

200726032A

厚生労働科学研究費補助金

平成19年度

新興・再興感染症研究事業

防疫上緊急を要するウイルス性出血熱等に対する病原体診断法の
確立及び予防・治療法の開発に関する研究
(H19—新興—一般—003)

平成19年度 総括・分担研究報告書

平成20年3月

主任研究者 森川 茂
(国立感染症研究所)

目 次

I. 総括研究報告書

- 防疫上緊急を要するウイルス性出血熱等に対する病原体診断法の確立
及び予防・治療法の開発に関する研究 1
主任研究者：森川茂（国立感染症研究所ウイルス第一部）

II. 分担研究報告書

1. 南米出血熱の実験室診断法の開発 19
分担研究者：森川茂（国立感染症研究所ウイルス第一部）
2. ニパウイルスの診断法の確立及び予防・治療法の開発に関する研究 29
分担研究者：甲斐知恵子（東京大学医科学研究所）
3. エボラウイルスの診断法と抗ウイルス薬の検討 33
分担研究者：高田礼人（北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター）
4. マールブルグウイルスの診断法とウイルス粒子形成後期過程阻害法の検討
に関する研究 37
分担研究者：安田二郎（科学警察研究所法科学第一部）
5. HPS ウイルス（ハンタウイルス）の診断法と分子疫学 45
分担研究者：有川二郎（北海道大学大学院医学研究科）
6. チクングニヤ熱実験室診断法の確立と本邦輸入症例から分離された
ウイルスの性状解析 51
分担研究者：高崎智彦（国立感染症研究所ウイルス第一部）
7. リフトバレーウイルスの診断法と抗ウイルス薬の検討 59
分担研究者：福士秀悦（国立感染症研究所ウイルス第一部）
8. 敗血症を伴った劇症型サル痘に関する解析：
症状・ウイルス学的検査所見・病理 67
分担研究者：西條政幸（国立感染症研究所ウイルス第一部）
9. 重症急性呼吸器症候群の発症モデル動物系による発症機構と
ワクチン、治療法の開発—小動物を用いた感染モデルの開発— 75
分担研究者：田口文広（国立感染症研究所ウイルス第三部）
10. 新興ウイルスが出現した場合の迅速なウイルス同定法の開発 81
分担研究者：遠藤大二（酪農学園大学獣医学部放射線学）
- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 139

I. 総括研究報告書

総括研究報告書

防疫上緊急を要するウイルス性出血熱等に対する病原体診断法の確立
及び予防・治療法の開発に関する研究

国立感染症研究所ウイルス第一部第一室長 森川 茂

研究要旨：近年、エボラ出血熱、マールブルグ出血熱、ラッサ熱、クリミア・コンゴ出血熱、リフトバレー熱、南米出血熱、ニパウイルス脳炎、ハンタウイルス感染症、サル痘、重症急性呼吸器症候群、チクングニア熱等の大流行の頻発や感染地域の拡大が見られ、我国への侵入が危惧される。これらの防疫上緊急な感染症の診断体制を確立し、さらに予防・治療法の開発に繋がる基礎研究を行うことを本研究の目的とする。これらの多くは、BSL4 病原体で日本ではウイルスを取り扱えないが、実験室診断を誤った場合の社会的・公衆衛生学的インパクトが非常に大きいため、限りなく正確な診断が必要であるため、組換えウイルス蛋白を用いた診断法を複数整備、改良する研究を行った。また、組換え蛋白発現系を用いたウイルス増殖過程の解析やウイルス弱毒化の解析を行い、治療法・予防法につながる基礎研究を行った。また、新興ウイルス感染症発生時の迅速なウイルス同定法を改良するため、遺伝子検出用の至適プライマーを設計する新たなアルゴリズムによる degenerated プライマー設計プログラムを開発した。その結果、初年度は以下の成果を得た。

1) 不活化ウイルス抗原、組換えウイルス蛋白、ウイルス様粒子抗原を用いた抗体、抗原検出法に関する研究：ニパウイルスの組換え N, P, G 蛋白、プーマラ、ツーラ型ハンタウイルスの診断抗原、リフトバレー熱ウイルスの組換え N 蛋白、マールブルグウイルスの組換え M 蛋白を作製した。南米アレナウイルスのフニンウイルス組換え N 蛋白を用いた IgG-ELISA の臨床検体を用いて評価した。チクングニアウイルスの不活化抗原を用いた IgM 抗体検出系を開発・評価した。また、リフトバレー熱ウイルス、LCM ウイルス及びフニンウイルスの組換え N 蛋白に対する高アビディティーな単クローン抗体を作製した。エボラウイルスの N 蛋白のペプチド抗体を作製しザイール、スーダンエボラウイルス特異的抗体を作製した。ハンタウイルスの単クローン抗体が食虫類由来ハンタウイルスと反応しない原因はエピトープの 3 アミノ酸置換によることを明らかにした。これらの抗体は、抗原検出系の開発に用いられる。

2) 安全で迅速な代替えウイルス中和抗体測定系に関する研究：VSV-pseudotype による中和試験法の開発は、既にエボラウイルス、SARS-CoV では確立し、代替え中和試験に用いることができる。この系を用い、リフトバレー熱ウイルス、フニンウイルス、ラッサウイルスの VSV-pseudotype を作製した。これらを用いて代替え中和抗体測定系を確立する。また、ニパウイルスでは、リバーズジェネティクス系により V, C, W 遺伝子欠失ウイルスを作製した。今後、これらの弱毒化を確認して中和試験への応用をはかる。

3) 対象ウイルス遺伝子の検出法に関する研究：マールブルグウイルスの LAMP 法、サル痘ウイルスの PCR 法、LAMP 法、ハンタウイルスの 3 群にわけた RT-PCR 法、ニパウイルスの RT-PCR 法、チクングニアウイルスの RT-PCR 法を、それぞれ開発した。マールブルグウイルスではウイルス材料を、ニパウイルスでは感染動物材料を、チクングニアウイルスでは臨床検体をそれぞれ用いて評価した。昨年から大流行しているウガンダの新型エボラウイルスによるエボラ出血熱や新興ウイルス感染症発生時の遺伝子検出・同定法を確立するために、RNA ウィルスでの存在確率が高く、宿主 RNA に少ない複数の 8 塩基配列を利用した非特異的 PCR 法である RDA 法の RT 時のプライマーを検討した。対象ウイルス種をある程度限定した degenerated primer の設計アルゴリズムを確立し、SARS-CoV 等でその有効性を明らかにした。

4) 対象ウイルスの予防・治療法の研究：ニパウイルスでは、アクセサリ遺伝子を欠失した感染性ウイルスの作製に成功し、ワクチン開発の可能性を示唆した。エボラウイルスでは、抗 GP 単クローン抗体による発症予防効果を確認した。マールブルグウイルスでは VP40 によるウイルス様粒子出芽過程に Tsg101 が関与することを明らかにし、粒子出芽過程を阻害する薬剤や si-RNA 等を検討する系を確立した。サル痘では、劇症型サル痘発症機構を解析した。重症急性呼吸器症候群では LPS 投与による重症化マウスモデルを確立し、治療法を解析する系が確立された。

