交叉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。ウイルス第3部第1室では成人層および老人層の各群24名からワクチン接種前後のペア血清検体を収集し、流行株に対する交叉反応性を評価した。英国、米国およびオーストラリアから入手した血清についても同様の評価を行った。その成績はWHOインフルエンザ協力センター間で交換され、2月と9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に活用された。[小渕正次、有田知子、伊東玲子、松浦純子、菅原裕美、望月菊、島袋梢、岸田典子、齋藤玲子\*、鈴木宏\*、池松秀之\*\*、小田切孝人、田代真人：\*新潟大学医学部公衆衛生学、\*\*原土井病院臨床研究部]

## 3. 2008/09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及びNA遺伝子解析は、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にとって重要な役割を占めている。そのため、全国の地方衛生研究所および独立行政法人製品評価技術基盤機構(NITE)との協力のもとに、2008/09シーズンのHA及びNA遺伝子について系統樹解析を行った。A/H1N1亜型のHA遺伝子はA/Brisbane/59/2007に代表されるD35N、R188K、E273Kのアミノ酸置換を持つ一群(クレード2B)に属し、さらに殆どの株がA189Tのアミノ酸置換を持つサブクレードに属した。A/H3N2亜型のHA遺伝子はA/Brisbane/10/2007及びA/Uruguay/716/2007に代表されるG50E、K140Iのアミノ酸置換を持つ一群(ブリスベン10系統)に属し、その中でも多くの株がK173Qのアミノ酸置換を持つ一群(クレード2)に属した。B型の山形系統は、B/Florida/4/2006に代表されるG229Sの置換を持つ一群(サブクレード1)又はN167Y、G229Dのアミノ酸置換を持つ一群(サブクレード3)に属し、一方、ビクトリア系統では多くの株がB/Brisbane/33/2008に代表されるN75K、N146I、N165K、S172Pのアミノ酸置換を持つ一群に属した。NA遺伝子の系統樹もHA遺伝子の系統樹と同様であった。[氏家誠、望月菊、島袋梢、小渕正次、伊東玲子、松浦純子、菅原裕美、田代真人、堀川博司\*、加藤裕美子\*、細山哲\*、藤田信之\*、小田切孝人：\*独立行政法人製品評価技術基盤機構]

## 4. 2008/09シーズンにおけるH275Y耐性マーカを持つA/H1N1インフルエンザオセルタミビル耐性株サーベイランス

2007/08シーズンの前半から、ノイラミニダーゼ(NA)蛋白の275番目のアミノ酸に特異的な変異(H275Y)をもち、オセルタミビルに対して耐性となるA/H1N1亜型ウイルスが、世界各地で高頻度に検出されるようになった。その後、耐性株は急速に広まり、現在では世界全体で95%の発生頻度となっている。わが国では昨シーズンに、全国の地方衛生研究所の協力のもとに耐性株の調査したところ、1,734株中45株(出現頻度=2.6%)のみが耐性であり、諸外国に比べて極めて低い発生状況であった。一方、2008/09シーズンに入ると、各地から耐性株の検出が相次ぎ、耐性株の全国的な流行が懸念された。このため、昨シーズンに引き続き地研と協力して耐性株サーベイランスを行った。この結果、総解析数1452株中1447株に耐性株が同定され、国内全体の耐性株の発生頻度は

99.7%となり、わずか半年で耐性株が爆的に広がっている事が示された。国内で分離された耐性株について薬剤感受性試験、抗原解析を行った結果、これらの耐性株は、ザナミビルに対しては感受性を保持しており、また抗原的には 2008/09 ワクチン株の A/ブリスベン/59/2007 に類似していることから、これら耐性株に対してワクチンが有効であると考えられた。これらの調査結果は IASR を通して週ごとに更新・開示し、関係者が各地における耐性株の流行状況を迅速に把握できるように努めた。[氏家誠、島袋梢、望月菊、小淵正次、伊東玲子、松浦純子、菅原裕美、田代真人、堀川博司\*、加藤裕美子\*、藤田信之\*、小田切孝人:\*独立行政法人製品評価技術基盤機構]

#### 5. 2007/08 シーズンのインフルエンザウイルスの遺伝子解析及び薬剤感受性試験による薬剤耐性株の検出

現在、インフルエンザの治療薬として NA 阻害薬及び M2 蛋白質阻害薬が認可されているが、インフルエンザウイルスの NA 及び M2 蛋白質の特定部位にアミノ酸置換が起こるとこれらの薬剤に対して耐性となる。耐性株の発生動向を把握するため、M2 蛋白質阻害薬に関しては M2 遺伝子解析を、NA 阻害薬に関しては NA 遺伝子解析及び薬剤感受性試験を行い、市中流行株に対する耐性マーカーの検索及び薬剤への感受性を評価した。この結果、M2 蛋白質阻害薬の塩酸アマニタジンに対する耐性株の発生頻度は A /H1N1 亜型で約 55% (130/236 : 耐性株検出数/総解析数)、A/H3N2 亜型で 100% (114/114)となった。昨シーズンの発生頻度(A /H1N1=約 58%、A/H3N2 亜型=約 83%)に比べると、A/H1N1 亜型では大きな変化はないものの、A/H3N2 に関しては耐性株の比率はさらに増加し 100%となった。一方、NA 阻害薬に対する耐性株の出現頻度は、A /H1N1 亜型で 2.6% (45/1734)、A/H3N2 亜型で 0% (0/130)、B 型で 0%(0/170)であり、2007/08 シーズンは NAI に対する耐性株の流行が殆どなかった事が示唆された。[氏家誠、小淵正次、影山努、望月菊、島袋梢、田代真人、堀川博司\*、加藤裕美子\*、細山哲\*、原田健史\*、矢代勲\*、山田隆一\*、藤田信之\*、小田切孝人:\*独立行政法人製品評価技術基盤機構]

#### 6. ヒト用新型インフルエンザワクチン製造株作製のための細胞株の有用性に関する研究

ヒトに接種できるワクチン株をリバースジェネティクス

(RG) 法で作製するためには、高度な安全性が確保されたワクチン製造用細胞株が必要である。我々は既に、LLC-MK2 細胞は安全性が高く、この細胞を用いた RG システムで、A/H5 亜型の高病原性鳥インフルエンザウイルスから弱毒化ワクチン株や新型インフルエンザとして出現の可能性がある A/H6、A/H7 および A/H9 亜型株のリアソータントウイルスワクチン株が作製でき、ヒト用ワクチン製造用細胞株として有望であることを報告している。この LLC-MK2 細胞を用いた細胞培養により、ウイルスの大量培養ができるのかどうか、また、安定性などワクチン作製への応用が可能かどうかを探るために、これらリアソータントウイルスの LLC-MK2 細胞における増殖能および HA 遺伝子の安定性を一部のリアソータントウイルスを用いて調べた。その結果、十分なウイルス濃度で継代した場合は、6 代の継代で変異は出現せず安定性が高い事が明らかとなった。一方、ウイルスの増殖効率は MDCK 細胞よりも低いため増殖効率の改善を検討する必要がある。[影山努、岸田典子、白倉雅之、小田切孝人]

#### 7. 沈降 H5N1 インフルエンザワクチン接種者の野生型ウイルス株に対する抗体応答の評価

新型インフルエンザ対策として国家備蓄が進められているワクチンの免疫原性及び交叉免疫性を評価する臨床研究の一環として、ベトナム株 (clade1) ワクチン接種後に異なる clade のワクチンで追加免疫したワクチン接種者 (B 試験) の血清ならびに、インドネシア株 (clade2.1) または安徽株 (clade2.3) ワクチン初回接種者 (S 試験) の血清について、強毒型野生株に対する交叉反応性を中和試験で評価し、得られた抗体価を他の共同研究機関が測定した弱毒型ワクチン株に対する抗体価と比較した。B 試験、S 試験いずれの血清についても、強毒型野生株に対する抗体価は弱毒型ワクチン株に対する抗体価より低い傾向が見られた。また、両試験の血清中に含まれる抗体は、弱毒型ワクチン株に対する抗体価と同様、異なる clade に属するウイルスにも広く交叉反応性を示したが、S 試験血清中の抗体価は B 試験血清中の抗体価と比較すると全体的に低く、特に clade1 ウイルスに対しては、中和抗体が全く検出されなかった。以上の結果から、ベトナム株接種後に異なるクレードのインドネシア株または安徽株で交叉追加免疫すると、広い交叉反応性をもつが、弱毒化ワクチン株に対するよりも全体的に低い中和活性を持つ抗体が誘

## ウイルス第三部

導されることが明らかになった。一方、H5N1 ワクチンで初回免疫した場合に誘導される抗体は、追加免疫の場合と比較して交叉反応性が狭いことが示唆された。[小田切孝人、原田勇一、高橋 仁、佐藤佳代子、信澤枝里、河野直子、板村繁之、田代真人、\*奥野良信、\*\*佐々木学、\*\*\*庵原俊昭：\*（財）阪大微生物病研究会、\*\*（学）北里研究所、\*\*\*国立病院機構三重病院]

