

- Journal of General Virology. Vol. 85: 1625-1631, 2004
- 森田公一：日本脳炎、その他の脳炎ウイルス、今日の治療指針 2004, p143-144, 2004
- 森田公一：Nipah ウイルス感染症、化学療法の領域 Vol. 20:187-190, 2004
- 森田公一：西ナイル熱のワクチン、Medical Technology Vol. 32:347-348, 2004
- 森田公一：新興・再興感染症に対するワクチン「西ナイル熱」 総合臨床 Vol. 53:1963-1967, 2004
- 森田 公一：狂犬病. 今日の治療と看護(改定第2版). 966-967, 2004
- 森田 公一：デング熱・デング出血熱. 今日の治療と看護(改定第2版). 967-968, 2004.
- 森田 公一：ウイルス性出血熱. 今日の治療と看護(改定第2版). 968-970, 2004.
- 森田 公一：「西ナイルウイルス感染症」 臨床とウイルス, Vol. 32:7-12, 2004
- 森田公一：「ウエストナイル熱・ウエストナイル脳炎」、in ナースのための感染症対策マニュアル (監修：増田剛太)、p72-73, 2004
- 森田公一：「セントルイス脳炎」 in 人獣共通感染症 (木村哲、喜田宏 編)、p84-85, 2004.
- 森田公一：「ウエストナイル熱」 in 人獣共通感染症 (木村哲、喜田宏 編)、p86-88, 2004.
- 森田公一：「デング熱・デング出血熱」 in 人獣共通感染症 (木村哲、喜田宏 編)、p89-91, 2004.
- 森田公一：「カリフォルニア脳炎」 in 人獣共通感染症 (木村哲、喜田宏 編)、p92-93, 2004.
- 森田公一：「ウエストナイル熱・脳炎 —最近の動向—」、LBEAM, Vol. 16:1-4, 2004.
- 森田 公一：「日本脳炎」. 感染症、朝倉書店 (竹田 美文、木村 哲 編集) 149-152, 2004.
- 森田公一：「人と動物の共通感染症、ブタと人 (日本脳炎・ニパウイルス)」、Pharma Medica、Vol. 22:39-42, 2004.
- 森田公一：「ウエストナイル熱・脳炎」、日本内科学会誌、Vol. 93:2328-2333. 2004.
- 森田公一：感染症の診断・治療ガイドライン 2004, 日本脳炎. 日本医師会雑誌. 132:148-151, 2004.
- 森田公一：「ウエストナイル熱」、東京小児科医学会報、Vol. 23:19-23, 2004.
- 森田公一：「デング熱、デング出血熱」、今日の治療指針 2005, p143, 2005.
- 森田公一：「国際感染症、日本脳炎」、臨床看護、Vol. 31, 169-172, 2005
- 森田公一：「西ナイル熱・脳炎 —最近の動向」、長崎市医師会報、Vol. 39, 14-16, 2005
- 2) 学会発表
国際会議における発表
Morita K, Inoue S, Ishikawa K, Fuke I.

Development and evaluation of newly developed WN vaccine. 第4回あわじしま感染症・免疫フォーラム (平成16年8月30日~9月2日、あわじ夢舞台、兵庫)

Morita K.: Pathogenesis of dengue virus infection. 37th Annual Academic Session, Ceylon College of Physicians. (Colombo, Sri Lanka. September 23-25, 2004)

Morita K.: Chip and other new technologies for dengue virus infection. WHO/TDR PDVI Workshop on Dengue diagnosis and dengue classification/ case management. (Geneva, Switzerland, October 4-6, 2004)

Morita K.: Arboviral encephalitis in Asia; The old and the new. International Symposium on Emerging Viral Infections. (Pune, India, October 11-13, 2004)

Parida M., Minekawa H., Notomi T., Inoue S., Hasebe F., and Morita K.: Real-Time Reverse Transcription Loop Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) Assay as a rapid diagnostic tool for Emerging Viruses. 53rd Annual Meeting of American Society of Tropical Medicine and Hygiene. (Miami, Florida, USA, November 7-11, 2004)

Morita K.: Pathogenesis of dengue virus infection. Nagasaki Symposium on Tropical Emerging Infections Diseases and JSPS Workshop on Infectious Diseases in Vietnam. (Nagasaki, Japan, November 25-27 2004)

Mathenge G. M. M., Parquet M. C., Funakoshi Y., Houhara S., Wong P. F., Ichinose A., Hasebe F., Inoue S., Morita K.: Construction of dengue 4 virus and Japanese encephalitis

virus chimera and biological characterization. Nagasaki Symposium on Tropical Emerging Infections Diseases and JSPS Workshop on Infectious Diseases in Vietnam. (Nagasaki, Japan, November 25-27 2004)

Hong T. C. T., Mai Q. L., Cuong D. V., Parida M., Minekawa H., Notomi T., Hasebe F. and Morita K.: Development and evaluation of a novel loop mediated isothermal amplification (LAMP) method for rapid detection of SARS Corona virus. Nagasaki Symposium on Tropical Emerging Infections Diseases and JSPS Workshop on Infectious Diseases in Vietnam. (Nagasaki, Japan, November 25-27 2004)

Parquet M. C.: Ecology of Japanese encephalitis virus in East Asia. Nagasaki Symposium on Tropical Emerging Infections Diseases and JSPS Workshop on Infectious Diseases in Vietnam. (Nagasaki, Japan, November 25-27 2004)

Hirayama K., Kikuchi M., Chen H., Ubalee R., Bangchang K. N., Kaneko A., Huong V. T. Q., Morita K., Dat T. V., Tham V. D.: TNF- α gene polymorphism and cerebral malaria in Asia. Nagasaki Symposium on Tropical Emerging Infectious Diseases and JSPS Workshop on Infectious Diseases in Vietnam. (Nagasaki, Japan, November 25-27 2004)

Nga P. T., Thuy N. T., Suu P. T., Parida M., Morita K.: Isolation of new arboviral from cerebrospinal fluids of acute encephalitis syndrome patients in the North Vietnam. Nagasaki Symposium on Tropical Emerging Infectious Diseases and JSPS Workshop on

Infectious Diseases in Vietnam. (Nagasaki, Japan, November 25-27 2004)

Parquet M.D.C., Nga P.T., Cuong V.D., Ma S.P., Hasebe F., Inoue S., Makino Y., Takagi M., Nam V.S., Morita K.: Ecology of Japanese encephalitis virus in East Asia. Nagasaki Symposium on Tropical Emerging Infectious Diseases and JSPS Workshop on Infectious Diseases in Vietnam. (Nagasaki, Japan, November 25-27 2004)

Huong V.T.Q., Parquet M.D.C., Mai L.T.Q., Ha D.Q., Hasebe F., Inoue S., Morita K.: Molecular epidemiology of dengue-4 viruses in Vietnam; Implication of local evolution. Nagasaki Symposium on Tropical Emerging Infectious Diseases and JSPS Workshop on Infectious Diseases in Vietnam. (Nagasaki, Japan, November 25-27 2004)

