

テムや資格要件や研修会などについて検討される。他の微生物を取扱う学会等でもバイオセーフティに関わるガイドライン等があり、このような国内のバイオリスク管理に関わるガイドライン等は国内の病原体取扱い施設や機関におけるバイオリスク管理質の向上に有用なものなると考えられる。

E. 結論

病原体の所持取扱いの規制については、新たな感染症の発生にともなう対象病原体の追加や対象病原体に対するワクチン候補株の開発などで対象としない株が追加されている。また、目的が異なる関連法間で規制対象の差異があることなど、病原体管理を実施することが必要である。また、病原体取扱い機関ではそれぞれバイオセーフティの実践がなされているが、バイオセキュリティを含めたバイオリスク管理の実践のために国内外で標準的なバイオセ

ーフティガイドラインやバイオリスク管理について情報収集を継続して行い、専門家の育成や国内外の情勢を踏まえた各病原体取扱い機関でのバイオリスク管理の取り組みが必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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

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)

分担研究報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究(H24-新興-一般-013)

ヒトに病原性のあるリケッチア病原体の解析とリスク分類に関する研究

研究分担者	安藤秀二	国立感染症研究所ウイルス第一部・室長
研究協力者	佐藤正明	国立感染症研究所ウイルス第一部・研究員
	小川基彦	国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官

研究要旨:リケッチアの研究の進展からその多様性が深まっており,リケッチア等に関する国内外情報の収集と整理を行い,適切な病原体研究の実施に必要なリスク分類項目について再検討する必要に迫られている.特に,日本の感染症法における特定病原体指定の参考とされた米国の Select Agent 法の変遷をたどると,科学的エビデンスに基づいた柔軟な変更が行われており,日本の国内法においても参考となると考えられる.他の多くの病原体と同様,リケッチア関係の病原体においても,自然界での状況,治療法の有無,感染防御法の確立,病原体の正確なリスク評価(病原性,毒性,感染効率,安定性),生物兵器としての可能性,使用された際の拡大の可能性と社会的影響等についてエビデンスに基づいた検討を実施した上での病原体管理を行わない場合,国際協調とともに,基礎研究ばかりでなく,医療,公衆衛生的な面(診断・治療・予防対策)での後退をきたすと考えられる.

A. 研究目的

リケッチアの多様性が深まる中,非病原性,弱病原性と考えられるものも増え,一律な危険度(リスク)評価が,リケッチア症の診断・治療のための適切な研究を進めることを遅らせている.

研究分担として,リケッチアと類似病原体の性状を文献学的に整理,網羅的にその情報を整理し,リスク分類するのに必要なマニュアルを整備し,また,必要に応じて新興感染症病原体として

新たに出現したリケッチア病原体の性状を解析するための研究を実施,バイオリスク管理に資する情報を提供,病原体のリスク評価を迅速に,しかも,適切に行う上で必要な基盤を整備,適切なリスク評価・分類により,ヒトに病原性のあるリケッチア病原体の解析と研究が進展することを目的としている.

B. 研究方法

1) リケッチア等に関する国内情報の収集と整理

平成 26 年(2014)1 月末現在, 感染症法により特定病原体に指定されているものを確認するとともに, 実験室感染等の自然の感染事例ではな

2) リケッチア等に関する海外情報の収集と整理

感染症法において, 特定病原体の指定の参考とされた米国の法令等の状況とセレクトエージェント法施行以降の米国での取り扱い制限に関する状況経過を確認した。

病原体取り扱いに関する米国での法的状況は, Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act of 2002, Federal Register / Vol. 70, No. 52 / Friday, March 18, 2005 / Rules and Regulations, Federal Register / Vol. 77, No. 194 / Friday, October 5, 2012 / Rules and Regulations 等を参考とした。

また, 海外における患者発生情報を収集し, 日本国内に存在しないリケッチアに関する情報を整理した。

(倫理面からの配慮について)

なし

C. 研究結果

1) 国内のリケッチアに関する状況

現在, 感染症法により特定病原体に指定されているリケッチアならびに偏性寄生細菌という類似の微生物学的特徴を持つ病原体として, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia japonica*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydomphila psittaci* が 3 種または 4 種病原体として指定されている。この指定は感染症法の

いケースの情報を収集, 既知のリケッチア種のリスク評価に関する情報を整理するとともに, 新規に登録されるリケッチア種に関する情報収集を行った。

改正により特定病原体の管理が法的に厳しく規定された平成 19 年から変更されていない。

また, 多くの国内施設が参考とする国立感染症研究所の病原体レベル分類において, リケッチアは大きく紅斑熱群と発疹チフス群で一括されている。

2) 海外(特に米国での取り扱い)

2001 年に発生したバイオテロの事件を契機に, 米国ではバイオテロに使用される恐れのある病原体等について, Select agents and toxin としてその使用の登録等に関する厳しい罰則を伴う法律を定めた。研究分担者が担当するリケッチア等においては, 2002 年に原案として出された Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act of 2002 とその最終案となった Federal Register / Vol. 70, No. 52 / Friday, March 18, 2005 / Rules and Regulations では *R. prowazekii* と *R. rickettsii* がヒトの健康を害する病原体として(HHS select agent), *C. burnetii* がヒトと動物(家畜)の両方を害する病原体(Overlap select agent)として指定された。その後, 2008 年には, *C. burnetii* が家畜の病原体としての select agent から外され, 3 種すべて HHS select agents になった。2012 年には, Federal Register / Vol. 77, No. 194 / Friday, October 5, 2012 / Rules and Regulations により *R. rickettsii* が HHS select agents から外された。

3) 国内外のリケッチア症に関する情報

国内のリケッチア症として, *Orientia*

tsutsugamushi によるつつが虫病と *Rickettsia japonica* による日本紅斑熱がそれぞれ 400~500 例, 200 例弱の患者が毎年報告されている。また, *R. heilongjiangensis*, *R. tamurae* による患者が, *R. helvetica* が原因と強く疑われた紅斑熱リケッチア症患者がそれぞれ一名これまで報告されている。これらのリケッチアは国内のマダニに常在していることも確認されている。一方, 病原性不明の多様なリケッチアがマダニを中心に存在していることが分かってきている。海外では従来から知られる *R. rickettsii* によるロッキー山紅斑熱, *R. conorii* による地中海紅斑熱がいまだそれぞれの常在地域で多数発生しているとともに, つつが虫病はアジア・オセアニア全域で発生し, *R. typhi* をノミが媒介する発疹熱も熱帯, 亜熱帯の沿岸部を中心に発生している。さらに近年は, サハラ砂漠以南のアフリカ大陸で発生している *R. africae* による African tick bite fever が米国でも輸入症例として大きく取り上げられるようになり, CDC などでもビデオを作成するなどその啓発に力を入れている。

D. 考察

リケッチア症の研究黎明期の 20 世紀初頭からの半世紀, リケッチアの研究においては実験室感染による多数の犠牲者が発生している。しかしながら, *Coxiella burnetii* を除き, 欧米での *R. prowazekii*, 日本でも発生した *O. tsutsugamushi* や *R. prowazekii* による実験室感染による死亡例は, 有効な抗菌薬がまだなく, 実験環境も安全キャビネットが使用されない時代のものであった。実験室感染という事故は表に出にくい傾向があるかもしれないが, 有効な

