

### 3. ウイルス第三部

部長 竹田 誠

#### 概要

当部は、村山庁舎に配置され、第1室(麻疹)、第2室(風疹)、第3室(ムンプス)、第4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)で構成される。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。

当部は、麻疹、風疹、おたふくかぜ(ムンプス)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収去検査を担当している。品質管理体制に関しては、ワクチン国家検定の SOP や標準品等の整備を行い、試験法の標準化と精度管理に努めている。また、平成24年10月1日に導入された薬事法施行規則の一部を改正する省令等に従い、国家検定における各種品質管理の試験の実施に加えて、ワクチン製剤の国家検定に製造・記録等要約書の審査(SLP)を実施している。国際協調の観点からも、国際的にも通用する品質管理体制を取っている。感染症対策やワクチン政策に対する社会的要求が一層高まる中で、ワクチン製剤の安全性と有効性の確保と National Control Laboratory としての責任を果たすために、限られた人員と予算の中で、国民や社会の要望に応えるために努力を続けている。

研究活動では、麻疹・風疹に関しては、全国の地方衛生研究所の協力のもとに全国的、ならびに世界保健機関(WHO)との連携のもとに国際的実験室診断ネットワーク体制の構築ならびに推進に関する研究を進め、より正確で実用的な実験室診断技術の開発研究を行うとともに、日本で流行する麻疹ウイルスの詳細な調査、解析を行い、感染症疫学センター、厚労省と協力して、2015年3月に認定を受けた麻疹排除状況がその後も継続していることを、ウイルス学的、疫学的に示し、WHO 西太平洋地域事務局、地域麻疹排除認証委員会により麻疹排除状態が継続していると確認されている。また、麻疹ウ

イルス、風疹ウイルスを効率よく分離できる細胞の確立、麻疹ワクチンウイルス株の増殖に関する研究、麻疹ウイルスの抗原性に関する研究、麻疹ウイルスの複製に関与する宿主因子の探索に関する研究等を進めている。また、先端技術の応用として、麻疹ウイルスの再生医療用ベクターとしての応用研究、麻疹ウイルスワクチン株を利用した新たなワクチン開発に関する研究等を行っている。麻疹ウイルスの近縁ウイルスであるイヌジステンパーウイルス(CDV)は、サルに致死性のアウトブレイクを起こす事がある。そのため、CDV のヒトに対する危険性についての研究を実施している。風疹に関しては、風疹の病原診断に関する開発研究、流行株の変遷に関する研究、弱毒生ワクチンの性質決定の分子基盤を明らかにするための研究を行っている。さらに風疹ウイルス受容体や、風疹ウイルスの増殖を助ける宿主因子の探索などを通じて、風疹ウイルス増殖の詳細な細胞内分子機構の解析研究を実施している。また、風疹ならびに先天性風疹症候群の病原性を解析できるような動物モデルの構築を試みている。ムンプス(おたふく風邪)に関しては、ムンプスウイルスの遺伝子操作手法の開発や改良に関する研究、神経病原性の分子メカニズムに関する研究、ムンプスウイルスの増殖に関与する宿主因子に関する研究、新規ワクチン開発に関する研究を実施している。また、重要なテーマとして、ムンプスワクチンの効果や安全性を評価するための動物モデルの開発研究や、国内、海外の流行株の解析などを通じた流行実態の解明のための研究を実施している。インターフェロン・サイトカインに関しては、宿主側の新たな制御機構を研究するとともに、ウイルス側による阻害機構を明らかにするための研究を行い、感染症を包括的に理解し、また、新しい生命現象の解明を通じて広く人類に貢献することを目指している。また、免疫機構の解析を通じて、より効果的な新たなワクチンの開発を目指している。急性呼吸器ウイルスに関して、中東呼吸器症候群(MERS)コロナウイルスの診断法の

開発、ならびにその標準化や普及のための活動を実施し、実際の実験室診断に役立っている。また、MERS コロナウイルスや、その他のヒトコロナウイルスの抗原性や増殖機構に関する研究を行っている。コロナウイルスの他にも、RS ウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルスの増殖機構や病態解明に関する研究を行い、その知見をもとにした抗ウイルス剤開発を目指している。特に、呼吸器感染症ウイルスの活性化に関与する宿主プロテアーゼの解明を通じた、新たな抗ウイルス剤の開発のための研究を実施している。

国際協力では、WHO 世界麻疹風疹実験室ネットワーク (Global Measles and Rubella Laboratory Network) の Global Specialized Laboratory (GSL)、ならびに WHO 西太平洋地域の Regional Reference Laboratory (RRL)として、麻疹ならびに風疹の診断や流行調査に資するための研究を遂行し、また、ムンプスウイルスなどに関しても周辺諸国の診断技術の向上のための研究協力を実施している。また、JICA の依頼に応じてアジア、アフリカ、中国等からの研修生に麻疹や風疹の診断に関する実習や講義、研修等を実施している。

## 業績

### 調査・研究

#### I. 麻疹ウイルスに関する研究

##### 1. 麻疹検査診断ネットワークの構築に関する研究

WHO 等が中心となり進めている麻疹排除計画では、検査診断に基づいた麻疹サーベイランス体制の確立を求めている。これに従い、日本では、「麻疹に関する特定感染症予防指針」を改訂し、原則、すべての麻疹疑い例に対して、ウイルス遺伝子検査と麻疹 IgM 検査の両方を実施することとしている。ウイルス遺伝子検査は、2007 年以降、感染研、レファレンスセンター、地方衛生研究所 (地衛研) が共同で整備を進めてきた麻疹検査診断ネットワークの中において、主に全国の地衛研により実施され、IgM 検査は保険を利用して民間検査センター (検査センター) により実施されている。本研究は WHO の評価に資する検査診断ネットワークを構築することを目的としている。2015 年 3 月に日本は、WHO 西太平洋地域地域麻疹

排除認証委員会により麻疹排除状態にあると認定された。

2015 年においては 35 例の麻疹症例が報告され、うち 24 症例から麻疹ウイルスの遺伝子型決定部位の遺伝子が検出され、塩基配列、遺伝子型が決定された。ウイルスの塩基配列、発症時期、発生場所、渡航履歴等の解析から、2015 年においても、伝播を 1 年間以上、続けた麻疹ウイルスは存在せず、流行株の再興は認められず、麻疹の排除状態は維持されていると考えられた。なお、2015 年においては 1045 症例が、2016 年においては 1865 症例が地衛研において検査されている。精度管理としては、real-time PCR 法の標準化を咨るため、10 カ所の地衛研を対象に、国立感染症研究所において技術研修を行なった。それに合わせて、より円滑に real-time PCR 法を実施できるよう、病原体検出マニュアルを一部、改訂した。また 7 月末から 9 月にかけて発生したアウトブレイク時には、地衛研においてプローブ、プライマー等の不足が懸念されたことから、アンケートを行い、希望する地衛研にはそれらを配布した。一方、検査センターの協力を得て、IgM ELISA 検査結果、実態を随時、把握した。さらに検査センターに対して、麻疹 IgM 抗体、風疹 IgM 抗体に対する外部精度管理を実施し、検査施設としての適合性を示した。今後も地方衛生研究所や検査センターと協力し、より精度の高い麻疹検査診断体制を維持、改善していく。

[駒瀬勝啓、染谷健二、關文緒、中津祐一郎、田原舞乃、酒井宏治、山田裕加里、竹田誠、麻疹・風疹レファレンスセンター、地方衛生研究所]

##### 2. 麻疹ウイルスワクチン株 AIK-C をベースとした組換えワクチンの開発に関する研究

安全性が高く、免疫原性の強い弱毒生麻疹ワクチンの特性を生かした組換え生ワクチンの研究は、感染症のみならず、癌治療に対しても進められている。本研究は、HIV/AIDS、薬剤耐性結核などの難治性感染に対する効果的なワクチンの開発を目標とし、麻疹ワクチン株、AIK-C をベースとした組換えワクチンの作製とその性状解析を進めている。麻疹ウイルスレセプター発現マウスを用いた *Ex vivo* の実験で、組換え AIK-C は、骨髄由来未熟樹状細胞 (immature DC)、末梢リンパ球、脾臓細胞へ感染に感染することが確認できた。また、免疫マウスには、抗原特異的免疫応答も確認された。今後は、

免疫応答について、より詳細な解析を進めて行く予定である。  
[染谷健二、關文緒、中津祐一郎、田原舞乃、酒井宏治、山田裕加里、駒瀬勝啓、竹田誠]

### 3. 麻疹および風疹ウイルス分離に有用な細胞株の開発

現在、麻疹ウイルス分離用細胞として Vero/SLAM 細胞を WHO が推奨している。本細胞は風疹ウイルス分離においても有用であり、麻疹および風疹ウイルスの解析に役立っている。一方で、Vero 細胞はアフリカミドリザル由来であり、ワシントン条約加盟国では規制の対象となる。輸出入における手続きが煩雑で海外への配布が難しい。このため、Vero/SLAM 細胞の代わりとなるウイルス分離用細胞の開発を目的として、サル由来以外の細胞株から麻疹ウイルスおよび風疹ウイルスに十分な感受性を持つ細胞を探索した。風疹ウイルス感受性の高い細胞としてヒト妊娠性絨毛癌由来細胞株 JEG3 細胞を選択し、麻疹ウイルス受容体である SLAM を発現させた JEG3/SLAM 細胞を作製した。JEG3/SLAM 細胞と Vero/SLAM 細胞における麻疹ウイルスの感染について比較したところ、JEG3/SLAM 細胞では多核巨細胞の広がり小さく、CPE が不明瞭であった。次に JEG3/SLAM 細胞の細胞形態を変化させることで麻疹ウイルス CPE に違いがでるか検討を行った。JEG3/SLAM 細胞は JEG3 細胞と同様に極性上皮細胞様に細胞間が密着した形態を持つ。上皮間葉転換を生じる Snail 分子を JEG3/SLAM 細胞に発現させ JEG3/SLAM(snail)を作製したところ、線維芽細胞様形態への転換は認められなかったが、極性上皮様形態が少なくなった。本細胞への麻疹ウイルス感染について今後検討を進める予定である。

