

- 匡子、谷口孝喜: アイチウイルス 3CD による 2A の N 末端の切断. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会. 東京、2009 年 10 月
- 79) 小池智: ポリオウイルス感染モデルマウスの研究. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会シンポジウム. 東京、2009 年 10 月
- 80) 清水博之: 世界ポリオ根絶計画とポリオウイルス研究. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会シンポジウム. 東京、2009 年 10 月
- 81) 多屋馨子: シンポジウム グローバル化する感染症とその対策 ポリオ根絶計画と麻疹排除計画 わが国の麻疹排除計画とその実践～2012 年の排除を目指して～. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会. 平成 21 年 10 月 25 日、東京
- 82) 大岡静衣、永田典代、小池智、野本明男: カニクイザルを用いたポリオウイルス経口感染実験 第 57 回日本ウイルス学会学術集会. 東京、2009 年 10 月
- 83) 鳥羽 (安部) 優子、永田典代、佐多徹太郎、竹内理、審良静男、小池智: ポリオウイルス感染による IFN 応答には TRIF を介する TLR 経路が重要である 第 57 回日本ウイルス学会学術集会. 東京、2009 年 10 月
- 84) 清水博之、斉藤真紀、小松俊彦、杉山和良、小林一司、大坪寛子: 野生株ポリオウイルス実験室封じ込めの現状と今後の課題. 第 9 回 日本バイオセーフティ学会 総会・学術集会. 仙台、2009 年 12 月
- 85) 駒瀬勝啓、大槻紀之、フックス虹彩萎縮性虹彩毛様体炎患者から検出された風疹ウイルスゲノムの解析. 第 50 回日本臨床ウイルス学会 高知、平成 21 年 6 月
- 86) 大倉喬、菊池雄士、駒瀬勝啓、百瀬文隆、森川裕子、H5N1 亜型トリインフルエンザウイルス HA に対する中和抗体エピトープ解析とその一本鎖抗体の作製. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 東京 2009 年 10 月
- 87) 坂田真史、駒瀬勝啓、中山哲夫、風疹ウイルス、野生株が温度感受性を獲得する必要条件. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 東京 2009 年 10 月
- 88) 岡本貴世子、大槻紀之、駒瀬勝啓、風疹ウイルス遺伝子検出 Real time PCR 法の作製. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 東京 2009 年 10 月
- 89) 關文緒、染谷健二、山田健太郎、竹田誠、駒瀬勝啓、亜急性硬化性全脳炎患者に由来する組換え麻疹ウイルス SI 株の H 蛋白質機能および感染性の変化. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 東京 2009 年 10 月
- 90) 木所稔、駒瀬勝啓、Renchin Tuul、モンゴル国内で分離された新規 genotype ムンプスウイルスの性状について. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 東京 2009 年 10 月
- 91) Jian-bao Dong, 齊藤暁、駒瀬勝啓、中山哲夫、宮田博規、芳賀猛、Adaptation of Wild-type Measles Virus to cotton rat lung cells: E89K mutation of Matrix protein contribute to the fitness. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 東京 2009 年 10 月
- 92) 多屋馨子: 地衛研フォーラム 麻疹排除 (2012 年) 計画に向けた保健所、地衛研、感染研の果たす役割. 第 68 回日本公衆衛生学会総会. 平成 21 年 10 月 21 日、奈良県
- 93) 長野秀樹、地主勝、工藤伸一、岡野素彦、藤田正人、滝沢慶彦: 麻疹発生状況と流行予測調査 (2008). 第 61 回北海道公衆衛生学会. 札幌市、2009 年 11 月
- 94) 皆川洋子: 平成 21 年度東海地区麻疹・風疹レファレンスセンター報告. 平成 21 年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部微生物部会. 岐阜県岐阜市、2010 年 3 月 5 日
- 95) 倉本早苗、児玉洋江、杉盛耕益、尾西 一: 石川県における麻疹ウイルスの抗体調査 (2007～2009 年). 第 37 回北陸公衆衛生学会. 石川県、2009 年 11 月
- 96) 中山哲夫、澤田成史: 麻疹ウイルスワクチン株と野生株の鑑別 第 13 回日本ワクチン学会、2009. 9.26-27. 札幌
- 97) 駒瀬勝啓 麻疹排除にむけた WHO の取り組みと日本の麻疹サーベイランス体制について、シンポジウム麻疹 衛生微生物技術協議会第 30 回研究会 境市 平成 21 年 7 月 9 日～10 日
- 98) 駒瀬勝啓、麻疹排除の現状と麻疹サーベイランス体制について、地衛研フォーラム、麻疹排除(2012 年) 計画に向けた保健所、地衛研、感染研の果たす役割. 第 68 回日本公衆衛生学会総会 奈良 平成 21 年 10 月
- 99) 松田俊二、野田雅博: 重症心身障害児 (者) 病棟における感染症流行について 第 62 回国立病院総合

- 医学会、東京、2009年11月
- 100) Fujitsuka A, Sugai K, Kobayashi Y, Kimura H, Noda M, Kaburagi Y: Risk factors for bronchial asthma in infants after respiratory syncytial virus infection. European Respiratory Society Annual Congress; 12-16 Sept.2009 Vienna, Austria
- 101) 平田明日美、水田克巳、五十嵐郁美、秋山美穂、木村博一、岡部信彦、野田雅博、田代真人：東北地域で分離されたライノウイルスの分子疫学、第50回日本臨床ウイルス学会、高知市、2009年6月13-14日
- 102) 五十嵐郁美、水田克巳、大内好美、田中千香子、齋藤義弘、秋山美穂、木村博一、岡部信彦、野田雅博、田代真人：最近検出されたヒトボカウイルス(HBoV)の分子疫学、第50回日本臨床ウイルス学会、高知市、2009年6月13-14日
- 103) Yamayoshi S, Koike S: Species specificity of enterovirus 71 is determined by quality and quantity of viral receptor. The 9th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, 9.9-11, 2009
- 104) Shimizu H: Current Knowledge on the Molecular Pathogenesis of Enterovirus 71. Beijing International Symposium on Hand, foot and Mouse Disease, Beijing, January 2009
- 105) Nishimura Y, Shimojima M, Tano Y, Miyamura T, Wakita T, Shimizu H: Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for enterovirus 71. Gordon Research Conferences, Lucca, Italy, June 2009
- 106) Shimizu H: Identification of Specific Cellular Receptors for Enterovirus 71: APEC Conference for Surveillance, Treatment, Laboratory Diagnosis and Vaccine Development of Enteroviruses. Taipei, August 2009
- 107) Shimizu H: Identification of Distinct Cellular Receptors for Enterovirus 71. The Sixth Japan-Taiwan Infectious Disease Symposium, Tokyo, September 2009
- 108) Nishimura Y: Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for enterovirus 71. The Sixth Japan-Taiwan Infectious Disease Symposium, Tokyo, September 2009
- 109) Shimizu H: Genetic and Phenotypic Diversities of Enterovirus 71 in the Asia-Pacific Region. The Third Japan -China -Korea Forum on Communicable Disease Control and Prevention, Tokyo, November 2009
- 110) 岩井雅恵、小原真弓、堀元栄詞、長谷川澄代、倉田毅、滝澤剛則、遠藤京子、中村純香、高田厚史、南部厚子、清原美千代、宮田英喜、嶋尻悟志：富山県における無菌性髄膜炎、脳炎・脳症の原因ウイルスの検索 -最近5年間のまとめ、第44回富山県公衆衛生学会、富山市、2010年2月
- 111) Shimizu H: Laboratory Diagnosis of EV71 Infection. Informal Consultation Meeting for Hand Foot Mouth Disease, Kuala Lumpur, March 2010
3. 報道取材等、その他
- 1) 清水博之: アボット感染症アワー「東アジアにおける重症エンテロウイルス71感染症の流行と分子疫学」ラジオNIKKEI、2008年10月
- 2) 清水博之: サイエンス「感染症、どこまでなくせる?」日本経済新聞、2010年1月10日
- 3) 皆川洋子: 金曜トーク「今年も懸念される麻疹流行」NHK名古屋、2008年5月16日
- 4) 皆川洋子: アイランドEYE「はしか予防追加接種について」東海ラジオ、2008年10月3日
- 5) 麻疹教育啓発用DVD「はしかから身を守るために」
- 6) リーフレット「麻しんを疑ったら、検査診断にご協力を!麻しんは全例、検査診断を!~2012年の麻しん排除をめざして~」

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

「エンテロウイルス感染症の診断薬および予防・治療用薬剤」出願番号：特願 2008-330983  
(平成 20 年 12 月 25 日)

「ヒトエンテロウイルス 71 受容体を用いたウイルス感染実験系」出願番号：特願 2009-120748  
(平成 21 年 5 月 19 日)

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金  
平成 19 年度 ～ 21 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業  
総合研究報告書

ウイルス感染症の効果的制御のための病原体サーベイランスシステムの検討

ピコルナウイルス研究小班

研究代表者：	清水博之	国立感染症研究所 ウイルス第二部
研究分担者：	多屋 馨子	国立感染症研究所 感染症情報センター
	小池 智	東京都臨床医学総合研究所
	帖佐 徹	財団法人 福岡県すこやか健康事業団
	吉田 弘	国立感染症研究所 ウイルス第二部
	有田峰太郎	国立感染症研究所 ウイルス第二部
	西村順裕	国立感染症研究所 ウイルス第二部
	岩井雅恵	富山県衛生研究所
研究協力者：	山下照夫、伊藤 雅、皆川洋子	愛知県衛生研究所
	佐々木 潤	藤田保健衛生大学 医学部
	町田早苗	埼玉医科大学 医学部
	吾郷昌信	長崎県環境保健研究センター
	中野貴司	国立病院機構三重病院 臨床研究部
	中村貴史	東京大学医科学研究所