治療法があり, 国内に常在し, また細胞外での物理的抵抗性が極めて弱いという特性をみても, 米国をはじめとする諸外国がリケッチアの取り扱いに柔軟にルールを変更していることに対し, 国内状況は旧態然としたままであり, 基礎研究ばかりでなく, 医療, 公衆衛生的の面からも大きなマイナスとなっているのではないだろうか。

各種のリケッチアに関し, 米国の Select Agent 法からの適用範囲の変更または除外理由を確認すると, 次のような点が指摘されている。すなわちリケッチアは, ①自然界のベクターから容易に分離される。②感染力が弱い。③ヒトヒト感染がない。④有効な治療法がある。⑤培養条件の面倒な偏性細胞内寄生細菌である。⑥環境中での安定性が弱い。などである。一方, 除外されなかった理由は, *R. prowazekii* に関し, ①生物兵器の可能性, ②有効なワクチンがないなどが挙げられているが, 加えて, 病原性が極めて強く, 致死率が高いことやリケッチアとして唯一ヒトが健康キャリアーになりうることが除外されなかった理由と考えられる。また, *C. burnetii* も HHS の Select Agent から除外されていないが, これは ①環境中の安定性, ②易感染性(低力価での感染成立), ③高い罹患率とその理由に挙げられ, 社会的感染拡大の可能性とその影響の大きさや生物兵器としての歴史的背景が考えられる。しかしながら, *C. burnetii* はバルク乳の 90%以上から検出されることから, 家畜における Select Agent からは外されている。

また, 感染研の病原体クラス分類においては, 紅斑熱群リケッチア, 発疹チフス群リケッチアと個々のリケッチア種を一括して分類するには, リケッチアの多様性の広がり, マダニ等との共生

体として非病原性と考えられているものも多いため、あらためて分類体系を見直す時期にあると考えられる。

第 31 回日本クラミジア研究会, 札幌(2013.09)

E. 結論

リケッチア関係の病原体においても、他の多くの病原体と同様、自然界での状況、治療法の有無、感染防御法の確立、病原体の正確なリスク評価(病原性、毒性、感染効率、安定性)、生物兵器としての可能性、使用された際の拡大の可能性と社会的影響等についてエビデンスに基づいた病原体管理を行わない場合、基礎研究ばかりでなく、医療、公衆衛生的な面(診断・治療)での後退をきたす。

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
なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 安藤秀二. 発疹チフス・発疹熱, 感染症予防必携第 3 版, 日本公衆衛生協会, 印刷中
- 2) Matsutani M, Ogawa M, Takaoka N, Hanaoka N, Toh H, Yamashita A, Oshima K, Hirakawa H, Kuhara S, Suzuki H, Hattori M, Kishimoto T, Ando S, Azuma Y, Shirai M. Complete genome DNA sequence of the East Asian spotted fever disease agent, *Rickettsia japonica*. PLoS One, 8(9):e71861, 2013

2. 学会発表

- 1) 佐藤正明, 小川基彦, 安藤秀二. 臨床分離株を用いたクラミジアの ompA-MLTR 解析.

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)

分担研究報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究(H24-新興-一般-013)

AAMs (Amoeba-Associated Microorganisms)の管理および評価に関する研究

研究分担者 野崎智義 国立感染症研究所寄生動物部・部長
八木田健司 国立感染症研究所寄生動物部・主任研究官

研究要旨: 近年 AAMs と称されるアメーバ共生微生物の存在と、そのヒト健康に対する影響の問題が明らかにされてきている。中でも Parachlamydia, Mimivirus などは院内また市中肺炎との関連性が指摘されており、新興感染症病原体としての側面も指摘されている。アメーバとヒト細胞に対する感染の同質性は AAMs の潜在的な病原因子としての重要性を示している。今後の臨床、診断検査、また研究面での広がりを見れば、AAMs の取り扱いに関して安全管理上の規定を要するものと考えられ、そのレベルとしては BSL2 が適当と判断された。

A. 研究目的

環境に生息する自由生活性アメーバを宿主とする微生物を総称してアメーバ共生体 (Amoeba-Associated Microorganisms : AAMs) という。AAMs で最も重要なものは Legionella 属菌であるが、それ以外の AAMs についてもヒトの健康に影響を及ぼす可能性、新興感染症との関連性が指摘されている。AAMs のヒトへの感染性など病原体としての研究は今後の大きな課題であり、病原体管理の面からの対応が必要と考えられ、その管理システムおよび評価に関する研究を行った。

B. 研究方法

AAMs の中で近年ヒトへの健康影響が指摘されている Parachlamydia ならびにアメーバに感染するウイルスである Mimivirus および Megavirus に関して、これらの特性に関する文献等、情報収集を行い、項目別に内容を整理した。

(倫理面からの配慮について)

ヒトの個人情報等に関する情報は取り扱わないことから、倫理面からの配慮は行われていない。

C. D. 研究結果および考察

1) 病原体名

Parachlamydia(P.acanthamoebae), Mimivirus ,

Megavirus

2)分類(科,属等)

Parachlamydia (属)は、クラミジア目 Chlamydiales パラクラミジア科 Parachlamydiaceae に属する。Mimivirus および Megavirus は Nucleocytoplasmic large DNA viruses (Group1) に分類され、それぞれミミウイルス科 Mimiviridae、メガウイルス科 Megaviridae に含まれる。

3)ヒトへの感染性

血清抗体価の調査などから *Parachlamydia* ならびに Mimivirus のヒトへの感染性が示唆されている。中でも *P.acanthamoebae* は市中肺炎患者において抗体陽性率は 2~6%、また院内肺炎 (VAP) で 10%、健常者 0%。また羊水からの検出例が知られる。Mimivirus の抗体陽性率は市中肺炎患者において 9.7%、健常者 2.3%、また院内肺炎患者より DNA 検出例がある。Megavirus は角膜炎分離アメーバ(臨床材料)からの検出例を国内で認めているが、ヒトでの抗体陽性率は不明である。培養細胞への感染性については、*P.acanthamoebae* はヒトマクロファージおよび肺細胞に、また Mimivirus はヒトマクロファージに対し感染性が認められており、その細胞内増殖性はアメーバと同様である。

4)宿主

Acanthamoeba (アカントアメーバ属) が主な宿主となる。アカントアメーバは水や土壌など環境中に生息する自由生活性アメーバ類として極めて一般的なアメーバであり、浴槽やハウスダストなど生活環境からも高率に検出される。またアカントアメーバ自体にヒトへの感染性があり脳、肺、角膜、皮膚からの分離例が知られる。宿主内における AAMs の細胞内増殖性は、いわゆる共生状態から宿主を破壊す

る致死的増殖まで程度に違いがあり、これは宿主側の株による違い、また環境の温度が関連すると考えられている。

5)ヒトへの感染経路

呼吸器系疾患との関連性があることから経気道感染が想定される。その経路はレジオネラ属菌の感染経路とほぼ同様と考えられる。即ちアメーバ内増殖性の AAMs はアメーバがキャリアーとして感染アメーバの状態に取り込まれることで AAMs を感染させる経路、あるいはアメーバが AAMs を環境(主として水系環境)に放出し、AAMs に汚染された水を介して AAMs が直接的に感染する経路で、例えば前者の場合は水しぶき、後者の場合はエアロゾルが感染の媒体となることが考えられる。経気道以外には *Parachlamydia* の場合経胎盤感染の可能性もある。