分担研究者：

甲斐智恵子 (東京大学医科学研究所教授)
高田礼人 (北海道大学人獣共通感染症共通感染症リサーチセンター教授)
安田二郎 (科学警察研究所科学第一部室長)
有川二郎 (北海道大学大学院医学研究科病原微生物学教授)
高崎智彦 (国立感染症研究所ウイルス第一部室長)
福士秀悦 (国立感染症研究所ウイルス第一部主任研究官)
西條政幸 (国立感染症研究所ウイルス第一部室長)
田口文広 (国立感染症研究所ウイルス第三部室長)
遠藤大二 (酪農学園大学獣医放射線学教授)

A. 目的：

1 類感染症に分類されるエボラ出血熱・マールブルグ出血熱・ラッサ熱・クリミア・コンゴ出血熱・南米出血熱以外にも、重篤な症状と高い致死率を示すリフトバレー熱・ニパウイルス脳炎・ハンタウイルス肺症候群・重症急性呼吸器症候群・チクングニア熱等は日本には存在しない。近年、欧州ではラッサ熱輸入症例が多発し、米国ではヒトのサル痘の流行があった。また、

エボラ出血熱・マールブルグ出血熱・リフトバレー熱の常在地であるアフリカでは大規模な流行が頻発し、クリミア・コンゴ出血熱はトルコで大規模な流行が発生している。チクングニア熱も大規模な流行が相次いでおり、重症例では出血熱となる。ニパウイルス脳炎は、バングラディッシュで患者発生が相次いでいる。これらの防疫上緊急を要するウイルス感染症はレベル 4 病原体が多く、BSL4 施設が稼働していない現状では、ウイルスを用いた診断や治療法、予防法の開発が充分整備されていない。さらに、BSL4 施設が稼働しても他国からレベル 4 病原体の分与を受けるのには、多くの規制が存在するため数年必要である。また、レベル 3 病原体の場合も十分に診断体制が整備されていないものが多い。感染症法の改正により一類感染症としての診断を求められる南米出血熱のように全く未対応の感染症もある。

これらの感染症の実験室診断は、誤った診断をした場合の社会的、公衆衛生上の影響が極めて大きいことから、限りなく正確

な診断が求められる。そこで、未整備の感染症の診断体制を確立し、ある程度診断体制が整備された感染症の診断法を改良することを目的とする。特に血清診断では、最も信頼度の高いウイルス中和試験法の確立が急務であるため、VSV-pseudotype 等を応用した代替え中和試験法の確立を多くの対象ウイルスで目指す。また、発症初期の診断に重要なウイルス検出法に関しては、特に変異の多いハンタウイルスやアレナウイルスの遺伝子検出法の改良等を行ない、併せて高感度なウイルス蛋白検出系を整備する。さらに、昨年から大流行しているウガンダの新型エボラウイルスによるエボラ出血熱や新興ウイルス感染症発生時の遺伝子検出・同定を迅速に行なえるような高感度ウイルス遺伝子検出法の確立を目指す。さらにこれらの感染症の予防・治療法の開発に繋がる基礎研究を行うことも本研究の目的とする。また、サル痘、ニパウイルス感染症や重症急性呼吸器症候群では発症動物モデル系を用いた有効な治療法開発につながる基礎研究を進展させる。フィロウイルスでは、ウイルス様粒子作製系を用いてウイルス増殖抑制効果のある薬剤等のスクリーニングを行なう。

B. 研究方法：

1) 南米出血熱の実験室診断法の開発と評価：

南米出血熱（アルゼンチン出血熱、ボリビア出血熱、ベネズエラ出血熱、ブラジル出血熱）は、新たに1類感染症に加えられたラッサ熱と類似したウイルス性出血熱である。このうち、患者発生数が最も多いアルゼンチン出血熱の実験室診断法の開発、評価を行った。まず、フニンウイルスの主要蛋白である NP を組換えバキュロウイルスにより発現し、精製した。これを用いた IgG-ELISA 系を開発

し、アルゼンチン出血熱患者血清中の特異 IgG 抗体の検出をフニンウイルス感染細胞ライセートを用いた IgG-ELISA 及びフニンウイルス中和試験と比較して評価した。試験法の評価は、アルゼンチン、ラプラタ国立大学の Victor Romanowski 教授のもとで行われた。

また、代替えウイルス中和試験の開発するために、フニンウイルス外被糖蛋白質 (GPC) 遺伝子を発現するプラスミドをトランスフェクトした細胞に、外被糖蛋白質遺伝子を緑色蛍光蛋白質 (GFP) 遺伝子と入れ換えた VSV シュードタイプを接種して、フニンウイルス外被糖蛋白質を被った VSV シュードタイプを作製した。

さらに、フニンウイルス抗原検出系を開発する上で必要なウイルスの NP に対する単クローン抗体を作製し、その認識領域を決定した。

2) ニパウイルス感染症の実験室診断法の開発：

ニパウイルス感染症は1998年にマレーシアで出現し、100名以上（致死率40%）を死亡させた新興感染症である。自然宿主はオオコウモリと同定され、マレーシアではブタを介して人に伝播した。現在でもバングラディッシュ等でさらに高い致死率を示して散発的に発生しており、感染経路もオオコウモリから人への直接伝播と考えられている。本研究では、ウイルス遺伝子検出法として N 蛋白遺伝子を標的とする RT-PCR 法を開発し、実験感染したハムスターの各臓器からの遺伝子検出を行い評価した。

また、N, P, M 蛋白の組換え蛋白を発現、精製し、各蛋白の高血清を作製した。組換え蛋白を用いた IgG-ELISA 系を作製した。また、これらを発現する細胞を用いた蛍光抗体法用抗原を作製した。

を媒介するため、いったんウイルスが侵入すると世界中どこでも流行する可能性が高い。2000年8月にはサウジアラビア、イエメンでリフトバレー熱が報告され、アフリカ大陸以外で初めて大流行を引き起こした。また、2006年から2007年にかけてタンザニア、ケニア、ソマリア、スーダンでそれぞれ数百人規模の患者が発生し高い致死率(20-40%)を示している。本研究では、リフトバレー熱ウイルス(RVVFV)構造蛋白質を用いたIgGおよびIgM抗体の検出、RVVFV抗原検出ELISAおよびシュードタイプウイルスを用いた血清中の中和抗体検出法を開発する。今年度は、RVVFV抗原検出ELISAを構築するための単クローン抗体を作製し、これらの反応性を検討した。また、代替えウイルス中和試験法に用いられるVSVシュードタイプを作製した。

7) 新型や新興ウイルスが出現した場合の迅速なウイルス同定法の開発:

昨年ウガンダで流行したエボラ出血熱は、新種のエボラウイルスによることがほぼ確定している。また、ラッサウイルスやハンタウイルスのように遺伝子配列の多様性が大きいウイルスでは、既存のプライマーによる遺伝子検出法では検出できないウイルス株の出現が問題になる。さらに、南米アレナウイルスでは、ラッサウイルスと同様に遺伝子配列の多形性が大きいだけでなく、2種のウイルス間で遺伝子組み換えによる新興ウイルスが出現する(Whitewater Arroyoウイルス等)ことが知られている。このような新型や新興ウイルスによる感染症が出現した場合、迅速にウイルス遺伝子を検出し同定する方法が必要になる。そこで、ウイルス遺伝子配列情報を必要としない、感染細胞由来RNAのcDNAを非感染細胞由来cDNAでサブトラクトする遺伝子増

