

201420022B

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  
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

# 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)

平成24年度～平成26年度 総合研究報告書

平成27年3月

研究代表者 西 條 政 幸

(国立感染症研究所)

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  
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

# 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)

平成24年度～平成26年度 総合研究報告書

平成27年3月

研究代表者 西 條 政 幸

(国立感染症研究所)

平成 26 年度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  
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

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

平成 24～26 年度 研究組織

研究代表者(班長)

西條政幸 国立感染症研究所・ウイルス第一部長

研究分担者

氏名	所属
林昌宏	国立感染症研究所ウイルス第一部・第三室長
安藤秀二	国立感染症研究所ウイルス第一部・第五室長
奥谷晶子	国立感染症研究所獣医科学部・主任研究官
加藤康幸	独立行政法人国立国際医療研究センター・国際感染症センター 国際感染症対策室・医長
駒野淳	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課・主任研究員
綿引正則	富山県衛生研究所細菌部・部長
篠原克明	国立感染症研究所・バイオセーフティ管理室・主任研究官
棚林清	国立感染症研究所・バイオセーフティ管理室・室長
杉山和良	国立感染症研究所・前バイオセーフティ管理室・室長
高田礼人	北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・教授
西村秀一	独立行政法人国立病院機構仙台医療センター臨床研究部・ウ イルス疾患研究室・室長
野崎智義	国立感染症研究所・寄生動物部・部長
福士秀悦	国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官
前田秋彦	京都産業大学総合生命科学部・動物生命医科学科・教授
田辺公一	国立感染症研究所真菌部・室長
宮崎義継	国立感染症研究所真菌部・部長
大野秀明	国立感染症研究所真菌部・室長
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・室長
安田二郎	長崎大学熱帯医学研究所・新興感染症学分野・教授

研究協力者(順不同)

氏名	所属
佐多徹太郎	富山県衛生研究所・所長
倉田毅	国際医療福祉大学塩谷病院検査部 (国立感染症研究所)
早川成人	株式会社ジェネシスインフォメーションテクノロジー
小松亮一	株式会社ジェネシスインフォメーションテクノロジー
伊木繁雄	国立感染症研究所バイオセーフティ管理室
八木田健司	国立感染症研究所寄生動物部
梅山隆	国立感染症研究所真菌部
名木稔	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
伊藤睦代	国立感染症研究所ウイルス第一部
佐藤正明	国立感染症研究所ウイルス第一部
小川基彦	国立感染症研究所ウイルス第一部
福間藍子	国立感染症研究所ウイルス第一部
吉河智城	国立感染症研究所ウイルス第一部
谷英樹	国立感染症研究所ウイルス第一部
下島昌幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
高崎智彦	国立感染症研究所ウイルス第一部・室長
中山絵里	国立感染症研究所ウイルス第一部・研究員
モイメンリン	長崎大学熱帯医学研究所・准教授
田島茂	国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官
染谷梓	京都産業大学総合生命科学部動物生命医科学科
井上智	国立感染症研究所獣医科学部・室長
染谷梓	京都産業大学総合生命科学部動物生命医科学科
岡本奈津実	京都産業大学総合生命科学部動物生命医科学科
藪智子	京都産業大学総合生命科学部動物生命医科学科
益本大輝	京都産業大学総合生命科学部動物生命医科学科
好井健太郎	京都産業大学総合生命科学部動物生命医科学科
忽那賢志	国立国際医療研究センター国際感染症センター
的野多加志	国立国際医療研究センター国際感染症センター
杉原淳	国立国際医療研究センター国際感染症センター
小林鉄郎	国立国際医療研究センター国際感染症センター
藤谷好弘	国立国際医療研究センター国際感染症センター

## 目次

### I. 総合研究報告書

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	1
西條政幸	

### II. 分担総合研究報告書

1. 病原体管理システム実用化に際しての検証および改良	33
篠原克明, 佐多徹太郎, 高田礼人, 駒野淳, 綿引正則, 倉田毅, 奥谷晶子, 福士秀悦, 早川成人, 小松亮一	
2. 国内外におけるバイオセーフティとバイオセキュリティの現状	51
棚林清, 篠原克明, 高田礼人, 倉田毅	
3. 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	59
安藤秀二, 佐藤正明, 小川基彦	
4. 新興寄生虫ならびに関連病原体の管理および評価に関する研究	65
野崎智義, 八木田健司	
5. ヒトに病原性のある真菌の解析とリスク分類	69
田辺公一, 名木稔, 梅山隆, 山越智, 宮崎義継	
6. 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	79
向井徹	
7. 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	83
林昌宏, 伊藤睦代, 西條政幸	
8. 新興出血熱ウイルスおよびダニ媒介性の病原ウイルスのリスク解析	97
福士秀悦, 福間藍子	
9. 節足動物媒介性感染症の検索と, 新たに分離したマダニ保有ウイルスに関する研究	107
前田秋彦, 染谷梓, 岡本奈津実, 藪智子, 益本大輝, 好井健太郎	
10. ヒトに病原性のある呼吸器感染症起因病原体の解析とリスク分類	119
西村秀一	
11. ヒトに病原性のあるズーノーシス起因病原体の解析とリスク分類の研究	125
奥谷晶子	
12. ヒトに病原性のある出血熱ウイルスの解析とリスク分類に関する研究	129
安田二郎	
13. デングウイルスのゲノム解析およびデータベース化に関する研究	137
西條政幸, 高崎智彦, 中山絵里, モイメンリン, 田島茂	
14. 輸入感染症の調査に関する研究	141
加藤康幸, 的野多加志, 忽那賢志, 小林鉄郎, 藤谷好弘	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	147
---------------------	-----