Hirayama K., Kikuchi M., Huong V.T.Q., Ngu V.T.T., Tham V.D., Dat T.V., Ha D.Q., Morita K.: TNF- α promoter polymorphism and DHF in Vietnam. Nagasaki Symposium on Tropical Emerging Infectious Diseases and JSPS Workshop on Infectious Diseases in Vietnam. (Nagasaki, Japan, November 25-27 2004)

Oishi K., Saito M., Inoue S., Dimaano E.M., Alera M.T.P., Robles M.P., Estrella, Jr. B.D., Kumatori A., Moji K., Alonzo B.M., Buerano C.C., Matias R.R., Morita K., Natividad F.F., Nagatake T.: Association of increased platelet-associated immunoglobulins with thrombocytopenia and the severity of disease in secondary dengue virus infections. Nagasaki Symposium on Tropical Emerging Infectious Diseases and JSPS Workshop on Infectious Diseases in

Vietnam. (Nagasaki, Japan, November 25-27 2004)

Parquet M.D.C., Huong V.T.Q., Mai L.T.Q., Hasebe F., Inoue S., Morita K.: Molecular Epidemiology of Dengue 4 Virus in Vietnam; Identification of New Genotypes and Evidence of Local Independent Evolution. Fortieth U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program. (Kyoto, Japan, December 7-10, 2004)

Tafuku S., Tadano M., Arakawa T., Komesu A., Arakaki S., Sugawa H., Takashima I., Morita K., Mori N.: Protective Effects of DNA Vaccine Encoding West Nile Virus prM-E Glycoproteins in Mice. Fortieth U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program. (Kyoto, Japan, December 7-10, 2004)

Ma S.P., Morita K., Makino Y., Tadano M., Yoshida Y., Ogawa M., Kanemura K.: Shift of Dominant Genetic Clusters of Japanese Encephalitis Virus in Japan During 1935-2002. Fortieth U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program. (Kyoto, Japan, December 7-10, 2004)

国内会議における発表

馬紹平、森田公一、牧野芳大、小河正雄: 北部九州で分離された日本脳炎ウイルス (GIII) 株の3' NCRに存在する欠損のvariation、第39回日本脳炎ウイルス生態学研究会 (平成16年6月17~18日、神戸)

井上真吾、マリア T. アロンゾ、フローレンシオ P. タデナ、ロナルド R. マティアス、フィリピナス F. ナティビダド、森田公一: フィリピンにおける日本脳炎発生の季節性について、

第39回日本脳炎ウイルス生態学研究会(平成16年6月17~18日、神戸)

黒澤八重、山本晃、木城きくか、中山幹男、小川哲郎、井上真吾、高崎智彦、森田公一、倉根一郎: ハイドロキシアパタイト-ナイロン複合ビーズを用いた抗 Dengue ウイルス IgM の検出、第39回日本脳炎ウイルス生態学研究会(平成16年6月17~18日、神戸)

マンモハン パリダ、堀岡宏平、石田裕之、井上真吾、森田公一: リアルタイム RT-LAMP 法を用いた Dengue ウイルス各血清型別迅速診断法の開発、第39回日本脳炎ウイルス生態学研究会(平成16年6月17~18日、神戸)

馬紹平、森田公一、只野昌之、牧野芳大、小河正雄: 日本で伝播している日本脳炎ウイルスの変遷 1935-2002、第41回日本ウイルス学会九州支部総会(平成16年9月3、4日、福岡)

Wei-Feng Tang, Yuki Eshita, Masayuki Tadano, Kouichi Morita, Yoshihiro Makino, Molecular basis for adaptation of a dengue type-4/Japanese encephalitis chimeric virus to Vero cells. 第41回日本ウイルス学会九州支部総会(平成16年9月3、4日、福岡)
7) 馬紹平、森田公一、只野昌之、小河正雄: 日本で伝播している日本脳炎ウイルスの変遷 1935-2002、第32回日本熱帯医学会総会(平成16年10月15-16日、東京)

井上真吾、Alonzo Maria Tet, Tadana florencio P., Matias Ronald R., Natividad Filipinas F. 森田公一: フィリピンにおける日本脳炎について、第32回日本熱帯医学会総会(平成16年10月15-16日、東京)

菊地三穂子、Huong Vu Thi Que, Ngu Vu Thien Thu, Tham Vo Dinh, Dat Tran Van, Ha Do Quang,

森田公一、平山謙二: Dengue 出血熱の重症化を決定する宿主要因の解析、第32回日本熱帯医学会総会(平成16年10月15-16日、東京)

Islam Mohammed A., Ahmed Muzahed U., Begum Nasima, Chowdhury Naseem A., Khan Afjal H., Parquet Maria del C., Bipolo Sophie, Hasebe Futoshi, Suzuki Yasuo, Morita Kouichi: Status of Currently Circulating Dengue Virus Responsible for the Epidemic in Bangladesh in the Year 2002, 第32回日本熱帯医学会総会(平成16年10月15-16日、東京)

11) Parida Manmohan, Minekawa Harumi, Notomi Tsugunori, Inoue Shingo, Hasebe Futoshi, Morita Kouichi: Real-Time Reverse Transcription Loop Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) Assay as a Rapid Diagnostic Tool for Emerging Viruses, 第32回日本熱帯医学会総会(平成16年10月15-16日、東京)

12) Yu Fuxun, Inoue Shingo, Le Mai Quynh, Thai Hong Thi Cam, Hasebe Futoshi, Morita Kouichi: N-Terminus Truncated Recombinant SARS Coronavirus Nucleocapsid Protein-Based ELISA is more Specific for Serodiagnosis of SARS, 第32回日本熱帯医学会総会(平成16年10月15-16日、東京)

北畠正大、安井文彦、井上真吾、森田公一、鮫島由紀恵、村井深、水野喬介、木所稔、志田壽利、橋本真一、松島綱治、小原道法: ワクシニアウイルス弱毒株 LC16m8 株を用いた SARS ワクチンの開発。第52回日本ウイルス学会(平成16年11月21~23日、横浜)

名和優、赤塚俊隆、高崎智彦、倉根一郎、森田公一、只野昌之: 日本脳炎ウイルス Edomain I

およびⅡの境界領域のエピトープに対する中和単クローン抗体は、弱酸性条件での分子構造変化を制御した。第52回日本ウイルス学会（平成16年11月21～23日、横浜）

馬紹平、森田公一、只野昌之、牧野芳大：日本で伝播している日本脳炎ウイルスの変遷1935－2002。第52回日本ウイルス学会（平成16年11月21～23日、横浜）

Parida Manmohan, Inoue Shingo, Morita Kouichi : Rapid Detection and Differentiation of Dengue Virus Serotypes Real-Time Reverse Transcription Loop Mediated Isothermal Amplification. 第52回日本ウイルス学会（平成16年11月21～23日、横浜）