### 8. 組織培養を用いた新型インフルエンザワクチン等の開発研究

本年度から開始された、組織培養型インフルエンザワクチン実用化のための開発研究国家プロジェクトの一環として、ワクチンメーカー等から様々な情報を収集し、組織培養型ワクチン開発研究に必須となる器材を研究施設内に設置した。また、組織培養型インフルエンザワクチン開発に用いる組織培養細胞の候補に関して、国内外のワクチンメーカーの持つ組織培養ワクチン作製用培養細胞について当該メーカーから必要な情報を収集し、その有用性や安全性を評価した。その結果、本年度末時点で、Novartis 社ならびにCruce11 社のMDCK 細胞ならびにPer. C6 細胞を候補として選定し、共同開発研究契約締結に向けた交渉を行っている。[田代真人、小田切孝人、原田勇一、影山 努、板村繁之、高橋 仁、信澤枝里]

### 9. 新型インフルエンザウイルスに対するワクチンのマウスにおける有効性の検討

現在ヒトでの感染例を多く出している clade2.3 強毒株ウイルスに属する A/Anhui/01/2005 より作製したアルミアジュバント添加不活化全粒子ワクチンを用い、これまでヒトの間で流行を起こした clade1、clade.2.1、clade2.2 強毒株ウイルスに対する交叉防御効果について、マウスモデルを用いた評価を行った。3 $\mu$ g の HA を含有するワクチンを皮下接種して免疫したマウスの血中には、幅広い clade のウイルスに反応するウイルス中和抗体が誘導されたが、clade2.1 ウイルスである A/Indonesia/6/2005 に対する抗体価は特に高かった。また、ワクチン接種マウスにはその後の致死性ウイルス感染による攻撃試験において、用いた全ての clade のウイルスに対して全マウスが生残し、体重変動もほとんど起こさないような効果的な感染防御がもたらされた。以上の結果から、clade2.3 ウイルスに属する A/Anhui/01/2005 由来ワクチンは、

幅広い clade のウイルスに対して効果的な交叉防御能を有することが示唆された。[原田勇一、森 愛\*、多田善一\*\*、田代真人、小田切孝人：\*神戸市環境保健研究所、\*\*（財）阪大微生物病研究会]

## II. 風疹ウイルスに関する研究

### 1. 風疹抗体測定のための国内標準血清、国内パネル血清の作製と評価（継続）

標準血清およびパネル血清は診断キットの評価や検査会社の精度管理のために必要不可欠である。日本国内で使用できる国内標準血清とパネル血清を整備する目的で、昨年度はインフォームドコンセントを得て採取したプール血清の国内標準血清候補および各パネル血清を HI 法および ELISA 法で測定し、HI 価および EIA 価の間に良好な相関があることを示した。この結果を踏まえ、今年度は国内標準血清候補と各パネル血清の国際単位(IU 値)の値付けを行うため、検査会社に WHO 国際標準血清と国内標準血清候補、パネル血清を配布し、HI 法および ELISA 法による測定を依頼した。来年度は各検査会社から返された結果を処理し、国内標準血清およびパネル血清を定める予定である。[岡本貴世子、大槻紀之、藤井薫、駒瀬勝啓]

### 2. 風疹ウイルス遺伝子検出 RT-PCR 法の検討

一般に国内における風疹感染の診断は、血清中の IgM 抗体価の測定、あるいはペア血清の IgG 抗体価の推移により行われるが、ウイルス遺伝子の検出は行われておらず、血清による診断はまだ一般化されていない。しかし、1) 発症初期においては血清中の IgM による診断より感度が優れている、2) ウイルスの排出期間が発疹の発症の時期とほぼ一致しているため適切な時期に検体の採取が可能である、3) 咽頭拭い液からも検出可能であるため、検体採取が比較的容易で、患者の負担も少ない、4) WHO ではウイルスの遺伝子型でウイルスの移動をトレースする事を風疹排除に向けての情報として重視している、という点から、感度のよいウイルスゲノムの検出法の確立は重要である。また一本鎖 RNA ウイルスであることからゲノムの変異が大きい事が知られている。これらの事情を踏まえて、現在の病原体検出マニュアルにある RT-PCR 法を検証し、必要ならば改良、改訂をする必要がある。本年度は現行の病原体検出マニュアルとは異なる二種の新しい検出条件を

設定し、両者の感度を比較した。その結果、両者とも株により若干差が見られたが、従来よりも感度よくウイルス RNA を検出した。今後、実用に向けて臨床検体を用いてさらに両者を比較検討し、病原体検出マニュアルを改訂する予定である。

[岡本貴世子、大槻紀之、阿保均、藤井薫、駒瀬勝啓]

### 3. 日本における風疹ウイルスの経年的変遷 (継続)

昨年度年までに分離された風疹ウイルスの E1 領域、あるいは構造蛋白質 (C, E1, E2) 領域の塩基配列を決定し、過去に報告されていた遺伝子の情報も加えて系統樹解析を行い、現在にいたるまでの日本で流行した風疹ウイルスの経年的変異を解析している。本年は風疹の発症報告は少なく、ウイルス遺伝子が検出された例は一例であった。風疹ウイルスの genotype 解析は WHO が次期の目標としている風疹・先天性風疹症候群 (CRS) の排除計画にも重要であり今後も継続していく。[大槻紀之、岡本貴世子、阿保均、藤井薫、駒瀬勝啓]

### 4. ラオスにおける小学生児童の風疹、麻疹の血清疫学

ラオスは東南アジアの最貧国の一つであり、感染症の流行状況、抗体保有状況、ワクチン接種状況等の情報は少ない。本研究は、ラオス、ビエンチャン市の 4 つの小学校の児童の血中風疹抗体価、麻疹抗体価を測定することで、WHO が排除を目指す風疹、麻疹の流行状況、抗体保有状況を知ることが目的とした。男児 201 名、女児 211 名の計 411 名から承諾を得て採血を実施した。風疹に関しては 43.6% が抗体陽性であり、年齢が上がるにつれて抗体陽性率は上昇する傾向にあった。また、男児の方が女児よりも陽性率が高かった。一方、麻疹では 97.6% が陽性であった。これは本調査の直前に実施された麻疹ワクチン接種キャンペーンの効果であると考えられた。ラオスでは風疹ワクチンは導入されておらず、また血清疫学の情報も本研究が最初である。今回の結果から、ラオスでは風疹の流行が存在し、12 歳までに約半数は自然感染していることが明らかになった。[駒瀬勝啓、ペンサイマニライ\*、牛島廣治\*\*、山本久美\*\*\*、藤井薫：\*東京大学医学系研究科、\*\*藍野大学、\*\*\*感染研感染症情報センター]

## III. 麻疹ウイルスに関する研究

1. 亜急性硬化性全脳炎分離株のリバースジェネティクス法の確立

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) は麻疹ウイルスの持続感染により生じる予後不良の疾患である。患者から分離されたウイルス株の解析は本疾患を理解する為に重要である。SSPE 患者分離株解析の為にリバースジェネティクス系の確立を試みた。SSPE 分離株である SI 株をもとに、全ゲノム配列に加えウイルスゲノム上の H-L 遺伝子間に GFP 遺伝子を挿入したプラスミドを作製した。プラスミドを 293T 細胞へ導入後、Vero/SLAM 細胞との共培養により、感染性ウイルスの回収に成功した。

[關文緒、染谷健二、駒瀬勝啓、田代真人]

## 2. 麻疹診断用レファレンス RNA の作製

麻疹排除を達成するためには精度の高い麻疹の確定診断体制が重要である。現在、従前の IgM 診断よりも感度の高い RT-PCR 法等のゲノム検出技術で診断できるように、地方衛生研究所、保健所等と協力した診断ネットワークを構築している。その際の診断精度を一定のレベルに保つためには、各地衛研の RT-PCR 法の精度管理を並行して行う必要がある。麻疹ワクチン株のウイルスゲノムの cDNA を合成し、T7 のプロモーター配列の下流に連結した。これからゲノムに相当する RNA を合成し、濃度を測定し、精度管理に使用できるように適切に希釈し、全地方衛生研究所に配布した。本レファレンス RNA を診断実施時にコントロールとしておくことで、各衛生研究所で実施される麻疹遺伝子診断の精度のモニターが可能となった。[駒瀬勝啓、染谷健二、關文緒、藤井薫]

## 3. 麻疹ウイルスワクチン株 AIK-C 株をベクターとして用いた新規ワクチンの開発に関する研究

乳幼児期において肺炎や細気管支炎などの重篤な症状を引き起こす起因ウイルスとして、RS ウイルス (RSV)、インフルエンザウイルス (Flu) などが挙げられる。すでに安全性が確立されている麻疹ワクチン AIK-C 株をワクチンベクターとして用い、RSV、Flu の感染防御に関わる抗原タンパク質を発現する組換え AIK-C 株を作製し、それぞれの抗原を発現する麻疹ウイルスワクチン株の回収に成功した。[駒瀬勝啓、中山哲夫\*：\*北里大学]

