

201225015B

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

エンテロウイルス感染症制御のための診断・予防治療に関する国際連携研究

平成 22 年度～平成 24 年度 総合研究報告書

研究代表者 清水 博之

平成 25 年 (2013 年) 3 月

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

エンテロウイルス感染症制御のための診断・予防治療に関する国際連携研究

平成 22 年度～平成 24 年度 総合研究報告書

研究代表者 清水 博之

平成 25 年 (2013 年) 3 月

目 次

I. 総括研究報告

エンテロウイルス感染症制御のための診断・予防治療に関する国際連携研究
清水 博之 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 23

III. 研究成果の刊行物・別冊 35

厚生労働科学研究費補助金

平成 22 - 24 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究推進事業

エンテロウイルス感染症制御のための診断・予防治療に関する国際連携研究

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： 吉田 弘、有田峰太郎、西村順裕 (国立感染症研究所ウイルス第二部)
板持 (岩井) 雅恵、滝澤剛則 (富山県衛生研究所)
山崎謙治 (大阪府立公衆衛生研究所)
藤本嗣人 (国立感染症研究所 感染症情報センター)
牛島廣治 (日本大学医学部)
小柳義夫 (京都大学ウイルス研究所)
小池 智 (東京都医学総合研究所)

研究協力者:

Zhang Yong, Xu Wenbo (中国 CDC)
Wang Haiyan, Tao Zexin, Li yan, Xu Aiqiang (山東省 CDC)
Zheng Huanying, Ke Changwen (広東省 CDC)
Ratigorn Guntapong, Ratana Tacharoenmuang (タイ NIH)
嶋 一世、松浦久美子 (富山県衛生研究所)
山下照夫、廣瀬絵美、安達啓一、伊藤 雅、平松礼司、藤浦 明、皆川洋子 (愛知県衛生研究所)
世良暢之、石橋哲也、中村朋史、吉富秀亮 (福岡県保健環境研究所)
左近直美、中田恵子 (大阪府立公衆衛生研究所)
帖佐徹 (聖マリア病院)
花岡 希、小長谷昌未、加納和彦、牧野友彦、木村 愛、椎野禎一郎 (国立感染症研究所 感染症情報センター)
榎本美貴 (兵庫県立健康生活科学研究所)
清水英明、松島勇紀 (川崎市衛生研究所)
近野真由美、吉岡政純、杉江真理子、馬口敏和、中村 剛、木澤 正人、梅垣康弘、石川和弘 (京都市衛生環境研究所)
小林正明 (小林小児科)
沖津祥子、Ngan Thi Kim Pham、早川智 (日本大学医学部)
Pattara Khamrin (チェンマイ大学医学部)
Aksara Thongprachum, Dinh Nguyen Tran (東京大学大学院医学系研究科)
吾郷昌信、北川由美香、山口頭徳、吉川 亮 (長崎県環境保健研究センター)
福島若葉、武知茉莉亜、熊谷桂子、乾未来 (大阪市立大学大学院医学研究科)
中野貴司、加藤 敦、井上美佳、赤池洋人、尾内一信 (川崎医科大学 小児科)
福島慎二、濱田篤郎、水野泰孝 (東京医科大学病院)
細見卓司 (高知県衛生研究所)
Asif Naeem, Rifqiyah Nur Umami、片岡周子 (国立感染症研究所ウイルス第二部)
大原義朗、姫田敏樹 (金沢医科大学医学部 微生物学部門)

永田典代、鈴木忠樹、小谷 治 (国立感染症研究所 感染病理部)
佐々木 潤 (藤田保健衛生大学 医学部)
佐藤 佳 (京都大学ウイルス研究所)
岩見真吾 (九州大学理学研究院)
福原充子 (京都大学生命科学研究科)
町田早苗 (埼玉医科大学医学部)
飯塚節子 (島根県保健環境科学研究所)
山吉誠也、大岡静衣、藤井健 (東京都医学総合研究所・ウイルス感染プロジェクト)
水田克巳 (山形県衛生研究所)
西村秀一 (仙台医療センター・仙台ウイルスセンター)
多屋長治、設楽浩志、島貫碧 (東京都医学総合研究所・遺伝子改変動物室)
Kien Chai Ong, Kum Thong Wong (マラヤ大学・マレーシア)
高山直秀 (東京都立駒込病院)

研究要旨

重症エンテロウイルス感染症の主たる流行地域であるアジア地域の国々と連携し、国内外における腸管ウイルス感染症サーベイランス体制を整備し、重症エンテロウイルス感染症の診断および予防治療法を開発するために、以下の研究を実施した。

- 1) 中国広東省、山東省を拠点にエンテロウイルスに関する環境ウイルスサーベイランス手法の改良、及び分子疫学研究を国内外公衆衛生機関と共同研究を実施した。
- 2) 環境中のエンテロウイルスを効率的に検出するために、下水サーベイランスの改良と応用を行った。エンテロウイルスは下水処理工程において多くが生汚泥に、残りが余剰汚泥に吸着することが判明した。ウイルス濃縮法としてフィルター吸着溶出法とポリエチレングリコール沈殿法を比較したところ、前者では後者に比し 1.1~3.1 倍の分離率が得られることが判明した。
- 3) 入下水 330 件中のアイチウイルス (AiV) 遺伝子を調べたところ、61.2%から AiV が検出され、系統樹解析により A 型は 2 つのクラスターに分かれた。1 つのクラスターはヒトからの検出報告のないものであった。また、イヌ由来のコブウイルスの存在が判明し、下水中のウイルスを調べることの重要性が確認された。
- 4) 平成 22 年度から 3 年間、福岡県内 2 ヶ所の浄化センター流入水において環境ウイルスサーベイランスを行った。下水流入水からはポリオウイルス、コクサッキーウイルスおよびエコーウイルス等が検出された。また、平成 24 年 9 月に不活化ポリオワクチンが導入されポリオウイルスは下水流入水から分離されなくなった。
- 5) RT-PCR によるエンテロウイルス検出は VP4 領域を増幅する PCR 法の検出感度が高く、シーケンスによるウイルス同定は VP1 領域によるものが確実であった。2011 年 CA6 が手足口病の新たな原因ウイルスとして位置づけられた。
- 6) RD-A 細胞を用いて、CA6 を高率に分離することが出来た。CA6 は 2011 年に手足口病の大規模流行を引き起こしたが、2009 年に流行した株と 2011 年の流行株は遺伝子配列の相同性が高く、近年に CA6 による上気道炎の発症頻度の減少傾向および発疹・水疱の増加傾向が見られた。
- 7) 日本、タイ、スリランカなどの主に小児胃腸炎患児の下痢便検体からピコルナウイルス科のヒトパレコウイルス、ヒトコサイルス、サフォールドウイルス、エンテロウイルスの検出を行った。0.2% から 15% の頻度で検出された。これらのウイルスは他のウイルスとの共感染が多く、胃腸炎の病因となっているか今後の研究が必要である。
- 8) ベトナムの小児急性呼吸器感染症の鼻咽頭スワブからライノウイルスを検出し、臨床データの解析を行ったところ、重篤な下気道感染を引き起こしていることがわかった。特に乾季においてこのウイルスは重要であった。
- 9) タイの健康なブタ血清の 19% でブタコブウイルスが検出された。このウイルスは下痢症状を持つブタでは高率に検出されたが、無症状でも感染していることがわかった。
- 10) CODEHOP VP1 RT-snPCR を用いたヒトエンテロウイルス検出同定法の HRVs における有用性の検証を行ったところ、約 100 の血清型が属する HRV-A 及び HRV-B に属するウイルスのうち、供試した約半数の HRV-A および B の標準株に加えて臨床検体から HRV-C も検出同定可能であった。迅速高感度法は、HEV のみならず HRV の検出同定にも有用である可能性が示唆された。
- 11) 手足口病の原因ウイルスである EV71 および 2011 年に HFMD の全国的な流行を惹き起した CVA6 に対する新規抗エンテロウイルス剤 MRL-1237 の *in vitro* における抗ウイルス効果について検討したところ、供試した 31 株の EV71

および CVA6 すべての増殖を選択的に阻害したことから、EV71 および CVA6 による感染症の治療薬としての可能性が示唆された。

- 12) 新規抗 HRV 剤 MRL-2471 の薬剤耐性ウイルスに見出されたアミノ酸置換を伴う変異を導入した cDNA クローンを作製し、作用部位の解析を行ったところ、MRL-2471 の主要な標的タンパク質は 2B および 3A であり、2B の viroporine や 3A が関与すると考えられる replication complex の形成等を阻害することによりウイルス RNA 複製を特異的に阻害する可能性が示唆された。
- 13) 手足口病、ヘルパンギーナ、および各疾病に関連する中枢神経系合併症の小児入院症例に関する全国調査を行い、2010 年の手足口病・ヘルパンギーナ流行期における全国の 15 歳未満の入院患者数を推計した。また、当該症例に関する臨床疫学像を把握し、CNS 合併症の関連因子を検討した。
- 14) 手足口病様症状に可逆性の下肢筋力低下を呈した 1 歳 8 か月男児を報告した。エンテロウイルスではなく、糞便検体からアデノウイルス 5 型が分離され、ウイルス学的検討の重要性が再認識された。
- 15) わが国での OPV から IPV への移行に際して、成人に対する IPV 接種の安全性と有効性を検討した。32 例に対する IPV2 回接種の解析が完了した。IPV は成人に対して安全に接種できると考えられ、追加接種の良好な免疫原性が確認された。
- 16) 新規ヒトカルジオウイルス (SAFV) の病原性解明を目的とし、SAFV 感染性 cDNA クローンを作出した。マウスカルジオウイルスとのリコンビネーションが起こる可能性は極めて低いこと、また、Leader 蛋白が IFN 産生抑制能を有することを明らかにした。また、神経および脾臓に対する病原性を疫学的に調査し、SAFV が脾臓に親和性を示すこと、および、マクロファージに持続感染する可能性を見出した。
- 17) SAFV の病理学的診断法を確立することを目的とし、抗 SAFV 抗体を用いたパラフィン切片上のウイルス抗原の検出系を確立し、主な髄膜炎原因ピコルナウイルスの参照標本作製した。
- 18) ポリオウイルスの新規迅速同定法、新規抗ポリオウイルス中和抗体価測定法、臨床検体（咽頭拭い液）からの EV71 迅速同定法を開発し、抗ポリオウイルス化合物の関する解析を行った。
- 19) AiV の複製に関与する二つの宿主因子 ACBD3 と PI4KB を同定した。ウイルスゲノム複製部位にウイルスタンパク質 /ACBD3/PI4KB 複合体が形成され、PI4KB のキナーゼ産物である PI4P が産生されることがウイルスゲノム複製に必要であり、PI4KB 活性が複製複合体形成に重要な働きをしていることが示唆された。
- 20) 数理モデルを起点とした解析法により、EV71 の増殖複製を定量的に把握する実験手法を開発した。解析の結果、EV71 の 3 つの分離株のウイルス複製におけるパラメーターを算出し、ウイルス産生率と伝播効率が分離株間で異なることがあることがわかった。
- 21) EV71 は、小児の発熱性疾患である手足口病の主要な原因ウイルスのひとつである。EV71 分離株には、PSGL-1 に結合する株と結合しない株が存在することを明らかにした。PSGL-1 のチロシン硫酸化が EV71 結合に必須であることを明らかにした。さらに、PSGL-1 結合性を規定する、EV71 キャプシドアミノ酸を解析した。その結果、VP1 領域のわずか 2 つのアミノ酸により PSGL-1 結合性が規定されることを明らかにした。
- 22) EV71 特異的受容体発現細胞 (L-SCARB2 細胞) は HEV-A 臨床分離株のうち、CA14, CA,16, EV71 分離株にのみ感受性があり CPE が出現したが、臨床検体から CA14, CA16, EV71 の分離は出来なかった。RD-A 細胞を用いることにより、手足口病やヘルパンギーナの原因となっている HEV-A の分離が可能であった。
- 23) EV71 受容体として SCARB2 を同定し、その感染初期過程に於ける機能解析や近縁ウイルス株の感染特異性について調べた。その結果、SCARB2 はウイルス結合、侵入、脱殻に関与する受容体であり、CVA7, CVA14, CVA16 の受容体でもあることが判明した。
- 24) SCARB2 を発現するトランスジェニックマウス (tgマウス) を作製し、tgマウスが EV71 感受性を獲得することを見いだした。SCARB2 は EV71 の感染、病原性発現に最も重要な役割を果たす受容体であることを明らかにした。
- 25) 2 歳児を対象として OPV1, 2 回目の累積接種率調査を毎年継続して実施した。2012 年の調査では、生後 24 ヶ月における累積接種率は、1 回目、2 回目とも、2011 年調査時の生後 24 ヶ月での累積接種率より大幅に低下していた。
- 26) 医療機関を対象として IPV 接種件数調査を実施した。2011 年の IPV 接種件数および接種医療機関数は昨年より大幅に増加しており、保護者の IPV への需要は日を追って増大しているものと推測された。
- 27) WHO 西太平洋地域のエンテロウイルス研究者と協力し、WHO 手足口病ガイドラインを作成した。
- 28) 日本における IPV 導入にむけ、「ポリオワクチンに関するファクトシート」等により、基盤的知見・情報を整理・公開した。IPV 導入・移行期に必要な調査研究を実施した。
- 29) アジア及び国内の EV71 研究者を招聘し、“Current Progress in Enterovirus 71 Research in the Asia-Pacific Region” (2012 年) を開催し、EV71 の疫学、ワクチン開発、基礎研究に関する研究情報交換の場を提供した。

