

疑い例のうち、麻疹 IgM 陽性は 27 検体、麻疹 IgM 陰性および判定保留 196 検体中麻疹 IgM 陽性は 42 検体であった。この麻疹 IgM 陽性の症例は、ラオス南部カンボジア国境の Champasak での outbreak によるもので、調査により、ラオス国内に居住するカンボジア人 Community での流行であることが確認されている。この outbreak から採取された検体(咽頭ぬぐい液)は、香港の WHO reference laboratory において、遺伝子型が D9 であることが確認された。

ラオスにおいて麻疹 IgM 陰性あるいは判定保留とされた検体は、少なくとも 2007 年以降 100%の割合で麻疹 IgM に対する抗体測定が実施されており、遺伝子型の特定に関しては、WHO の network にのった検体輸送・診断が実施されていた。

(3) Case surveillance

患者発生に関するサーベイランスの方は NCLE の Epi 部門が担当している。麻疹に関連して、WPRO が発行する最新の Measles Bulletin (volum3, issue3, September 2009)によれば、2008 年は麻疹疑い例報告 245 例中、確定例は 117 例(検査診断 2 例、疫学的リンク 0 例、臨床診断 115 例)で死亡例は 0 であった。2009 年は麻疹疑い例 278 例で、確定診断例は 72 例(検査診断 21 例、疫学的リンク 51 例、臨床診断 0 例)で死亡例が 2 例であった。前述の通り、2009 年は南部 Champasak でカンボジア人 community での outbreak が確認されている。

(4) Rapid outbreak response

Outbreak 対応に関する Capacity building として、昨年から 1 年間の Field Epidemiology Training (FET)コースが開始されており、2 月修了予定の第 1 期生は 8 名、来年度は 9 名の参加が予定されている。

このコースには、WPR LaoPDR Office の専門家が専任で technical adviser としてあたっており、各地方あるいはビエンチャン市の行政において感染症危機管理にあたる人材の育成にあっていた。喫緊の outbreak 発生に対しては、NCLE の Epi 部門と WPR LaoPDR Office/Communicable Disease and Surveillance Response (CSR) 部門が連携して対応していた。

(5) International collaboration

現在、ラオス国内において感染症対策を実施している国際的な機関は、WHO、米国 CDC、パスツール研究所の 3 機関であるが、いずれもインフルエンザに対する Lab. capacity building の目的で活動している。WHO と米国 CDC は連携して、パスツール研究所は単独で、NCLE に対して機材・費用および技術協力を実施しているが、麻疹風疹等の Vaccine Preventable Diseases(VPDs)に関しては、WHO のみが連携している国際機関であるということだった。

(6) NCLE と NIID における今後の連携に関して

各関係者および担当者との議論の中で、NCLE の方から NIID に対して、今後の連携や技術協力に対する明確な要望は聞かれなかった。しかしながら、WPRO として 2012 年を目標に麻疹 Elimination に取り組んでいること、同時に WPRO において、麻疹とともに風疹が排除すべき疾患としての認識が高まってきていること、前回の検討でビエンチャン市内における小学生の麻疹風疹の血清疫学の結果が、ラオスにおける麻疹風疹対策において非常に重要な示唆を与えたことなどから、今後の研究計画として以下の内容を議論した。

① 妊婦における麻疹風疹等の血清疫学

に関して

ビエンチャン市内に所在する **Mother and Child Hospital (MCH)** を受診する妊婦(目標 500 名)に対し、質問票調査とともに血清を採取し、麻疹風疹等の抗体保有状況を **ELISA** により **IgG** を測定することにより調査することの提案をした。当初、**NCLE** で採取した検体の **ELISA** を実施することの可能性を提案したものの、前向きな返答は得られなかった。しかしながら、採取した検体を、**NCLE** の **Epi** 部門を通じて輸送し、**NIID** で測定をすることに関して、倫理的な制限がクリアされるのであれば問題はないであろうとの返答であった。

② “rash and fever” 症例に対する **Dry Blood Sample** の使用に関して

現在ラオスでは “rash and fever” 症例で **outbreak** が疑われる場合に血清検体を採取しているが、非常に厳しい自然環境の中、辺境地域で **outbreak** が発生した場合に、十分に良好なタイミングと保存方法で血清検体を採取・搬送することが困難な場合がある。そこで、**Dry Blood Sample** の採取により、血清学的診断を行うことの情報提供と技術的な支援の申し出を行った。**NCLE** では、現在デング熱において同様の手法で採取しており、今後、麻疹風疹においても感度と特異度が確保されるのであれば、本方法が現実的に非常に有用であるだろうとの合意を得た。そこで、今後、“rash and fever” 症例の検体採取を行う場合には、本検討を **NCLE** と **NIID** の両者で実施すべく、**Protein Saver Card (Whatman 903)** 100 枚を供与した。今後、詳細なプロトコールを作成した上

で、具体的な検討方法の調整を実施する予定である。

2. MoH, NIP

(1) 麻疹の定期接種の状況

ラオスでは、**WHO** の **Expanded Program on immunization (EPI)** に準じて、9 カ月~11 ヶ月児で麻疹ワクチンの 1 回接種を定期接種としている。しかしながら、辺境地域にすむ児においては、**Access** の問題から、定期接種の期間中にワクチン接種が実施できない場合もあるため、9 カ月~11 ヶ月を **1st chance**、12 カ月以降 2 歳に達するまでを **2nd chance** として、2 歳までを定期接種の対象にし、少なくとも 1 回の麻疹ワクチン接種が完了できるように配慮していた。2007 年以降、全国的な麻疹ワクチンの定期接種率は、2007 年：40%、2008 年：52%、2009 年：56%(暫定値)となっており、年々上昇してはいるものの、辺境地域にすむ少数民族の中には予防接種を拒否する集団もあり、ビエンチャン市周辺と辺境地域とで接種率において差が見られるのが実情である。今後、さらに定期の接種率を上げるために現在抱えている課題としては、①地域社会における予防接種に対する意識の向上、② **Province/District/Health Center** の各レベルに対する指導の徹底、③辺境地域における行政としてのサービスの向上、④ **Health Center** レベルでのワクチン **cold chain** の確保、等をあげていた。

(2) 風疹ワクチン定期接種化の優先順位

現在、風疹ワクチンはラオスにおける定期接種の対象疾患に入っていない。定期接種化の優先順位に関しては、日本脳炎ワクチンやロタワクチンの方が高いとする動きがあり、風疹単独のワクチンとして定期接種に導入しようとする動きはまだ