[關文緒、中津祐一郎、坂田真史、駒瀬勝啓、森嘉生、竹田誠]

### 4. 麻疹ウイルスタンパク質の細胞内動態の解析

麻疹ウイルスは宿主細胞内に侵入した後、細胞質内でウイルスゲノム RNA および構造タンパク質の新規合成を行う。これらのウイルス粒子構成要素と宿主のタンパク質が協調的に働くことにより、麻疹ウイルスの複製が起こると考えられるが、その詳細な機序は明らかになっていない。麻疹ウイルスの細胞内動態をより詳細に解析するために、感染細胞内でウイル

スタンパク質と相互作用する宿主因子を共精製し、麻疹ウイルスの複製に関与する新規宿主因子の同定を試みた。感染細胞内から宿主因子を共精製するために、RNP 複合体と相互作用することが知られている C タンパク質に親和性タグを導入し、精製に利用した。精製産物を、タンパク質量分析法により解析したところ、これまでは麻疹ウイルスとの相互作用が未知の新規宿主因子が複数同定できた。また、siRNA を利用した各宿主因子候補のノックダウン細胞を用いた解析により、いくつかの因子は麻疹ウイルスの効率良い増殖に必要であることが明らかとなった。今後、それらの宿主因子が麻疹ウイルスの感染サイクルのどの段階において、どのような役割を担っているのかを詳細に解析していく予定である。[中津祐一郎、加藤大志、坂田真史、駒瀬勝啓、竹田誠]

### 5. iPS細胞作製用麻疹ウイルスベクターの開発

麻疹ウイルス野生株の RNA ゲノムを分節化し、遺伝子改変することにより、広域な細胞に導入可能な非伝播型多遺伝子搭載可能な新規ウイルスベクターを開発した。本麻疹ウイルスベクターに 5 遺伝子 (GFP、OCT3/4、SOX2、KLF4、L-MYC) を搭載することにより、ヒト線維芽細胞および IL-2 存在下 CD3 刺激 T 細胞、または非刺激 T 細胞より iPS 細胞を誘導した。樹立した iPS 細胞はヒト ES 細胞様の形態を示し、NANOG 等の未分化マーカーの発現が確認できた。また、染色体の変異も認められず、in vitro、および in vivo において三胚葉系組織への分化能が確認できた。また麻疹ウイルスベクターを用いた場合、センダイウイルスベクターでは再現できない、ヒト細胞から基底状態 iPS 様細胞を樹立することができた。この細胞は 2i(GSK3 $\beta$  と MEK の阻害剤)とヒト LIF 存在下、マウス ES 細胞に似たドーム型コロニーを形成し、NANOG および Tra-1-60 発現が確認できた。また単細胞解離を行い Rock inhibitor を用いずに維持培養することが可能であり、培養条件を変えることでヒト ES 細胞様コロニーへ誘導できた(特許出願済 PCT/JP2015/081145)。商品化に向けてタカラバイオと共同研究を開始した。[田原舞乃、平本貴史\*、谷憲三朗\*、竹田誠、\*九州大学生体防御医学研究所ゲノム病態学]

## II. 風疹ウイルスに関する研究

#### 1. 風疹ウイルス流行株の分子疫学的検討

2013年に成人男性を中心として発生した風疹の流行が終息し、2014～2016年には風疹患者数が減少した。風疹の排除を達成し、証明するためには、土着株による流行が途切れていることを明らかにしなくてはならない。昨年度までに2013年の流行株のうち3系統は、12ヶ月以上継続的な流行を示し、新たに日本の土着株となったと考えられることを明らかにした。そのうち、2系統は遺伝子型2B、1系統は遺伝子型1Eで、いずれも東南アジア近辺でよく検出されるウイルスと近縁であった。そこで今年度は2016年に日本の病原体サーベイランスを通じて検出された風疹ウイルスについて系統樹解析を行い、土着株の継続的な流行が認められるのか、また新たに土着株になったと考えられるようなウイルスが存在するのかを検討した。2016年度に検出され、遺伝子配列が報告された13株について検討したところ、10株が東南アジア検出株に近縁の遺伝子型2Bウイルスであることが明らかになった。しかしながら、いずれも土着株とは明確に区別でき、直接的な子孫でない可能性が示唆された。2015年以降、土着株の子孫が日本で検出された例は見つかっていない。今後も継続的に解析調査を行い、風疹排除証明のための基礎情報を蓄積していく必要がある。[森嘉生、坂田真史、岡本貴世子、大槻紀之、竹田誠、全国地方衛生研究所、感染症疫学センター]

#### 2. 風疹ウイルス遺伝子解析用 RT-PCR の改良に関する研究

病原体サーベイランスにおける風疹ウイルス遺伝子解析のためには、WHO が推奨する E1 遺伝子の遺伝子型窓領域 739 塩基の配列を増幅し、配列を決定する必要がある。現行の病原体検出マニュアル掲載法では、領域を2断片に分けて増幅するのだが、全国地方衛生研究所へ実態調査を行ったところ、どちらか一断片しか解析できない例があり、2016年に解析を試みられた23例中、両断片の解析に成功した例は14例(61%)しかないことが明らかになった。そのため、本法について問題点を探るため、プライマーセットの解析と感度等の検討を行った。プライマーセットの解析では、いくつかのプライマーにプライマーダイマーの危険性の高さや、近年の株に対する不一致配列の蓄積、3'末端の不一致等問題点が明らかになった。特にE1-(3)断片増幅 RT-PCR の nested プライマーセットは他のプライマーセットと比較して明らかに増幅効率が悪

いことが示された。今後、新規プライマーセットをデザインし、効率よく増幅できることを検証する予定である。

[森嘉生、岡本貴世子、大槻紀之、坂田真史、竹田誠、全国地方衛生研究所]

#### 3. 風疹ウイルスワクチン株の温度感受性を規定する分子生物学的基盤の解明

現在日本国内では3株の風疹生ワクチンが使用されており、いずれの株も高温(39℃)でウイルスの増殖が著しく抑制される特徴を有している(温度感受性を有する)。温度感受性を規定する分子生物学的基盤は3株のうち2株(TO-336株・高橋株)についてはある程度解明されているものの、残りの1株である松浦株においては解明されていない。これまでの研究により松浦株の温度感受性にはウイルスの非構造タンパク(NSP)および構造タンパク(SP)の両方が関係することが推測されている。そこで NSP 領域における温度感受性を規定する責任領域を決定するため、松浦ワクチン株およびその親株である松浦 B3 株温度感受性を有さないの感染性クローンを基に各種キメラウイルスを多数作製し検討し前年度までにNSP領域中で温度感受性を規定する遺伝子はウイルスゲノム上5'末側に存在する2つの遺伝子が関与していることが強く疑われているものの、これらの変異のみで温度感受性獲得機序を十分に説明ができていない。このため感染性クローン由来のキメラウイルスに予期せぬ遺伝子変異が生じていないかを確認するために、次世代シーケンシングを用いキメラウイルスの遺伝子解析を行った。この結果、各キメラウイルスに数箇所の遺伝子の変異が確認されたものの、温度感受性獲得機序を合理的に説明できる共通した変異は認められなかった。今後さらにデータの解析、キメラウイルスの性状解析を進め温度感受性規定遺伝子を特定する予定である。[大槻紀之、白銀勇太、坂田真史、岡本貴世子、竹田誠、森嘉生]

#### 4. 風疹ウイルス受容体の探索

風疹ウイルスの細胞への感染及び赤血球凝集活性には細胞・赤血球上のスフィンゴミエリン(SM)が重要な役割を果たすことをこれまでに明らかとしてきた。また細胞への感染においては、その初期にSMが役割を果たすこと、またウイルスゲノムの複製には影響を与えないことを明らかとしてきた。本年度に於

いては風疹ウイルスの細胞膜上受容体として SM にウイルスが結合するかの確認をおこなった。方法としてはリポソームを用いたフローテーションアッセイを行い、リポソームの構成脂質として SM およびコレステロール (Chol) を用いた。この結果、風疹ウイルス粒子は SM または Chol 単独で構成されるリポソームには結合せず、SM/Chol より構成されるリポソームに結合する事を明らかとした。このことより 細胞膜上の SM および Chol とが形成する脂質ラフト様構造がウイルスの受容体または接着因子として機能することが示された。[大槻紀之、齊藤恭子\*、坂田真史、花田賢太郎\*、岡本貴世子、竹田誠、森嘉生:\*細胞化学部]