6)分布

自然環境および生活環境の中で宿主のアカントアメーバが生息可能な分布に重なる。水系環境は一般に AAMs の汚染を招く可能性が高いと考える必要がある。

7)臨床像

呼吸器疾患(肺炎)、流産(家畜等動物)。

8)致死率

呼吸器疾患でのヒト死亡例は報告なし。家畜流産における致死率は不明。

9)ワクチンの有無

ワクチンなし

10)有効な薬剤の有無

不明

11) 実験室感染の有無

不明

E. 結論

アメーバとヒト細胞に対する感染の同質性は AAMs の潜在的な病原因子としての重要性を示している。今後の臨床、診断検査、また研究面での広がりを考慮すると、AAMs の取り扱いに関して安全管理上の規定を要するもの考えられ、そのレベルとしては BSL2 が適当と判断された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 学会発表

特記事項なし

2. 学会発表

1) 特記事項なし

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

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)

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究

(H24-新興-一般-013)

分担研究報告書

ヒトに病原性のある真菌の解析とリスク分類

研究分担者	大野秀明	国立感染症研究所真菌部・室長
研究協力者	田辺公一	国立感染症研究所真菌部
	梅山隆	国立感染症研究所真菌部
	山越智	国立感染症研究所真菌部
	宮崎義継	国立感染症研究所真菌部

研究要旨 輸入真菌症の一つで、わが国でも患者発生が認められるコクシジオイデス症の原因真菌について、現状とそのリスク評価について文献的考察をもとに行った。感染症法においてはコクシジオイデス症の原因真菌として *Coccidioides immitis* のみが記載されているが、近年は *Coccidioides posadasii* による症例も認められている。この両者による感染症の感染様式、感染病態に差は無く、*C. posadasii* についても *C. immitis* と同様のリスク評価や法律上の扱いを行うべきと考える。

A. 研究目的

分子遺伝学の発達に伴い、真菌学の領域では、新興感染症としての病原真菌の新たな菌種の発見、ならびに分類変更、菌名変更がほぼ毎年のように行われている。一方、これに伴い、従来の病原真菌のリスク分類やバイオセーフティレベル分類が現状にそぐわない面も散見されるようになってきている。このような状況を鑑み、近年新しく発見、もしくは分類変更された病原真菌について、そのヒトに対する感染発病リスクや、バイオセーフティレベルの評価を行う事を目的とした。

B. 研究方法

2013年現在、菌種としての評価が定まっている病原真菌を対象に、「国立感染症研究所病原体等安全管理規定」で定められている「病原体等のBSL分類等」に定められているBLS分類について検証、再評価を行った。昨年度は地域流行型真菌症の原因真菌である、*Cryptococcus gattii* と *Penicillium*

marneffeii を対象としたが、本年度も同じく地域流行型真菌症の病原真菌で、わが国でも旅行社に感染者が多く認められるコクシジオイデス症、ならびにその原因真菌である *Coccidioides* 真菌について、文献的検証をもとに評価を行った。

(倫理面からの配慮について)

本研究は文献的考察を中心とするため倫理指針適応外である。

C. 研究結果

1) *Coccidioides* 真菌

Coccidioides 真菌として、かつては *C. immitis* のみが記載されていたが、2002年に *C. immitis* から派生する形で *C. posadasii* が新たな菌種として記載され、現在この2菌種がヒトに病原性をもつ *Coccidioides* 属として認識されている。*C. immitis* はカリフォルニア型とよばれ、侵淫地はカリフォルニア州の San Joaquin valley 付近にほぼ限定される。一方、*C. posadasii* は非カリフォルニア

ア型とよばれ、アリゾナ州、ネバダ州、ニューメキシコ州、テキサス州、メキシコ、中南米などが主な侵淫地である。*C. immitis*、*C. posadasii*において、*C. posadasii*の方が *in vitro* での発育が遅いとする報告もあるが、表現型で両者を区別することはできない。但し、遺伝学的には明確に区別することが可能とされている。

生息環境として両者とも乾燥した砂漠地帯で、アルカリ性の土壤に生息する。バイオセーフティレベルはわが国では *C. immitis* が BSL3 に規定されている。

Coccidioides 属は二形成真菌であり、環境中では菌糸形であるが、ヒトの体内では内生孢子を形成する。

2) 感染経路

おもに経気道感染である *C. immitis*、*C. posadasii* とともに空中に舞上がった孢子を吸入することで感染が成立する。ヒト-ヒト感染はほとんど報告が無い。また感染菌量は極めて少ないとされている。

a) 症状

C. immitis、*C. posadasii* 感染症とも症状に違いはないとされる。通常は、呼吸器感染症として発症するが、感染者の約 60% は不顕性感染で推移し、残りが発病するとされている。コクシジオイデス症の病型として、急性肺コクシジオイデス症、慢性肺コクシジオイデス症、播種性コクシジオイデス症があり、急性肺コクシジオイデス症では発熱、咳嗽、胸痛、頭痛、関節痛などインフルエンザ様症状が認められる。慢性肺コクシジオイデス症は感染者の約 5% が移行するとされ、さらに稀ではあるが一部は播種性コクシジオイデス症に進展する。なお「Valley fever」とはコクシジオイデス症の別名である。

b) 診断

わが国では流行地への渡航歴が本症を疑う第一の根拠となる。診断法として、培養法、血清診断法、病理組織学的診断法、遺伝子診断法がある。培養法は実験室内感染の危険性が極めて高いため専門の施設(国立感染症研究所など)で行う。また、病理組織像で球状体が本症に特徴的である。

c) リスク因子

健常人でも十分発病するが、一般的なリスク因子として AIDS、臓器移植、副腎皮質ホルモン、TNF 阻害薬、糖尿病、心疾患、妊婦があげられる。

d) 日本での発生状況

わが国で確認されたコクシジオイデス症は、平成 25 年現在で総数 70 例程度であるが⁵⁾、ほとんどの例が米国やメキシコなどへの流行地への渡航歴を有しており⁶⁾、現在までコクシジオイデス属のわが国での生息、ならびに国内感染事例は確認されていない(実験室内感染は 1 例報告されている)。

e) 治療・予防

コクシジオイデス症の治療における第一選択薬はフルコナゾール(FLCZ)もしくはイトラコナゾール(ITCZ)が使用されているが、重症例ではアムフォテリシン B (AMPH-B) も使用される。また軽症例では自然治癒も認められる。

f) 感染症法での扱い

コクシジオイデス症は、真菌感染症の中で唯一感染症法に規定されており、コクシジオイデス感染症は 4 類感染症に、また *C. immitis* のみが三種病原体に指定されている。

D. 考察

コクシジオイデス症はわが国でも認識は古い疾患である。本症の原因真菌として従来は *C. immitis* のみが記載され、感染症法にも規定されているが、*C. posadasii* が新たな原因菌種として登録以後、わが国でも徐々に *C. posadasii* の分離が認められるようになっていく。

しかしながら、この点で感染症法との認識のずれが生じ、*C. posadasii* の取り扱いがときに問題となる。厳密には感染症法に規定されていない菌種であるので、届け出の義務に関し解釈が分かれるところであるが、現在までの文献的な情報を総合すると、*C. posadasii* に関しても臨床像や感染菌量等に大きな相違はなく、*C. immitis* と同様に扱うのが良いと考えられる。従って、*C. posadasii* が分離された場合も、感染症法に則った取扱いを行うべきであろうが、この点について法の整備を早急に行うことが求められる。