ないとのことであった。麻疹と同時に接種可能な麻疹風疹混合ワクチンの導入に関しては、価格が高くなるため、予算的な問題があり、現実的には検討されていないということであった。

(3) 補足的予防接種キャンペーン(SIAs)

2012年目標の麻疹 Elimination を鑑み、2007年の SIA に続くキャンペーンを2011年に予定している(対象:9か月~5歳未満児)。当初、2010年に実施する予定であったが、2009年から実施している新生児破傷風予防のための破傷風トキソイドの接種キャンペーン(対象:15歳~45歳の女性)が2010年11月まで継続するために、麻疹に関しては2011年予定となっている。

3. WHO/WPR LaoPDR Office

(1) NCLE に対する技術的支援の現状

現在、WPR LaoPDR Office による NCLE へのサポートは、インフルエンザを中心としたサーベイランスに対するものが中心であり、一部、細菌感染による下痢症に関して、NIID 細菌2部が WHO のサポートの下、NCLE の技術的支援を実施している。この支援に関しては、前述の FET の研修生1名がサーベイランスの担当者として積極的に関わっており、NCLE との連携の上で重要な役割を担っていた。

一方、麻疹風疹に対しては WPR LaoPDR Office の EPI 担当者が、EPI 疾患の一部として技術的な支援を実施している。麻疹は2012年 Elimination を目指して、キャンペーンを企画・検討中、風疹に関しては、CRS を含めてラオス国内における disease burden を測るべく調査を実施することを念頭に、議論を進めていた。

(2) NIID に対する要望

麻疹や風疹のように、ラオス国内において公衆衛生上重要であると考えられ

る VPDs に関しては、WHO としても取り組むべき課題と考えており、NCLE に対する技術的な支援は非常に重要であること、さらに、NCLE の capacity building になるのであれば、WPR LaoPDR Office としても、積極的にサポートすることが可能であること等の意見が得られた。しかしながら、NCLE の将来的な capacity building になることが重要なポイントであり、妊婦の血清疫学に関しては、NIID の技術的協力の下、可能な限り NCLE において検査を実施することが望ましいとの提案があった。

D. 考察

1. NCLE との Laboratory network 構築の可能性:

WHO が提唱するサーベイランスに関しては、NCLE の Lab 部門、Epi 部門ともに、WPR LaoPDR Office のサポートの下、高い精度を保ちつつ、継続的に実施されていると考えられた。定期接種、および補足的予防接種キャンペーン等、予防接種政策に関しても、WHO のサポートの下、保健省予防接種担当が中心となって、現状や課題を十分に把握し、課題の克服および定期接種率の向上等に向けて前向きに取り組んでいると考えられた。

NCLE との連携において、二つの検討を提案したものの、NCLE の Lab 担当者からは、特に妊婦の血清疫学調査に関して、残念ながらあまり積極的な意見は聞かれなかった。昨年文献およびインタビュー調査からも得られた結果であるが、NCLE の職員は、MoH に属する国家公務員であるが、支給される給料が非常に安い(日本円にして月給1万円以下)ため、仕事に対するモチベーションが低く、NCLE の仕事だけでは家族を養えないということから、多くの職員が他の復職を持っており、傾向として何

らかの **incentive** があるものに対しては、積極的に参加するものが多いという情報が再び得られた。

中長期的な **network** 構築を考えた場合、**NCLE** の **capacity building** に貢献でき、検討が終了しても自国において継続可能な分野に対する支援が望ましい。今回の妊婦における検討に関して言えば、やはり検体採取から質問票の解析、検査・測定までを **NCLE** で実施し、**NIID** は現地で技術的サポートにあたるという方法が最も望ましいと考える。しかしながら、**NCLE** においては、モチベーションだけでは困難な部分もあり、今後は本検討を実施するための費用・予算確保を含めて、具体的な技術支援の方法を明確にしたうえで、さらに **NCLE** 側と詳細を検討する必要があると考える。

WPR LaoPDR Office からは、**NCLE** に対する **NIID** の技術的支援に関しては、非常に協力的な意見が得られたため、**NCLE** と **NIID** 間のみの連携が困難である際には、**WPR LaoPDR Office** からのサポートを得ることも検討すべき方法の一つかもしれない。

2. 今後の活動計画：

予算・費用面の現実的な確保に向けて、詳細を検討するとともに、**research proposal** を作成し、再度 **NCLE** と連絡を図る。同時に、しかるべき倫理委員会へ図るなど、倫理的側面に対する対応も開始する。

E. 結論

ラオスにおける麻疹風疹の公衆衛生上の重要性、その対策をめぐるラオスの現状を知るとともに、ラオス **NCLE** との麻疹・風疹をめぐる **Laboratory network** 構築の可能性を探り、今後の活動計画を立てる目的で、現地を訪問の上、担当者と直接議論

した。こちらから提案した先天性風疹症候群(**CRS**)発生の危険性を鑑みた妊婦に対する麻疹風疹等の血清疫学調査と、“**rash and fever**” 症例に対する **Dry Blood Sample** の使用に関する検討については、**NCLE** 側からは残念ながら積極的かつ前向きな意見は聞かれなかった。しかしながら、**WPR LaoPDR Office** との意見交換の中では、その公衆衛生上の重要性、およびラオスにおける **capacity building** への貢献の度合いに関しては、非常に前向きかつ協力的な意見が得られた。今後、ラオス **NCLE** との中長期的な **network** 構築を考える場合には、**NCLE** の **capacity building** に貢献でき、検討が終了しても自国において継続可能な分野に対する支援が望ましい。本検討を実施するための現実的な費用・予算確保を含めて、具体的な技術支援の方法を明確にし、さらに詳細を検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表（著書を含む）

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

アジアの研究機関との連携におけるラボラトリーネットワークの強化に関する研究

ベトナムにおける風疹の実験室的ネットワーク構築のための調査ならびに

ベトナムで最近見られた先天性風疹症候群の1例

分担研究者	牛島廣治	藍野大学	藍野健康科学センター	教授
研究協力者	Tran Dinh Nguyen		ホーチミン第2小児病院	医員
	早川有子		群馬パース大学看護学部	准教授
	駒瀬勝啓		国立感染症研究所ウイルス第3部	室長

