

## ウイルス第一部

### 1. ウイルス第一部

部 長 倉 根 一 郎

#### 概 要

ウイルス第一部は、平成14年4月1日より、村山分室にある第一室（外来性ウイルス室）、戸山庁舎にある第二室（節足動物媒介性ウイルス室）、第三室（神経系ウイルス室）、第四室（ヘルペスウイルス室）、第五室（リケッチア、クラミジア室）5室で構成されることとなった。

本年度は以下の人事異動があった。平成14年4月1日付で伊藤美佳子が第二室研究員として採用され就任した。平成15年1月1日付で中道一生が第三室研究員として明海大学より就任した。また、平成14年7月1日付で森本金次郎主任研究官が第三室室長として発令された。平成15年3月31日付で主任研究官山田堅一郎、主任研究官高山道子が定年退職した。また、同日付で第一室研究員前田秋彦が帯広畜産大学に転出した。

研究業務としては、出血熱ウイルス、日本脳炎ウイルス、デングウイルス、狂犬病ウイルス、EBウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、リケッチア、クラミジア等の病原体の研究、血清及び分子疫学、および感染症発症病理機構の解析と診断、治療、予防方法の研究を行った。それぞれの研究成果は論文及び国内外の学会等を通して発表された。

第一室においては、P4実験室を使用しない出血熱ウイルスの診断体制の確立を目的とした研究を行っており、エボラ出血熱、マールブルク病、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱に対する診断法を開発した。特に本年度はクリミアコンゴ出血熱ウイルスに対する抗原抗体診断法の有用性を中国での疫学調査において確認した。またリフトバレーウイルスとフニンウイルスの診断法の開発を開始した。さらに痘瘡ワクチンの品質管理に関する研究を行った。

第二室においては、日本各地のブタ血清から日本脳炎ウイルスの分離を行い国内に分布する日本脳炎ウイルスの比較解析を行った。また、これまで確立したウエストナイルウイルス熱の診断法を用いてのサーベイランス体制の確立を行った。また熱帯、亜熱帯地域から

の帰国者における輸入デング熱について、迅速、簡便且つ特異的な血清病原体診断法を開発して他のフラビウイルスとの鑑別法を確立した。

第三室においては、世界各地で分離された狂犬病ウイルスや新たに中央アジアでコウモリから分離されたリッサウイルスについて遺伝子解析をおこなった。また、HEP-Flury 株を用いた cDNA 発現系を開発し、この系を用いて P 遺伝子を欠損した増殖欠損ウイルスを作製した。また cDNA 発現系を用いて作製した変異ウイルスを用いての神経病原性の解析を行った。

第四室においては、エプスタイン・パールウイルス (EBV) の潜伏感染に関する研究と疫学的研究を進展させた。特に EBV 潜伏感染の維持に必須で、治療と予防のため最適の標的である EBV 核抗原-1 (EBNA-1) の核内における細胞タンパク質との共局在について新知見を得、潜伏感染の新しいメカニズムを示した。また、EBNA-LP、EBNA-2 に関しては、相互作用する細胞蛋白の同定と転写活性化における機能解析の研究を進展させた。水痘ウイルスについては分離株の遺伝子構造の比較を行い、野生株とワクチン株の識別法を開発した。

第五室においてはクラミジア感染症の血清・病原体診断法を確立し、国内各地での肺炎クラミジア感染症、オウム病の集団発生例に関して対応し調査を行った。また、分離されたクラミジア株について分子生物学的解析を行った。リケッチア感染症については Q 熱の血清・病原体診断法を確立し、国内外の検体を用いて有用性を確認した。

以上の研究活動に対して、厚生労働省、HS 財団、文部科学省、環境省等から研究費の援助を受けた。日本脳炎ワクチン、黄熱ワクチン、狂犬病ワクチン、水痘ワクチン、水痘皮内抗原について国家検定及び依頼検査を行った。また、各ウイルス及び患者材料に関する多数の行政検査、依頼検査を行った。さらに各病原体に関するレファレンス活動を行った。また各室において多数の協力研究員、研究生、実習生を受け入れた。

## 研究業績

### I. 第一室

#### 1. クリミア・コンゴ出血熱ウイルスの組換え核蛋白を用いた IgM 抗体の検出と診断における有用性

クリミア・コンゴ出血熱 (CCHF) ウイルスの組換え核蛋白 (CCHFV-rNP) を抗原とした IgG ELISA による特異的抗体検出システムが高い精度と感度を有していることは、これまでの検討で明らかにされた。平成 14 年度は、昨年度に引き続き CCHFV-rNP を抗原とした IgM-捕捉 ELISA の診断における有用性を検討した。2001 年と 2002 年の中国新疆ウイグル自治区における CCHF 流行においては、10 名の患者から CCHF ウイルスゲノムが検出された。この 10 名の患者から発症 11 日以内に血液が採取され、組換え核蛋白を抗原とした IgM-捕捉 ELISA を用いて、それらの血清における IgM 抗体の推移を検討した。発症 11 日以内の患者 6 名から採取された血清が IgM-補足 ELISA 陽性を呈した。対象としての日本人血清 96 検体はすべて陰性を呈することが確かめられていることから、CCHF ウイルス組換え核蛋白を抗原とした IgM-補足 ELISA の診断における有用性が確認された。[西條政幸、唐青(中国予防医学科学院流行病学微生物学研究所) 前田秋彦、緒方もも子、倉根一郎、森川茂]

#### 2. 抗原検出 ELISA によるクリミア・コンゴ出血熱の診断

クリミア・コンゴ出血熱 (CCHF) ウイルスの組換え核蛋白 (中国分離株 8402 株) に対する単クローン抗体を樹立し、その単クローン抗体を用いた抗原検出 ELISA を開発した。この抗原検出 ELISA では、組換え核蛋白だけでなく CCHF ウイルス中国分離株である 66019 株をはじめ、中国で分離された CCHF ウイルス 6 株の核蛋白をそれぞれ高感度に検出できることが明らかにされた。Nested RT-PCR で CCHF と診断された CCHF 患者の急性期血清 (IgG 抗体および IgM 抗体ともに陰性) は、この抗原検出 ELISA で陽性を呈した。平成 14 年度の新疆ウイグル自治区の CCHF 流行期には 6 名の患者からウイルスゲノムが検出され、そのうち 2 名の患者から採取された血清がこの抗原検出 ELISA で陽性を呈した。平成 13 年度の流行時における検討と総合すると、RT-PCR 法でウイルスゲノム陽性で、IgG 抗体、IgM 抗体が陰性の血清 7 検体中 3 検体がこの ELISA で陽性を呈した。これらのことから、RT-PCR 法よりも感度が低いものの診断に有用であることが明らかにされた。今回の検討では、検体に血清を用いたが、CCHF ウイルスの感染ターゲット細胞のひとつに単核球が含まれていることから、検体として全血を用いると、抗原検出 ELISA の診断における感度を高めることが可能と考えられる。さらな

る検討が必要である。[西條政幸、唐青(中国予防医学科学院流行病学微生物学研究所) 前田秋彦、緒方もも子、倉根一郎、森川茂]

#### 3. 中国新疆ウイグル自治区におけるクリミア・コンゴ出血熱の分子疫学的研究

平成 13 年度には新疆ウイグル自治区における 2001 年の CCHF 流行に関与した CCHF ウイルスの S-遺伝子の塩基配列を決定し、これまで中国で分離されている CCHF ウイルス (66019 株, 7001 株, 75024 株, 7803 株, 79121 株, 8402 株) や Nigeria 分離株 IbAr10200 株の S-遺伝子塩基配列と比較して系統樹解析を行った。平成 14 年度は、さらに 2002 年の流行時の患者から得られたウイルスゲノムおよびダニから得られたウイルスゲノムを加えて、分子疫学的解析を行った。2001 年度の流行は、66019 株に近縁の CCHF ウイルスによる流行であり、2002 年の流行は、66019 株近縁の CCHF ウイルスおよび 7803 株に近縁の CCHF ウイルスによる流行であることが明らかにされた。上記の中国分離株は系統樹解析上 3 つのクラスター (クラスター A: 7001 株, 79121 株; クラスター B: 66019 株; クラスター Ca: 88166 株, HY13 株, 75024 株, 7803 株; クラスター Cb: 8402 株) に分類されるが、2002 年度に採取されたダニから得られたウイルスゲノムには、これらの 3 つのクラスターに分類されない新しいクラスターに分類されるものが存在した。[西條政幸、唐青(中国予防医学科学院流行病学微生物学研究所) 前田秋彦、緒方もも子、倉根一郎、森川茂]

#### 4. リフトバレー熱ウイルス (RVFV) の組換え核蛋白の発現と精製

N-末端側に histidine タグが付加された組換え RVFV 核蛋白を発現する組換えバキュロウイルスを作製した。このウイルス感染細胞では RVFV の組換え核蛋白が強く発現されることが確認された。その蛋白は比較的不溶性の蛋白であることが確認された。2M の尿素で十分溶解させることができ、この条件で RVFV の組換え核蛋白を精製することが可能であった。今後は、RVFV を抗原とした抗体検出法と組換え RVFV 核蛋白を抗原とした抗体検出法を比較して、後者の精度と感度を調べ RVFV 感染症の診断や疫学的研究における有用性を検討する予定である。[西條政幸、Brigden Kakonkanya (The Virology Laboratory, UTH, University of Zambia)、前田秋彦、緒方もも子、倉根一郎、森川茂]

#### 5. フニンウイルス NP とラッサウイルス NP の血清学的交叉

ラッサウイルス、LCM ウイルス、フニンウイルスの精製組換え NP と、それぞれのウサギ免疫血清、ラッサ熱患

者血清、アルゼンチン出血熱患者血清との反応性を ELISA 法で調べた。その結果、ラッサ免疫血清は LCM ウイルス NP と強く交叉しフニンウイルス NP とも比較的強く交叉した。LCM ウイルス NP 免疫血清も同様に、ラッサウイルス NP と強く交叉し、フニンウイルス NP とも比較的強く交叉した。フニンウイルス NP 免疫血清は、ラッサウイルス、LCM ウイルスの NP とは殆ど交叉しなかった。一方、ラッサ熱患者回復期血清は、LCM ウイルス NP と若干交叉したが、アルゼンチン出血熱患者血清は、ラッサ、LCM ウイルス NP とは交叉しなかった。この結果から、アルゼンチン出血熱の血清学的診断においては、近縁のアレナウイルスとの交叉に関しては問題にならないと考えられる。[ 森川 茂、Victor Romanowski (アルゼンチン、ラプラタ大学)、西條政幸、前田秋彦、緒方もも子、倉根一郎 ]

### 6. 痘そうワクチンの副作用予防に関する研究: 痘そうワクチン Lister 株の抗ウイルス剤に対する感受性

天然痘ウイルスによるバイオテロリズムに備えて、我が国においても痘そうワクチンの生産が再開され、世界中から根絶されたはずの天然痘の再来に備えている。痘そうワクチン接種による副作用として、特に致死率の高い脳炎、播種性痘瘡疹などが挙げられる。この副作用に対する治療法は確立されていない。そこで、作用機序の異なるいくつかの抗ウイルス剤の痘そうワクチン (Lister 株) に対する増殖抑制効果を検討した。シドフォビル、ピダラビン、S2242 が痘そうワクチン (Lister 株) の増殖を選択的に抑制し、一方、DNA ポリメラーゼ阻害剤であるフォスカルネットとグアノシアナログであるガンシクロビルは同ウイルスの増殖を全く抑制しなかった。また、carbocyclic oxetanocin-G、carbocyclic oxetanocin-A、リバビリンは同ウイルスの増殖を中等度に抑制をした。米国で使用が認可されているシドフォビル、我が国で抗ヘルペス剤として広く用いられているピダラビンは、痘そうワクチンの副作用に有用である可能性がある。また、S2242 も有望な薬剤である。[ 西條政幸、森川茂、前田秋彦、緒方もも子、倉根一郎 ]

### 7. グロブリン製剤のワクシニアウイルス中和抗体に関する研究

天然痘によるバイオテロリズム対策として、日本でも痘そうワクチンの製造が平成 13 年度に再開された。このワクチンに使用される LC16m8 株は、副反応が極めて低い株と考えられている。しかし、実際に臨床応用され広く用いられる場合、痘そうワクチンによる副作用の出現が懸念される。痘そうワクチンによる副作用や合併症の治療のひとつとして、ワクシニア免疫ヒトグロブリン (VIG) 投与が挙げられる。しかし、現在、その入手は困難である。そこで、現在入手可能な通常のヒト免疫グロブリン

製剤中に含まれるワクシニアウイルスに対する中和抗体価を測定した。その結果、50 から 100 国際単位の中和抗体が、通常のヒト免疫グロブリン製剤に含まれていることが確認された。VIG の中和抗体価は 500 国際単位と定められているため、この基準に照らして考慮すると、VIG の代用としてはヒト免疫グロブリン製剤を 10 倍量使用する必要がある。[ 前田秋彦、西條政幸、森川茂、緒方もも子、倉根一郎 ]