### 研究要旨

野生株あるいはワクチン由来ポリオウイルス伝播の検出およびウイルス伝播・病原性発現機構の解析のため、ポリオウイルスを含めた腸管ウイルス病原体サーベイランスについての研究を行った。世界的根絶に向けて、さらに高い感度および精度のサーベイランスが要求されているポリオウイルスの病原体サーベイランスの改良に関する研究を進めるとともに、エンテロウイルス 71(EV71)等、重症感染症の流行を含めた多様な疾患に関与する腸管ウイルス感染症に対する病原体サーベイランスシステムについて、以下の研究を行った。

- 1) 広東省広州市をパイロットエリアとして、腸管系ウイルスの包括的なモニタリングを行うべく環境ウイルスサーベイランスの導入を行った。流入下水調査の結果、①ポリオウイルスは1-3型ともコンスタントに分離されており、VP1領域における塩基置換が1%未満であることから、OPV 定期接種のアセスメントツールとして有用であること、②AFPサーベイランスよりポリオウイルスの分離頻度が高いこと、③各種エンテロウイルスの流行が示唆されること、より疾患サーベイランスシステムを構築することなく包括的に腸管系ウイルス感染症を把握するツールとしての可能性を示唆した。
- 2) ポリオサーベイランスを補完する目的で環境水ウイルス調査を行った。富山県内において3年間で61株のポリオウイルスが検出されたが、すべてOPV-like poliovirusであった。環境水中のウイルス濃縮方法の改良、及びポリオウイルスワクチン株の血清型別が可能なりアルタイムPCR法の作製を行った。
- 3) 主に東南アジア諸国への旅行者から分離されたウイルスを調べたところ、新型エンテロウイルス7株5血清型

- を同定した。これらのウイルスの国内における分離報告はない。EV-73 は 30 歳以上の年齢階層で 30% の中和抗体保有率があり、過去に国内で流行した可能性が示唆されたが、他の 4 型に対する抗体保有状況は 1~3% と低かった。旅行帰国者により国内に常在しないエンテロウイルスが常に運び込まれていることが示された。
- 4) 上気道炎症状を呈した患者の咽頭ぬぐい液検体から、CODEHOP VP1 RT-snPCR 法により HEVs の検出・同定を試みた。CODEHOP VP1 RT-snPCR 法による HEVs の検出・同定の陽性率は細胞培養による分離・同定と比較して 2 倍以上の高値を示した。多数の血清型が存在する HRV の検出同定にも有用である可能性が示唆された。
  - 5) エンテロウイルス感染症とその中枢神経合併症を迅速かつ正確に把握するためのサーベイランスシステムを強化するには、臨床症例からの適切な検体採取法ならびに実験室診断法に関する指針の作成と、診断基準の統一が有用であり、ポリオ生ワクチン関連麻痺が疑われる症例に対しても適用可能である。
  - 6) 新しいレスキューシステムにより作成した新たな麻疹抗体ライブラリーを用いたウイルス抗体ライブラリーのバイオパニング法により、短時間で簡便に効率よく目的の scFv を同定できることが示唆された。新たに作製した麻疹抗体ライブラリーを用いることにより、ウイルスそのものや、ウイルス蛋白、又はウイルス感染細胞に対するバイオパニングを行うことにより新たな実験室診断システムを開発することが可能となる。
  - 7) ヒトパレコウイルス(HPeV)1 型と 3 型は国内に広く蔓延している可能性が高く、乳幼児期の不顕性感染が示唆された。下水流入水試料から 1 型、3 型、6 型が検出され、血清疫学的解析同様、日本では 1 型、3 型、6 型の不顕性感染が多いことが示唆された。カンボジアの AFP 患者糞便検体から、1 型、3 型、5 型が検出された。HPeV5 は日本では検出例がない血清型/遺伝子型であり、地域により伝播する HPeV のタイプが異なることが示唆された。
  - 8) EV71(Nagoya)株に高い温度感受性を与える変異は、4 週齢のマウスにおける EV71 感染を顕著に低下させ、EV71(S1-3') の全ての弱毒化変異を導入した変異株は、3 週齢および 4 週齢の NOD/SCID マウスで顕著な弱毒化を示した。EV71(S1-3') 株の持つ弱毒性は、各弱毒化変異の協調的に働きによることが示唆された。
  - 9) 化合物ライブラリーのスクリーニングにより同定されたエンテロウイルス阻害化合物のうち、GW5074 は、PV および EV71 の保存された部位もしくは複製過程を標的とすることが示唆された。enviroxime 様のメカニズムによりエンテロウイルス阻害活性を示すためには、キナーゼ阻害作用が重要であることが示唆された。
  - 10) 新たに開発したエンテロウイルス RT-LAMP 法は、エンテロウイルス陽性便検体を迅速に特定し、ウイルス分離の作業効率を上げるために有用である。
  - 11) Jurkat T 細胞などの PSGL-1 発現白血球細胞において、PSGL-1 が EV71-PB 株の宿主受容体であることを明らかにした。RD 細胞等の PSGL-1 をほとんど発現していない非白血球系細胞において EV71 は PSGL-1 非依存的に増殖すること、つまり、PSGL-1 以外の EV71 受容体が存在することを示した。
  - 12) アイチウイルス L タンパク質はポリプロテインの一部として存在している間にポリプロテインの細胞内局在を決定し複製複合体形成を導くと考えられた。2A タンパク質はゲノム複製に重要な役割を果たす。ポリプロテインの切断部位のうち、2A の N 末端のみが効率良く切断されるために 3C ではなく 3CD を必要とすることを示し、その切断には 3CD と 2A 間の相互作用が関与する可能性を明らかにした。
  - 13) 我々が作成したヒトポリオウイルス受容体を発現するトランスジェニックマウスはヒトにおける正常な感染経路である経口感染の効率が低い。マウスの週令の違いやウイルスの投与方法、また自然免疫系のノックアウトマウスなどを用いてウイルス感染効率を上昇させることを試みた。
  - 14) EV71 受容体 Scavenger receptor B2 を同定し、マウス細胞にヒト SCARB2 を発現する細胞が EV71 の効率よいウイルス分離系となる可能性を示した。
  - 15) 野生株ポリオウイルス実験室封じ込め調査第一段階報告書を完成させるため、実験室調査のフォローアップと調査結果の評価・解析を行い、2008 年 12 月に最終報告書を WHO に提出し承認された。提出した野生株ポリオウイルス実験室封じ込め調査第一段階報告書の内容についての専門家委員会および WHO/WPRO からの指摘に基づいたフォローアップを実施した。

## A. 研究目的

本研究班全体の主要な目的は、ワクチン予防可能疾患のうち世界的根絶計画が進められているポリオおよびポリオの次のターゲットとされている麻疹について病原体サーベイランスの質的向上を行うとともに、ポリオおよび麻疹の制御過程で得られた知見を、未だ病原体サーベイランスシステムが確立していない他のウイルス感染症に応用することにある。

ピコルナウイルス研究小班においては、世界的な病原体サーベイランス体制が確立しているものの、世界的根絶に向けて、さらに高い感度および精度のサーベイランスが要求されているポリオウイルス病原体サーベイランスの改良に関する研究を進めるとともに、エンテロウイルス 71(EV71)を始めとする腸管ウイルス感染症に対する病原体サーベイランスシステムの検討を行う。重症感染症および日常的に検出される腸管ウイルス感染症の病原体サーベイランスシステムを整備することにより新興・再興ウイルス感染症の発生を迅速かつ感度良く検出するための基盤情報および検査・研究資源の蓄積を図る。

## B. 研究方法

精度および感度の高い腸管ウイルス病原体サーベイランスによる、ポリオウイルス伝播の検出および伝播機構の解析のため、以下の研究を行った。また、ポリオウイルス以外の腸管ウイルス感染症 (EV71、パレコウイルス、アイチウイルス、等) の病原体サーベイランスおよび感染・伝播・病原性発現機構について、以下の研究を行った。

- 1) 研究初年度はパイロットエリアの設定、技術の指導を行った。広東省広州市内 (人口約 1000 万人、流動人口約 300 万人) にて河川及び下水より、2008 年 4 月から月 2 回の頻度で 2009 年 11 月までサンプリング後、陰電荷膜法にて濃縮。濃縮産物は細胞を用いてウイルス分離に供した。分離ウイルスは、エンテロ/ポリオ抗血清を用いた中和法及び遺伝子解析にて同定。
- 2) 平成 19 年 4 月～平成 21 年 12 月まで富山県内の下水処理場において月 1 回未処理流入水を採取し、ウイルス分離同定及び遺伝子解析を行った。また、