幅法(RDA法)の最も重要なステップである逆転写過程に用いるプライマーの検討を行った。また、ウイルス種あるいは属ごとに共通するdegeneratedプライマーセットを予測するアルゴリズムを開発し、それに基づくプライマー設計とウイルス遺伝子検出に関して検討した。

8) 対象ウイルス感染症の治療法、予防法につながる基礎研究と動物モデルの開発:

ニパウイルスでは、これまでに確立したニパウイルスのリバーシジェネティック系を用いてアクセサリー蛋白質であるV, W, C遺伝子を欠失したニパウイルスを作製した。これらの弱毒化が確認できれば、弱毒化ワクチンの開発へとつながることが期待される。

エボラウイルスの表面糖蛋白質GPに対する精製モノクローナル抗体による感染防御効果を、マウスおよびモルモットのエボラウイルス実験感染系で評価した。

マールブルグウイルスのVP40は、ウイルス出芽に必須な蛋白質である。本研究では、VP40のLドメインであるPPxY配列の機能解析とウイルス出芽に関与する宿主因子を同定した。宿主因子の発現をsiRNAで抑制することによるウイルス出芽の抑制効果を検討した。

サル痘は、ポックスウイルス科のオルソポックスウイルス属のサル痘ウイルスによる、天然痘様の症状を呈する感染症で、コンゴ民主共和国で毎年流行している。また、近年米国でも輸入齧歯類を感染源とする流行が起きた。サル痘ウイルスは、コンゴ盆地型と西アフリカ型に分類され、前者の病原性は後者のそれよりも高く、コンゴ盆地型サル痘ウイルスによるヒトサル痘では致死的な場合がある。本研究では、西アフリカ型サル痘ウイルスのカニクイザル感

染実験を行った結果、劇症型天然痘に類似した症例があった。この症例の臨床症状、ウイルス学的、病理学的解析を行い、その病態を明らかにした。

重症急性呼吸器症候群 (SARS) は野生動物由来の新興感染症であり、原因病原体は新型コロナウイルス (SARS-CoV) である。SARS 病態は重症肺炎であり、致死率は約 10% と極めて高い。SARS-CoV はその受容体を発現している種々の組織で増殖するが、肺での高い増殖と重症肺炎の発症機構についてはよく分かっていない。SARS-CoV 感染がトリプシンやエラスターゼなどにより著しく亢進し、弱毒細菌感染により肺でのエラスターゼ産生が誘導され、更に SARS-CoV 感染が増強され、重症化肺炎に至ることを明らかにしてきたが、本年度はエラスターゼ誘導物質として、大腸菌由来の LPS を用いて検討し、SARS 発症機構を解析した。

本研究において、動物実験は各実施施設での動物実験倫理規程等により承認された上で行われた。遺伝子組換え実験は各実験担当者が実験承認を得て行なった。BSL4 での実験は分担研究者が海外の施設との共同研究等により行った。海外との共同研究では、各施設での規程に従い実験が行われた。

C. 結果：

1) 南米出血熱の実験室診断法の開発と評価：

組換えフニンウイルス NP を用いる IgG-ELISA は、患者血清を用いて評価した結果、ウイルス感染細胞抗原を用いる ELISA 法と同等の感度・精度で特異抗体を検出できることが明らかとなった。今後、組換え NP を発現する細胞株を樹立して、感染蛍光抗体法に用いられる抗原

スライドを作製する必要がある。血清診断の gold standard であるウイルス中和試験によるウイルス中和抗体の検出であるが、ウイルスを国内で取り扱うことができないため、VSV シュードタイプを用いた代替ウイルス中和試験が必要になる。今年度は、VSV シュードタイプの作製を検討した結果、 6×10^6 infectious unit (IU)/mL と非常に高力価のシュードタイプが得られた。また、フニンウイルス NP に対するアビディティーの高い単クローン抗体を 3 クローン作製した。これらの認識領域を解析した結果、2 クローンが NP の N 末端領域を、1 クローンが C 末端側領域を認識した。今後、これらを用いたウイルス抗原検出 ELISA 法を確立する。

2) ニパウイルス感染症の実験室診断法の開発と弱毒化ニパウイルス作製の試み：

ニパウイルスの迅速な検出として N 遺伝子を標的とする RT-PCR 法を開発し、その有効性を検討した。ニパウイルスをハムスターに接種し、腎臓と脳の臓器乳剤から抽出した RNA を用いて RT-PCR を行なった結果、腎臓では感染 6 日目から脳では 8 日目にウイルス遺伝子が検出された。このことから、RT-PCR 法によりニパウイルスの感染を比較的簡便に高感度で検出できることが確認された。

ニパウイルス N, P, M, G 蛋白の組換え蛋白発現系をそれぞれ確立し、精製蛋白を得た。これら発現蛋白をウサギに免疫してポリクローナル抗体を作製した。これらの抗体は ELISA 法により特異性および高い力価であることを確認した。また、それぞれの蛋白遺伝子を transfection した細胞において発現した当該蛋白を蛍光抗体法によって検出できた。これにより、

ニパウイルス感染細胞や感染個体の病理組織からウイルス抗原を検出する事が可能になった。

3) エボラウイルス、マールブルグウイルスの実験室診断法の開発と評価:

既知の全てのフィロウイルスの遺伝子を検出する数種類のプライマーセットをデザインした。カナダのBSL-4施設で、実際のフィロウイルスRNA遺伝子を鋳型にRT-PCRを行った結果、調べた全てのエボラおよびマールブルグウイルス遺伝子を検出できた。その検出感度は、非常に高く感染価1FFU以下のウイルスでも検出できた。

マールブルグウイルス遺伝子検出RT-LAMP法は、Musoke系統用、Ravn系統用のRT-LAMP法を開発し、その特異性をMusoke系統3株、Ravn系統1株、エボラウイルス5株、ラッサウイルス2株のウイルスRNAを用いてカナダのBSL-4施設で、調べた結果、何れの系統に対するRT-LAMPも同一系統のマールブルグウイルス遺伝子のみを特異的に検出することができ、その検出限界はMusoke用、Ravn用共にウイルスRNA100コピーであった。

エボラウイルスのZaire、Sudan2種の分泌型の組換えGPを用いたIgG-ELISAを開発し、感染サル血清を用いて評価した結果、それぞれのエボラウイルス種の特異抗体を高感度で検出できた。本ELISAにより、NP抗原ELISAとは異なり感染ウイルス種を識別できることが明らかとなった。また、エボラウイルスの3種(Zaire、Sudan、Reston)のNPの合成ペプチドエピトープに対する抗体を作製した結果、それぞれの種に特異的に反応する抗体が得られ、NPにおいても種特異的抗体測定系を開発できる可能性が示唆された。

4) ハンタウイルスの実験室診断法の開発:

ネズミ亜科由来ハンタウイルスの遺伝子検出用プライマーセットを新たにデザインして検討した結果、従来用いられてきた汎用プライマーよりも良い検出効率を持つプライマー3種類が選定された。この3種類でヘミネステイドPCRを行うことで、高感度かつ網羅的診断が可能となると考えられる。また、このPCR産物から得られる遺伝子情報もおよそ800塩基(従来は250塩基)と長く、その後のシーケンス解析で十分な情報量を得ることができると考えられた。

ハタネズミ由来ハンタウイルスのPuumalaウイルスとTulaウイルス感染ハタネズミ血清を用いて、共通抗原性部位と考えられるNPのN末端の組換え蛋白による抗体測定法を評価した結果、いずれも高感度に抗体が検出できた。さらに、ウイルス特異的な抗原領域を有するN末端欠損NPを用いた抗体検出法を開発して、中和試験の代替法としての可能性を検討している。ハンタウイルス肺症候群(HPS)を起こすアメリカネズミ亜科由来ウイルスのデータベース解析から、NPの抗原性が共通する部位(N末端)があることが予想され、この部位が診断抗原として有用であると考えられた。さらに、可変領域のタイプが少なくとも4種類見つかри、代替中和法で感染ウイルス種を鑑別できる可能性が示された。

5) チクングニア熱の実験室診断法の開発と評価:

日本人患者から分離したウイルスの遺伝子配列は、現在流行しているインド洋の島国レユニオン島の流行で分離されたウイルス株と99%一致した。これとアフリカ株、

アジア株を検出する TaqMan RT-PCR の感度は、感染価で 0.2 pfu であった。抗体検出法としては、IgM 補足 ELISA 及びウイルス中和試験法を確立し、「ヨーロッパ輸入ウイルス感染症診断ネットワーク」の External Quality Assurance (EQA) に参加して評価した結果、総合的な実験室診断能力として充分であることが確認された。

6) リフトバレー熱の実験室診断法の開発:

組換え NP に対する高アビディティーな単クローン抗体を作製して、認識する領域を検討した結果、3クローンは NP の C 末端側領域のアミノ酸残基 191-245 を認識し、2クローンは全長の NP とのみ反応し、後者は NP の高次構造を認識すると考えられた。こんご、これらを用いた高感度な抗原検出法を開発する。また、代替えウイルス中和試験に用いられる VSV シュードタイプを作製した。

7) 新型や新興ウイルスが出現した場合の迅速なウイルス同定法の開発:

ウイルスの遺伝子配列に依存しないウイルス遺伝子検出法である RDA 法の RT に用いられるプライマーを検討した結果、ribosome RNA をできるだけ増幅せず各種ウイルスに多く認められる 8mer のプライマー96種からなる mixed primers の有用性が示された。

一方、特定のウイルス種あるいはウイルス属の塩基配列データを大量にデータベース上から入手し、グループ化と motif 分析を組み合わせることにより、効率良く degenerate プライマーを設計可能なアルゴリズム (CoCoMo アルゴリズム) およびプログラム群が整備された。合成オリゴマーを標的として用いた実験と 3 種のウイルスでの適用試験では、CoCoMo アルゴリズムによって設計され

た degenerate プライマーは一定の効率を示した。特に SARS-CoV 感染細胞から抽出した RNA を鋳型に実施した結果、33種のプライマーセットのうち32セットで効率にウイルス遺伝子を増幅できた。これらの結果から、CoCoMo アルゴリズムの実用性が示されたが、同時にプログラムの改善と個々の適用種に応じて方法を変更する必要性が示唆された。

8) 対象ウイルス感染症の治療法、予防法につながる基礎研究と動物モデルの開発:

i) 弱毒ニパウイルス作製の試み

既に確立したリバースジェネティックスを用いて、ニパウイルスのアクセサリ遺伝子である V, W, C をそれぞれ単独にあるいは全てを欠失したウイルスを作製した結果、全てのウイルスが感染性を有していた。これらのアクセサリ蛋白は、ニパウイルス感染細胞におけるインターフェロン応答や誘導能に関与することが報告されているが、ウイルス感染細胞や個体内における役割は未だ明らかにされていない。今後、これらを用いてウイルスのアクセサリ遺伝子の機能解析を行うとともに、ハムスター等への感染実験により弱毒化に関して解析する。

ii) エボラウイルスの表面糖蛋白質 GP に対する単クローン抗体による感染防御効果を、マウス感染モデルで検討した結果、暴露前投与は有効であった。また、暴露後投与でもある程度有効であった。

iii) マールブルグウイルスの出芽機構の解析

マールブルグウイルスの VP40 は、ウイルス出芽に必須である。本研究では、VP40 の L-ドメインである PPxY 配列の機能解析

から、L-ドメインが細胞の Tsg101 と相互作用することを解明した。また、VP40 と GP/NP を今日発現すると出芽が有意に増強された。さらに、siRNA により Tsg101 の発現を抑制すると VP40 による出芽が顕著に抑制され、抗ウイルス剤開発の可能性が示唆された。

iv) サル痘ウイルス感染サルの劇症型サル痘の解析

西アフリカ型サル痘ウイルス感染カニクイザルで、劇症型サル痘発症例を解析した結果、中枢神経組織、リンパ系臓器、消化器臓器、呼吸器臓器、内分泌組織、循環器臓器、泌尿生殖器系臓器など、調べられた臓器全てにウイルス抗原が存在した。また、敗血症も伴っていた。この成績は、ヒトにおいてもサル痘ウイルス感染症により劇症型ヒトサル痘を発症する可能性があることを示している。

v) 重症急性呼吸器症候群 (SARS) のマウス発症モデルの解析

これまでに、マウス馴化 SARS-CoV と弱毒細菌 *Pasteurella pneumotropica* 菌との共感染による SARS 発症モデルを開発したが、その解析から、弱毒細菌感染が肺中のエラスターゼ産生を促し、SARS-CoV の肺での増殖を増強すること、更に重症肺炎を引き起こすことを明らかにしている。本研究では、LPS 投与により肺中のエラスターゼが誘導され、SARS 発症モデルが再現できた。肺中でのエラスターゼなどプロテアーゼが重症化肺炎誘導に重要な役割を果たしていることが示唆され、エラスターゼ阻害剤などによる治療法の開発の可能性が示唆された。

D. 考察:

エボラ出血熱、マールブルグ出血熱、

ラッサ熱、クリミア・コンゴ出血熱、リフトバレー熱、南米出血熱、ニパウイルス脳炎、ハンタウイルス感染症、サル痘、重症急性呼吸器症候群、チクングニア熱等は、近年大流行の頻発や感染地域の拡大が見られ、我国への侵入が危惧される。これらの防疫上緊急な感染症の診断体制を確立し、さらに予防・治療法の開発に繋がる基礎研究を行うことが本研究の目的である。これらの多くは、BSL4 病原体で日本ではウイルスを取り扱えないが、実験室診断を誤った場合の社会的・公衆衛生学的インパクトが非常に大きいため、限りなく正確な診断が必要であるため、組換えウイルス蛋白を用いた診断法を複数整備、改良する研究を行った。現状では、まだ全ての対象ウイルスに対する実験室診断系は充分整備されていないが、次年度以降順次未整備の診断法を開発することにより診断体制の強化が可能であると考えられる。