### 8. 細胞培養痘そうワクチンの B5R 欠損と有効性に関する研究

天然痘 (痘そう) は、バイオテロに用いられた場合の危険度等から米国で category A に分類される。このため、日本でも痘そうワクチンの製造が平成 13 年に再開された。このワクチンに使用される LC16m8 株は、副作用の極めて低いワクチン株と考えられているが、B5R 遺伝子に一塩基 (G) の欠失があるため欠失型の B5R 蛋白がコードされている。他の 5 種類の細胞外エンベロプウイルス (EEV) 表面蛋白には、問題となる欠失はなかった。組換え蛋白免疫実験によると、欠失型 B5R は免疫原性が弱く抗原性も低いことが明らかにされた。また、通常の接種者には B5R 抗体は検出されなかった。ワクシニアウイルス高度免疫ウサギ血清では、B5R 抗体が検出されたが、その抗体価は低かった。マウスでは、Lister 株 B5R 免疫マウスでは致死量の WR 株感染に抵抗性を示したが、LC16m8 型 B5R 免疫マウスでは抵抗性を示さなかった。[ 森川 茂、長谷川秀樹・永田典代 (感染病理部)、網康至 (実験動物管理室)、前田秋彦、西條政幸、緒方もも子、倉根一郎 ]

### 9. アシクロビル耐性単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) のチミジンキナーゼ (TK) における変異

近年、アシクロビルなどに対する薬剤耐性単純ヘルペスウイルス感染症の報告が増加している。アシクロビル耐性 HSV-1 の迅速診断および同ウイルス感染症の治療に対する基礎的研究として、in vitro で作製した 24 株のアシクロビル耐性 HSV-1 の性状を解析した。また、23 株のペンシクロビル耐性 HSV-1 についても同様の検討を行った。アシクロビル耐性の 24 株中 12 株に TK 遺伝子に framshift 変異が、12 株に 1 塩基置換によるアミノ酸変異が認められた。後者の 12 株においては、8 株で 1 アミノ酸変異の伴う TK が、4 株で早期ストップコドン出現による C-末端のペプチドが欠損している TK が発現されることが確認された。一方、in vitro で作製された 23 株のペンシクロビル耐性 HSV-1 の 22 株で framshift 変異が認められ、1 株で 1 塩基置換に伴う早期ストップコドン出現により C-末端のペプチドが欠損している TK が発現されることが認められ、アミノ酸変異を伴う TK を発現する HSV-1 は認められなかった。アシクロビル耐性ヘルペスウイルスのアシ

## ウイルス第一部

クロビルに対する感受性とシドフォビルに対する感受性には負の相関が認められた。[西條政幸、錫谷達夫(福島県立医科大学微生物学教室)、前田秋彦、緒方もも子、森川茂]

### 第二室

#### 1. 日本脳炎ウイルスのサーベイランス

日本脳炎ワクチンの効果評価をねらいの1つとして、11都県の地方衛研との共同研究の形で、「日本脳炎ウイルスのサーベイランス」を開始した。各県の養豚場において新鮮感染が確認された時から遡って1-2週間前に採血、冷凍保存され、当研究室に送られた8県のブタ血清から日本脳炎ウイルスが分離された。その内で6株のEタンパク領域の遺伝子解析の結果、それらは、ワクチン株(北京1株)とは異なる遺伝子型I型に分類された。[根路銘令子、高崎智彦、野村秀和、山田堅一郎、伊藤美佳子、倉根一郎、小川知子(千葉県衛研)、尾西一(石川県保環センター)、池ヶ谷朝香(静岡県西部食肉衛検)、佐原啓二(静岡県環衛科研)、渋谷香(高知県衛研)、吉田靖子(東京都衛研)、杉山明(三重県科技振センター)、寺杣文男(和歌山県衛公研センター)、山西重機(香川県衛研)、小野哲郎(大分県環衛研センター)、田端康二(熊本県保環科研)、系数清正(沖縄県衛環研)]

#### 2. 細胞(Vero細胞、C6/36細胞)による、分離ウイルスの性状の比較解析

分離に用いる細胞により、産生される日本脳炎ウイルスの感染ウイルス量に明らかな違いが見られた。現在、その抗原性、遺伝子配列、病原性についての解析を進めている。[根路銘令子、野村秀和、高崎智彦、倉根一郎]

#### 3. 日本脳炎を疑われる患者検体からのウイルス分離

日本脳炎を疑われる重篤な患者の髄液より、日本脳炎ウイルスが分離された。部分的な遺伝子配列の解析の結果、分離ウイルス JEV/Hu/Hiroshima/1/2002 と標準株 JEV/Mo/Gunma/01/1959(JaGAR01)とは、E蛋白2136-2458領域の僅かに1塩基が異なるのみで、同じく遺伝子型III型に属することが明らかになった。その他、4症例からのウイルス分離を確認試験中である。[根路銘令子、高崎智彦、倉根一郎]

#### 4. WHO collaborative study on assess the suitability of candidate reference material to serve as the International Standard for JE virus antibody.

日本脳炎に関する診断上きわめて重要である中和試験

に関する世界的な標準ヒト血清、攻撃ウイルス株を統一するための6カ国8施設による研究事業を開始した。[根路銘令子、高崎智彦、倉根一郎、NIBSC(UK)、WHO]

#### 5. ウエストナイル熱・脳炎診断法の確立とサーベイランス体制の構築

1999年8月に西半球で初めてニューヨークで発生した西ナイル脳炎の原因ウイルスである西ナイルウイルスは、日本脳炎ウイルスに近いウイルスである。そのため日本国内に侵入した場合、日本脳炎との鑑別が極めて重要となる。ウイルス遺伝子の検出のため、ニューヨークで分離されたウイルス株の遺伝子配列から、新たにプライマーを作製しその感度を検討した。また、CDCより分与されたIgM抗体陽性患者血清を用いて、IgM捕捉ELISAを開発し、成田空港における水際作戦を展開し、検査希望者に対し抗体検査、PCR検査を実施した。その結果は全例陰性であった。その他、2002年に発生した日本脳炎患者7例に関して検査を実施したが、いずれも陰性であった。また、米国における大流行を受けて、各地方衛生研究所等に対する病原体診断法に関する講習会を実施した(10月28日)。[高崎智彦、伊藤美佳子、野村秀和、倉根一郎、松本泰治・横田勉・田中絹枝(成田空港検疫所)]

#### 6. 現行日本脳炎ワクチンのウエストナイルウイルスに対する防御効果の検討

ヒトに対するワクチンの実用化の目途が立たないウエストナイルウイルスに対して、抗原性で極めて近似である日本脳炎ウイルスの現行不活化ワクチンの有効性をマウスにより評価した。その結果、日本脳炎不活化ワクチンで免疫したマウスは、ウエストナイルウイルス脳内接種に対しては効果が無かったが、腹腔接種である程度の防御効果を確認した。[高崎智彦、伊藤美佳子、野村秀和、根路銘令子、山田堅一郎、倉根一郎]

#### 7. 黄熱ワクチンの副作用に関する研究

黄熱ワクチンは、流行地域に渡航する人に対して接種している、海外から輸入している旅行ワクチンであるが、近年多臓器不全により死亡した副作用報告があった。このため、弱毒生ワクチン株17D株が、野生株に変異する可能性を細胞培養法・乳のみマウス脳内接種法により、それぞれ5継代することにより検討した。その結果E領域に関して、遺伝子配列は変化がなかった。しかしながら、1985年にサイエンスに報告された遺伝子配列と比較して1アミノ酸の変異があることを確認した。[高崎智彦、伊藤美佳子、野村秀和、根路銘令子、山田堅一郎、倉根一郎]

## ウイルス第一部

### 8. 1996年 - 2002年における輸入デング熱患者から分離されたウイルスの遺伝子解析

1996年から2002年にデング流行地からの入・帰国者で、検査依頼のあった不明熱患者検体について輸入デングウイルス感染症を検討した。感染患者の大半はタイ、インド、フィリピン、インドネシアなど東南アジアからの帰国者であるが、タヒチ、グアテマラ、ナイジェリア、コートジボアール、ブラジルなどオセアニア、中南米、アフリカからの帰国者からも陽性例が検出されており、日本人旅行者が熱帯地域のどの地区でもデングウイルス感染を受けていると思われる。これらの輸入デング熱/デング出血熱患者から分離されたデングウイルス36株(1型17株、2型7株、3型5株、4型4株)に関してE領域の遺伝子解析を実施した。[伊藤美佳子、山田堅一郎、野村秀和、高崎智彦、倉根一郎、三輪俊樹・高橋正樹・横田勉・田中絹枝(成田空港検疫所)]

### 9. デングウイルス感染症の実験室内診断 種々の測定法による抗体価の検討

デングウイルス感染症の実験室内診断としては、主としてRT-PCR法とELISA法による抗体測定等が行われている。そこでRT-PCR法で型別を確定された患者血清を用いて、種々の抗体測定法について比較検討を行った。ブラック法による中和抗体価が、PCR法による血清型別と一致したものは、10/13例(77%)であり、血清型別における特異性の高さを示した。また、ブラック法による中和抗体価は、8病日から70病日まで、PCR法による血清型別と一致しており、抗体測定における血清型別の有用性が示された。[山田堅一郎、高崎智彦、倉根一郎、田部井由紀子・吉田靖子・平田一郎(東京都立衛生研究所微生物部)、名和優(埼玉医科大学微生物学)]

### 10. 日本人デングウイルス感染者における日本脳炎ウイルスとの抗体交差反応性の検討

日本脳炎ウイルスに対する抗体を保有する日本人デング患者(輸入症例)の血清を用いて、赤血球凝集抑制(HI)抗体および中和抗体の交叉反応性を解析し、中和試験がより信頼性があることが確認されたが、中和抗体が十分上昇する8病日以降であれば、日本脳炎とデングウイルス感染症を鑑別することが可能であることが明らかとなった。[山田堅一郎、矢部貞雄、高崎智彦、倉根一郎、名和優(埼玉医科大学微生物学)]

### 11. 日本脳炎ウイルス中和様式の解析

日本脳炎ウイルス(JEV)のエンベロープ(E)タンパクに対するモノクローナル抗体には、(1)ウイルス中和(N)活性と

血球凝集抑制(HI)活性を共に示す抗体。(2)N活性は示すがHI活性を示さない抗体がある。これら生物学的性状の異なる抗体とJEVとの反応を解析することにより、JEVの宿主細胞への感染様式につき検討した。ウイルス中和活性が細胞への吸着抑制による場合、ウイルスの吸着以後の感染初期過程の抑制による場合が考えられ、実験結果より、N活性とHI活性をともに有する抗体は、ウイルスの細胞への吸着を抑制した。N活性を有するがHI活性を示さない抗体は、ウイルスの細胞への吸着を抑制しなかった[高崎智彦、山田堅一郎、倉根一郎、名和優・赤塚俊隆(埼玉医科大学微生物学)]

### 12. 針無圧力注射器を用いた日本脳炎不活化ワクチン接種による中和抗体誘導

現行日本脳炎ワクチンの免疫誘導効果を高めるために、注入液が広範囲に筋肉内に拡散する特徴のあるインシュリン注射用の針無圧力注射器(医療器具として現在使用されている)を用いてマウスに筋注し、その効果を検討したところ、5倍程度の高い中和抗体誘導能を示した。[高崎智彦、伊藤美佳子、根路銘令子、山田堅一郎、倉根一郎]

### 13. RT-PCRおよびRFLP法によるブラジル各種動物由来の狂犬病ウイルスの鑑別診断

ブラジルにおいて特異的に維持されているDog-related rabies virus (DRRV)とVampire-bat related rabies virus (VRRV)伝播サイクルを解明するため、DRRVおよびVRRV27検体をヌクレオプロテイン遺伝子1396塩基をPCRで増幅し、塩基配列を決定した。塩基配列情報に基づいて由来ウイルスに特異的に反応するプライマーを作製してRT-PCR解析を行うと共に、3種類の制限酵素(*BlaI*、*BsuB6* および *BspE*)を用いたPCR産物の消化パターンを解析するRFLP法により、狂犬病ウイルスを分類した。DRRVおよびVRRVは制限酵素*BlaI* および *BsuB6* を用いることによって明確に分類され、由来ウイルスに特異なプライマーを用いたRT-PCR解析の結果と一致した。由来ウイルスに特異なプライマーを用いたRT-PCR法および制限酵素を用いたRFLP法は、遺伝子解析を行わなくてもブラジルの狂犬病ウイルスの由来を特定できる迅速かつ簡便な分子疫学的解析法であることが明らかとなった。[伊藤美佳子、伊藤琢也(日大・獣医衛生)、新井陽子、Itou H. Fumio(University of Sao Paulo)、高崎智彦、倉根一郎、酒井健夫(日大・獣医衛生)]