ポリオウイルスのリアルタイム PCR 法を作製し、下水流入水中のウイルス量を測定した。

- 3) 1989 年～2001 年に、主に東南アジア諸国を旅行し、帰国時に名古屋空港検疫所で胃腸炎症状を訴えた 3,115 名中 58 名から分離されたウイルスのうち、既知のエンテロウイルス抗血清で中和されず新型エンテロウイルスと同定された 7 株を解析した。血清疫学解析のため、ヒト血清は 0 歳から 60 歳までを 10 階層に分け、各階層 20 名前後を検査対象とした。
- 4) エンテロウイルスの侵淫状況を明らかにするため、長崎県下の小児科医院において、上気道炎、手足口病あるいはヘルパンギーナ症状を呈した患者より採取された咽頭ぬぐい液検体を材料とした。CODEHOP VP1 RT-snPCR 法により HEVs の検出・同定を行い、培養細胞を用いたウイルス分離同定法との比較検討を行った。ウイルス分離には HEp-2、RD-18S、Caco-2、Vero 細胞を使用した。さらに CODEHOP VP1 RT-snPCR 法による検出同定が殆ど試みられていなかった HRV について有用性を検討した。
- 5) 三重病院小児科病棟に入院した脳炎、脊髄炎、無菌性髄膜炎の児を対象に、臨床症状、検査所見、ウイルス学的検査について検討した。また、ポリオ生ワクチン関連麻痺 (vaccine-associated paralytic poliomyelitis, VAPP) が疑われた症例については、これまでにわが国で報告された症例と併せて比較検討した。
- 6) 弱毒化麻疹ウイルスに一本鎖抗体を提示させた革新的抗体ディスプレイライブラリーを構築するため、プラスミドライブラリーの構築と T7 ポリメラーゼ発現ワクシニアウイルスを利用したレスキューシステムにより、多様性の高い麻疹ウイルス抗体ライブラリーを作成した。抗体スクリーニングのモデル系を確立するため、EGFR 又はユビキチンに対する scFv を、それぞれ麻疹ウイルスゲノムに挿入したプラスミドを構築した。組換え麻疹ウイルスを回収し、各ウイルス液を EGFR 発現細胞に感染させバイオパニングを行った。
- 7) ヒトパレコウイルス (HPeV) 感染症の効果的な制御法や感染源の解析のため、HPeV 抗体保有状況、糞便検体あるいは環境水検体から HPeV1～V6 を検出する Real-time PCR 法等を用いた HPeV 検出

を試みた。

- 8) EV71 感染マウスモデルを用いて、神経毒力および抗原性に関する解析を行うため、NOD/SCID マウスに EV71(Nagoya)株をアダプトさせ、マウスへの感染に必要とされる変異を同定した。EV71 感染の組織特異性および週齢への依存性に与える弱毒化変異の影響を解析した。
- 9) PV および EV71 擬似ウイルス粒子を調製し、LOPAC1280 化合物ライブラリーの存在下での複製を、ルシフェラーゼ活性を指標として測定した。PV および EV71 の複製を阻害した化合物について、ウイルス株の感染の阻害効果の測定および耐性変異株の分離を試みた。GW5074 の抗エンテロウイルス活性を増強する活性を持つキナーゼ阻害剤の探索を行った。
- 10) エンテロウイルスのうち、PV-like 5' NTRを持つウイルスを標的としたRT-LAMP法のためのプライマーをデザインし、ウイルス株および便検体を用いて検出感度および特異性を確認した。
- 11) Jurkat T細胞よりレトロウイルスcDNAライブラリーを作製し、浮遊系マウス細胞を組み合わせた発現クローニング法により、EV71 1095株結合分子のクローニングを行った。プレート上に形成された細胞のゲノムを回収し、ライブラリー由来遺伝子をPCRで増幅した。EV71 結合分子としてPSGL-1を同定し、PSGL-1導入マウスL929細胞等によりEV71受容体機能を解析した。
- 12) アイチウイルスの複製機構を明らかにするため、レプリコンに脳心筋炎ウイルスのIRESを導入した様々なジシストロニックRNAを作製しVero細胞での複製能を調査した。キャプシドタンパク質をEGFPと置換したウイルスポリプロテインおよびそのL領域欠変異体を発現するプラスミドを構築し、ポリプロテインの細胞内局在を解析した。Vero細胞での複製および無細胞翻訳-複製系でのRNA合成能を調査した。アイチウイルスタンパク質間の相互作用を哺乳動物細胞ツーハイブリッド解析および免疫沈降により調べた。
- 13) 週令の異なるPVRtgマウス、あるいはRIG-I, MDA5, TRIF, MyD88, TLR3などの自然免疫系のノックアウトマウスを用いてウイルス感受性にどのような影響があるか検証した。
- 14) マウス細胞にヒトDNAをトランスフェクションして、EV71感受性となる細胞株を樹立し、その細

胞に導入されたDNAを同定することによりEV71受容体を同定した。

- 15) 野生株ポリオウイルス実験室封じ込め調査第一段階報告書を完成させるため、実験室調査のフォローアップと調査結果の評価・解析を行った。2008年12月に、最終報告書をWHOに提出し承認された。提出した野生株ポリオウイルス実験室封じ込め調査第一段階報告書の内容についての専門家委員会およびWHO/WPROからの指摘に基づいたフォローアップを実施した。

#### 【倫理面についての配慮】

本研究で用いた臨床材料の採取は、「疫学研究における倫理指針」に基づき、材料提供者および家族の個人の尊厳及び人権の尊重、個人情報の保護に配慮して実施した。

すべての動物実験は、動物福祉、実験倫理、飼育環境に出来る限り配慮した上で、「動物の愛護及び管理に関する法律」「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」「国立感染症研究所動物実験委員会規程」等に基づき使用動物数を最小限となるよう実施した。

組換え生物使用実験は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づいて実施した。文部科学大臣の確認が必要とされている組換え生物実験については、事前に「第二種使用等拡散防止措置確認申請書」を提出し、文部科学大臣から、使用する感染動物施設が適切な拡散防止措置を満たすことについての承認を受けたうえで実施した。

#### C. 研究結果

- 1) 分離ウイルスは1-3型ポリオ以外のエンテロウイルスも混ざっているため検査続行中である。ポリオウイルスに関しては合計60株分離され、1-3型分離株についてVP1領域の塩基配列を調べたところ、ワクチン株と1%以下の違いであり、すべてSabin-like株と判定された。またポリオウイルス分離頻度については、広東省におけるAFPサーベイランスより高い頻度である。
- 2) 平成19年4月～平成21年12月までの3年間で富山県内の下水流入水から61株のポリオウイルス

スが分離され、すべて OPV-like ポリオウイルスであることを確認した。「フィルター吸着溶出法」のウイルス回収方法を検討した結果、ボルテックス攪拌による溶出で 31.9% から 90.9% のエンテロウイルス回収率が得られた。ワクチン様ポリオウイルスの血清型別が可能な高感度のリアルタイム PCR 法を作製した。

- 3) 主に東南アジア諸国への旅行者に由来する、既知のエンテロウイルス抗血清で中和されなかった 8 株のうち、1 株はエコーウイルス 9 型であった。残り 7 株は VP1 領域の遺伝子配列から新型エンテロウイルスと同定された。2 株が EV-73、2 株は EV-79、1 株が EV-97 であった。のこり 2 株は EV-98 および EV-107 に分類された。EV-73 に対する中和抗体は 30 歳以上の年齢階層で 30% の保有率があり、過去に国内で流行した可能性が示唆されたが、他の 4 型に対する抗体保有状況は 1~3% と低かった。
- 4) 上気道炎患者 157 名から採取した咽頭ぬぐい液から 62 株のウイルスが分離され (分離率 40%)、HEV 49 株、ヒトパレコウイルス 1 株、アデノウイルス 3 株、未同定ウイルス 10 株であった。上気道炎患者から分離されたウイルス中、HEV は 79.0% を占めた。培養細胞での分離率は 22.7% であり、CODEHOP VP1 RT-snPCR 法による HEVs の検出・同定では、陽性率は 48.6% と 2 倍以上の高値を示した。HRV48 血清型について、CODEHOP VP1 RT-snPCR 法の検出同定を検討したところ、供試した全ての血清型において同定可能であった。
- 5) 脳炎や脊髄炎による入院患者の中で、エンテロウイルスの関与が強く疑われた例は、インフルエンザやマイコプラズマなど他の病原体よりも頻度が高かった。咽頭ぬぐい液や糞便検体で分離培養や PCR が陽性で、髄液陽性例は 1 例のみであった。無菌性髄膜炎では、髄液と発症後早期の血清で PCR が陽性であった。遺伝子配列解析の結果により、流行したのはエコーウイルス 30 型と判定した。髄液 PCR 陽性群の髄液中 IL-6, IL-8, INF- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1 $\beta$  濃度は、陰性群に比し有意に上昇していた。
- 6) VAPP が疑われたわが国の報告例において、ポリ

オウイルスワクチン株が分離された例は少なかったが、麻痺発症直後の適切な時期に糞便検体が採取されていない場合が多かった。

- 7) GATWAY システムによるプラスミドライブラリーと新しいレスキューシステムにより作成した新たな麻疹抗体ライブラリー、および、細胞を利用した抗体スクリーニングにより、短時間で簡便に効率よく scFv を同定できる可能性が示唆された。EGFR 又はユビキチンに対する scFv を、麻疹ウイルスゲノムに挿入したプラスミドを構築し組換え麻疹ウイルスを回収し、各ウイルス液を EGFR 発現細胞に感染させバイオパニングを行った。ユビキチン指向性麻疹ウイルスの中に少量含まれている EGFR 指向性麻疹ウイルスが、EGFR 発現腫瘍細胞でのバイオパニングによって簡単に分離できることを確認した。
- 8) HPeV1 型の抗体保有率は平均 93% で、HPeV3 型は 72% であった。HPeV1 型と HPeV3 型は国内に広く蔓延している可能性がある。乳幼児期の不顕性感染が示唆されたカンボジアの AFP 患者由来の糞便 256 検体から、RealTime-PCR 法では、18 検体が HPeV 陽性 (7.0%) となり、陽性検体から HPeV1、HPeV3、HPeV5 が同定された。日本の下水流入水サンプルの解析から、HPeV は春から初冬に伝播している可能性が示唆された。
- 9) NOD/SCID マウスで、EV71 (Nagoya) マウスアダプト変異株を分離し、マウスへの感染に必要なとされる変異を同定した。強い温度感受性を与える変異は、4 週齢のマウスにおける病原性を顕著に低下させた。一方、EV71 (SI-3') の全ての弱毒化変異を導入した変異株は、3 週齢および 4 週齢の NOD/SCID マウスで顕著な弱毒化を示した。
- 10) EV71 の感染を特異的に阻害する 3 化合物を同定し、また PV および EV71 の感染を共通に阻害する化合物として GW5074 を同定した。MEK1/2 阻害剤、wortmannin および EGFR 阻害剤は、GW5074 の抗エンテロウイルス活性を増強した。また、チロシンキナーゼ阻害剤 Flt3 Inhibitor II は、単独で抗エンテロウイルス活性を示した。耐性ウイルスの解析により、GW5074 は enviroxime と共通のターゲットを有することが示唆された。
- 11) RT-LAMP 法により、少なくとも Sabin 株 400 コ