真菌の分野では、このように菌種についてその分類や規定の変更がしばしば行われるため、法の適応に関し、柔軟な改訂、運用が求められる。

E. 結論

現行の感染症法では、*Coccidioides* 属に関し *C. immitis* のみ規定されているが、臨床像等も *C. immitis* と相違のない *C. posadasii* も同様に扱うことが求められる。

F. 健康危険情報

上記侵淫地を訪問した日本人でのコクシジオイデス症の発生報告を多数認める。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Ueno K, Okawara A, Yamagoe S, Naka T, Umeyama T, Utena-Abe Y, Tarumoto N, Niimi M, Ohno H, Doe M, Fujiwara N, Kinjo Y, Miyazaki Y. The mannan of *Candida albicans* lacking β -1, 2-linked oligomannosides increases the production of inflammatory cytokines by dendritic cells. *Med Mycol* 51: 385-395, 2013
- 2) Ohno H, Tanabe K, Umeyama T, Kaneko Y, Yamagoe S, Miyazaki Y. Application of nested PCR for diagnosis of histoplasmosis. *J Infect Chemother* 19 (5): 999-1003, 2013
- 3) Kaneko Y, Miyagawa S, Takeda O, Hakariya M, Matsumoto S, Ohno H, Miyazaki Y. Real-time microscopic observation of *Candida* biofilm development and effects due to micafungin and fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 2226-2230, 2013
- 4) Okubo Y, Wakayama M, Ohno H, Yamamoto S, Tochigi N, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Umeyama T, Shinozaki M, Nemoto T, Nakayama H, Sasai D, Ishiwatari T, Shimodaira K, Yamamoto Y, Kamei K, Miyazaki Y, Shibuya K. Histopathological study of murine pulmonary cryptococcosis induced by *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans*. *Jpn J Infect Dis* 66: 216-221, 2013
- 5) Kaneko Y, Fukazawa H, Ohno H, Miyazaki Y. Combinatory effect of fluconazole and FDA-approved drugs against *Candida albicans*. *J Infect Chemother* 19 (6): 1141-1145, 2013
- 6) Okubo Y, Tochigi N, Wakayama M, Shinozaki M, Nakayama H, Ishiwatari T, Shimodaira K, Nemoto T, Ohno H, Kaneko Y, Makimura K, Uchida K, Miyazaki Y, Yamaguchi H and Shibuya K. How histopathology can contribute to an understanding of defense mechanisms against *Cryptococci*. *Mediators of Inflammation*, volume 2013, article ID 465319, 2013
- 7) Norkaew T, Ohno H, Sriburee P, Tanabe K, Tharavichitkul P, Takarn P, Puengchan T, Burmrungsri S, Miyazaki Y. Detection of environmental sources of *Histoplasma capsulatum* in Chiang Mai, Thailand by nested PCR. *Mycopathologia* 176 (5): 395-402, 2013
- 8) 大野秀明, 金子幸弘, 田辺公一, 梅山 隆, 宮崎義継. *Cryptococcus gattii*感染症 -新興・再興感

染症 up to date-. 化学療法の領域 29 S-1: 1144-1151, 2013

- 9) 大野秀明. 結核感染症の病態-結核発症の危険因子とは?- 治療 95 (6): 1159-1163, 2013
- 10) 大野秀明, 荒岡秀樹, 梅山 隆, 金子幸弘, 宮崎義継. 接合菌症. 臨床検査 58 (1): 97-103, 2014

学会発表

- 1) Kamei K, Watanabe A, Yaguchi T, Muraosa Y, Toyotome T, Ohno H, Miyazaki Y. Epidemiology of imported mycoses in Japan-its past and the present status. 28th International Congress of Chemotherapy and Infection, Yokohama (2013. 6)
- 2) Sriburee P, Puengchan T, Ohno H, Tanabe K, Siriaunkul S, Lamaroon A, Chanwong S, Khamwan C, Khantawa B, Miyazaki Y. Early diagnosis of histoplasmosis by nested PCR. 6th Trends in Medical Mycology, Copenhagen (2013.10)
- 3) Tanabe K, Ohno H, Hoang Thi Thu Ha, Nguyen Thuy Tram, Miyazaki Y. Histoplasmosis. NIID-NIHE review meeting on collaborative research program, Hanoi (2013.10)
- 4) 大野秀明, 宮崎義継. 中枢神経系感染症の遺伝子診断の進歩-真菌性脳髄膜炎の遺伝子診断-(シンポジウム). 第54回日本神経学会学術大会, 東京(2013.05)
- 5) 秋根大, 加藤幹朗, 辻浩史, 榎村浩一, 大野秀明, 小林裕幸. 2 cases of cryptococcal meningitis in HIV-uninfected healthy patients. 第87回日本感染症学会, 第61回日本化学療法学会総会合同学会, 横浜(2013. 6)
- 6) 大久保陽一郎, 大野秀明, 篠崎稔, 宮崎義継, 根本哲生, 若山 恵, 栃木直文, 石渡誉郎, 中山晴雄, 下平佳代子, 安藝恭子, 田辺公一, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 渋谷和俊. ガッティ型クリプトコックス症に関する感染防御機構ならびに病原因子の解析. 第57回日本医真菌学会総会・学術集会, 東京(2013. 9)
- 7) 田辺公一, 大野秀明, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 名木稔, 知花博治, 亀井克彦, 宮崎義継. 日本のキャンディン耐性カンジダの現状. 第57回日本医真菌学会総会・学術集会, 東京(2013.09)
- 8) 大野秀明, 大久保陽一郎, 金子幸弘, 田辺公一, 梅山隆, 山越智, 亀井克彦, 渋谷和俊, 宮崎義継. *Cryptococcus gattii* 感染書の病態解析(シンポジウム4). 第57回日本医真菌学会総会・学術集会, 東京(2013.09)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得:なし

実用新案登録:なし

その他:特記事項なし

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)
分担研究報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究
(H24-新興-一般-013)

ヒトに病原性のある抗酸菌等の解析とリスク分類に関する研究

研究分担者 向井徹 国立感染症研究所ハンセン病研究センター感染制御部第一室長

研究要旨: 国立感染症研究所病原体等取扱規定や感染症法に指定されていないヒトに感染する抗酸菌のリスク評価法を整備することを目的とし、資料整備を進めた。2013年1月から9月の期間、PubMedより *Mycobacterium* を Key word とし英文報告の検索を行った。その結果、2,117報がリストされ、その中から結核およびハンセン病関連、さらに全塩基配列以外の基礎的文献を除き193報を選択し検討した。非結核性抗酸菌症として、43菌種にわたり報告があった。感染研の病原体BSL分類レベル2の非結核性抗酸菌23菌種以外に20菌種が報告された。報告数の多い菌種としては、*M. avium* 群、*M. abscessus* 群、*M. chelonae*、*M. ulcerans* 群であり、我が国における非結核性抗酸菌症の起因菌と大きく変わらない傾向であった。報告の診療科は、肺炎等による呼吸器科が多く、次いで移植やAIDSの免疫抑制、ゲノム解析、皮膚科等の順であった。本年度の文献的検索では、感染研病原体リストに掲載されていない非結核性抗酸菌感染において、病原性の強い新規菌種は報告されていなかった。