A. 研究目的

1990 年代後半～2000 年代にかけて、マレーシア・台湾等で、また、2008 - 2012 年には中国本土で 2011-2012 年にかけてはベトナム、カンボジア等にお

いて、多数の小児急性死症例を伴う手足口病の大規模な流行が発生し、アジア地域における大きな公衆衛生上の脅威となっている。我が国では、重症エンテロウイルス 71 (EV71) 感染症の大規模な流行は認められていないが、死亡例を含む EV71 重症例が散発的に報告

されており、重症エンテロウイルス感染症流行のリスクが常に存在する。国内外におけるウイルス感染症の発生状況の把握や他国との連携は、我が国における迅速かつ適切な感染症対策を実施する上で必要不可欠である。とくに、アジアを含む日本の周辺諸国における感染症発生動向の正確な把握や当該国におけるコントロールは、新たな感染症から国民を守る重要な対策となる。このため、重症エンテロウイルス感染症の流行地域である東アジア地域の国々と連携し、病原体サーベイランス体制を整備するとともに、診断・治療法の開発につながる研究を実施する。エンテロウイルス感染症サーベイランスの強化は、この地域におけるポリオフリーの確認のためにも重要である。

重症エンテロウイルス感染症の診断および予防治療法に関するアジア諸国との研究協力を基盤として、新たなエンテロウイルス検査法の開発・評価を行うとともに、地方衛生研究所を中心とした国内エンテロウイルス実験室ネットワークとアジア地域のウイルス実験室との国際的技術協力・病原体情報共有体制を整備する。国内外におけるエンテロウイルスサーベイランス体制を強化することにより、重症エンテロウイルス感染症の迅速かつ正確な把握につなげる。エンテロウイルス感染・伝播・病原性発現の分子機構に関する基盤的研究成果を応用することにより、新たな検査法やエンテロウイルス感染動物モデル開発等、研究基盤の整備を行う。申請者らが研究を進めている、EV71 特異的宿主受容体の同定等、ポリオ・エンテロウイルスに関わる重要な科学的知見を応用することにより、新たなエンテロウイルス診断法の開発研究を実施する。さらに、EV71 特異的受容体の同定により得られた研究成果を活用し、EV71 感染動物モデルの開発研究を行う。EV71 感染動物モデルの樹立は、現在、台湾、中国等で進められている EV71 ワクチン開発のため重要な役割を果たすことが期待できる。

エンテロウイルス感染症サーベイランスの強化は、国内外におけるポリオフリーの確認のためにも重要である。腸管ウイルス病原体サーベイランスの一環として国内外におけるポリオフリーを確認し流行予測調査報告書、WHO 年次レポート等により随時報告する。不活化ポリオワクチン導入・移行期におけるポリオ病原体サーベイランス等に関する調査研究を行う。

B. 研究方法

- 1) 環境水濃縮には、流入下水を用いて陰電荷膜による濃縮を行った。濃縮産物は感受性の異なる細胞に接種、ウイルス分離を行った。分離株は VP1 領域を増幅し、ウイルスゲノム解析を行った。
- 2) 富山県内の下水処理場において各工程処理産物（流入水、二次処理水、方流水、生活污水、余剰汚泥）を採取し、ウイルス分離及び遺伝子解析を行った。また、下水流入水からのエンテロウイルスおよびポリオウイルスの分離同定、遺伝子検出を毎月行った。
- 3) 2006 年 9 月から 2012 年 10 月までに毎週採取された流入下水 330 検体を材料とした。VP1 領域に AiV 特異的なプライマーを設計して RT-PCR を実施した。PCR 陽性産物は pGEM-T ベクターに組み込み塩基配列を決定した。
- 4) 浄化センターにおいて採取した流入水を陰電荷フィルターで濾過し、ウイルスを吸着させた。ウイルスはフィルターを破碎することにより誘出し、感受性の異なる 6 種の細胞（Vero E6、FL、RD-18s、HEp-2、LLC-MK2 及び MDCK）に接種した。
- 5) 大阪府感染症発生動向調査事業検査定点の医療機関で採取された EV 感染を疑う患者材料、および下水処理場にて 10 g の綿花を未処理流入水中に 2 日間浸せきした後、絞り出した下水を材料としてウイルス分離と RT-PCR による検出を行った。
- 6) RD-A細胞を用いてCA6 を分離した。2011年にCA6 が発生動向調査始まって以来最大規模の手足口病の流行を引き起こし、その変異を知る目的で静岡の1株等に関して全塩基配列を決定し、遺伝子配列を調べた。2001～2012年のCA6検出患者の臨床症状の臨床症状に関して発症頻度を調べた。
- 7) 日本、タイ、スリランカの小児急性胃腸炎と診断された小児の下痢便検体から核酸を抽出し、RT-PCR法によってウイルス遺伝子の検出を行った。陽性検体のウイルス遺伝子の解析を行った。ヒトコサウイルスの検討では成人の下痢症患者の検索も行った。
- 8) ベトナムの小児科で急性呼吸器感染症と診断された患者の鼻咽頭スワブからRT-PCR法によってウイルスの検出と、臨床データの解析を行った。
- 9) タイの農場で飼育されている各月齢の健康なブタの血清からブタコブウイルスの検出を行い、VP1領域、3D領域の遺伝子解析を行った。
- 10) HRV標準株48株および感冒症状を呈した患者由来材料238検体を用いた。CODEHOP VP1 RT-snPCR法によりHRVを検出検出し、得られた増幅産物の塩基配列を決定した後にBlast検索により同定を行った。
- 11) 新規抗エンテロウイルス剤MRL-1237の*in vitro*における抗ウイルス効果について、RD-A細胞を用いてCPE inhibition assayにより検討した。
- 12) HRV89のcDNAクローンを作製し、部位突然変異法によりMRL-2471の薬剤耐性ウイルスに見出されたアミノ酸置換を伴う変異を導入した変異ウイルスを作製し、作用部位の解析を行った。
- 13) 全国の病院小児科から病床規模別に層化無作為抽出法で選定した診療科に、調査票を送付した。一次調査

結果から流行期（2010年4月1日～9月30日）の患者数推計を行った。二次調査で詳細な情報を得た306症例に関しては、No complication群145例、Complication群161例、Severe complication群27例に分類し、ロジスティック多変量モデルを用いてCNS合併症に対する各因子のオッズ比および95%信頼区間を算出した。

- 14) アデノウイルスによる一過性筋力低下の自験症例を、過去に経験したエンテロウイルスによる中枢神経障害合併例と比較検討した。
- 15) IPV接種臨床研究については、倫理委員会の承認を得たうえで、当時は国内未承認であったIPV製剤を健康成人に2回接種し、抗体価の推移と接種後の有害事象を観察した。出生年や過去のOPV接種歴に関しても考察した。
- 16) 無菌性髄膜炎から分離されたSAFV-3 (JPN08-404) からウイルスゲノムをクローニングし感染性cDNAクローンを作製した。種々の組換えウイルスを作製し、マウスカルジオウイルスとのリコンビネーションの可能性を検討した。Leader蛋白の組換え・変異ウイルスを作製しIFN産生をRT-PCRで解析した。SAFV持続感染HeLa細胞を作出し、培養条件による、ウイルス結合解析・トランスフェクション解析により持続感染機序を解析した。
- 17) SAFV および主なピコルナウイルスの参照標本をddY新生仔マウス組織で準備し、免疫組織化学法によるパラフィン切片を用いたウイルス抗原検出法を検討した。
- 18) PV受容体の細胞外ドメインとマウスIgG2a抗体のFc部分を持つキメラ分子PVR-IgG2aで感作したゼラチン粒子を用いて、ポリオウイルス新規同定法を開発した。
- 19) PV1,2,3型カプシドを持つ擬似ウイルスを作製しヒト血清中の中和抗体価を測定した。
- 20) 手足口病・ヘルパンギーナ患者の臨床検体からEV71を同定するためのTranscription Reverse transcription Concerted Reaction (TRCR) 法を開発した。
- 21) PV擬似ウイルス粒子を用い、化合物ライブラリー（72,000化合物）を用いて、複製阻害剤の探索を行った。
- 22) ウイルス非構造タンパク質と相互作用する宿主タンパク質を、HeLa細胞cDNAライブラリーの酵母two-hybridスクリーニングにより探索した。AiVポリプロテインをVero細胞で発現させ、PI4KB活性を特異的に阻害剤処理によるAiVタンパク質、ACBD3, PI4KB, PI4Pの細胞内局在への影響を調査した。
- 23) 数理モデル構築後、EV71感染実験を行い、分離株毎の感染性ウイルス量、感染細胞数と非感染細胞数の各時系列データを取得し、近似化し、各分離株の感染率/日、ウイルス粒子産生率/日、感染細胞死滅率/日、ウイルス減衰率/日のそれぞれを算出した。
- 24) PSGL-1の硫酸化チロシンをフェニルアラニンに置換し、EV71との結合を検討した。
- 25) 5種類のEV71分離株を基に、感染性cDNAクローンを作製し、in vitro transcriptionによりRNAを合成し、RD細胞にトランスフェクションした。24時間後に組換えウイルスを含む培養液を回収した。Protein GビーズとPSGL-1-Fcを反応後、洗浄し、EV71を加え

た。1時間後洗浄し、共沈したEV71をウエスタンブロットティングで検出した。

- 26) 臨床検体から分離・保存していたCA3, 5, 6, 8, 12, 14, 16, EV71分離株の原液あるいは10倍希釈液をL-SCARB2細胞、L細胞、RD-A細胞に接種後1週間観察し、CPEの出現を指標に感染の有無を判定した。
- 27) 手足口病あるいはヘルパンギーナ患者由来の検体をL-SCARB2細胞およびRD-A細胞に接種後1週間観察し、CPEが出現したら抗血清で型別同定した。
- 28) ヒトSCARB2遺伝子を発現する細胞系(L-SCARB2)を作製し、CVAの感受性の試験、あるいは感染初期過程におけるSCARB2の機能解析を行った。
- 29) ヒトSCARB2遺伝子全領域を含むBACクローンをマウスに導入し、SCARB2を発現するtgマウスモデルを作製し、新たな感染動物モデルを開発した。
- 30) 全国から5,000人の2歳児を無作為抽出し、抽出された2歳児が居住する市区町村における予防接種担当者へOPV接種月齢の調査を依頼した。返送された調査票を基に累積接種率を算定した。
- 31) 公開されている不活化ポリオワクチン接種医療機関リストに挙げられた医療機関のうち、機関のホームページ上でIPV接種が確認できた医院ないし病院を対象にして、IPV含有ワクチン接種総件数及び初回接種件数を調査票により問い合わせた。