ピーを検出できた。CBV-like 5' NTR を持つエンテロウイルスに対しては、7,400~28,000 コピーを検出できた。急性弛緩性麻痺症例の便検体を用いて RT-LAMP 法を行ったところ、PV、A、C 群のエンテロウイルスを効率よく検出できた。

- 12) EV71-1095 は、ヒト PSGL-1 の アミノ末端領域に特異的に結合し、また、ヒト PSGL-1 は EV71 の侵入および増殖にもかかわる機能的受容体であることが明らかとなった。
- 13) アイチウイルスレプリコンの複製能解析により、ゲノム複製には、L が他の非構造タンパク質全て、あるいは 2A 以外の全てと同一分子のポリプロテインとして翻訳される必要があることが示された。アイチウイルス 2A 変異ウイルスは Vero 細胞でのゲノム複製は認められなかった。2A は核と細胞質全体に分布し、核周囲に濃い染色像が観察された。ポリプロテインのプロセッシングに関与するプロテアーゼは 3C およびその前駆体のみであった。3CD が全ての切断部位を効率良く切断できたのに対し、3C では 2A の N 末端の切断効率が著しく低下していた。ツーハイブリッド解析および免疫沈降による解析の結果、3CD は 2A に強く結合したが、3C には強い 2A 結合能は認められなかった。
- 14) 3週令未満のマウスは成獣に比較して感染効率が低い。また、ポリオウイルスの感染を検知する主なセンサーは TLR3 であり、これを欠損したマウスでは感染効率が低いことが明らかになった。
- 15) Scavenger receptor B2 が EV71 受容体として機能する分子であることが判明した。
- 16) 野生株ポリオウイルス実験室封じ込め調査第一段階報告書を完成させるため、実験室調査のフォローアップと調査結果の評価・解析を行った。2008 年 12 月に、最終報告書を WHO に提出し承認された。提出した野生株ポリオウイルス実験室封じ込め調査第一段階報告書の内容についての専門家委員会および WHO/WPRO からの指摘に基づいたフォローアップを実施した。

#### D. 考察

- 1) 実質 2 年間の共同研究にて、①AFP サーベイランスによるポリオ分離率に比し、高頻度にポリオウイルスが分離できること、②VP1 領域の遺伝子解

析により分離株は Sabin-like 株であったことから、OPV 定期接種状況を把握するモニタリングツールとしても適用できる可能性、③未同定ではあるもの多種のエンテロウイルスの流行の可能性、を示唆している。

- 2) 富山県内の下水由来ポリオウイルスはすべてワクチン様であったため、野生株及び VDPV の伝播の可能性は低いと考えられた。「フィルター吸着溶出法」を改良し、エアロゾルの発生が危惧される超音波処理の代わりにボルテックス攪拌により、ウイルスが効率的に回収できることがわかった。高感度ポリリアルタイム PCR 法は、迅速なポリオ診断や検体中のウイルス定量に有用であると考えられた。
- 3) 海外渡航者の帰国時の糞便検体由来ウイルスから、従来の中和反応では同定されなかった 8 株中 7 株を VP1 塩基配列解析により同定型別した。遺伝子解析が、エンテロウイルスの同定に有効な手段となることが示された。旅行帰国者により、海外から国内に常在しない腸管ウイルスが常に運び込まれていることが明らかとなった。
- 4) 上気道炎患者から分離されたウイルスのうち、HEV が約 80% と極めて高率であったが、夏かぜの流行期間全体を通じたウイルス分離を行う必要がある。現行の培養細胞では高率に CV-A を分離することは難しいため、遺伝子解析等を用いた高感度検出法が必要である。CODEHOP VP1 RT-snPCR 法により同定された HEVs の 7 割以上は、培養細胞で分離しにくい HEV A に属するウイルスであった。本方法は従来のウイルス分離同定法に比較して、多検体処理への応用も可能な極めて有用な方法である。多数の血清型が存在する HRV 検出同定にも有用である可能性が示された。
- 5) 脳炎や脊髄炎などの原因としてエンテロウイルスの頻度は高く、小児期ウイルス感染症からの重篤な病態を制御するためのサーベイランスシステム構築に際して、エンテロウイルスは重要な対象と考えられた。どのような症状の患者から、どのような検体（咽頭ぬぐい液、糞便、髄液）を採取し、どこの施設（病院、コマーシャルラボ、地方衛研）でどのような方法（ウイルス分離、PCR）で実験室診断を行うかの指針作成と、確定診断基準の統

一が出来れば臨床の現場で有用と考える。エコー30型ウイルスの地域流行において、髄液PCR陽性例では髄液中炎症性サイトカイン濃度が上昇しており、EV感染症における中枢神経合併症は髄液細胞増多を認めない例でも生じていると考えられた。この観点からも、病因診断に基づいたエンテロウイルス感染症サーベイランスは大切である。

- 6) OPV内服後に麻痺を来しVAPPが疑われても、麻痺発症早期の適切な時期に検体が採取されウイルス分離が実施されている例は少なかった。また、髄液でウイルス陽性を確認することはなかなか困難であり、陽性期間がより長いと考えられる糞便からのウイルス分離の重要性を繰り返し喚起する必要がある。
- 7) ウイルス抗体ライブラリーの細胞を用いたバイオパニング法により、短時間で簡便に効率よく目的のscFvを同定できることが示唆された。現在、ヒト末梢血リンパ球から合成したcDNAよりscFv遺伝子ライブラリーを調整し、これらを提示する麻疹ウイルス抗体ライブラリーを構築中である。新たに作製した麻疹抗体ライブラリーを用いることにより、今後、ウイルスそのものや、ウイルス蛋白、又はウイルス感染細胞に対するバイオパニングを行うことにより精度の高い実験室診断システムの開発することが可能となる。
- 8) HPeV1型とHPeV3型は国内に広く蔓延している可能性が高く、乳幼児期の不顕性感染が示唆された。HPeV2型の抗体保有率は平均21%と比較的低いが、ある程度の抗体保有が認められ、不顕性伝播の可能性が示された。下水流入水試料から検出されVP1塩基配列解析で同定されたHPeVはHPeV1、HPeV3、HPeV6であった。血清疫学的解析同様、日本ではHPeV1、HPeV3、HPeV6の不顕性感染が多いことが示唆された。カンボジアのAFP患者糞便検体から、HPeV1、HPeV3、HPeV5が検出された。HPeV5は日本では検出例がない血清型/遺伝子型であり、地域により伝播するHPeVのタイプが異なることが示唆された。
- 9) EV71(Nagoya)株に高い温度感受性を与える変異は、4週齢のマウスにおけるEV71感染を顕著に低下させ、EV71(S1-3')の全ての弱毒化変異を導入した変異株は、3週齢および4週齢の

NOD/SCIDマウスで顕著な弱毒化を示した。EV71(S1-3')株の持つ弱毒性は、各弱毒化変異の協調的に働きによることが示唆された。

- 10) 今回同定されたエンテロウイルス阻害化合物のうち、GW5074は、PVおよびEV71の複製の中で非常に保存された部位もしくは複製過程を標的とすることが示唆された。enviroxime様のメカニズムによりエンテロウイルス阻害活性を示すためには、キナーゼ阻害作用が重要であることが示唆された。
- 11) RT-LAMP法は、エンテロウイルス陽性便検体を仕分け、ウイルス分離の作業効率を上げるために有用であることが示唆された。
- 12) Jurkat T細胞などのPSGL-1発現白血球細胞において、PSGL-1がEV71-PB株の宿主受容体であることを明らかにした。RD細胞等のPSGL-1をほとんど発現していない非白血球系細胞においてEV71はPSGL-1非依存的に増殖すること、つまり、PSGL-1以外のEV71受容体が存在することを示した。
- 13) アイチウイルスLタンパク質は翻訳直後、ポリプロテインの一部として存在している間にポリプロテインの細胞内局在を決定し、複製複合体形成を導くと考えられた。アイチウイルスの2Aタンパク質は、ゲノム複製に重要な役割を果たしていることが示唆された。核にも2Aが分布していたことから、ゲノム複製に直接関わるだけでなく、感染細胞にも何らかの影響を与えている可能性も考えられた。アイチウイルスのポリプロテインの切断部位のうち、2AのN末端のみが効率良く切断されるために3Cではなく3CDを必要とすることを示し、その切断には3CDと2A間の相互作用が関与する可能性を明らかにした。
- 14) マウス実験系において週齢や自然免疫系など感受性に影響を与える要因のいくつかを明らかにすることができた。これらはヒトとマウスの経口感染の効率の違いを説明するヒントとなるが、実際にどのように関連するか今後の研究が必要とされる。
- 15) EV71とCVA16は同一の受容体を利用して感染していることが明らかになった。他のenterovirus species Aのウイルスはこの受容体を利用しておらず、ウイルス特異的なウイルス分離系の作成が

可能である。

- 16) 2008年12月に提出した、野生株ポリオウイルス実験室封じ込め調査第一段階 WHO 報告のフォローアップを継続するとともに、世界ポリオ根絶に向けた、より厳格なポリオウイルス実験室封じ込め基準に対応する必要がある。

## E. 結論

野生株あるいはVDPV伝播の検出およびウイルス伝播機構の解析のため、より精度および感度の高いポリオウイルス病原体サーベイランスについて研究を行った。ポリオウイルス病原体サーベイランスの世界的基準は、AFPサーベイランス由来の糞便検体からのポリオウイルス分離同定による。AFPサーベイランス以外の病原体サーベイランス、とくに環境サーベイランスについて、国内および周辺国での技術評価・検討を行い、より感度の高い病原体サーベイランス手法の開発を行った。環境サーベイランスは、AFPサーベイランスを補完するポリオサーベイランスとして、今後重要であり、ポリオウイルス以外の腸管ウイルス感染症の検出にも応用可能である。