A. 研究目的

バイオセーフティおよびバイオセキュリティ強化のため、感染研病原体等取扱規定や感染症法に指定されていないヒトに感染する抗酸菌のリスク分類のための資料整備、新規抗酸菌属細菌の性状解析研究を通じ、抗酸菌に関するリスク評価法を整備することを目的とした。

抗酸菌属の細菌は、桿菌であり、Ziehl-Neelsen 染色法において酸性アルコール脱色がされ難い(抗酸性)ため、赤く染色する特徴を有する。また、芽胞非形成、非運動性で、乾燥や凍結に抵抗性であることが知られている。Int J Syst Evol Microbiolでは2013年10月4日現在、165 species, 13 subspecies が抗酸菌属細菌として登録され、昨年度より6菌種増加した。

ヒトにおける抗酸菌感染症は、結核菌群による結核、*Mycobacterium leprae* によるハンセン病、そして非結核性抗酸菌によるブルーリ潰瘍や非結核性抗酸菌症がある。ヒトに病原性のある結核菌群の細菌として *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. orygis*, *M.*

caprae 等が現在知られている。いずれも、非常に近縁の菌種であり、ヒトでの感染報告では、結核として診断され治療される。また、ハンセン病でも、これまでハンセン病として診断されていた中に、近年 *M. leprae* と異なるが遺伝子配列上非常に近縁な *M. lepromatosis* が、新しく起因菌として提唱されている。

国立感染症研究所病原体等安全管理規定の病原体等のBSL分類レベル2として抗酸菌属は、25菌種が分類されている。そのうち、*M. leprae* および *M. lepraemurium* を除く非結核性抗酸菌23菌種は、環境の土壌や水圏に多く常在し、健康者に病原性は少なく、おもに日和見感染症を引き起こし、ヒトからヒトへの感染はないとされている。我が国では、抗酸菌陽性患者の約20%が、非結核性抗酸菌症患者と考えられている。臨床像は肺感染症、リンパ節炎、皮膚感染症、播種性感染(免疫不全時)と多彩である。特に、これまでアフリカの限定された地域に見つかったブルーリ潰瘍の原因菌 *M. ulcerans* 群は、世界的疫学調査により、アフリカに限らず全世界的に水圏と関連す

る皮膚科感染症として認識されることとなった。以上のことより、新規リスク評価を必要とする抗酸菌感染症は、結核菌及びびらい菌以外の非結核性抗酸菌が重要と考え、非結核性抗酸菌につき文献的検索解析を行った。

B. 研究方法

2013年1月から2013年9月の期間、PubMedより *Mycobacterium* を Key word とし英文報告の検索を行った。その結果、2,117 報がリストされ、その中から、結核およびハンセン病関連、さらに全塩基配列以外の基礎的研究文献を除き 193 報を選択し、菌種、報告診療科を検討した。

(倫理面からの配慮について)

本研究は、発表された文献の検索およびその解析のため該当しない。

C. 研究結果および D. 考察

非結核性抗酸菌症として、43 菌種の報告があった。感染研の BSL2 レベル病原体リストの非結核性抗酸菌 23 菌種以外に 20 菌種が報告されたことになる。報告の多い菌種 *M. avium* 群 25 報、*M. abscessus* 15 報、*M. massiliense* 12 報、*M. chelonae* 11 報、*M. ulcerans* 24 報、*M. marinum* 8 報、*M. fortuitum* 8 報であった(図1)。*M. avium* と *M. intracellulare* は、細菌学的に非常に近縁であり、臨床症状、治療法も同じため MAC (*M. avium complex*) 症として扱われる。*M. abscessus* と *M. massiliense* も同様に、これまで、*M. abscessus* 感染症として診られた中に、投薬の効果に差があるものとして、*M. massiliense* が近年新規同定されたため、*M. massiliense* に関する報告が多いと考えられる。*M. marinum* と *M. ulcerans* も近縁であり、ともに水圏の近傍でヒトに潰瘍を起こすまれな皮膚科疾患として報告がなされていた。報告の多い菌種としては、*M. avium* 群、*M. abscessus* 群、*M. fortuitum*、*M. chelonae* であり我が国における非結核性抗酸菌症の起原菌の同定頻度と大きく変わらない傾向と考えられた。

報告の診療科等による分類では、肺炎等による呼吸器科が多く、次いで移植や AIDS 等の免疫抑制時の日和見感染、全ゲノム解析、皮膚科、等の順であった(図2)。非結核性抗酸菌は、広く土壌・水圏等に分布するため、日和見感染の起原菌として知られ、呼吸器系や免疫抑制時は、その結果と考えられた。皮膚科の報告も、水圏の近辺に起因する傾向、また、皮膚外傷からの感染が多いと考えられた。また、整形外科・外科系では、カテーテル使用時の感染報告では、不適切な器具消毒の例が昨年同様散見された。

E. 結論

本年度の文献的検索では、感染研病原体リストに掲載されていない抗酸菌種感染症において、病原性の強い新規菌種は報告されていなかった。

F. 健康危険情報

該当項目なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

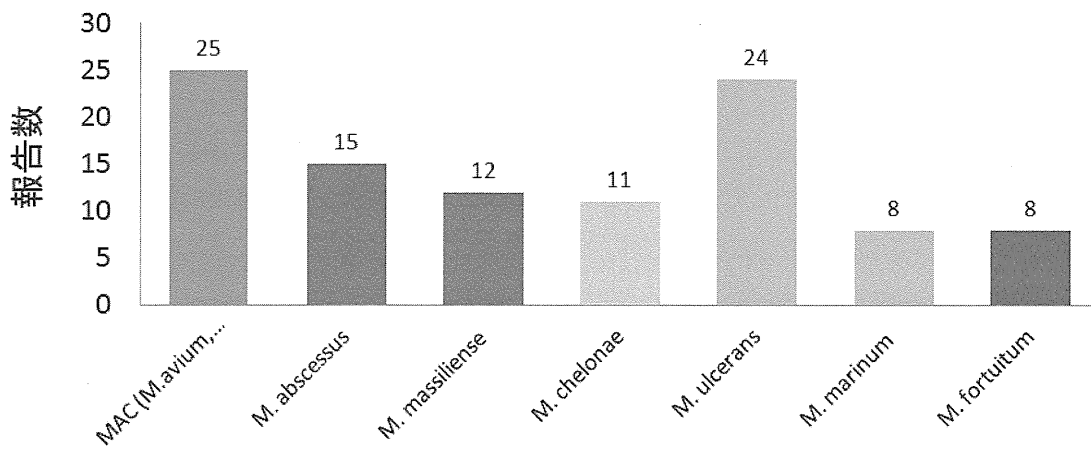


図 1. 2013 年 1～9 月に報告された非結核性抗酸菌症起因菌の報告数の多い菌種.