また、組換え蛋白発現系を用いたウイルス増殖過程の解析やウイルス弱毒化の解析を行い、治療法・予防法につながる基礎研究を行った。これらの研究を次年度以降継続して発展させ、有効な治療法・予防法を開発したい。

また、対象とするウイルスでも、アレナウイルス (ラッサ、南米アレナウイルス)、ハンタウイルスの様に遺伝的多様性により遺伝子検出法で検出できない株が問題になるウイルスや、昨年出現した新種のエボラウイルスの様に、新型や新興ウイルス感染症発生時の迅速なウイルス同定法のさらなる改良と実用化に向けた研究を発展させる必要がある。

E. 結論

防疫上緊急を要するウイルス性出血熱等に対する病原体診断法の確立のため、

対象ウイルスの遺伝子検出法、抗原検出法、抗体検出法の整備を進め、これまで未整備の診断法の確立、診断法確立に必要な蛋白や抗体の整備が進展した。新型ウイルスや新興ウイルスに対応可能な遺伝子検出法に関しても進展が見られた。また、いくつかのウイルスで予防法・治療法につながる成果が得られた。

F. 健康危険情報

2007年にウガンダで流行したエボラ出血熱は新種のエボラウイルスによる可能性が示唆されている。リフトバレー熱は、2006年から2007年にかけてタンザニア、ケニア、ソマリア、スーダンでそれぞれ数百人規模の患者が発生し高い致死率(20-40%)を示している。インド洋諸国、インドおよびスリランカで流行しているチクングニヤ熱は、2007年夏に北部イタリアに侵入し、300人規模の流行が発生した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagata, N., Iwata, N., Hasegawa, H., Fukushi, S., Yokoyama, M., Harashima, A., Sato, Y., Saijo, M., Morikawa, S., and Sata, T. : Participation of both host and virus factors in induction of severe acute respiratory syndrome in F344 rats infected with SARS coronavirus, *J. Virol.*, 81(4):1848-57, 2007
2. Yu, F., Le, M.Q., Inoue, S., Hasebe, F., Parquet, M.D., Morikawa, S., and Morita K. : Development of immunoglobulin m capture enzyme-linked immunosorbent assay system for severe acute respiratory syndrome coronavirus by using recombinant truncated nucleocapsid

proteion as antigen. *Clin. Vaccine Immunol.* 14(2):146-149, 2007.

3. Mizutani, T., Endoh, D., Okamoto, M., Shirato, K., Shimizu, H., Arita, M., Fukushi, S., Saijo, M., Sakai, K., Limn, C.K., Ito, M., Nerome, R., Takasaki, T., Ishii, K., Suzuki, T., Kurane, I., Morikawa, S., and Nishimura, H. : Rapid Genome Sequencing of RNA Viruses. *Emerg. Infect. Dis.* 13(2): 322-4, 2007.
4. Okada, M., Okuno, Y., Hashimoto, S., Kita, Y., Kanamaru, N., Nishida, Y., Tsunai, Y., Inoue, R., Nakatani, H., Fukamizu, R., Namie, Y., Yamada, J., Takao, K., Asai, R., Asaki, R., Kase, T., Takemoto, Y., Yoshida, S., Peiris, J.S., Chen, P.J., Yamamoto, N., Nomura, T., Ishida, I., Morikawa, S., Tashiro, M., and Sakatani, M. : Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models. *Vaccine*, 25(16): 3038-3040, 2007
5. Urata, S., Noda, T., Kawaoka, Y., Morikawa, S., Yokosawa, H., and Yasuda, J. : Interaction of Tsg101 with Marburg virus VP40 depends on the PPPY motif, but not the PT/SAP motif as in the case of Ebola virus, and Tsg101 plays a critical role in the budding of Marburg virus-like particles induced by VP40, NP, and GP. *J. Virol.* 81(9):4895-9, 2007.
6. Mizutani, T., Fukushi, S., Kenri, T., Sasaki, Y., Ishii, K., Endoh, D., Zamoto, A., Saijo, M., Kurane, I., and Morikawa, S. : Enhancement of cytotoxicity against Vero E6 cells persistently infected with SARS-CoV by Mycoplasma fermentans.

- Arch. Virol. 152:1019-1025, 2007
7. Sakai, K., Mizutani, T., Fukushi, S., Saijo, M., Endoh, D., Kurane, I., Takehara, K., and Morikawa, S. : An improved procedure for rapid determination of viral RNA sequences of avian RNA viruses. Arch. Virol. 152(9):1763-5, 2007
 8. Saijo, M., George-Corbot, M., Philippe, M., Victor, R., Fukushi, S., Mizutani, T., George, A., Kurata, T., Kurane, I. and Morikawa, S. : Development of recombinant nucleoprotein-based diagnostic systems for Lassa fever. Clin Vaccine Immunol. 14(9):1182-9, 2007
 9. Ike, F., Bourgade, F., Ohsawa, K., Sato, H., Morikawa, S., Saijo, M., Kurane, I., Takimoto, K., Yamada, Y.K., Jaubert, J., Berard, M., Nakata, H., Hiraiwa, N., Mekada, K., Takakura, A., Itoh, T., Obata, Y., Yoshiki, A., and Montagnetelli, X. : LCMV infection in a wild-derived mouse inbred strain undetected by dirty bedding sentinel health monitoring and revealed after embryo transfer. Comp. Med., 57(3): 272-281, 2007.
 10. Ikejiri, M., Saijo, M., Morikawa, S., Fukushi, S., Mizutani, T., Kurane, I., and Maruyama, T. : Synthesis and biological evaluation of nucleoside analogues having 6-chloropurine as anti-SARS-CoV agents. Bioorg. Med. Chem. Lett. 17(9): 2470-3, 2007.
 11. Morikawa, S., Saijo, M. and Kurane, I. : Current knowledge on lower virulence of Reston Ebola virus. Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. 30(5-6):391-8, 2007
 12. Morikawa, S., Saijo, M. and Kurane, I. : Recent progress in molecular biology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. 30(5-6):375-89, 2007
 13. Fukushi, S., Mizutani, T., Sakai, K., Saijo, M., Taguchi, F., Yokoyama, M., Kurane, I., and Morikawa, S. : Amino acid substitutions in S2 region enhance SARS-CoV infectivity in rat ACE2-expressing cells. J. Virol. 81 (19) :10831-4, 2007
 14. Kihara Y, Satho T, Eshita Y, Sakai K, Kotaki A, Takasaki T, Rongsriyam Y, Komalamisra N, Srisawat R, Lapcharoen P, Sumroiphon S, Iwanaga S, Ushijima H, Endoh D, Miyata T, Sakata A, Kashige N, Miake F, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Morikawa S, Mizutani T. : Rapid determination of viral RNA sequences in mosquitoes collected in the field. J Virol Methods. 146(1-2):372-4, 2007
 15. Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Sato Y, Morikawa S, Saijo M, Itamura S, Saito T, Ami Y, Odagiri T, Tashiro M, Sata T. : Pathology and virus dispersion in cynomolgus monkeys experimentally infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus via different inoculation routes. Int J Exp Pathol. 88(6):403-14, 2007.
 16. Saijo M, Suzutani T, Mizuta K, Kurane I, Morikawa S. : Characterization and susceptibility to antiviral agents of herpes simplex virus type 1 containing a unique thymidine kinase gene with an amber codon between the first and the second initiation codons. Arch Virol. 153(2): 303-14, 2008
 17. Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Ogata M, Fukushi