IV. 各研究・教育機関で実施される微生物研究における病原体および毒素の安全な取扱い及び管理のための指針(案・概要)	159
--	-----

# I. 総合研究報告書

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  
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)  
総合研究報告書

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

研究代表者	西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究分担者	棚林清	国立感染症研究所バイオセーフティ管理室
	野崎智義	国立感染症研究所寄生動物部
	宮崎義継	国立感染症研究所真菌部(H24年4月～H25年3月)
	大野秀明	国立感染症研究所真菌部(H25年4月～H26年3月)
	田辺公一	国立感染症研究所真菌部(H26年4月～)
	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
	林昌宏	国立感染症研究所ウイルス第一部
	安藤秀二	国立感染症研究所ウイルス第一部(H25年4月～)
	福士秀悦	国立感染症研究所ウイルス第一部
	前田秋彦	京都産業大学総合生命科学部動物生命医科学科
	西村秀一	独立行政法人国立病院機構仙台医療センター 臨床研究部ウイルス疾患研究室
	加藤康幸	国立国際医療研究センター国際感染症センター国際 感染症対策室
	奥谷晶子	国立感染症研究所獣医科学部
	篠原克明	国立感染症研究所バイオセーフティ管理室
	高田礼人	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
	綿引正則	富山県衛生研究所細菌部
	安田二郎	長崎大学熱帯医学研究所新興感染症学分野
	駒野淳	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課

#### 研究要旨：

病原体管理ハードの整備に関する研究(病原体の安全な管理法の開発に関する研究)：病原体管理においては、サンプルを個体単位で管理し、それらの保管状態を常時監視することが重要である。病原体等の安全保管管理と使用履歴管理及び大量サンプル処理などを効率的に行うことを目的として構築された病原体の登録、保管、輸送、廃棄における一括管理システム(ICBS システム)を、先行研究班[平成 18-20 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「病原体保管、輸送、廃棄における一括管理システムの開発(研究代表者：篠原克明)」および厚生労働科学研究費平成 21-23 年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「病原体等の登録・保管・輸送・廃棄に関する一括管理システムの開発と検証(研究代表者：篠原克明)」]において開発されてきた。本研究班ではこの ICBS システムの実用化を目指した。本 ICBS システムでは、病原体サンプルを1本単位でコード管理し、且つサンプル採取の段階から廃棄までの取扱い情報とその履歴を自動的に一括管理する。本システムの導入とサンプルのコード体系化は各施設内及び施設間における情報の共有化と一元管理を可能とする。

病原体管理ソフトの整備に関する研究：ウイルス、細菌、真菌、寄生虫、節足媒介感染症、人獣共通感染症、新興感染症、感染症患者の治療、世界的な新興感染症等のカテゴリーにおいて、未だにリスク分類されていない病原体の調査および既知病原体のリスク分類の整理を行い、病原体の性質を解析・リスク分類した。また、この情報に加えて特定の病原体のリスク評価に必要な基礎研究を実施し、リスク評価を行うためのシステムを整備するための活動を継続した。

日本において病原体が取り扱われる研究・教育機関において実施されるべきバイオセーフティ・バイオセキュリティの教育項目について整理し、その概要を提案した。

バイオセーフティ・バイオセキュリティ関連広報活動：H25 年度には公開シンポジウム「バイオセーフティ・バイオセキュリティの現状について：病原体の適切な取扱いと安全管理」を、平成 25 年 9 月 26 日(木)に、北海道大学学術交流会館(北海道札幌市)にて第 13 回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会と共催して開催した。また、H26 年度には公益社団法人国際厚生事業団の支援を得て、外国人研究者(Roger Hewson 博士、英国保健省、高病原性ウイルス感染症および新興感染症ユニット長)を招へいし、バイオセーフティ関連、ウイルス性出血熱に関する講演会等を、国立感染症研究所、長崎大学熱帯医学研究所、北海道大学医学部において開催した。

#### A. 研究目的

本研究班では、日本における科学的エビデンスに基づき、効率的な病原体管理システムを構築するための基盤を整備し、また種々の病原体の性質を評価して、バイオセーフティ及びセキュリティの向上に貢献することを目的とする。

先行研究班[平成 18-20 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「病原体

保管、輸送、廃棄における一括管理システムの開発(研究代表者：篠原克明)」および厚生労働科学研究費平成 21-23 年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「病原体等の登録・保管・輸送・廃棄に関する一括管理システムの開発と検証(研究代表者：篠原克明)」]において開発された病原体管理システム(ICBS システム)の実用化を目的とした。また、ヒトに病原性を

有する病原体でリスク分類されていないもの、あるいは既知の病原体のリスク分類の再検討を行い、病原体の管理を安全面から評価するためのシステムを整備するためのシステム構築をもう一つの目的とした。

本研究班では、以下の項目について研究を開始した。

#### 1. 病原体管理ハードの整備

先行研究で開発された ICBS システムは病原体管理システムとしての機能は実用レベルに達したことが確認できている。様々な病原体取扱い現場で行われる検査業務・研究業務に対して、より効果的なシステムの提供と実用化としての幅広い普及を目的とし、本システムの課題点と問題点を収集・分析し、実用化を目指した。