Thai Hong Thi Cam, Parida Manmohan, Hasebe Futoshi, Morita Kouichi : Development and Evaluation of a Novel Loop Mediated Isothermal Amplification(LAMP) Method for Rapid Detection of SARS Corona Virus. 第52回日本ウイルス学会（平成16年11月21～23日、横浜）

Yu Fuxun, Inoue Shingo, Thai Hong Thi Cam, Hasebe Futoshi, Morita Kouichi : Identification of in-apparent infection of SARS corona virus among close contactors of SARS patients in Vietnam. 第52回日本ウイルス学会（平成16年11月21～23日、横浜）

H. 知的財産権の出願・登録状況

デングウイルスの LAMP 法を用いた検出方法を、現在特許申請中である。

厚生労働科学研究費補助金（新興再興感染症研究事業）
分担研究報告書

日本における近年の日本脳炎ウイルス自然感染状況：
8県の住民を対象とした調査

分担研究者 小西英二（神戸大学医学部医療基礎学講座）

共同研究者 正田瑞恵（神戸大学医学部医療基礎学講座）
新井 智（国立感染症研究所感染症情報センター）
多屋馨子（国立感染症研究所感染症情報センター）
岡部信彦（国立感染症研究所感染症情報センター）

研究要旨 日本脳炎ウイルス（JEV）非構造タンパクの1つであるNS1に対する抗体は、ワクチン接種集団における自然感染個体を識別するマーカーとなる。近年の日本における住民のJEV自然感染状況を推定するため、2001年に採取された血清を用いて北日本から南日本にわたる8県の住民におけるNS1抗体陽性率を調査した。各県のNS1抗体陽性率は0.5-6.7%であり、南は北より高い傾向を示した。男（4.3%）と女（4.5%）に有意差は認められなかったが（ $P>0.05$ ）、年齢別にみると、30歳代および50歳代は、0歳代、20歳代および40歳代より陽性率は高く、いくつかの組み合わせで有意差が認められた（ $P<0.05$ ）。NS1抗体価の分布には、性別、年齢別および県別の有意差は認められなかった。JEVの年間自然感染率は0.2%-3.4%と推定され、近年でも日本の住民は比較的高い頻度でJEVの暴露を受けていることが示唆された。

A. 研究目的

日本における日本脳炎の年間患者数は、1960年代中頃まで数千例を記録したが、日本脳炎不活化ワクチンが本格的に導入されてからは大きく減少し、現在では10例未満となっている。このことは、ワクチン接種により流行がコントロールされてきたことを示す。

しかし一方で、媒介蚊であるコガタアカイエカ個体数が減少したことや多くの豚舎が住居地から遠く離れた場所に移動したことから、住民と感染蚊との接触機会が減少した。そして、このことが現在患者数が少ない本当の理由と考えられるようになってきた。これが正しいとすれば、ワクチン接種は不要となる。事実、最近ではワクチン接種率が減少する傾向にある。

患者数の減少が媒介蚊との接触機会の減少によるものかどうかを明らかにするため

には、現在の日本において住民がどの程度日本脳炎ウイルス（JEV）の自然感染を受けているかを調査する必要がある。しかし、従来の血清診断法（中和試験や赤血球凝集抑制試験）では、ワクチンが誘導した抗体と、自然感染が誘導した抗体を明確に区別することができなかったため、自然感染率は不明であった。

当教室では、ワクチン接種集団の中から感染個体を識別するための新しい抗体測定法を開発した。それは、非構造蛋白の1つであるNS1に対する抗体を測定するものである。不活化ワクチンは構造蛋白に対する抗体のみを誘導するが、一方JEVの感染を受けると構造蛋白に加え非構造蛋白に対する抗体も誘導されるため、NS1に対する抗体の存在は感染を示すことになる。

この測定法を用いて、1980年代及び1990年代の神戸市近郊におけるNS1抗体陽性率

が10-20%であることを明らかにした(平成13年度厚生科学研究費補助金、新興・再興感染症研究事業「節足動物媒介性ウイルスに対する診断法の確立、疫学及びワクチン開発に関する研究」研究報告書『日本における日本脳炎ウイルスの不顕性感染者の割合(続報)』)。さらに、NS1抗体の持続期間を2年と推定し、この集団の年間自然感染率が5-10%であることを示した。本研究では、より最近の、またより広範囲のJEV自然感染状況を知るために、2001年の住民におけるNS1抗体陽性率を全国規模で調査することを目的とした。

B. 研究方法

血清:疫学調査に用いたのは、2001年に南日本(福岡、宮崎)、中日本(長野、山梨、愛知)及び北日本(秋田、山形、福島)の住民から採取された1,765検体であり、国立感染症研究所血清バンクより分与された。年齢は0-69歳にわたり、10歳ごとのグループに分けた。

MF6細胞を用いた新しいNS1抗体測定系(下記参照)の陰性対照として、黄熱ワクチン未接種健常米国人血清30検体を用いた。これらの米国人は、日本脳炎不活化ワクチンの米国導入に際して行われた安全性・効力評価試験の被験者で、フラビウイルスに対する抗体を保有していないことが証明されている。

NS1抗体測定法:抗原は、NS1発現CHO細胞と非発現CHO細胞を混合して6穴マイクロプレートにコロニーを形成するまで培養し、エタノール固定して作製した。なお、以前の報告(上記の平成13年度厚生科学研究費補助金研究報告書)ではNS1発現CHO細胞としてME4クローンを用いていたが、今回の研究で再選別した結果、最も反応性の高かったMF6クローンをを用いた。抗原をブロッキング液(1%正常ヤギ血清、2%カゼイン、1%ウシ血清アルブミン、0.05%Tween20添加PBS)で被覆し、ブロッキング液で希釈したヒト血清を室温で30分間反応させた。0.05%Tween20添加PBSで3回洗った後、ビオチン標識ヤギ抗ヒトIgG(H+L)抗体、ABC試薬及びVIP基質(いずれもVector社製)を順次反応させた。顕微鏡下でNS1発現細胞と非発現細胞の染

色強度の差が確認できる血清の最大希釈度を血清のNS1抗体価とした。

統計解析:NS1抗体陽性率の有意検定にはカイ二乗検定を用いた。また、平均抗体価の比較にはスチューデントのt検定を用いた。いずれも5%以上の有意水準で差が認められたときに有意差とみなした。

(倫理面への配慮)

本研究におけるヒト血清の使用は、神戸大学大学院医学系研究科医学倫理委員会により承認された。

C. 研究結果

判定のボーダーライン:今回のMF6細胞を用いた系では、健常アメリカ人血清30検体は、最高1:80の抗体価を示した(図には示さず)。したがって1:160以上のNS1抗体価を示す検体をNS1抗体陽性とした。