【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。

手足口病、ヘルパンギーナ、および関連合併症の入院症例に関する全国調査においては、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「特定疾患の疫学に関する研究班」によって作成された「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」に沿って実施した。二次調査では、診療録より既存情報を収集するため、個人情報保護への配慮のうえ実施した。本調査の実施については、大阪市立大学大学院医学研究科の倫理審査にて承認を受けた。

不活化ポリオワクチン接種研究への参加は、受診者の自由意思によるものであり、受診者は研究への参加を随時拒否または撤回することができる。また拒否・撤回によって受診者が不利な扱いを受けることはない。本研究については東京医科大学および国立感染症研究所倫理委員会において承認済みである。

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) 中国とはEV71、E6、CA24、E11とポリオ、国内ではE13、E30、CA6について、疫学情報とウイルスゲノム情報について論文発表とGenBank登録を通じ遺伝子情報を共有した。環境サーベイランスワークショップを開催し、国内外で手法の情報共有を行った。
- 2) 下水処理工程ごと（流入水、二次処理水、放流水、生汚泥、余剰汚泥）のウイルス量を測定したところ、生汚泥は余剰汚泥に比し、より多く（1.1～3.4倍）のウイルスが吸着することが判明した。
- 3) ウイルス濃縮法としてフィルター吸着溶出法とポリエチレングリコール沈殿法とを比較したところ、前者では後者に比し1.1～3.1倍の分離株数が得られることが判明した。
- 4) 下水からは毎月多種のHEV-Bが検出された。また、OPV定期接種後2ヶ月の間に1～3型のワクチン様ポリオウイルスが検出された。本研究班で作製したワクチン様ポリオウイルスを対象とした高感度のリアルタイムPCR法でも、同様の結果だった。
- 5) 流入下水330検体中205検体（61.2%）からAiVが検出された。遺伝子解析の結果、A型が152検体（46.1%）、B型が73検体（22.1%）であった。系統樹解析によりA型は2つのクラスターに分かれた。また、CaKVが19検体（5.8%）から検出された。
- 6) 浄化センター由来流入水からのポリオウイルス分離株（全てワクチン株）は徐々に減少する傾向を示し、IPV導入前の平成24年5月を最後に未分離となった。コクサッキーウイルスはB群を中心に、また、エコーウイルスは3型や7型が主に検出された。数ヶ月続けて同じウイルスが検出される傾向が見られた。
- 7) エンテロウイルスVP4領域のPCRはVP1領域のPCRよりもほぼ1.4倍検出感度が高かったが、シーケンスによる血清型の同定はVP1領域が容易であった。手足口病の流行は2010年がEV71、2011年はCA6が主な原因であった。2012年下水流入水から分離されたEVはエコーウイルス6、7が大半であり、ヒトにおける流行を反映していると考えられた。
- 8) RD-A細胞は、MEMよりもDMEMを用いた方が維持管理が容易であることが示された。RD-A細胞により静岡の臨床検体17件の全てでCA6が分離された。2011年およびそれ以前のCA6分離株について全遺伝子配列を決定した。CA6の臨床症状に関する

2001-2012年の全国データにより上気道炎の減少傾向、発疹・水疱の増加傾向が見られた。

- 9) パレコウイルスは、日本、タイ、スリランカで4.5-15%の頻度で検出された。日本の検体では他のウイルスとの共感染が多いことがわかった。パレコウイルス1型の頻度が高いが多様な遺伝子型が検出され、スリランカでは10、11型を検出した。
- 10) ヒト・コサウイルスは、タイの小児患者では557例中1例が陽性で、遺伝子型はA型、成人患者では150例中1例が陽性で、D型であった。
- 11) SAFVは、タイの557例の胃腸炎患児からは7例陽性（1.2%）で1、2、6型が検出された。日本の検体454例からは7例陽性（1.5%）で遺伝子型は2と3であった。
- 12) エンテロウイルスは、日本の胃腸炎患児1671例中124例（7.4%）が陽性で、38%が共感染であった。
- 13) ベトナムの急性呼吸器感染症に罹患した小児の30%からヒトライノウイルスが検出され、そのうち25%は共感染であった。重篤な下気道感染との関連が示唆され、乾季において重要な感染症であることが明らかとなった。
- 14) タイの健康なブタ血清中から19%の頻度でブタコブウイルスの遺伝子を検出した。
- 15) HRV-A及びHRV-Bに属するウイルスのうち、標準株48株は全てCODEHOP法により検出同定が可能であった。感冒症状を呈した患者由来材料238検体から本法によりヒトエンテロウイルス185株が同定された。185株のうち、HEV-A及びHEV-Bに属するウイルスが181株、HRVに属するウイルスが4株、何れも培養細胞では分離不可能とされ、最新に分類されたHRV-Cに属するウイルスであった。
- 16) MRL-1237は、31株のEV71およびCVA6すべての増殖を阻害し、 IC_{50} 値は0.086 - 0.75 mg/mlであった。RD-A細胞に対する CC_{50} 値は305 mg/mlであったことからEV71 SK-EV006株を除く他の30株に対して1,000倍以上の高選択性を示した。
- 17) 2B領域にSer57Pheあるいは3AにCys73Serの単独変異を導入したウイルスはMRL-2471に対して耐性を示したことから、これらの部位は主要な作用部位であることが明らかとなった。enviroxime に対する交叉耐性は認められなかった。
- 18) 手足口病、ヘルパンギーナ、および関連CNS合併症で2010年4月1日～9月30日に入院した15歳未満の日本人小児は約3500人と推計された。CNS合併症の関連因子を検討した結果、「Complicationあり」に対する「入院時の発熱 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 」のOR（95%CI）は、2.07（1.00-4.28）、「Severe complicationあり」に対する「高血糖」のOR（95%CI）は10.6（1.63- 68.5）であった。また、「CRP高値」とCNS合併症の負の関連が示された。
- 19) 多数例の検討ではないが、エンテロウイルスによる中枢神経障害例では、髄液細胞数や髄液蛋白の増多、画像検査での異常所見が認められる場合が多かった。
- 20) 過去にOPV接種歴がある場合、IPV1回接種後に良好な中和抗体価の上昇が確認された。3型に対する抗体誘導は、他の型よりも少し弱い傾向があった。安全性については、大きな問題となるような副反応は認められなかった。
- 21) 世界で唯一SAFV感染性cDNAクローン（pSAF404）の作製に成功した。pSAF404を用いた解析から、

SAFVとTMEVの間でカプシド蛋白の組換えは起こらないことが明らかとなった。Leader蛋白の組換えおよび変異ウイルスの解析から、SAFVのLeader蛋白はIFN産生抑制能を持ち、その作用はTMEVのLeader蛋白より強力であることを明らかにした。

- 22) 神経疾患末梢血を対象としたRT-PCR解析から、SAFVゲノムの一部が多発性硬化症の単核球から2年に渡り検出された。I型糖尿病診断剖検例を用いた免疫組織学的解析から、脾臓の局所リンパ節の組織球およびランゲルハンス氏島の細胞に抗SAFV抗体染色性が認められた。*in vitro*においてSAFVは持続感染することか証明され、持続感染は感染受容体発現密度依存的事であることがウイルス結合解析から証明された。
- 23) ホルマリン固定標本パラフィン包埋切片におけるSAFV3および各種エンテロウイルス抗原を検出するシステムを確立した。また、各種ピコルナウイルス脳内接種後の新生仔マウスにおけるウイルス抗原局在をまとめた。
- 24) ポリオウイルスの新規迅速同定法、新規抗ポリオウイルス中和抗体価測定法、臨床検体からのEV71迅速同定法を開発した。有望な抗ポリオウイルス薬候補化合物を同定した。
- 25) AiV非構造タンパク質と相互作用する宿主因子をスクリーニングした結果、ゴルジタンパク質ACBD3を得た。ACBD3は2B、2BC、2C、3A、3ABと相互作用し、PI4KBとも相互作用することが明らかとなった。感染細胞の免疫染色により、ウイルスタンパク質、ACBD3、PI4KB、PI4PがウイルスRNA複製部位に存在し、斑点状に観察された。ACBD3やPI4KBのノックダウンおよびPI4KB特異的阻害剤処理によりAiV複製が阻害された。AiVポリプロテインを一過性に発現させた細胞をT00127-HEV1で処理すると、ACBD3、PI4KB、PI4Pが共局在する斑点様構造は消失した。
- 26) EV71分離株のウイルス感染細胞の寿命、バーストサイズ（1個のウイルス感染細胞が生産するウイルス粒子の量）、基本再生産数（1個のウイルス感染細胞が生み出す次世代の感染細胞の個数）が算出され、分離株間で異なることがあることがわかった。
- 27) EV71はPSGL-1の硫酸化チロシンを認識して結合することを解明した。EV71分離株VP1アミノ酸の比較により、PSGL-1結合ウイルスはVP1-98E、145Gを、PSGL-1非結合ウイルスはVP1-98K、145Eをもつことを明らかにした。アミノ酸置換により、non-PB→PBあるいPB→non-PBへ表現形が変わることを確認した。
- 28) L-SCARB2細胞はCA14、16、EV71臨床分離株に対して感受性があり、CPEを発現したが、CA3,5,6,8,12臨床分離株では感染が成立しなかった。
- 29) RD-A細胞による臨床検体からのHEV-Aの分離率は、CA2,3,4,5,10では乳のみマウスと同程度、CA6,16, EV71は乳のみマウス・他の細胞の1/4~1/2であり、手足口病やヘルパンギーナの原因となっているHEV-A分離が可能であった。
- 30) EV71受容体SCARB2を同定し、SCARB2発現細胞(L-SCARB2)を作製した。SCARB2のウイルス結合ドメインの同定を行った。CVA7、14、16もSCARB2を利用していることを明らかにした。SCARB2はウイ

ルスとの結合のみならず、細胞内への侵入、脱殻過程にも寄与する受容体であることが明らかになった。

- 31) SCARB2-tgマウスは、EV71感染によってヒトと類似した急性中枢神経病変を生じた。SCARB2は*in vivo*での病原性発現に重要な受容体であると結論された。
- 32) 2012年の調査では、OPV 1回目と2回目の累積接種率曲線は、生後3、6ヵ月から立ち上がり、生後12ヵ月でそれぞれ78.9%および39.8%、生後24ヵ月でそれぞれ85.8%および71.9%であった。1回目、2回目とも、前年2011年調査時の生後24ヵ月での累積接種率、96.3%および85.2%より大幅に低下していた。
- 33) IPV含有ワクチン接種医療機関における2011年10月のIPV報告接種件数は、全体で16,339件であった。都道府県別の接種件数では、東京都が6,098件で全体の37.3%を占めていた。IPV接種件数および接種医療機関数は2010年と比較して大幅に増加していた。
- 34) EV71受容体の構造および機能の解析を進め、新たな検査法の開発、EV71感染伝播および分子進化機構の解析、および、病原性発現機構解明のための基盤的研究を行った。
- 35) 2011年の日本の手足口病大流行の主要な原因ウイルスがCVA6であることを明らかにした。
- 36) WHO西太平洋地域のエンテロ(ポリオ)ウイルス実験室ネットワークの専門家と協力し、WHO手足口病ガイドラインを作成した。
- 37) 日本におけるIPV導入・移行期に際し、「ポリオワクチンに関するファクトシート」等により、基盤的知見・情報を整理・公開した。IPV導入・移行後に必要な調査研究を実施した。

D. 考察

- 1) 環境ウイルスサーベイランスにより数多くの時系列ウイルスゲノム情報が効率よく収集可能。長期間継続できれば、疾患サーベイランスと組み合わせることにより、地域内/地域間伝播解析に貢献する。
- 2) 生污泥、余剰汚泥にウイルスが多く吸着することが推定された。汚泥中のウイルス検出法の検討が必要であると考えられた。
- 3) フィルター吸着溶出法がPEG沈法より分離率の良いことが判明したが、前者をさらに普及するには下水量の少量化、デバイスの簡便化等が必要と考えられた。
- 4) 下水流入水からは、HEV-Bやポリオウイルスが効率良く分離検出されたが、HEV-Aはほとんど検出されないため、検出法の検討が必要と考えられた。
- 5) AiV遺伝子が7年間に亘り流入下水から高率に検出され、我々の間で常に感染を繰り返していることが確認された。A型ウイルスは、2つのクラスターに分かれ、その由来や病原性などに興味を持たれた。下水から検出されるCaKVは、イヌ由来のウイルスと考えられ、今後、イヌ由来検体から直接検出する必要がある。
- 6) ポリオウイルス（ワクチン株）に関しては、IPV導入に伴う打ち控えが原因と思われる下水流入水中からの消失が顕著に見られた。環境中のポリオウイルスの消長を追跡することは重要である。他のエンテロウイルスに関しては、細胞を用いた分離が難しいコクサッキーウイルスA群の効率的分離手法の開発が望まれる。