## 第三室

### 1. 日本の狂犬病ウイルスの起源に関する解析

## ウイルス第一部

日本での狂犬病は1970年にネパールで野犬にかまれ発症死亡した症例以外には、1957年以降発生していない。われわれは、過去の日本の狂犬病ウイルスがどのような経路によって侵入し流行したかを知る目的で、世界の狂犬病ウイルスのN遺伝子133株と実験室で保存されている日本の株と比較解析した。その結果、これらのウイルスは少なくとも9のクラスターに分けられた。過去の日本の狂犬病ウイルス高免(高橋株由来)、西ヶ原株はヨーロッパ、中近東、アフリカ等と最も広い地域で分離されたウイルスのグループに属し、そのうちの中国の株と同じクラスターを形成した。小松川株は北極、ロシア、カナダ等のグループに属し、そのなかのハバロフスク、バイカル湖地域で分離されたウイルス株と同じクラスターを形成した。過去の日本の狂犬病ウイルスは、中国とロシアで分離されたウイルスに近く、これらの地域から日本に入ったと考えられた。[新井陽子、亀岡洋祐(遺伝子資源室)]

### 2. 中央アジアのキルギスタンとタジキスタンのコウモリ(Myotis genus)から分離された2つのリッサウイルスの解析

昨年に引き続き中央アジアのコウモリからのリッサウイルスの分離同定をおこなった。Aravanウイルスは、1991年キルギスタンで、Khujandウイルスは、2001年にタジキスタンのコウモリから分離された。この2種類のリッサウイルスのN、G、P遺伝子の塩基配列を決定し、系統樹解析をおこなった。これらのウイルスは、アジアにおける狂犬病ウイルス以外のはじめてのリッサウイルスであり、新しい遺伝子型が示唆された。また1983年にノボシビルスク、1995年にオムスクのコウモリから分離されたウイルスは狂犬病ウイルスCVS株と一致し、実験室内での継代によるコンタミが考えられた。今後、コウモリからのリッサウイルスが、アジアの地域でも公衆衛生上問題となる可能性があり、またリッサウイルスの分類学においても重要となろう。[新井陽子、亀岡洋祐(遺伝子資源室)、米国CDCとの共同研究]

### 3. 狂犬病ウイルスHEP-Flury株を用いたcDNA発現系の開発

狂犬病ウイルスの組換えウイルス作製法を目指し、ヒト用ワクチン株であるHEP-Flury株のcDNA発現系を確立した。まず、HEP-Flury株各蛋白質遺伝子のcDNAクローニング、発現プラスミドへの組込みを行ない。さらにゲノム完全長cDNAのクローニング、プラスミドへの構築を行った。それらcDNAプラスミドを培養細胞にトランスフェクトし狂犬病ウイルスが産生されるよう種々の条件検討を行ない。cDNAプラスミドより狂犬病ウイルスを産生させる系を確立した。この系を利用することにより、狂犬

病ウイルスに容易に変異を導入することやいろいろな遺伝子を挿入したりすることが可能となった。狂犬病ウイルスの病原性機構を分子レベルで解析することさらにはより安全で有効な組換えウイルスワクチンの作製が可能となる。[森本金次郎、井上智(獣医科学部)、井上謙一、飯島敏夫(東北大・生命科学)、庄司洋子、酒井健夫(日大・獣医衛生)、倉根一郎]

### 4. 狂犬病ウイルスcDNA発現系を利用した増殖欠損ウイルスの作製

狂犬病ウイルスのヒト用ワクチン株であるHEP-Flury株のcDNA発現系を利用して、狂犬病ウイルスのP遺伝子を欠損したウイルスを作製し、そのウイルスの性状をin vitro及びin vivoで解析した。このP遺伝子欠損ウイルスはP蛋白質発現細胞でのみ増殖可能で、マウスでの病原性が全くないことが分かった。さらに、ワクチンとしての防御効果があることが示された。より安全で有効な組換えウイルスワクチンとしての利用や遺伝子発現ベクターとしての応用が考えられる。また、このP遺伝子欠損ウイルスは狂犬病ウイルス標品の感染性のないポジティブ検体としての利用にも有用である。[森本金次郎、中道一生、倉根一郎、井上智(獣医科学部)、庄司洋子、酒井健夫(日大・獣医衛生)]

### 5. 狂犬病ウイルスcDNA発現系を利用した神経病原性の解析

狂犬病ウイルス固定毒の中には末梢感染からでも病原性を持つものから、脳内感染においても発症しないものまで、病原性の強弱に様々な程度の差がある。狂犬病ウイルスのヒト用ワクチン株であるHEP-Flury株のcDNA発現系を利用して、cDNA上で変異を導入することにより変異ウイルスを作製し、あるいは異なる株の遺伝子と取り替えることにより、いろいろ組換え狂犬病ウイルスを作製した。さらに発光遺伝子(GFP, DsRed)を持つ様々な組換え狂犬病ウイルスの作製を行なった。このような組換え狂犬病ウイルスを利用して、狂犬病ウイルスの神経病原性の機構を解析中である。[森本金次郎、中道一生、倉根一郎、庄司洋子、酒井健夫(日大・獣医衛生)]

### 6. 狂犬病ウイルスを利用した神経伝達機構の解析

狂犬病ウイルスは逆向性に軸索を伝って伝播することが分かっている。この性質を利用し、狂犬病ウイルスHEP-Flury株を用いたcDNA発現系を利用して、神経伝達の解析に適するよう狂犬病ウイルスの改変を行ない。神経伝達のトレーサーとしての有用性を解析している。[森本金次郎、倉根一郎、井上謙一、飯島敏夫(東北大・生命科学)]

第四室

1. EB ウイルス (EBV) の潜伏感染に必須な EBV 核抗原-1 は細胞 DNA の複製部位が集合する場“複製フォーカス”に局在する一潜伏感染の新しいメカニズム

細胞核に局在する EBNA-1(Ito et al., 2000)は、EBV 潜伏感染の維持に必須な唯一の EBV タンパク質である。EBNA-1 は潜伏感染 EBV DNA の複製起点領域 *oriP* と分裂期細胞染色体に結合する。我々は EBNA-1 が間期細胞クロマチン特にその新生領域に局在することを報告した(Ito et al., 2002)。細胞周期あたり一回だけ起こる EBV プラスミドの複製に、EBNA-1 が決定的役割を果たすメカニズムを明らかにするために、S 期細胞核内の EBNA-1 の局在の場を探った。EBNA-1 タンパク質およびその欠損変異体と緑色蛍光タンパク質の融合タンパク質 (GFP-EBNA-1) 発現ベクターを構築した。S 期同調培養およびフローサイトメトリー、Cy3-dUTP (赤色蛍光) DNA パルス標識、DNA 複製タンパク質の免疫染色、レーザー顕微鏡による共焦点顕微鏡分析、免疫沈降分析などを行った。共焦点顕微鏡観察により、GFP-EBNA-1 が細胞 DNA の複製フォーカスに高度に局在することを発見した。EBNA-1 変異体分析の結果は、この共局在には RP-A 以外の細胞核タンパク質が介在するであろうことを示唆した。本研究は、EBV が潜伏感染していない細胞において、EBNA-1 が細胞 DNA の複製フォーカスに局在することを明らかにした。EBNA-1 の *oriP* 配列への結合 (Fujita et al., 2001; Kusano et al., 2001) と合わせて考察すると、以上の結果は EBNA-1 が潜伏感染 EBV DNA を細胞 DNA の複製の場に取り込む可能性を示す。本研究は、ウイルスが細胞周期の制御を受けつつ潜伏感染を持続するための新しいストラテジーを示唆する(Ito & Yanagi, 2003)。[伊藤さゆり、柳 壹夫]

2. EBV 核抗原-1 は細胞核ラミナ(nuclear lamina)の成分であるラミン B1 タンパク質と核質および核膜沿いに局在する一EBNA-1 の新しい局在性

EBNA-1 が細胞核の核質内の多くの顆粒状に高密度に局在することは広く観察されてきたがその実体は全く不明であった。我々はその顆粒構造が S 期の細胞においては細胞 DNA の複製フォーカスであることを上記の研究で解明し報告した(Ito et al., 2003)。EBNA-1 タンパク質の核内における局在と存在状態の探索を進める過程で、我々は EBNA-1 タンパク質が核膜に沿った局在のパターンを示す細胞が観察されることを見出し、その性質を分析した。EBV 核抗原-1 が、細胞核ラミナ(nuclear lamina)の構成成分でありかつ核質にもスポット状に存在するラミン B1 タンパク質と核膜沿いおよび核質に局在することを明らかにし、報告した(Ito et al., 2003)。最近、核ラミナおよびその成分は

細胞核の構造と機能に重要な役割を果たしていることが示唆されており、本研究は EBNA-1 の作用メカニズムの解明に意義を有する。[伊藤さゆり、柳 壹夫]

3. EB ウイルス (EBV) 核抗原-1 の細胞核内輸送のメカニズムの研究

我々は数年前に、EBV 核抗原-1 (EBNA-1)が、細胞核タンパク質の細胞質から細胞核内への移行に重要な役割を果たす核輸送因子カリオフェリンアルファ-1 (NPI-1) とカリオフェリンアルファ-2 (Rch1) と結合することを報告した(Ito, S. et al., 2000)。その後、これらの因子が実際に EBNA-1 タンパク質の核内輸送に寄与しているかどうかの検討を進めてきた。その目的で部位特異的 point mutation により EBNA-1 のアミノ酸置換変異体を作成した。EBNA-1 点変異体の性質の分析により、EBNA-1 の核内移行の調節メカニズムに関する研究を行った。[伊藤さゆり、北村 亮、柳 壹夫]

4. EB ウイルス (EBV) 核抗原-2 と EBV 核抗原-1 に対する IgG 抗体の健康人年齢分布および伝染性単核症患者の EBV 抗体応答—EBV 感染の動態

EBV 核抗原-2 (EBNA-2)と EBV 核抗原-1 (EBNA-1)を個別かつ高率に発現する種々の細胞株を作成した (Harada and Yanagi, 1992)。その応用として蛍光抗体法によるヒト血清抗体の分析系の開発と血清疫学的研究を行ってきた。我が国の EBV 感染は、幼少期における高率の初感染に特徴があることに着目し、健康人の EBNA-2 と EBNA-1 に対する IgG 抗体の年齢群別分析を進めた。さらに、比較のために EBV 初感染によって発症する伝染性単核症患者における EBV 抗体応答を分析した。(投稿中)[原田志津子、北村 亮、柳 壹夫]

5. EB ウイルス核蛋白 EBNA-LP の相互作用蛋白同定

EB ウイルス感染のごく初期に発現する核蛋白 EBNA-2 と EBNA-LP はウイルス潜伏感染成立に必須の蛋白である。EBNA-LP が EBNA-2 の転写活性化補助因子として機能する事を筆者はすでに報告しているが、その機構の解明の為、EBNA-LP と相互作用する細胞性蛋白の解析を続けている。酵母 2 ハイブリッド法や免疫沈降法で作用蛋白を検索したところ、いくつかの候補蛋白が得られた。そのうちの アポトーシス関連蛋白等について機能解析をおこなった。[原田志津子]

6. EB ウイルス核蛋白 EBNA-LP 変異体のドミナントネガティブ効果

いくつかの EBNA-LP 変異体を作成し機能を解析する過

## ウイルス第一部

程で、あるカルボキシ末端欠損変異型 EBNA-LP が自身の補因子機能に関して抑制の働きをする事を発見した。このドミナントネガティブ効果が導入遺伝子量に比例することや、変異型 EBNA-LP が野生型分子と多量体を形成することなどを明らかにした。EB ウイルス感染によるリンパ腫細胞の遺伝子発現解析に関してこの変異体の応用利用を検討している。[原田志津子]

### 7. 水痘ウイルス ORF6-PCR と RFLP 解析による Oka ワクチン株識別法の開発

VZV の野生株と Oka ワクチン株を正確に区別する新しい方法を開発した。野生株、Oka 親株、Oka ワクチン株 DNA の ORF1-37 領域を PCR で増幅し、産物の RFLP を比較した。ORF6, ORF10, ORF35 でワクチン株と親株や他の野生株との間にヌクレオチドの変異がみられた。Oka 親株と Oka ワクチン株をブラック精製し、いくつかのクローンについてこれらの変異点の塩基配列を調べた。Oka ワクチン株の 11 クローンには少なくとも 3 遺伝子型があり、全 11 クローンで変異が認められたのは ORF6 の AluI 切断点 (nt5745) だけであった。一方 Oka 親株の 4 クローンは単一の塩基配列を示した。VZV の ORF6 を増幅しその産物を AluI で切断すると、Oka ワクチン株をその親株や 60 株以上の日本および国外の野生分離株から正確に区別することができた。ORF6 領域は、GC 含量が多い ORF62 領域より容易な条件で増幅できるので、ORF6 の AluI 切断点は、ORF62 の SmaI 切断点に代わりうる有力なマーカーであることが判明した。[高山道子]