県別の陽性率の比較:全体の陽性率は4.4%であった(表1)。県別にみると0.5-6.7%であり、南ほど高い傾向を示した。山形の陽性率(0.5%)は福岡、愛知、長野、福島($P<0.01$)及び宮崎($P<0.05$)と比較して有意に低かった。

性別及び年齢別の陽性率の比較:表2に示すように、男のNS1抗体陽性率は4.3%、女は4.5%であり、有意差は認められなかった($P>0.05$)。しかし年齢別に解析すると、陽性率は10、30及び50歳代のグループが、0、20及び40歳代のグループよりも高い傾向にあった。男女を合せると、30歳代は0及び20歳代より有意に高く($P<0.05$)、50歳代は0、40($P<0.05$)及び20歳代($P<0.01$)との間に有意差が認められた。男女別に解析すると、男では30歳代は20歳代より有意に高く($P<0.05$)、50歳代は20歳代及び60歳代より有意に高かった($P<0.05$)。一方、女では年齢グループ間の有意差は認められなかった($P>0.05$)が、男の場合と同様の傾向は見られた。また、結果は示さないが、各県別でも同様に30歳代、50歳代に高い傾向が認められた。同年齢グループの男女間では有意差は認められなかった($P>0.05$)。

NS1抗体価の分布:NS1抗体価の最高値は1:1280であった(図1)。陽性検体において1:160の頻度が最も高かった。また、陽性検体の平均NS1抗体価は1:266であった。男

の平均NS1抗体価は1:249、女は1:287であり、性別によるNS1抗体価に有意差は認められなかった ($P>0.05$)。また、図には示さないが、県及び年齢によるNS1抗体価にも有意差は認められなかった ($P>0.05$)。

年間自然感染率の推定：NS1抗体陽性率と推定NS1抗体持続期間(2年)から、年間自然感染率を求めた(表1)。各県において0.2%–3.4%であった。

D. 考察

日本の8県におけるNS1抗体陽性率は比較的高く、現在の日本でも住民は高い頻度でJEVの自然感染を受けていることが示唆された。JEVは蚊媒介性であるので、年齢依存の抗体陽性率が得られたことは興味深い。この現象に関わる疫学的因子は現在のところ不明であるが、今後定期的に調査を行うことにより明らかになるものと思われる。

厚生労働省による2000年度の感染症流行予測調査の中のJEV感受性調査によると、年齢別のJEV中和抗体保有率は40歳代で最も低い(図2)。日本脳炎ワクチンの第3期接種(15歳)以降49歳までは、追加接種を受ける人は少ないし、またワクチンによって誘導された中和抗体が40歳代まで保持されているとは考えにくい。したがって、40歳代の中和抗体は自然感染を受けたことによって誘導されたものと考えられる。

JEV感受性調査の対象となった県と今回我々が調査した県は異なったため、北、中及び南日本に分けて年間自然感染率を比較した。不顕性感染で誘導された中和抗体の持続期間として、神戸市住民を対象とした調査(上記の平成13年度厚生科学研究費補助金研究報告書)で推定された6年を用いて年間感染率を比較した(表3)。その結果、1:40以上の中和抗体保有率から求めた年間自然感染率は、今回の調査においてNS1抗体陽性率から推測したものに相応する値となった。この推定からも、現在の日本において住民は高い頻度でJEVに暴露していることが示唆された。

E. 結論

住民における日本脳炎ウイルス自然感染率を調査した結果、北日本から南日本にわ

たる8県において、0.2-3.4%の年間感染率が示された。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Eiji Konishi, Mizue Shoda, Naoko Ajiro and Takashi Kondo: Development and evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for quantifying antibodies to Japanese encephalitis virus nonstructural 1 protein to detect subclinical infections in vaccinated horses. *Journal of Clinical Microbiology* 42, 5087-5093 (2004)

Jun-ichi Imoto and Eiji Konishi: Needle-free jet injection of a mixture of Japanese encephalitis DNA and protein vaccines: a strategy to effectively enhance immunogenicity of the DNA vaccine in a murine model. *Viral Immunol*, 18, 206-213 (2005)

小西英二. 日本脳炎ウイルス自然感染率：ワクチン不要論は正しいか？ 『臨床とウイルス』 32, 372-379 (2005)

2. 学会発表

Eiji Konishi, Mizue Shoda, Tomohiro Suzuki, Takashi Kondo, Satoru Arai, Keiko Taya, Nobuhiko Okabe: Recent Japanese Encephalitis Virus Activity in Japan: Can We Stop Vaccination? Fortieth Anniversary Joint Working Conference on Viral Diseases US-Japan Cooperative Medical Science Program. Kyoto (2004).

石川 知弘、奴久妻 聡一、高崎 智彦、倉根 一郎、小西 英二：ウエストナイルウイルス prM/E 遺伝子組込み DNA ワクチンの作製とマウスにおける評価。第 39 回日本脳炎ウイルス生態学研究会 (2004)。

井本 淳一、小杉 紗織、小西 英二： Dengue 4 価 DNA ワクチンの作製とマウスにおける免疫原性。第 39 回日本脳炎ウイルス生態学研究会 (2004)。

正田 瑞恵、近藤 高志、小西 英二：栗東及び美浦におけるウマの日本脳炎ウイルス NS1 抗体レベルの経年変化。第 39 回日本脳炎ウイルス生態学研究会 (2004)。

小杉紗織、奴久妻聡一、小西英二：デング 2 型ウイルスがマウスに誘導する抗体のクローナルレベルにおける解析：抗体可変領域の推定アミノ酸配列における個体差。第 39 回日本脳炎ウイルス生態学研究会 (2004)。

小西 英二：日本脳炎ウイルス自然感染率：ワクチン不要論は正しいか？第 45 回日本臨床ウイルス学会 (2004)。

山中 敦史、小杉 紗織、小西 英二：デング免疫マウスを用いて作製したモノクローナル抗体のキャラクタライゼーション。第 11 回トガ・フラビ・ベスチウイルス研究会 (2004)。

石川知弘、小西英二：日本脳炎ウイルスサブゲノミックレプリコンの構築。第 52 回日本ウイルス学会学術集会・総会 (2004)。

正田瑞恵、新井 智、多屋馨子、岡部信彦、小西英二：近年の日本におけるヒトの日本脳炎ウイルス自然感染状況。第 52 回日本ウイルス学会学術集会・総会 (2004)。

小杉 紗織、井本 淳一、小西 英二：デング 4 価 DNA ワクチンのマウスにおける抗体誘導能。第 52 回日本ウイルス学会学術集会・総会 (2004)。

小西 英二、正田 瑞恵、近藤 高志：日本脳炎ウイルス NS1 抗体レベルの経年変化：茨城県及び滋賀県におけるウマを対象とした調査。第 52 回日本ウイルス学会学術集会・総会 (2004)。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 各県の住民における2001年のNS1抗体陽性率と年間自然感染率