- 7) 経年的に変異・進化するEVの型同定を確実にを行うため、遺伝子情報を登録することは有意義であり、今後も継続して実施していく必要がある。IPVが導入されたが、ポリオが撲滅していない現在、ポリオウイルスの生態調査は当面必要である。
- 8) 小児急性胃腸炎患者検体から検出されたピコルナウイルスは、今後さらに検出率、頻度、遺伝子型を検索し、下痢症発症との関連性を調査する。さらに全配列の決定、臨床データや重症度との関連性、組み換えウイルスの検出、健康人でのウイルス検出、各年齢層での抗体保有率などを調べる。
- 9) ベトナムの急性呼吸器感染症におけるライノウイルスの研究は今後、陽性検体の遺伝子解析を行うとともに、異なったウイルス種における臨床データの解析を行う。
- 10) ブタコブウイルスの解析は全塩基配列を決定し、健康なブタと下痢のブタとで検出されたウイルスの相違、組み換え株の検出を行う。
- 11) 日本における、手足口病、ヘルパンギーナ、および関連CNS合併症に関する臨床疫学特性を全国規模で詳細に検討した。臨床疫学特性は、過去の報告と同様であった。CNS合併症の関連因子は、合併症の重篤度によって異なることを示した。今後は、前向き研究の手法により、病原検索を含めた情報を収集し、検討していく必要がある。
- 12) エンテロウイルスは、より強度に中枢神経に侵入し組織障害性を有するウイルスと考えられ、中枢神経合併症を有する症例にはいうまでもなくウイルス学的検査が不可欠である。
- 13) IPVを成人への追加接種に用いた場合、良好なブースター効果を有する。3型に対する抗体誘導は、1、2型よりも少し弱かったが、IPV接種前の抗体陰性者が目立つことが影響していると考えられた。OPV接種歴を確認できる登録症例数を増やして、1975-77年生まれと他の世代を比較する。
- 14) SAFVがTMEVとの間でリコンビネーションを起こす可能性は極めて低いことが示唆された。SAFVのLeader蛋白は、他のカルジオウイルスのそれと同様、IFN産生抑制能を持つことが示された。
- 15) SAFVは、急性感染により上気道炎、胃腸炎、または不顕性感染を起こすが、その一部は、マクロファージに持続感染し、神経および隣臓に対して親和性・病原性を発揮する可能性が示唆された。SAFV検出例には、小児における重篤な脳炎も報告されていることから、今後は健康者を含め、症例数を増やした更なる解析を進めることで、神経および隣臓に対する病原性の本態を追及する必要がある。
- 16) SAFVの病原性については未解決であることから、法研究により開発した検出系を利用して、原因不明心筋炎あるいは脳炎患者のホルマリン固定パラフィン切片を再検討する。SAFV分離株を用いて*in vivo*における病原性を明らかにする必要がある。
- 17) 本研究で開発したポリオウイルスの迅速同定法および中和抗体価測定法は、従来法と比べて、必要な労力、時間、また安全性の点で優れているため、有用な代換え試験法になる可能性がある。EV71以外の弱神経毒性の手足口病原因ウイルス (CA10, 16等) による感染患者とEV71感染患者を迅速に区別できる本診断系は、EV71感染重症患者のトリアージに有効であると期待される。
- 18) AiV ゲノム複製部位でウイルスタンパク質/ACBD3/PI4KB複合体が形成され、PI4Pを産生することがウイルスRNA複製に重要であること、PI4KB活性が複製複合体形成に重要な働きをしていることを示唆された。PI4Pは、様々なタンパク質をゴルジ体などの膜上にリクルートすることをとおして、細胞内小胞輸送や脂質輸送に関わっている。今後は、このPI4P-signaling pathwayがどのように複製複合体形成に関わっているのかを明らかにする必要がある。ACBD3やPI4KB、さらにPI4P-signaling pathwayにかかわるタンパク質は、ウイルス感染制御のための新たなターゲットとなる。
- 19) ウイルスのバーストサイズおよび基本再生産数が、EV71分離株の流行効率を示唆する値であることが考えられ、今後のさらなる臨床分離株の解析の蓄積が必要である。
- 20) EV71のPSGL-1結合性およびJurkat細胞におけるPSGL-1依存性増殖は、PSGL-1の硫酸化と、VP1のわずか2アミノ酸 (VP1-98, VP1-145) で規定されることが明らかとなった。これらのアミノ酸と病原性の関連について、今後の解明が期待される。
- 21) L-SCARB2細胞はHEV-Aのうち手足口病の原因ウイルスであるCA14,16, EV71に対して感受性があることが明らかとなったが、臨床検体からの分離は困難であった。L-SCARB2細胞への感染には高moiのウイルスが必要であることが示唆された。
- 22) RD-A細胞を用いることによりヘルパンギーナや手足口病の原因ウイルスとなっているHEV-Aの分離が可能であることが明らかとなったが、CA12やCA14など分離数の少ない血清型についてはさらに検討が必要と思われる。
- 23) CVA7、14、16はEV71と同様にSCARB2を受容体として利用する。これらのウイルスもEV71と同様な病原性を持つ可能性が示唆された。EV71のみならずこれらのウイルスに対する監視も重要である。
- 24) SCARB2-tgマウスを利用することにより、流行株の病原性の強さなどを迅速に測定し、危険情報として提供できる可能性がある。またワクチンや抗ウイルス薬の有効性試験用動物モデルとして利用できる可能性がある。
- 25) OPV累積接種率は、2009年、2010年の調査結果では、接種率の低下傾向は認められなかったが、2012年の調査では、OPV 1回目と2回目の累積接種率は前年調査時の生後24ヵ月での累積接種率より大幅に低下していた。2012年9月にIPVが定期接種に導入されて以降、ポリオウイルス未接種者が接種を受けたかについての検証が必要とされる。
- 26) 2011年の調査において、IPVを個人輸入して接種する医療機関数およびIPV接種件数が急速に増加している実態が明らかになった。2011-2012年におけるポリオワクチン未接種者の実態調査が必要とされる。流行予測調査事業等による定期接種へのIPV導入後の集団免疫調査が重要となる。
- 27) EV71受容体の構造および機能の解析を進め、新たな検査法の開発、EV71感染伝播および分子進化機構の解析、および、病原性発現機構解明のための基盤的研究を行った。

- 28) 2011年の日本の手足口病大流行の主要な原因ウイルスがCVA6であることを明らかにした。CVA6は従来、ヘルパンギーナの流行に関与しており、CVA6関連疾患の病原性変化について留意する必要がある。
- 29) WHO西太平洋地域では、2012年にかけても、ベトナム、カンボジア、中国等で、主としてEV71が関与する重症感染症の流行が継続している。本研究事業で構築・整備した腸管ウイルス実験室ネットワークの専門家と協力し、病原体サーベイランスを継続する必要がある。
- 30) 中国、台湾、マレーシア、韓国等で、重症EV71感染症の発症予防を目的としたワクチン開発が進められており、一部のワクチンについては、広範な臨床試験において有望な成績が得られている。日本では、重症例の大規模な流行は発生しておらず、EV71ワクチン開発は進められていないため、アジアでされているワクチンに関する情報交換が必要とされる。

E. 結論

重症エンテロウイルス感染症の主たる流行地域であるアジア地域の国々と連携し、国内外における腸管ウイルス感染症サーベイランス体制を整備し、重症エンテロウイルス感染症の診断および予防治療法を開発するための研究を実施した。国内およびアジア地域のエンテロウイルス実験室におけるエンテロウイルス同定・遺伝子解析に関する技術協力を実施した。病原体の国外移動は困難な場合が多いため、当該国で遺伝子解析結果を公開し、エンテロウイルスゲノムデータベース整備を進めた。また、環境サーベイランス手法の開発研究を進め、中国等における環境サーベイランス導入のための基盤的研究・技術協力を実施した。

EV71 特異的受容体である PSGL-1 および SCARB2 の機能解析を進め、受容体機能を利用したエンテロウイルス検査法への応用研究や EV71 病原性発現機構解析のための研究を進めた。受容体特異性に基づいた EV71 感染マウスモデルの開発研究を実施した。腸管ウイルス (ポリオウイルス、エンテロウイルス 71、アイチウイルス、カルジオウイルス) の感染増殖・病原性発現の比較解析に関する研究成果、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、ウイルス感染伝播の分子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。ヒトカルジオウイルス等、近年新たに発見された様々な腸管ウイルスの解析により、アジア諸国における腸管ウイルス伝播状況を解析した。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のための研究を継続する。

2012年11月、世界で初めて日本で定期接種に導入された sIPV は、世界ポリオ根絶計画最終段階において必要な新たな IPV として期待されている。その一方、安全性および有効性について膨大な実績を有する cIPV と異なり、sIPV は唯一我が国で定期接種に導入されたばかりのポリオワクチンである。そのため、sIPV 含有ワクチンの有効性についての科学的知見を蓄積し報告していくことが、今後、より広範な地域で sIPV 導入を進めるため重要となる。また、異なる複数の IPV 含有ワクチンの互換性、sIPV の中長期的有効性、備蓄ポリオワクチンの必要性和種類、等々、IPV 導入後に検討が必要な課題が多く残されている。国内外における腸管ウイルス病原体サーベイランス機能の維持・向上は、ポリオウイルス病原体サーベイランスの一環としても、きわめて重要である。我が国では、IPV 移行期におけるポリオワクチン接種率低下による集団免疫の低下が懸念されており、様々な手法に基づく腸管ウイルス病原体サーベイランスにより、ポリオフリーを確認することが引き続き重要である。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arita M, Kojima H, Nagano T, Okabe T, Wakita T Shimizu H. Oxysterol-binding protein (OSBP) family I is the target of minor enviroxime-like compounds. *J Virol* (in press)
- 2) Burns CC, Shaw J, Jorba J, Bukbuk D, Adu F, Gumede N, Pate MA, Abanida EA, Gasasira A, Iber J, Chen Q, Vincent A, Chenoweth P, Henderson E, Wannemuehler K, Naeem A, Umami RN, Nishimura Y, Shimizu H, Baba M, Adeniji A, Williams AJ, Kilpatrick DR, Oberste MS, Wassilak SG, Tomori O, Pallansch MA, Kew O. Multiple Independent Emergences of Type 2 Vaccine-Derived Polioviruses during a Large Outbreak in northern Nigeria. *J Virol* (in press)
- 3) Kotani O, Shirato K, Nagata N, Ikeda H, Takahashi K, Taguchi F: Neuropathogenesis of a mouse-adapted porcine epidemic diarrhea virus infection in suckling mice. *J Gen Virol* (in press)