研究要旨

ベトナムホーチミン市において発熱を伴う発疹の1/4が風疹であることが血清抗体の測定からわかった。また今回先天性風疹症候群の1例を経験し、遺伝子解析から風疹ウイルス2Bに属することが我々によってわかった。東南アジアで多くみられる型で、ベトナムで確認された最初の例と思われる。ベトナムは麻疹ワクチンが定期接種になっているものの、風疹ワクチンは定期接種となっていない、早急の定期接種化が望まれた。それと同時に、公的機関あるいは民間会社で風疹ウイルス検査が可能であることが今回わかり、麻疹・風疹のラボラトリーネットワークの構築を進めたい。

A.はじめに

風疹は、先天性風疹症候群(CRS)として重要な疾患である。風疹/CRSを世界から排除するために多くの研究がなされている。EPIにより風疹は途上国では著しく減少してきている一方、まだまだ大きな問題である。ベトナムでは麻疹の制圧のプログラムが進んでいるが、発疹を伴う疾患が多く地域で報告されている。これは風疹によるものと考えられる。ベトナムでは今まであまり風疹の疫学および臨床的特徴については研究されて来なかった。またラボラトリー検査についても十分な情報が得られてい

なかった。そこで分担者である牛島は平成21年7月21日から27日にかけてホーチミン市を訪問した。生憎パスツール研究所の麻疹風疹担当 Dr.Phuong は不在であった。そこで、兼ねてから共同研究を行っている Dr.Nguyen Anh Tuan と Dr. Tuan Dinh Nguyen の紹介で風疹の臨床を中心的に行っているホーチミン市第二小児病院の Phaim Lê An, MD.と Phaim Lê Thanh Binh, MD から風疹の臨床的側面とともに検査体制について聞いた。また、民間会社で臨床病院から検査を請け負っている Nam Khoa 研究所(検査センター)

を訪問しラボラトリーネットワークの強化に対する意見を聞いた。

さらに訪問後、ベトナム第二小児病院に10月に見られたCRSの1例について検査の一部を国立感染症研究所で行ない遺伝子レベルでのアジアの流行株との関係が見られた。ネットワークの強化の必要な例として報告する。

B.目的

I:ホーチミン第2病院を訪れた患者での風疹感染について調べる。特に1)発疹のある患者における風疹の割合 2)風疹患者の疫学的側面 3)風疹患者の臨床的側面 4)風疹に対する親の正しい知識の有無である。

II:ベトナム最初の民間研究所(検査センター)の機能

III:CRSの一例の遺伝子検査から見たラボラトリーネットワーク強化の必要性

C.研究方法

I:対象は2007年1~7月でホーチミン第2小児病院を発疹と発熱で訪れた204患者である。風疹抗体検査(EIA法)はホーチミン市のパスツール研究所で行われた。

II:ホーチミン市の郊外にある Nam Khoa 研究所を訪問し、所長でかつホーチミン大学教授である Van 教授に会い、当研究所でのラボラトリーの機能と研究について話を聞いた。

III. CRSの臨床的特徴を有し、風疹IgM抗体陽性児の尿、咽頭ぬぐい液から風疹ウイルスのRT-PCRを行った。さらに遺伝子解析と系統樹による解析をした。アジアの風疹遺伝子型の報告と比較した。

D.結果

I.発疹と発熱を有する204人の子ども

- 1) 男性 52.5%、女性 47.5%
- 2) ホーチミン市 70.1%、市郊外 29.4%、地方 0.40%
- 3) 4歳以下 26.0%、5~9歳 46.0% 10~15歳 28.0%
- 4) その中で風疹陽性であった者24.5% 尚 発疹と発熱をもつ児の中で風疹と確定されたのは、WHOでは20~25%(1999年)、ジンバブエでは23%(1996~1997年)、ホーチミン市では70%(2006年、他の報告)であった。

風疹と診断された50例について

- 1) 男 54%、女 46%
- 2) ホーチミン市 74%、郊外 26%
- 3) 4歳以下 26%、5~9歳 46%、10~15歳 28%
- 4) 風疹ワクチンの既往なし94%(47例)、尚風疹でなかった例で風疹ワクチンの既往なし91%(190例)
- 5) 以前に発疹あり:30%(15例)、尚風疹でなかった例で以前に発疹あり:21%(32例)
- 6) 風疹の1/3は他人からうつされた。その78%は同級生
- 7) 風疹抗体陽性児の母親は、これまでおよび児の発症時に風疹抗体は調べていない。
- 8) 発熱なし52%、微熱 36%、発熱期間 約3日
- 9) 発疹 90%
- 10) リンパ節腫脹 12% (他の報告 87%、32%)
- 11) 関節痛 4% (他の報告 2%)、関節炎はない
- 12) 他の症状として:疲労感、咳、鼻水、

食欲不振、疲労

- 13) 親が風疹という病気を知らない
54% (27例)
- 14) 親が風疹を知る23例はマスメディア
による
- 15) 親が風疹に対して正しい知識を持つ
4%

II. Nam Koha 研究所は、Van 教授らが出資し、職員とともに大学生の研修、研究の場となっている。特にヒトの疾患と関係がある遺伝子診断、遺伝子解析を中心に行っている。例えば HIV の診断・薬剤耐性株の有無、B 型肝炎の治療効果と薬剤耐性、先天性疾患の遺伝子検査、染色体検査などである。風疹・麻疹については遺伝子検査を行う機能は有するが、これはホーチミン市にあるパスツール研究所が主体となっているという。この研究所では、診断薬の作製も行っている。風疹の診断のネットワークに興味があるが、国の責任組織ではないために協力する程度である。

III. 症例の母親は妊娠4カ月目に3日ほど高熱と皮膚の痒みが見られた。いわゆる風疹の症状はなかった。母親は風疹ワクチンの既往はなく、また風疹抗体も調べていなかった。2009年10月に33週、1.7kg、経膈分娩で出生した。出生時、呼吸困難、チアノーゼ、感染の兆候があった。風疹 IgM 抗体は 8.65 Unit(正常<0.8)と風疹 IgG が 16.53 UI/mL(正常<10 UI/mL)であった。CRS と敗血症として生後5日目に転送されて来た。入院時所見として奇異な顔貌、小頭症、白内障、呼吸速拍が見られた。

先天性風疹症候群として、白内障と先天性心疾患がある他に、胎内発育不全、血小

板減少や肝脾腫が見られた。

分子疫学的検査はわが国の国立感染症研究所で患者の咽頭ぬぐい液、尿から RT-PCR で行われた。いずれからも風疹遺伝子が増幅された。遺伝子解析し、系統樹作製したところ Clade 2 (2B) に属することがわかった(図1)。この2Bは現在アジアを中心に流行している株である。