## IV. ムンプスウイルスに関する研究

1. おたふくかぜ生ワクチン接種後のムンプス発症例

おたふくかぜ生ワクチン接種後にムンプスを発症した 5 例

について調査をおこなった。1例目はワクチン接種24日後に髄膜炎を発症したケース。2例目はワクチン接種1月後に、3例目はワクチン接種25日後に髄膜炎を発症したケースである。4例目は14日後に髄膜炎を発症したケースである。5例目はワクチン接種後15日目に不明発熱し、17日目に中枢性塩類喪失症候群を発症したケースである。いずれのケースも髄液からムンプスウイルスが分離され、その遺伝子型は接種したおたふくかぜワクチン株と同じであった。そのため、ワクチンによる副反応である可能性が高いと判断した。[加藤篤、木所稔、高柳勝\*、長谷川道弥\*\*、田部井由紀子\*\*、山下照夫\*\*\*、田代真人：\*仙台市立病院小児科、\*\*東京都健康安全研究センター、\*\*\*愛知県衛生研究所]

## 2. ムンプスウイルスリバーシジェネティクス法の確立

同一の親株から分離されながら中枢神経病原性の異なるムンプスウイルス株 Y125 と Y213 の中枢神経病原遺伝子を特定するためには、ウイルスリバーシジェネティクス系を確立した。Y213 株由来のゲノム cDNA、および一部を Y125 株の配列に入れ替えたキメラ cDNA からウイルスが回収された（それぞれ rY213 と rBS5）。これら 2 株の ts を調べたところ、どちらも強い ts を示し、特に rY213 は原株には無い ts を獲得していることが判明した。また、高病原性の株に由来するにもかかわらず rY213 について哺乳ラットに対する中枢神経病原性を測定した結果、病原性が著しく低下しており、病原性についても原株の性状を反映していなかった。rY213 と rBS5 の Vero 細胞におけるブランクサイズは原株の Y125 株、Y213 株のいずれよりも小さかった。その原因については、基のウイルスサンプルが複数の quasispecies の集合体であり、その性状は個々の quasispecies の性状の総和であるため、リバーシジェネティクスによる single clone 解析ではそれを反映できない可能性が考えられる。[木所稔、齋加志津子\*、加藤篤、田代真人：\*千葉県衛生研究所]

## 3. マーモセット脳内接種試験によるムンプスウイルス神経病原性の評価

マーモセットの脳内接種試験において、ムンプスウイルスの病原性を評価するための指標をより客観性の高いものにするため、各組織におけるインターフェロン(IFN) $\gamma$  と炎症性サイトカイン (IL-2, TNF $\alpha$ ) 発現量をリアルタイム PCR にて測定した。その結果、IL-2 と TNF $\alpha$  の発現量のパターンには株

の病原性と明確な相関は認められなかったものの、IFN $\gamma$  の発現量は特に中枢神経系においてウイルスの病原性と逆相関する傾向が認められた。今後、その他のサイトカインの発現量についても測定を進め、より客観性の高い評価方法の構築を目指したい。[木所稔、加藤篤、久保田耐、齋加志津子\*、網康至\*\*、須崎百合子\*\*、永田典代\*\*\*、田代真人：\*千葉県衛生研究所、\*\*動物管理室、\*\*\*感染病理部]

## 4. パラミクソウイルスのアクセサリー遺伝子の機能

パラミクソウイルスのアクセサリー遺伝子のひとつである V 蛋白質の C 末端側にはウイルス間で最も保存された領域がありその機能が注目されている。しかし、その配列は細胞培養レベルで非必須でないなど存在意義の詳細は依然不明な蛋白質である。センダイウイルス(SeV)親株と V 蛋白質を欠損した変異株を比較し、インターフェロン(IFN) $\beta$  の発現に関わる転写因子 IRF3 が V 蛋白質の標的と推定された。欠損株感染マウスの肺内には IFN $\beta$  に加え、IFN $\lambda$  の量が多かったが、IRF3 欠損マウスではそのような差は観察されなかった。IFN $\beta$  あるいは $\lambda$  であらかじめ処理した細胞も、あらかじめ経鼻投与したマウスのどちらも、その後の SeV 感染に対して抵抗性になり、V 蛋白質の機能は IRF3 に作用して IFN $\beta$  と $\lambda$  の産生を抑制することではないかと推察された。[加藤篤、久保田耐、田代真人、清谷克寛\*、坂口剛政\*、吉田哲也\*：\*広島大学医歯薬大学院]

## 5. I 型インターフェロン産生制御に関わる翻訳後修飾機構

ムンプスウイルスを含む、マイナス鎖 RNA をゲノムにもつウイルスの感染は、Toll 様受容体ファミリーあるいは、RIG-I/MDA5 などの RNA ヘリカーゼモチーフを持つ分子によって、宿主細胞に認識され、I 型インターフェロンを含む種々のサイトカイン産生を誘導する。このようなサイトカイン産生を制御する宿主転写因子及び情報伝達因子のタンパク質翻訳後修飾系について検討を行った。この結果、ユビキチン様修飾因子 SUMO による修飾が I 型インターフェロン産生制御に関与することが明らかとなった。[久保田耐、加藤篤、田代真人、久保田真由美\*、張賢聡\*\*、尾里啓子\*\*：\*細菌第 2 部、\*\*米国 NIH]

## V. インターフェロン、急性呼吸器ウイルス感染症に関する研究

### 1. 呼吸器細菌感染マウスを用いて分離した高病原性 SARS コロナウイルス(SARS-CoV)に関する研究

弱毒呼吸器細菌パスツレラ菌 (pp)感染マウスでは、SARS-CoV 親株 Fr-1 は重症肺炎誘導能を欠くが、マウス肺で継代した株 (Fr-mo) はその能力を持つ。しかしながら、pp 感染マウスでの Fr-1 株の増殖は、pp 非感染と比べ約 100 倍高いので、pp 感染マウス肺で Fr-1 を 3 代継代した結果、高病原性株(Fr-pp)が分離された。Fr-pp のスパイク(S)蛋白は Fr-1, Fr-mo とは異なり、患者から分離された当初の Frankfurt 株と同一であった。本株は 3 継代で出現することから、マウスへの馴化ではなく、分与された Fr-1 株に混入していて、pp 感染の肺での増殖能が Fr-1 より高いため、分離された可能性が高い。Fr-pp は pp 感染マウス同様 LPS 投与ハムスターでも重症肺炎を引き起こし、微弱肺炎を持つサルでの重症肺炎誘導能についての今後の検討が期待される。サルでの重症肺炎モデルを樹立することにより、これまでマウス等実験小動物で樹立した感染防御法がヒトで有効か否かについて検証できると思われる。[田口文広、川瀬みゆき、白戸憲也、渡辺理恵、網康至\* : \*動物管理室]

### 2. SARS コロナウイルス (SARS-CoV) の細胞内感染経路の解明

SARS-CoV の感染には、まず細胞表面のレセプターにウイルス粒子が接着し、エンドサイトーシスによりエンドソームに取り込まれる。エンドソーム内プロテアーゼであるカテプシンはウイルス表面のスパイク (S) 蛋白を切断し、構造変化を誘導することにより、ウイルス膜とエンドソーム膜の融合を引き起こすと考えられている。しかし最近の我々の研究は、カテプシンによる S 蛋白質の切断は、膜融合を誘導する「最終的な引金」では無いことを示唆している。エンドソーム膜を形成する脂肪酸あるいは膜の裏打ち構造が S 蛋白質の活性化に関与する可能性がある。我々は S 蛋白の膜融合条件を詳細に調べることにより、「最終的な引金」を明らかにしたいと考えている。[松山州徳、田口文広]

### 3. RSV 感染 A549 細胞による肥満細胞の脱顆粒の誘導

RSV 感染症では気道過敏症などのアレルギー様症状が見られ、これらの病態悪化には Th2 免疫応答レベルの上昇が関連すると考えられている。肥満細胞は好塩基性顆粒や Th2 サイ

トカインを分泌し、アレルギー疾患においてエフェクター細胞として作用するため、RSV 感染症の病原性に肥満細胞が関与している可能性が考えられる。一方で、肥満細胞は Fractalkine(CX<sub>3</sub>CL1)のレセプター(CX<sub>3</sub>CR1)を多量に発現しているが、RSV の G 蛋白は CX<sub>3</sub>CL1 を構造が近似し、CX<sub>3</sub>CR1 と結合することが報告されている。よって RSV が肥満細胞に直接的に影響を与える可能性が考えられる。そこでヒト肥満細胞株 HMC-1 を用いて RSV が肥満細胞に与える影響について検討した。HMC-1 は CX<sub>3</sub>CR1 を発現しているが、ヒト呼吸器細胞株の A549 と比較して RSV の吸着量に違いは見られなかった。さらに、RSV は A549 細胞で効率的に複製するが、HMC-1 ではほとんど複製しないことが明らかとなった。脱顆粒へ与える影響を検討したところ、RSV を直接接種した場合、HMC-1 の脱顆粒は見られなかったが、RSV 感染 A549 細胞と共培養したところ、HMC-1 の有意な脱顆粒が確認され、TNF-α の発現も確認された。しかしながら、RSV 感染 A549 細胞の培養上清で HMC-1 を培養した時は有意な脱顆粒は見られなかった。以上のことから、RSV 感染 A549 細胞に発現するなんらかの分子や cytokine の paracrine signal などの非免疫系シグナルが、肥満細胞の脱顆粒を誘導することが示唆され、RSV は間接的に肥満細胞機能に影響を与えることが示唆された。[白戸憲也、田口文広]