## 第五室

### 1. 動物園職員オウム病集団発生事例の感染源についての検討

2001 年 6 月に神奈川県動物園で飼育しているヘラジカの出産介助に起因する *C.psittaci* 感染症集団感染事例で、分離株の生物学的特徴の詳細について引き続き検討した。ヘラジカからの分離株の生物学的特徴と感染経路の特定については、ヘラジカからの分離株は *C.psittaci* であり、また周辺の鳥の関与が疑われたが、分子生物学的解析ではハトの株に最も近いことが判明した。そこでヘラジカへの感染経路を特定するため、動物園のヘラジカ舎付近のハトとカラスを捕獲し、その中のハトの 1 羽の総排泄腔スワブから検出された遺伝子の解析を行なっているが、現在までの解析でヘラジカ *C.psittaci* からの株とほぼ一致しており、ハトが動物への感染源になり得るかさらに詳細な検討を行なう予定である。[小川基彦、蔡 燕、岸本寿男、志賀定詞、多田有希 (川崎市健康福祉局健康部疾病対策課)、福士秀人 (岐阜大学獣医学部畜微生物)]

### 2. ヘラジカ出産介助に起因するオウム病 5 症例の臨床像の解析

集団発生事例の 5 症例はそれぞれ獣医師の 52 歳男性。飼育係の 45 歳男性。獣医師の 29 歳男性。飼育係の 37 歳男性。飼育係の 52 歳男性で、潜伏期間は 6 ~ 10 日で、高熱と悪寒、頭痛などで全例発症し、2 例で咳嗽を伴い、うち 1 例は肺炎であった。背部痛または腰痛を 3 例に認めた。抗クラミジア薬が使用された 4 例では奏効し、1 例は自然治癒した。全例 CRP 上昇を認めるも白血球増多はなかった。症状はオウム病の臨床像に一致していた。[岸本寿男、小川基彦、蔡 燕、志賀定詞、倉根一郎、吉川 徹 (労働科学研究所研究部)、多田有希 (川崎市健康福祉局健康部疾病対策課)、藤井逸人・中島一敏・大山 卓 (感染症情報センター実地疫学調査チーム(FETP))、新井 智・岡部信彦 (感染症情報センター)]

### 3. オウム病の動植物展示施設における集団発生事例の検討-検出クラミジアの分子生物学的検討

2001 年 12 月、島根県の動植物展示 A 施設において発生したオウム病集団感染事例でトリから得られた株について、A 施設で得られた病原体と他の C 施設国内分離株を含めて分子生物学的に比較検討した。鳥の総排泄腔スワブの PCR 検査でクラミジア遺伝子陽性であった 18 検体 (A 施設 9 検体、C 施設 9 検体) の PCR 産物、および同材料から分離したクラミジア 7 株 (A 施設 6 株、C 施設 1 株) について、主要外膜蛋白 (MOMP) 遺伝子配列を決定し比較した。分離株の基本小体 (EB) を精製し、SDS-PAGE による泳動パターンを比較すると同時に、鳥由来標準株 6BC や、従来の国内発症オウム病症例の鳥分離株とも比較した。A 施設由来株の遺伝子配列は他施設の株や従来の国内株と 14 ~ 18 塩基対の相違があり、大きく異なっていた。また、EB 蛋白質の SDS-PAGE 泳動パターンを比較した結果、A 施設株の MOMP 分子量は約 42kDa、一方、他施設株および国内標準株 Budgerigar No.1 の MOMP 分子量は 40kDa で、これらの株間で差が見られた。[蔡 燕、岸本寿男、小川基彦、志賀定詞、倉根一郎、田原研司・板垣朝夫 (島根県環境保健科学研究所)、福士秀人 (岐阜大学獣医学部畜微生物)]

### 4. オウム病集団発生分離株と患者血清との免疫学的反応性についての検討

島根県の A 施設で感染した患者の血清を用いて、A 施設と他施設由来株の精製 EB 蛋白との反応性についてウエスタンブロッティング法 (WB) にて比較解析した。A 施設で感染し発症した患者血清の MOMP に対する反応性は、17 例中 3 例で A 施設由来株に対しては特徴的に反応するバンドが認められたが、C 施設由来株および Budgerigar No.1

## ウイルス第一部

では1例も認められなかった。一方、過去に国内で発生したオウム病患者血清のMOMPに対する反応性は、C施設由来株およびBudgerigar No.1に対しては特徴的な反応バンドが認められ、A施設由来株に対しては認められなかった。以上のことから、今回A施設で分離されたクラミジア株が集団発生の原因菌の一つである可能性は高いと考えられた。他の株によるものも含まれている可能性も否定できないため、さらに検討する必要があると考えている。[蔡 燕、岸本寿男、小川基彦、志賀定祠、倉根一郎、田原研司・板垣朝夫(島根県環境保健科学研究所)、福士秀人(岐阜大学獣医学部畜微生物)、松井珠乃・中島一敏(感染症情報センター実地疫学調査チーム(FETP))、岡部信彦(感染症情報センター)]

### 5. トリに対するオウム病クラミジア治療法の検討

トリに対するオウム病クラミジアの治療効果を検討するため、オウム病集団発生事例の起こったA施設の全てのトリに約3週間のTC系抗菌薬(クロールオキシテトラサイクリン)を投与し、その治療前後のトリ由来検体でPCRによる検出を試みた。治療後、3週間以上経過した時点で検体採取を行ったがPCR法では陰性であった。また投薬前に*C.psittaci* 遺伝子が検出された鳥については、さらに6ヶ月後の陰性の維持を確認した。[岸本寿男、小川基彦、蔡 燕、志賀定祠、アグス・セティヨノ、倉根一郎、田原研司・板垣朝夫(島根県環境保健科学研究所)、福士秀人(岐阜大学獣医学部畜微生物)、松井珠乃・中島一敏(感染症情報センター実地疫学調査チーム(FETP))、岡部信彦(感染症情報センター)]

### 6. 肺炎クラミジア感染症の血清診断における特異IgM測定の有用性の検討

肺炎クラミジア感染症の血清診断において、適切な時期のペア血清を得ることが困難なため、IgG並びにIgAの測定意義は必ずしも高くない。そこでシングルでも診断的意義が高いとされる特異IgM測定の有用性を、ペア血清が得られた市中肺炎例168例を対象に、ELISA法ヒタザイムC.ニューモニエ(日立化成)、micro-IF法を比較し検討した。それぞれIgG,A,M(IgMはRFを除去処理後測定)について比較した。IgGではELISA、micro-IFともに急性感染の基準を満たしたものはなく、IgAでもELISAが2例のみで、micro-IFでは有意な上昇を認めたものはなかった。一方IgMではELISAでID1.60以上が25例、micro-IFで32倍以上が14例あり確定診断の診断率が高かった。IgM測定は、成人市中肺炎例において、ELISA法、micro-IF法ともに確定診断に有用であり、ELISA法はmicro-IF法に比べより診断率は高かった。[志賀定祠、岸本寿男、小川基彦、中浜 力(中浜医院)、川越清隆・増田周子(日立化成)]

### 7. 本邦におけるSimkaniaの血清疫学

*Simkania negavensis*(*S.negavensis*)はイスラエルのKahaneらが1993年に分離報告し、現在クラミジア目シムカニア科に分類されている微生物である。欧米で気道感染症との関連が報告されているが、本邦での疫学データはない。そこで*S.negavensis*(ATCCVR-1471)を抗原としてmicro-IFによるSimkaniaの血清疫学を行った。対象は健康成人280人で血清IgG抗体価が8倍以上を陽性とした。陽性は39人(13.9%)で、本邦においてもSimkania感染が存在することが明らかになった。今後さらに年齢別抗体保有率や呼吸器感染症での関与について検討するとともに、ELISAや感染細胞を使った抗体価測定を行い比較する予定である。[山口徹也、岸本寿男、山崎 勉、小川基彦、蔡 燕、アグスセティヨノ、志賀定祠]

### 8. 成人市中肺炎でのクラミジア及びQ熱の関与についての多施設検討

全国の一次医療機関20施設を受診した成人市中肺炎の軽・中等症の症例で、2000年11月以来、現在までに集積された168例の臨床的検討を行なった。当室ではクラミジア3種、Q熱の各種検査を実施した。起炎菌診断率は74%で、細菌性36%、細菌とクラミジアの混合型が12%、非定型菌が26%であった。クラミジアの関与では*C.pneumoniae*が単独では17%と肺炎球菌、マイコプラズマについて多かったが、複数菌の関与としては*C.pneumoniae*が最も多かった。Q熱は3例で関与が疑われた。市中肺炎での肺炎クラミジアの重要性が再確認された。[岸本寿男、小川基彦、志賀定祠、中浜 力(中浜医院)、斎藤 厚(琉球大学第一内科)、松岡喜美子(大阪府立病院臨床検査部)、川越清隆・増田周子(日立化成)]

### 9. ヒノキチオール抗クラミジア効果についての検討形態学的検討

ヒバより抽出され、種々の細菌に対して増殖抑制効果を有することが報告されているヒノキチオールについて、*in vitro*での*C.trachomatis*に対する抑制作用について検討し、電子顕微鏡による形態学的変化を観察した。32μg/mlで封入体の形成は完全に抑制された。また感染10数時間経過した後に同じ濃度のヒノキチオールを加え、80時間後に電子顕微鏡で観察したところ、薬剤を加えた時点で増殖が停止しており、ヒノキチオールの抗クラミジア効果が認められた。[山野宏晃、岸本寿男、山崎 勉、小川基彦、志賀定祠]

### 10. 急性Q熱患者における血清抗体価の推移と*Coxiella burnetii*遺伝子の検出

## ウイルス第一部

オーストラリアの農場視察旅行に参加した畜産関係者3名が現地で感染し、帰国後発症した典型的な急性Q熱の症例を経験したので、患者の抗体価推移および血中からの遺伝子検出を長期間検討した3症例すべてで、*Coxiella burnetii* 2相菌に対するIgMおよびIgG抗体がともに急性期と比較して回復期で4倍以上上昇し、IgMおよびIgG抗体価の最高値は、それぞれ1024~2048倍および512~4096倍であった。仮の診断基準として「IgM 64かつIgG 512」をあてはめると、患者Aでは45病日間、患者Bでは199病日間および患者Cでは122病日間で陽性と診断され、診断基準として実用的であることが示唆された。また、症状が重い患者Aのみから*C. burnetii*遺伝子が検出された。一方で、患者BおよびCからは検出されず、発症直後の急性極期の検体を用いて検討する必要性が示唆された。今回の解析で、実験室診断法の適切化および標準化を行う上で重要な情報が得られた。今後は、国内症例との比較・検討を行い、わが国に適した血清診断法および遺伝子検出法の確立を行っていく予定である。[小川基彦、岸本寿男、志賀定詞、河本知秀(河本医院)、川本 歩(鳥取県衛生研究所)、山下照夫(愛知県衛生研究所)、打田裕一(協立病院)、加藤活大(厚生連加茂病院)]

### 11. 急性Q熱の血清診断におけるELISAキットの応用についての検討

Q熱の簡便な血清診断法の標準化のため、今回、急性Q熱の輸入3症例の血清を用いて、欧米で使用されているELISAキット(PanBio社)を使用しIFA法と比較した急性感染の判定基準はIgGについてはELISAキットではインデックス値(ID)>11で、IFAは1:512以上、またIgMではELISAキットID>11で、IFAは1:64以上とした。この判定基準を満たした血清は、それぞれIgGでELISAが15検体、IFAが16検体で、IFAに対するELISAの感度は93%であった。一方IgMではELISAが17検体、IFAも同じく17検体で、IFAに対するELISAの感度は100%であった。しかし、各抗体価での特異性(ELISA陰性/IFA陰性)をみると、IgGでは100%、IgMでは40%であった。次に3症例の経時的な血清にて2つの測定法で抗体検出の時期と推移を見たところ、IgGについてはほとんど差はなかったが、IgMでは2例でELISAがより長期間にわたって検出可能であった。今回用いた血清では、本ELISAキットによるQ熱抗体測定はほぼIFA法と同様の推移を示し、また感度も同等と思われた。今後検体数を増やしてさらに臨床使用の有用性を検討する予定である。[アグス・セティヨノ、小川基彦、志賀定詞、蔡 燕、岸本寿男、倉根一郎、高橋 洋(坂総合病院)渡辺 彰(東北大学加齢医学研究所)]

### 12. トルコのダニ媒介性不明疾患におけるリケッチア症に関する調査

トルコ中央部やや北よりの県で、不明疾患が問題にな

り、5月下旬患者14名集中的に発生し、4名が死亡した。ある河にそって発生し、周辺地区に注意を促した結果、把握患者数20名が確認された。季節的に例年この時期に発生し、多くの患者にダニ刺口が認められ、doxycyclineが有効であった。また、患者には、血小板減少、発疹、発熱、ALT上昇、AST上昇、出血、出血傾向などが認められたため、エーリキア症、リケッチア症を疑い、トルコの保健省から検査依頼があった。血清診断の結果、*Ehrlichia chaffeensis*、*Orientia tsutsugamushi* KarpおよびGilliam株、*Rickettsia typhi*に対する抗体価は認められなかった。紅斑熱リケッチアの*R. japonica*、*R. conori*、*Rakari*に対する32~64倍程度(polyvalent)の抗体価が認められた。また、全てのエーリキアを増幅可能なPCR法の結果、23検体中9検体に陽性コントロールと同じサイズの産物がみられたが、シークエンスの結果、他の菌の混入であった。顆粒球エーリキアに特異的なPCR法の結果は、全て陰性であった。次に紅斑熱群およびチフス群リケッチアを増幅可能なPCR法の結果、23検体中9検体に陽性コントロールと同じサイズの産物がみられたが、シークエンスの結果、非特異反応であった。また、紅斑熱群リケッチアに特異的な2つのPCR法の結果は、全て陰性であった。以上の結果から、ツツガ虫病、紅斑熱群、チフス群リケッチア、エーリキアが、今回のアウトブレイクの原因とは断定できなかった。[小川基彦、アグスセティヨノ、岸本寿男、海保郁男(千葉県衛生研究所)]