県	検体数	陽性数	陽性率 (%)	年間自然感染率 (%)
秋田	138	3	2.2	1.1
山形	211	1	0.5 ^a	0.2
福島	221	14	6.3 ^b	3.2
山梨	102	3	2.9	1.5
長野	366	18	4.9 ^b	2.5
愛知	134	9	6.7 ^b	3.4
福岡	368	21	5.7 ^b	2.9
宮崎	225	9	4.0 ^c	2.0
合計	1,765	78	4.4	2.2

a と b の間に有意差 (P<0.01)

a と c の間に有意差 (P<0.05)

表2. 年齢別NS1抗体陽性率

年齢	NS1抗体陽性率 (%) (陽性数/検体数)		
	男	女	全体
0-9	3.2 (5/154)	2.4 (4/164)	2.8 (9/318) d,e
10-19	5.2 (7/134)	4.5 (9/201)	4.8 (16/335)
20-29	1.8 (3/165) a,b	2.9 (4/139)	2.3 (7/304) f,g
30-39	7.5 (11/147) a	7.2 (9/125)	7.4 (20/272) d,f
40-49	2.8 (4/142)	3.1 (3/98)	2.9 (7/240) h
50-59	8.8 (10/114) b,c	8.0 (7/87)	8.5 (17/201) e,g,h
60-69	0.0 (0/64) c	6.5 (2/31)	2.1 (2/95)
合計	4.3 (40/920)	4.5 (38/845)	4.4 (78/1,765)

a,b,c,d,e,f,h P<0.05

§ P<0.01

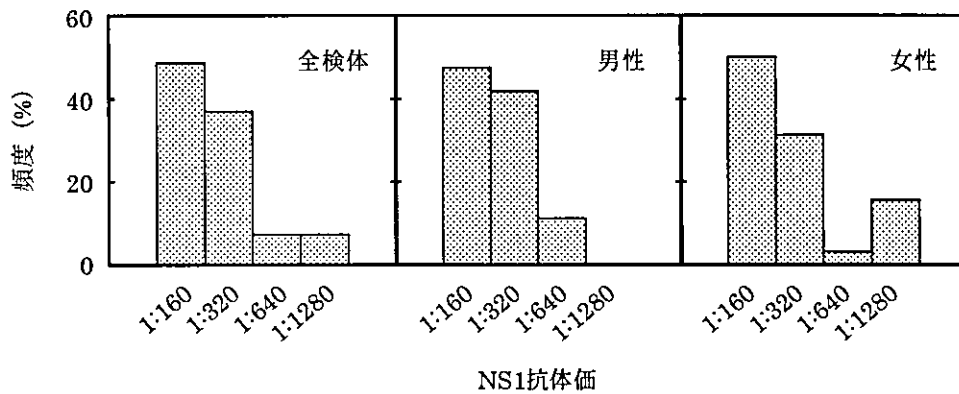


図 1. 陽性検体における NS1 抗体価の頻度分布

- ◆ 1:10以上を陽性とした時
- 1:40以上を陽性とした時

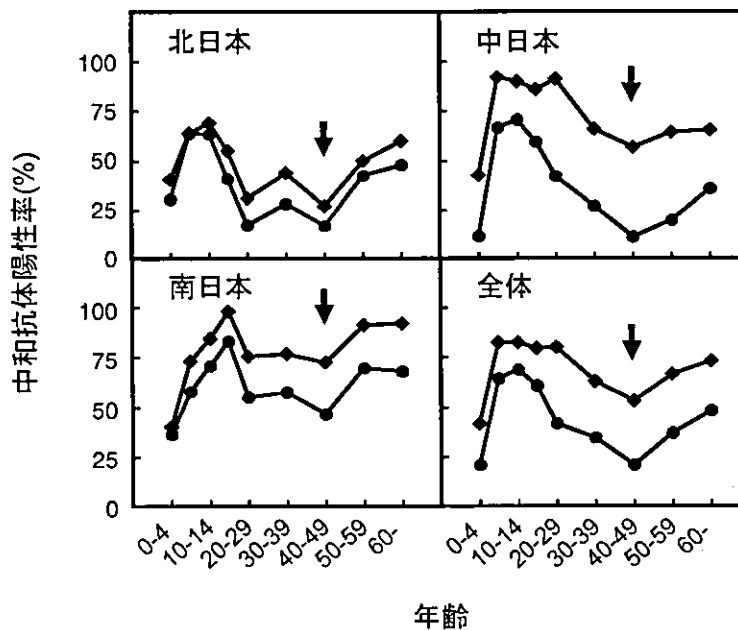


図 2. 各年齢群における中和抗体陽性率。平成 12 年度感染症流行予測調査報告書「日本脳炎」のデータを元にして作成。北日本は宮城、新潟、中日本は群馬、東京、大阪、島根、香川、南日本は熊本、大分のデータを集計した。中和抗体価が 1:10 (◆) あるいは 1:40 (●) 以上を陽性とした時の陽性率を示す。

表 3. 各地域における 40 歳代の住民の中和抗体陽性率から推定された年間自然感染率と NS1 抗体陽性率から推定された年間自然感染率との比較

地域 ^a	抗体陽性率 (%)			年間自然感染率 (%)		
	中和抗体 ^b		NS1抗体	中和抗体 ^c		NS1抗体 ^d
	≥1:10	≥1:40		≥1:10	≥1:40	
北日本	27.1	16.7	3.5	4.5	<u>2.8</u>	<u>1.7</u>
中日本	56.6	11.1	5.6	9.4	<u>1.9</u>	<u>2.8</u>
南日本	72.3	46.8	6.3	12.1	<u>7.8</u>	<u>3.1</u>

^a今回調査した県は、北日本（秋田、山形、福島）、中日本、（愛知、山梨、長野）南日本（福岡、宮崎）に分類した。

^b中和抗体価が 1:10 あるいは 1:40 以上を陽性とした時の陽性率。

^c不顕性感染で誘導された中和抗体の持続期間（6 年）で陽性率を割って求めた。

^dNS1 抗体の持続期間（2 年）で陽性率を割って求めた。

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症事業）

分担研究報告書

我が国における日本脳炎ウイルスサーベイランス

分担研究者 高崎智彦(国立感染症研究所ウイルス第一部)
協力研究者 根路銘令子、小滝 徹、伊藤美佳子、田島茂、
(国立感染症研究所ウイルス第一部)
新井 智 (国立感染症研究所感染症情報センター)
小川知子 (千葉県衛生研究所)
吉田靖子 (東京都立衛生研究所)
尾西 一 (石川県保健環境センター)
神田政宏 (静岡県西部食肉衛生検査所)
佐原啓二 (静岡県環境衛生科学研究所)
杉山 明 (三重県科学技術振興センター保健環境研究部)
沖 浩臣 (和歌山県衛生公害研究センター)
田原研二 (島根県保健環境科学研究所)
森下市子 (香川県環境保健研究センター)
桑山 勝 (広島県保健環境センター)
甲木和子 (熊本県保健環境科学研究所)
糸数清正 (沖縄県衛生環境研究所)