#### 2. 病原体管理ソフトの整備

ウイルス、細菌、真菌、寄生虫、昆虫媒介感染症、人獣共通感染症、新興感染症、感染症患者の治療等について、世界的な新興感染症、未だにリスク分類されていない病原体あるいは既知の病原体のリスク分類の再検討を行う。また、この情報に加えて、特定の病原体のリスク評価に必要な基礎研究を実施し、リスク評価を行うためのシステムを整備するための活動を継続する。病原体のリスク分類により病原体取扱いにおける病原体管理をより正確にかつ安全に行い、一方で病原体取扱いにおける迅速なバイオセキュリティ・バイオセーフティにおける対応を可能にする。

### B. 研究方法

1. 病原体管理ハードの整備に関する研究(病原体の安全な管理法の開発に関する研究: 篠原, 綿引, 駒野, 高田, 奥谷, 安田, 福士, 西條)

以下の ICBS システムの実用化に関する検

討を行った。

- 1) ICBS システムが試験的に配布されている研究機関からのモニタリング結果の収集・分析・改良・再配布。
- 2) 実用配布を効率的かつ効果的に行うための研究会・研修会の計画・実施。
- 3) 「他システムとの連携機能」の検討。
- 4) 実用配備を目的とした機能特化型管理システムの調査・分析・改良。

2. 病原体管理ソフトの整備に関する研究(安藤, 安田, 奥谷, 田邊, 野崎, 林, 福士, 向井, 杉山, 加藤, 篠原, 西條)

- 1) 国立感染症研究所病原体安全管理規程に分類されていない病原体や新規に発見されたヒトに病原性を示す病原体について、文献検索、病原体の性質の解析等を通じて、それらのリスク分類を試みた。また既知の病原体についてそのリスク分類を再検討した。ヒトに病原性のある寄生虫、真菌、抗酸菌、ヒトに病原性のある神経ウイルス、出血熱ウイルスを含む新興ウイルス感染症、アルボウイルス、呼吸器ウイルス、人獣共通感染症等、それぞれの病原体について、分類(科, 属)、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(抗菌薬等)の有無、実験室感染事例の有無(リスク)、培養の可否、培養方法、感染実験を実施する場合に用いられる動物種等の感染動物実験に関する事項、感受性動物間における感染リスク、引用文献、の項目について評価した。

#### ① リケッチア

平成 25 年度、日本の感染症法の特定病原体指定に参考とされた米国 Select

Agent 法の変遷をたどり、科学的エビデンスに基づく柔軟な変更が行われていることを確認した。日本でも参考となると考えられる。平成 26 年度、国内外のリケッチアの多様性を確認、それぞれの特性把握を試みた。リケッチア等に関する国内情報を収集と整理を行い、国内外で報告、確認されるリケッチアの多様性を確認した。また、それぞれの特性を把握する試みを行い、リケッチアのより適切な管理と研究環境を改善する試案を試みた。

## ② 寄生虫

クドア *Kudoa septempunctata* についてリスク評価した。

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* 属菌について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、情報収集を行った。

新規の寄生虫性食中毒の病因物質として住肉胞子虫サルコシステス属の 1 種 *Sarcocystis fayeri* による健康被害のリスクを判断するに資する情報として、病原体としての現状とその管理のあり方を整理した。

## ③ 真菌

*Penicillium marneffeii* ならびに、高病原性真菌として北米を中心にアウトブレイクが報告されている *Cryptococcus gattii* で

ある。これらについて、文献を根拠に検証を行った。

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。

北米で流行している高病原性 *Cryptococcus gattii* によるクリプトコックス症の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。

## ④ 抗酸菌

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。2011 年 10 月から 2014 年 10 月の期間、PubMed より *Mycobacterium* を Key word とし英文報告の検索を行った。

## ⑤ 高病原性新興ウイルス

SFTSV および、近縁なフレボウイルスであるハートランドウイルス、Bhanja グループウイルス、Malsoor ウイルスに関しウイルスの性状と感染リスクに関する情報収集を行った。

日本における重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の疫学、流行状況等に関する特徴についてまとめた。

SFTS とは近縁ではないが、ヒトに熱性疾患を起こすウークニエミウイルスに関するリスク解析を行った。

## ⑥ フタトゲチマダニ (*Haemophysalis longicollis*) から分離されたオルソミクソウイルス科に属する新規トゴトウイルス (THOV) の解析。

京都市北部の山間部で採取されたフタトゲチマダニ (*Haemophysalis longicollis*)

から分離されたウイルスの同定と性状を解析した。

⑦ ヒトに病原性のある呼吸器ウイルス感染症

SARS コロナウイルス（重症急性呼吸器症候群コロナウイルス）、MERS コロナウイルス（中東呼吸器症候群コロナウイルス）、A/H5N1 インフルエンザウイルス、A/H7N9 インフルエンザウイルスに関する、疫学・臨床情報の収集を行った。文献収集とその内容の分析ならびに、WHO、CDC の発信する情報およびインターネット情報の定期的チェックも実施した。また、インフルエンザウイルスを対象に、空中浮遊時ならびに環境表面付着時における気温・湿度と活性保持時間の関係を調べた。

⑧ ヒトに病原性のある神経ウイルス感染症

バイオセーフティ管理上リスク分類されていない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、バイオセーフティ管理上リスク分類されていない病原体を網羅的にあげ、それらの病原体の性状を文献学的に調査した。

⑨ ヒトに病原性のあるズーノーシス起因病原体

細菌性ズーノーシスの発生報告を収集し、そのリスク評価を行った。公衆衛生上極めて重大な影響を与えうる動物由来感染症(Zoonoses)の海外および国内での発生状況に関する調査を行った。OIE の監視伝染病リストに掲載されている炭疽、ブルセラ症、鼻疽、類鼻疽の流行について調査した。