### 4. マウスコロナウイルスのスパイク (S) 蛋白の構造変化の検出

マウスコロナウイルス MHV-2(マウス肝炎ウイルス-2 株)と SARS コロナウイルス (SARS-CoV) は S 蛋白の構造と細胞侵入メカニズムにおいて類似点が多い。両ウイルスの S 蛋白が膜融合活性を発揮するためには、二段階の構造変化を必要とすることが予想されている。二段階とは、1)レセプターに S 蛋白質が結合すると一段階目の構造変化が起こり、2) 続いてプロテアーゼにより S 蛋白が 2 つに切断されて二段階目の構造変化が起こることである。この構造変化は細胞への感染実験から予想された機構であったが、昨年度、我々は MHV-2 を用いて電気泳動法やリポソーム浮遊法を行い、二段階構造変化の検出に成功している。現在、同様の方法を用いて SARS-CoV S 蛋白の構造変化の検出を試みている。[松山州徳、田口文広]

5. Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV)のマウス馴化株の分離と性状解析

ブタ流行性下痢ウイルス(PEDV)はブタの下痢症を引き起こすコロナウイルス (CoV) である。CoV のスパイク (S) 蛋白は、細胞表面のレセプターとの結合、細胞侵入に重要な役割を果たし、ウイルスの病原性にも関与している。一般に CoV は種特異性が高く、固有宿主にしか感染しないが、ニワトリやヒトの CoV の乳飲みマウス脳内での継代によりマウス馴化株が得られる。本研究では、PEDV の乳飲みマウス脳内継代でマウス馴化株が作出できるか、マウス馴化と S 蛋白に関連があるのかを知る目的で実験を行った。PEDV は日生研から分与された MK-135 株を用い、複製には Vero 細胞を用いた。PEDV の脳内継代には 0 日齢 ICR マウスを用い、10 代脳内継代を行った。得られた 10 代経代株と親株を 0 日齢の ICR に脳内接種したところ、10 代経代株接種群の方がより早く体重減少が見られ、短時間のうちに死亡した。しかしながら、マウス脳内および Vero 細胞における両ウイルスの増殖には違いが見られなかった。一方、10 代経代株は親株と比較して高い細胞融合能を示した。両株の S 蛋白アミノ酸配列を比較したところ 4 か所の変異が見られた。S 蛋白アミノ酸配列と細胞融合能の関係を S 蛋白発現系で調べたところ、cytoplasmic tail 領域にある His → Arg のアミノ酸変異が、細胞融合活性の増強に重要であることが明らかとなった。本研究により、乳飲みマウス脳内継代によりマウスに強い病原性を示し、細胞融合活性の高いマウス馴化株が得られた。更に、馴化株 S 蛋白の cytoplasmic tail 領域のアミノ酸変異が S 蛋白の細胞融合活性の増強に携わっていることが示された。今後、S 蛋白の変異が病原性の変化に関係するのかを検討する必要がある [白戸憲也、前嶋円、平井明香\*、松山州徳、網康至\*、川瀬みゆき、田口文広：\*動物管理室]

6. マウス系統間のマウス肝炎ウイルス感受性差に関する研究

マウス肝炎ウイルス(MHV)感受性 C57BL/6 (B6/R1)は CEACAM1a (R1)を、抵抗性 SJL は CEACAM1b (R2)を MHV 受容体として発現している。R1 は R2 と比べ、10-100 倍受容体活性が高い。両系統の MHV 感受性が受容体に依存するかを検討するため、R1 を R2 で置換した C57BL/6 (B6/R2) を作成し、B6/R1、及び SJL マウスと共に MHV-A59 を感染させ、生存率および組織中のウイルス力価を検討した。その結果、

B6/R2 マウスは B6/R1 マウスと比べ MHV に対する生存率が顕著に高く、肝、脾、脳および血液中のウイルス力価は著しく低かった。また、B6/R2 マウスは、R2 を持つ SJL マウスより高い抵抗性を示した。遺伝子置換 B6/R2 マウスでは R2 蛋白質は B6/R1 マウスの R1 蛋白質と同程度の発現が見られ、SJL と C57BL/6 の感受性差は、単に R1,R2 の受容体活性で説明できないことが明らかとなった。即ち、この対立遺伝子以外にも MHV 感受性に関与する遺伝子が存在する可能性が示唆された。同様の現象は、夫々のマウス系統由来の腹腔マクロファージでも認められた。[平井明香\*、網康至\*、山田靖子\*、田口文広：\*動物管理室]

7. マウス脳内における神経親和性 MHV-JHM srr7 変異株の感染機構

マウス脳神経系初代混合細胞培養系で MHV-JHM cl-2 親株 (wt) は MHV 受容体発現細胞ミクログリアに感染し、受容体非発現細胞へも感染拡大するが、その変異株 (srr7) は受容体依存性にミクログリアのみ感染し、他の受容体非発現細胞へ感染拡大しない。然しながら、srr7 の 3 日以上長期感染では、受容体発現細胞ミクログリアのみならず、非発現細胞にも感染が認められる。本研究では、srr7 感染混合脳神経系培養細胞において長期感染で出現する細胞融合活性を持つウイルス srr7-astro について解析を行った。srr7-astro は spinoculation 法により受容体非発現 BHK 細胞に感染し、細胞融合を引き起こすがその能力は親株 cl-2 と比べると極めて低かった。また、srr7-astro S 蛋白は srr7 と 1 アミノ酸変異を有し、BHK での発現により、細胞融合が観察されたが、cl-2 S 蛋白発現に因るもの程強くなかった。何れの場合にも、srr7 由来の S 蛋白は BHK 細胞の融合を誘導することはなかった。これらの結果から、srr7 は神経系細胞培養で長期感染することにより、変異、選択を伴い、受容体非存在下でも増殖できるウイルスに変異し、受容体の少ない環境ではそのようなウイルスが選択されることが示唆された。このような現象がマウス脳内でも起こりうる可能性について検討したい。

[中垣慶子、野村理沙\*、松山州徳、渡辺里仁\*、田口文広：\*創価大学工学部]

サーベイランス業務

1. 風疹は感染症流行予測調査の対象疾患であるため、風疹

感受性調査のための標準血清（HI 抗体陽性血清並びに陰性血清）を用意し感染症情報センターを通じて 13 都県に配布した。また、地方衛生研究所からの抗体調査結果を解析し、報告書にまとめた。[大槻紀之、感染症情報センター、駒瀬勝啓]

## 品質管理に関する業務

### 1. インフルエンザ HA ワクチンの力価試験の精度管理及び規格確認

インフルエンザ HA ワクチンは毎年ワクチン株が見直しされるため、ワクチンの国家検定の力価試験として実施されている一元放射免疫拡散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。また、マウス白血球数減少試験や蛋白質含量試験において生物製剤基準の許容範囲の上限に近いために、毎年のワクチンが規格に適合しているのか確認する必要がある。そこで、本年も各ワクチン製造所で試作されたワクチンについて測定を実施して規格に適合していることを確認するとともに、各製造所の測定値との乖離について検討した。さらに参照インフルエンザ HA ワクチンを使用して各試験の測定精度についての検討を実施した。

[板村繁之、河野直子、矢野茂生\*、持田恵子\*\*、蒲地一成\*\*、小田切孝人、田代真人：\*血液安全性研究部、\*\*細菌第 2 部]

### 2. 新型インフルエンザワクチン株製造のための GMP 準拠施設の運用開始準備

本年度にワクチン株製造施設の建設が完了することから、施設の GMP に準拠した運用のために必要なワクチン株製造のための工程、品質管理方法、設備運用等について調査、検討を実施した。それらに基づいて GMP に則した運用を実施するために基準書、標準手順書などの文書整備および設備の運用方法、入退出手順、衛生管理方法について検討を実施した。

[板村繁之、佐藤佳代子、信澤枝里、原田勇一、高橋仁、影山努、白倉雅之、岸田典子、篠原克明\*、網 康至\*\*、小田切孝人、田代真人：\*バイオセーフティ管理室、\*\*動物管理室]

3. 風しんワクチン中間段階 2 ロット、乾燥弱毒生風しん小分け製品ワクチン 2 ロット、麻しんワクチン中間段階 3 ロット、乾燥弱毒生麻しん小分け製品 6 ロット、弱毒乾燥生麻しん・風しん混合ワクチン 61 ロット、おたふくかぜワクチン中間段階 2 ロット、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン最終製品 11 ロットの検定を行った [大槻紀之、岡本貴世子、駒瀬勝啓、染谷健二、關文緒、岡田晴恵、久保田耐、木所稔、加藤

篤、白戸憲也、野田雅博、荻野利夫、田代真人]

4. 風しんワクチン中和用山羊血清を作製した。[大槻紀之、岡本貴世子、駒瀬勝啓]

5. 麻しんワクチン中和用ウサギ血清を作製した。[關文緒、染谷健二、駒瀬勝啓]

6. 麻疹、風疹、おたふくかぜ混合生ワクチンの特別審査を行った。[加藤篤、海野幸子、大槻紀之、加藤宏幸、染谷健二、關文緒、岡田晴恵、菅井敏行、木所稔、久保田耐、田代真人、他]

7. インターフェロン製剤 15 ロット( $\alpha$ -2b 3 ロット、 $\text{peg}\alpha$ -2 $\beta$  3 ロット、 $\alpha$ Lys 3 ロット、 $\text{rec}\beta$ -1b 1 ロット、天然型 $\beta$  4 ロット、天然型 $\gamma$  1 ロット)の収去検査を行った。[白戸憲也、田口文広]