研究要旨

1990年以降、日本脳炎患者の発生は、毎年10人以下であるが、2001年には和歌山県で11年ぶりに患者が発生し、2002年には13年ぶりに広島県で患者が発生している。ブタの抗体調査によれば、依然として関東以西のブタの間では日本脳炎ウイルスは、依然として蔓延している。我々は2002年春より「日本脳炎ワクチンの有効性評価」を狙いの一つとして、12都県地方衛生研究所との共同研究の形で、ブタにおける「日本脳炎ウイルスサーベイランス」を開始し、本年度も上記12都県の施設で実施した。

近年アジア諸国では、我々が今回2002年のブタ血清から分離したウイルスと同様に、抗原性や遺伝子型でワクチン株(3型)と異なったウイルス(1型)が多数分離されている。本年もブタ血清からは1型ウイルスが分離されている。また、広島県保健環境センターに保存されていた小児の原因不明髄膜炎症例の髄液57検体をnested RT-PCR法を用いてスクリーニングした結果、2000年の4症例から日本脳炎ウイルス遺伝子を検出し、2症例は遺伝子型1型、2症例が3型であった。

A. 研究目的

日本脳炎ウイルスは、毎年夏期になると

九州、四国地方からブタの間で流行し始め、
近畿・東海・北陸・関東地方へと侵淫地域

を拡大する。近年の日本脳炎患者の発生数は10人以下であるが、依然としてブタの間では夏期にウイルスが蔓延しているのが、現状である。

現行日本脳炎ワクチンは「マウス脳由来不活化ワクチン」であり、国際的に認められている唯一の日本脳炎ワクチンである。また、現行ワクチン株 (Beijing-1 株) は、1949年に中国北京市でヒトから分離された日本脳炎ウイルスで、日本では1989年接種のワクチンより、それまでの Nakayama-NIH 株から、免疫性が高く、抗原性が野外分離株により近いとされる Beijing-1 株に変更になり、以来15年が経過している。現行ワクチンの開発国である我が国は、その有効性についても責任が大きいものとする。そこで我々は、2002年春より「日本脳炎ワクチンの有効性評価」を狙いの一つとして、12都県地方衛生研究所等との共同研究の形で、ブタにおける「日本脳炎ウイルスサーベイランス」を開始した。日本脳炎ウイルスを分離しその分子疫学的解析を実施した結果、ブタから分離されたウイルスは、ワクチン株と異なり遺伝子型1型であった。近年アジア諸国では、我々が今回2002年のブタ血清から分離したウイルスと同様に、抗原性や遺伝子型でワクチン株から大きく変異したウイルスが多数分離されている。本研究において我々は、新しくブタから分離されたウイルスを抗原的、遺伝学的並びに進化的に解析するだけでなく、その病原性をマウスにおける中枢神経毒性および中枢神経侵入性の面から調査し、ワクチン株との比較を試みた。

B. 研究方法

1. ウイルス分離

分離ブタ血清の採取法

日本脳炎ウイルス IgM 抗体が陽性となった時点より、1週ないし2週前のブタ血清をウイルス分離材料として用いた。

ウイルス分離法

分離は株化細胞による分離法を主として用いた。各施設で、乳のみマウス脳内接種法が得意な場合は、マウスによる分離を実施した。使用した細胞は Vero 細胞 (アフリカミドリザル腎臓由来) および C6/36 細胞 (ヒトスジシマカ由来) を用いた。

遺伝子解析

分離したウイルスのうち、増殖の良いものから、E 領域に設定した5つのプライマーペアを用いて RT-PCR 法により遺伝子を増幅し、ABI prism Avant 3100 遺伝子解析装置を用いて E 領域の遺伝子解析を実施した。

2. 原因不明無菌性髄膜炎症例からの日本脳炎ウイルス遺伝子の検出

広島県内で1999~2002年の8~10月にかけて臨床的に無菌性髄膜炎と診断された患者(0~15歳)のうち、ウイルス分離などで病原体が明らかにされなかった57検体の脊髄液を用いた。この脊髄液から RNA を抽出し、森田らおよび木村らの報告したプライマーを用いて、RT-nested-PCR 法を行った。cDNA の増幅 (E 遺伝子領域) が確認された検体は、前述のプライマーを用いてダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定した。前述のプライマーで塩基配列が決定できなかった検体は、E 遺伝子の他の領域をターゲットとしたプライマーを用いて cDNA の増幅及び塩基配列の決定を行った。

C. 研究結果

ブタ血清からの日本脳炎ウイルス分離

本年は3県のブタ血清から日本脳炎ウイルス複数株が分離された。三重県、香川県、島根県のブタからであり、表1に示す如く島根県では9月5日のブタ血清から6株(18検体)分離された。その2週間後の9月17日のブタ血清17検体中で、分離できたのは1株だけであった。

無菌性髄膜炎症例の髄液中の日本脳炎ウイルス遺伝子

2000年の4検体から目的とするcDNAを検出した。このうち、2つ (No.1,2) はおのおの326bpと247bpの塩基配列が決定され、JEウイルス中山株(遺伝子Ⅲ型)と高い相同性を示した。No.3と4はおのおの121bpと187bpの塩基配列が決定され、JEウイルス石川株(遺伝子Ⅰ型)に高い相同性を示した。なお、これら4症例の患者の髄膜炎発病は2000年8~9月で、この年の豚の抗体陽転は7月下旬であった(別添論文参照)。

D. 考察

本邦における日本脳炎患者数は、1980年代には、20から40例の範囲にとどまっていたが、1990年に11年ぶりに50例を越えた。しかし、1991年の13例の後、1992年以降患者数は10例を越えない。しかしながら、2001年には和歌山県で11年ぶりに患者が発生し、2002年には13年ぶりに広島県で患者が3例発生している。2002年の広島での患者発生数年前に、日本脳炎ウイルスのヒトへの関与の有無を回顧的に検討した。広島県保健環境センター冷凍保存されていた1999～2002年の8～10月にかけて臨床的に無菌性髄膜炎と診断された患者の髄液のうち、原因ウイルスの特定されなかった57検体をPCR法で検査した結果、2000年に発病した4症例において日本脳炎ウイルス遺伝子が検出された。日本脳炎ウイルスは、米国で流行中のウエストナイルウイルスと極めて近縁の疾患である。ウエストナイルウイルスは、非致死性の熱性疾患、髄膜炎、脊髄炎、脳炎と多彩な病態を引き起こす。日本脳炎ウイルスも高率ではないが、髄膜炎や脊髄炎を引き起こした報告があったが、今回、小児の無菌性髄膜炎症例から日本脳炎ウイルス遺伝子が検出されたことは、日本脳炎も脳炎以外の髄膜炎や脊髄炎といった病態を呈する場合があることを再認識する必要がある。今後夏季に発生した原因不明の無菌性髄膜炎症例に関して積極的なサーベイランスを実施する予定である。