エンテロウイルスは、小児期中枢神経合併症を来す原因ウイルスとして重要である。手足口病やヘルパンギーナなど、Common Diseaseの原因でもあり、患者の各種検体で陽性であった際の解釈や中枢神経障害病因として確定するための診断基準が今後明示できると良い。とくにアジア地域で多発しているEV71による重症手足口病流行の際には、疾患サーベイランスと病原体サーベイランス体制の確立が重要となる。疾患および病原体サーベイランスの連携は、VAPP症例の病原体サーベイランスに基づく適切な診断のためにも重要である。

ポリオウイルス以外の腸管ウイルス感染症の病原体サーベイランスは、病原体の特性に合わせたサーベイランス手法の確立が重要であり、AFP由来糞便検体、海外渡航者からの糞便、中枢神経合併症由来検体等に由来する臨床検体からの腸管ウイルスの検出が報告された。現在、広範なアジア地域で流行しているEV71による重症手足口病等、特定疾患の流行との関連を含めた、疾患・病原体サーベイランス手法の整備と病原体検出・同定法の改良および標準化が必要とされる。

平成19～21年度の研究成果で明らかにされたように、基礎的研究成果に基づいた新たな手法による病原体検出・同定法の開発は病原体サーベイランスにとっても重要な意味を持つ。特にEV71特異的受容体の同定は、ウイルス学的にきわめて重要な知見であるのみならず、今後、新たな検査法や感染動物モデル開発への技術的応用が期待できる。ピコルナウイルス(ポリオウイルス、エンテロウイルス71、パレコウイルス、アイチウイルス等)の感染増殖・病原性発現機構に関する研究成果、および、これらの研究を通じて確立された感染動物モデルは、ウイルス感染伝播機構の理解に基づいた、新たな病原体サーベイランスシステム開発への応用が期待できる。

## F. 健康危機情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表 (総説等を含む)

- 1) Ohka S, Igarashi H, Nagata N, Sakai M, Koike S, Nochi T, Kiyono H, Nomoto A: Establishment of a poliovirus oral infection system in human poliovirus receptor-expressing transgenic mice that are deficient in alpha/beta interferon receptor. *J Virol* 81:7902-7912, 2007
- 2) Takao S, Wakatsuki K, Yoshida H, Shimizu H, Wakita T: Neutralization Assays for Echovirus 18 Isolates in 2006. *Jpn J Infect Dis* 60: 65-66, 2007
- 3) Tuul R, Enkhtuya B, Nymadawa P, Kobune F, Suzuki K, Yoshida H, Hachiya M: Measles Outbreak after a Post-Honeymoon Period in Mongolia, 2001. *Jpn J Infect Dis* 60: 98-199, 2007
- 4) Iwai M, Takizawa T, Nakayama T, Matsuura K, Yoshida H, Hasegawa S, Obara M, Horimoto E, Kurata T, Horie H: Evaluation of a two-dose administration of live oral poliovirus vaccine for wild and virulent vaccine-derived poliovirus type 1, 2, 3 strains in Japan. *Scand J Infect Dis*: 1-7, 2007

- 5) Mizutani T, Endoh D, Okamoto M, Shirato K, Shimizu H, Arita M, Fukushi S, Saijo M, Sakai K, Limn CK, Ito M, Nerome R, Takasaki T, Ishii K, Suzuki T: Kurane I, Morikawa S, Nishimura H, A new system for rapid genome sequencing of emerging RNA viruses. *Emerg Infect Dis* 13: 322-24, 2007
- 6) Arita M, Nagata N, Iwata N, Ami Y, Suzaki Y, Mizuta K, Iwasaki T, Sata T, Wakita T, Shimizu H: An attenuated strain of enterovirus 71 belonging to genotype a showed a broad spectrum of antigenicity with attenuated neurovirulence in cynomolgus monkeys. *J Virol* 81: 9386-95, 2007
- 7) Tano Y, Shimizu H, Martin J, Nishimura Y, Simizu B, Miyamura T: Antigenic characterization of a formalin-inactivated poliovirus vaccine derived from live-attenuated Sabin strains. *Vaccine* 25: 7041-6, 2007
- 8) Report on Phase I wild poliovirus laboratory containment activities, Japan: draft WHO report, 2007
- 9) Country Progress Report on Maintaining Polio-free Status, Japan, 2006-2008: draft WHO report, 2007
- 10) 岩井雅恵, 堀元栄詞, 小原真弓, 長谷川澄代, 滝澤剛則, 倉田毅, 田中有易知, 田中桂子, 南部厚子, 上田順子, 嶋尻悟志. ポリオ流行予測調査: 富山県衛生研究所年報 30: 75-80, 2007
- 11) 山下照夫, 伊藤 雅, 皆川洋子: 感染症発生動向調査におけるコクサッキーウイルス検出と臨床診断 1990年~2006年の総括(愛知県). *臨床とウイルス* 35: 160-169, 2007
- 12) 高山直秀, 崎山 弘, 清水博之, 宮村達男, 加藤達夫, 梅本 哲: 麻疹ワクチン、風疹ワクチン、ポリオ生ワクチン全国累計接種率 2006 年度調査結果: *小児科臨床* 60: 41-48, 2007
- 13) 小池智: ポリオウイルスの神経トロピズム. *蛋白質・核酸・酵素* 52: 1231-1236, 2007
- 14) 小池智: ポリオの病態発現 - 遺伝子改変動物モデルを用いたアプローチ-, *J Vet Med 獣医畜産新報* 60: 827-830, 2007
- 15) 小池智: ポリオウイルスのトロピズムと自然免疫. *臨床とウイルス* 35: 5-11, 2007
- 16) 小池智: ポリオウイルスレセプタートランスジェニックマウス. *LABIO21* 31: 10-13, 2008
- 17) 中野貴司: ポリオワクチン. *日本医師会雑誌* 135: 2191-2195, 2007
- 18) 中野貴司: ポリオワクチン. *小児科臨床* 60: 1787-1794, 2007
- 19) 中野貴司: 予防接種Q&A~ポリオ. *小児内科* 39: 1661-1671, 2007
- 20) 清水博之: ポリオの疫学. *Journal of Clinical Rehabilitation* 16: 114-120, 2007
- 21) 清水博之: エンテロウイルス感染症、感染症 37: 117-126, 2007
- 22) 清水博之: 手足口病. *日本臨床* 65: 339-342, 2007
- 23) Wakatsuki K, Kawamoto D, Hiwaki H, Watanabe K, Yoshida H: Identification and characterization of two strains of human parechovirus 4 isolated from two clinical cases in Fukuoka City, Japan. *J Clin Microbiol* 46: 3144-6, 2008
- 24) Iwai M, Takizawa T, Nakayama T, Matsuura K, Yoshida H, Hasegawa S, Obara M, Hirimoto E, Kurata T, Horie H: Evaluation of a two-dose administration of live oral poliovirus vaccine for wild and virulent vaccine-derived poliovirus type 1, 2, 3 strains in Japan. *Scand J Infect Dis* 40: 247-253, 2008
- 25) Sasaki J, Taniguchi K: Aichi virus 2A protein is involved in viral RNA replication. *J Virol* 82: 9765-9769, 2008
- 26) Hamaguchi T, Fujisawa H, Sakai K, Okino S, Kurosaki N, Nishimura Y, Shimizu H, Yamada M: Acute Encephalitis Caused by Intrafamilial Transmission of Enterovirus 71 in Adult. *Emerg Infect Dis* 14: 828-830, 2008
- 27) Bingjun T, Yoshida H, Yan W, Lin L, Tsuji T, Shimizu H, Miyamura T: Molecular typing and epidemiology of non-polio enteroviruses isolated from Yunnan Province, the People's Republic of China. *J Med Virol* 80: 670-679, 2008
- 28) Arita M, Ami Y, Wakita T, Shimizu H:

- Cooperative effect of the attenuation determinants derived from poliovirus Sabin 1 strain is essential for attenuation of enterovirus 71 in the NOD/SCID mouse infection model. *J Virol* 82: 1787-1797, 2008
- 29) Arita M, Wakita T, Shimizu H: Characterization of pharmacologically active compounds that inhibit poliovirus and enterovirus 71 infectivity. *J Gen Virol* 89: 2518-30, 2008
- 30) Final quality assurance report of phase 1 wild poliovirus laboratory containment in Japan: WHO report, December, 2008
- 31) Country Progress Report on Maintaining Polio-free Status, Japan: WHO report, December, 2008
- 32) 岩井雅恵, 松浦久美子, 滝澤剛則: 富山県における環境水ウイルスサーベイランスの疫学的意義. *臨床とウイルス* 36: 127-133, 2008
- 33) 正木明夫, 中山亜希代, 岩井雅恵, 滝澤剛則: コクサッキーウイルス B2 型によると考えられた手足口病様発疹症の集団発生. *小児感染免疫* 20: 301-305, 2008
- 34) 岩井雅恵, 堀元栄詞, 小原真弓, 長谷川澄代, 滝澤剛則, 倉田毅, 田中有易知, 田中桂子, 南部厚子, 上田順子, 嶋尻悟志: ポリオ流行予測調査. *富山県衛生研究所年報* 31: 70-84, 2008
- 35) 岩井雅恵, 中村一哉, 小原真弓, 長谷川澄代, 堀元栄詞, 倉田毅, 滝澤剛則: 下水流入水の腸管系ウイルス調査 (2006-2008 年). *富山県衛生研究所年報* 31: 96-103, 2008
- 36) 山下照夫, 伊藤雅, 川口まり子, 田中正大, 秦真美, 小林慎一, 栄賢司, 皆川洋子: 感染性胃腸炎および流行性角結膜炎からのアデノウイルス検出状況—愛知県, 病原微生物検出情報 29(4):96-98, 2008
- 37) 中野貴司: ポリオワクチン. *チャイルドヘルス* 11: 161-163, 2008
- 38) 中野貴司 (分担執筆). ポリオおよびポリオ様麻痺. 代表編集 岩田力; 小児疾患診療のための病態生理 (第4版). 1173-1177, 2008. 東京医学社, 東京.
- 39) 中野貴司 (分担執筆). ポリオワクチン (生ポリオワクチンの接種法 P97 -99, 生ポリオワクチンの副反応 P100 -101, ポリオワクチン未接種者への対応 P102 -103, ポリオ根絶計画とポリオの現状 P104 -105, 不活化ポリオワクチン P106 -107). 総編集 五十嵐隆, 専門編集 渡辺博, 小児科臨床ピクシス 4; 予防接種. 2008 年, 中山書店, 東京.
- 40) 清水博之: ポリオワクチン接種後のワクチン関連麻痺. *日本医事新報* 4376: 114, 2008
- 41) 高山直秀, 崎山弘, 清水博之, 宮村達男, 加藤達夫, 梅本哲: 麻疹ワクチン, 風疹ワクチン, ポリオ生ワクチン全国累計接種率: 2007 年度調査報告. *日本医師会雑誌* 137: 1486-1491, 2008
- 42) 清水博之, 武田直和: 不活化ポリオワクチン導入の必要性和問題点. *日本臨床* 66: 1950-5, 2008
- 43) 清水博之: ポリオウイルスとエンテロウイルスにおけるゲノム遺伝子組換え. *臨床とウイルス* 26: 149-158, 2008
- 44) 清水博之: ポリオワクチン. *VIRUS REPORT* 5: 56-64, 2008
- 45) 清水博之: 急性灰白髄炎 (ポリオ). *総合臨床* 57: 335-336, 2008
- 46) 清水博之: ポリオ・コクサッキー・エコーウイルス. *バイオセーフティの辞典, みみずく舎*. 263-265, 2008.
- 47) 小池智, ポリオウイルスレセプタートランスジェニックマウス, *LABIO21* 31: 10-13, 2008
- 48) Iwai M, Hasegawa S, Obara M, Nakamura K, Horimoto E, Takizawa T, Kurata T, Sogen S, Shiraki K: Continuous presence of noroviruses and sapoviruses in raw sewage reflects infections among inhabitants of Toyama, Japan (2006 to 2008). *Appl Environ Microbiol* 75: 1264 - 1270, 2009
- 49) Iwai M, Masaki A, Hasegawa S, Obara M, Horimoto E, Nakamura K, Tanaka Y, Endo K, Tanaka K, Ueda J, Shiraki K, Kurata T, Takizawa T: Genetic changes of coxsackievirus A16 and enterovirus 71 isolated from hand, foot, and mouth disease patients in Toyama, Japan between 1981 and 2007. *Jpn J Infect Dis* 62: 254 - 259, 2009
- 50) Arita M, Wakita T, Shimizu H: Cellular kinase inhibitors that suppress enterovirus replication have a conserved target in the viral protein 3A

- similar to that of enviroxime. *J Gen Virol* 90: 1869-1879, 2009
- 51) Arita M, Ling H, Yan D, Nishimura Y, Yoshida H, Wakita T, and Shimizu H. Development of a reverse transcription -loop- mediated isothermal amplification (RT-LAMP) system for a highly sensitive detection of enterovirus in the stool samples of acute flaccid paralysis case. *BMC Infect Dis* 9: 208, 2009
- 52) Nishimura Y, Shimojima M, Tano Y, Miyamura T, Wakita T, Shimizu H: Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for enterovirus 71. *Nat Med* 15: 794-797, 2009
- 53) Zhang Y, Wang HY, Zhu SL, Li Y, Song LZ, Liu Y, Liu GF, Nishimura Y, Chen L, Yan DM, Wang DY, An HQ, Shimizu H, Xu AQ, Xu WB: Characterization of a Rare Natural Intertypic Type 2/ Type 3 Penta- Recombinant Vaccine-Derived Poliovirus Isolated from a Child with Acute Flaccid Paralysis. *J Gen Virol* 91: 421-429, 2009
- 54) Thorley B, Kelly H, Nishimura Y, Yoon YK, Brussen KA, Roberts J, Shimizu H: Oral poliovirus vaccine type 3 from a patient with transverse myelitis is neurovirulent in a transgenic mouse model. *J Clin Virol* 44: 268-271, 2009
- 55) Mizuta K, Aoki Y, Suto A, Ootani K, Katsushima N, Itagaki T, Ohmi A, Okamoto M, Nishimura H, Matsuzaki Y, Hongo S, Sugawara K, Shimizu H, Ahiko T: Cross-antigenicity among EV71 strains from different genogroups isolated in Yamagata, Japan, between 1990 and 2007. *Vaccine* 27: 3153-3158, 2009
- 56) Goto K, Sanefuji M, Kusuhara K, Nishimura Y, Shimizu H, Kira R, Torisu H, Hara T: Rhombencephalitis and coxsackievirus A16. *Emerg Infect Dis* 15: 1689-1691, 2009
- 57) Yamayoshi S, Yamashita Y, Li J, Hanagata N, Minowa T, Takemura T, Koike S: Scavenger receptor B2 is a cellular receptor for enterovirus 71. *Nat Med* 15: 789-801, 2009
- 58) 岩井雅恵, 中村一哉, 小原真弓, 堀元栄詞, 長谷川澄代, 倉田 毅, 滝澤剛則, 吉田 弘: 環境水サーベイランスによるポリオウイルス伝播の監視—富山県. *病原微生物検出情報* 30: 180-181, 2009
- 59) 岩井雅恵, 堀元栄詞, 小原真弓, 中村一哉, 長谷川澄代, 倉田毅, 原田慎太郎, 高田厚史, 南部厚子, 清原美千代, 嶋尻悟志, 滝澤剛則: ポリオ流行予測調査 (平成 20 年度). *富山県衛生研究所年報* 32: 68-73, 2009
- 60) 岩井雅恵, 中村一哉, 小原真弓, 長谷川澄代, 堀元栄詞, 倉田毅, 滝澤剛則: 富山県における下水流入水中の腸管系ウイルス検出状況 (平成 20 年度). *富山県衛生研究所年報* 32: 135-137, 2009
- 61) 中野貴司 (分担執筆): 第 3 章. 日本旅行医学会編集, 旅行医学質問箱. P48-57, P60-63, 2009 年 4 月. メジカルビュー社, 東京
- 62) 中野貴司: ポリオ. *母子保健情報* 59: 70-73, 2009
- 63) 中野貴司: 不活化ポリオワクチン. *日本医師会雑誌* 138: 709-711, 2009 年 7 月.
- 64) 中野貴司: 不活化ポリオワクチン. *チャイルドヘルス* 13: 46-49, 2010 年 1 月.
- 65) 中野貴司: 不活化ポリオワクチン. *小児科診療* 72: 2297-2301, 2009 年 12 月.
- 66) 吉田弘, 清水博之: エンテロウイルスの実験室診断の現状と問題点. *病原微生物検出情報* 30: 10-12, 2009
- 67) 清水博之: 不活化ポリオワクチン開発の現状. *臨床と微生物* 36: 35-40, 2009
- 68) 清水博之: 東アジアにおけるエンテロウイルス 71 型感染症の流行. *病原微生物検出情報* 30: 9-10, 2009
- 69) 西村順裕, Umami RN, 吉田 弘, 清水博之: CODEHOP PCR によるエンテロウイルス同定. *病原微生物検出情報* 30: 12-13, 2009
- 70) 多屋馨子, 佐藤 弘, 岡部信彦, 清水博之: ポリオ中和抗体保有状況ならびにポリオワクチン接種状況. *病原微生物検出情報* 30: 178-180, 2009
- 71) 清水博之: ワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行. *病原微生物検出情報* 30: 174-176, 2009
- 72) 清水博之, 小林一司: 野生株ポリオウイルスの実験室封じ込め. *病原微生物検出情報* 30: 181-182, 2009