ウイルス性の新興・再興感染症であるBAS-Congo ウイルス感染症およびニパ・ヘンドラウイルス感染症に関する発生リスク評価を行った。

⑩ デングウイルス

2014 年 8 月末、海外渡航歴のない患者がデング熱に感染していることが確認された。代々木公園、新宿中央公園等を感染推定地域とする国内症例が合計 162 例確認された。日本では 2010 年以降ほぼ毎年 200 例を超す輸入症例が報告されており、輸入症例を介して国内にデングウイルスが侵入した可能性が高い。2014 年は国内流行が終息するまでに 44 例の輸入症例が報告された。国内流行株および 2014 年のデング熱輸入症例由来ウイルスのエンベロープ蛋白質の塩基配列を決定し、系統的解析を実施した。

2) バイオセーフティ・バイオセキュリティに関する国際情勢を評価した(棚林, 篠原, 安田, 高田, 西條):平成 26 年度に開催された国内外の学会、シンポジウムに参加し、そこで行われた講演、発表などから、本 ICBS システムに関連する情報を収集し、参加研究者や技術者などと意見交換を行った。また、英国保健省 Porton Down 研究所の高病原性ウイルス感染症および新興感染症研究ユニット長の Roger Hewson 博士を日本に招聘し、ウイルス性出血熱(エボラ出血熱やクリミア・コンゴ出血熱)に関する講演会を、国立感染症研究所(東京)、長崎大学熱帯医学研究所(長崎)および北海道大学医学部(札幌)で開催した。

- 3) 先進国における輸入感染症について調査した(加藤): 先進工業国への高病原性感染症の輸入事例について文献的検討を行った。髄膜炎菌感染症(五類感染症)がある。PubMed による検索(Keyword として, meningococcal disease と imported, または travel を組み合わせ, Hajj における集団発生が起きた 2000 年以降 2013 年までに発生した先進国への輸入事例を抽出した。輸入感染症の中で比較的頻度の高い腸チフス・パラチフスに対して, セフトリアキソンをまず使用し, フルオロキノロン低感受性菌の多い地域とその他の地域に分けて, 分離菌の感受性結果に応じて抗菌薬を選択する治療手順を運用してきた。8 年間に経験した腸チフス・パラチフス症例の後方視的研究を行い, その臨床像, 抗菌薬感受性, 再発危険因子の検討を行った。
- 4) デュアルユースリサーチに関する調査: バイオセキュリティ管理の対策介入ポイントを①モノ, ②ヒト, ③情報の 3 点に分類し, それぞれの対策状況を記述した。①モノでは病原体の管理に対する規制状況を検証した。②ヒトでは病原体を取扱う人物の適性の管理と患者対策について検証した。③情報では研究成果の悪用防止のための枠組みについて検証した。
- 5) 病原体取扱い研究機関や教育機関におけるバイオセキュリティ委員会の設置に関する研究
- 「各研究・教育機関で実施される微生物研究における病原体および毒素の安全な取扱い及び管理のための指針」において「病原体や毒素に関する研究が実施される

研究機関・教育機関等が整備しなければならない事項」のうち特に「バイオセキュリティ関連委員会の設置」について検討した。

#### 6) ウイルス性出血熱に関する講演会の開催

英国保健省-微生物学サービス・英国保健省-微生物学サービスの Roger Hewson 博士を招いて, 国立感染症研究所(東京), 長崎大学熱帯医学研究所(長崎), および, 北海道大学医学部(札幌)にて, 西アフリカにおけるエボラ出血熱流行やクリミア・コンゴ出血熱のワクチン開発に関する講演会が開催した。

### C. 研究結果

#### 1. 病原体管理ハードシステムの整備に関する研究(病原体の安全な管理法の開発に関する研究)

物理的セキュリティ強化のみならず病原体の取扱い者に関する厳格化など, 物理的セキュリティと人的要因を融合した病原体管理方法の確立が必要となっていることが確認された。本研究において開発, 実用配備を行っている病原体管理システム(ICBS システム)は, 個々の病原体サンプルの保管管理, 出納記録のみならず, 取扱い者のアクセスの制限とその履歴を記録, 管理することができ, バイオセキュリティ強化に寄与できる。さらに, 本システムを用いて各病原体サンプルを共通コード化することにより, 施設内外でのサンプル情報の共有にも有用であると思われる。

これまで約 30 箇所以上の研究機関に配布を行い, 各研究機関におけるモニタリング結果および個々の要望に応じた改良によって, 汎用型 ICBS 病原体管理システムは, 機能面

としては現場使用に耐えるレベルに到達していることが確認できた。また、3 時間程度の説明と研修の後、ユーザーが実使用できることから、操作面についても実用レベルにあることが確認できた。今後、さらに本システムの導入機関が増加することにより、全国的な標準化が図れることを期待している。ただし、継続使用のためのメンテナンスおよびサポートの体制の確立が急務であると考える。

先進国のみならず開発途上国においても、バイオセーフティ及びバイオセキュリティに関する法律、ガイドラインなどが急速に整備され、バイオハザード対策施設・設備も充実されてきている。しかしながら、バイオテロ対策のみならず研究機関内における Dual Use 問題を含めた病原体管理の重要性はさらに増してきており、管理されている病原体への取扱い者のアクセス制限が強化されている。特に、病原体の取扱い者の適格性に関する厳格化が顕著であり、物理的セキュリティと人的要因を融合した病原体へのアクセスコントロールの整備が必要である。さらに、ヒューマンエラーなどを含めた人的要因に対する管理方法の確立が重要となっている。