- 4) Umeki S, Suzuki R, Ema Y, Shimojima M, Nishimura Y, Okuda M, Mizuno T: Anti-adhesive property of P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) due to steric hindrance effect. *J Cell Biochem* (in press)
- 5) Himeda T, Hosomi T, Okuwa T, Muraki Y, Ohara Y: Saffold virus type 3 (SAFV-3) persists in HeLa cells. *PLoS ONE* (in press)
- 6) Matsushima Y, Shimizu H, Kano A, Nakajima E, Ishimaru Y, Dey SK, Watanabe Y, Adachi F, Mitani K, Fujimoto T, Phang TG, Ushijima H. Genome sequence of a novel species human adenovirus D associated with acute gastroenteritis. *Genome Announcement* 1:e00068-12, 2013
- 7) Yamane S, Lee AW, Hanaoka N, Gonzalez G, Kaneko H, Ishida S, Kitaichi N, Ohno S, Koyanagi KO, Aoki K, Fujimoto T, Yawata N, Watanabe H. Identification of contamination in the American type culture collection stock of human adenovirus type 8 by whole-genome sequencing. *J Virol* 87:1285-6, 2013
- 8) Sugiura H, Fujimoto T, Sugawara T, Hanaoka N, Konagaya M, Kikuchi K, Hanada E, Okabe N, Ohkusa Y: Prescription surveillance and polymerase chain reaction testing to identify pathogens during outbreaks of infection. *BioMed Research International* 2013; Article ID 746053, 7 pages, 2013
- 9) Khamrin P, Thongprachum A, Kikuta H, Yamamoto A, Nishimura S, Sugita K, Baba T, Kobayashi M, Okitsu S, Hayakawa S, Shimizu H, Maneekarn N, Ushijima H: Three clusters of Saffold viruses circulating in children with diarrhea in Japan. *Infect Genet Evol*, 13: 339-343, 2013
- 10) Fukuhara M, Iwami S, Sato K, Nishimura Y, Shimizu H, Aihara K, Koyanagi Y: Quantification of the dynamics of enterovirus 71 infection by experimental-mathematical investigation. *J Virol* 87:701-705, 2013
- 11) Yamayoshi S, Ohka S, Fujii K, Koike S: Functional Comparison of SCARB2 and PSGL1 as Receptors for Enterovirus 71. *J Virol* 87:3335-3347, 2013
- 12) 清水博之: 東アジア地域を中心とした手足口病流行の現状、感染症 2013 (印刷中)
- 13) 清水博之: ポリオ流行のリスクとポリオワクチン。モダンメディア, 2013 (印刷中)
- 14) 山下照夫, 「第4章ウイルス 2各論 4. ウィルス別検査法 (4) アイチウイルス」の項を担当、食品衛生検査指針 (編集)
- 15) 伊藤 雅、山下照夫、廣瀬絵美、安達啓一、平松礼司、皆川洋子、愛知県で2000年~2011年に検出されたエンテロウイルス71型の遺伝子解析、愛知県衛生研究所報 63:1-7, 2013
- 16) 中田恵子、山崎謙治、加瀬哲男: ヘルパンギーナ/不明熱症例における複数のエンテロウイルス検出事例-大阪府. *IASR* 34: 10、2013
- 17) 清水博之: 不活化ポリオワクチンの現状、ファルマシア 49: 211-216, 2013
- 18) 清水博之: 不活化ポリオワクチン導入の現状と今後の課題、*Bio Clinica* 28: 19-24, 2013
- 19) 中野貴司: ポリオワクチン. *化学療法の領域* 29: 219-227, 2013
- 20) Arita M, Iwai-Itamochi M, Wakita T Shimizu H. Reply to "poliovirus-neutralization test with poliovirus pseudovirus to measure neutralizing antibody in humans". *Clin Vaccine Immunol* 19: 459, 2012
- 21) Nishimura Y, Shimizu H. Cellular receptors for human enterovirus species a. *Front Microbiol* 3: 105, 2012
- 22) Nakajima N, Kitamori Y, Ohnaka S, Mitoma Y, Mizuta K, Wakita T, Shimizu H, Arita M. Development of a transcription-reverse transcription concerted reaction method for specific detection of human enterovirus 71 from clinical specimen. *J Clin Microbiol* 50: 1764-1768, 2012
- 23) Wong KT, Ng KY, Ong KC, Ng WF, Shankar SK, Mahadevan A, Radotra B, Su JI, Lau G, Ling AE, Chan KP, Macorelles P, Desai AS, Ravi V, Nagata N, Shimizu H, Takasaki T. Enterovirus 71 encephalomyelitis and Japanese encephalitis can be distinguished by topographic distribution of inflammation and specific intraneuronal detection of viral antigen and RNA in the central nervous system. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 38: 443-453, 2012
- 24) Fujimoto T, Iizuka S, Enomoto M, Abe K, Yamashita K, Hanaoka N, Okabe N, Yoshida H, Yasui Y, Kobayashi M, Fujii Y, Tanaka H, Yamamoto M, Shimizu H: Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6, Japan, 2011. *Emerg Infect Dis* 18: 337-339, 2012
- 25) Miyamoto S, Inoue H, Nakamura T, Yamada M, Sakamoto C, Urata Y, Okazaki T, Marumoto T, Takahashi A, Takayama K, Nakanishi Y, Shimizu H Tani K. Coxsackievirus B3 is an oncolytic virus with immunostimulatory properties that is active against lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 72: 2609-2621, 2012
- 26) Arita M, Wakita T Shimizu H. Valosin-Containing Protein (VCP/p97) Is Required for Poliovirus Replication and Is Involved in Cellular Protein Secretion Pathway in Poliovirus Infection. *J Virol* 86: 5541-5553, 2012
- 27) De W, Huanying Z, Hui L, Corina M, Xue G, Leng L, Hanri Z, Ling F, Yanling M, Huiqiong Z, Huan

- Z, Jing K, Caiyun L, Yoshida H, Changwen K. Phylogenetic and molecular characterization of Coxsackievirus A24 variant isolates from a 2010 acute hemorrhagic conjunctivitis outbreak in Guangdong, China. *Virology* 9: 41, 2012
- 28) Yang J, Cui N, Wang H, Tao Z, Liu Y, Zhang H, Yoshida H, Song Y, Zhang Y, Song L, Li Y, Lin X, Ji S, Xu W, Xu A. Evaluating the prevalence and molecular epidemiology of echovirus 11 isolated from sewage in Shandong Province, China in 2010. *Virus Genes* 44:388-394, 2012
- 29) Tao Z, Song Y, Wang H, Zhang Y, Yoshida H, Ji S, Xu A, Song L, Liu Y, Cui N, Ji F, Li Y, Chen P, Xu W. Intercity Spread of Echovirus 6 in Shandong Province, China: Application of Environmental Surveillance in Tracing Circulating Enteroviruses. *Appl Environ Microbiol* 78: 6946-6953, 2012
- 30) Li, Y., Yoshida, H., Wang, L., Tao, Z., Wang, H., Lin, X., Xu, A., An optimized method for elution of enteroviral RNA from a cellulose-based substrate, *Journal of Virological Methods* 186 : 62- 67, 2012
- 31) Enomoto M, Okafuji T, Okafuji T, Chikahira M, Konagaya M, Hanaoka N, Adhikary AK, Takai D, Sugawara T, Hayashi Y, Oishi K, Fujimoto T. Isolation of an intertypic recombinant human adenovirus (candidate type 56) from the pharyngeal swab of a patient with pharyngoconjunctival fever. *Jpn J Infect Dis* 65:457-9, 2012
- 32) Adhikary AK, Ushijima H, Fujimoto T. Human adenovirus type 8 genome typing. *J Med Microbiol* 61: 1491-503, 2012
- 33) Fujimoto T, Matsushima Y, Shimizu H, Ishimaru Y, Kano A, Nakajima E, Adhikary AK, Hanaoka N, Okabe N. A molecular epidemiologic study of human adenovirus type 8 isolates causing epidemic keratoconjunctivitis in Kawasaki City, Japan in 2011. *Jpn J Infect Dis* 65: 260-3, 2012
- 34) Matsushima Y, Shimizu H, Kano A, Nakajima E, Ishimaru Y, Dey SK, Watanabe Y, Adachi F, Suzuki K, Mitani K, Fujimoto T, Phan TG, Ushijima H. Novel human adenovirus strain, Bangladesh. *Emerg Infect Dis* 18: 846-8, 2012
- 35) Taniguchi K, Yoshihara S, Tamaki H, Fujimoto T, Ikegame K, Kaida K, Nakata J, Inoue T, Kato R, Fujioka T, Okada M, Soma T, Ogawa H. Incidence and treatment strategy for disseminated adenovirus disease after haploidentical stem cell transplantation. *Ann Hematol* 91: 1305-12, 2012
- 36) Adhikary AK, Fujimoto T, Okabe N. Human adenovirus species C (HAdV-C) fiber protein. *Virology* 242: 1, 2012
- 37) Nakamura M, Hirano E, Kowada K, Ishiguro F, Yamagishi Z, Adhikary AK, Hanaoka N, Okabe N, Taniguchi K, Fujimoto T. Surveillance of adenovirus D in patients with epidemic keratoconjunctivitis from Fukui Prefecture, Japan, 1995-2010. *J Med Virol* 8: 81-6, 2012
- 38) Khamrin P, Chaimongkol N, Malasao R, Suantai B, Saikhruang W, Kongsricharoern T, Ukarapol N, Okitsu S, Shimizu H, Hayakawa S, Ushijima H: Maneekarn N. Detection and molecular characterization of cosavirus in adults with diarrhea, Thailand. *Virus Genes* 44: 244-246, 2012
- 39) Okitsu S, Khamrin P, Thongprachum A, Hidaka S, Kongkaew S, Kongkaew A, Maneekarn N, Mizuguchi M, Hayakawa S, Ushijima H: Sequence analysis of porcine kobuvirus VP1 region detected in pigs in Japan and Thailand. *Virus Genes* 44: 253-257, 2012
- 40) Abe Y, Fujii K, Nagata N, Takeuchi O, Akira S, Oshiumi H, Matsumoto M, Seya T, Koike S: The toll-like receptor 3-mediated antiviral response is important for protection against poliovirus infection in poliovirus receptor transgenic mice. *J Virol* 86: 185-194, 2012
- 41) Sasaki J, Ishikawa K, Arita M, Taniguchi K: ACBD3-mediated recruitment of PI4KB to picornavirus RNA replication sites. *EMBO J* 31:754-766, 2012
- 42) Sasaki J, Ishikawa K, Taniguchi K: 3CD, but not 3C, cleaves the VP1/2A site efficiently during Aichi virus polyprotein processing through interaction with 2A. *Virus Res* 163: 592-598, 2012
- 43) McWilliam Leitch EC, Cabrerizo M, Cardoso J, Harvala H, Ivanova OE, Koike S, Kroes AC, Lukashev A, Perera D, Roivainen M, Susi P, Trallero G, Evans DJ, Simmonds P. The association of recombination events in the founding and emergence of subgenogroup evolutionary lineages of human enterovirus 71. *J Virol.* 86:2676-2685, 2012
- 44) Yamayoshi S, Fujii K, Koike S. Scavenger receptor B2 as a receptor for hand, foot and mouth disease and severe neurological diseases. *Frontiers in Virology*. Vol 3. Article 32 (online publication)
- 45) Yamayoshi S, Iizuka S, Yamashita T, Minagawa H, Mizuta K, Okamoto M, Nishimura H, Sanjoh S, Katsushima N, Itagaki T, Nagai Y, Fujii K, Koike S. : Human SCARB2-dependent Infection by Coxsackievirus A7, A14, A16 and Enterovirus 71. *J Virol.* 86:5686-5696, 2012
- 46) Nishimura Y, Shimizu H: Cellular receptors for human enterovirus species A. *Front Microbiol* 3:105, 2012
- 47) Himeda T, Ohara Y: Saffold virus, a novel human cardiovirus with unknown pathogenicity. *J Virol* 1292-1296, 2012
- 48) 染谷雄一、清水博之、ポリオウイルスワクチンの