### 13. Q熱と慢性疲労症候群に関する研究

2002年3月から慢性疲労症候群様患者を対象にQ熱の血清診断およびPCR法による遺伝子検出を行った。37名中、IgGが2~64倍認められた患者が2名、IgMが32倍認められた患者が1名であった。また、いずれの患者からもPCR法による遺伝子は検出されなかった。今回の結果からは、抗体価が高い症例はなく、遺伝子も検出されなかったため、Q熱と慢性疲労症候群の関係は強く示唆されなかった。今後も、慢性疲労症候群とQ熱の関係について継続して検討していく予定である。[小川基彦、袴田泰弘(静岡県立病院)]

#### 検定、検査及びレファレンス業務

#### 1. 日本脳炎不活化ワクチンの国家検定および依頼検査

平成14年度は42ロットの日本脳炎ワクチンの国家検定を実施し、41ロットを合格と判定した。1ロットについては、再抜き後再試験を実施した結果、不合格と判定した。[根路銘令子、高崎智彦、山田堅一郎、伊藤美佳子、倉根一郎]

#### 2. 黄熱ワクチンの依頼検査

## ウイルス第一部

平成14年度2ロットの黄熱ワクチン行政検査を実施した。[高崎智彦、山田堅一郎、倉根一郎]

### 3. 日本脳炎、ウエストナイル熱、デング熱、黄熱の行政検査

日本脳炎の行政検査は5件、いずれもウエストナイルウイルスとの鑑別診断もその目的であり、ウエストナイルウイルスの検査も実施した。デング熱は1件、黄熱のワクチン接種後の症例に関して1件、それぞれ検査を実施した。ウエストナイル熱に関しては、骨髄移植ドナーに関する行政検査を一件実施した。[高崎智彦、根路銘令子、山田堅一郎、伊藤美佳子、倉根一郎]

### 4. ウエストナイルウイルスの行政検査

カラスの集団死亡事例に関して、神奈川県からと外務省からの依頼により、それぞれ行政検査を実施した。[高崎智彦、野村秀和、倉根一郎、山田章雄・棚林 清・井上 智(獣医科学部)、佐多徹太郎・岩田奈織子(感染病理部)、倉田 毅]

### 5. 狂犬病ワクチンの検定

乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン2ロット(1302、1401)について、生物学的製剤基準に基づいて、力価試験及び不活化試験を行い、合格と判定した。[新井陽子、森本金次郎、倉根一郎]

### 6. 水痘ワクチンおよび水痘抗原の国家検定

乾燥弱毒生水痘ワクチン製剤6ロットの国家検定品を受理した。メーカー自家試験記録を検討し、生物学的製剤基準に沿って力価試験と表示確認試験を行った。乾燥弱毒生水痘ワクチン製剤の依頼検査品9ロットを受理し、国家検定に準拠して自家試験記録を検討し、依頼検査指定項目について試験を行った。以上の合計15ロットの全てについて合格と総合判定した。[高山道子、原田志津子、柳 壹夫、倉根一郎]

### 7. 体外診断薬の依頼検査

クラミジアトラコマチスの体外診断試薬の依頼検査として遺伝子検出キット2件について感度、特異性、再現性の試験を行った。[小川基彦、志賀定禰、岸本寿男、倉根一郎]

### 8. リケッチア及びクラミジア感染症に関する検査業務

オウム病クラミジアの血清診断について行政検査を

17例について行った。肺炎クラミジア、オウム病クラミジア、クラミジアトラコマチスの血清診断と分離培養、PCRについて依頼検査を計約300例600検体行った。ツツガ虫病、紅斑熱群リケッチア症、Q熱に関する検査を計約50例100検体行った。紅斑熱群リケッチア陽性が1例、ツツガ虫病陽性が1例であった。いずれも、血清診断は陽性であったが、PCR法により遺伝子は検出されなかった。[小川基彦、志賀定禰、岸本寿男、倉根一郎]

### 9. リケッチア及びクラミジア感染症に関するレファレンス業務

クラミジア分離培養用の細胞を国内6施設、海外1施設に分与した。肺炎クラミジア、オウム病クラミジア、クラミジアトラコマチスの血清診断用の抗原、分与用生菌の作成及び調整を行った。それらを国内9施設、海外2施設の共同研究機関に分与した。ツツガ虫病、紅斑熱群リケッチア症、Q熱および発疹チフスの血清診断用抗原および分与用生菌の作成および調整を行った。また地方衛生研究所および海外(韓国、オーストラリア)の共同研究機関への分与を行った。[小川基彦、志賀定禰、岸本寿男]

協力研究員、研究生、実習生等

- ・ 第一室  
協力研究員 4名(樗木俊聡、小安重夫、池上徹郎、Brighden Kakonkanya)  
実習生 1名(石橋智子)
- ・ 第二室  
協力研究員 7名(名和 優、吉田靖子、山本 晃、原田 誠、飯塚信二、中山幹男、矢部貞雄)  
客員研究員 1名(鈴木隆二)  
研究生 1名(Beti Ernawatti Dewi)
- ・ 第三室  
協力研究員 1名(森 茂俊)  
研究生 1名(井上謙一)  
実習生 1名(庄司洋子)
- ・ 第四室  
協力研究員 5名(伊藤さゆり、青塚新一、大川雅子、小澤 茂、関沢 剛)  
実習生 1名(北沢 亮)
- ・ 第五室  
協力研究員 10名(山野宏晃、山口徹也、井筒 浩、萩原敏且、大口純人、竹村 弘、山崎 勉、宮野昭弘、麻生宣子、タフィール・ラフィール・ブッタ)  
流動研究員 2名(アグス・セティヨノ、蔡燕)  
研究生 1名(野坂忠政)

## 発表業績一覧

### 誌上発表

#### 1. 欧文発表

- 1) Eshita, Y., Fukuda, M., Anzai, S., Otsuka, Y., Takaoka, H., Matsumoto, A., Uchida, K., Igarashi, A., Uchida, Y., Takasaki, T., Yamada, K., and Kurane I.: *Biologia y epidemiologia molecular del mosquito vector del virus de dengue. Cemadoja Cientifica (Centro de Educacion Medica de Amistad Dominica-Japonesa) 1(2): 28-31, 2002.*
- 2) Eshita, Y., Fukuda, M., Anzai, S., Takaoka, H., Igarashi, A., Uchida, Y., Takasaki, T., Yamada, K., and Kurane I.: *Competencia del mosquito como vector del virus de Dengue. Cemadoja Cientifica (Centro de Educacion Medica de Amistad Dominica-Japonesa) 1(2): 32-34, 2002.*
- 3) Takasaki, T., Nawa, M., Yamada, K., Takeda, A., and Kurane, I.: *Evaluation of dengue IgM detection tests using sera from patients with autoimmune diseases. Journal of Virological Methods. 102:61-66, 2002*
- 4) Saijo, M., Suzutani, T., Niikura, M., Morikawa, S. and Kurane, I.: *Importance of C-terminus of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase for maintaining thymidine kinase and acyclovir-phosphorylation activities. Journal of Medical Virology. 66:388-393, 2002*
- 5) Saijo, M., Qing, T., Niikura, M., Maeda, A., Ikegami, T., Sakai, K., Prehaud, C., Kurane, I., and Morikawa, S.: *Immunofluorescence technique using HeLa cells expressing recombinant nucleoprotein for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. Journal of Clinical Microbiology. 40:372-375, 2002*
- 6) Niikura, M., Takamura, S., Kim, G., Kawai, S., Saijo, M., Morikawa, S., Kurane, I., Li, T.C., Takeda, N., and Yasutomi, Y.: *Chimeric recombinant hepatitis E virus-like particles as an oral vaccine vehicle presenting foreign epitopes. Virology. 293: 273-280, 2002*
- 7) Kurane, I.: *Editorial: "A clinical, serological and immunological study in a Japanese traveler with dengue fever" Journal of Infection and Chemotherapy. 8:378, 2002*
- 8) Takahashi, M., Miwa, T., Yamada, K., Sato, Y., Ikawa, K., Matsumoto, Y., Sano, T., Takasaki, T., Nerome, R., Ito, M., and Kurane, I.: *Detection of dengue virus-infected patients among passengers at the quarantine station of the New Tokyo international airport. Japanese Journal of Infectious Diseases. 55: 215-216, 2002*
- 9) Yamada, K., Takasaki, T., Nawa, M., Nerome, R., Arai, Y., Morimoto, K. and Kurane, I.: *The features of imported dengue fever cases confirmed at National Institute of Infectious diseases, Japan, during 2001. Dengue Bulletin. 26:168-172, 2002*
- 10) Kurane, I., West, K., Tuazon, C.U., Zeng, W.L. and Ennis, F.A.: *Definition of two new epitopes on human immunodeficiency virus type I gag protein recognized by human CD8+ cytotoxic T lymphocytes. Journal of Clinical Virology. 27: 38-43, 2003*
- 11) Nawa, M., Takasaki, T., Yamada, K., Kurane, I., and Akatsuka, T.: *Interference in Japanese encephalitis virus infection of Vero cells by a cationic amphiphilic drug, chlorpromazine. Journal of General Virology. 84: 1737-1741, 2003*
- 12) Ikegami, T., Saijo, M., Niikura, M., Miranda, M.E., Calao, A.B., Hernandez, M., Manalo, D.L., Ami, Y., Mukai, R., Yamada, A., Kurane, I., Yoshikawa, Y., and Morikawa, S.: *Immunoglobulin G enzyme-linked immunosorbent assay using truncated nucleoproteins of Reston Ebola virus. Epidemiology and Infection. 130: 533-539, 2003*
- 13) Qing, T., Saijo, M., Yuzhen, Z., Muer, A., Dong, T., Lei, H., Ma, S., Maeda, A., Kurane, I., and Morikawa, S.: *A patient with Crimean-Congo hemorrhagic fever serologically diagnosed by recombinant nucleoprotein-based antibody detection systems. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 10: 489-491, 2003*
- 14) Tanabayashi, K., Mukai, R., Yamada, A., Takasaki, T., Kurane, I., Yamaoka, M., Terazawa, A., and Konishi, E.: *Immunogenicity of a Japanese encephalitis DNA vaccine candidate in cynomolgus monkeys. Vaccine. 21: 2338-2345, 2003*
- 15) Saijo M, Tang Q, Niikura M, Maeda A, Ikegami T, Kurane I, Morikawa S.: *Recombinant nucleoprotein based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. Journal of Clinical Microbiology 40:1587-1591, 2002*
- 16) Saijo M, Yasuda Y, Yabe H, Kato S, Suzutani T, E de Clercq E, Niikura M, Maeda A, Kurane I, Morikawa S.: *Bone marrow transplantation in a child with Wiskott-Aldrich syndrome latently infected with acyclovir-resistant (ACVr) herpes simplex virus type 1: emergence of foscarnet-resistant virus originating from the ACVr virus. Journal of Medical Virology 68:99-104, 2002*
- 17) Saijo M, Suzutani T, De Clercq E, Maeda A, Morikawa S, Kurane I.: *Genotypic and phenotypic characterization of the thymidine kinase of ACV-resistant HSV-1 derived from an acyclovir-sensitive herpes simplex virus type 1 strain. Antiviral Research 56:253-262, 2002.*