## 2. 病原体管理ソフトシステムの整備に関する研究

### 1) 病原体リスク分類およびリスク解析:

- ① リケッチア:リケッチアは従来から知られる極めて病原性が強いものから、分子生物学的解析では同じグループに分類されるものの、病原性はなくマダニの共生体にすぎないものまで報告されている。このことから、他の病原体と同様、リケッチア関係の病原体も、それぞれの病原性、感染経路、自然界の生存様式等を総合的に考慮し、適切な取り扱いで必要以上の制限で研究等停

滞のマイナス面が過度にすぎないようにするルールが必要である。

### ② 寄生虫

クドア属: *K. hexapunctata* 和名ムツホシクドアならびに *K. iwatai* およびサルコシステイス属: *S. fayeri*, *S. sybillensis*, *S. wapiipi*, ならびに *S. hafmanni* が新規寄生虫感染症の病原体としてあげられる。また AAMs としてクラミジア、ウイルスの一部がヒトの健康に影響を及ぼす可能性が示唆されている。これらの新興病原体は、毒性、病原性の面で不明な点も多く、現状で情報は限定されるが、感染性病原体としての取扱いに基づき、実験、その他の面で安全性を管理することが適切と考えられる。

### ③ 真菌

新興真菌症の原因である *Penicillium marneffeii* と *Cryptococcus gattii* は BSL2 相当と考えられる。*C. gattii* のバイオセーフティレベルは *C. neoformans* と同様にクラス II が妥当であると考えられるが、北米流行型の *C. gattii* については流行地の拡大や強毒株の出現について注視する必要がある。

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。*C. gattii* は従来その生息がオーストラリアを中心とする熱帯・亜熱帯地域に限定されており、ヒトへの感染発病は稀とされてきた。症状等は *C. neoformans* によるクリプトコックス症と類似するが、近年、カナダ・バンクーバー島周辺から北米西海岸で集団発生がみられるガッティ型クリプトコックス症では、発病率、死亡率が高いとされてい

る。近年、*C. gattii* 感染症は日本国内でも報告されるようになり、疫学情報の収集と病原性の評価が急務であると考えられる。

#### ④ 抗酸菌

2,854 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 235 報を選択し検討した。非結核性抗酸菌症として、47 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 24 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. 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、環境、内科、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の報告はなかった。

#### ⑤ ダニ媒介性の病原ウイルス

SFTS ウイルスは日本国内の広い地域に分布していると考えられ、保有するダニは複数種確認されている。ほとんどの SFTS 患者は 50 歳以上であることから、高齢がリスク因子と考えられた。

南ロシアではウークニエミウイルス感染によると考えられる熱性の疾患が 3 例報告されているが、いずれも軽症である。

#### ⑥ フタトゲチマダニ (*Haemophysalis longicollis*)

から分離されたオルソミクソウイルス科に属する新規トゴウイルス (THOV) の解析。

THOV は、アフリカでは人獣共通感染症であることが報告されており、日本における

本ウイルス感染症への対策を検討する必要がある。

⑦ ヒトに病原性のある神経ウイルス感染症  
各種神経ウイルスについて、そのリスク評価を実施した。(詳細は分担研究報告書参照)。

⑧ ヒトに病原性のある呼吸器ウイルス感染症  
中東地域で新たに出現したコロナウイルス感染症 (MERS) については、社会におけるウイルスのリザーバーがほぼラクダに特定されつつあること、市中での感染の連鎖はほとんどなく、欧米での症例もほとんどが輸入感染の形をとっている。

A/H5N1 インフルエンザについても、臨床的知見においては、これまでの知見に追加すべきところはなかった。疫学的には、未だエジプトやインドネシア等の従来の患者出現地域での患者の散発が続いていることがわかった。A/H7N9 インフルエンザウイルスに関しても、出現以来、臨床情動的には、発見される患者の中の肺炎による重症化率が高いという従来の知識以上のことはなかった。疫学の上では、生きた鳥を扱う市場への訪問との関連が強く示唆された。