- 品質管理、臨床とウイルス 40: 306-313, 2012
- 49) 高山直秀, 清水博之, 梅本哲. 不活化ポリオワクチン接種件数に関する調査: 2011年の調査結果. 日本医学会雑誌 141: 1052-1058, 2012
- 50) 高山直秀, 崎山弘, 岡部信彦, 清水博之, 梅本哲. 2011年度全国 BCG ワクチン, 経口生ポリオワクチン, DPT3 種混合ワクチン累積接種率調査報告. 日本医学会雑誌 141: 1549-1555, 2012
- 51) 清水博之: ポリオウイルスの病原体管理. JBSA Newsletter 2: 11-14, 2012
- 52) 清水博之: 手足口病、特集「感染症動向 2013」、メディカル朝日 1、28-30, 2012
- 53) 清水博之: ポリオの病態とポリオワクチン. 小児科臨床 65: 2281-2287, 2012
- 54) 清水博之: 不活化ポリオワクチンの導入と今後の課題. 日本医事新報: 4613, 70-75, 2012
- 55) 清水博之: 感染症担当者が知っておきたい不活化ポリオワクチンの最新状況. INFECTION CONTROL 21: 1, 2012
- 56) 清水博之: 不活化ポリオワクチン(IPV)と経口生ポリオワクチン(OPV). 小児内科 44: 1234-1237, 2012
- 57) 清水博之: ポリオウイルスワクチン. ウイルス 62: 57-66, 2012
- 58) 清水博之: 手足口病の問題点. 小児科 53: 751-758, 2012
- 59) 清水博之: 不活化ポリオワクチン導入の現状と移行期の問題点. 愛知県小児科医会会報 95: 14-17, 2012
- 60) 清水博之: 世界ポリオ根絶計画とポリオの疫学. バムサジャーナル 24: 32-36, 2012
- 61) 清水博之. 手足口病(エンテロウイルス 71) ワクチン開発の現状. 病原微生物検出情報 33: 65-66, 2012
- 62) 板持(岩井)雅恵, 堀元栄詞, 小淵正次, 名古屋(小原)真弓, 馬淵俊輔, 保科瑛子, 大井哲夫, 南部厚子, 川越久美子, 星山典江, 關口健治, 滝澤剛則: ポリオ流行予測調査(平成 23 年度). 富山県衛生研究所年報 35: 62-67, 2012
- 63) 増本久人 南 亮仁 野田日登美 江口正宏 古川義朗 鶴田清典 中田恵子 左近(田中)直美 山崎謙治 高尾信一 Tao Zexin Xu Aiqiang Zhang Yong Xu Wenbo 藤本嗣人 花岡 希 小長谷昌未 吉田 弘 清水博之 国内外における手足口病流行に関与するコクサッキーウイルス A6 型の遺伝子解析 IASR Vol. 33 p. 60-61: 2012 年 3 月号
- 64) 藤本嗣人, 花岡希, 小長谷昌未, 岡部信彦, 榎本美貴, 小林正明, 吉田弘, 清水博之. 2011年に手足口病患者から検出されたコクサッキーウイルス A6 型の遺伝子配列. 病原微生物検出情報 33: 61-62, 2012
- 65) 武知茉莉亜, 乾未来, 福島若葉, 中野貴司, 清水博之. 手足口病・ヘルパンギーナおよび関連合併症の入院症例に関する全国調査(2010 年分) — 中間集計結果. 病原微生物検出情報 33: 63-64, 2012
- 66) 中田恵子, 山崎謙治, 左近直美, 加瀬哲男: 2010~2011年の手足口病流行の疫学的・ウイルス学的解析—大阪府—. IASR 33: 57-58, 2012
- 67) 中野貴司: ポリオワクチン〜生と不活化どちらがよいか. 小児科診療 75 (4): 624-630, 2012
- 68) 中野貴司: 序(ミニ特集: 不活化ポリオワクチン). 小児科臨床 65 (11): 2277-2280, 2012.
- 69) 西村順裕: 平成 23 年度杉浦賞論文 エンテロウイルス 71 の感染機構に関する研究. ウイルス 62: 121-128, 2012
- 70) 飯塚節子, 木内郁代, 日野英輝: 2011年に流行した手足口病及びヘルパンギーナからのウイルス検出—島根県, 2012年3月. 病原微生物検出情報 33: 58, 2012
- 71) Arita M, Iwai M, Wakita T, Shimizu H: Development of a poliovirus neutralizing test with poliovirus pseudovirus for measurement of neutralizing antibody titer in human serum. Clin Vaccine Immunol 18: 1889-1894, 2011
- 72) Arita M, Kojima H, Nagano T, Okabe T, Wakita T, Shimizu H. Phosphatidylinositol 4-kinase III beta is a target of enviroxime-like compounds for antipoliovirus activity. J Virol 85: 2364-2372, 2011
- 73) Arita M, Masujima S, Wakita T and Shimizu H. Particle Agglutination Method for Poliovirus Identification. Journal of Visualized Experiments. 50. <http://www.jove.com/index/Details.stp?ID=2824>, doi: 10.3791/2824, 2011
- 74) Sun LM, Zheng HY, Zheng HZ, Guo X, He JF, Guan DW, Kang M, Liu Z, Ke CW, Li JS, Liu L, Guo RN, Yoshida H, Lin JY. An enterovirus 71 epidemic in Guangdong Province of China, 2008: epidemiological, clinical, and virogenic manifestations. Jpn J Infect Dis 64: 13-8, 2011
- 75) Tao Z, Wang H, Li Y, Xu A, Zhang Y, Song L, Yoshida H, Xu Q, Yang J, Zhang Y, Liu Y, Feng L, Xu W. Environmental surveillance and sequence analysis reveal co-circulation of two transmission chains of echovirus 6 in Jinan city, China. Appl Environ Microbiol 77: 3786-3792, 2011
- 76) Iwai M, Horimoto E, Obara M, Obuchi M, Kurata T, Kawagoshi K, Nakamura S, Shimizu H, Yoshida H, Takizawa T: Endemic transmission of echovirus 30 in Toyama, Japan in 2010 is verified by environmental surveillance. Jpn J Infect Dis: 64, 165-167, 2011
- 77) Adhikary AK, Banik U, Okabe N, Fujimoto T. Molecular characterization of human adenovirus type 8 (HAdV-8), including a novel genome type detected in Japan. Jpn J Infect Dis 64: 493-8, 2011

- 78) Akiyoshi K, Suga T, Fukui K, Taniguchi K, Okabe N, Fujimoto T. Outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus type 54 in a nursery school in Kobe City, Japan in 2008. *Jpn J Infect Dis* 64: 353-5, 2011
- 79) Konno M, Yoshioka M, Sugie M, Maguchi T, Nakamura T, Kizawa M, Umegaki Y, Yasutake H, Ishikawa Y, Hanaoka N, Okabe N, Taniguchi K, Shimizu H, Fujimoto T. Fourteen years' surveillance of coxsackievirus group A in Kyoto 1996- 2009 using mouse, RD-18S, and Vero cells. *Jpn J Infect Dis.* 2011;64(2):167-8. PubMed PMID: 21519137
- 80) Kaneko H, Aoki K, Ishida S, Ohno S, Kitaichi N, Ishiko H, Fujimoto T, Ikeda Y, Nakamura M, Gonzalez G, Koyanagi KO, Watanabe H, Suzutani T. Recombination analysis of intermediate human adenovirus type 53 in Japan by complete genome sequence. *J Gen Virol* 92:1251-9, 2011
- 81) Kaneko H, Aoki K, Ohno S, Ishiko H, Fujimoto T, Kikuchi M, Harada S, Gonzalez G, Koyanagi KO, Watanabe H, Suzutani T. Complete genome analysis of a novel intertypic recombinant human adenovirus causing epidemic keratoconjunctivitis in Japan. *J Clin Microbiol* 49:484-90, 2011
- 82) Pham NT, Chan-it W, Khamrin P, Nishimura S, Kikuta H, Sugita K, Baba T, Yamamoto A, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H: Detection of human parechovirus in stool samples collected from children with acute gastroenteritis in Japan during 2007-2008. *J Med Virol* 83: 331-336, 2011
- 83) Pham NTK, Takanashi S, Tran DN, Quang DT, Abeyssekera C, Abeysunawardene A, Khamrin P, Okitsu S, Shimizu H, Mizuguchi M, Ushijima H: Human parechovirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in Sri Lanka. *J Clin Microbiol* 49: 364-366, 2011
- 84) Khamrin P, Chaimongkol N, Nantachit N, Okitsu S, Ushijima H, Maneekarn N: Scaffold cardioviruses in children with diarrhea, Thailand. *Emerg Infect Dis* 17:1150-1152, 2011
- 85) Khamrin P, Okitsu S, Ushijima H. A single-tube multiplex PCR for rapid detection of 10 diarrheal viruses in stool samples collected from children with diarrhea. *J Virol Methods* 173: 380-393, 2011
- 86) Nakano T : Japanese vaccinations and practices, with particular attention to polio and pertussis. *Travel Med Infect Dis* 9 : 169-175, 2011
- 87) Sato K, Misawa N, Nie C, Satou Y, Iwakiri D, Matsuoka M, Takahashi R, Kuzushima K, Ito M, Takada K, Koyanagi Y: A novel animal model of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in humanized mice. *Blood* 117: 5663-5673, 2011
- 88) Gee, P., Ando, Y., Kitayama, H., Yamamoto, S. P., Kanemura, Y., Ebina, H., Kawaguchi, Y., and Koyanagi, Y: APOBEC1-mediated editing and attenuation of herpes simplex virus 1 DNA indicate that neurons have an antiviral role during herpes simplex encephalitis. *J Virol* 85: 9726-9736, 2011
- 89) Miyamura K, Nishimura Y, Abo M, Wakita T, Shimizu H: Adaptive mutations in the genomes of enterovirus 71 strains following infection of mouse cells expressing human P-selectin glycoprotein ligand-1. *J Gen Virol* 92: 287-91, 2011
- 90) Yamayoshi S & Koike S: Identification of the Human SCARB2 Region That Is Important for Enterovirus 71 Binding and Infection. *J. Virol.* 85: 4937-4936. 2011
- 91) Oshiumi H, Okamoto M, Fujii K, Kawanishi T, Matsumoto M, Koike S, Seya T. The TLR3/TICAM-1 pathway is mandatory for innate immune responses to poliovirus infection. *J Immunol.* 187:5320-5327 2011
- 92) Himeda T, Nojiri M, Okuwa T, Muraki Y, Ohara Y: Reverse Genetic Analysis of the Recombination in Theilovirus based on the Infectious cDNA Clones. *J Plant Pathol Microbiol* 2: 112, 2011
- 93) Ohara Y, Himeda T: A new member of cardiovirus; Unknown pathogenicity to humans. *J Plant Pathol Microbiol* 2: e101, 2011
- 94) Himeda T, Ohara Y: Roles of two non-structural viral proteins in virus-induced demyelination. *J Clin Exp Neuroimmunol.* 2: 49- 58, 2011
- 95) Himeda T, Hosomi T, Asif N, Shimizu H, Okuwa T, Muraki Y, Ohara Y: The preparation of an infectious full-length cDNA clone of Scaffold virus. *Virol J.* 8: 110, 2011
- 96) Himeda T, Okuwa T, Nojiri M, Muraki Y, Ohara Y: The anti-apoptotic protein L* of Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) contains a mitochondrial targeting signal. *Virus Res* 155: 381-388, 2011
- 97) 岩井雅恵、堀元栄詞、小原真弓、中村純香、高田厚史、南部厚子、川越久美子、嶋尻悟志、關口健治、滝澤剛則: ポリオ流行予測調査(平成22年度)。富山県衛生研究所年報 34: 62-64, 2011
- 98) 岩井雅恵、吉田 弘、小原真弓、堀元栄詞、倉田毅、滝澤剛則: 新規リアルタイムPCR法による下水流入水中のワクチン様のポリオウイルスの検出。富山県衛生研究所年報 34: 80-87, 2011
- 99) 増本久人 南 亮仁 野田日登美 甘利祐実子 諸石早苗 江口正宏 古川義朗 轟田清典、吉田弘 手足口病患者からのウイルス検出状況、2011年-佐賀県 IASR Vol. 32 p. 232-233: 2011
- 100) 水谷絵美 安達啓一 藤原範子 伊藤 雅 山下照夫 藤浦 明 皆川洋子、2006年から2010年に流入下水から分離されたエンテロウイルスの消長、愛知県衛生研究所報 61:11-18, 2011
- 101) 山下照夫、「第5章消化器症候群 5. アイチウイルス」の項を担当、ウイルス感染症の検査・診断スタンダード、143-145、東京、羊土社、2011