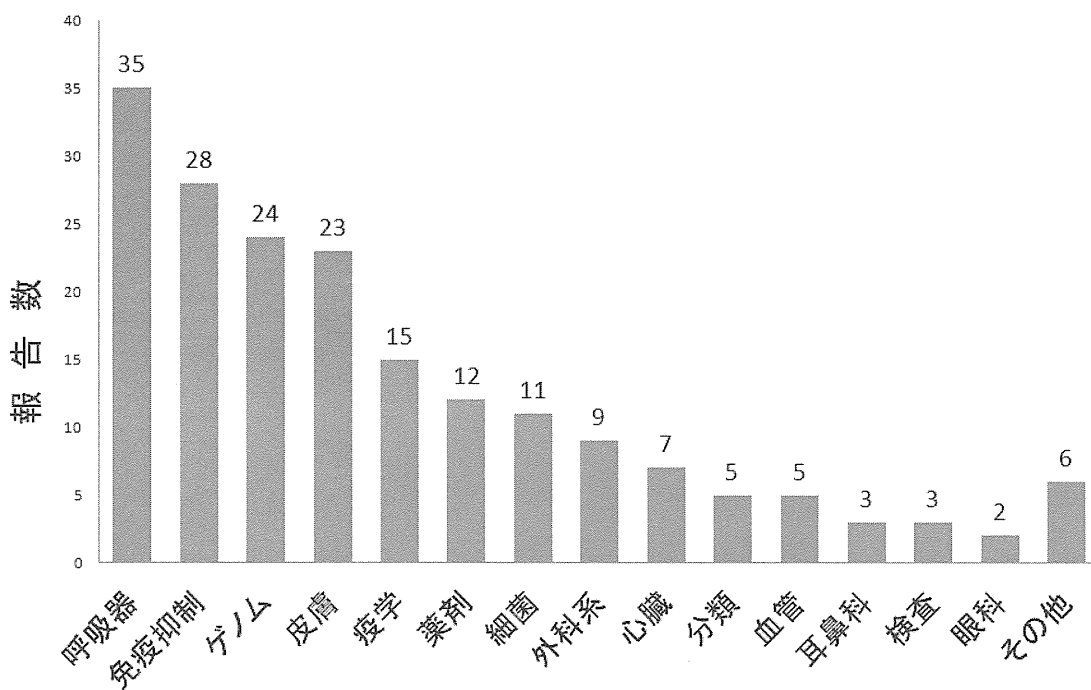


図 2. 2013 年 1 月～9 月に報告された非結核性抗酸菌症の診療科別報告数.

分担研究報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究

(H24-新興-一般-013)

ヒトに病原性のある神経感染症原因病原体の解析とリスク分類

研究分担者 林昌宏 国立感染症研究所ウイルス第一部・第三室長
研究協力者 伊藤睦代 国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官
西條政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部・部長

研究要旨:これまでに新興・再興感染症やパンデミック感染症対応並びに特定病原体等管理におけるバイオセーフティおよびセキュリティの体制整備が行われた。より高いレベルの体制整備を構築するためには、ヒトに病原性を有する病原体の管理を安全面から評価するシステムの整備が必要である。本研究では国立感染症研究所病原体安全管理規程に規定されている病原体のうち特に神経系ウイルスの解析とリスク分類を行った。また特定病原体の1例として人獣共通感染症として重要な神経系ウイルスである狂犬病ウイルスについてアジアにおける流行状況を検討した。その結果、台湾において狂犬病の再興が認められた。これらのウイルスに起因する疾患の基礎研究、疫学状況並びに各国の病原体管理動向等に対する情報収集の必要性が示唆された。

A. 研究目的

我が国ではこれまでに新興・再興感染症やパンデミック感染症対応並びに特定病原体等管理におけるバイオセーフティおよびセキュリティの体制整備が行われている。本研究班ではより高いレベルの体制整備を構築するためにこれまでに、ヒトに病原性を有する病原体で未だリスク分類されていない病原体あるいは新規に発見された病原体について調査を行った。そこで本研究においてはこれまでに報告されている神経系ウイルスの管理を安全面から評価するシステムを整備するために、国立感染症研究所病原体安

全管理規程(以下、病原体管理規程)に規定されている病原体(ヒトに病原性があるもの、ヒトに病原性を示さないがヒトの感染症研究目的に用いられる可能性の高いもの)のうち特に神経系ウイルスの解析とリスク分類を行った。

B. 研究方法

ヒトに病原性のある神経系ウイルスの調査:ヒトに病原性のある神経系ウイルスのうち、既にバイオセーフティ管理上リスク分類されている病原体についてそれぞれ、病原体名、分類、ヒトへの感染性、宿主、ヒトへの感染経路、分布、

臨床像，致死率，ワクチンの有無，有効な薬剤の有無，実験室感染の有無，院内感染の有無，培養の可否，培養方法，病原体の保管方法，感染実験を実施する場合に用いられる動物，感受性動物間における感染リスクを文献学的に調査した。

アジアにおける狂犬病：ヒトに病原性のある神経系ウイルスの 1 例として，人獣共通感染症である狂犬病ウイルスの現在のアジアにおける流行状況を文献学的に調査した。

C. 研究結果

ヒトに病原性のある神経系ウイルスの調査：ヒトに病原性のある神経系ウイルスの調査を文献学的に行い整理した(表 1)。その結果 RNA ウイルスの内，狂犬病ウイルス，麻疹ウイルス，ムンプスウイルス，ヘンドラウイルス，ニパウイルス，インフルエンザウイルス，ロタウイルス，ヒト免疫不全ウイルス，HTLV-1，リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスにおいて脳炎，脳症が報告されていることが示された。また，日本脳炎ウイルス，ウエストナイルウイルス，デングウイルス，ダニ脳炎ウイルス，西部ウマ脳炎ウイルス，東部ウマ脳炎ウイルス，ベネズエラウマ脳炎ウイルス，チクングニアウイルスなどの節足動物媒介性ウイルスにおいても髄膜脳炎が報告されていた。さらにポリオウイルス等の多くのピコルナウイルスが髄膜脳炎の原因ウイルスであった。また DNA ウイルスでは単純ヘルペスウイルス 1 型等の多くのヘルペスウイルスが髄膜脳炎の原因ウイルスであった。JC ポリオーマウイルスは免疫能の低下したヒトにおいて進行性多巣性白質脳症の原因ウイルスとなり，予後不良であることが示された。

アジアにおける狂犬病：リッサウイルスはこ

れまでに国際ウイルス分類委員会(International Committee on Taxonomy of Virus: ICTV)により 12 種のウイルスに分類されているが，その内狂犬病ウイルス，Lagos bat ウイルス，Mokola ウイルスが具体的に病原体管理規程において定められていた。その他のリッサウイルスは「Lagos bat ウイルス，Mokola ウイルス他」とされていた。リッサウイルスは狂犬病様の症状を哺乳類において示すウイルスであり，その多くはコウモリが保有宿主であるが，アジアにおいても中央アジアにおいてコウモリからアラバンウイルス(Aravan virus)やクージャンウイルス(khujand virus)等のリッサウイルスが分離されていた。

アジアでは中国，インド，ベトナム等を中心に年間 20,000-25,000 人が狂犬病で亡くなっていると推定されているが(WHO)，我が国では 1950 年に狂犬病予防法を施行後狂犬病患者数は急減し，1956 年を最後にヒト狂犬病の発生はない。その他に韓国と台湾が狂犬病の制圧に一時成功したがそれぞれにおいて近年，狂犬病の再興が確認された。韓国では 1984 年に狂犬病の制圧が確認されたが，1993 年に再興し，1999-2004 年の間に 6 例のヒト狂犬病が，1997-2012 年の間に 163 頭のイヌ狂犬病が報告された。また野生動物，特にタヌキの狂犬病が 1997-2012 年の間に 69 頭報告された(Clin Exp Vaccine Res 2014;3:78-90)。台湾は 1961 年に狂犬病の制圧に成功したが 2013 年 7 月に 52 年ぶりにイタチアナグマにおいて狂犬病が再興したと発表した。その後イタチアナグマの狂犬病の報告数は増え続け，2014 年 2 月 26 日現在，台中，台東，台南において 330 頭のイタチアナグマの狂犬病が報告された(国際獣疫事務局：OIE)(図 1)。また回顧的調査により少なくとも 2010 年から狂犬病がイタチアナグマにおいて流行していたことが示唆された。イヌ 1 頭，ヤチネズミ 1 匹からも狂犬病