⑨ ヒトに病原性のあるズーノーシス起因病原体

細菌性の感染症では新たな脅威と考えられる疾病の発生は認められなかった。

新興・再興感染症(細菌性、ウイルス性共に)に対するモニタリングおよび継続した情報収集の重要性が示唆された。

#### ⑩ デングウイルス

2014 年に東京都代々木公園を中心に発生したデング熱国内流行株はアジアで流行するウイルスと近縁で、異なる 2 株のウイルス

- が本流行に関与していたことが明らかとなった。
- 2) バイオセーフティ・バイオセキュリティに関する国際情勢の評価  
物理的セキュリティ強化のみならず病原体の取扱い者に関する厳格化など、物理的セキュリティと人的要因を融合した病原体管理方法の確立が必要となっていることが確認された。
  - 3) 先進国における輸入感染症に関する調査  
南アジア渡航後の腸チフス・パラチフス患者への経験的治療としてフルオロキノロンを使用することは困難である。適切な治療を導入後、解熱までに7日を越える症例は再発リスク因子である可能性があり、治療期間の延長や抗菌薬併用の必要性を検討する必要がある。
  - 4) デュアルユースリサーチに関する調査  
デュアルユースに係る制度の検証を行った結果、①モノ:ヒトに感染する病原体については、感染症法に基づく特定病原体等の管理規制が行われていた。動物に関する病原体は家畜伝染病予防法(農林水産省)において監視伝染病(99 疾病)の病原体のうち、病原体の所持等に係る規制が行われていた。遺伝子組換えを伴う実験について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よって管理されていた。②ヒト:感染症患者の探知と対策については感染症法に定められている感染症発生動向調査に基づき、105 の疾病について通告がなされることとなっていた。届出症例は地方感染症情報センターにて電子的に National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) に入力され、中央感染症情報センターにて分析・評価されアウトブレイクへの対応などが立案されることとなっていた。治療に関しては東京、成田、および大阪に新感染症の治療を行う医療機関が指定されている他、一類感染症の治療が可能な41カ所の医療機関が指定されていた。他方、病原体取扱者の資質に関する一元的な規制は存在しなかった。③情報:日本では、研究結果がDURCに該当するかどうか、公表されるべきかどうかを評価する一元的な審査制度は存在しなかった。
  - 5) 病原体取扱い研究機関や教育機関におけるバイオセーフティ委員会の設置に関する研究  
病原体や毒素に関する研究が実施される研究機関・教育機関等(機関等)には各種業務規定を策定する委員会(バイオセーフティ委員会)等と、その委員会により策定された各種業務規定を検証する機能を持つ委員会(安全監視委員会)等を設置する必要があることが確認された。特に安全性に関わる査察を行う安全監視委員会は、その運用において透明性を確保する必要があることが示された。
  - 6) バイオセーフティ・バイオセキュリティに関する講演会の開催  
H25 年度には公開シンポジウム「バイオセーフティ・バイオセキュリティの現状について:病原体の適切な取扱いと安全管理」を、平成25年9月26日(木)に、北海道大学学術交流会館(北海道札幌市)にて第13回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会と共催して開催した。第13回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会(平成25年9月26, 27日)「病原体管理システムと物理的セキュリティの融合」の演題にて、研

研究成果の一部をポスター発表し、参加者たちと我が国における病原体管理について情報交換を行った。英国保健省-微生物学サービス・英国保健省-微生物学サービスの Roger Hewson 博士を招いての講演会開催が実施された。

#### D. 考察

##### 1. 病原体管理ハードの整備に関する研究

汎用型 ICBS システムおよび機能特化型 ICBS システムともに、本格的な実用レベルに到達したことを確認できた。また、本年度、他システムとの連携機能を検証した結果、病原体管理システムとしての ICBS システム単体の導入だけでなく、様々なシステムとの連携が図れ、研究機関における基幹システムの一部として構成、活用できることが確認できた。これらの結果、病原体等の管理システムとしては、ほぼ完成形に達したと考えられる。今後は、本年度に実施した研究会と研修会方式を基に、実用システムとしての導入機関を増加させたい。それと同時に、将来的なメンテナンスおよびサポートの体制を確立することも必要である。

##### 2. 病原体管理ソフトの整備に関する研究

今年度も新たに新規病原体のバイオセーフティ・バイオセキュリティ上のリスク評価を行った。ウイルス、細菌(抗酸菌)、真菌、原虫・寄生虫について、新興感染症のヒトに病原性を有する病原体またはリスク評価がなされていない病原体についてリスク評価した。致死率の極めて高い病原体を網羅した。一方、日本に生息するマダニから分離されたウイルスの性状を解析したところ、海外でヒトに感染症を引き起こしていた病原体であったことが明らかにされた。ウークニエミウイルス(研究

分担者福士秀悦)やフタトゲチマダニから分離されたトゴトウイルス(オルソミクソウイルス科)がそれにあたる。これからも新規病原体が分離同定される可能性があり、病原体のリスク評価(バイオセーフティレベル評価)が継続的になされる必要がある。

そのためにはリスク評価するための基準作成が求められる。

##### 3. 日本の病原体が取り扱われる研究・教育機関におけるバイオセーフティ・バイオセキュリティに関連する教育について

国立感染症研究所には、病原体等安全取扱規定が制定されている。日本国内の病原体が取り扱われる研究・教育機関の多くにおいては、この規定に基づいて病原体の安全取扱い等がなされていると考えられる。感染症法、家伝法、組換え DNA 実験における規定、等々法律においてバイオセーフティ・バイオセキュリティに関連する規制が存在する。これらの機関においては、バイオセーフティ・バイオセキュリティに関連する教育を実施する上でこれらの法律における関連力所についても説明する必要がある。本研究では各機関におけるバイオセーフティ・バイオセキュリティに関連する教育を職員等において、教育すべき内容について整理した。

近年、研究成果がバイオセーフティ・バイオセキュリティに反する内容が含まれる場合の懸念について注目が集められている。いわゆるデュアルユースリサーチに関する問題である。最近、日本学術会議からこの問題に対する提言がなされた(<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-h166-1.pdf>)。今後、この問題についても教育する必要が求められる時代となる。

#### 4. バイオセーフティ関連講演会の開催

昨年度は本研究班と第13回日本バイオセーフティ学会学術集会(札幌)と共催で、「バイオセーフティ・バイオセキュリティの現状について:病原体の適切な取扱いと安全管理」と題するシンポジウムを開催した。今年度は英国保健省-微生物学サービス-英国保健省-微生物学サービスのウイルス性出血熱・新興感染症のリーダーである Roger Hewson 博士を招いて、国立感染症研究所(東京)、長崎大学熱帯医学研究所(長崎)、および、北海道大学医学部(札幌)にてバイオセーフティ・バイオセキュリティに関連する講演会を開催した。このような啓蒙活動を通じて、バイオセーフティに対する認識を、病原体を取り扱う研究者等において高めることが重要である。