- 102) 皆川洋子、伊藤雅、山下照夫、ヒトパレコウイルス (HPeV) 感染症、臨床とウイルス39(3): 139-146、2011
- 103) 山崎謙治、中田恵子: エンテロウイルス71による手足口病の成人例. 小児科52: 377-381、2011
- 104) 山崎謙治: エンテロウイルス感染症. 防菌防黴学雑誌 39: 319-327、2011
- 105) 中田恵子、山崎謙治、加瀬哲男: コクサッキーA6 (CA6) 型による手足口病の成人例- 大阪府- . 病原微生物検出情報 32: 16-17、2011
- 106) 飯塚節子、糸川浩司、木内郁代、日野英輝: コクサッキーウイルスA6型による手足口病の流行- 島根県、病原微生物検出情報32: 195、2011
- 107) 高山直秀、崎山弘、岡部信彦、清水博之、宮村達男、梅本哲. BCGワクチン、ジフテリア・百日咳・破傷風3種混合ワクチン、経口生ポリオワクチン、麻疹・風疹混合ワクチン1期の全国累積接種率 - 2009年度調査報告-. 小児科臨床 64: 963-971、2011
- 108) 清水博之. ポリオ. 総合臨床 60: 2225-2232、2011
- 109) 清水博之. Sabin株由来不活化ポリオワクチン開発の必要性和問題点. Bio Clinica 26: 19-23、2011
- 110) ナイム アシフ、清水博之. ヒトカルジオウイルス感染症. 臨床とウイルス 39: 132-138、2011
- 111) 清水博之. 不活化ポリオワクチン. 日本臨床 69: 1604-1608、2011清水博之. 「ポリオワクチン」「予防接種」の項を担当、免疫の事典、282-283、425、朝倉書店、2011
- 112) Nakamura K, Saga Y, Iwai M, Obara M, Horimoto E, Hasegawa S, Kurata T, Okumura H, Nagoshi M, Takizawa T: Frequent detection of noroviruses and sapoviruses in swine population and high genetic diversity of porcine sapovirus in Japan, during fiscal year 2008. J Clin Microbiol 48: 1215-1222, 2010
- 113) Iwai M, Yoshida H, Obara M, Horimoto E, Nakamura K, Takizawa T, Kurata T, Mizuguchi M, Daikoku T, Shiraki K. Widespread circulation of echovirus type 13 demonstrated by increased seroprevalence in Toyama, Japan, between 2000 and 2003. Clinical and Vaccine Immunology 17:764-70, 2010
- 114) Enomoto M, Fujimoto T, Konagaya M, Hanaoka N, Chikahira M, Taniguchi K, Okabe N. Cultivation for 21 days should be considered to isolate respiratory adenoviruses from samples containing small numbers of adenoviral genomes. Jpn J Infect Dis 63:338-41, 2010
- 115) Khamrin P, Maneekarn N, Hidaka S, Kishikawa S, Ushijima K, Okitsu S, Ushijima H: Molecular characterization of kobuviruses in stool samples collected from healthy pigs in Japan. Infect Gen Evol 10: 950-954. 2010
- 116) Arita M, Masujima S, Wakita T, Shimizu H. Development of a particle agglutination method with soluble virus receptor for identification of poliovirus. J Clin Microb 48: 2698-2702, 2010
- 117) Pham NT, Trinh QD, Chan-It W, Khamrin P, Shimizu H, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H: A novel RT-multiplex PCR for detection of Aichi virus, human parechovirus, enterovirus, and human bocavirus among infants and children with acute gastroenteritis. J Virol Methods 169: 193-197, 2010
- 118) Sato K, Nie C, Misawa N, Tanaka Y, Ito M, Koyanagi Y: Dynamics of memory and naive CD8+ T lymphocytes in humanized NOD/SCID/IL-2Rg null mice infected with CCR5-tropic HIV-1. Vaccine 28S2:B32-37, 2010
- 119) Sato K, Izumi T, Misawa N, Kobayashi T, Yamashita Y, Ohmichi M, Ito M, Takaori-Kondo A, Koyanagi Y: Remarkable lethal G-to-A mutations in vif-proficient HIV-1 provirus by individual APOBEC3 proteins in humanized mice. J Virol 84: 9546-9556, 2010
- 120) Nishimura Y, Wakita T, Shimizu H: Tyrosine sulfation of the amino terminus of PSGL-1 is critical for enterovirus 71 infection. PLoS Pathog 6: e1001174, 2010
- 121) Okuwa T, Taniura N, Saito M, Himeda T, Ohara Y: Opposite effects of two nonstructural proteins of Theiler's murine encephalomyelitis virus regulates apoptotic cell death in BHK-21 cells. Microbiol Immunol 54: 639-643, 2010
- 122) Himeda T, Okuwa T, Muraki Y, Ohara Y: Cytokine/chemokine profile in J774 macrophage cells persistently infected with DA strain of Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV). J Neurovirol 16: 219-229, 2010
- 123) Zhang Y, Wang H, Zhu S, Li Y, Song L, Liu Y, Liu G, Nishimura Y, Chen L, Yan D, Wang D, An H, Shimizu H, Xu A, Xu W. 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, 2010
- 124) 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
- 125) Miyoshi M, Yoshizumi S, Jinushi M, Ishida S, Okui T, Okano M, Shouji M, Tanaka S, Saigusa J, Morih, Yamaguchi R, Nishimura, Y Shimizu H. A case of paralytic poliomyelitis associated with poliovirus vaccine strains in Hokkaido, Japan. Jpn J Infect Dis 63: 216-217, 2010
- 126) 岩井雅恵、堀元栄詞、小原真弓、長谷川澄代、倉田 毅、中村純香、高田厚史、南部厚子、清原美千代、春木加奈、植田陽子、滝澤剛則: ポリオ流行予測調査 (平成21年度). 富山県衛生研究所年報 33: 82-86, 2010
- 127) 宗玄俊一、小原真弓、長谷川澄代、岩井雅恵、滝澤剛則: 当院における小児ウイルス性下痢症の臨床的及びウイルス学的検討 (2002年~2008年). 小児感染免疫 22: 23-28, 2010

- 128) 岩井雅恵, 堀元栄詞, 小原真弓, 小淵正次, 倉田毅, 川越久美子, 中村純香, 清水博之, 吉田 弘, 滝澤剛則: 2010年に富山県で検出されたエコーウイルス30型の遺伝子解析. 病原微生物検出情報月報31: 298-300, 2010
- 129) 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: エコーウイルス30型髄膜炎における髄液および血清中サイトカイン/ケモカイン解析. 日本小児科学会雑誌 114: 479-484, 2010
- 130) 藤本嗣人, 花岡希, 安井良則, 小長谷昌未, 岡部信彦, 高崎智彦, 清水博之: エンテロウイルス遺伝子が検出されEV71抗体上昇が確認された急性脳炎(辺縁系脳炎)症例, 2010年4月. 病原微生物検出情報 31: 235, 2010
- 131) 清水博之: 世界ポリオ根絶の失われた10年とポリオ根絶計画のこれから. ウイルス 60: 49-58, 2010
- 132) 高山直秀, 崎山弘, 清水博之, 宮村達男, 岡部信彦, 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積接種率 - 2008年度調査結果. 小児科臨床 63: 1127-1134, 2010
- 133) 清水博之: 不活化ポリオワクチン. 小児内科 42: 1949-1952, 2010
- 134) 清水博之: ポリオウイルス. 日本臨床 68: 422-426, 2010
- 135) 清水博之: エンテロウイルス. 日本臨床 68: 427-430, 2010
- 136) 清水博之, 「急性灰白髄炎(ポリオ)」の項を担当, 分子予防環境医学研究会編, 分子予防環境医学, 改訂版 201-209, 東京, 本の泉社, 2010
- 137) 清水博之, 「急性灰白髄炎とポリオ様疾患」の項を担当, 家庭医学大百科, 六訂版 2632-2633, 東京, 法研, 2010
- 7) 清水博之: WHOポリオ実験室ネットワークにおけるバイオセーフティ教育訓練. 第12回日本バイオセーフティ学会学術集会. 東京, 11月7日, 2012
- 8) 清水博之: 不活化ポリオワクチンの導入と今後の課題. 平成24年度感染症機器管理研修会. 東京, 10月17日, 2012
- 9) 清水博之: 世界のポリオ根絶とポリオワクチン. 理化学研究所 横浜研究所一般公開セミナー, 横浜市, 9月29日, 2012
- 10) 清水博之: 不活化ポリオワクチン導入 - 日本の課題・世界の課題 - 第59回 日本小児保健協会 学術集会, 岡山市, 9月28日, 2012
- 11) 不活化ポリオワクチンと移行期の課題. 相模原市小児科医会講演会, 相模原市, 9月19日, 2012
- 12) 清水博之: ポリオ対策の現状と課題-日本における不活化ポリオワクチン導入の現状と問題点-中華人民共和国「国家級公衆衛生政策計画管理プロジェクト」EPIセミナー, 北京8月16日, 2012
- 13) 清水博之: 不活化ポリオワクチンの導入と課題. 東大和市立保健センター, 東大和市, 2012年 8月27日
- 14) 清水博之: 新しいポリオワクチン; 不活化ポリオワクチン導入と移行期の問題点. 第3回北里感染症教育フォーラム, 東京, 5月12日, 2012
- 15) 清水博之: ポリオ流行のリスクとポリオワクチン. 第41回国立感染症研究所安全連絡協議会, 東京, 3月6日, 2012
- 16) 清水博之: ポリオ根絶とポリオワクチン. 感染研市民セミナー, 東京, 2月25日, 2012
- 17) 清水博之: 世界ポリオ根絶計画とポリオの疫学. 第21回トラベラーズワクチンフォーラム研修会, 東京, 2月18日, 2012
- 18) 名古屋 (小原) 真弓, 板持 (岩井) 雅恵, 堀元栄詞, 小淵正次, 佐多徹太郎, 滝澤剛則: 富山県における過去3年間のウイルス性胃腸炎発生状況. 第46回富山県公衆衛生学会. 富山市, 2012年2月

2. 学会発表

- 1) 清水博之: ポリオワクチン. シンポジウム「ウイルス感染症とワクチン」. 第28回 日本環境感染学会総会. 横浜市, 3月1日, 2013
- 2) 小栗 信, 広瀬かおる, 山下照夫, 梶島由佳, 水野英明, 皆川洋子: 愛知県感染症発生動向調査からみた定点把握疾病の長期動向及び2011年にみられた流行, 第26回公衆衛生情報研究協議会研究会, 那覇市, 2013年1月
- 3) 清水博之: ポリオ根絶計画とポリオワクチンの将来. 第16回 日本ワクチン学会学術集会. 横浜市, 11月18日, 2012
- 4) 清水博之: 不活化ポリオワクチン導入とポリオワクチンの将来. 第60回 日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 11月15日, 2012
- 5) 有田峰太郎, 脇田隆字, 清水博之: VCP/p97はポリオウイルスの複製に必要とされる新規宿主因子でありウイルス感染における細胞蛋白質分泌経路に関与する. 第60回 日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 11月14日, 2012
- 6) 中村 朋史, 吉富 秀亮, 石橋 哲也, 前田 詠里子, 世良 暢之, 吉田 弘. 下水流入水からのエンテロウイルス分離. 第60回日本ウイルス学会 大阪市, 2012年11月
- 19) 山下照夫, 安達啓一, 廣瀬絵美, 藤原範子, 伊藤 雅, 安井善宏, 小林慎一, 皆川洋子: 下水からのアイチウイルス及びイヌ由来コブウイルスの検出と遺伝子解析. 第60回日本ウイルス学会, 大阪, 2012年11月
- 20) 中田恵子, 尾崎遙子, 山崎謙治, 加瀬哲男: エンテロウイルス感染症のChild-to-parent transmissionに関する解析. 第60回日本ウイルス学会学術集会. 大阪市, 2012年11月
- 21) 菅原民枝, 藤本嗣人, 大日康 史, 杉下由行, 谷口清州, 岡部信彦: 症候群サーベイランスと早期の検査による流行抑制の可能性: 保育園での手足口病及びRSウイルス感染症の流行での事例. 第86回日本感染症学会学術総会. 2012年4月. 長崎市
- 22) 花岡希, 小長谷昌未, 藤本嗣人: リアルタイムPCRで陰性でキャピラリー電気泳動で陰性となる微量 エンテロウイルス. 2012年4月. 長崎市
- 23) 沖津祥子, Thongprachum Aksara, 清水博之, 早川智, 牛島廣治: タイ国の健康なブタ血清中のブタコブウイルス. 第53回日本臨床ウイルス学会. 豊中市, 2012年6月
- 24) 久保 亨, 吾郷昌信, 森内浩幸, 森田公一: エンテロウイルス71に対するRT-LAMP法を用いた迅