- S, Mizutani T, Iizuka I, Sakai K, Sata, T, Kurata T, Kurane I, and Morikawa S. : Diagnosis and assessment of monkeypox virus (MPXV) infection by quantitative PCR assay: differentiation of Congo Basin and West African MPXV strains. *Jpn J Infect Dis*, in press.
18. Maeda K, Hondo E, Terakawa J, Kiso Y, Nakaichi N, Endoh D, Sakai K, Morikawa S, Mizutani T. Isolation of Novel Adenovirus from Fruit Bat (*Pteropus dasymallus yayeyamae*). *Emerg Infect Dis*. 14(2):347-9, 2008.
 19. Ami Y, Nagata N, Shirato K, Watanabe R, Iwata N, Nakagaki K, Fukushi S, Saijo M, Morikawa S and Taguchi F : Co-infection of respiratory bacterium with SARS coronavirus induces an exacerbated pneumonia in mice. *Microbiol. Immunol.* In press
 20. Ujike M, Nishikawa H, Otaka A, Yamamoto N, Yamamoto N, Matsuoka M, Kodama E, Fujii N and Taguchi F : Heptad repeat-derived peptides block the protease-mediated direct entry from cell surface of SARS coronavirus but not entry via endosomal pathway. *J. Virol.* 82: 588-592, 2008
 21. Watanabe R, Sawiki S, and Taguchi F : Heparan sulfate is a binding molecule but not a receptor for CEACAM1-independent infection of murine coronavirus. *Virology* 366: 16-22, 2007
 22. Takada, A., Ebihara, H., Jones, S., Feldmann, H., Kawaoka, Y. : Protective efficacy of neutralizing antibodies against Ebola virus infection. *Vaccine* 25: 993-999, 2007
 23. Kurosaki, Y., Takada, A., Ebihara, H., Grolla, A., Kamo, N., Feldmann, H., Kawaoka, Y., and Yasuda, J. : Rapid and simple detection of Ebola virus by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *J. Virol. Methods* 141(1):78-83, 2007
 24. Takada, A., Ebihara, H., Feldmann, H., Geisbert, T.W., Kawaoka, Y. : Epitopes required for antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection. *J. Infect. Dis.* 196 Suppl 2:S347-356.
 25. Matsuno, K. and Takada, A. (2007) Antibody Therapy as a Future Treatment Option for Ebola Virus Infection. *Future Virol.* 2(6):607-614, 2007
 26. Kobune, F., Ami, Y., Katayama, M., Takahashi, M., Tuul, R., Korukluoglu, G., Kiyohara, T., Miura, R., Sato, H., Yoneda, M. and Kai, C. A novel monolayer cell line derived from human umbilical cord blood cells shows high sensitivity to measles virus. *J. Gen. Virol.*, 88, 1565-1567, 2007.
 27. Sato, H., Kobune, F., Ami, Y., Yoneda, M. and Kai, C. Immune responses against measles virus in cynomolgus monkeys. *Comp. Immunol. Microb.*, 31(1), 25-35, 2008
 28. Fujita, K., Miura, R., Yoneda, M., Shimizu, F., Sato, H., Muto, Y., Endo, Y., Tukiyaama-Kohara, K. and Kai, C. Host range and receptor utilization of canine distemper virus analyzed by recombinant viruses: involvement heparin-like molecule in CDV infection. *Virology*, 359, 324-335, 2007.
 29. Sato, H., Masuda, M., Kanai, M., Tsukiyaama-Kohara, K., Yoneda, M. and Kai, C. Measles virus N protein inhibits host translation by binding to

- eIF3-p40. *J. Virol.*, 81(21), 11569-11576, 2007.
30. Inoue, Y., Tshukiyama-Kohara, K., Yoneda, M., Sato, H. and Kai, C. Inhibition of host protein synthesis in B95a cells infected with HL strain of measles virus. *Comp. Immunol. Microb.*, 2008, in press
 31. Hagiwara, K., Sato, H., Inoue, Y., Watanabe, A., Yoneda, M., Ikeda, F., Fujita, K., Fukuda, H., Takamura, C., Kozuka-Hata, H., Oyama, M., Sugano, S., Ohmi, S. and Kai, C. Phosphorylation of measles virus nucleoprotein upregulates the transcriptional activity of minigenomic RNA. *Proteomics*, 2008 in press.
 32. Yoneda, M., Fujita, K., Sato, H. and Kai, C. Reverse genetics of Nipah virus to probe viral pathogenicity. In "Viral Applications of the Green Fluorescent Protein". *Methods in Molecular Biology*, 2008 in press.
 33. Kariwa, H., Lokugamage, K., Lokugamage, N., Miyamoto, H., Yoshii, K., Nakauchi, M., Yoshimatsu, K., Arikawa, J., Ivanov, L.I., Iwasaki, T. and Takashima, I.: A comparative epidemiological study of hantavirus infection in Japan and Far East Russia. *Jpn. J. Vet. Res.* 54(4): 145-161, 2007
 34. Matsuura, Y., Suzuki, M., Yoshimatsu, K., Arikawa, J., Takashima, I., Yokoyama, M., Igota, H., Yamauchi, K., Ishida, S., Fukui, D., Bando, G., Kosuge, M., Tsunemitsu, H., Koshimoto, C., Sakae, K., Chikahira, M., Ogawa, S., Miyamura, T., Takeda, N. and Li, T. C.: Prevalence of antibody to hepatitis E virus among wild sika deer, *Cervus nippon*, in Japan. *Arch Virol* 152:1375-1381, 2007
 35. Taruishi, M., Yoshimatsu, K., Araki, K., Okumura, M., Nakamura, I., Kajino, K., Arikawa, J.: Analysis of the immune response of Hantaan virus nucleocapsid protein-specific CD8+ T cells in mice. *Virology* sep1: 365(2) , 292-301, 2007
 36. Arikawa, J., Yoshimatsu, K., Truong, U.T., Truong, U.N.: Hantavirus Infection-typical rodent-borne viral zoonosis. *Tropical Medicine and health* 35(2) 55-59, 2007
 37. Chandy, S., Yoshimatsu, K., Ulrich, R.G., Mertens, M., Okumura, M., George, R.P., John, T., Balraj, V., Muliyl, J., Mammen, J., Abraham, P., Arikawa, J., Sridharan, G.: Seroepidemiological study on hantavirus infections in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 102(1):70-4, 2008
 38. Kariwa, H., Yoshimatsu, K., Arikawa J.: Hantavirus infection in East Asia. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases* 30, 341-356, 2007
 39. Bin Abu Daud, N.H., Kariwa, H., Tanikawa, Y., Nakamura, I., Seto, T., Miyashita, D., Yoshii, K., Nakauchi, M., Yoshimatsu, K., Arikawa, J. and Takashima, I.: Mode of Infection of Hokkaido Virus (Genus Hantavirus) among Grey Red-Backed Voles, *Myodes rufocanus*, in Hokkaido, Japan. *Microbiol. Immunol.* 51(11): 1081-1090, 2007
 40. 有川二郎 : ハンタウイルス肺症候群, *日本臨床*, 65 卷, 増刊号 3: 126-130, 2007

41. 有川二郎：腎症候性出血熱，日本臨床，65 巻，増刊号 3：112-116，2007
42. 水野泰孝、加藤康幸、工藤宏一郎、高崎智彦、倉根一郎．遷延する関節痛より確定診断に至ったチクングニヤ熱の本邦初症例．感染症学雑誌 81(5)600-601 (2007).

2. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

3. 学会発表

国内学会

1. 水谷哲也、木原悠希、佐藤朝光、江下優樹、酒井宏治、高崎智彦、小滝徹、遠藤大二、福士秀悦、緒方もも子、西條政幸、倉根一郎、森川茂「新興、再興ウイルスの網羅的検出方法、蚊媒介ウイルスへの応用」第 144 回日本獣医学会学術集会、江別、2007 年 9 月
2. 酒井宏治、水谷哲也、福士秀悦、西條政幸、緒方もも子、遠藤大二、岡村雅史、中村政幸、竹原一明、倉根一郎、森川茂「改良網羅的ウイルスゲノム検出方法を用いた鳥由来ウイルスの同定」第 144 回日本獣医学会学術集会、江別、2007 年 9 月
3. 佐藤朝光、江下優樹、酒井宏治、見明史雄、牛島廣治、高崎智彦、小滝徹、遠藤大二、福士秀悦、西條政幸、緒方もも子、倉根一郎、森川茂、水谷哲也「タイで採集されたネッタシマカからの RDV 法による RNA ウイルスの検出」、第 55 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2007 年 10 月
4. 水谷哲也、西村秀一、酒井宏治、前田健、清水博之、遠藤大二、福士秀悦、西條政幸、緒方もも子、倉根一郎、森川茂「新興ウイルス感染症の網羅的検出方法の確立と応用」、第 55 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2007 年 10 月
5. 西條政幸、網康至、須崎百合子、永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、緒方もも子、福士秀悦、水谷哲也、飯塚愛恵、酒井宏治、佐多徹太郎、倉根一郎、森川茂「高病原性コンゴ盆地型サル痘ウイルス (MPXV) と低病原性西アフリカ型 MPXV の鑑別可能な定量的 PCR 法による MPXV 感染症の診断」、第 55 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2007 年 10 月
6. 前田健、本道栄一、安本茂、遠藤大二、森川茂、水谷哲也「コウモリ由来ウイルスの分離・増殖のための新規培養細胞の樹立とその応用」、第 55 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2007 年 10 月
7. 酒井宏治、水谷哲也、福士秀悦、西條政幸、緒方もも子、遠藤大二、倉根一郎、森川茂「網羅的ウイルスゲノム検出方法を用いたリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) の同定」、第 55 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2007 年 10 月
8. 石井孝司、横田恭子、長谷川秀樹、永田典代、森川茂、福士秀悦、水谷哲也、鈴木哲朗、田代真人、田口文広「高度弱毒化ワクチニアウイルス DIs の組換え SARS ワクチンとしての検討」、第 55 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2007 年 10 月
9. 福士秀悦、前田健、平井明香、新倉綾、山田靖子、横山勝、吉川泰弘、水谷哲也、酒井宏治、西條政幸、倉根一郎、森川茂「コウモリ由来 ACE2 を用いた SARS コロナウイルスの感染性の解析」、第 55 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2007 年 10 月

- 学会学術集会、札幌、2007年10月
10. 永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、福士秀悦、西條政幸、森川茂、佐藤由子、佐多徹太郎「SARS-CoV 感染動物モデルにおける加齢による免疫応答の相違」、第55回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2007年10月
 11. 西條政幸、網康至、永田典代、長谷川秀樹、福士秀悦、水谷哲也、飯塚愛恵、佐多徹太郎、倉田毅、倉根一郎、森川茂「高度弱毒化天然痘ワクチン LC16m8 の暴露後使用時の天然痘予防効果：霊長類におけるサル痘モデルによる検討」第11回日本ワクチン学会学術集会、横浜、平成19年12月
 12. 石井孝司、横田恭子、長谷川秀樹、永田典代、森川茂、福士秀悦、水谷哲也、鈴木哲朗、田代真人、田口文広「高度弱毒化ワクチニアウイルス DIs の組換え SARS ワクチンとしての検討」第11回日本ワクチン学会学術集会、横浜、平成19年12月
 13. 松本武久、上條加寿恵、山本典生、高谷大輔、佐藤万仁、大貫裕之、倉根一郎、西條政幸、竹田一志鷹真由子、廣田洋、梅山秀明、森川茂、山本直樹、横山茂之 SARS コロナウイルス (SARS-CoV) 3CL-Pro タンパク質の立体構造に基づく抗ウイルス感染症薬候補化合物の探索. 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会の合同大会、横浜、平成19年12月
 14. 中垣 慶子、野村 理沙、渡辺 里仁、田口 文広：マウス肝炎ウイルス MHV-JHM 変異株 srr7 のマウス大脳分離細胞での受容体非依存性感染拡大のメカニズムに関する研究 第11回神経ウイルス研究会、草津、2007.7.5-7
 15. 野村理沙、渡辺里仁、田口文広：JHMV srr7 のマウス脳内における感染の広がり 第11回神経ウイルス研究会、草津、2007.7.5-7
 16. 白戸憲也、川瀬みゆき、田口文広：ヒトコロナウイルス(HCoV)229E のスパイク(S)蛋白をもつVSV シュードタイプウイルスの作製と HCoV の細胞侵入機構解析 第55回日本ウイルス学会総会、札幌 2007.10.21-23
 17. 高月英恵、野村理沙、田口文広、渡辺里仁：srr7 のマウス脳内における感染の広がり 第55回日本ウイルス学会総会、札幌 2007.10.21-23
 18. 野村理沙、渡辺里仁、田口文広：マウス脳内における srr7 の変異に寄る感染拡大 第55回日本ウイルス学会総会、札幌 2007.10.21-23
 19. 石井孝司、横田恭子、長谷川秀樹、永田典代、森川茂、福士秀悦、水谷哲也、鈴木哲朗、田代真人、田口文広：高度弱毒化ワクチニアウイルス株 DIs の組み換え SARS ワクチンとしての検討 第55回日本ウイルス学会総会、札幌 2007.10.21-23
 20. 安田二郎、浦田秀造：ウイルス出芽に関わるウイルス側エレメントと宿主因子、第55回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2007年10月
 21. 浦田秀造、横沢英良、安田二郎：マールブルグウイルス粒子形成の解析、第55回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2007年10月
 22. 黒崎陽平、安田二郎：マールブルグウイルスの迅速遺伝子検出法の開発、第55回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2007年10月
 23. 安田二郎、浦田秀造：ウイルス出芽と細胞内膜輸送系、第30回日本分子