E. 考察

風疹ウイルスに妊娠中に感染すると先天性風疹症候群、発達遅滞など児に大きな影響を及ぼす。風疹はワクチンで感染を予防できるものである、その普及が乏しいアジアの国々ではワクチンは急務である。

一方、風疹は発熱を伴う発疹を示す疾患として麻疹と区別されなければならない。ベトナムでは近年麻疹のワクチンが定期接種となったが風疹については経済的な理由などから定期接種になっていない。一部の子どもが有料で風疹ワクチンを行っている。このような状況では麻疹、風疹が混在する可能性があり、臨床診断とともに検査によって診断する必要がある。また、自然感染の割合、ワクチンの効果、先天性風疹症候群率などについて調べる必要がある。一方、アジアの中での人の交流などから風疹が国境を越えて広がる恐れがある。

風疹ウイルスは Clade 1 と 2 があり、それぞれさらに分かれる。米国、ヨーロッパでは 1C, 1E, 1B などがあるが、インド、中国、韓国では 2B が見られる。東南アジアでの疫学的報告は少ない。ベトナムでの遺伝子型の報告はこれが初めてと思われる。したがって東南アジアとの麻疹、風疹の分子疫学は必要であり、ワクチンの普及とと

もにラボラトリーネットワークの構築も重要と考えられる。

ここではわが国とのネットワークの1つとして CRS 症例の風疹ウイルスの遺伝子解析を行った。今後とも、症例に関しての協力とともに、ホーチミン市のパスツール研究所あるいは Nam Koha 研究所と協力してネットワークを充実していきたい。

E. 結論

- ・ホーチミン市の子どもの発熱と発疹の中の25%が風疹であった。
- ・風疹の遺伝子診断が可能な民間の研究があった。疫学を行うパスツール研究所とともに今後ラボラトリーネットワークの構築が期待された。
- ・CRS 1例の遺伝子検索が国立感染症研究所と協力でできた。2B に属していた。

G. 今後の提案

- ・妊婦、小児の風疹抗体価の測定をし、ウイルスの侵淫状況を知る。
- ・風疹でのラボラトリーネットワークを構築する。
- ・臨床例において風疹の分子疫学を行う。
- ・ワクチンの定期接種に向かうための資料として提出する。

H. 健康危機情報

特になし

I. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Dey SK, Hayakawa Y, Rhaman M, Islam R, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. G2 strain of rotavirus among infants and children, Bangladesh. *Emerg Infect Dis*, 2009 Jan; 15(1): 91-94.
- 2) Takanashi S, Hashira S, Matsunaga T, Yoshida A, Shiota T, Phan TG, Khamrin P, Okitsu S, Mizuguchi M, Igarashi T, Ushijima H. Detection, genetic characterization, and quantification of Norovirus RNA from sera of children with gastroenteritis. *J Clin Virol* 2009; 44: 161-163. Epub 2009 Jan 6.
- 3) Dey SK, Shimizu H, Phan TG, Hayakawa Y, Islam A, Salim AFM, Khan AR, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. Molecular epidemiology of adenovirus infection among infants and children with acute gastroenteritis in Dhaka City, Bangladesh. *Infect Genet Evol*, 2009; 9(4): 518-522.
- 4) Chanit W, Thongprchum A, Khamrin P, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Intergenogroup recombinant sapovirus in Japan, 2007-2008. *Emerg Infect Dis*, 2009; 15(7): 1084-1087.
- 5) Khamrin P, Maneekarn N, Kongkaew A, Kongkaew S, Okitsu S, Ushijima H. Porcine kobuvirus in piglets, Thailand. *Emerg Infect Dis*, 2009; 15(12): 2075-2076.
- 6) Pham NTK, Trinh QD, Khamrin P, Maneekan N, Shimizu H, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H.

- Diversity of human parechoviruses isolated in stool samples collected from Thai children with acute gastroenteritis. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(1): 115-119. 2009 Oct 28. [Epub ahead of print]
- 7) Trinh QD, Pham NT, Lam BQ, Le TP, Truong KH, Le TQ, Vo HT, Tanq TC, Ha TM, Izumi Y, Mizuguchi M, Hayakawa S, Ushijima H. Subtyping and env C2/V3 sequence analysis of HIV-1 isolated from HIV-infected children hospitalized in Children Hospital 1, Vietnam during 2004-2005. *J Trop Pediatr*, 2009; 55(6): 399-401. E-Pub Apr 20.
- 8) Pham NTK, Trinh QD, Takanashi S, Abeysekera C, Abeygunawardene A, Shimizu H, Khamrin P, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Novel human parechovirus from Sri Lanka. *Emerg Infect Dis*, 2010; 16(1):130-132.
- 9) Dey SK, Phan TG, Nishimura S, Muzuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. Molecular and epidemiological trend of sapovirus and astrovirus infection in Japan. *J Trop Pediatr* 2009 Sep 11. [Epub ahead of print]
- 10) Khamrin P, Chan-it W, Satou K, Nanba Y, Yamashita Y, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H. Evaluation of the Newly Developed Immunochromatography Test Kit for Rapid Detection and Differentiation of Norovirus GI and GII. *J Trop Pediatr* 2010 Jan 19.
2. 学会発表
- 1)Ushijima H, Khamrin T, Nguyen AN, Nguyen T, Phan GI, Takanashi S, Dey KA, Chan-it W, Thongprachum A, Okitsu S, Maneekarn N. Molecular epidemiology of rotavirus in Asia. 10th International Symposium on Double-Stranded RNA Viruses. 21st-25th June 2009.
- 2)Khamrin P, Nguyen AN, Phan GI, Takanashi S, Dey KA, Chan-it W, Thongprachum A, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H. Evidence for zoonotic transmission of rotaviruses among children in Asia.10th International Symposium on Double-Stranded RNA Viruses. 21st-25th June 2009.
- 3)Okitsu S, Khamrin P, Chanit W, Thongprachum A, Maneekarn N, Ushijima H. Changing pattern of rotavirus G genotype distribution in Chiang Mai, Thailand from 2002 to 2005: Decline of G9 and reemergence of G1 and G2. 10th International Symposium on Double-Stranded RNA Viruses. 21st-25th June 2009.
- 4) Nguyen TA, Hoang LP, Ushijima H. Molecular analysis of the VP4 gene of rotavirus detected in Vietnamese children. APPSPGHAN 2009. 11th Congress of the Asian Pan-pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2009