#### E. 結論

本研究で開発している病原体管理システム(ICBS システム)の実用化がなされ、いくつかの研究機関に配備された。

ヒトに病原性を示す新規病原体および日本等で分離同定された新規病原体のバイオセーフティリスクを評価した。このような活動は今後も継続的になされる必要がある。

これまであまり注目されてこなかったデュアルユースリサーチに関する事項も、バイオセーフティ・バイオセキュリティ教育項目に含まれる必要がある。求められるバイオセーフティ・バイオセキュリティ向上に必要な対応も、世界情勢によって変化することが予想され、それに合わせた柔軟な教育システムを、日本国内の各機関においてなされる必要がある。そのためのガイドラインを提言した。今後もアップデートする必要がある。

#### F. 健康危険情報

##### 1. 重症熱性血小板減少症候群

H25年1月に日本においてもSFTS患者が発生したことが確認され、厚生労働省から正式に発表された。今後、日本におけるSFTSの流行状況について詳細に調査・研究がなされなければならない。致死率の比較的高い感染症であり、また、ヒトからヒトへの感染も報告されていることから、院内感染予防等十分な対策が必要である。

##### 2. 新型コロナウイルス感染症

中近東を感染流行地とする新型コロナウイルス(MERS-CoV)感染症が、新興ウイルス感染症として発生した。ヒトからヒトへの感染事例も報告され、さらに、初めての患者が発見されてから数ヶ月にわたり感染者の発生が確認されている。2015年2月の時点でも流行が続いている。致死率が30%を超える。

##### 3. クリプトコックス症

日本人における高病原性 *C. gattii* 株によるクリプトコックス症の発生の危険性がある。

##### 4. クドアによる食中毒

*K. septempunctata* は食中毒の病因物質に特定された。

##### 5. コクシジオイデス症

米国やメキシコなどの侵淫地を訪問した日本人のコクシジオイデス症の発生報告を多数認める。

##### 6. 髄膜炎菌感染症

髄膜炎菌感染症は本邦での年間報告数が10例に満たないが、サハラ以南アフリカの髄膜炎ベルト地帯以外でも感染するおそれがあり、渡航者向け啓発資料を作成した。

##### 7. 国内外のリケッチア症

国内のリケッチア症として *R. heilongjiangensis*, *R. tamurae* による患者および *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。海外で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 などもビデオを作成するなどその啓発に力を入れている。

#### 8. 狂犬病

アジアにおいては狂犬病が依然流行している。海外渡航者の特にアジアでの動物咬傷症事故も本研究において確認された。また、2013 年には狂犬病清浄地域であった台湾で 52 年ぶりに狂犬病がイタチアナグマにおいて再興した。また再興から約 1 年間に狂犬病のイタチアナグマが 330 頭確認された。台湾では狂犬病のイタチアナグマによるヒトの咬傷事故も 1 例報告された。患者は暴露後免疫を実施された。

#### 9. サルコシステイス属 *Sarcocystis fayeri*

*S. fayeri* は食中毒の病因物質に特定されている。

#### 10. デング熱

デング熱非流行国である日本においても、デング熱やチクングニア熱のような蚊媒介性ウイルス感染症が流行することが明らかになった。

#### 11. ウークニエミウイルス

日本に生息しているマダニから、ヒトに病原性があるウークニエミウイルスが分離された。

#### 12. トゴトウイルス

トゴトウイルスの動物やヒトへの病原性は

不明である。しかし、日本の自然界に生息するマダニは、THOV を保有することが明らかとなったため、今後、注意を喚起する必要がある。

#### 13. 新興呼吸器ウイルス感染症

A/H5N1, H7N9 インフルエンザや SARS, MERS コロナウイルスについては、本報告書を記載している現在、目前に大きな脅威は存在しない。

#### 14. 狂犬病

アジアにおいては狂犬病が依然流行している。海外渡航者の特にアジアでの動物咬傷症事故も本研究において確認された。また、2013 年には狂犬病清浄地域であった台湾で 52 年ぶりに狂犬病がイタチアナグマにおいて再興した。また再興から約 1 年間に狂犬病のイタチアナグマが 330 頭確認された。台湾では狂犬病のイタチアナグマによるヒトの咬傷事故も 1 例報告された。患者は暴露後免疫を実施された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 篠原克明, 嶋崎典子. バイオハザード対策用防護服材料の性能評価. クリーンテクノロジー 22:58-64, 2012
- 2) 福本啓二, 篠原克明. 高い安全性を要する実験室の設計手法の提案. クリーンテクノロジー 22:44-48. 2012
- 3) Sakai K, Nagata N, Ami Y, Seki F, Suzaki Y, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Fukushi S, Mizutani T, Yoshikawa T, Otsuki N, Kurane I, Komase K, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Takeda M, Morikawa S. Lethal canine distemper virus outbreak in cynomolgus monkeys in Japan in 2008. J Virol