一方、本年度もブタから分離した日本脳炎ウイルスは、遺伝子型1型ウイルスであった。しかし、日本国内から3型が駆逐されたわけではないことが、髄膜炎患者の検査結果から明らかになった。ウイルス分離法が、以前のように乳のみマウスの脳内接種法によるものでなく、組織培養細胞を用いる分離法であることから、細胞による分離法が3型よりも1型ウイルスに適している可能性もある。また、我が国で3型ウイルスの増幅動物になっているブタ以外の脊椎動物が存在する可能性も考えられる。

島根県のブタからの日本脳炎ウイルスの分離では、9月5日のブタ血清からは、18頭のブタ血清からウイルス分離を試みて、6頭の血清からウイルスが分離されたが、9月17日の血清からは、17頭中1頭からウイルスが分離されたのみであった。ウイルス分

離の結果からも、島根県における日本脳炎ウイルスの活動性が9月下旬には、低下することが確認された。

E. 結論

現在ブタの間で主として侵淫しているウイルスは、ワクチン株である北京株の遺伝子型3型と異なり、1型である。しかし、ヒトの髄膜炎症例の髄液から検出された日本脳炎ウイルスは1型および3型ウイルスが検出された。今後、日本脳炎ウイルス感染症は、ウエストナイルウイルス同様に脳炎以外の病態が存在することを医療現場に周知する必要がある。

F. 健康危険情報

夏季に発生した無菌性髄膜炎のなかに、日本脳炎ウイルスが原因である症例が存在することが確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Masaru Kuwayama, Mikako Ito, Shinichi Takao, Yukie Shimazu, Shinji Fukuda, Kazuo Miyazaki, Ichiro Kurane, Tomohiko Takasaki. Detection of Japanese encephalitis virus genome in cerebrospinal fluids from meningitis patients in Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 11(3):471-473, 2005

Shigeru Tajima, Tomohiko Takasaki, Shigeo Matsuno, Mikio Nakayama, Ichiro Kurane. Genetic characterization of Yokose virus, a flavivirus isolated from the bat in Japan. *Virology* 332:38-44, 2005

高崎智彦. 急性脳炎(ウエストナイル脳炎及び日本脳炎を除く). 感染症の診断・治療ガイドライン2004(日本医師会感染症危機管理対策室、厚生労働省健康局結核感染症課 監修) 190-191 (2004)

高崎智彦. 日本脳炎. 感染症の事典 (国立感染症研究所学友会編集) 朝倉書店 186-187 (2004)

高崎智彦. 日本脳炎、その他のウイルス性脳炎. 家庭医学大全科 p2631-32 (2004)

新井 智、多屋馨子、岡部信彦、高崎智彦、倉根一郎. わが国における日本脳炎の疫学と今後の対策について. 臨床とウイルス. 32(1). 13-22, 2004

2. 学会発表

Tajima Shigeru, Tomohiko Takasaki, Yuki Eshita, Ichiro Kurane. Characterization of Yokose virus, a Flavivirus, which was isolated from the Bat in Japan. Forties Anniversary United States-Japan Cooperative Medical Science Congress. (Kyoto) 2004/7-10

Yuki Eshita, Tomohiko Takasaki, Shunro Imura, Yukinori Uchida, Ikuo Takashima, Ichiro Kurane. Diagnostics dengue and West Nile viruses in mosquitoes. Forties Anniversary United States-Japan Cooperative Medical Science Congress. (Kyoto) 2004/7-10

高崎智彦. わが国におけるアルボウイルス感染症の現状. 第7回近畿熱帯医学研究

会 (京都市; 京都大学東南アジア研究センター) 2004/12/4

伊澤晴彦、星野啓太、佐々木年則、沢辺京子、津田良夫、倉橋 弘、高崎智彦、吉田政弘、渡辺 護、小林睦夫. 本邦生息蚊類のウイルス保有状況調査. 第38回日本脳炎ウイルス生態学研究会 (神戸市) 2004年6月

小滝 徹、高崎智彦、倉根一郎. 気候ジャンプと日本脳炎ブタHI抗体かとの相関. 第38回日本脳炎ウイルス生態学研究会 (神戸市) 2004年6月

桑山 勝、伊藤美佳子、高尾信一、島津幸枝、福田伸治、宮崎佳都夫、倉根一郎、高崎智彦. 小児無菌性髄膜炎患者からの日本脳炎ウイルス遺伝子の検出. 第38回日本脳炎ウイルス生態学研究会 (神戸市) 2004年6月

高崎智彦. 話題の感染症—ウエストナイル熱を中心に—. 第9回日本神経感染症学会. (弘前市) 10/8-9/2004

桑山 勝、伊藤美佳子、高尾信一、島津幸枝、福田伸治、宮崎佳都夫、倉根一郎、高崎智彦. 小児髄膜炎患者からの日本脳炎ウイルス遺伝子検出. 第52回日本ウイルス学会総会 (横浜市) 2004/11/21-23

表 1

serum No	検体採取日		serum No	検体採取日	
	2003/9/5			2003/9/17	
101	-		121	-	
102	-		122	-	
103	-		123	-	
104	-		124	-	
105	-		125	-	
106	-		126	-	
107	分離		127	-	
108	-		128	-	
109	実施せず		129	分離	
110	-		130	実施せず	
111	-		131	-	
112	分離		132	-	
113	分離		133	実施せず	
114	分離		134	-	
115	分離		135	-	
116	-		136	-	
117	分離		137	-	
118	実施せず		138	実施せず	
119	-		139	-	
120	-		140	-	
分離ウイルス数 ／実施検体数	6/18		1/17		

厚生科学研究費補助金（厚生労働科学 新興・再興感染症事業）

分担研究報告書

一般向け WNV に関する啓発ビデオ（日本語版）の作製とホームページの充実

分担研究者 高崎智彦（国立感染症研究所ウイルス第一部）

協力研究者：小林睦生（国立感染症研究所 昆虫医科学部）

伊藤美佳子、田島 茂、倉根一郎（国立感染症研究所ウイルス第一部）

米国CDC（Center for Disease Control and Prevention; Division of Vector-Borne Infectious Diseases）が中心となって、ウエストナイル熱の理解と啓発のために制作したウエストナイルウイルスに関する啓発ビデオの日本語吹き替え版を制作し、4月24日より国内国際空港検疫所にて放映し、6月上旬には健康局結核感染症課を通じて各都道府県・政令市・特別区の衛生主管部および日本医師会を通じて各地域の医師会に配布した。また、CDCの申し出により、CDCが英語版・スペイン語版を掲示する時期に前後して、我々のホームページで日本語版ビデオの動画部分が閲覧できるようにした。