が検出された。

D. 考察

ウイルス性髄膜炎はほとんどの場合予後良好である。しかしながらウイルス性脳炎はときに重症化し予後不良となるため臨床症状、炎症反応、髄液所見などを把握して対処する必要がある。そのため鑑別診断としての神経系ウイルスを分類・整理することは安全管理上のみならず臨床上重要である。今回の調査によりこれまでに病原体管理規程において定められている神経系ウイルスは多岐に渡ることが再確認された。各ウイルスはゲノム構造、感染様式、臨床症状、毒性がそれぞれ異なるため維持・管理方法もそれぞれ異なることが示された。

リッサウイルスはその多くがコウモリによって保有されており、その分布域も多岐にわたった。中央アジアにおいてもコウモリからリッサウイルスが分離されており、その動向の把握が今後も重要であることが示された。

アジアにおいては狂犬病が依然流行しており、特に 52 年間狂犬病清浄地域であった台湾における狂犬病の再興はその動向の把握が重要である。台湾では狂犬病の再興から約 1 年で 330 頭のイタチアナグマの狂犬病が発生した。また回顧的調査から 2010 年より狂犬病が存在することが示唆された。狂犬病のモニタリングにおける野生動物の動向把握の重要性が示唆された。本研究では 1 例として狂犬病の流行状況の変化を検討したが、狂犬病のみならず感染症の流行状況は常に変化するため、その動向の把握が重要であることが示唆された。

E. 結論

今回の調査により病原体管理規程においてすでに分類されているウイルスのうち、ヒトの神

経系に病気を起こすウイルス種が多く存在することが示された。神経系ウイルスは多岐に渡るためその鑑別診断は容易ではない。したがって今後とも新規ウイルスおよび既知のウイルスに対する基礎研究、各国の感染性疾患の発生動向および各国のバイオセーフティ管理動向等の情報収集が重要であることが示唆された。今後は病原体の管理を安全面から評価するシステムの整備を行う。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

特記事項なし

1. 論文発表

- 1) Takayama-Ito M, Nakamichi K, Kinoshita H, Kakiuchi S, Kurane I, Saijo M, Lim CK. A sensitive in vitro assay for the detection of residual viable rabies virus in inactivated rabies vaccines. *Biologicals* 42:42-47, 2014

2. 学会発表

- 1) 山口幸恵, 林昌宏, 伊藤(高山)睦代, 垣内五月, 田島茂, 高崎智彦, 倉根一郎, 渡邊治雄, 西條政幸: 日本脳炎ウイルスの神経侵襲性を決定する宿主側因子の解析, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会(神戸市) 2013 年 11 月 10-12 日.
- 2) 田島茂, 小滝徹, 谷ヶ崎和美, 林昌宏, 西條政幸, 高崎智彦: 製造株と異なる遺伝子型のウイルスに対する日本脳炎ワクチンの中和能の解析, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会(神戸市) 2013 年 11 月 10-12 日.
- 3) 伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 森本金次郎, 垣

- 内 五月, 山口幸恵, 堀谷まどか, 西條政幸: ラッサウイルスなどのアレナウイルスに対する非増殖型組換え狂犬病ウイルスワクチンの開発, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会(神戸市)2013 年 11 月 10-12 日.
- 4) 垣内五月, 王麗欣, 伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 西村秀一, 辻正徳, 谷口修一, 水口雅, 岡 明, 西條政幸: 造血幹細胞移植におけるアシクロビル耐性単純ヘルペスウイルス 1 型感染症の臨床的意義に関する研究, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会(神戸市)2013 年 11 月 10-12 日.
- 5) 佐藤正明, 垣内五月, 木下(山口)一美, 伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 西條政幸: ウイルス分離が不可能なヘルペス脳炎病原ウイルスの薬剤感受性試験法の開発と臨床応用, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会(神戸市)2013 年 11 月 10-12 日.
- 6) 中道一生, 田島茂, 林昌宏, 西條政幸: JC ウイルスゲノムの転写調節領域に生じるランダムな変異をスキャンするための高解像度融解曲線分析法の確立, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会(神戸市)2013 年 11 月 10-12 日.
- 7) 齋藤悠香, モイメンリン, 林昌宏, 司馬肇, 細野邦昭, 西條政幸, 倉根一郎, 高崎智彦: 日本脳炎ワクチン接種により誘導された抗体のデングウイルスに対する免疫反応の検討, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会(神戸市)2013 年 11 月 10-12 日.
3. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項なし

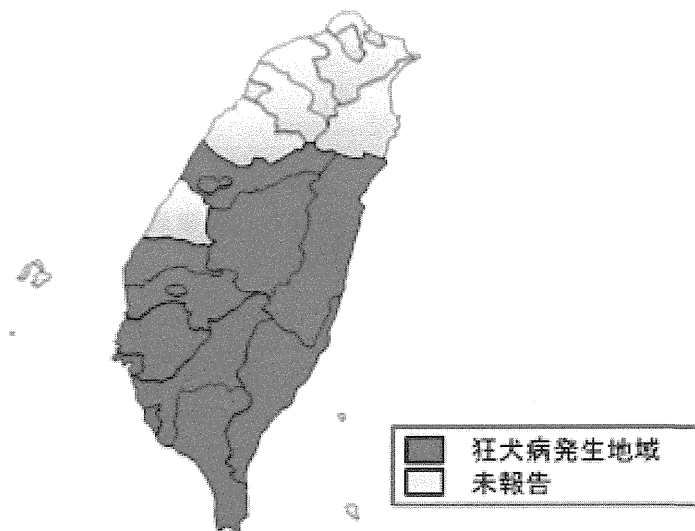


図1. 台湾において2013年に狂犬病の発生が確認された地域: 2013年に台湾では52年ぶりに狂犬病の発生が確認された。野生動物の調査の結果その発生範囲は台中, 台南, 台東地域の丘陵から山岳地帯に及んだ。