- 5) Takamatsu D, Ushijima H, Lima LMP, Nagata T. Immunochromatography test for rapid detection of norovirus GII in fecal specimens from Distrito Federal. The congress of Virology
- 6) Khamrin P, Takanashi S, Okitsu S, Ushijima H. New norovirus immunochromatography for detection of GI and GII separately 第 50 回日本臨床ウイルス学会 2009. 6.13-14 高知 6.13-14 高知
- 7) 牛島廣治 将来的なワクチンの展望 「日本のワクチンの展望」 第 20 回日

本小児科医会総会フォーラム 2009.6. 13-14 東京

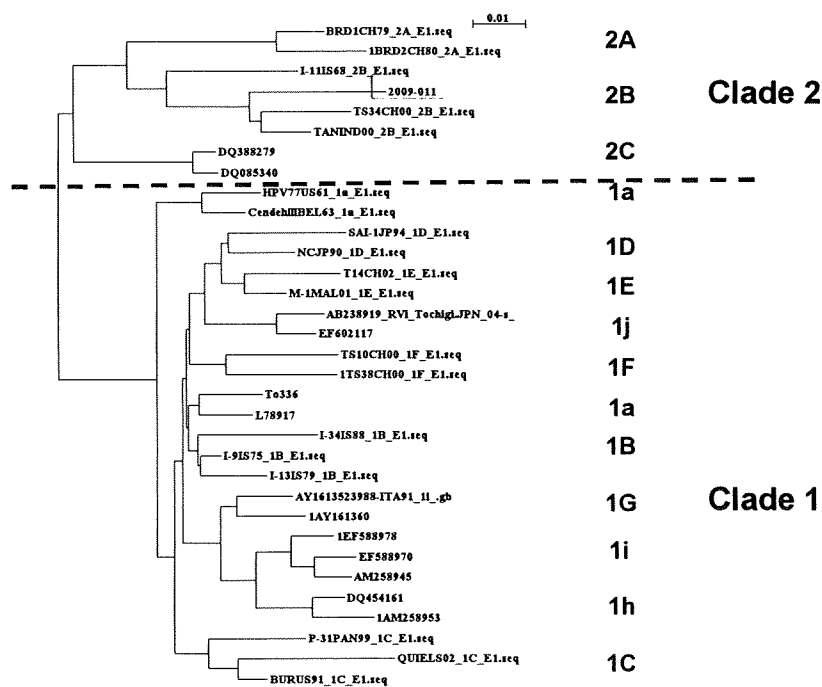
- 8) Khamrin P, Ushijima H. Rapid detection of viral-associated diarrhea by immunochromatography. 第 24 回日本国際保健医療学会学術集会 仙台 2009 Aug5-6, 2009.

- 9) 牛島廣治 ノロウイルス感染症の最近の動向 日本食品微生物学会 30 周年記念学術集会 2009.10.20 東京

J.知的財産権の出願・登録状況

特になし

図 1 検出された風疹ウイルス遺伝子の系統樹解析



プロジェクト5：ウイルス

狂犬病ウイルス

厚生労働科学研究費補助金（インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

アジアの研究機関との連携におけるラボラトリーネットワークの強化に関する研究
狂犬病ウイルスの分子疫学等に関する研究

研究分担者	井上 智	国立感染症研究所・獣医科学部 室長
	朴 天鎬	北里大学・獣医病理学研究室 准教授
研究協力者	山田章雄	国立感染症研究所・獣医科学部 部長
	野口 章	国立感染症研究所・獣医科学部 主任研究官
	Bordbaatar	国立感染症研究所・獣医科学部 協力研究員
	Bazartseren	(Mongolian State University of Agriculture, Institute of Veterinary Medicine, Laboratory of Virology)
	佐藤 豪	国立感染症研究所・獣医科学部 協力研究員
	杉浦尚子	国立感染症研究所・獣医科学部 研究生
	宇田晶彦	国立感染症研究所・獣医科学部 主任研究官
海外研究 協力者	黒田 誠	国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター 室長
	Beatriz Quiambao	Research Institute for Tropical Medicine Head of Rabies Team
	Nguyen Thi Kieu Anh	The National Institute of Hygiene and Epidemiology, Hanoi (NIHE) Laboratory Chief
	Qing Tang	Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention (China CDC) Professor

研究要旨 本研究は CDC 機能を持つアジアの国立研究機関等と狂犬病ウイルスのラボラトリーネットワークを構築してその連携を強化することが目的である。前年度（平成 20 年）、ラボラトリーネットワークの強化を目的にフィリピンの熱帯医学研究所（RITM）、ベトナムの国立衛生疫学研究所（NIHE）、中国の疾病制御センター（China CDC）と共同研究および委託研究を開始することに成功した。今年度（平成 21 年）は狂犬病の国際会議等に出席して RITM、NIHE、China CDC の共同研究者と共に他のアジア各国の狂犬病専門家と連携強化に必要な調査・研究法に関する意見交換と共同研究の打ち合わせを行いながら、（1）狂犬病の分子疫学ネットワーク構築の基盤となるゲノム情報の収集と分析、（2）ラボラトリーネットワークの構築に必要な実験室内診断系の開発・共有、（3）新しい診断方法の開発に関する研究を行った。アジア各国の専門家と意見交換を行うことにより、現在、本研究で進めている連携研究がアジアの狂犬病ラボラトリーネットワークの強化に大変効果的であり、今後、アジアにおける狂犬病の課題である狂犬病発生地域での迅速な実験室内診断の確立と流行ウイルス株の特定及びその流行様式の分子疫学的解析を可能にするものと考えられた。

A. 研究目的

世界では毎年 55,000 人が狂犬病で死亡しておりその 56%がアジア諸国の地方都市や辺境地での報告であり、狂犬病患者の 95%以上はイヌの咬傷が原因とされその 30~50%が 15 歳以下の子供である。また、毎年世界中で 2 億 5,000 万人が狂犬病の感染リスクに遭遇しておりその 800 ~ 1,000 万人が曝露後予防 (PEP:post-exposure prophylaxis) を受けている。

平成 18 年(2006)の WHO 報告によると、インドで 19,000 人、中国で 3,209 人、パキスタンで 2,490 人、バングラディッシュで 2,000 人、ミャンマーで 1,100 人、フィリピンで 248 人、スリランカで 73 人、ネパールで 44 人、インドネシアで 40 人、ベトナムで 30 人、タイで 24 人が狂犬病を発症して死亡している。特に中国では減少傾向にあった患者数が 1998 年から急激に増加してここ数年の感染症による死亡者の 1 位、2 位を争う数となっている。