8. 人免疫グロブリン製剤中の麻疹ウイルスの HI 抗体価測定の検定を 159 ロット行った。[岡田晴恵、荻野利夫]

## レファレンス業務

### 1. 我が国に飛来する野生水禽における A 型鳥インフルエンザウイルスの生態調査

2003 年末から東アジアの家禽で発生した H5N1 高病原性鳥インフルエンザの大流行は、中近東、ヨーロッパ、アフリカへと拡大した。この感染拡大経路は渡り鳥の飛行ルートとよく相関していることから、渡り鳥によって高病原性鳥インフルエンザウイルスが我が国に持ち込まれる可能性がある。そこで、高病原性鳥インフルエンザウイルスの国内侵入を監視する目的で、地方衛生研究所の協力のもと、渡り鳥における鳥インフルエンザウイルスの生態調査を行ったが、いずれの地方衛生研究所からも分離報告はなかった。本年度は、これまでに野生水禽から分離されたウイルスをもとに、不活化抗原および抗血清の作製を行い、亜型の中で多様な抗原性を示すウイルスに対応できるよう、抗原および抗血清のライブラリーの充実をはかった。また、2009 年 2 月に、愛知県のスズラ農場でスズラから分離された H7N6 亜型の鳥インフルエンザウイルスについても不活化抗原と抗血清を作製し、このライブラリーに加えた。[影山努、白倉雅之、岸田典子、田代真人、小田切孝人]

### 2. 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

平成 20 年度のインフルエンザ HA ワクチンに使用するワクチン株である A/Brisbane/59/2007 (IVR-148) (H1N1)、

A/Uruguay/716/2007 (X-175C) (H3N2)、B/Florida/4/2006 の3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）を作製した。標準インフルエンザ HA 抗原に含有される HA 抗原の含有量の設定を、英国、豪州、米国の生物製剤に関する国立試験研究機関である NIBSC、TGA、CBER と共同で実施した。[板村繁之、原田勇一、河野直子、小田切孝人、田代真人]

3. 行政依頼検査3件を含む9件の風疹の依頼検査を実施した。[大槻紀之、岡本貴世子、阿保均、藤井薫、駒瀬勝啓]
4. 行政依頼検査1件を含む4件の麻疹の依頼検査を実施した。[染谷健二、關文緒、藤井薫、駒瀬勝啓]
5. 19カ所の地方衛生研究所にVero/hSLAM細胞を配布した。[關文緒、藤井薫、駒瀬勝啓]
6. 77カ所の地方衛生研究所に麻疹遺伝子診断用レファレンスRNAを配布した。[染谷健二、關文緒、藤井薫、駒瀬勝啓]
7. 9カ所の麻疹、風疹レファレンスセンターに麻疹IgM ELISA kitを配布し、習熟度試験を実施した。[染谷健二、關文緒、藤井薫、駒瀬勝啓]

#### 8. Respiratory Syncytial(RS)ウイルスの主要遺伝子解析

乳幼児気管支炎患者由来のRSVのG遺伝子(Subgroup A; 240bp, Subgroup; 294bp)の分子系統解析を実施した結果、患者由来17株のうち、7株はSubgroup A、10株はSubgroup Bに分類された。さらに、Subgroup AはGA2に、Subgroup BはBAに分類された。分離株間での相同性は、Subgroup Aでは88%、Subgroup Bでは89.5%であった。F遺伝子(550bp)系統解析でも、固有のクラスターに分類された。分離株間での相同性は、Subgroup Aでは85.1%、Subgroup Bでは89.3%であった。N遺伝子(296bp)は、それぞれの株における変異が少なく、解析の結果からSubgroup Aの分離株間のホモロジーは99.5%以上、Subgroup B分離株間では99%以上であった。[野田雅博、木村博一\*、塚越博之\*\*、水田克巳\*\*\*、斎藤義弘\*\*\*、菅井和子\*\*\*\*、\*感染症情報センター、\*\*群馬県衛生環境研究所、\*\*\*山形県衛生研究所、\*\*\*\*東京慈恵会医科大学、\*\*\*\*\*国立病院機構横浜医療センター]

#### 9. 亜熱帯地域におけるRSウイルスの流行疫学

2006年～2008年の沖縄県におけるRSウイルス感染症発生状況は、全国の流行期(冬季)と異なり、いずれの年も夏季に流行がみられた。流行期に検出されたRSVは、サブグループ

Aが主流であったが、サブグループBも同時期に検出された。分離株のG protein領域の分子系統樹解析の結果、GA2型とBA型に分類され、遺伝学的に近年の諸外国で検出された株に類似していた。[中村正治\*、糸数清正\*、平良勝也\*、木村博一\*\*、野田雅博：沖縄県衛生環境研究所、\*\*感染症情報センター]

#### 10. ヒトボカウイルスの分子疫学

2007年から2008年の間に急性呼吸器感染症(ARIs)患者から採取された臨床検体(鼻・咽頭拭い液)からヒトボカウイルス(Human bocavirus; hBoV)の検出を試みた。その結果、供試した701検体のうち14検体からhBoV遺伝子が検出された。検出されたhBoV遺伝子のうちの7株について全領域(5299bp)解析し、系統樹解析を行った結果、6株はgroup1に、1検体1株はgroup2に分類された。[五十嵐郁美\*、水田克巳\*\*、齋藤義弘\*\*\*、菅井和子\*\*\*\*、大内好美\*\*\*\*\*、田中千香子\*\*\*、平田明日美\*\*\*\*\*、木村博一\*\*\*\*\*、野田雅博：\*福島県衛生研究所、\*\*山形県衛生研究所、\*\*\*東京慈恵会医科大学、\*\*\*\*国立病院機構横浜医療センター、\*\*\*\*\*滋賀県衛生科学センター、\*\*\*\*\*栃木県保健環境センター、\*\*\*\*\*感染症情報センター]

#### 11. 病原体検出マニュアルの作成

病原体検出マニュアル「ライノウイルス編、パラインフルエンザウイルス編およびボカウイルス編」を作成した[野田雅博、木村博一\*、水田克巳\*\*、塚越博之\*\*\*、平田明日美\*\*\*、五十嵐郁美\*\*\*\*、中村正治\*\*\*\*\*、大内好美\*\*\*\*\*感染症情報センター、\*\*山形県衛生研究所、\*\*\*群馬県衛生環境研究所、\*\*\*\*栃木県保健環境センター、\*\*\*\*\*五十嵐郁美、\*\*\*\*\*沖縄県衛生環境研究所、\*\*\*\*\*滋賀県衛生科学センター]

### 国際協力業務

#### 1. 高病原性H5N1鳥インフルエンザウイルスの実験室内診断と国際協力

当室は、WHO-H5レファレンス診断ラボに指定されていることから、ラオス、ミャンマーなどの東南アジア諸国よりH5ウイルス感染が疑われる患者検体を受け入れ、培養細胞および発育鶏卵を使ったウイルス分離、リアルタイムRT-PCR法によるウイルス遺伝子検出などの病原学的診断を行っている。これら診断結果は検体送付国とWHOに逐一報告され、当該国で

## ウイルス第三部

の新型インフルエンザ対策に役立てられた。一方、臨床検体から分離された高病原性鳥インフルエンザウイルスについては、詳細な抗原解析と遺伝子解析が行われた。[影山努、白倉雅之、岸田典子、小田切孝人、田代真人]

### 2. ベトナム国立衛生疫学研究所(NIHE)における高危険度病原体の実験室診断能力強化への技術支援

ベトナム国立衛生疫学研究所(NIHE)において国際協力機構(JICA)が実施している BSL3 実験室の供与と技術移転のプロジェクトに、平成20年6月(板村、影山)、平成20年8月(影山)、平成21年1月(影山、白倉)にのべ三回にわたって参加し、病原体の管理に関する技術指導および高病原性鳥インフルエンザの実験室診断を安全に信頼性の高いレベルで実施するための技術支援を行った。[影山 努、白倉雅之、板村繁之]

### 3. 中国広州市院内感染対策プロジェクトにおける研修

中国広州市院内感染対策プロジェクトにおいて1名の研修生に対して高病原性鳥インフルエンザウイルスの臨床検体からの分離・培養・同定法などの実技研修を行った。[影山 努、岸田典子、白倉雅之、島袋 梢、氏家 誠、小淵正次、板村繁之]

### 4. JICA ベトナム国立衛生疫学研究所 (NIHE) 能力強化計画プロジェクトにおける研修

中国広州市院内感染対策プロジェクトにおいて1名の研修生に対して高病原性鳥インフルエンザウイルスの臨床検体からの分離・培養・同定法などの実技研修を行った。[影山努、岸田典子、白倉雅之、島袋梢、氏家 誠、小淵正次、板村繁之]

5. WHO 西太平洋地域事務局の要請により、Influenza Virus Isolation and Characterization Workshop (2009年3月30日~4月3日、Singapore Polytechnicにて開催)に技術講習のテンポラリーアドバイザーとして参加した。[小淵正次]