#### 5. シュードタイプウイルスを用いた風疹ウイルス細胞侵入機構の解析

風疹ウイルスの自然宿主はヒトに限定され、ウイルス血症により全身感染を引き起こすと考えられている。しかし、自然宿主がヒトに限定される理由や体内伝播における主要な増殖組織や細胞等については、不明な点が多い。これまでに風疹ウイルスのエンベロープタンパク質を持つ水疱性口内炎ウイルス(風疹ウイルスシュードタイプ VSV:RVpv)を作製し、RVpv が多くの接着系ヒト細胞株に感染すること、その一方で浮遊系ヒト免疫系細胞株へ殆ど感染しないことを確認している。ヒト免疫細胞を PMA 等の分裂促進因子で刺激すると風疹ウイルスに対する感染感受性が高まることが報告されており、我々も類似する結果を得ている。本研究では感受性の向上が細胞への侵入段階と関連しているかを明らかにするため、THP-1 細胞を PMA で処理して、RVpv の感染性の変化を検討した。PMA 未処理の THP-1 に RVpv を接種した場合は、感染性は殆ど認められなかった。PMA で THP-1 を処理した場合は、処理時間に依存して有意に感染性が増加した。RVpv の細胞内複製は内包する水疱性口内炎ウイルスのゲノムに依存的であるが、PMA 処理は水疱性口内炎ウイルスのゲノム複製に影響しなかった。以上の結果より、分裂促進因子による免疫系細胞の感染感受性の向上は風疹ウイルスの細胞侵入過程と関連していることが示唆された。[坂田真史、谷英樹\*、大槻紀之、岡本貴世子、竹田誠、森嘉生:\*ウイルス第一部]

#### 6. 風疹ウイルス感染における Heat shock protein 90 の役割

シャペロンタンパク質である Heat shock protein 90 (Hsp90) は多くのウイルスで感染に寄与することが報告されている。風疹ウイルス感染における Hsp90 の関与を特異的阻害剤である 17-AAG と siRNA を用いて検討した。風疹ウイルスを細胞へ接種した後、17-AAG を添加してウイルス産生を検討した。その結果、17-AAG の濃度依存的にウイルス産生が有意に低下した。また、Hsp90 の siRNA で処理した細胞へ感染させた場合もウイルス産生が有意に低下した。更にゲノム複製への影響をサブゲノムレポーターアッセイにより検討した結果、ゲノム複製の有意な低下が認められた。ゲノム複製を担うウイルスタンパク質との相互作用を共免疫沈降法により検討した結果、Hsp90 はウイルスタンパク質 p150 と相互作用した。以上のことから、Hsp90 は p150 と相互作用してウイルスゲノム複製に関与することが示唆された。[坂田真史、加藤大志、大槻紀之、岡本貴世子、竹田誠、森嘉生]

#### 7. 風疹ウイルス感染マウスモデルに関する研究

風疹ウイルスの病原性発現機構を解析するため、感染動物モデルの開発を試みた。C57BL/6J に I 型インターフェロン受容体欠損を導入したマウス(IFN- $\alpha$  /  $\beta$  レセプター KO マウス)、および I 型と II 型インターフェロン受容体欠損を導入したマウス(IFN- $\alpha$  /  $\beta$  レセプター、IFN- $\gamma$  レセプター KO マウス)の鼻腔内に風疹ウイルスを接種し、感受性を検討した。両者とも接種後 3 週目から抗風疹 IgG 抗体が上昇したことから、風疹ウイルスがこれらのマウス体内で感染・増殖することが示唆された。[岡本貴世子、黒須剛\*、大槻紀之、坂田真史、竹田誠、森嘉生、\*ウイルス第一部]

#### III. ムンプスウイルスに関する研究

##### 1. 上衣細胞特異的 miRNA の相補配列を導入した新規ムンプスワクチンの開発

新規おたふくかぜ(ムンプス)ワクチンの候補として、上衣細胞において高発現する microRNA (miR449)の相補配列をゲノムに有する組換えムンプスウイルス(rOdate/miR449)を遺伝子操作系によって作出し、ワクチンとしての有用性を検討してきた。これまでの培養細胞およびげっ歯類を用いた実験により、rOdate/miR449 の有用性について、一定の成果を挙げるこ

ができた。そこで、この結果をさらに発展させるために、霊長類であるマーモセットを用いて、その安全性(神経病原性の減弱)および有効性(免疫原性)を評価した。rOdate/miR449 をマーモセットに対して静脈内または経鼻接種したところ、無菌性髄膜炎に起因する発熱症状も病理学的所見も観察されなかった。しかしながら、親株であるrOdateについても同様に実験を行った結果、発熱症状および病理学的な髄膜炎所見が認められたのは静脈内接種で5頭中1頭、経鼻接種で3頭中1頭であり、静脈内または経鼻接種による感染実験ではrOdate/miR449の安全性を十分に評価することはできなかった。そこで、脊髄内接種によって、rOdate/miR449の神経病原性の減弱の確認を試みた。その結果、rOdate/miR449接種群では発熱発現時期に若干の遅延が認められたものの、rOdate および rOdate/miR449 のどちらのウイルスを接種した群においても、接種したすべての個体で発熱および病理学的髄膜炎所見が認められ、中枢神経からウイルスRNAが検出された。これまで実施したマーモセット用いた感染実験ではrOdate/miR449の安全性を明確に示すことはできず、今後さらなる検証が必要である。一方、すべての接種経路において、rOdate/miR449は親株と同等な抗体誘導を示し、十分な免疫原性を有していることは明らかになった。[加藤大志、網康至\*、永田典代\*\*、須崎百合子\*、岩田奈織子\*\*、竹田誠、木所稔：\*動物管理室、\*\*感染病理部]

## 2. ムンプスウイルス L タンパク質の機能発現における R2TP complex の役割

分子シャペロンの一つである Heat shock protein 90(Hsp90)は-鎖 RNA ウイルスのポリメラーゼタンパク質が機能を果たすのに必須の宿主因子である。Hsp90の機能を詳細に理解するためには、Hsp90の機能調節を担うコシャペロンと呼ばれる補助因子を明らかにする必要がある。そこでムンプスウイルスのポリメラーゼタンパク質(L タンパク質)の機能発現に必要なHsp90のコシャペロンを探索した。L タンパク質と相互作用する宿主因子を同定し、その中からHsp90のコシャペロンとして知られているR2TP complexに着目した。まず免疫沈降法によって、R2TP complexを構成するRuvBL1、RPAP3およびPHI1D1がLタンパク質と相互作用することを確認した。また、siRNAを用いて、これら因子をノックダウンすると、Lタンパク質

の発現量の低下が認められた。さらに、RPAP3をノックダウンした細胞では、Hsp90阻害剤である17-AAG処理によるLタンパク質の分解が促進されたことから、R2TP complexはLタンパク質の生合成の過程において、Hsp90のコシャペロンとして機能することが示唆された。RPAP3をノックダウンした細胞におけるムンプスウイルスの増殖が抑制されたことから、R2TP complexはムンプスウイルスの増殖に重要なHsp90のコシャペロンであることが示された。[加藤大志、坂田真史、中津祐一郎、木所稔、竹田誠]

## 3. ムンプスウイルス遺伝子検出のための新規 RT-LAMP 法の開発に関する研究

ムンプスの診断にはウイルス遺伝子検出による確定診断が不可欠である。臨床の現場では、簡便、迅速で特異性と感度の高い診断法が求められている。そこで、蛍光プローブを用いた新規のRT-LAMP法(Q-probe法)の開発を試みた。遺伝子型間で保存性の高いP遺伝子領域を標的とするプライマーをデザインし、Y213株(遺伝子型B)由来cDNAから合成したRNAを鋳型として、特異性と感度について、検討を行った。その結果、従来のインターカレーターを用いたRT-LAMP法では反応の後半で非特異反応によるシグナル上昇が観察されたのに対し、Q-probe法では非特異反応は検出されなかった。また、Q-probe法では50コピーまで安定して検出可能であり、特異性、感度の点で申し分の無い結果が得られた。[木所稔、村野けい子、加藤大志、仙波 晶平\*:\*栄研化学株式会社]

## 4. マーモセットモデル系による次世代ムンプスワクチンの評価

麻しんワクチン AIK-C 株に MuV 遺伝子を組み込んだ組換え二価ワクチンの追加免疫による免疫誘導をマーモセットモデル系で評価した。麻しんワクチン AIK-C 株に MuV の F (rAIK-C/F)、もしくは HN 遺伝子を組み込んだ(rAIK-C/HN)組換え二価ワクチンウイルスをそれぞれマーモセットに4回皮下接種したところ、rAIK-C/HN 接種群では全頭で、rAIK-C/F 接種群では3頭中1頭で抗麻疹抗体が誘導された。しかし、抗ムンプス中和抗体はいずれの接種群においても誘導されなかった。そこで、最後の接種から1年後に、再び同じ

ウイルスによる追加免疫を行った。その結果、rAIK-C/HN 接種群では抗麻疹抗体の上昇が認められたものの、rAIK-C/F 接種群ではブースター効果は認められなかった。抗ムンプス抗体については、いずれの群においても誘導されなかった。[木所稔、加藤大志、村野けい子、須崎百合子\*、網康至\*、中山哲夫\*\*：\*動物管理室、\*\*北里大学生命科学研究所]

#### 5. 全国的なサーベイランス網の構築と国内流行株の解析

ムンプスワクチンの定期接種化が強く求められている現在、国内におけるムンプスサーベイランス網の整備と国内で流行するムンプスウイルスの分子疫学データの集積は喫緊の課題である。我々はその雛形となるネットワークを構築すべく、全国の地方衛生研究所に協力を求め、各地衛研で検出されているムンプスウイルスの情報の集約と解析を行った。

全国 17ヶ所の地衛研と 4ヶ所の病院の協力の下に、ムンプスウイルスの検出情報(配列情報、および検体情報)を主にメールで国立感染症研究所に集約した。また、臨床検体と分離ウイルスの分与を受け、感染研でシーケンス解析を行った。感染研からは、実験室診断用プロトコルや RT-PCR 用プライマー、陽性コントロールを提供した。集約されたムンプスウイルスの塩基配列は、2012年にWHOから提案されたプロトコルと遺伝子型標準株を基準として、NJ 法および最尤法を用いて遺伝子型を決定した。