- 生物学会年会・第 80 回日本生化学会
大会合同大会 (BMB2007) ワークシ
ョップ「膜輸送をめぐるユビキチン機
能の新展開」、横浜、2007 年 12 月
24. 浦田秀造、横沢英良、安田二郎：ユ
ビキチンリガーゼによるマールブル
グウイルス粒子形成の制御、第 30 回
日本分子生物学会年会・第 80 回日本
生化学会大会合同大会 (BMB2007)、
横浜、2007 年 12 月
 25. 高崎智彦、林 昌宏、小滝 徹、水
野泰孝、加藤康幸、工藤宏一郎、渡
邊 香奈子、倉根一郎。チクングニ
ヤ熱輸入 2 症例と実験室診断法。第
42 回日本脳炎ウイルス生態学研究会
(石川県白山市) 2007 年 5 月。
 26. 林 昌宏、高崎智彦、小滝 徹、モ
イ メンリン、伊藤美佳子、倉根一
郎。チクングニヤ熱輸入症例患者血
清より日本で初めて分離されたチク
ングニヤウイルスの性状解析。第 55
回日本ウイルス学会 (札幌市) 2007
年 10 月。
 27. 有川二郎：腎症候性出血熱(HFRS)と
ハンタウイルス肺症候群(HPS)- げっ
歯類媒介性の人獣共通感染症：第 54
回日本実験動物学会総会(2007.5)
 28. 山本博、李天成、伊藤薫、越本知大、
宮下信和泉、有川二郎、八神健一、
他：国動協および公私動協傘下の動
物実験施設において動物実験に用い
られたサルおよびブタの HEV 感染調
査：第 54 回日本実験動物学会総会
(2007.5)
 29. 吉松組子、垂石みどり、有川二郎：
ハンタウイルスエンベロープ糖タン
パク G2 の細胞外ドメインに関する研
究、第 55 回日本ウイルス学会
(2007.10)
 30. 垂石みどり、吉松組子、エルデネサ
イハン テグシドーレン、有川二
郎：ハンタウイルス持続感染モデル
マウスにおけるウイルス特異的 T 細
胞の解析、第 55 回日本ウイルス学会
(2007.10)
 31. エルデネサイハン テグシドーレン、
吉松組子、垂石みどり、有川二郎、
石原智明：ホンドネズミ (*Microtus
montebelli*) の Puumala 型ハンタウイル
スおよび Tula 型ハンタウイルスに対
する感受性に関する研究、第 55 回日
本ウイルス学会 (2007.10)
 32. 瀬戸隆弘、荻和宏明、谷川洋一、吉
松組子、中村一郎、宮下大輔、中内
美名、好井健太郎、有川二郎、高島
郁夫：ロシアのボルガ川流域におけ
るハンタウイルス感染症の疫学的研
究、第 55 回日本ウイルス学会
(2007.10)
 33. 宮下大輔、荻和宏明、瀬戸隆弘、好
井健太郎、吉松組子、有川二郎、高
島郁夫：メキシコの野生げっ歯類に
おけるハンタウイルス感染症の疫学
調査、第 55 回日本ウイルス学会
(2007.10)
 34. 西條政幸：国立感染症研究所におけ
る新興ウイルス感染症対策と感染動
物実験：第 4 回北海道実験動物研究
会、札幌 (2007, 7)
- 国際学会
1. Yokote H, Shinmura Y, Kanehara T,
Satou A, Nagai C, Terano T, Ohkuma K,
Oka T, Funatsu A, Morikawa S, Saijo M,
Kurane I, and Hashizume S : Explicit
Comparison of Smallpox Vaccines by
PRNT Titer Requires Standardization of
PRNT Methods. International Meeting
on Emerging Diseases and Surveillance,
Vienna 2007

2. Yokote H, Shinmura Y, Nagai C, Satou A, Kanehara T, Sasaki T, Matsui H, Terano T, Ohkuma K, Oka T, Funatsu A, Saijo M, Morikawa S, Kurane I, Kurata T, and Hashizume S: Efficacy and Safety Evaluation of Attenuated Smallpox Vaccine LC16m8. International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance, Vienna 2007
3. Lee SL, Di Caro A, Favier AL, Grolla AR, Lacote S, Morikawa S, Nitsche A, Olivera H, Zimmermann P, and Damon I : Smallpox Diagnostics: Global Preparedness. International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance, Vienna 2007
4. Urata S, Noda T, Morikawa S, Kawaoka Y, and Yasuda J : Cellular and Viral Requirements for Marburg Virus Budding. 5th ASM biodefense and emerging diseases research meeting, Washington DC, 2007
5. Shinmura Y, Sasaki T, Matsui H, Kuranaga M, Yokote H, Terano T, Ohkuma K, Oka T, Funatsu A, Saijo M, Morikawa S, Kurane I, and Hashizume S : Investigation into the Protection Mechanisms of Attenuated Smallpox Vaccine LC16m8. 5th ASM biodefense and emerging diseases research meeting, Washington DC, 2007
6. Yokote H, Kanehara T, Satou A, Nagai C, Terano T, Ohkuma K, Oka T, Funatsu A, Morikawa S, Saijo M, Kurane I, and Hashizume S : Establishment of PRNT Method for Smallpox Vaccines. 5th ASM biodefense and emerging diseases research meeting, Washington DC, 2007
7. Saijo M, Ami Y, Suzuki Y, Nagata N, Hasegawa H, Iwata N, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Kurane I, Kurata T, and Morikawa S : Therapeutic vaccination with a highly attenuated vaccinia vaccine, LC16m8, for protection of nonhuman primates from monkeypox: 41st annual meeting of the US-Japan Cooperative Medical Science, Baltimore (2007. 7)
8. Saijo, M: Cytokine responses in monkeys infected with monkeypox virus: xSAMPLES Japan seminar. Yokohama (2007. 5)
9. Saijo M: Highly attenuated vaccinia vaccine, LC16m8, lacking B5R membrane protein expression, protects monkeys from monkeypox: The 1st US-Japan Biodefense Meeting, Washington (2007. 6)
10. Kai, C. Nipah virus reverse genetics. 5th Int. Conf. on Emerging zoonoses, Nov. 15-18, 2007, Limassol, Cyprus.
11. Urata, S., Noda, T., Kawaoka, Y., Morikawa, S., Yokosawa, H., and Yasuda, J.: The interaction between Tsg101 and VP40 depending on PPPY is important for Marburg virus-like particle production. In " The 26th Annual Meeting of American Society for Virology", Oregon, USA, pp271, July 14-18, 2007
12. Arikawa, J., Yoshimatsu, K., Kariwa H.: Epidemiology and Epizootiology of Hantavirus Infection in East Asian Countries. VII International Conference on HFRS, HPS and Hantavirus, Buenos Aires, Argentina (2007.6)
13. Yoshimatsu, K., Taruishi, M., Kariwa, H., Arikawa, J.: Studies on Structure and Function of N and GP of Hantaan Virus. VII International Conference on HFRS, HPS and Hantavirus, Buenos