### 6. モンゴル国立伝染病センター(NCCD)におけるインフルエンザウイルスサーベイランスの強化のための技術支援

インフルエンザウイルスサーベイランスの強化を目的に、平成20年9月27日から10月9日までモンゴル国立伝染病センターにて、遺伝子解析(シーケンス、Real-time PCR)を中心とした技術支援を行った。また、モンゴルで開催された国際インフルエンザワークショップに参加し東南アジア全域におけるインフルエンザウイルスサーベイランスに関する講

演を行った。[氏家誠]

### 7. インフルエンザワクチン力価測定に使用する標準抗原のHA含量決定法の標準化共同研究への参加

インフルエンザワクチンの力価試験である一元放射免疫拡散試験には力価の標準品となる標準抗原が必要で、その標準抗原に含有されるワクチンの有効成分である HA 蛋白質量を決定するためには、Primary liquid standard (PLS)と呼ばれる精製ウイルスに含まれる HA 蛋白質含有率と総蛋白質量を正確に測定しておくことが重要である。HA 蛋白質含有率は SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法(SDS-PAGE)によって各ウイルス蛋白質を分離して全ウイルス蛋白質に占める HA 蛋白質の含量を測定して求める。しかしながら、HA 蛋白質は糖蛋白質であり SDS-PAGE では均一なバンドを形成しないことや、ウイルス株によっては他のウイルス蛋白質との分離ができず、定量が困難な場合もある。そのため、精製ウイルスをエンドグリコシダーゼ(PNGaseF)処理し、HA 蛋白質に結合している糖鎖を切断後、SDS-PAGE による解析を行うことで HA 含有率測定法の改良が行われている。WHO ネットワークのインフルエンザ品質管理研究室(ERL)による本改良法の標準化共同研究が計画されたので、これに参加して参照ウイルス株について測定を行い、他の研究室との比較を進めている。[高橋仁、原田勇一、佐藤佳代子、河野直子、板村繁之、小田切孝人、田代真人]

8. 17<sup>th</sup> meeting of the Technical Advisory Group (TAG) on Immunization and Vaccine Preventable Diseases in Western Pacific Region に参加して日本の予防接種状況、検査体制状況等を報告し、今後の麻疹、風疹の排除計画の進行について議論した。[駒瀬勝啓、田代真人]

9. 6<sup>th</sup> Global measles and Rubella Laboratory network meeting に参加し、日本の麻疹ウイルス、風疹ウイルスの分子疫学についての発表を行うとともに、開発途上国における診断法、検体輸送法、精度管理等に関して議論した。[駒瀬勝啓、田代真人]

10. Vero/hSLAM 細胞の分与: WHO の西太平洋地域(WPRO)の Regional Reference Laboratory (RRL) として麻疹ウイルス野生株分離用細胞の Vero/hSLAM 細胞を、ニュージーランド、モンゴルの研究施設に分与した。[關文緒、田代真人、駒瀬勝啓、]

11. WHO 西太平洋地域諸国における麻疹サーベイランスへの協力: WHO、WPRO の RRL として、各国より送られてきた臨床

検体からのウイルス分離とその分離ウイルスの遺伝子型解析、並びに抗麻疹抗体の検出を行った。また、モンゴルの検査精度管理を行った。[染谷健二、關文緒、藤井薫、田代真人、駒瀬勝啓]

## 研修業務

### 1. 検疫所への高病原性鳥インフルエンザ感染診断技術研修

国内における新型インフルエンザ対策の一環として、主要検疫所 13 ヶ所の検査担当職員を感染研に招聘し、Real-time RT-PCR 検査を中心とした高病原性鳥インフルエンザ感染診断技術研修を行った。また、研修後はそれぞれの検疫所からの検査対応相談にも個別に対応し、研修成果が現場で発揮されるように連携の強化が図られた。[影山努、白倉雅之、岸田典子、小田切孝人、田代真人]

### 2. 地方衛生研究所への高病原性鳥インフルエンザ感染診断技術研修

国内における新型インフルエンザ対策の一環として、地方衛生研究所 74 ヶ所の検査担当職員を感染研に招聘し、Real-time RT-PCR 検査を中心とした高病原性鳥インフルエンザ感染診断技術研修を行った。また、研修後はそれぞれの地方衛生研究所からの検査対応相談にも個別に対応し、研修成果が現場で発揮されるように連携の強化が図られた。[影山努、白倉雅之、岸田典子、小田切孝人、田代真人]

3. 平成 20 年度特別課程ウイルスコースにおいて、インフルエンザウイルス検査診断実習（孵化鶏卵接種によるウイルス分離、HA・HI によるインフルエンザウイルス検出・同定法）を担当した。[小淵正次、氏家誠、伊東玲子]

4. 平成 20 年度特別課程ウイルスコースにおいて、インフルエンザウイルス検査診断実習（高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルス診断検査）を行った。[影山努、白倉雅之、岸田典子]

5. 国立感染症研究所・医師卒後臨床研修プログラムにおいて、「麻疹・風疹」の講義を行った。[駒瀬勝啓]

6. 平成 20 年ウイルス研修コースにおいて、「呼吸器ウイルス(III)、風疹ウイルス」の講義を行った。[駒瀬勝啓]

7. 「平成 20 年度仏語圏アフリカ地域ワクチン予防可能疾患の疫学および対策セミナー」において、7 名の研修生に対して「麻疹・風疹の」講義を行った。[駒瀬勝啓]

8. 中国ワクチン予防可能感染症サーベイランスおよびコントロール(VPD)プロジェクト研修において 3 名の中国人研修生に対して「麻疹、風疹サーベイランスおよび MR ワクチン」の講義を行った。[駒瀬勝啓]

9. 中国病原体検索コースで中国人研修生 1 名に対して 2 週間の麻疹・風疹の実習コースを行った。[染谷健二、關文緒、大槻紀之、岡本貴世子、阿保均、駒瀬勝啓]

10. JICA「世界ポリオ根絶のための実験室診断技術」コースにおいて、東南アジア、アフリカ等に研修生 6 名に麻疹抗体測定法の実習を行った。[染谷健二、關文緒、駒瀬勝啓]

11. JICA「麻疹実験室実技トレーニング」コース(中国、甘粛省蘭州)において、中国人研修生 24 名に麻疹抗体測定法の実習を行った。[關文緒、駒瀬勝啓]

12. 平成 20 年度希少感染症診断技術研修会において麻疹・風疹診断法に関する講義を行った。[岡本貴世子、駒瀬勝啓]

13. 平成 20 年度特別課程ウイルスコースにおいて、ウイルス分離培養法（講義および実習）、RS ウイルス感染症（講義）を担当した。[野田雅博]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

- 1) Imai M, Kawasaki K, and Odagiri T. Cytoplasmic domain of influenza B virus BM2 protein plays critical roles in production of infectious virus. *J. Virol.*82, 728-739 (2008)
- 2) Kamijuku H, Nagata Y, X Jiang, Ichinohe T, Tashiro T, Mori K, Taniguchi M, Hase K, Ohno H, Shimaoka T, Yonehara S, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Hasegawa H, and K-iSeino. Mechanism of NKT cell activation by intranasal coadministration of  $\alpha$ -galactosylceramide, which can induce cross-protection against influenza viruses. *Mucosal Immunol.* 1, 208-218 (2008)
- 3) Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V, Gust ID, Hampson AW, Hay AJ, Hurt AC, de Jong JC, Kelso A, Klimov AI, Kageyama T, Komadina N, Lapedes AS, Lin YP, Mosterin A, Obuchi M, Odagiri T, Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, Shaw MW, Skepner E, Stohr K, Tashiro M, Fouchier RA, Smith DJ. The global circulation of seasonal influenza A (H3N2) viruses. *Science*,18;320(5874):340-6 (2008)
- 4) Makizumi K, Kimachi K, Fukada K, Nishimura T, Kudo Y, Goto S, Odagiri T, Tashiro M, Kino Y. Timely production of