- 速診断系の開発とその臨床応用に関する研究. 第86回日本感染症学会総会. 長崎, 2012年4月
- 25) 吉川 亮, 徳田昌紘, 池田秀樹, 山口顕徳, 北川由美香, 鍋島武, 井上信吾, 森田公一, 吾郷昌信: 2010, 2011年に長崎県で発生した日本脳炎に関する疫学解析. 第58回日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 2012年11月
- 26) 久保 亨, 吾郷昌信, 森内浩幸, 西村秀一, 森田公一: エンテロウイルス71に対するRT-LAMP法を用いた迅速診断系の開発とその臨床応用に関する研究. 第60回日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 2012年11月
- 27) 中野貴司: シンポジウム11 “わが国における感染症対策の動向と課題” 「ポリオとそのワクチンの動向」. 第82回日本衛生学会学術総会. 京都市, 2012年3月
- 28) 中野貴司: シンポジウム3 “乳幼児期に接種するワクチンの現状と展望” 「ポリオワクチン」. 第86回日本感染症学会総会・学術講演会. 長崎市, 2012年4月
- 29) 中野貴司: シンポジウム “ポリオワクチンの臨床” 「2つのポリオワクチン～生と不活化, 光と影」. 第16回日本ワクチン学会学術集会. 横浜市, 2012年11月
- 30) 中野貴司: シンポジウム “International Symposium ; Vaccine Preventable Diseases” 「先進国での不活化ポリオワクチン導入」. 第44回日本小児感染症学会総会・学術集会. 北九州市, 2012年11月
- 31) 小谷 治, 鈴木 忠樹, Naeem Asif, 岩田 奈織子, 中島 典子, 片野 晴隆, 田口 文広, 長谷川 秀樹, 清水 博之, 永田 典代: 新生仔マウスにおける新規ヒトカルジオウイルス (Saffold virus) の神経病原性の解析. 第60回日本ウイルス学会. 大阪市, 2012年11月
- 32) 藤井 健, 永田 典代, 山吉 誠也, 島貫 碧, 設楽 浩志, 多屋 長治, 小池 智: EV71感受性マウスモデルの作出と解析. 第60回日本ウイルス学会. 大阪市, 2012年11月
- 33) 佐々木球美子, 佐々木潤, 前野芳正, 守口匡子, 河本聡志, 富田万祐子, 谷口孝喜: アイチウイルスゲノムRNA複製におけるPI4KBのキナーゼ活性の役割. 第60回日本ウイルス学会学術集会. 大阪市, 2012年11月
- 34) Arita M, Wakita T, Shimizu H. Valosin containing protein (VCP/p97) is required for poliovirus replication and involved in cellular protein secretion pathway in poliovirus infection. XVIIth Meeting, in Saint Raphael, France, 2012年6月
- 35) 有田 峰太郎: Valosin containing protein (VCP/p97) is required for poliovirus replication and involved in cellular protein secretion pathway in poliovirus infection. 第34回内藤コンファレンス. 札幌市, 2012年10月
- 36) Ushijima H, Khamrin P, Thongprachum A, Tran DN, Hayakawa S, Okitsu S, Maneekarn N: Novel picornaviruses in children and adults with diarrhea, Thailand. The 9th Japna-China International Conference of Virology. 札幌市, 2012年6月
- 37) Thongprachum A, Khamrin P, Tran DN, Okitsu S, Maneekarn N, Mizuguchi M, Hayakawa S, Ushijima H: Picornaviruses associated with gastroenteritis in Japan and Thailand. Symposium “Current progress in enterovirus 71 research in the Asia-Pacific Region” The 16th Annual meeting of Japanese Society for Neurovirology. 新宿区, 2012年8月.
- 38) Thongprachum, A, 沖津祥子, 牛島廣治: Molecular epidemiology trend of diarrheal viruses circulating in Japanese pediatric patients, 2010-2011. 第44回日本小児感染症学会総会・学術集会. 北九州市, 2012年11月
- 39) Shimizu H. Hand, foot, and mouth disease and Enterovirus 71 infection. NIID-China CDC meeting on Collaborative Research meeting, 21 November, Tokyo, 2012
- 40) Shimizu H. Genetic and Phenotypic Diversity of Enterovirus 71. Current Progress in Enterovirus 71 Research in the Asia-Pacific Region, Tokyo, 30 August, 2012
- 41) Lee H, Cifuentes JO, Carnegie MS, Markoff A, Conway J, Shimizu H, Tano Y, Nishimura Y, Hafenstein S. The cryoEM structure of EV71 bound by fragments of neutralizing antibody predicts a mechanism of neutralization by crosslinking and competition with PSGL-1. EUROPIC 2012. Saint Raphaël, France, 3-7 June, 2012
- 42) Arita M, Wakita T, Shimizu H. Valosin containing protein (VCP/p97) is required for replication of poliovirus and inhibition of cellular protein secretion caused by viral proteins. EUROPIC 2012. Saint Raphaël, France, 3-7 June, 2012
- 43) Umami RN, Hosomi T, Nishimura Y, Shimizu H. Genetic analysis of PSGL-1-tropic enterovirus 71 isolates from clinical samples. EUROPIC 2012. Saint Raphaël, France, 3-7 June, 2012
- 44) Shimizu H. Poliovirus Vaccines; Current Status in Japan. The 5th International Vaccinology Workshop in Japan 2012, Tokyo, Feb 19, 2012
- 45) Teruo Yamashita, Emi Hirose, Hirokazu Adachi, Miyabi Ito, Reiji Hiramatsu, and Hiroko Minagawa: Detection and Nucleotide Sequence Analysis of Aichi Virus and Canine Kobuvirus in Sewage Samples, EUROPIC 2012, Saint Raphael, France, June 2012
- 46) Teruo Yamashita, Miyabi Ito, Emi Hirose, Hirokazu Adachi, Reiji Hiramatsu, and Hiroko Minagawa: Enterovirus 71 Surveillance in Aichi Prefecture, Japan, 2000-2011, Symposium “Current Progress in Enterovirus 71 Research in the Asia-Pacific Region”, Tokyo, August 2012

- 47) Nagata N: Pathological study of enterovirus 71 in animal models. 第16回日本神経ウイルス研究会シンポジウム Current Progress in Enterovirus 71 Research in the Asia - Pacific Region (東京) 2012年8月
- 48) 木内郁代、飯塚節子: 島根県における手足口病の原因ウイルス. 第53回日本臨床ウイルス学会、大阪市、2012年6月
- 49) Yamayoshi S, Fujii K, Koike S: Functional analyses of Scavenger receptor B2 as a receptor for Enterovirus 71. The XVIIth Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (EUROPIC 2012), Saint Raphael France. 2012. 6
- 50) Fujii K, Nagata N, Yamayoshi S, Shimanuki M, Shitara H, Taya C, Koike S: Establishment of a transgenic mouse model for EV71 infection. The XVIIth Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (EUROPIC 2012), Saint Raphael France. 2012. 6
- 51) Koike S, Yamayoshi S, Fujii K: Scavenger receptor B2 is a receptor for Enterovirus 71. The XIth Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji Hyogo. 2012. 9
- 52) Koike S, Yamayoshi S, Fujii K. Scavenger receptor B2-mediated Enterovirus 71 infection in vitro and in vivo. 第16回日本神経ウイルス研究会研究集会シンポジウム 東京 2012. 8
- 53) Fujii K, Nagata N, Yamayoshi S, Shimanuki M, Shitara H, Taya C, Koike S: Generation of novel mouse model for study of EV71 neuropathogenesis, 第16回日本神経ウイルス研究会研究集会 東京 2012. 8
- 54) Fujii K, Nagata N, Yamayoshi S, Shimanuki M, Shitara H, Taya C, Koike S: Development of a transgenic mouse model for EV71 infection. The 34th Naito Conference on Infection, Immunity and their control for health: Mucosal Barrier, Pathogen and Vaccine Sapporo 2012. 10
- 55) 山吉誠也、大岡静衣、藤井健、小池智 2つのエンテロウイルス71受容体SCARB2とPSGL1の機能比較 第60回日本ウイルス学会学術集会 大阪市2012. 11.
- 56) 藤井健、永田典代、山吉誠也、島貫碧、設楽浩志、多屋長治、小池智 EV71感受性マウスモデルの作出と解析 第60回日本ウイルス学会学術集会 大阪市 2012. 11
- 57) 小池智 ポリオウイルス感染と自然免疫 第16回日本ワクチン学会学術集会シンポジウム 横浜市 2012. 11
- 58) Koike S.: Scavenger receptor B2-transgenic mouse model for EV71 infection. Singapore International Conference on Dengue and Emerging Infections. Singapore. 2012. 11
- 59) 山吉誠也、藤井健、小池智: エンテロウイルス71感染受容体の機能比較 感染症若手フォーラム 長崎県長崎市 2012年2月
- 60) 藤井健、山吉誠也、小池智: エンテロウイルス71感染モデルマウスの作出 感染症若手フォーラム 長崎県長崎市 2012年2月
- 61) Hameda T, Okuwa T, Muraki Y, Ohara Y: Reverse genetics of Saffold virus. 17th Europic 2012, サン・ラファエル, 2012年6月
- 62) Hameda T, Okuwa T, Muraki Y, Ohara Y: Persistent infection of SAFV-3 in vitro, エンテロウイルス71国際シンポジウム、東京、2012年8月
- 63) 大原義朗、姫田敏樹、村木 靖、大桑孝子、西山修平、高橋利幸、藤盛寿一、三須建郎、中島一郎、藤原一男、糸山泰人、青木正志、中村龍文: 末梢血を対象としたMSにおけるSaffoldウイルス感染の解析、第53回日本神経学会、東京、2012年5月
- 64) 清水 愛、姫田 敏樹、大桑 孝子、村木 靖、大原 義朗: ヒトカルジオウイルス (Saffold ウィルス) Leader 蛋白の機能解析、金沢医科大学医学学会総会、金沢、2012年7月
- 65) 姫田敏樹、大桑孝子、村木 靖、大原義朗: カルジオウイルスの持続感染とIFN応答、第24回日本神経免疫学会、軽井沢、2012年9月
- 66) 大原義朗、姫田敏樹、大桑孝子、村木 靖、西山修平、高橋利幸、藤盛寿一、三須建郎、中島一郎、藤原一男、糸山泰人、青木正志、石崎義人、原 寿郎、中村龍文: Saffold virus感染と神経疾患の関係、第17回日本神経感染症学会、京都、2012年10月
- 67) 姫田 敏樹、大桑 孝子、村木 靖、大原 義朗: ヒトカルジオウイルスの in vitro における持続感染、第49回細菌学会中部支部総会、金沢、2012年10月
- 68) 大原義朗: 新しいピコルナウイルス感染症ーヒトカルジオウイルスを中心にー、第44回日本小児感染症学会、北九州、2012年11月
- 69) 姫田敏樹、大桑孝子、村木 靖、大原義朗: In vitroにおけるSaffoldウイルスの持続感染、第60回日本ウイルス学会、大阪、2012年11月
- 70) 大原義朗、姫田敏樹: Saffoldウイルス持続感染機序の解析と自然感染における標的ヒト臓器の検討、平成24年度エンテロウイルス班会議、東京、2012年12月
- 71) 福原充子、岩見真吾、佐藤佳、小柳義夫: 数理モデルを用いたエンテロウイルス71複製ダイナミクスの解析. 第35回日本分子生物学会年会. 福岡市、2012年12月
- 72) 清水博之: 不活化ポリオワクチン導入と移行期対策. 第15回 日本ワクチン学会学術集会. 東京、2011年12月11日, 2011
- 73) 清水博之: 不活化ポリオワクチン. 平成23年度感染症危機管理研修会. 東京、10月13日, 2011
- 74) 清水博之: エンテロウイルス感染症の現状とポリオワクチンについて. 愛知県小児科医会. 9月25日, 2011
- 75) 清水博之: アジア地域におけるエンテロウイルス71感染症の流行. 第52回 日本臨床ウイルス学会. 津市、2011年6月