平成 28 年度は 14 の衛生研究所を含む 19 施設から、228 検体ものムンプスウイルス検体情報を収集し、分子疫学解析を行った。その結果、ほとんど(233 例、97.1%)は従来の遺伝子型 G が占めた。その一方で、国内ではまれな遺伝子型(I が 6 例、H が 2 例、F が 1 例)や、これまで国内での検出例が無い G の 2 つの亜型が検出された。

[木所稔、村野けい子、加藤大志、竹田誠、各地方衛生研究所の研究協力者\*、浜端宏英\*\*、美里 周吾\*\*\*、新妻 隆広\*\*\*\*、菅秀\*\*\*\*\*、:\*秋田県健康環境センター、茨城県衛生研究所、千葉市環境保健研究所、神奈川県衛生研究所、新潟県保健環境科学研究所、石川県保健環境センター、愛知県衛生研究所、滋賀県衛生科学センター、大阪府立公衆衛生研究所、奈良県保健研究センター、北九州市環境局環境科学研究所、佐賀県衛生薬業センター、熊本県保健環境科学研究所、沖縄衛生環境研究所、\*\*\*アワセ第一医院、\*

\*\*\*徳之島徳洲会病院、\*\*\*\*順天堂大学浦安病院、\*\*\*\*\*国立病院機構三重病院、]

#### 6. ムンプスのラボ診断用新規アッセイ系の確立

ムンプスワクチン定期接種導入後のワクチン効果を評価するためには迅速で精度の高いラボ診断技術が必須となる。現在国内のムンプスのラボ診断は RT-PCR 法が主流となっている。RT-PCR 法は感度が高く、ウイルスのゲノム配列情報が得られる等の利点がある一方で、交差汚染のリスクが高い点が問題となっている。そこで、交差汚染リスクが低く、迅速診断可能なワンステップ Real-time PCR 法を確立した。しかし、プローブに使用した LNA による短鎖プローブにミスマッチを起こす流行株が検出されたため、新たに遺伝子型間の変異が少ない P 遺伝子領域を標的としたプライマー、プローブをデザインし直した。併せて、プローブにはバックグラウンドを低減するためにダブルエンチャープローブを採用した。新たなプライマー、プローブセットを用いたアッセイ法について検出感度、信頼性について検討した。その結果、新規のプライマー、プローブセットにおいても少なくとも 4 コピーからウイルス RNA が検出可能であり、高い定量性を示した。

[木所稔、加藤大志、村野けい子]

#### IV. 急性呼吸器ウイルス感染症に関する研究

##### 1. 中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)検出のための RT-LAMP 法の改良

2012 年に発生した中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)による重症肺炎は現在も中東を中心として発生が続いている。我々は過去に RT-LAMP 法による MERS-CoV の検出法(Virol J. 2014. 11:139)を開発している。本法は N 遺伝子領域を標的とし、遺伝子の増幅過程で発生する塩の沈殿による濁度を利用して検出をするものであるが、非特異反応によって生成された沈殿を検出する可能性を完全に否定できていない。そこで独立行政法人産業技術総合研究所と日鉄住金環境株式会社によって開発された Quenching Probe(Q probe)を利用した蛍光消光による検出法に切り替えるための研究を行った。また MERS-CoV は遺伝子検査での陽性に異なる 2 つの遺伝子ターゲットを用いる事が必要であり、

RT-LAMP のみで陽性と確定させるためにはもう 1 つ別のターゲットを検出する必要があった。そこで併せて ORF1a 領域で新たなプライマーセットを設計し、評価を行った。N、ORF1a とともにループプライマーである LB プライマーを Q probe として用いることとした。結果として濁度による検出と同レベルの感度であり、他の呼吸器ウイルスでの非特異反応は見られなかった。他のウイルスが確定している臨床検体でも非特異反応を示すことはなかった。これまでに GenBank に登録されている配列を検索すると、N プライマーセットでは 14 パターン、ORF1a プライマーセットでは 6 パターンのミスマッチ配列が存在していた。これらも人工合成した RNA をテンプレートとして評価を行ったところ、特に感度への影響は見られなかった。今後は 2 つのプライマーセットを利用して、RT-LAMP のみで確定検査が行えると考えられる。[白戸憲也、松山州徳]

## 2. ヒトプライマリ気管支上皮細胞の Air-Liquid Interface(ALI) 培養を用いたヒトコロナウイルス分離法の検証

ヒトコロナウイルスの分離は困難を極めており、現在でもインフルエンザウイルスに対する MDCK のような最適の組み合わせというのは存在していない。ヒトコロナウイルスの HKU1 株はこれまで遺伝子配列の検出のみで、分離に成功していなかったが、2010 年に ALI 培養を用いて初めて分離に成功したという報告があった(J Virol 2010, 84:11255)。我々も本法を用い、ヒトコロナウイルスが分離可能であるか否かの検討を行った。まず安定した ALI 培養の培養条件の検討を行ったが、これはクラボウのプライマリ細胞を購入し、継代 2 代目までの細胞を用いること。コーニング社の transwell insert(polyester membrane)を用いる事。Stem Cell 社の培地(PneumaCult-ALI)を用いる事、以上 3 点に特に留意することで可能となった。次に倫理的条件をクリアし、第 4 室で利用可能となっている臨床検体(咽頭拭い液等)のうち、リアルタイム RT-PCR でヒトコロナウイルス陽性となった検体 9 件(HKU1 4 件、OC43 4 件、229E 1 件)を用いて分離を試みたところ、HKU1 2 件、OC43 4 件の計 6 件でウイルス分離に成功した。S 蛋白質領域の遺伝子配列を確認し、株の同定も出来ている。成功したのはリアルタイム RT-PCR の判定サイクルが 30 サイクル未満の検体であり、30 サイクル以上の陽性では分離に成功しなかった。感度に課題があるが、本法を用いれば、これまでほとん

ど成功していなかったヒトコロナウイルスの分離が容易に可能であるという事がわかった。[白戸憲也、松山州徳]

## 3. ニューモウイルスの感染・増殖に必要な宿主因子の同定

ヒトメタニューモウイルス(hMPV)及びヒト RS ウイルスは共にニューモウイルス科に分類され、ほぼ全ての小児が幼少期に罹患するウイルスである。これらのウイルスに対する免疫応答は再感染を予防することができず、発症を繰り返す。また、特に乳児及び高齢者において重篤な下気道感染を引き起こすことが知られている。しかし、これらのウイルス感染症に対する有効なワクチンや抗ウイルス薬は現在存在しない。そこで我々は近年開発されたゲノム編集技術(CRISPR/CAS9システム)により作成されたゲノムワイド遺伝子発現ノックアウト細胞ライブラリーを用いて、ウイルスの感染・増殖に必要な宿主因子の網羅的解析を行っている。初めに Hela 細胞と RS ウイルスを用いて RS ウイルスの感染・増殖に必要な宿主因子の候補遺伝子を 90 種ほど見出した。今後はスクリーニングを繰り返し、候補遺伝子を絞り込むとともに、hMPV についても同様の解析を行い、ニューモウイルスの感染・増殖に共通して必要な宿主因子を見出すことを試みる。[直亨則、山地俊之\*、白戸憲也、松山州徳、竹田誠: \*細胞化学部]

## 4. ヒトメタニューモウイルスの G 遺伝子の進化

hMPV の G 蛋白はウイルスの細胞への吸着や、宿主の免疫応答抑制に関与していることが示唆されているが、その機能には不明な点が多い。近年、G 遺伝子に 180 塩基及び 111 塩基の重複配列を有する hMPV 株(A2b 株)が横浜市で複数検出されており、横浜市衛生研究所の七種美和子博士らとともに報告している。また、同様の株はスペインでも報告されている。近縁の RS ウイルスでも近年 G 遺伝子に 72 塩基及び 60 塩基の重複配列を持つ株が検出されており、G 遺伝子の重複配列の機能的意義は不明な点が多いものの、G 遺伝子に重複配列を持つ RS ウイルス株は現在主要な流行株の一つとなっている。そこで、我々は G 遺伝子に重複配列を有する hMPV 株が横浜市以外でもすでに広がっているのではないかと考え、仙台医医療センターの西村秀一博士の協力の下、2014 年以降に仙台市で検出された hMPV 株の塩基配列を解析し、近年仙台市で検出された A2b 株のおよそ半数が G 遺伝

子に 180 塩基の重複配列を有することを明らかにした。これまでに検出された G 遺伝子に重複配列を有する hMPV 株はウイルスが分離されておらず、遺伝子情報のみであったが、今回解析した仙台市で検出された hMPV 株は感染性のウイルスが分離されている。今後はこの分離されたウイルスを用いて、hMPV の G 遺伝子の重複配列の機能的な意義を解明する予定である。[直亨則、七種美和子\*、西村秀一\*\*、竹田誠: \*横浜市衛生研究所, \*\*仙台医医療センター]