- A/Fujian-like influenza vaccine matching the 2003–2004 epidemic strain may have been possible using Madin–Darby canine kidney cells. *Vaccine*, 26, 6852-6858 (2008)
- 5) Kawakami C, Obuchi M, Saikusa M, Noguchi Y, Ujike M, Odagiri T, Iwata M, Toyozawa T, and Tashiro M. Isolation of oseltamivir-resistant influenza A/H1N1 virus of different origins in Yokohama City, Japan, during the 2007-2008 influenza season. *Jpn J Infect Dis.* 62:83-86 (2009)
  - 6) Sakata M, Komase K, Nakayama T. Histidine at position 1042 of the p150 region of a KRT live attenuated rubella vaccine strain is responsible for the temperature sensitivity. *Vaccine*. 27:234-42 (2009)
  - 7) Yoshino N, Kanekiyo M, Hagiwara Y, Okamura T, Someya K, Matsuo K, Ami Y, Sato S, Yamamoto N, Honda M. Mucosal administration of completely non-replicative vaccinia virus recombinant Dairen I strain elicits effective mucosal and systemic immunity. *Scand J Immunol.* 68:476-83 (2008)
  - 8) Sakaguchi T, Kato A, Kiyotani K, Yoshida T, Nagai Y. Studies on the paramyxovirus accessory genes by reverse genetics in the Sendai virus-mouse system. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 84:439-451 (2008)
  - 9) Hosoya N, Miura T, Kawana-Tachikawa A, Koibuchi T, Shioda T, Odawara T, Nakamura T, Kitamura Y, Kano M, Kato A, Hasegawa M, Nagai Y, Iwamoto A. Comparison between Sendai virus and adenovirus vectors to transduce HIV-1 genes into human dendritic cells. *J Med Virol.* 80:373-382 (2008)
  - 10) Kubota T, Matsuoka M, Chang T-H, Tailor P, Sasaki T, Tashiro M, Kato A, Ozato K. Virus infection triggers SUMOylation of IRF3 and IRF7, leading to the negative regulation of type I interferon gene expression. *J Biol Chem.* 283:25660-25670 (2008)
  - 11) Yasui F, Kai C, Kitabatake M, Inoue S, Yoneda M, Yokochi S, Kase R, Sekiguchi S, Morita K, Hishima T, Suzuki H, Karamatsu K, Yasutomi Y, Shida H, Kidokoro M, Mizuno K, Matsushima K, Kohara M. Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV. *J Immunol.* 181:6337-6348 (2008)
  - 12) Shirato K, and Taguchi F. Mast cell degranulation is induced by A549 airway epithelial cell infected with respiratory syncytial virus. *Virology.* 386:88-93(2009)
  - 13) Terahara K, Yoshida M, Taguchi F, Igarashi O, Nochi T, Gotoh Y, Yamamoto T, Tsunetsugu-Yokota Y, Beauchemin N, and Kiyono H. Expression of newly identified secretory CEACAM1a isoforms in the intestinal epithelium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 383: 340-346 (2009)
  - 14) Ishii K, Hasegawa H, Nagata N, Ami Y, Fukushi S, Taguchi F, and Tsunetsugu-Yokota Y. Neutralizing antibody against severe acute respiratory syndrome (SARS)-coronavirus spike is highly effective for the protection of mice in the murine SARS model. *Microbiol. Immunol.* 53:75-82 (2009)
  - 15) Kawase M, Shirato K, Matsuyama S, and Taguchi F. Protease-mediated entry via endosome of human coronavirus 229E. *J. Virol.* 83: 712-721 (2009)
  - 16) Watanabe R, Matsuyama S, Shirato K, Maejima M, Fukushi S, Morikawa S, and Taguchi F. Entry from cell surface of SARS coronavirus with cleaved S protein as revealed by pseudotype virus bearing cleaved S protein. *J. Virol.* 82: 11985-11991 (2008)
  - 17) Shirato K, and Mizutani T, Malloy AT, and Carson EC. (ed.). Tumor necrosis factor and carcinoma by hepatitis B and C virus infection. *Oncogene Proteins: New Research*, Nova Science Publishers, Inc., New York, USA. 273-287 (2008)
  - 18) Taguchi F. Entry mechanism of murine and SARS coronaviruses; similarity and dissimilarity. In *Structure-based Study of Viral Replication*. Eds. by Holland Cheng and Miyamura T. World Scientific Publishing. 77-90 (2008)
  - 19) Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Suto A, Hoshina H, Itagaki T, Katsushima N, Matsuzaki Y, Hongo S, Noda M, Kimura H, and Ootani K. Analysis of monthly isolation of respiratory viruses from children by cell culture using a microplate method: a two-year study from 2004 to 2005 in Yamagata, Japan. *Jpn.J.Infect.Dis.* 61:196-201 (2008)
  - 20) Mizuta K, Matsuzaki Y, Hongo S, Ohmi A, Okamoto M, Nishimura H, Itagaki T, Katsushima N, Oshitani H, Suzuki A, Furuse Y, Noda M, Kimura H, and Ahiko T. Stability of the

seven hexon hypervariable region sequences of adenovirus types 1-6 isolated in Yamagata, Japan between 1988 and 2007. *Virus Res.* 140:32-39 (2009)

- 21) Okazaki K, Kondo M, Kato M, Kakinuma R, Nishida A, Noda M, Taniguchi K, and Kimura H. Serum cytokine and chemokine profiles in neonates with meconium aspiration syndrome. *Pediatrics.* 121:e748-e753 (2008)
- 22) Morita Y, Kogure H, Sandoh M, Kawashima G, Sato Y, Nanba S, Shoda Y, Suzuki T, Shiono M, Shiobara M, Kato M, Kozawa K, Noda M, Okabe N, and Kimura H. An Imported Dengue Fever Case by Dengue Virus 3 (DENV-3) Infection in Gunma, Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases.* 61: 90-92 (2008)
- 23) Hishinuma-Igarashi I, Mizuta K, Saito Y, Ohuchi Y, Noda M, Akiyama M, Sato H, Tsukagoshi H, Okabe N, Tashiro M, Kimura H. Phylogenetic analysis of human bocavirus (HBov) detected from children with acute respiratory infection in Japan. *J Infect.* 58:311-313 (2009)

## 2. 和文発表

- 1) 氏家誠、小田切孝人: インフルエンザ A/H1N1 オセルタミビル耐性株 (H275Y) の国内発生状況 *小児科* 50:59-68.2009
- 2) 小淵正次、田代真人: インフルエンザにかかる仕組みからだの科学 *259*:21-24. 2008
- 3) 小淵正次: ワクチンの進歩は? 鈴木宏、松本慶蔵編 *インフルエンザの最新知識Q&A2009* 医薬ジャーナル社 86-87. 2009
- 4) 駒瀬裕子、駒瀬勝啓: インフルエンザ *Medical Practice* 25 (2) 787-793. 2008
- 5) 駒瀬勝啓: 麻疹ウイルス、パイオセーフティの辞典 *バイオメディカルサイエンス研究会編集 医学評論社* 225-227. 2008
- 6) 大槻紀之: 風疹ウイルス、パイオセーフティの辞典 *バイオメディカルサイエンス研究会編集 医学評論社* 260-262. 2008
- 7) 駒瀬勝啓: 麻疹ワクチン 過去、現在、未来 *Medical Science Digest* 35 (3) 84-85. 2009
- 8) 加藤 篤: ムンプスウイルス、パイオセーフティの辞典 *バイオメディカルサイエンス研究会編集 医学評*

論社 280-282. 2008

- 9) 加藤 篤: 継代によるウイルス変異がワクチンの免疫原性におよぼす影響 *日本臨床* 66:1908-1914. 2008
- 10) 田口文広: SARS ウイルスワクチン *日本臨床 特集ワクチン* 第66巻 第10号 1971-1976. 2008
- 11) 田口文広: SARS コロナウイルス、パイオセーフティの事典: 病原微生物とハザード対策の実際 *バイオメディカルサイエンス研究会編集 医学評論社* 275-277. 2008
- 12) 松田俊二、野田雅博: 重症心身障害児 (者) 病棟における感染症流行について *医療* 62(12).679-683.2008
- 13) 野田雅博、水田克巳、木村博一: ウイルス検査診断の実際 *チャイルドヘルス* 11(11).761-763. 2008

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

- 1) Odagiri, T., : Antiviral resistance surveillance of influenza viruses in Japan, Workshop on antiviral resistance monitoring, The 2<sup>nd</sup> Meeting of National Influenza Centers in the Western Pacific and South East Asia Regions, Tokyo, April 21-24, 2008
- 2) Odagiri, T., : Influenza surveillance in Japan, The 2<sup>nd</sup> Meeting of National Influenza Centers in the Western Pacific and South East Asia Regions, Tokyo, Japan, 21-24 April 2008
- 3) Ujike, M., : Molecular characteristics of influenza viruses isolated in recent years in North and East Asia including Mongolia, The Fourth National Influenza Workshop, Mongolia, October 9-10, 2008
- 4) Kageyama, T. : Overview of Laboratory Diagnosis Systems for H5N1 Highly Pathogenic Avian Influenza in Japan, GHSI Pandemic Influenza Working Group and Laboratory Network Diagnostics Workshop, Washington, D.C., November 5-6, 2008
- 5) Kato, A., Kiyotani, K., Kubota, T., Sakaguchi, T., Yoshida T., Tashiro, M: Sendai virus V protein and host innate immunity, XIV International Congress of Virology, Istanbul, August 10-15, 2008
- 6) Kubota T, Matsuoka M, Chang T-H, Tashiro M, Kato A, Ozato K: Ebola virus VP35 interacts with host microtubule associated transporter dynein LC8 XIV, International Congress of Virology, Istanbul, August 10-15, 2008
- 7) Kidokoro, M., Saika, S., Kato, A., Nagata, N., Ami Y.,