図 2. 国立感染症研究所病原体安全管理規程に規定されている主な神経系ウイルス

病原体名	分類 科、属等	ヒトへの感染性	宿主	ヒトへの感染経路	分布	臨床像	致死率	ワクチンの有無	有効な薬剤の有無	実験室感染の有無	院内感染の有無	培養の可否	培養方法	病原体の保管方法	感染実験を実施する場合に用いられる動物	感受性動物間における感染リスク
狂犬病ウイルス	ラブドウイルス科リッサウイルス属	有り	哺乳類	咬傷	一部の国を除く全世界	神経症状 痲痺	100%	有り	無	有り	有り	可	Vero細胞、乳飲みマウス	超低温保存	マウス、イヌ	有り
麻疹ウイルス	パラミクソウイルス科モルビリウイルス属	有り	ヒト	空気感染、飛沫感染、接触感染	全世界	急性脳症、急性脳炎、亜急性硬化性全脳炎		有り	無		有り	可	B95a細胞、Vero/hSLAM細胞	超低温保存	SLAM ノックインマウス	
ムンプスウイルス	パラミクソウイルス科ルブラウイルス属	有り	ヒト	飛沫感染、接触感染	全世界	ウイルス性髄膜炎		有り	無		有り	可	Vero細胞	超低温保存	ハムスター、サル	
ヘンドラウイルス	パラミクソウイルス科ヘニパウイルス属	有り	コウモリ、ウマ、ヒト	飛沫感染	オーストラリア	脳炎		無	無			可	Vero細胞	超低温保存	サル、ハムスター	
ニパウイルス	パラミクソウイルス科ヘニパウイルス属	有り	コウモリ、ウマ、ブタ、インシシ、ヒト	飛沫感染	マレーシア、インド、バングラデシュ	脳炎		無	無			可	Vero細胞	超低温保存	サル、ハムスター	
インフルエンザウイルス	オルトミクソウイルス科インフルエンザウイルスA属、B属、C属	有り	ヒト、トリ、ブタ、ウマ	飛沫感染	全世界	急性脳症		有り	有り		有り	可	Vero細胞、発育鶏卵	超低温保存	マウス、フェレット、ニワトリ	
ロタウイルス	レオウイルス科ロタウイルス属	有り	ヒト	糞口感染	全世界	脳炎、髄膜炎		有り	無		有り	可	MA104細胞	超低温保存		
ヒト免疫不全ウイルス	レトロウイルス科レンチウイルス亜科	有り	ヒト	性感染、血液感染、母子感染	全世界	HM脳症、HM脳炎		無	有り		有り	可	MOLT-4	超低温保存	チンパンジー	
HTLV-1	レトロウイルス科オンコウイルス亜科	有り	ヒト	性感染、血液感染、母子感染	西南日本、カリブ海地方、ニューギニア、アフリカ	HTLV-関連脊髄症 (HAM)		無	無			可	MT-2細胞	超低温保存	ラット	
リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス	アレナウイルス科アレナウイルス属	有り	ヒト、マウス、ラット、ハムスター、イヌ、ブタ	接触感染、経口感染	欧米、アジア	髄膜炎、髄膜脳炎		無	無			可	Vero細胞	超低温保存	マウス	
日本脳炎ウイルス	フラビウイルス科フラビウイルス属	有り	ヒト、ブタ、トリ	カによる媒介	東アジア・東南アジア・南アジア	ウイルス性髄膜炎、脳炎		有り	無			可	Vero細胞	超低温保存	マウス	
ウエストナイルウイルス	フラビウイルス科フラビウイルス属	有り	ヒト、トリ	カによる媒介	アフリカ、北アメリカ、ヨーロッパ、南アジア、オーストラリア	ウイルス性髄膜炎、脳炎		無	無	有り		可	Vero細胞	超低温保存	マウス	
デングウイルス	フラビウイルス科フラビウス	有り	ヒト	カによる媒介	世界の熱帯・亜熱帯地域	ウイルス性髄膜炎、脳炎		無	無			可	Vero細胞	超低温保存	マーマーモセット	
ダニ脳炎ウイルス	フラビウイルス科フラビウス	有り	ヒト、げっ歯類	ダニによる媒介	ヨーロッパ、中央アジア、東アジア	ウイルス性髄膜炎、脳炎		有り	無			可	Vero細胞	超低温保存	マウス	
風疹ウイルス	トガウイルス科ルビウイルス属	有り	ヒト	飛沫感染、接触感染	全世界	先天性風疹症候群 (髄膜脳炎)		有り	無			可	Vero細胞、RK-13	超低温保存		

西部ウマ脳炎ウイルス	トガウイルス科トガウイルス属	有り	ヒト、ウマ	カによる媒介	北アメリカ	ウイルス性脳膜炎、脳炎	無	無	有り	可	Vero細胞、乳飲みマウス	超低温保存	
チクングニアウイルス	トガウイルス科トガウイルス属	有り	ヒト、サル、げっ歯類、翼手類	カによる媒介	アフリカ、南アジア、東南アジア	ウイルス性脳膜炎、脳炎	有り	無	有り	可	Vero細胞、乳飲みマウス	超低温保存	
東部ウマ脳炎ウイルス	トガウイルス科トガウイルス属	有り	ヒト、ウマ	カによる媒介	北アメリカ	ウイルス性脳膜炎、脳炎	無	無	有り	可	Vero細胞、乳飲みマウス	超低温保存	
ペネズエラウマ脳炎ウイルス	トガウイルス科トガウイルス属	有り	ヒト、ウマ	カによる媒介	南アメリカ	ウイルス性脳膜炎、脳炎	有り	無	有り	可	Vero細胞、乳飲みマウス	超低温保存	
ポリオウイルス	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属	有り	ヒト	糞口感染	ナイジェリア、インド、パキスタン、アフガニ	急性弛緩性麻痺	有り	無		可	HeLa細胞	超低温保存	PVR-Tgマウス
エンテロウイルス	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属	有り	ヒト	糞口感染	全世界	ウイルス性脳膜炎、脳炎、急性脳症、急性弛緩性麻痺	無	無		可	Vero細胞、HEL細胞、乳飲みマウス	超低温保存	マウス、乳飲みマウス
コクサッキーウイルスA群	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属	有り	ヒト	糞口感染	全世界	ウイルス性脳膜炎、脳炎	無	無		可	Vero細胞、HEL細胞、乳飲みマウス	超低温保存	乳飲みマウス
ライノウイルス	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属	有り	ヒト	糞口感染	全世界	ウイルス性脳膜炎	無	無		可	HEF細胞、MRC-5細胞	超低温保存	
エコーウイルス	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属	有り	ヒト	糞口感染	全世界	ウイルス性脳膜炎	無	無		可	Vero細胞、CaCo-2細胞	超低温保存	
JCウイルス	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属	有り	ヒト	尿	全世界	進行性多巣性白質脳症	無	無		可	Cos-7細胞	超低温保存	
単純ヘルペスウイルス1型	ヘルペスウイルス科単純ウイルス属	有り	ヒト		全世界	ウイルス性脳膜炎、脳炎	無	有り		可	HEL細胞	超低温保存	マウス
単純ヘルペスウイルス2型	ヘルペスウイルス科単純ウイルス属	有り	ヒト		全世界	ウイルス性脳膜炎、脳炎	無	有り		可	HEL細胞	超低温保存	マウス
水痘-帯状疱疹ウイルス	ヘルペスウイルス科水痘ウイルス属	有り	ヒト		全世界	ウイルス性脳膜炎、帯状疱疹後神経痛	有り	有り		可	HEL細胞	超低温保存	
EBウイルス	ヘルペスウイルス科リンフォクリプトウイルス属	有り	ヒト				無			可	B細胞、B95-8細胞	超低温保存	
サイトメガロウイルス	ヘルペスウイルス科サイトメガロウイルス属	有り	ヒト	母子感染	全世界	ウイルス性脳膜炎	無			可	HEL細胞	超低温保存	
ヒトヘルペスウイルス6型	ヘルペスウイルス科ロゼオロウイルス属	有り	ヒト		全世界	急性脳症	無			可	臍帯血リンパ球	超低温保存	
アデノウイルス	アデノウイルス科マスタドウイルス属	有り	ヒト	糞口感染、飛沫感染、接触感染	全世界	脳症	無	無		可	HeLa細胞	超低温保存	マウス