#### 5. HA タンパク質ストーク領域糖鎖欠失インフルエンザウイルスのプロテアーゼ指向性の変化

A 型インフルエンザウイルス (IAV) は、宿主プロテアーゼによる HA 蛋白質の開裂により、感染力を獲得する。呼吸器上皮細胞に発現する膜結合型セリンプロテアーゼ TMPRSS2 の遺伝子発現を欠損したマウス (TMPRSS2 KO マウス) を用いて、TMPRSS2 が HA 開裂部位に mono-basic なアミノ酸配列を持つ IAV のマウス肺内での HA 開裂、病原性発現を規定する宿主因子であることが明らかとなった (Hatesuer et al. PLoS Pathog 2013; Tarnow et al. J Virol 2014; Sakai et al. J Virol 2014)。また、TMPRSS2 依存的な IAV を TMPRSS2 KO マウス肺で連続継代を行い、TMPRSS2 非依存的 IAV を作出したところ、TMPRSS2 依存的な H3N2、H7N1 感染では TMPRSS2 KO マウスに致死性はなかったが、TMPRSS2 KO マウスで連続継代後、HA stalk 領域に 1 アミノ酸変異をもち、糖鎖を欠失した TMPRSS2 KO マウスに致死的な馴化ウイルスが得られた。更に、H7N1 を用いた同様の研究においても、TMPRSS2 KO マウス馴化株の HA stalk 領域の糖鎖欠失が確認されている。今後、H7N1 のより詳細な解析を実施するとともに、これら TMPRSS2 KO マウス馴化ウイルスがどのようなプロテアーゼを利用できるようになったのかを明らかにしたい。[酒井宏治、網康至\*、駒瀬勝啓:\*動物管理室]

#### 6. H7N1 鳥インフルエンザウイルスのマウスでの病原性解析

新たな鳥インフルエンザ H7N9 のヒトへの新たな感染事例が報告され、H5 や H7 亜型によるヒト-ヒト感染によるパンデミックが危惧されている。これまで、ほとんどのインフルエンザウイルスマウス馴化株は接種量 20-50uL の経鼻接種 (経気管投与に相当) で致死性を示すが、接種量 1-2uL の経鼻接種 (経

鼻局所接種に相当) では致死性を示さず、また肺実質での効率的なウイルス増殖も認められない。野生水禽由来 H7N1 発育鶏卵分離株 (HA 開裂部位は mono-basic なアミノ酸配列で、鶏で非病原性株) とそのマウス馴化株を用いて、マウス体内でのウイルスの増殖性及び病原性について比較解析を実施した。発育鶏卵分離株とマウス馴化株のウイルスゲノム比較では、マウス馴化により、PB1 と M1 の 1 アミノ酸変異、NA の 24 アミノ酸欠損が認められた。マウス経鼻局所感染実験では、発育鶏卵分離株では、全てのマウスで致死性は認められず、感染 2 日後の肺では感染性ウイルスは全て検出限界以下であった。一方、マウス馴化株では全てのマウスで致死性を示し、また肺で高力価の感染性ウイルスを検出した。以上より、マウス馴化は発育鶏卵分離株と異なり、経鼻局所感染であっても、免疫系によりウイルスが生体内から排除される前に、効率よくマウス生体内を伝播し、病原性を発現していると考えられた。現在、水平感染 (接触感染もしくは飛沫核感染) の有無、水平感染したマウスからの感染ウイルスの有無を解析中である。[酒井宏治、網康至\*、駒瀬勝啓:\*動物管理室]

#### 7. 家禽でのトリインフルエンザウイルス増殖に必要な宿主因子の検索

トリインフルエンザウイルス (AIV) が感染性を発揮するには、ウイルス膜蛋白質の HA がプロテアーゼにより蛋白質分解性の修飾 (HA の開裂) を受け、膜融合活性を発現する必要がある。AIV は自身でプロテアーゼ遺伝子を持たないため、HA を開裂できるプロテアーゼを宿主から借用する必要があり、AIV 増殖場所はそのプロテアーゼが存在する組織に限定される。申請者らは、季節性インフルエンザの哺乳類 (マウス) での病原性発現には、呼吸器に発現しているセリンプロテアーゼ TMPRSS2 のみが必須の宿主因子であることを明らかにした。一方、AIV の自然宿主のトリ生体内で HA を開裂する宿主プロテアーゼは不明であり、ニワトリ TMPRSS2 の AIV の HA 蛋白質の開裂能について検証を試みた。ニワトリ TMPRSS2 の遺伝子クローニングを行い、アミノ酸配列を決定した。プラスミドを用いたニワトリ TMPRSS2 の蛋白質機能解析では、AIV の HA 開裂が認められた。今後、ニワトリの TMPRSS2 の生体内発現分布、AIV の自然宿主である野生水禽類のカモ TMPRSS2 の蛋白質機能解析を試みる。[酒井宏治、網康至\*:\*動物管理

室]

### サーベイランス業務

1. 平成 28 年度感染症流行予測調査における風疹感受性調査のため、標準血清(HI 抗体陽性血清並びに陰性血清)を用意し、感染症疫学センターを通じて配布した。試験誤差の有無を検討するための事前確認検査用検体を整備・配布し、各施設で測定してもらい、その結果を集計した。また、平成 27 年度に得られた成績をまとめ報告した。[大槻紀之、感染症疫学センター、森嘉生]

### 品質管理に関する業務

1. 麻しんワクチン中間段階 3 ロット、風しんワクチン中間段階 2 ロット、おたふくかぜワクチン中間段階 1 ロット、乾燥弱毒生麻しんワクチン小分け製品 2 ロット、乾燥弱毒生風しんワクチン小分け製品 3 ロット、乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン 36 ロット、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン小分け製品 17 ロットの検定を行った[染谷健二、關文緒、酒井宏治、中津祐一郎、田原舞乃、駒瀬勝啓、大槻紀之、岡本貴世子、坂田真史、森嘉生、久保田耐、木所稔、加藤大志、竹田誠]
2. 人免疫グロブリン製剤 171 ロットの検定(麻疹抗体測定試験)を行った。[關文緒、酒井宏治、駒瀬勝啓、竹田誠]
3. インターフェロン製剤 2 ロット(rec β-1b 1 ロット、天然型 β 1 ロット)の収去検査を行った。[白戸憲也、松山州徳]
4. 感染症検体パネル整備事業に基づき、抗風疹抗体パネルの整備を行った。現行の風疹 IgG 抗体陽性パネルに 7 検体ならびに陰性パネルに 7 検体を追加した。また、81 検体からなる新規風疹 IgG 抗体陽性パネル 2 を整備し、登録した。所内ボランティアをつのり、次期パネル候補血清を採取し、値付けを行った。[岡本貴世子、永井美智、大槻紀之、坂田真史、竹田誠、森嘉生]

### レファレンス業務

1. 麻疹の行政検査 2 件を実施した[染谷健二、關文緒、酒井宏治、中津祐一郎、田原舞乃、山田裕加里、駒瀬

勝啓]

2. 麻疹病原体検出マニュアル-麻疹-を改訂した(3.4 版) [中津祐一郎、染谷健二、關文緒、田原舞乃、酒井宏治、山田裕加里、駒瀬勝啓、竹田誠、長野秀樹\*、三好正浩\*、池田辰也\*、青木洋子\*、小川知子\*、西嶋(本間)陽奈\*、七種美和子\*、稲畑良\*、児玉洋江\*、皆川洋子\*、安井善宏\*、加瀬哲男\*、倉田貴子\*、佐倉千尋\*、村田祥子\*、梶原淳睦\*、濱崎光浩\*、世良暢之\*、加藤峰史\*、平勝也\*、塚越博之\*\*、秋吉京子\*\*\*、奴久妻聡一\*\*\*、\*麻疹・風疹レファレンスセンター、\*\* 群馬県衛生環境研究所、\*\*\* 神戸市環境保健研究所]
3. 麻疹のアウトブレイクに備えて、24ヶ所の地方衛生研究所に麻疹リアルタイム PCR 用、プライマー、プローブを配布した。また、6ヶ所の地方衛生研究所にリアルタイム PCR 用参照 RNA を、4ヶ所の地方衛生研究所に RT-PCR 用参照 RNA を、2ヶ所の地方衛生研究所にサイズマーカーを配布した。[中津祐一郎、染谷健二、關文緒、田原舞乃、酒井宏治、山田裕加里、駒瀬勝啓]
4. 第 37 回衛生微生物技術協議会においてレファレンスセンター関連会議を行い、レファレンスセンター等報告を行った。[駒瀬勝啓、森嘉生]2016 年 7 月 21-22 日
5. 風疹ウイルス遺伝子検査に用いる陽性対照 RNA を 5カ所の地方衛生研究所に配布した。[森嘉生、永井美智]
6. ムンプスの行政検査を 3 件実施した。[木所稔]
7. 2ヶ所の地方衛生研究所にムンプスウイルス RT-PCR 用のプライマーセット及び陽性コントロールウイルス RNA を送付した。[木所稔、村野けい子]
8. 1ヶ所の地方衛生研究所にムンプスウイルス分離用に Vero 細胞を送付した。[木所稔、村野けい子]
9. 地方衛生研究所関東甲信静ブロック専門家会議において、「ムンプスウイルス:国内流行状況と実験室診断」という演題で教育講演を行った。[木所稔]
10. SARS コロナウイルス遺伝子検査用陽性コントロール RNA 配布 国内 3 件 [白戸憲也、松山州徳]

### 国際協力業務

1. 15th WHO Global Measles and Rubella Laboratory

Network Meeting (2017年6月27-29日、スイス、ジュネーブ市)に参加し、Global Specialized Laboratoryとしてのウイルス第三部の活動について報告するとともに、一部のセッションのChairを務めた。[竹田誠]