## ウイルス第三部

- Suzaki Y., Kubota T., Okabe, N., Ichinohe, S., Tashiro, M:  
Novel animal model for mumps virus neurovirulence safety  
test: Evaluation of the neurovirulence of mumps vaccines in  
common marmosets, XI World Congress on Vaccines,  
Immunisation and Immunotherapy, Milan, September 23-25,  
2008
- 8) Matsuyama S, Taguchi F. Conformational Changes  
Mediated by Receptor Binding and Proteolysis of a  
Coronaviral Envelope Glycoprotein, The 8<sup>th</sup> Awaji  
International Forum on Infection and Immunity, Awaji Japan  
September 8-11, 2008
2. 国内学会
- 1) 長谷川秀樹、一戸猛志、相内章、田村慎一、小田切孝人、  
田代真人、倉田毅、佐多徹太郎：キノコ類菌糸体抽出物  
を用いた経鼻粘膜ワクチンによる粘膜免疫増強作用と  
インフルエンザウイルスの感染防御 第56回日本ウイ  
ルス学会学術集会、岡山、2008年10月
- 2) 池野大介、来海和彦、後藤修郎、板村繁之、小田切孝人、  
田代真人、城野洋一郎：BALB/c マウスを用いたパンデ  
ミックワクチン投与法の検討 第56回日本ウイルス学  
会学術集会、岡山、2008年10月
- 3) 氏家誠、小淵正次、影山努、白倉雅之、岸田典子、島袋  
梢、望月菊、堀川博司、加藤裕美子、山田隆一、藤田信  
之、田代真人、小田切孝人：2007/08 シーズンに分離さ  
れた H275Y マーカーをもつインフルエンザウイルス  
A/H1N1 オセルタミビル耐性株の国内発生状況 第56  
回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008年10月
- 4) 川上千春、小淵正次、氏家誠、七種美和子、野口有三、  
小田切孝人、田代真人：横浜市におけるオセルタミビル  
耐性 A/H1N1 型インフルエンザウイルスの解析 第56  
回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008年10月
- 5) 小淵正次、氏家誠、板村繁之、影山努、白倉雅之、原田  
勇一、岸田典子、堀川博司、加藤裕美子、細山哲、原田  
健史、矢代勲、山田隆一、藤田信之、小田切孝人、田代  
真人：2007/08 シーズンのインフルエンザ流行株と平成  
20年度のワクチン株 第56回日本ウイルス学会学術集  
会、岡山、2008年10月
- 6) 牧角啓一、来海和彦、深田勝彦、西村知裕、工藤康宏、  
後藤修郎、小田切孝人、田代真人、城野洋一郎：ワクチ  
ン製造用無血清培地浮遊培養 MDCK 細胞におけるイン  
フルエンザウイルスの増殖性および性状解析 第56回  
日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008年10月
- 7) 岸田典子、影山努、白倉雅之、今井正樹、中村雅子、石  
崎徹、山岡政興、押部智宏、稲元哲朗、島津幸枝、千々  
和勝巳、小田切孝人：国内に飛来する野生水禽が保有す  
る鳥インフルエンザウイルスの調査 第56回日本ウイ  
ルス学会学術集会、岡山、2008年10月
- 8) 高橋宣聖、阿戸学、二宮愛、長谷川秀樹、小田切孝人、  
佐多徹太郎、田代真人、小林和夫：H5N1(NIBRG-14)ワ  
クチンの感染防御効果には、抗ヘマグルチニン抗体と抗  
ノイラミニダーゼ抗体の両者が関与する 第12回日本  
ワクチン学会、熊本、2008年11月
- 9) 河野直子、板村繁之、小田切孝人、田代真人、多田善一、  
城野洋一郎、池田富夫、五反田亨：新型インフルエンザ  
ワクチンの効果判定の指標としての抗体価測定法（HI  
試験及び中和試験）の再現性と感度の比較 第12回日  
本ワクチン学会、熊本、2008年11月
- 10) 長谷川秀樹、一戸猛志、網康至、永田典子、田村慎一、  
小田切孝人、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎：経鼻粘膜  
投与型インフルエンザワクチンのカニクイザルを用い  
た効果検討 第12回日本ワクチン学会、熊本、2008年  
11月
- 11) 小田切孝人：新型インフルエンザワクチン 第12回日  
本ワクチン学会、熊本、2008年11月
- 12) 小田切孝人：新型インフルエンザ診断検査対応方針案に  
ついて 平成20年度希少感染症診断技術研修会 東京  
2009年2月
- 13) 小淵正次、氏家誠、板村繁之、影山努、白倉雅之、原田  
勇一、岸田典子、小田切孝人、田代真人：今シーズンの  
インフルエンザ流行株の状況と来期のワクチン株につ  
いて 衛生微生物技術協議会第29回研究会、東京、2008  
年6月

### ウイルス第三部

- 14) 松寄葉子、三條加奈子、須藤亜寿佳、青木洋子、水田克巳、氏家誠、小淵正次、小田切孝人、田代真人：山形県におけるオセルタミビル耐性 H1N1 インフルエンザウイルスの分離と一小学校での流行 第 85 回日本小児科学会山形地方会、山形、2008 年 12 月
- 15) 田島かおる、松峯祥子、外崎郁美、三條加奈子、青木洋子、須藤亜寿佳、水田克巳、氏家誠、小淵正次、小田切孝人、田代真人、松寄葉子：オセルタミビル耐性 A/H1N1 ウイルスによると考えられた一小学校でのインフルエンザの流行 第 35 回山形県公衆衛生学会、山形、2009 年 3 月
- 16) clade の異なる風疹ウイルスに対する人血清中の中和活性の比較、大槻紀之、田代真人、駒瀬勝啓、第 49 回日本臨床ウイルス学会、犬山、2008 年 6 月
- 17) フックス虹彩異色性虹彩毛様体炎における風疹ウイルスの関与、鈴木潤、後藤浩、駒瀬勝啓、第 62 回日本臨床眼科学会、東京、2008 年 10 月
- 18) わが国における麻疹および風疹に対する抗体保有状況 (2007 年度感染症流行予測調査事業から)、佐藤弘、多屋馨子、駒瀬勝啓、田代真人、岡部信彦、第 12 回日本ワクチン学会学術集会、熊本、2008 年 11 月
- 19) 風疹、ムンプスウイルスの envelope 蛋白を発現する組換え麻疹ワクチン株の作製、樋口彰、駒瀬勝啓、中山哲夫 第 12 回日本ワクチン学会学術集会、熊本、2008 年 11 月
- 20) RS ウイルス、インフルエンザウイルスの外殻タンパクを発現するキメラ麻疹ウイルスの作製 澤田成史、駒瀬勝啓、中山哲夫、第 12 回日本ワクチン学会学術集会、熊本、2008 年 11 月
- 21) 麻疹ウイルスワクチン株 CAM-70H 蛋白の CD46 と SLAM の利用能は低い、加藤誠一、扇本真治、Luna Batta Sharma、綾田稔、竹田誠、竹内薫、駒瀬勝啓、庵原俊昭、小倉寿、第 56 回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008 年 10 月
- 22) 關文緒、山田健太郎、染谷健二、駒瀬勝啓、田代真人：SSPE ウイルス SI 株のリバースジェネティクス系の構築 第 56 回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008 年 10 月
- 23) 神経芽腫細胞 (SH-SY5Y) におけるムンプスウイルス増殖に重要な領域の同定、竹内薫、藤枝奈緒、中山哲夫、駒瀬勝啓、永田恭介、第 56 回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008 年 10 月
- 24) Amino acid substitutions in matrix (M), fusion (F) and hemagglutinin (H) proteins of wild measles virus for adaptation to Vero cells, Yi Xin Ji, 駒瀬勝啓、庵原俊昭、中山哲夫 第 56 回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008 年 10 月
- 25) 加藤篤、清谷克寛、久保田耐、坂口剛政、吉田哲也、田代真人：インターフェロン $\lambda$  がセンダイウイルスの増殖に及ぼす影響 第 56 回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008 年 10 月
- 26) 入江崇、永田奈津子、岡本功、加藤篤、坂口剛政：センダイウイルス C 蛋白質の自然免疫応答に対する機能的多様性 第 56 回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008 年 10 月
- 27) 木所稔、齋加志津子、田代真人、加藤篤：リバースジェネティクスによって作成したムンプスウイルスの病原性は原株の性状を反映しない、第 56 回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008 年 10 月
- 28) 木所稔、網康至、須崎百合子、永田典代、長谷川秀樹、久保田耐、田代真人、岡部信彦、加藤篤：マーモセット感染モデルによるムンプスワクチン株の中枢神経病原性の評価、第 12 回日本ワクチン学会学術集会、熊本、2008 年 11 月
- 29) 久保田耐、松岡眞由美、張聡賢、田代真人、加藤篤、尾里啓子：IRF3/IRF7 のウイルス感染依存的 SUMO 化修飾はインターフェロンの産生を負に制御する 第 31 回日本分子生物学会年会、神戸、2008 年 12 月
- 30) 田口文広、川瀬みゆき、白戸憲也、松山州徳：ヒトコロナウイルス (HCoV) 229E の細胞侵入機構解析、第 56 回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008 年 10 月
- 31) 松山州徳、田口文広：マウスコロナウイルス S タンパクの 2 段階構造変化の解析 第 56 回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008 年 10 月
- 32) 平井明香、大塚伸久、池田敏男、谷口理恵、中垣慶子、鈴木秀佳、網康至、山田靖子、糸原重美、田口文広：マウス系統間におけるマウス肝炎ウイルス感受性差に関する研究 第 56 回日本ウイルス学会総会、岡山、2008

年10月

- 33) 白戸憲也、前嶋円、平井明日香、松山州徳、網康至、川瀬みゆき、田口文広：Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV)のウイルス馴化株の分離と性状解析 第56回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008年10月
- 34) 田口文広、白戸憲也、網康至：パスツレラ感染マウスを用いた病原性SARS コロナウイルスの分離 第56回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008年10月
- 35) 白戸憲也、田口文広：Respiratory syncytial virus (RSV)感染における肥満細胞の役割 第56回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008年10月