## ウイルス第一部

- 18) Ikegami T, Saijo M, Niikura M, Miranda MEG, Calaor AB, Hernandez M, Manalo DL, Kurane I, Yoshikawa Y, Morikawa S.: Development of an immunofluorescence method for detection of antibodies to Ebola virus subtype Reston by the use of recombinant nucleoprotein-expressing HeLa cells. *Microbiology and Immunology* 46:633-638, 2002
- 19) Niikura M, Ikegami T, Saijo M, Kurata T, Kurane I, Morikawa S.: Linear B cell epitopes on the nucleoprotein of Ebola virus that distinguish Ebola subtypes. *Clinical and Diagnostic Laboratory and Immunology* 10:83-87, 2003
- 20) Morikawa, S., Qing, T., Xinqin, Z., Saijo, M., and Kurane, I.: Genetic Diversity of the M RNA segment among Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus isolates in China. *Virology*, 296: 159-164, 2002
- 21) Maeda A, Hee LB, Yoshimatsu K, Saijo M, Kurane I, Arikawa J, Morikawa S.: The intracellular association of the nucleocapsid protein (NP) of Hantaan virus (HTNV) with small ubiquitin-like modifier-1 (SUMO-1). *Virology* 305, 288-297, 2003
- 22) Ikegami T, Miranda ME, Calaor AB, Manalo DL, Miranda NJ, Niikura M, Saijo M, Une Y, Nomura Y, Kurane I, Ksiazek TG, Yoshikawa Y, Morikawa S.: Histopathology of natural Ebola virus subtype Reston infection in Cynomolgus Macaques during the Philippine outbreak in 1996. *Experimental Animals* 51: 447-455, 2002
- 23) Han L, Tang Q, Zhao X, Saijo M, Tao X.: Serologic studies of Xinjiang hemorrhagic fever in Bachu county, 2001. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 3:179-181, 2002
- 24) Tang Q, Saijo M, Lei H, Maeda A, Ikegami T, Xinjung W, Kurane I, Morikawa S.: Detection of immunoglobulin G to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in sheep sera by nucleoprotein-based enzyme-linked immunosorbent and immunofluorescence assays. *Journal of Virological Methods* 108:111-116, 2003
- 25) Eshita Y., Takasaki T., Yamada K., Kurane I.: Anthology of Biosafety: VI. Arthropod Borne Diseases. Editor: Jonathan Y. Richmond; Chapter 6; Isolation of Arboviruses from Field-collected mosquitoes. American Biological Safety Association. 63-71, 2003
- 26) Yamada K., Takasaki T., Nawa M., Kurane I.: Virus isolation as one of the diagnostic methods for dengue virus infection. *Journal of Clinical Virology* 24:203-209, 2002
- 27) Yamamoto Y., Takasaki T., Yamada K., Kimura M., Washizaki K., Yoshikawa H., Hitani A., Nakamura T., Iwamoto A.: A Case of acute disseminated encephalomyelitis following dengue fever. *Journal of Infection and Chemotherapy* 8:175-177, 2002
- 28) Nerome K., Nerome R., S.E. Lindstrom, Hiromoto Y. and Sugita S.: Characteristic evolutionary mechanisms of the influenza B virus: It's dynamic deletion – insertion rotation mechanisms and frequent occurrence of genomic reassortment. *Recent Advances in Influenza Virus Research*: 169-185, 2002
- 29) Ito M, Ito T, Sakai T, Ito FH, Arai YT, Takasaki T, Kurane I.: Discrimination between dog-related and vampire bat-related rabies viruses in Brazil by strain-specific reverse transcriptase-polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis. *Journal of Clinical Virology*, 26:317-330, 2003
- 30) Irie T., Matsuda Y., Honda Y., Morimoto K., Kawai A.: Studies on the escape mutants of rabies virus which are resistant to neutralization by a highly conserved conformational epitope-specific monoclonal antibody #1-46-12. *Microbiology and Immunology* 46: 449-461, 2002
- 31) Toriumi H., Honda Y., Morimoto K., Tochikura T. S., Kawai A.: Structural relationship between nucleocapsid-binding activity of the rabies virus phosphoprotein (P) and exposure of epitope 402-13 located at the C terminus. *Journal of General Virology* 83: 3035-3043, 2002
- 32) Inoue K., Shoji Y., Kurane I., Iijima T., Sakai T., Morimoto K.: An improved method for recovering rabies virus from cloned cDNA. *Journal of Virological Methods* 107: 229-236, 2003
- 33) Nakamichi K, Matsumoto Y, Tohya Y, Otsuka H.: Induction of apoptosis in rabbit kidney cell under high-level expression of bovine herpesvirus 1 Us ORF8 product. *Intervirology* 45: 85-93, 2002
- 34) Nakamichi K, Matsumoto Y, Otsuka H.: Bovine herpesvirus 1 Us ORF8 protein induces apoptosis in infected cells and facilitates virus egress. *Virology* 304: 24-32, 2002
- 35) Arai YT, Kimura M, Sakaue Y, Hamada A, Yamada KI, Nakayama M, Takasaki T, Kurane I.: Antibody responses induced by immunization with a Japanese rabies vaccine determined by neutralization test and enzyme-linked immunosorbent assay. *Vaccine* 20: 2448-2453, 2002
- 36) Arai YT, Kuzmin IV, Kameoka Y., Botvinkin AD.: New Lyssavirus Genotype from the Lesser Mouse-eared Bat (*Myotis blythi*), Kyrgyzstan. *Emerging Infectious Diseases* 9: 333-337, 2003
- 37) Ito, S., Eda, H., Ban, F., and Yanagi, K.: Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 colocalizes with lamin B1 in the nucleoplasm and along the nuclear rim. *Archives of Virology* 148: 1633-1641, 2003.
- 38) Ito, S. and Yanagi, K.: Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen 1 colocalizes with cellular replication foci in the absence of EBV plasmids. *Journal of Virology* 77: 3824-3831, 2003.
- 39) Ito, S., Gotoh, E., and Yanagi, K.: Epstein-virus nuclear antigen-1 is highly colocalized with

## ウイルス第一部

interphase chromatin and its newly replicated reions in particular. *Journal of General Virology* 83: 2377-2383, 2002

40) Takahashi, M., Okada, S., Miyagawa, H., Amo, K., Yoshikawa, K., Asada, H., Kamiya, H., Torigoe, S., Asano, Y., Ozaki, T., Terada, K., Muraki, R., Higa, K., Iwasaki, H., Akiyama, M., Takamizawa, A., Shiraki, K., Yanagi, K., Yamanishi, K.: Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA, gpELISA antibody assay. *Vaccine* 21: 3845-3853, 2003

41) Harada, S., Kamata, Y., Ishii, Y., Eda, H., Kitamura, R., Ban, F., Kuranari, J., Nakajima, H., Hayashi, M., Obayashi, M., Ito, S., Okabe, N., Senpuku, H., Miyasaka, N., Nakamura, Y., Kanegane, H., Yanagi, K.: Maintenance of serum IgG antibodies to Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen-2 throughout life in healthy individuals from a population with a high childhood incidence of asymptomatic primary EBV infection. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, in press

42) Han I, Xue Y, Harada S, Orstavik S, Skalhegg B, and Kieff E.: Protein Kinase A associates with HA95 and affects transcriptional co-activation by Epstein-Barr virus nuclear proteins. *Molecular and Cellular Biology* 22: 2136-2146, 2002

43) Takayama, M., Takayama, N.: New method of differentiating wild-type varicella-zoster virus (VZV) strains from Oka varicella vaccine strain by VZV ORF 6-based PCR and restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Virol*, In press.

44) Kishimoto T., Ogawa M., Shiga S., Kurane I., Tada Y., Yoshikawa T., Fujii I., Nakashima K., Arai T., Oyama T., Okabe N., Fukushi H.: An outbreak of *Chlamydia psittaci* infection in zoo staff members involved in delivery assistance to a siberian elk. *Chlamydial Infections –Proceedings of the Tenth International Symposium on Human Chlamydial Infections*. (Edited by Schchter J et al.) 131-134, 2002.

45) Peeling R. W, Wang S. P, Grayston J. T, Kuo C. C, Blasi F, Boman J, Desk J, Fields B, Freidank H, Gaydos C, Harrison T, Kihlstrom E, Kishimoto T., Jones R. B, Persson K, Peterson E, Ridgway G, Saiku P, Schachter J, Stamm W.: Standardization of *Chlamydia* serology: Improvement in inter-laboratory agreement of micro-immunofluorescence assay results after a workshop. *Chlamydial Infections –Proceedings of the Tenth International Symposium on Human Chlamydial Infections*. (Edited by Schchter J et al.) 429-432, 2002.

46) Kishimoto T., Ogawa M., Shiga S., Yamazaki T., Kurane I., Nakashima K., Tanaka T., Takahashi H., Ohyama T., Okabe N., Toshima H., Tsumura N., Ouchi K.: *Chlamydia pneumoniae* pneumonia outbreak in a health facility for the elderly in Japan. *Chlamydial Infections–Proceedings of the Tenth International*

*Symposium on Human Chlamydial Infections*. (Edited by Schchter J et al.) 479-482, 2002.

47) Lee S. J, Lee M. G, Jeon M. J, Jung K. S, Lee H. K, Kishimoto T.: Atypical pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia in Korea. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 55: 157-159, 2002.

## 2. 和文発表

1) 倉根一郎：デング出血熱の病態解明の進展とワクチン開発の現状. *ウイルス* 52: 15-20, 2002

2) 倉根一郎：脳炎・脳症：序論. *化学療法の領域* 19: 761, 2003

3) 倉根一郎：西ナイル熱・西ナイル脳炎 新版・感染症マニュアル (山崎修道監修、小早川隆俊編集) スパイラル出版 154-155, 2002

4) 前田秋彦、倉根一郎：ニパウイルス感染症. *動物由来感染症 その診断と対策* (神山恒夫、山田章雄編) 真興交易医書出版部 101-105, 2003

5) 倉根一郎：日本脳炎. *動物由来感染症 その診断と対策* (神山恒夫、山田章雄編) 真興交易医書出版部 106-109, 2003

6) 前田秋彦、倉根一郎：ヘンドラウイルス感染症. *動物由来感染症 その診断と対策* (神山恒夫、山田章雄編) 真興交易医書出版部 110-114, 2003

7) 西條政幸：セミナー：ダニ媒介性ウイルス性出血熱ークリミア・コンゴ出血熱. *感染症* 33:83-93, 2003

8) 西條政幸：クリミア・コンゴ出血熱. *総合臨床* 52:1241-1244, 2003

9) 森川 茂：天然痘. *化学療法の領域* 18 (3):343 - 346, 2002

10) 森川 茂：ラッサウイルス. *日本臨床* 61 巻 (増刊号 3): 539 - 543, 2003

11) 森川 茂：フィロウイルス. *日本臨床* 61 巻 (増刊号 3): 544 - 549, 2003

12) 高崎智彦：黄熱, その他のアルボウイルス感染症. *小児科診療* 65:2077-2081, 2002

13) 伊藤美佳子、倉根一郎：デング熱・デング出血熱. *総合臨床* 52:459-465, 2003

14) 伊藤美佳子、倉根一郎：特集 輸入感染症 各論 西ナイル熱、西ナイル脳炎. *小児科診療* 65: 71-74, 2002

15) 高崎智彦：新世紀の感染症学「ウエストナイル熱/脳炎」. *日本臨床* 61:288-291, 2003

16) 高崎智彦：日本脳炎、その他の脳炎ウイルス 今日の治療指針 2003 年版 (医学書院) 143-144, 2003

17) 多賀賢一郎、井村俊郎、林 昭宏、鎌倉和政、橋本智、高崎智彦、倉根一郎、内田幸憲：日本人における黄熱ワクチン接種後の抗体獲得に関する検討. *感染症学雑誌* 76:738-746, 2002