2. 26th Meeting of the Technical Advisory Group (TAG) on Immunization and Vaccine Preventable Diseases in the Western Pacific Region (2017年6月13-16日、フィリピン、マニラ市)に参加して、麻疹、風疹を含むワクチン予防可能疾患の対策について議論を行った。[竹田誠]
3. Research Prioritization Meeting of the Measles and Rubella Initiative 会議 (2016年11月29-30日、米国、ワシントンDC)に参加して、麻疹、風疹の今後の対策にとって重要な課題について検討を行った。[竹田誠]
4. 「Accelerating progress towards measles and rubella control/elimination goals」 meeting (2015年6月20-6月23日:スイス、ジュネーブ)に参加し、日本の麻疹ウイルス、風疹ウイルスの分子疫学、CRS サーベイランスについての発表を行うとともに、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、森嘉生、竹田誠]
5. 6th Meeting on Vaccine-Preventable Diseases Laboratory Network in the Western Pacific Region (フィリピン、マニラ)に参加し、日本の活動内容、ならびに麻疹、風疹の状況を報告し、また、ネットワーク機能の向上に関する議論を行った。[駒瀬勝啓、森嘉生、竹田誠](2016年9月14日-15日)。本会議の議長(Chair)を務めた。[竹田誠]
6. 25th Meeting of the Technical Advisory Group (TAG) on Immunization and Vaccine Preventable Diseases in the Western Pacific Region (2016年7月26-29日、フィリピン、マニラ市)に参加して、麻疹、風疹を含むワクチン予防可能疾患の対策について議論を行った。[竹田誠]
7. ベトナムハノイのNIHEを訪問し、麻疹の検査診断法について協議した[駒瀬勝啓](2016年11月28日-12月2日)
8. WHO Expert Working Group Meeting on RSV Surveillance based on the GISRS Platform, 2016年2月2-3日、スイス、ジュネーブ)に参加、[白戸憲也]

#### 研修業務

1. 平成28年度 検定・検査教育講習会 新規者向け講習会で「ウイルス製剤の検定」について講義をおこなった。[駒瀬勝啓]2016年6月1日
2. JICA 研修事業、「パキスタン:母子保健における定期予防接種」においてパキスタンの研修生5名に対して「Measles and measles elimination」の講義をおこなった。[駒瀬勝啓](2016年12月20日)
3. JICA「ワクチン品質・安全性確保のための国家検定機関強化(WHOとの連携案件)」の研修生に対して「麻疹と麻疹ワクチン」の講義を行なった。[駒瀬勝啓](2016年1月31日)
4. JICA「ポリオを含むワクチン予防可能疾患の世界的制御のための実験室診断技術」コースにおいて、アジア、アフリカ、中東等の研修生13名に麻疹IgM抗体測定法、real-time RT-PCR法、RT-PCR法等の実習を行った。[染谷健二、關文緒、酒井宏治、中津祐一郎、田原舞乃、山田裕加里、駒瀬勝啓]2017年1-2月
5. 平成28年度希少感染症診断技術研修会において、「麻疹の現状と検査診断法」の講義を行なった、[駒瀬勝啓](2017年2月21日)
6. 10ヶ所の地方衛生研究所に麻疹リアルタイムPCR検査法の研修を実施した。[中津祐一郎、染谷健二、關文緒、田原舞乃、酒井宏治、山田裕加里、岡本貴世子、坂田真史、大槻規之、永井美智、駒瀬勝啓、森嘉生、木村博一(感染症疫学センター)](2016年12月6日-12月8日)
7. JICA 集団研修「ポリオ及び麻疹風疹を含むワクチン予防可能疾患の世界的制御のための実験室診断技術」コースにおいて、アジア、中東、アフリカ諸国の研修生13名に風疹ウイルス分離同定の実習を行った。[大槻規之、岡本貴世子、坂田真史、森嘉生]2017年1-2月
8. JICA 集団研修「ワクチン品質・安全性確保のための国家検定機関強化」研修において、風疹ワクチンの国家検定に関する講義を行った(2017年2月1日)[森嘉生]

#### 発表業績一覧

## I. 誌 上 発 表

## 欧文発表

1. Seki F, Someya K, Komase K, Takeda M. (2016) A chicken homologue of nectin-4 functions as a measles virus receptor. *Vaccine*. 34:7-12.
2. Sakai K, Ami Y, Nakajima N, Nakajima K, Kitazawa M, Anraku M, Takeyama I, Sangsriatanakul N, Komura M, Sato Y, Asanuma H, Takashita E, Komase K, Takehara K, Tashiro M, Hasegawa H, Odagiri T, Takeda M. (2016) TMPRSS2 independency for haemagglutinin cleavage in vivo differentiates influenza B virus from influenza A virus. *Sci Rep* 6:29430
3. Tahara M, Burckert J, Kanou K, Maenaka K, Muller CP, Takeda M. (2016) Measles virus hemagglutinin protein epitopes: The basis of antigenic stability. *Viruses* 8:E216
4. Mori Y, Miyoshi M, Kikuchi M, Sekine M, Umezawa M, Saikusa M, Matsushima Y, Itamochi M, Yasui Y, Kanbayashi D, Miyoshi T, Akiyoshi K, Tatsumi C, Zaitu S, Kadoguchi M, Otsuki N, Okamoto K, Sakata M, Komase K, Takeda M. (2017) Molecular Epidemiology of Rubella Virus Strains Detected Around the Tome of the 2012-2013 Epidemic in Japan. *Front. Microbiol.* 8, doi: 10.3389/fmicb.2017.01513
5. Okamoto K, Mori Y, Komagome R, Nagano H, Miyoshi M, Okano M, Aoki Y, Ogura A, Hotta C, Ogawa T, Saikusa M, Kodama H, Yasui Y, Minagawa H, Kurata T, Kanbayashi D, Kase T, Murata S, Shirabe K, Hamasaki M, Kato T, Otsuki N, Sakata M, Komase K, Takeda M. (2016) Evaluation of sensitivity of TaqMan RT-PCR for rubella virus detection in clinical specimens. *J. Clin. Virol.* 80: 98-101.
6. Okamoto K, Ami Y, Suzaki Y, Otsuki N, Sakata M, Takeda M, Mori Y. (2016) Analysis of the temperature sensitivity of Japanese rubella vaccine strain TO-336.vac and its effect on immunogenicity in the guinea pig. *Virology* 491:89-95.
7. Sakata M, Tani H, Anraku M, Kataoka M, Nagata N, Seki F, Tahara M, Otsuki N, Okamoto K, Takeda M, and Mori Y. Analysis of VSV pseudotype virus infection mediated by rubella virus envelope proteins. *Sci Rep* (in press)
8. Katoh H, Kubota T, Ihara T, Maeda K, Takeda M, Kidokoro M. Cross-neutralization between human and African bat mumps viruses. *Emerg. Infect. Dis.* 22(4), 703-6. 2016
9. Katoh H, Kubota T, Nakatsu Y, Tahara M, Kidokoro M, Takeda M. Heat shock protein 90 ensures efficient mumps virus replication by assisting with viral polymerase complex formation. *J. Virol.* 91(6), e02220-16. 2017
10. Shirato K, Maejima M, Islam MT, Miyazaki A, Kawase M, Matsuyama S, Taguchi F. Porcine aminopeptidase N is not a cellular receptor of porcine epidemic diarrhea virus, but promotes its infectivity via aminopeptidase activity. *J Gen Virol.* 2016 Oct;97(10):2528-2539.
11. Shirato K, Kanou K, Kawase M, Matsuyama S. Clinical Isolates of Human Coronavirus 229E Bypass the Endosome for Cell Entry. *J Virol.* 2017;91(1):e01387-16.
12. Rota P, Moss WJ, Takeda M, de Swart RL, Thompson KM, Goodson JL. (2016) Measles. *Nat Rev Dis Primers* 2:16049
13. Matsushima Y, Shimizu T, Doi I, Mizukoshi F, Nagasawa K, Ryo A, Shimizu H, Kobayashi M, Funatogawa K, Nagata N, Ishikawa M, Komane A, Okabe N, Mori Y, Takeda M, Kimura H. (2017) A detection method for the rash and fever illness-associated viruses using multiplex RT-PCR. *Microbiol Immunol* 61:337-44.
14. Pratakpiriya W, Teh APP, Radtanakatikanon A, Pirarat N, Thi LN, Takeda M, Techangamsuwan S, Yamaguchi R. (2017) Expression of canine distemper virus receptor nectin-4 in the central nervous system of dogs. *Sci Rep.* 7:349.
15. Mulders MN, Rota PA, Icenogle JP, Brown KE, Takeda M, Rey GJ, Mamou MCB, Dosseh ARG, Byabamazima CR, Ahmed HJ, Pattamadilok S, Zhang Y, Gacic-Dobo M, Strebel PM, Goodson JL. (2016) Global measles and