- 73) 清水博之: 不活化ポリオワクチン開発の現状. 臨床と微生物 36: 35-40, 2009
- 74) 清水博之: ポリオ(急性灰白髄炎). 診断と治療 97: 83-85, 2009
- 75) 清水博之: WHO Enterovirus Collaborating Center の役割と機能. ウイルス 59: 43-52, 2009
- 76) 西村順裕, 清水博之: エンテロウイルス 71 受容体としての P-selectin glycoprotein ligand-1 の同定. ウイルス 59: 145-204, 2009
- 77) 小池智 ポリオウイルスのトロピズム 実験医学 27: 1585-1589, 2009
- 78) 小池智 ポリオウイルス病原性と自然免疫 医学のあゆみ 229: 1065-1069, 2009
- 79) 小池智 ポリオウイルス感染と自然免疫 メディカル・サイエンス・ダイジェスト 35: 222-225, 2009
- 80) 山吉誠也, 小池智: SCARB2 はエンテロウイルス 71 の受容体である 細胞工学 28: 1044-1045, 2009
- 81) 小池智: エンテロウイルス 71 受容体 SCARB2 の同定 ウイルス 59: 189-194, 2009
- 82) Yamashita T, Ito M, Tsuzuki H, Sakae K, Minagawa H: Molecular Identification of Enteroviruses Including Two New Types (EV-98 and EV-107) Isolated from Japanese Travelers from Asian countries. *J Gen Virol* 91: 1963-1966, 2010
- 83) Kubo T, Agoh M, Mai LQ, Fukushima K, Nishimura H, Yamaguchi A, Hirano M, Yoshikawa A, Hasebe F, Kohno S, Morita K: Development of reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification assay for pandemic (H1N1) 2009 virus as a novel molecular based testing for pandemic influenza even in resource limited. *J Clin Microbiol* 48: 728-735, 2010
- 84) Tao Z, Wang H, Xu A, Zhang Y, Song L, Zhu S, Li Y, Yan D, Liu G, Yoshida H, Liu Y, Feng L, Chosa T, Xu W: Isolation of a recombinant type 3/type 2 poliovirus with a chimeric capsid VP1 from sewage in Shandong, China. *Virus Res* (in press) 2010
- 85) Perera D, Shimizu H, Yoshida H, Tu PV, Ishiko H, McMinn PC, Cardoso MJ: A comparison of the VP1, VP2, and VP4 regions for molecular typing of human enteroviruses. *J Med Virol* 82: 649-657, 2010
- 86) Ishikawa K, Sasaki J, Taniguchi K: Overall linkage map of the nonstructural proteins of Aichi virus. *Virus Res* 147: 77-84, 2010
2. 学会発表 (シンポジウム・講演等を含む)
- 1) 若月紀代子, 川本大輔, 香月隆延, 渡邊香奈子, 吉田弘: 福岡市における Human Parechovirus 4 の分離. 第 48 回臨床ウイルス学会. 富山市, 2007 年 6 月
- 2) 吉田弘: シンポジウム II 「環境水系の感染症」: 第 48 回臨床ウイルス学会. 富山市, 2007 年 6 月
- 3) 帖佐徹: シンポジウム II 「環境水系の感染症」: 新興再興感染症対策へのアプライの現状 なぜ環境サーベイランスが必要か. 第 48 回臨床ウイルス学会. 富山市, 2007 年 6 月
- 4) 清水博之: シンポジウム II 「環境水系の感染症」: ポリオウイルスとエンテロウイルスにおけるゲノム遺伝子組換え. 第 48 回臨床ウイルス学会. 富山市, 2007 年 6 月
- 5) Shimizu H: Emergence and Transmission of Vaccine-derived Polioviruses -Genetic Recombination and Prevalence of HEV-C-. Emerging Infectious Disease Workshop, Taipei, August, 2007
- 6) 安部優子, 小池智: ポリオウイルス感染による IFN 応答発動に關与するレセプターの検索. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 2007 年 10 月
- 7) 山下康子, 清水博之, 小池智: エンテロウイルス 71 感受性マウス L929 細胞の樹立. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 2007 年 10 月
- 8) 町田早苗, 西村順裕, 名和 優, 伊藤 雅, 清水博之: Human parechovirus (HPeV) 抗体保有状況の解析. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 2007 年 10 月
- 9) 水谷哲也, 西村秀一, 酒井宏治, 前田 建, 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
- 10) 有田峰太郎, 脇田隆字, 清水博之: エンテロウイルス疑似粒子を用いた抗エンテロウイルス薬の探索・評価. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 2007 年 10 月
- 11) 山下照夫, 伊藤 雅, 長谷川晶子, 栄 賢司, 皆川洋子: 海外帰国者から持ち込まれる多様なエンテロウイルスの遺伝子解析. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 2007 年 10 月
- 12) 佐々木潤ら: アイチウイルス L タンパク質がポリプロテインの細胞内局在におよぼす影響の解析. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 2007 年 10 月
- 13) 山下照夫, 伊藤 雅, 長谷川晶子, 栄 賢司, 皆川洋子: 海外帰国者から持ち込まれる多様なエンテロウイルスの遺伝子解析. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌, 2007 年 10 月
- 14) 永田典代, 清水博之, 阿部忍, 長谷川秀樹, 佐多徹太郎, 倉田毅: Sabin 株由来不活化ポリオワクチンの経粘膜ワクチンへの応用の可能性. 日本ワクチン学会, 横浜市, 2007 年 12 月
- 15) Koike S: Role of IFN response in the pathogenicity of neurotropic picornaviruses. 第 7 回あわじしま感染症・免疫フォーラム,
- 16) 小池智, ポリオの病態発現—遺伝子改変動物モデルを用いたアプローチ—, 第 143 回日本獣医学会微生物分科会シンポジウム
- 17) 小池智, ポリオウイルスの tissue tropism , 第 31 回阿蘇シンポジウム
- 18) 鈴木由紀, 中野貴司, 松野紋子, 田中孝明, 一見良司, 延時達朗, 高橋純哉, 下野吉樹, 庵原俊昭: 第 242 回日本小児科学会東海地方会. エンテロウイルス感染症による中枢神経合併症について. 津市, 2008 年 2 月
- 19) 岩井雅恵, 中村一哉, 吉田弘, 帖佐徹, 小原真弓, 長谷川澄代, 堀元栄詞, 滝澤剛則, 倉田毅: ポリオウイルスの環境水からの効率的検出方法の検討. 第 56 回日本ウイルス学会. 岡山市, 2008 年 10 月
- 20) 伊藤 雅, 山下照夫, 皆川洋子: 愛知県におけるヒトパレコウイルス(HPeV)の検出状況, 第 49 回日本臨床ウイルス学会, 犬山, 2008 年 6 月
- 21) 山下照夫: 発生動向からみた胃腸炎の新知見—パレコウイルス, コブウイルス, ノロウイルス, 第 49 回日本臨床ウイルス学会, 犬山, 2008 年 6 月
- 22) Yamashita T, Ito M, Tsuzuki H, Sakae K, Minagawa H: Molecular Identification of Enteroviruses Including Two New Types (' CV-A9r' and EV-98) Isolated from Japanese Travelers Returning from Southeast Asia. XIV. International Congress of Virology. Istanbul, August, 2008
- 23) 山下照夫, 伊藤 雅, 皆川洋子: 下水から検出された新型アイチウイルスと推定される遺伝子断片の解析. 第 56 回日本ウイルス学会, 岡山, 2008 年 10 月
- 24) 浅田和豊, 中野貴司, 松野紋子, 田中孝明, 伊東宏明, 一見良司, 菅秀, 藤澤隆夫, 庵原俊昭, 赤地重宏, 田沼正路, 大熊和行: 第 245 回日本小児科学会東海地方会, 2008 年夏に三重県津市周辺で流行したエンテロウイルス感染症について. 名古屋市, 2009 年 2 月 22 日
- 25) 石川球美子, 佐々木潤, 前野芳正, 守口匡子, 河本聡志, 谷口孝喜: アイチウイルス 2A タンパク質の性状解析. 第 56 回日本ウイルス学会学術集会. 岡山, 2008 年 10 月
- 26) 小池智, 安部優子, 永田典代, 佐多徹太郎, 竹内理, 審良静男: ポリオウイルス感染による IFN 応答発動経路の同定 第 56 回日本ウイルス学会学術集会, 岡山市, 2008 年 10 月
- 27) 山吉誠也, 山下康子, 花方信孝, 箕輪貴司, 竹村太郎, 清水博之, 小池智: エンテロウイルス 71 の感染性決定分子の同定 第 56 回日本ウイルス学会学術集会, 岡山市, 2008 年 10 月
- 28) Koike S: Interferon induction in response to poliovirus infection in the poliovirus receptor transgenic mice. The 8<sup>th</sup> Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, 2008. 09
- 29) 小池 智, 安部優子: ポリオウイルスと自然免疫の攻防, 第 12 回日本神経ウイルス研究会, 屋久島, 2008 年 7 月
- 30) 山吉誠也, 山下康子, 花方信孝, 箕輪貴司, 竹村太郎, 清水博之, 小池智: 第 12 回日本神経ウイルス研究会, エンテロウイルス 71 の感染受容体の同定, 屋