A.研究目的

ウエストナイルウイルスが、1999年、西半球で初めて米国ニューヨーク市および周辺地域で流行した。北米の流行では従来の流行より、感染鳥の発病や死亡、ウマとヒトにおける脳炎の発生が顕著である。北米での流行はその後毎年拡大しており、2004年は、カリフォルニアやアリゾナでの流行が大きくなり、9月24日現在カリフォルニア州では600人以上の患者発生をみている。米国ではニューヨークに侵入したウエストナイルウイルスの活動域が太平洋岸にまで行き着いたといえる。ウイルスの活動域は中米へも拡大している。ウエストナイルウイルス感染に対してウマ用不活化ワクチンが、米国で2001年より承認され使用されているが、ヒト用のワクチンはまだ臨床試験の段階である。また、ウエストナイルウイルス感染に対する特異的治療法はない。

予防は、流行地域においては蚊との接触を防ぐことである。蚊に刺されないように長袖・長ズボンを着用し、また虫除けスプレーを使用する等個人レベルでの対策が重要である。さらに蚊の発生場所を減らすなどの啓発活動も有効で重要な対策の一つである。

B.研究方法

CDCのビデオCDには、英文脚本があるため、それを研究協力者により和訳し、映像部分の流れに沿って日本語脚本を作成した（別添資料1）。このビデオは、平成16年4月29日より、成田空港・関西新空港などで放映され、旅行者への啓発・情報提供を実施した（図1）。

6月10日には、厚生労働省健康局結核感染症課を通じて各都道府県・政令市・特別区の衛生主管部にCDを配布し、公衆衛生部局担

当者、医療従事者、動物等取扱業者、一般の方等へのウエストナイル熱の普及啓発への活用を促した。また、日本医師会感染症危機管理対策室長にも送付し、活用をお願いした。

また、CDC の動物媒介性感染症部門長の Lyle Petersen 博士から、次の内容の申し出があった。「CD-R (ウエストナイルの) 日本語版を送っていただいてありがとう。一週間以内に、われわれは誰でもが視聴できるように、CD の内容 (英語版) を我々のウェブサイトに掲げます。もし、あなたが有用だと思うなら、日本語版が視聴可能であることを、我々のウェブサイト上で知らせます。日本のウェブサイトのどこにウエストナイルウイルス啓発 CR の日本語版が掲げられているのか情報をお知らせください。そうすれば、その情報を我々のウェブサイト上で知らせます。」そのため我々は、日本語版の動画を、下記の URL で閲覧できるようにした。

<http://>

C. 研究結果

出発前の米国への旅行者に、ウエストナイルウイルスに関する情報を提供することが出来た。各地の諸団体や医療関係団体が、この CD-R を有効に活用した。また、上記ホームページを紹介したりに、リンクさせた団体もあり、マスコミによっても取り上げられた。

E. 結 論

ウエストナイルウイルス感染に対してヒト用のワクチンはまだ臨床試験の段階であり、ウエストナイルウイルス感染に対する特異的治療法はないことから、本 CD-R やビデオを用いた啓発活動は、非常に重要である。

F. 健康危険情報

な し

G. 研究発表

1. 論文

Shuzo Usuku, Yuzo Noguch, Tomohiko Takasaki. Newly developed TaqMan Assay to detect West Nile viruses in a Wide Range. *Jpn. J. Infect. Dis.* 57. 129-130. 2004

Ernawati Dewi Beti, Tomohiko Takasaki, Ichiro Kurane. In vitro assessment of human endothelial cell permeability: effects of inflammatory cytokines and dengue virus infection. *J. Virological Methods.* 121: 171-180. 2004

Shigeru Tajima, Tomohiko Takasaki, Shigeo Matsuno, Mikio Nakayama, Ichiro Kurane. Genetic characterization of Yokose virus, a flavivirus isolated from the bat in Japan. *Virology* 332:38-44, 2005

Mikako Ito, Tomohiko Takasaki, Ken-Ichiro Yamada, Reiko Nerome, Shigeru Tajima and Ichiro Kurane. Development and Evaluation of Fluorogenic Reverse Transcriptase PCR (TaqMan RT-PCR) Assays for Dengue Virus Types 1-4. *J. Clin. Microbiol.* 42(12):5935-5937, 2004

Masaru Kuwayama, Mikako Ito, Shinichi Takao, Yukie Shimazu, Shinji Fukuda, Kazuo Miyazaki, Ichiro Kurane, Tomohiko Takasaki. Detection of Japanese

encephalitis virus genome in cerebrospinal fluids from meningitis patients in Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 11(3):471-473, 2005

Masaru Nawa, Tomohiko Takasaki, Mikako Ito, Ichiro Kurane, Toshitaka Akatsuka. Detection of Dengue Virus Serotype-specific IgM by IgM capture ELISA in the presence of sodium thiocyanate (NaSCN). *Dengue Bulletin WHO* 2004.

Kunishige M, Mitsui T, Leong HN, Takasaki T, Kurane I, Mihara A, Matsumoto T. Preferential gray matter involvement in dengue myelitis. *Neurology* 63(10):1980-1981.2004

高崎智彦、倉根一郎. ウエストナイル熱. *日本医事新報* 4200:24-27 (2004)

高崎智彦. 急性脳炎(ウエストナイル脳炎及び日本脳炎を除く). *感染症の診断・治療ガイドライン2004*(日本医師会感染症危機管理対策室、厚生労働省健康局結核感染症課監修) 190-191 (2004)

図説「感染症シリーズ ウエストナイル熱/脳炎」. *医療* 58(2)114-118. 2004

伊藤美佳子、高崎智彦. この言葉、知っていますか。【西ナイルウイルス】. *臨床エンジニアリング* 15(9) 951 (2004)

佐々木年則、澤邊京子、伊澤晴彦、江下優樹、伊藤美佳子、高崎智彦、倉根一郎、小林睦生. イムノクロマトグラフィーによる蚊からのウエストナイルウイルスの検出. 第38回日本脳炎ウイルス生態学研究会 5/15-16/2003 (小樽市)

佐藤利明、斎藤隆行、古屋由美子、今井光信、宮澤真紀、高崎智彦、倉根一郎. ウエストナイルウイルスの遺伝子検査-感染研マニュアルの死亡カラスへの応用事例- 第38回日本脳炎ウイルス生態学研究会 5/15-16/2003 (小樽市)

高崎智彦. 「ウエストナイルウイルス感染症」 新興疾病・人獣共通感染症に関する国際ワークショップ 6/19/2003 (東京都)

高崎智彦. 「ウエストナイルウイルス感染症について」 第2回関西感染症フォーラム 6/21/2003 (大阪市)

高崎智彦. フラビウイルス感染症およびその流行における鳥類の役割. 平成15年秋季全国鶏病技術研修会 (広島市) 11/6/2003

高崎智彦、倉根一郎. 第3回日本医薬品等ウイルス安全性研究会シンポジウム. (東京都) 12/19/2003

高崎智彦. 話題の感染症-ウエストナイル熱を中心に-. 第19回日本環境感染学会. (横浜市) 2/20/2004

2. 学会発表

—あなたと地域ができる対策—

ウエストナイルウイルス

日本語版脚本

2004/4/23