- rubella laboratory network support for elimination goals, 2010–2015. *MMWR* 65:438–442
16. Watanabe A, Kobayashi Y, Shimada T, Yahata Y, Kobayashi A, Kanai M, Hachisu Y, Fukusumi M, Kamiya H, Takahashi T, Arima Y, Kinoshita H, Kanou K, Saitoh T, Arai S, Satoh H, Okuno H, Morino S, Matsui T, Sunagawa T, Tanaka-Taya K, Takeda M, Komase K, Oishi K, Exposure to H1 genotype measles virus at an international airport in Japan on 31 July 2016 results in a measles outbreak. *Western Pac Surveill Response J.* (2017) Feb7;8(1):37–39.
17. Yamaoka Y, Matsuyama S, Fukushi S, Matsunaga S, Matsushima Y, Kuroyama H, Kimura H, Takeda M, Chimuro T, Ryo A. Development of Monoclonal Antibody and Diagnostic Test for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Using Cell-Free Synthesized Nucleocapsid Antigen. *Front Microbiol.* 2016 Apr 20;7:509.
18. Saikusa M, Kawakami C, Nao N, Takeda M, Usuku S, Sasao T, et al. 180–Nucleotide Duplication in the G Gene of Human metapneumovirus A2b Subgroup Strains Circulating in Yokohama City, Japan, since 2014. *Front Microbiol.* 2017;8:402.
19. Iwata-Yoshikawa N, Fukushi S, Fukuma A, Suzuki T, Takeda M, Tashiro M, Hasegawa H, Nagata N. (2016) No susceptibility of neonatal and adult rats against the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Jpn J Infect Dis.* 69:510–6.
20. Yamamoto M, Matsuyama S, Li X, Takeda M, Kawaguchi Y, Inoue J, Matsuda Z. (2016) Identification of nafamostat as a potent inhibitor of Middle East respiratory syndrome (MERS) corona virus S-mediated membrane fusion using the split protein-based cell-cell fusion assay. *Antimicrob Agents Chemother.* 60:6532–9.
21. Aoki Y, Matoba Y, Tanaka S, Yahagi K, Itagaki T, Katsushima F, Katsushima Y, Takeda M, Mizuta K. (2016) Chronological changes of mumps\_virus\_genotypes in Japan between 1999–2013. *Infect Dis (Lond).* 48:524–9.
22. Do Phuong Loan, Nguyen Minh Hang, Trieu Thi Thanh Van, Thi Mai Duyen, Katsuhiko Komase, Nguyen Tran Hien, Comparison of laboratory methods for measles diagnosis in Northern Vietnam, 2014. (2016) *Vietnam Journal of Preventive Medicine.* 12 (185) 24–9.
23. Shima R, Li TC, Sendai Y, Kataoka C, Mori Y, Abe T, Takeda N, Okamoto T, Matsuura Y. (2016) Production of hepatitis E virus-like particles presenting multiple foreign epitopes by co-infection of recombinant baculoviruses. *Sci Rep.* 24(6), 21638
24. Kuba Y, Kyan H, Arakaki E, Takara T, Kato T, Okano S, Oshiro Y, Kudaka J, Kidokoro M. Molecular Epidemiological Study of Mumps Epidemics of 2015 in Okinawa, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2016.390. Epub 2016 Dec 22.
25. Hashimoto S, Yamamoto S, Ogasawara N, Sato T, Yamamoto K, Katoh H, Kubota T, Shiraishi T, Kojima T, Himi T, Tsutsumi H, Yokota S. Mumps virus induces protein-kinase-R-dependent stress granules, partly suppressing type III interferon production. *PLoS ONE* 11(8), e0161793. 2016
26. Li TC, Yoshizaki S, Zhou X, Sentsui H, Shirato K, Matsuyama S, Melaku SK, Bazartseren B, Takeda N, Wakita T. Serological evidence of hepatitis E virus infection in dromedary camels in Ethiopia. *J Virol Methods.* 2017 Aug;246:34–37.
27. Ujike M, Huang C, Shirato K, Makino S, and Taguchi F.. The contribution of the cytoplasmic retrieval signal of severe acute respiratory syndrome coronavirus to intracellular accumulation of S proteins and incorporation of S protein into virus-like particles. *J Gen Virol.* 2016, 97(8):1853–1864.

和文発表

1. 竹田誠、酒井宏治、關文緒、(2016) イヌジステンパーウイルスの流行と宿主域の拡大、*感染症* 46:8–12
2. 竹田誠、白銀勇太、(2016) ヒトメタニューモウイルス感染症、*臨床病理* 64:1057–64

3. 駒瀬勝啓、竹田誠、(2016) インドネシアにおける麻疹の状況、病原微生物検出情報 37:67-68.
4. 駒瀬勝啓、染谷健二、中津祐一郎、竹田誠 (2017) 麻疹の検査診断法 (real-time PCR 法を中心に)、病原体検出情報 38:11-12.
5. 駒瀬勝啓 (2017) 麻疹ウイルスの分子疫学、小児科、58(4): 373-379.
6. 駒瀬勝啓 (2016) 我が国における麻疹対策の現状と課題、検査と技術, 44(11): 1046-48.
7. 染谷健二、駒瀬勝啓、竹田誠 (2017) 世界の麻疹ウイルスの流行状況、2016年、病原体検出情報 38: 14-15.
8. 森嘉生、坂田真史、竹田誠、海外での風疹対策の現状、病原微生物検出情報 37:76-77, 2016
9. 木所稔、(2016) おたふくかぜ、小児科臨床、69(10): 1741-1747
10. 木所稔、村野けい子、加藤大志、久保田耐、竹田誠、成相絵里、児玉洋江、久場由真仁、中田恵子、後藤慶子、小森はるみ、小倉 惇、吉岡健太、清田直子、戸田昌一、國吉香織、村田達海、坂田和歌子、広川智香、田村務、渡部香、横井一、坂本美砂子、柴原乃奈、浅沼理子、佐野貴子、安藤克幸、山本美和子、杉木佑輔、皆川洋子、伊藤雅、安井善宏、柴田ちひろ、斎藤博之、渡辺ユウ、浜端宏英、名木田章、石橋孝勇、庵原俊昭、(2016) 国内で流行するムンプスウイルスの分子疫学的解析、病原微生物検出情報、37(10): 194-195
11. 松山州徳、13年前のSARSコロナウイルスのアウトブレイク、LABIO21, 1月号 (2016)
12. 松山州徳、ヒトコブラクダに蔓延している中東呼吸器症候群コロナウイルス、呼吸器内科, 31(1):1-6 (2017)
13. 松山州徳、中東呼吸器症候群 (MERS), 日本内科学会雑誌, 106(3):409-414 (2017)
14. 白戸憲也 ヒトコロナウイルス, LABIO21 NO.64, 4月号 (2016)
15. 佐藤弘、多屋馨子、駒瀬勝啓、森嘉生、竹田誠、2015年度麻疹風疹感受性調査実施都道府県、麻疹および風疹の予防接種状況・抗体保有状況-2015年度感染症流行予測調査、病原微生物検出情報 37:72-74, 2016
16. 久場由真仁、喜屋武向子、新垣絵理、高良武俊、加藤峰史、岡野祥、久高潤、大城裕子、宜保諒、森近省吾、安里とも子、大城勇磨、饒平名長令、座嘉比照子、大野惇、砂川洋子、木村太一、金城房枝、當間卓弥、池田勉、大屋記子、木所稔、(2016) 遺伝子型Gムンプスウイルスによる流行性耳下腺炎の流行—沖縄県、病原微生物検出情報、37(10): 187-188
17. 成相絵里、中澤征哉、児玉洋江、倉本早苗、崎田敏晴、吉田守孝、崎川曜子、木所稔、(2016) 石川県における流行性耳下腺炎の流行について、病原微生物検出情報、37(10): 188-189
18. 中田恵子、西村公志、弓指孝博、久米田裕子、木所稔、(2016) 2015年から検出が続いているG型ムンプスウイルスの分子系統解析—大阪府、病原微生物検出情報、37(10): 189-191, 2016
19. 亀之園明、美里周吾、砂川富正、神谷元、松井佑亮、木所稔、(2016) 鹿児島県徳之島におけるムンプスの流行像、病原微生物検出情報、37(10): 191-192、
20. 伊波善之、大城裕子、久場由真仁、喜屋武向子、仲間絵理、高良武俊、加藤峰史、岡野祥、久高潤、仁平稔、山内美幸、安藤美恵、神谷元、砂川富正、小林祐介、木所稔、(2016) 沖縄県内における流行性耳下腺炎の流行と重症例に関する積極的疫学調査 (2015年)、病原微生物検出情報、37(10): 192-194

## II. 学会発表

### 国際学会

1. Sakai K, Ami Y, Nakajima N, Anraku M, Ikuyo Takayama, Hasegawa H, Odagiri T, Takeda M. (2016 September 6-9, Hyogo, Japan) Proteolytic activation of hemagglutinin proteins of influenza A and influenza B viruses in vivo. The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity.
2. 松山州徳, MERS-CoV, 50th US-Japan Cooperative Medical Science Program (2016年1月11~15日、メーランド、USA)
3. 松山州徳, 日中韓シンポジウム, MERS コロナウイルスの