アジアにおける狂犬病対策の課題の一つに各国で流行している狂犬病ウイルスの実験室内診断システムが十分に確立しておらず、流行原因の分析に有効とされるウイルス株のゲノム情報を活用した分子疫学が十分に行えないことがあげられる。そこで、本研究では狂犬病ウイルスのラボラトリーネットワーク構築とその連携強化を目的として CDC 機能を持つアジアの国立研究機関等と共同研究及び委託研究を推進することにした (図 1)。

前年度 (平成 20 年 (2008)) は、フィリピンの熱帯医学研究所 (RITM)、ベトナムの国立衛生疫学研究所 (NIHE)、中国の疾病制御センター (China CDC) と共同研究および委託研究について合意を得ることに成功して各研究所の狂犬病ラボおよ

び専門家と分子疫学データベース構築に向けた連携と調査・研究について研究を開始した。また、国立感染症研究所 (NIID) では主にアジアで流行している狂犬病ウイルスのフルゲノム解析を可能にするプライマー設計、安価で簡易な診断法の確立、分子疫学データベースの構築に必要な実験株 (CVS-11 株) と野外株 (フィリピン由来株) のゲノムシーケンスを行った。

今年度 (平成 22 年 (2009)) は、ラボラトリーネットワークの確立と強化を推進するためにアジアで流行している狂犬病ウイルスの (a) フルゲノム解析に必要な分子疫学データの蓄積と分析、(b) 安価で簡便かつ狂犬病に特異的な診断法の開発、さらには (c) 狂犬病国際会議に参加して各国の専門家とラボラトリー連携強化に必要な調査・研究法に関する意見交換と共同研究の打ち合わせを行うこととした。

B. 研究方法

アジアにおける狂犬病対策の課題の一つは、狂犬病の発生地域で迅速な実験室内診断が困難であることと流行ウイルス株と発生様式を分子疫学的に解析するためのゲノム情報の集積・共有ができていないことである。今年度 (平成 22 年 (2009)) は、前年度 (平成 21 年 (2008)) から共同及び委託研究を開始したフィリピン RITM、ベトナム NIHE、中国 CDC の狂犬病研究室 (専門家) と共に狂犬病ラボラトリーネットワーク構築と連携強化の推進を目的に以下の研究を行った。

- (1) 狂犬病の分子疫学ネットワーク構築の基盤となるゲノム情報共有に

関する調査・研究：アジアの狂犬病専門家が集まる国際会議等に出席して連携強化に必要な調査と研究方法に関する意見交換、情報共有、共同研究の打ち合わせを行った。

- (2) ラボラトリーネットワーク構築に必要な実験室内診断系の開発・共有：狂犬病の分子疫学ネットワーク構築の基盤となるゲノム情報の収集と分析、実験室内で開発した診断法を狂犬病発生国の野外調査や実験室内診断で試験的に使用して課題点の検討等を行った。
- (3) 新しい診断方法の開発に関する研究：狂犬病では発症するまで狂犬病ウイルスを検出できないため、発症後の生前診断は病原体の特定であり患者の救命には役立たない。そこで、発症前（感染後早期）に狂犬病診断を可能にする方法を確立するためにマイクロアレイを利用して狂犬病ウイルスに感染した宿主の遺伝子応答を調べた。

C. 研究結果

- (1) 狂犬病の分子疫学ネットワーク構築の基盤となるゲノム情報共有に関する調査

平成 21 年 (2009) 4 月 29 日-30 :
RITM-TOHOKU research
collaboration workshop、
working towards rabies control
in the Philippines に参加 (資
1)。

フィリピンの主たる地域狂犬病診断ラボと RITM 狂犬病診断ラボの連携ネットワーク構築を主題とした実験室内診断法の普及・啓発と流行している狂犬病ウイルス株の収集・解析システムの確立が RITM・東北大学・NIID の狂犬病ラボによる連携で行われた。

会議では NIID の専門家として輸入狂犬病症例における生前診断法と新しい実験室内診断法およびゲノム解析法について紹介すると共にフィリピンの地域診断ラボの現状と課題について情報共有を行った (資料 1-3)。

平成 21 年 (2009) 9 月 7 日-11 日 : ASEAN Plus Three Workshop on Strengthening National Rabies Programmes and The Second Rabies in Asia Conference に参加 (資 2)。

上記狂犬病国際会議の前半では「ASEAN+3」の各国代表および WHO 専門家 (資料 2-2) と共に狂犬病の現状報告、課題提起、参加国の連携による狂犬病対策の推進とこれに必要な研究開発について発表と議論を行ない同時に報告案がまとめられた (資料 2-6)。

報告案作成では、狂犬病の専門家として最新の診断法・研究課題、アジアにおけるラボラトリーネットワーク強化の重要性・方法等について議論と発言をして発生国と我が国の狂犬病に関する課題の共有とラボラトリーネットワーク構築に向けて

の研究協力等について意見交換を行った。

会議の後半ではNIIDの専門家として我が国の狂犬病対策の概要と現状（厚生労働省結核感染症課の資料・情報）について情報提供をすると共にアジア各国の狂犬病専門家と最新の研究情報等について意見交換を行った（資料 2-20）。

また、本会議を利用して現在研究班で共同研究および委託研究を行っているフィリピン RITM、ベトナム NIHE、中国 CDC の各狂犬病専門家と現在の研究課題について進捗状況等について情報共有と意見交換を行った。

平成 22 年（2010）3 月 12 日-21 日：ベトナムの狂犬病流行地域（HaGiang 省）におけるヒトと動物の発生実態調査と地域の診断ラボの現状調査を行う（資 3）。

(2) ラボラトリーネットワークを活用した実験室内診断系の開発・共有

狂犬病の分子疫学ネットワーク構築の基盤となるゲノム情報の収集と分析：共同研究機関である RITM の狂犬病グループと RITM に研究拠点を置く東北大学の新興・再興感染症共同研究センターの連携協力によってフィリピンで流行している狂犬病の G 遺伝子について分子疫学データベース（試験的）を RITM で構築した。

狂犬病地域診断ラボ（資料

1-4）の協力によりフィリピンで狂犬病の流行が著しい 10 地方（Regions NCR、I、II、III、IV、V、VII、VIII、X、XI）の狂犬病ウイルス株について系統樹解析が行われた（図 2）。

本系統解析を利用してフィリピンで流行している狂犬病の地域性を分子疫学情報で識別可能であること、流行拡大しているウイルス株の推定とその地域性、散発的発生事例の輸入経路推定に活用できることが示唆された。