- 久島 2008 年 7 月
- 31) Koike S., Abe Y., Studies on poliovirus RNA sensors, XVth Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses, Barcelona, Spain, 2008.5.
- 32) 福元伸一, 長岡健太郎, 中野浩輔, 須甲憲明, 原田眞雄, 平賀博明, 加藤直子, 西村順裕, 清水博之, 長谷川秀樹: コクサッキーウイルス A-16 による手足口病に合併した間質性肺炎の 1 例. 第 96 回日本呼吸器学会北海道地方会. 札幌市, 2008 年 9 月
- 33) 實藤雅文, 楠原浩一, 後藤多奉, 吉良龍太郎, 清水博之, 鳥巢浩幸, 原寿郎: コクサッキーウイルス A16 の手足口病に伴って菱脳炎を呈した一例. 第 13 回日本神経感染症学会総会. 東京, 2008 年 10 月
- 34) 有田峰太郎, 脇田隆字, 清水博之: GW5074 のエンテロウイルス複製阻害機構の関する解析. 第 56 回日本ウイルス学会学術集会. 岡山市, 2008 年 10 月
- 35) 町田早苗, 西村順裕, 吉崎佐矢香, 石井孝司, 清水博之: カンボジア糞便検体中ヒトパレコウイルス検出とその分子疫学. 第 56 回日本ウイルス学会学術集会. 岡山市, 2008 年 10 月
- 36) Umami RN, Dhenni R, Jajuli A, Shimizu H, Utama A: Detection and identification of human enteroviruses among healthy children in Antajaya, Bogor. The 4th Indonesian Biotechnology Conference. Bogor, Indonesia, August, 2008
- 37) Arita M, Wakita T, Shimizu H: A RAF-1 inhibitor GW5074 inhibits poliovirus and enterovirus 71 replication independently of the RAF-1 signaling pathway. Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (EUROPIC 2008). Sitges, Spain, May, 2008
- 38) Shimizu H: Mouse and Non-human Primate Models for EV71 disease. 13th International Congress on Infectious Diseases. Kuala Lumpur, Malaysia, June, 2008
- 39) Ong K, Shimizu H, Nishimura Y, Arita M, Shamala D, Cardosa M, Wong K: Phenotypic and genotypic characterization of two mouse adapted enterovirus 71 strains that showed differences in murine CNS infection. 13th International Congress on Infectious Diseases. Kuala Lumpur, Malaysia, June, 2008
- 40) Shimizu H: Molecular basis of the pathogenicity of enterovirus 71 in experimental animal models. 20th Anniversary Symposium of Department of Pediatric National Cheng-Kung Hospital, Tainan, Taiwan, July, 2008
- 41) Kelly H, Shimizu H, Nishimura Y, Thorley B: Oral poliovirus vaccine causes transverse myelitis. Public Health Association of Australia conference. Brisbane, Australia, September, 2008
- 42) 浅田和豊, 中野貴司, 松野紋子, 田中孝明, 伊東宏明, 一見良司, 菅秀, 藤澤隆夫, 庵原俊昭: 第 112 回日本小児科学会学術集会. エンテロウイルス感染症における中枢神経合併症について. 奈良, 2009 年 4 月
- 43) 笈紘子, 酒井哲郎, 植田穰, 山岡明子, 中野裕史, 町田早苗, 清水博之, 大竹明, 雨宮伸: 髄液よりヒトパレコウイルスが検出された新生児の 1 例. 小児科学会埼玉地方会, 2009 年 5 月
- 44) 清水博之. 東アジアにおけるエンテロウイルス 71 感染症の流行衛生微生物協議会 第 30 回研究会. 堺市, 2009 年 7 月
- 45) 吾郷昌信, 平野 学, 山口顕徳, 吉川 亮, Qifqiyar Nur Umami, 西村順裕, 清水博之: 上気道炎患者由来検体からの高感度エンテロウイルス検出同定法. 第 57 回日本ウイルス学会, 東京, 2009 年 10 月
- 46) 吉川 亮, 井上真吾, 吾郷昌信, 森田公一: 長崎県におけるイノシシの日本脳炎ウイルス感染状況. 第 57 回日本ウイルス学会, 東京, 2009 年 10 月
- 47) 町田早苗, 岩井雅恵, 西村順裕, 滝澤剛則, 清水博之: 環境水中のヒトパレコウイルス (HPeV) 検出と地域流行との関連. 第 57 回日本ウイルス学会, 東京, 2009 年 10 月
- 48) 西村順裕, 宮村達男, 脇田隆字, 清水博之: エンテロウイルス 71 と PSGL-1 受容体との結合には PSGL-1 アミノ末端領域のチロシン硫酸化が重要である. 第 57 回日本ウイルス学会, 東京, 2009 年 10 月
- 49) 宮村紘平, 西村順裕, 安保雅博, 脇田隆字, 清水博之: ヒト PSGL-1 発現マウス L929 細胞におけるエン

- テロウイルス 71 増殖とウイルス遺伝子変異の解析. 第 57 回日本ウイルス学会、東京、2009 年 10 月
- 51) 有田峰太郎, 脇田隆字, 清水博之. RT-LAMP 法による便検体からのエンテロウイルスの直接検出. 第 57 回日本ウイルス学会、東京、2009 年 10 月
- 51) 有田峰太郎, 脇田隆字, 清水博之. 細胞のキナーゼ阻害剤の持つエンテロウイルス複製阻害機構に関する解析. 第 57 回日本ウイルス学会、東京、2009 年 10 月
- 52) 佐々木潤, 石川球美子, 前野芳正, 河本聡志, 守口匡子, 谷口孝喜: アイチウイルス 3CD による 2A の N 末端の切断. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月
- 53) 小池智: ポリオウイルス感染モデルマウスの研究. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会シンポジウム、東京、2009 年 10 月
- 54) 清水博之: 世界ポリオ根絶計画とポリオウイルス研究. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会シンポジウム、東京、2009 年 10 月
- 55) 大岡静衣, 永田典代, 小池智, 野本明男: カニクイザルを用いたポリオウイルス経口感染実験 第 57 回日本ウイルス学会学術集会. 東京、2009 年 10 月
- 56) 鳥羽 (安部) 優子, 永田典代, 佐多徹太郎, 竹内理, 審良静男, 小池智: ポリオウイルス感染による IFN 応答には TRIF を介する TLR 経路が重要である 第 57 回日本ウイルス学会学術集会. 東京、2009 年 10 月
- 57) 清水博之, 齊藤真紀, 小松俊彦, 杉山和良, 小林一司, 大坪寛子: 野生株ポリオウイルス実験室封じ込めの現状と今後の課題. 第 9 回 日本バイオセーフティ学会 総会・学術集会、仙台、2009 年 12 月
- 58) Yamayoshi S, Koike S: Species specificity of enterovirus 71 is determined by quality and quantity of viral receptor. The 9th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, 9.9-11, 2009
- 59) Shimizu H: Current Knowledge on the Molecular Pathogenesis of Enterovirus 71. Beijing International Symposium on Hand, foot and Mouse Disease, Beijing, January 2009
- 60) Nishimura Y, Shimojima M, Tano Y, Miyamura T, Wakita T, Shimizu H: Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for enterovirus 71. Gordon Research Conferences, Lucca, Italy, June 2009
- 61) Shimizu H: Identification of Specific Cellular Receptors for Enterovirus 71: APEC Conference for Surveillance, Treatment, Laboratory Diagnosis and Vaccine Development of Enteroviruses. Taipei, August 2009
- 62) Shimizu H: Identification of Distinct Cellular Receptors for Enterovirus 71. The Sixth Japan-Taiwan Infectious Disease Symposium, Tokyo, September 2009
- 63) Nishimura Y: Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for enterovirus 71. The Sixth Japan-Taiwan Infectious Disease Symposium, Tokyo, September 2009
- 64) Shimizu H: Genetic and Phenotypic Diversities of Enterovirus 71 in the Asia-Pacific Region. The Third Japan -China -Korea Forum on Communicable Disease Control and Prevention, Tokyo, November 2009
- 65) 岩井雅恵, 小原真弓, 堀元栄詞, 長谷川澄代, 倉田毅, 滝澤剛則, 遠藤京子, 中村純香, 高田厚史, 南部厚子, 清原美千代, 宮田英喜, 嶋尻悟志: 富山県における無菌性髄膜炎、脳炎・脳症の原因ウイルスの検索 -最近 5 年間のまとめ. 第 44 回富山県公衆衛生学会. 富山市、2010 年 2 月
- 66) Shimizu H: Laboratory Diagnosis of EV71 Infection. Informal Consultation Meeting for Hand Foot Mouth Disease, Kuala Lumpur, March 2010

### 3. 報道取材等、その他

清水博之: アボット感染症アワー「東アジアにおける重症エンテロウイルス71感染症の流行と分子疫学」  
ラジオ NIKKEI、2008年10月

清水博之: サイエンス「感染症、どこまでなくせる？」  
日本経済新聞、2010年1月10日

リーフレット「麻しんを疑ったら、検査診断にご協力を！麻しんは全例、検査診断を！～2012年の麻しん排除をめざして～」

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

「エンテロウイルス感染症の診断薬および予防・治療用薬剤」出願番号：特願 2008-330983  
(平成20年12月25日)

「ヒトエンテロウイルス71受容体を用いたウイルス感染実験系」出願番号：特願 2009-120748  
(平成21年5月19日)

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)

ウイルス感染症の効果的制御のための病原体サーベイランスシステムの検討

(主任研究者:清水博之)

H19-21 総合分担研究報告書

麻疹の効果的制御に関する研究

研究分担者	多屋 馨子	国立感染症研究所感染症情報センター	第三室室長
研究協力者	山本 久美	国立感染症研究所感染症情報センター	第三室研究員
	佐藤 弘	国立感染症研究所感染症情報センター	第三室研究員
	島田 智恵	国立感染症研究所感染症情報センター	第二室研究員
	谷口 無我	国立感染症研究所感染症情報センター	非常勤職員
	山本 明史	国立感染症研究所感染症情報センター	非常勤職員
	岡部 信彦	国立感染症研究所感染症情報センター	センター長
	麻しん対策技術支援チーム 一同		

研究要旨

WHO 西太平洋地域(WPRO)の麻疹排除の目標年は2012年である。2007年12月28日に厚生労働省から告示された「麻しんに関する特定感染症予防指針」に基づき、麻疹は2008年1月1日から全数把握疾患となり、予防接種歴を含め、検査診断の有無についても報告がなされるようになったことから、国内発生の全貌が迅速に把握できるようになった。その結果、2008年には11,015人であった麻疹患者報告数が2009年には740人に減少し、中学1年生(第3期)と高校3年生相当年齢(第4期)の者への追加接種が定期接種に導入された効果もあって、10代に認められていた患者の集積は認められなくなった。一方で、このように患者数が激減すると、報告された麻疹の検査診断が極めて重要となってくる。IgM抗体のみの検査では、偽陰性や偽陽性例が含まれることから、一昨年から全国の地方衛生研究所と国立感染症研究所がラボネットワークを構築し、麻疹のウイルス分離やRT-PCR法を用いた麻疹ウイルス遺伝子の検出など、検査診断体制の強化が行われてきた。そこで、検査診断の重要性を全国の医療機関に知ってもらうために、また、医療機関と保健所、地方衛生研究所との連携が一層強化され、国内の検査診断体制が強化されることを目的に、検査診断啓発用のリーフレットを作成し、全国の自治体に配布した。国内から麻疹排除を達成するためには、国民全体が麻疹に対する正しい知識を持ち、予防の重要性を認識することが重要である。初年度の第3期、第4期の接種率は目標の95%以上達成はなされておらず、2年目の2009年度も12月末時点の中間報告で接種率は十分とは言えない。引き続き一層の啓発が必要である。本研究班の成果が、麻疹排除に貢献できることを期待したい。