- 検査について, 2016年12月19日1日, 北京
4. Shirato K, Ujike M, Kawase M and Matsuyama S, Identification of host cell factors that influence the multistep replication of respiratory syncytial virus. American Society for Virology 34th Annual Meeting, London, Ontario, Canada. 2015, July 11-15.
  5. Otsuki N, Sakata M, Saito K, Okamoto K, Mori Y, Hanada K, Takeda M. (2017 July 17-21. Singapore) Cellular Sphingomyelin plays an essential role in infection of rubella virus. 17th IUMS International Congress of Virology.
  6. Saikusa M, Kawakami C, Nao N, Takeda M, Usuku S, Sasao T, Nishimoto K, Toyozawa T. (2017 July 17-21. Singapore) 180-nucleotide duplication in the G gene of human metapneumovirus A2b subgroup strains circulating in Yokohama city, Japan, since 2014. 17th IUMS International Congress of Virology.
  7. Tahara M, Hiramoto T, Miura Y, Kurita R, Hamana H, Inoue K, Kohara H, Liao J, Karasawa N, Okano S, Yamaguchi Y, Oda Y, Ichianagi K, Sasaki H, Kishi H, Muraguchi A, Tani K, Takeda M. (2017 June 23-24. Rochester, Minnesota) Establishment of primed and naïve-like human iPS cells using a new measles virus-modified vector. The 5th minisymposium on Measles Virus.
- 国内学会
1. 竹田誠 緊急セッション 麻疹:国内流行と対策 世界の日本の日本とラボの役割, 第64回日本ウイルス学会、札幌、2016年10月23-25日
  2. Takeda M. Host and viral determinants for proteolytic activation of respiratory viruses. The 2nd International Symposium on Molecular Basis of Virus-Host Interactions. 札幌、2016年10月22-23日
  3. 竹田誠, 田原舞乃, 前仲勝実、麻疹ウイルスHタンパクの5つの主要な抗原エピトープ、第48回日本小児感染症学会、岡山、2016年11月19-20日(ポスター賞受賞)
  4. 竹田誠、麻疹ウイルスHタンパクの5つの主要な抗原エピトープ、6th Negative Strand Virus-Japan、宜野湾、沖縄、2017年1月16-18日
  5. 竹田誠、宿主プロテアーゼ TMPRSS2 とインフルエンザウイルス、第31回 インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、静岡、2017年6月8-10日
  6. 酒井宏治、竹田誠、野生水禽由来 H7N1 のマウスでの病原性、第30回 インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、山形、2016年5月
  7. 酒井宏治、竹田誠、インフルエンザウイルスの HA ストリーク領域糖鎖欠失とプロテアーゼ特異性の変化、第57回日本臨床ウイルス学会プログラム、シンポジウム、福島、2016年6月
  8. 酒井宏治、中島典子、駒瀬勝啓、竹田誠、呼吸器病ウイルスの病原性発現に関わる宿主プロテアーゼ TMPRSS2 の意義、第57回日本臨床ウイルス学会プログラム、福島、2016年6月
  9. 大槻紀之、坂田真史、岡本貴世子、竹田誠、森嘉生、風疹ウイルスワクチン株の温度感受性を規定する分子生物学的基盤の解明、第119回日本小児科学会学術集会、札幌、2016年5月13-15日
  10. 坂田真史、谷英樹、大槻紀之、岡本貴世子、大槻紀之、安楽正輝、永井美智、竹田誠、森嘉生、風疹ウイルスエンベロープタンパク質を持つシュードタイプ VSV はヒトリンパ系細胞株へ侵入出来ない、第64回日本ウイルス学会、札幌、2016年10月23-25日
  11. 木所 稔、成相 絵里、後藤 慶子、中田恵子、佐野貴子、安藤 克幸、柴田ちひろ、竹田 誠、庵原俊昭、ムンプスの国内サーベイランス網構築の試みと近年国内で流行するムンプスウイルスの分子系統学的解析、第57回日本臨床ウイルス学会、福島、2016年6月18-19日
  12. 木所 稔、村野けい子、加藤大志、須崎百合子、永田典代、岩田奈織子、安楽正輝、竹田 誠、長谷川秀樹、網康至、現行ムンプスワクチンを用いた相互補完免疫プログラムのマーマセットモデルによる評価、第20回日本ワクチン学会学術集会、東京、2016年10月22-23日
  13. Katoh H, Kubota T, Nakatsu Y, Kidokoro M, Takeda M. Heat shock protein 90 promotes mumps virus replication

- by stabilizing the viral polymerase. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016 年 10 月 23-25 日
14. 加藤大志、久保田耐、中津祐一郎、木所稔、竹田誠、ムンプスウイルスのポリメラーゼ複合体形成における Heat shock protein 90 の役割、第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日(優秀ポスター賞受賞)
  15. 松山州徳、重症急性呼吸器ウイルス、SARS と MERS, 日本獣医公衆衛生学会、2016 年 2 月 26 日(秋田) 口演
  16. 松山州徳、LAMP 法による中東呼吸器症候群(MERS)コロナウイルスの検出、LAMP 研究会、2016 年 2 月 27 日(名古屋) 口演
  17. 松山州徳、Four years have passed since Middle East respiratory syndrome coronavirus was identified in Saudi Arabia, 日本ウイルス学会シンポジウム、2016 年 10 月 23 日(北海道) 口演
  18. 松山州徳、中東呼吸器症候群(MERS), 日本内科学会「内科学の展望」にて講演、2016 年 11 月 27 日(広島) 口演
  19. 松山州徳、コロナウイルスの細胞侵入について、大阪大学セミナー2017 年 2 月 17 日(大阪) 口演
  20. 白戸憲也、中東呼吸器症候群(MERS)について、第 31 回日本環境感染学会総会、2016 年 2 月 19 日(京都) 口演
  21. Shirogane Y, Watanabe O, Kidokoro M, Nishimura H, Takeda M. The full-genome sequence and genetic variations of human metapneumovirus isolated in Japan analyzed by next generation sequencing. 第 64 回日本ウイルス学会、札幌、2016 年 10 月 23-25 日
  22. 水田克巳、松寄葉子、竹田誠、臨床検体からのウイルス分離株の同定が困難であった経験から、第 57 回日本臨床ウイルス学会、郡山、2016 年 6 月 18-19 日
  23. 金井瑞恵、砂川富正、神谷元、奥野英雄、多屋馨子、大石和徳、竹田誠、北島博之: Follow-up information of congenital rubella syndrome in Japan, 2012-2014 (2012-2014 年出生の先天性風しん症候群児フォローアップ調査: 暫定情報)、第 119 回日本小児科学会、札幌、2016 年 5 月 13-15 日
  24. 宮本優介、福原秀雄、鈴木佑佳、佐藤亮、中津祐一郎、竹田誠、前仲勝実、TMPRSS2 の阻害クリーニング第 12 回日本ケミカルバイオロジー学会、札幌、2017 年 6 月 7-9 日
  25. Saito M, Fukuhara H, Higashibata M, Nakatsu Y, Takeda M, Hashiguchi T, Yanagi Y, Maenaka K. Screening for entry inhibitors targeting the H protein expressing on surface of measles virus. 第 64 回日本ウイルス学会、札幌、2016 年 10 月 23-25 日
  26. Yamaoka Y, Fukushi S, Matsunaga S, Matsushima Y, Kuroyama H, Kimura H, Takeda M, Chimuro T, Ryo A. Generation of virus-like particle for Middle East respiratory syndrome coronavirus. 第 64 回日本ウイルス学会、札幌、2016 年 10 月 23-25 日
  27. 古村みゆき、酒井宏治、Nathanan Sangsriratnakul、網康至、山口良二、駒瀬勝啓、竹原一明、竹田誠、サルとヒトの犬ジステンパーウイルスへの感受性の違いを決める受容体上のアミノ酸置換の同定、第 159 回日本獣医学会学術集会、藤沢、2016 年 9 月
  28. Nathanan Sangsriratnakul、酒井宏治、古村みゆき、駒瀬勝啓、竹原一明、竹田誠、インフルエンザウイルスのマウス水平感染モデル作出の試み、第 159 回日本獣医学会学術集会、神奈川、2016 年 9 月
  29. Nathanan Sangsriratnakul、Kouji Sakai、Miyuki Komura、Masaki Anraku、Katsuhiro Komase、Kazuaki Takehara、Makoto Takeda, Roles of TMPRSS2 in human metapneumovirus infection、第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016 年 11 月
  30. Anraku M, Matsunaga S, Sakata M, Miyazawa K, Kudoh A, Otsuki N, Okamoto K, Takeda M, Mori Y, Ryo A. Identification of a small-molecule chemical compound inhibitor for hemagglutination and infection of rubella virus、第 64 回日本ウイルス学会、札幌、2016 年 10 月 23-25 日
  31. 松本和明、西村聡、星野顕宏、田中真理、山下基、下村真毅、堀越泰雄、渡邊健一郎、森嘉生、加藤環、野々山恵章、小田紘嗣、小原收、満生紀子、柳町昌克、梶原道子、今井耕輔、高木正稔、金兼弘和、森尾友宏、風疹ウ

イルスワクチン株の持続感染を契機に診断した LIG4 欠損症に対し、非血縁者間骨髄移植を施行した一例、第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会、東京、2016 年 12 月 15-17 日

### III. その他

1. 竹田誠、麻疹(はしか)の排除はどこまで進んだか、第 6 回日本微生物学連盟フォーラム「人類は感染症を克服できるか」、東京、2016 年 4 月 23 日
2. 竹田誠、モルビリウイルスの病原性発現の分子基盤、第 26 回感染研シンポジウム WHO the expanded program on immunization (EPI) と麻疹・ポリオの排除・根絶、東京、2016 年 5 月 23 日
3. 竹田誠、麻疹風疹排除に対する実験室の貢献、WHO プライマリヘルスケア看護開発協力センター People-Centered Care セミナー 疾病の根絶・制圧と日本の貢献、東京、2017 年 1 月 7 日
4. 駒瀬勝啓、麻疹排除と麻疹ワクチン、知の市場、国立感染症研究所、東京、2016 年 11 月 8 日
5. 駒瀬勝啓、麻疹に関する最近の話題 -ウイルス学的観点から-、感染症意見交換会、国立感染症研究所、東京、2017 年 3 月 27 日
6. 木所稔、第 119 回日本小児科学会学術集会モーニング教育セミナー2 にて講演、2016 年 5 月 14 日(札幌)
7. 木所稔、「ムンプスウイルス:国内流行状況と実験室診断」、地方衛生研究所関東甲信静ブロック専門家会議にて講演、2016 年 10 月 12 日(千葉)
8. 松山州徳、中東呼吸器症候群(MERS)、感染症意見交換会にて講演、2016 年 12 月 21 日(感染研)
9. 松山州徳、中東呼吸器症候群(MERS)、希少感染症技術研修会にて講演、2016 年 2 月 17 日(感染研)
10. 松山州徳、中東呼吸器症候群(MERS)、感染症意見交換会にて講演、2016 年 12 月 21 日(感染研)