現在、公開データベース上の狂犬病ゲノム情報を利用して分離・同定したウイルス株の流行宿主と発生地域を特定することは容易である（図 3）。しかしながら、アジアで流行している狂犬病の公開ゲノム情報は極めて限られておりアジア地域内の詳細な系統解析が十分に行えない。

アジア諸国の CDC 相当機関によるラボラトリーネットワークができればアジア地域における国境を越えた狂犬病の侵入・流行拡大について情報共有が可能となり公衆衛生領域での狂犬病対策に大変有益であると考えられた。

ラボラトリーネットワーク構築に必要な実験室内診断系の開発・共有

(a) RT-LAMP 法：前年度（平成 20 年（2008））に RITM との共同研究により狂犬病ウイルスに対する RT-LAMP 法を確立した。今年度（平成 21 年（2009））はフィリピンで流行しているウイル

ス株を利用して系の感度と特異性について検証をおこなった(図4。詳細は論文発表(1)を参照)。

現在、NIHE との共同研究によりベトナムで流行しているウイルス株を特異的に検出できるRT-LAMP 法の開発を進めている(詳細はNIHEの委託研究報告書を参照)が、RT-LAMP 法は標的遺伝子に対する特異性が極めて高いため検出特異性と同時に地域で流行している全てのウイルス株を検出可能なプライマーの設計と反応条件の検討が課題とされた。

(b) dRIT 法(図5):前年度(平成20年(2008))にRITMとの共同研究により組換えN 蛋白を利用して作出した monospecific-polyclonal 抗体(ms 抗体)を利用してdRIT 法を確立したが、今年度(平成21年(2009))は検査用抗体を簡便作成する目的で組換え蛋白を作成しないで発現プラスミドを直接免疫(プラスミド免疫)して得たms 抗体を使用するdRIT 法を開発した。

dRIT 法にプラスミド免疫で作成した「ms 抗体」を使用したところ、組換え蛋白で得られた「ms 抗体」と同様な染色性を示すことが示された。今回、検査を行う標本の固定を容易にするために冷アセトン(冷凍庫が必要)を使用しないで、ホルマリン(室温で固定可能)を使用する方法を可能にして野外検査をより簡便にした(図6)。

(3) 新しい診断方法の開発に関する研究

狂犬病を発症した宿主の組織特異的遺伝子応答の検索:狂犬病は発症するまで狂犬病ウイルスを検出できない。そこで、狂犬病ウイルスに感染した宿主の生体側の遺伝子応答をマイクロアレイによって解析を行い狂犬病ウイルスの感染を特徴付ける宿主遺伝子応答の検索を試みた。

狂犬病ウイルス CVS-11 株を6週齢、雌、C57BL/6J マウスの大腿三頭筋に接種して下腿麻痺が見られる7日後の脳と脊髄について組織病理学的検索、サイトカインアッセイ、マイクロアレイを行った(図7)。

感染マウスではいずれも脊髄・脳の神経細胞中にウイルスの増殖が見られ、特定のサイトカインとケモカインの強い誘導が確認された。また、非感染マウスと比較して感染マウスで有意($P<0.001$)に変動していた遺伝子を検索したところ脳で941遺伝子、脊髄で850遺伝子、脳と脊髄に共通したものが1258遺伝子あった(図8)。

現在、各遺伝子群の生物学的な特徴を検討するためGO 解析(機能分類)を進めており、今回の実験から狂犬病ウイルスが感染した脳ではサイトカインとケモカインに関連する免疫系の遺伝子群が有意に発現していることが示された(図9)。

現在、ウイルス感染後の発現

量が有意に変動した遺伝子群についてその機能分類を詳細に行い、感染した宿主で見られる病態との関連性及び因果関係について解析を進めている。

D. 考察

本研究はアジアの CDC 機能を持つ国立の研究機関等と狂犬病ラボラトリーネットワークを構築してその連携を強化することが目的である。

今年度（平成 21 年）、アジアの狂犬病専門家が集まる国際会議等に参加して連携強化に必要な調査・研究法に関する意見交換と共同研究の打ち合わせを行いながら（1）狂犬病の分子疫学ネットワーク構築の基盤となるゲノム情報の収集と分析、（2）ラボラトリーネットワークの構築に必要な実験室内診断系の開発・共有、（3）新しい診断方法の開発に関する研究を行った。

会議等への参加によって、アジアにおける地域の狂犬病診断ラボと国の狂犬病診断ラボとの連携ネットワーク構築に関する現状把握と課題を明確にできた。このことは、今後アジアの研究機関と実験室内診断法の普及・啓発、流行ウイルス株の収集・解析システムの確立を連携して行う際に大変有益な知見になると考えられた。

また、「ASEAN+3」会議ではアジア各国の狂犬病の現状把握、課題点の共有、必要な研究開発について議論を行うことができたが、今回はいずれの国もラボラトリーネットワーク強化を重要と考えておりネットワーク構築のための研究協力等について意見交換ができたことは大きな成果であった。さらに、本会議を利用し

て現在研究班で共同研究および委託研究を行っているフィリピン RITM、ベトナム NIHE、中国 CDC の各狂犬病専門家と現在の研究課題について進捗状況等の情報・意見交換が行えたことも大変有益であった。

アジアで流行している狂犬病の公開ゲノム情報は極めて限られておりアジア地域内の詳細な系統解析が十分に行えない状況ではあるが、本研究において系統解析を利用してフィリピンで流行している狂犬病の地域性を分子疫学情報で識別可能にしたこと、流行拡大しているウイルス株の特定と地域性や輸入経路推定の可能性を示せたことは、アジア諸国の CDC 相当機関によるラボラトリーネットワークが構築できればアジア地域における国境を越えた狂犬病の侵入・流行拡大について情報共有が可能となり公衆衛生領域での狂犬病対策に大きな波及効果があるものと考えられた。

実験室内診断系の開発ではフィリピン RITM、ベトナム NIHE、中国 CDC との共同研究および委託研究によって野外での検査を想定した改良を遺伝子診断（RT-LAMP 法）と抗原診断（dRIT 法）について行った。RT-LAMP 法では野外検体を利用した感度と特異性の検証を行い、dRIT 法では検査に使用する抗体作成の簡易化と標本固定の簡便化を可能にした。

また、新しい診断法の開発については、狂犬病ウイルスに感染した宿主の生体側の遺伝子応答をマイクロアレイによって解析を行うことで感染を特徴付ける宿主遺伝子応答について脳で 941 遺伝子、脊髄で 850 遺伝子、脳と脊髄に共通したもののについて 1258 遺伝子を抽出することができた。現在、発現が有意に高かった遺伝子群についてその機能部類を行い、感染した宿主で見られる病態との関連性及