## ウイルス第一部

- 18) 徳田敦子、多部田弘士、杉戸一寿、高崎智彦、山田堅一郎、倉根一郎：フィリピンへの団体旅行で感染したデング熱の3症例 感染症学雑誌 76:953-957, 2002
- 19) 高崎智彦：ウエストナイル熱/脳炎 東獣ジャーナル 44:14-16, 2002
- 20) 高崎智彦：ウエストナイル熱/脳炎 Modern Media 49:1-6, 2003
- 21) 桑山勝、高尾信一、福田伸治、島津幸枝、宮崎佳都夫、倉根一郎、高崎智彦、山田堅一郎、根路銘令子、伊藤美佳子、笠松純也、中村就一、宮脇弘幸、香川治子、青山範子、越智一秀、原田和歌子、時信弘：2002年に発生した日本脳炎の3事例について - 広島県 病原微生物検出情報(月報) 24:63-64, 2003
- 22) 高崎智彦：ウエストナイルウイルス感染症の動向 . Medicament News 1759 : 4-6, 2003
- 23) 高崎智彦：ウエストナイル熱 動物由来感染症- その診断と対策(神山恒夫、山田章雄編) 真興交易医書出版部 77-82, 2003
- 24) 高崎智彦：ウエストナイル熱 総合臨床 52:351-355, 2003
- 25) 原田志津子：EBウイルス(基礎系) - EBウイルス潜伏感染に関するウイルス遺伝子産物の機能解析 ウィルス 52: 129-134, 2002
- 26) 柳 壹夫、伊藤さゆり：EBウイルスの構造と遺伝子、「EBウイルス」(共著)(高田賢蔵監修) pp. 5-22, 診断と治療社 2003
- 27) 原田志津子：EBNA。「EBウイルス」(共著)(高田賢蔵監修) pp. 23-32, 診断と治療社 2003
- 28) 柳 壹夫：分子生物学歯科小事典(共著)(西澤俊樹監修) 口腔保険協会 2003
- 29) 小川基彦、河本知秀、川本 歩、山下照夫、打田裕一、加藤活大、アグス・セティヨノ、志賀定詞、岸本寿男：急性Q熱の輸入3症例における血清抗体価の推移と *Coxiella burnetii* 遺伝子検出の長期検討 . 感染症学雑誌 77(3) : 127-32, 2003
- 30) 岸本寿男、蔡燕、小川基彦：動物・ヒト共通感染症の実際 2) オウム病 感染と抗菌薬 5(4) : 357-361, 2002.
- 31) 岸本寿男：肺炎クラミジア 医学のあゆみ 200(13) : 1228-1229, 2002.
- 32) 山崎勉、岸本寿男：異型肺炎の検査法 検査と技術 30(5) : 449-453, 2002.
- 33) 山崎勉、岸本寿男：動脈硬化とマクロライド 臨床医 28(5) : 641-643, 2002.
- 34) 山崎勉、岸本寿男：クラミジア抗原・抗体 臨床医 28 : 1243-1245, 2002.
- 35) 岸本寿男、小川基彦、志賀定詞：肺炎クラミジア肺炎の確定診断法は? 成人病と生活習慣病 32(7):884-886, 2002.
- 36) 岸本寿男：各科領域におけるクラミジア感染症 - はじめに 医学のあゆみ 203(6) : 405, 2002.
- 37) 岸本寿男、小川基彦：各科領域におけるクラミジア感染症 - 内科領域におけるクラミジア感染症 医学のあゆみ 203(6) : 407-410, 2002.
- 38) 小川基彦：ツツガムシ病 . 感染症等情報 WORLD FOCUS No. 37 : 1-4, 2002
- 39) 小川基彦：日本紅斑熱 . 感染症発生動向調査週報 25号, 2002
- 40) 岸本寿男：オウム病 1999~2002 病原微生物検出情報 23(10) : 245-251, 2002.
- 41) 河本和秀、小川基彦、岸本寿男、打田裕一、加藤活大、川本歩、山下照夫：海外の屠畜場および農場を視察後同時に発症したQ熱患者3症例 感染症学雑誌 76(12): 1030-1034, 2002.
- 42) 山崎勉、岸本寿男：肺炎クラミジア感染症 小児科臨床 55(12) : 2455-2460, 2002.
- 岸本寿男、山木健市：Q熱コクシエラ感染症の問題点と展望 - 司会にあたり 感染と抗菌薬 6(1) : 103-104, 2003.
- 43) 小川基彦、河本和秀、川本歩、山下照夫、打田裕一、加藤活大、アグス セティヨノ、志賀定詞、岸本寿男：Q熱コクシエラ感染症の問題点と展望 - 急性Q熱患者における血清抗体価の推移と *Coxiella burnetii* 遺伝子の検出 感染と抗菌薬 6(1) : 114-115, 2003.
- 44) 岸本寿男、蔡燕、小川基彦、志賀定詞：人畜共通感染症 - オウム病 呼吸 22(1) : 38-44, 2003.
- 45) 岸本寿男、小川基彦、志賀定詞：クラミジア(クラミドフィラ)・ニューモニエ肺炎 日本臨床 61 : 490-495, 2003.
- 46) 岸本寿男：第10回呼吸器疾患・感染症研究会 肺炎クラミジア感染症の本邦における現状と今後の展開 Prog. Med. 23(3) : 1008-1019, 2003.
- 47) 岸本寿男：ペットと安全に暮らす NHK きょうの健康 4 : 91-93, 2003.
- 48) 岸本寿男：最近の感染症のトピックス ドクターサロン 47(4) : 294-298, 2003.
- 49) 岸本寿男、小川基彦、志賀定詞：22. クラミジア肺炎(オウム病を除く) 総合臨床 52 : 942-948, 2003.
- 50) 岸本寿男、小川基彦、志賀定詞：オウム病 総合臨床 52 : 1012-9481016, 2003.
- 51) 岸本寿男、蔡燕、小川基彦、志賀定詞：ペットを介する病気 - オウム病 小児科 44(5) : 781-788, 2003.
- 52) 岸本寿男：オウム病クラミジア 細菌学 竹田美文、林英生編 : 665-668, 2002.
- 53) 岸本寿男：家族内感染 呼吸器病 New Approach 6 肺炎感染症(河野茂等編) 160-164, 2002.
- 54) 岸本寿男、小川基彦：クラミジア感染症 内科学書(島田馨編) 1110-1112, 2002.
- 55) 岸本寿男：オウム病 動物由来感染症 - その診断と対策(神山恒夫、山田章雄編) 133-139, 2003.
- 56) 小川基彦：ツツガムシ病 動物由来感染症 - その診断と対策(神山恒夫、山田章雄編) 140-145, 2003.

## ウイルス第一部

57) 小川基彦：日本紅斑熱 動物由来感染症 - その診断と対策（神山恒夫、山田章雄編）146-150, 2003.

58) 小川基彦：Q 熱 動物由来感染症 - その診断と対策（神山恒夫、山田章雄編）151-155, 2003.

### II. 学会発表

#### 1. 国際学会

1) Kurane I.: Laboratory diagnosis of dengue fever and dengue hemorrhagic fever. In 2nd Training Course of the Laboratory Diagnosis of Dengue Fever. China, June 10-13, 2002

2) Kurane I.: Current situation of Japanese encephalitis vaccines. In Japanese Encephalitis Meeting: Setting the Global Agenda on Public Health Solutions and National Needs. Bangkok, Thailand. June 18-19, 2002.

3) Kurane I.: Cellular immune responses in patients with dengue fever and dengue hemorrhagic fever. P36, In 1<sup>st</sup> Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases. Pattaya, Thailand November 10-13, 2002.

4) Maeda A, Hee LB, Yoshimatsu K, Saijo M, Kurane I, Arikawa J, Morikawa S.: The intercellular association of the nucleocapsid protein (NP) of Hantaan virus (HTNV) with small ubiquitin-like modifier (SUMO-1) conjugating enzyme 9 (UBC9). 36th US-Japan Joint working conference on viral diseases. Matsumoto, Japan. June 16-18, 2002

5) Saijo M, Tang Q, Morikawa S, Maeda A, Kurane I.: Recent outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in China. 36th US-Japan Joint working conference on viral diseases. Matsumoto, Japan. June 16-18, 2002

6) Morikawa S, Tang Q, Xinqin Z, Saijo M, Kurane I.: Genetic diversity of the M RNA segment among Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolates in China. 12th International Congress of Virology. Paris, France. July 27-August 1, 2002

7) Saijo M, Tang Q, Hay L, Niikura M, Maeda A, Kurane I, Morikawa S.: Diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever using a recombinant viral nucleoprotein. 12th International Congress of Virology. Paris, France. July 27-August 1, 2002

8) Maeda A, Lee HB, Yoshimatsu K, Saijo M, Kurane I, Arikawa J, Morikawa S. The nucleocapsid protein (NP) of hantaan virus (HTNV) integrated with small ubiquitin-related modifier (SUMO)-1 conjugating enzyme (UBC9). 12th International Congress of Virology. Paris, France. July 27-August 1, 2002

9) Yamada K., Takasaki T., Nawa M., Kurane I.: The future of dengue fever cases during 1998-2001 at National Institute of

Infectious Diseases, Japan. XIIth International Congress of Virology Paris. July 27-August 1, 2002

10) Ito M., Ito T., Sakai T., Ito F. H., Arai Y. T., Takasaki T. and Kurane I. : Discrimination between dog-related and vampire bat-related rabies viruses in Brazil by strain-specific RT-PCR and RFLP analysis. Thirty-sixth Joint Working Conference on Viral Diseases. The US-Japan Cooperative Medical Science Program. Matsumoto, Japan. May 16-18, 2002.

11) Takasaki T., Yabe S., Reiko Nerome, Ken-ichiro Yamada, Mikako Ito and Ichiro Kurane Effect of Japanese encephalitis vaccine on the lethal challenge of mice by West Nile virus. Thirty-sixth Joint Working Conference on Viral Diseases. The US-Japan Cooperative Medical Science Program. Matsumoto, Japan. May 16-18, 2002.

12) Arai YT, Kuzmin IV: Characterization of Aravan virus isolated from the bat (*Myotis blythi*) Central Asia : evidence of new genotype in lyssaviruses. 12th International Congress Virology. Paris, France. July 27 - August 1, 2002

13) Kuzmin IV, Botvinkin AD, Arai Y.T: Bat lyssaviruses in Central Asia: New evidence for genus diversity and potential significance for public health. 13<sup>th</sup> International Meeting of Rabies in the Americas. Mexico. November 3-8, 2002

14) Ito S., Gotoh E., and Yanagi K. : Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 is highly colocalized with chromatin 'prematurely condensed' during interphase and its newly replicated regions in particular. Tumour Associated Herpesviruses 10<sup>th</sup> International Symposium on Epstein-Barr Virus & Associated Malignant Diseases. July 16-21, 2002, Cairns, Australia.

15) Ito S. and Yanagi K. : Epstein-virus nuclear antigen-1 is highly colocalized with interphase chromatin and its newly replicated regions in particular. 27<sup>th</sup> International Herpesvirus Workshop. July 20-26, 2002, Cairns, Australia.

16) Ito S., Gotoh E. and Yanagi K.: Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 is highly colocalized with cellular interphase chromatin and its newly replicated regions in particular in the absence of EBV DNA. International Workshop on Nuclear Dynamics – Approaches from Molecular, Biochemical and Visual Biology Yokohama, Japan Dec 15, 2002

17) Kishimoto T., Ogawa M., Shiga S., Kurane I., Tada Y., Yoshikawa T., Fujii I., Nakashima K., Arai T., Oyama T., Okabe N., Fukushi H.: An outbreak of *Chlamydia psittaci* infection in zoo staff members involved in delivery assistance to a siberian elk. The Tenth International Symposium on Human Chlamydial Infections, Antalya, Turkey, June 17-21 2002.

18) Peeling R. W, Wang S. P, Grayston J. T, Kuo C. C, Blasi F, Boman J, Desk J, Fields B, Freidank H, Gaydos C, Harrison T, Kihlstrom E, Kishimoto T., Jones R. B, Persson K, Peterson E,

## ウイルス第一部

Ridgway G, Saiku P, Schachter J, Stamm W.: Standardization of Chlamydia serology: Improvement in inter-laboratory agreement of micro-immunofluorescence assay results after a workshop. The Tenth International Symposium on Human Chlamydial Infections, Antalya, Turkey, June 17-21 2002.

19) Kishimoto T., Ogawa M., Shiga S., Yamazaki T., Kurane I., Nakashima K., Tanaka T., Takahashi H., Ohyama T., Okabe N., Toshima H., Tsumura N., Ouchi K.: Chlamydia pneumoniae pneumonia outbreak in a health facility for the elderly in Japan. The Tenth International Symposium on Human Chlamydial Infections, Antalya, Turkey, June 17-21 2002.

20) Kishimoto T., Ogawa M., Shiga S., Matsui T., Nakashima K., Itagaki A., Nitta N., Fukushi H., Matsumoto A.: Psittacosis outbreak related to a bird park in Japan. Joint Auspices of Japan Society for Chlamydia Research and Department of Pathobiology, University of Washington. Seattle, Washington, USA. September 23, 2002.

21) Oguchi S., Kishimoto T., Nosaka T., Ouchi K., Kanmatsuse K.: Infection with accelerates neointimal formation after and treatment with clarithromycin prevents it in a murine model. Joint Auspices of Japan Society for Chlamydia Research and Department of Pathobiology, University of Washington. Seattle, Washington, USA. September 23, 2002.

22) Kishimoto T., Ogawa M., Shiga S, Cai Y, Setiyono A, Kurane I., Ouchi K., Nakahama C., Toshima H.: *Chlamydia pneumoniae* infections in Japan. Joint International Tropical Medicine Meeting 2002. Bangkok, Thailand. November 20-22, 2002.

23) Ogawa M.: Current situation of Tsutsugamushi Disease in Japan; Epidemiology and clinical features of the cases reported in 1998, International symposium of Strategy for Tsutsugamushi disease prevention, Seoul, Korea, 2002.

### 2. 国内学会

1) 福田昌子、江下優樹、安西三郎、大塚 靖、青木千春、高岡宏行、高崎智彦、山田堅一郎、内田幸憲、倉根一郎: 蚊類のアルボウイルス媒介能(3)PCRを用いたデングウイルス媒介蚊2種の識別. 第54回日本衛生動物学会大会大会、東京、一橋記念講堂、2002年4月

2) 高崎智彦、倉根一郎: ウエストナイル熱と血清診断法, 第2回抗体測定法研究会、2003年2月13日

3) 倉根一郎: ウイルス感染症の脅威と日本の対策: 節足動物媒介性ウイルスの脅威. 北里医学会総会特別講演、北里大学、相模原市、2002年11月2日

4) 倉根一郎: ウエストナイルウイルスと防疫体制、近未来危機管理研究会、東京都、2003年1月24日

5) 倉根一郎: ウエストナイル熱について. 神奈川県感染症医療従事者等研修会、横浜市、2003年1月28日

6) 倉根一郎: ウエストナイルウイルス: 日本にくるか? 診断法は? ワクチンは? 第2回抗体測定法研究会、東京都、2003年2月13日

7) 倉根一郎: 節足動物媒介性ウイルス感染症. 第4回感染症フォーラム、大阪市、2003年2月19日

8) 倉根一郎: ウエストナイル熱. 日本医師会第14回危機管理対策協議会、東京都、2003年3月12日

9) 池上徹郎、新倉昌浩、西條政幸、前田秋彦、緒方もも子、倉根一郎、吉川泰弘、森川茂: エボラウイルスレストン株を特異的に検出する抗原捕捉 ELISA の開発. 第50回日本ウイルス学会学術集会・総会 札幌 2002年10月16-18日

10) 錫谷達夫、西條政幸、石岡賢、石橋啓、金子久俊、森修一、大橋一孝、吉良俊彦: アシクロビル、ペンシクロビルは単純ヘルペスウイルスの突然変異を誘導するか? 第50回日本ウイルス学会学術集会・総会 札幌 2002年10月16-18日

11) 前田秋彦、Lee Byoung-Hee、吉松組子、西條政幸、緒方もも子、有川二郎、倉根一郎、森川茂: ハンタウイルスの核蛋白質(NP)とsmall ubiquitin-like modifier-1(SUMO-1)結合酵素(Ubc9)との結合. 第50回日本ウイルス学会学術集会・総会 札幌 2002年10月16-18日

12) 西條政幸、森川茂、前田秋彦、緒方もも子、倉根一郎: クリミア・コンゴ出血熱の抗原検出 ELISA による診断の有用性と問題点. 第50回日本ウイルス学会学術集会・総会 札幌 2002年10月16-18日

13) 西條政幸、森川茂、前田秋彦、緒方もも子、倉根一郎: 中国新疆ウイグル自治区におけるクリミア・コンゴ出血熱の分子疫学的解析. 第50回日本ウイルス学会学術集会・総会 札幌 2002年10月16-18日

14) 西條政幸、唐青、森川茂、前田秋彦、倉根一郎: クリミア・コンゴ出血熱に対するリバビリンによる治療経験. 第13回抗ウイルス化学療法研究会 津田沼 2003年1月27-29日

15) 西條政幸、錫谷達夫、森川茂、前田秋彦、倉根一郎: 2番目のメチオニンから翻訳されるチミジンリン酸化酵素を発現する単純ヘルペスウイルス1型の薬剤感受性. 第13回抗ウイルス化学療法研究会 津田沼 2003年1月27-29日

16) 中山幹男、松野重雄、吉田靖子、山西重機、高崎智彦、倉根一郎: 日本脳炎ウイルス分離株の遺伝学的変異と、その抗原性解析. 第50回日本ウイルス学会. 札幌 2002年10月13-15日.

17) 根路銘令子、高崎智彦、山田堅一郎、伊藤美佳子、倉根一郎: フラビウイルス科、フラビウイルス属、日本脳炎ウイルス種の命名法に関する提案. 第37回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 大分 2002年7月4-5日.

18) 高崎智彦、根路銘令子、山田堅一郎、伊藤美佳子、倉根一郎: 針無圧力注射器を用いた日本脳炎不活化ワクチ

## ウイルス第一部

ン接種による中和抗体誘導 .第 37 回日本脳炎ウイルス生態学研究会 .大分 2002 年 7 月 4-5 日 .

19) 山田堅一郎、高崎智彦、根路銘令子、伊藤美佳子、Atchareeya A-Nuegoonpipat、田部井由紀子、吉田靖子、名和 優、三輪俊樹、高橋正樹、倉根一郎:輸入デングウイルス感染症(1998 - 2001) .第 37 回日本脳炎ウイルス生態学研究会 .大分 2002 年 7 月 4-5 日 .

20) 伊藤美佳子、高崎智彦、山田堅一郎、根路銘令子、野村秀和、Atchareeya A-Nuegoonpipat、倉根一郎:わが国における輸入感染症から分離されたデングウイルスの遺伝子解析 トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会 札幌 2002 年 10 月 15 日

21) 新井智、高崎智彦、多屋馨子、倉根一郎、岡部信彦:流行予測調査事業グループ .小児における予防接種歴別日本脳炎ウイルス中和抗体保有状況~2000 年度感染症流行予測調査より~ 第 34 回小児感染症学会 (札幌) 11 月 .2002 年 11 月 8-9 日

22) 高崎智彦、倉根一郎:シンポジウム:新興・再興節足動物媒介ウイルス感染症の現状 .第 43 回日本熱帯医学会大会 高知 2002 年 11 月 21-22 日

23) 新井 智、高崎智彦、多屋馨子、松永康子、倉根一郎、岡部信彦:2000 年度感染症流行予測調査事業の結果を用いた、小児における予防接種歴別日本脳炎ウイルス中和抗体保有状況 第 6 回日本ワクチン学会 千葉 2002 年 11 月 30 日 - 12 月 1 日

24) 中山幹男、松野重夫、高崎智彦、倉根一郎:組織培養不活化日本脳炎ワクチンに関する研究 - Vero 細胞で増殖させたウイルスの遺伝学的検討 - 第 6 回日本ワクチン学会 千葉 2002 年 11 月 30 日 - 12 月 1 日

25) 近藤 愛、国重 誠、七条加奈、大島康志、三ツ井貴夫、松本俊夫、高崎智彦、山田堅一郎、倉根一郎:灰白質を中心とした重篤な脳脊髄炎を呈したデング熱の 1 例」日本神経学会中国四国地方会 岡山 2002 年 12 月 7 日

26) 高崎智彦:バイオエマージェンシーとしてのウイルス感染症 平成 14 年度 4 回 阪神地区感染症懇話会講演会 大阪 2003 年 1 月 31 日

27) 高崎智彦:バイオエマージェンシーとしての米国のアルボウイルス感染症 関西実験動物研究会第 77 回研究会 京都 2003 年 3 月 7 日

28) 高崎智彦:ウエストナイルウイルス感染症とその対策 (教育講演) 第 42 回感染性腸炎研究会総会 東京都 2003 年 3 月 8 日

29) 井上謙一、一條宏、小山真恵、寛慎治、森本金次郎、飯島敏夫:海馬皮質領域における transneuronal tracer としての狂犬病ウイルスの動態解析 Transneuronal tracing with rabies virus in the rat hippocampal neural circuit. 第 25 回日本神経科学大会 東京 2002 年 7 月 7 - 9 日

30) 井上謙一、庄司洋子、酒井健夫、倉根一郎、森本金次郎:新規狂犬病ウイルス cDNA 発現法による組換え HEP-Flury 株の作製及び同法の有用性の解析 第 50 回日

本ウイルス学会総会 札幌 2002 年 10 月 16 - 18 日

31) 本井ゆり恵、井上智、井上さやか、八田一、佐藤こずえ、森本金次郎、山田章雄:免疫鶏卵法で作製した坑狂犬病ウイルスリコンビナント蛋白 IgY の反応性と有用性 第 135 回日本獣医学会学術集会 東京 2003 年 3 月 30 日 - 4 月 1 日

32) 森本金次郎:リバースジェネティクスを用いた狂犬病ウイルス病原性の解析 第 135 回日本獣医学会学術集会 微生物分科会シンポジウム 東京 2003 年 3 月 30 日

33) 新井陽子、亀岡洋祐:中央アジア、キルギスタンのコウモリ (*Myotis blythi*) から分離された Aravan virus の性状:リッサウイルスの新しい genotype の可能性 日本ウイルス学会総会 札幌 2002 年 10 月 16-18 日

34) 柳 壹夫、伊藤さゆ:EB ウイルス核抗原—1 は細胞染色体 DNA の新たに複製した領域に局在する 第 50 回日本ウイルス学会学術集会 札幌 2002 年 10 月 16-18 日

35) 柳 壹夫、伊藤さゆ:EB ウイルス核抗原—1 は細胞の新生クロマチン領域に局在する 第 25 回日本分子生物学会年回 横浜 2002 年 12 月 11-14 日

36) 伊藤さゆ、後藤英介、柳 壹夫:EB ウイルスの潜伏感染の維持に必要な EB ウイルス核抗原—1 (EBNA-1) は EBV DNA が存在しない細胞において細胞クロマチンの新生領域に共局在する 公開シンポジウム バイオイメージングとナノテクノロジー 東京 2003 年 2 月 20-21 日

37) 高山道子、高山直秀:日本で長期間に分離された水痘・帯状疱疹ウイルスの分子疫学 .第 43 回日本臨床ウイルス学会、秋田、2002 年

38) 中村賢二、中島正光、大島美紀、岩本博志、平本雄彦、岸本寿男、河野修興:鳥類展示施設への団体旅行にて発症したオウム病の 2 例 第 37 回日本呼吸器学会中国四国地方会・第 41 回日本肺癌学会中国四国地方会 徳島 2002 年 7 月 26-27 日

39) 蔡燕、小川基彦、志賀定祠、アグス セティヨノ、岸本寿男、倉根一郎、新田則之、田原研司、板垣朝夫、福士秀人:オウム病集団発生事例に関連した病原体の分子生物学的検討 第 20 回日本クラミジア研究会・第 9 回リッケチア研究会合同研究発表会 岐阜 2002 年 9 月 21 日

40) 岸本寿男:シンポジウム 1. オウム病:オウム病の臨床疫学的検討 集団発生 2 事例から 第 20 回日本クラミジア研究会・第 9 回リッケチア研究会合同研究発表会 岐阜 2002 年 9 月 21 日

41) 小川基彦、蔡燕、志賀定祠、アグス セティヨノ、岸本寿男、倉根一郎、田原研司、板垣朝夫、福士秀人:シンポジウム 1. オウム病:鳥獣施設におけるオウム病集団発生時の病原診断と病原体解析について 第 20 回日本クラミジア研究会・第 9 回リッケチア研究会合同研究発表会 岐阜 2002 年 9 月 21 日

## ウイルス第一部

42) 岸本寿男：シンポジウム 動物由来感染症の疫学、診療、予防各論：オウム病 第51回日本感染症学会東日本地方総会・第49回日本化学療法学会東日本支部総会 仙台 2002年10月31日 - 11月1日

43) 松本哲哉、松村克己、岸本寿男、志賀定祠、村上日奈子、川越清隆、小林寅喆、舘田一博、山口恵三：バングラディッシュの小児における急性呼吸器感染(ARI)の起炎病原体の検討 第51回日本感染症学会東日本地方総会・第49回日本化学療法学会東日本支部総会 仙台 2002年10月31日 - 11月1日

44) 小川基彦、河本知秀、川本歩、山下照夫、打田裕一、加藤活大、アグス セティヨノ、志賀定祠、岸本寿男：急性Q熱患者における血清抗体価の推移と *Coxiella burnetii* 遺伝子の検出 第51回日本感染症学会東日本地方総会・第49回日本化学療法学会東日本支部総会 仙台 2002年10月31日 - 11月1日

45) アグス セティヨノ、小川基彦、蔡燕、志賀定祠、岸本寿男、倉根一郎、高橋洋、渡辺彰：急性Q熱の血清診断におけるELISAキットの応用についての検討 第51回日本感染症学会東日本地方総会・第49回日本化学療法学会東日本支部総会 仙台 2002年10月31日 - 11月1日

46) 小川基彦、岸本寿男、志賀定祠、倉根一郎、佐多徹太郎、吉川徹、多田有希、福士秀人、中島一敏、新井智、大山卓、岡部信彦：ヘラジカの出産介助に起因する動物園職員のオウム病クラミジア感染症集団発生 ~ 第一報原因クラミジアの同定 ~ 第51回日本感染症学会東日本地方総会・第49回日本化学療法学会東日本支部総会 仙台 2002年10月31日 - 11月1日

47) 多田有希、吉川徹、中島一敏、新井智、大山卓、岡部信彦、岸本寿男、小川基彦、志賀定祠、倉根一郎：ヘラジカの出産介助に起因する動物園職員のクラミジア感染症集団発生 第二報 - 5症例の臨床像 - 第51回日本感染症学会東日本地方総会・第49回日本化学療法学会東日本支部総会 仙台 2002年10月31日 - 11月1日

48) 岸本寿男、小川基彦、志賀定祠、蔡燕、アグス セティヨノ、倉根一郎、新田則之、田原研司、板垣朝夫、福士秀人、松本明、松井珠乃、中島一敏、岡部信彦：鳥根県の鳥展示施設に関連したオウム病集団発生事例 第1報 - 臨床疫学的検討 第51回日本感染症学会東日本地方総会・第49回日本化学療法学会東日本支部総会 仙台 2002年10月31日 - 11月1日

49) 蔡燕、小川基彦、志賀定祠、アグス セティヨノ、岸本寿男、倉根一郎、新田則之、田原研司、板垣朝夫、福士秀人、松本明、松井珠乃、中島一敏、岡部信彦：鳥根県の鳥展示施設に関連したオウム病集団発生事例 第2報 - 感染源の調査、検査法、治療および病原体の検討 第51回日本感染症学会東日本地方総会・第49回日本化学療法学会東日本支部総会 仙台 2002年10月31日 - 11月1日

50) 岸本寿男：ペット等動物由来感染症の最新情報と対

策 第29回公衆衛生学会 山形 2003年3月5日

51) 岸本寿男：シンポジウム 2) 肺炎クラミジア感染症の最近の話題と検査診断法の展開 肺炎クラミジアによる感染症と疫学 第14回日本臨床微生物学会総会 名古屋 2003年1月31日 - 2月2日

52) 北沢貴利、太田康男、上田久仁子、奥川周、塚田訓久、岸本寿男、木村哲：マクロファージにおける *Chlamydia trachomatis* LPS 刺激による炎症サイトカイン発現 第76回日本感染症学会総会 東京 2002年4月11-12日