び因果関係について解析を行っている。

E. 結論

本研究はアジアの CDC 機能を持つ国立の研究機関等と狂犬病ラボラトリーネットワークを構築してその連携を強化することが目的である。

今年度(平成21年)行った(1)狂犬病の分子疫学ネットワーク構築の基盤となるゲノム情報の収集と分析、(2)ラボラトリーネットワークの構築に必要な実験室内診断系の開発・共有、(3)新しい診断方法の開発に関する研究等はアジアの狂犬病ラボラトリーネットワークの強化に大変効果的であると考えられ、現在進めているフィリピンの熱帯医学研究所(RITM)、ベトナムの国立衛生疫学研究所(NIHE)、中国の疾病制御センター(China CDC) 狂犬病研究部との連携研究はアジアにおける狂犬病の課題である狂犬病発生地域での迅速な実験室内診断の確立と流行ウイルス株の特定及びその流行様式の分子疫学的解析を可能にするものとして期待された。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1 論文発表

- (1) Boldbaatar B., Inoue S., Sugiura N., Noguchi A., Orbina J.R.C., Demetria C., Miranda M.E., and Yamada A. (2009) Rapid detection of rabies virus by reverse transcription loop-mediated

isothermal amplification (RT-LAMP). *Jpn. J. Infect. Dis.* 62:187-191.

- (2) Inoue S., Boldbaatar B., Sugiura N., Noguchi A., and Park C.-H. 2009. Rabies. In: *Animal Viruses* (Maeda A., ed.). RESEARCH SIGNPOST. (in press).
- (3) Tobiume M., Sato Y., Katano H., Nakajima N., Tanaka K., Noguchi A., Inoue S., Hasegawa H., Iwasa Y., Tanaka J., Hayashi H., Yoshida S., Kurane I., and Sata T. (2009) Rabies virus dissemination in neural tissues of autopsy cases due to rabies imported into Japan from the Philippines: immunohistochemistry. *Pathol. Int.* 59:555-66.

2 口頭発表

- (1) Inoue S. Research for rabies prevention in Japan. RITM-TOHOKU research collaboration workshop: working towards rabies control in the Philippines. RITM training center, Alabang, Muntinlupa city, the Philippines. April 29-30, 2009.
- (2) Inoue, S. Rabies. Core Curriculum for Zoonosis Control 2009. Global COE (Center of Excellence) Program "Establishment of International Collaboration Centers for Zoonosis Control",

- Global COE program Hokkaido University, Hokkaido, 31 August, 2009.
- (3) Inoue, S. Rabies in Japan. Country report. ASEAN plus three workshop on strengthening national rabies programmes. 7-8 September 2009, Hanoi, Vietnam.
- (4) Inoue, S. Rabies in Japan. Rabies in North-Eastern Asia countries. The second rabies in Asia conference (RIACON 2009). 9-11 September 2009, Hanoi, Vietnam.
- (5) Inoue, S., Kojima, D., Boldbaatar, B., Sugiura, N., Noguchi, A. and Park C.-H. Histopathogenesis of paralytic rabies in mice following inoculation of the CVS-11 strain into the triceps surae muscle. 43rd joint working conferece on viral diseases of US-Japan Cooperative Medical Science Program. 20-22 July, 2009. Philadelphia, USA.
- (6) Orbina, J.R., Saito, M., Kamigaki, T., SDe Guzman, A., Inoue, S., Noguchi, A., Manalo, D., Demetria, C., Quiambao, B., Segubre-Mercado, E., Miranda, M.E., Suzuki, A., Lupisan, S., Olveda, R., and Oshitani H. Molecular Epidemiology of Rabies in the Philippines. International Joint Forum on Infectious Diseases. 16-17 September, 2009. Bangkok, Thailand.
- (7) 小嶋大亮、朴 天鎬、辻川真太郎、小原慶子、野口 章、小山田敏文、井上 智。狂犬病ウイルス (CVS-11) を脳内接種した BALB/c マウスの脳脊髄に関する病理学的研究。第 147 回日本獣医学会学術集会、2009、4 月、宇都宮市、茨城県
- (8) 野口 章、青木憲雄、佐藤 克、Boldbaatar Bazartseren、杉浦尚子、加来義浩、奥谷晶子、山田章雄、井上 智。飼育犬の狂犬病ワクチン接種による防御抗体産生能。第 147 回日本獣医学会学術集会、2009、4 月、宇都宮市、茨城県
- (9) Boldbaatar Bazartseren、Naoko Sugiura、Jun Ryan C. Orbina、Catalino Demetria、Akira Noguchi、Mary Elizabeth Miranda、Akio Yamada、Satoshi Inoue。Rapid detection of street rabies virus by RT-LAMP。第 147 回日本獣医学会学術集会、2009、4 月、宇都宮市、茨城県
- (10) 小嶋大亮、朴 天鎬、小原慶子、杉浦尚子、Boldbaatar Bazartseren、佐藤 豪、野口 章、畑井 仁、小山田敏文、井上 智。狂犬病ウイルス (CVS-11) を後肢筋肉内に接種した C57BL/6J およびヌードマウスの脊髄に関する比較病理学的研究。第 148 回日本獣医学会学術集会、2009、9 月、鳥取市、鳥取県
- (11) 杉浦尚子、Demetria Catalino、Boldbaatar Bazartseren、Manalo

Daria、小嶋大亮、朴 天鎬、野口章、加来義浩、奥谷晶子、佐藤 豪、山田章雄、Quiambao Beatriz、井上智。迅速免疫組織化学とプラスミド免疫抗体を利用した狂犬病ウイルス簡易検査系の確立。第 148 回日本獣医学会学術集会、2009、9 月、鳥取市、鳥取県

- (12) 齊藤麻理子、井上 智、神垣太郎、杉浦直子、Boldbaatar Bazartseren、関塚剛史、黒田 誠、鈴木 陽、押谷 仁。フィリピンにおける狂犬病ウイルスの分子疫学的検討。第 50 回日本熱帯医学会大会、2009、10

月、宜野湾市、沖縄県

- (13) 齊藤麻理子、井上 智、神垣太郎、杉浦直子、Boldbaatar Bazartseren、関塚剛史、黒田 誠、鈴木 陽、押谷 仁。フィリピンにおける狂犬病ウイルスの分子疫学的検討。第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009、10 月、東京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. その他 なし