- 87:1105-1114, 2013
- 4) Sayama Y, Demetria C, Saito M, Azul RR, Taniguchi S, Fukushi S, Yoshikawa T, Iizuka I, Mizutani T, Kurane I, Malbas FF Jr, Lupisan S, Catbagan DP, Animas SB, Morales RG, Lopez EL, Dazo KR, Cruz MS, Olveda R, Saijo M, Oshitani H, Morikawa S. A seroepidemiologic study of Reston ebolavirus in swine in the Philippines. *BMC Vet Res.* 18;8:82, 2012
  - 5) Taniguchi S, Sayama Y, Nagata N, Ikegami T, Miranda ME, Watanabe S, Iizuka I, Fukushi S, Mizutani T, Ishii Y, Saijo M, Akashi H, Yoshikawa Y, Kyuwa S, Morikawa S. Analysis of the humoral immune responses among cynomolgus macaque naturally infected with Reston virus during the 1996 outbreak in the Philippines. *BMC Vet Res.* 11;8:189, 2012
  - 6) Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Saijo M and Morikawa S. Serological Assays Based on Recombinant Viral Proteins for the Diagnosis of Arenavirus Hemorrhagic Fevers. *Viruses* 4:2097-2114, 2012
  - 7) Lihoradova O, Kalveram B, Indran SV, Lokugamage N, Juelich TL, Hill TE, Tseng CT, Gong B, Fukushi S, Morikawa S, Freiberg AN, Ikegami T. The Dominant-negative Inhibition of dsRNA-dependent protein kinase PKR increases the efficacy of Rift Valley fever virus MP-12 Vaccine. *J Virol* 86:7650-7661, 2012
  - 8) Fukushi S, Nakauchi M, Mizutani T, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Antigen-capture ELISA for the detection of Rift Valley fever virus nucleoprotein using new monoclonal antibodies. *J Virol Methods* 180:68-74, 2012
  - 9) Maeda A, Maeda J. Review of diagnostic plaque reduction neutralization tests for flavivirus infection. *The Vet Journal* 195:33-40, 2013
  - 10) 西村秀一. 殺菌性能を有する空中浮遊物質の放出を謳う各種電気製品の, 寒天平板培地上の細菌に対する殺菌能の本体についての解析. *感染症学雑誌* 86: 723-733, 2012
  - 11) 西村秀一. 殺菌能力を謳う各種空気洗浄電気製品の, 塗布乾燥状態の細菌に対する効果の有無の検証. *環境感染誌* 27:342-345, 2012
  - 12) 清水宣明, 片岡えりか, 西村秀一, 脇坂浩. ある小学校におけるA(H1N1)pdm09 パンデミックインフルエンザの感染伝播動態の解析. *環境感染誌* 27:96-104, 2012
  - 13) Yamayoshi S, Iizuka S, Yamashita T, Minagawa H, Mizuta K, Okamoto M, Nishimura H, Sanjoh K, Katsushima N, Itagaki T, Nagai Y, Fujii K, Koike S. Human SCARB2-dependent infection by coxsackievirus A7, A14, and A16 and enterovirus 71. *J Virol* 86:5686-5696, 2012
  - 14) Shirato K, Kawase M, Watanabe O, Hirokawa C, Matsuyama S, Nishimura, Taguchi F. Differences in neutralizing antigenicity between laboratory and clinical isolates of HCoV-229E isolated in Japan in 2004-2008 depend on the S1 region sequence. *J Gen Virol* 93:1908-1917, 2012
  - 15) Kooriyama T, Okamoto M, Yoshida T, Nishida T, Tsubota T, Saito A, Tomonaga A, Matsuzawa T, Akari H, Nishimura H, Miyabe-Nishikawa K. Epidemiological study of zoonoses derived from humans in captive chimpanzees. *Primates*: 54:89-98, 2013
  - 16) Yamaya M, Nishimura H, Hatachi Y, Yasuda H, Deng X, Sasaki T, Kubo H and Nagatomi R. Inhibitory effects of tiotropium on rhinovirus infection in human airway epithelial cells. *Eur*

- Respir J 40:122–132, 2012
- 17) Urata S, Yasuda J. Molecular mechanism of arenavirus assembly and budding. *Viruses* 4: 2049–2079, 2012
- 18) 加藤康幸, 狩野繁之, 大西健児. 最近の注意すべき寄生虫症. *日本内科学雑誌* 101:3162–3167, 2012
- 19) 忽那賢志, 竹下望, 氏家無限, 早川佳代子, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫. チクングニア熱の 2 例. *病原微生物検出情報 (IASR)* 33:335–336, 2012
- 20) 谷崎隆太郎, 氏家無限, 加藤康幸, 忽那賢志, 竹下望, 早川佳代子, 金川修造, 大曲貴夫, 石上盛敏, 狩野繁之. ヒト *Plasmodium knowlesi* 感染症 (サルマラリア) の 1 例. *病原微生物検出情報 (IASR)* 34:6–7, 2013
- 21) 忽那賢志, 早川佳代子, 氏家無限, 竹下望, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫, 志賀尚子, 川端寛樹. アルジェリアで回帰熱と診断された日本人男性の 1 例. *病原微生物検出情報 (IASR)* 34:43–44, 2013
- 22) Miyasaka T, Aoyagi T, Uchiyama B, Oishi K, Nakayama T, Kinjo Y, Miyazaki Y, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku M, Kawakami K. A possible relationship of natural killer T cells with humoral immune response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in clinical settings. *Vaccine*. 30:3304–3310, 2012
- 23) Kimura M, Araoka H, Uchida N, Ohno H, Miyazaki Y, Fujii T, Nishida A, Izutsu K, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. *Cunninghamella bertholletiae* pneumonia showing a reversed halo sign on chest computed tomography scan following cord blood transplantation. *Med Mycol*. 50:412–416, 2012
- 24) Sugiura K, Sugiura N, Yagi T, Iguchi M, Ohno H, Miyazaki Y, Akiyama M. Cryptococcal Cellulitis in a Patient with Bullous Pemphigoid. *Acta Derm Venereol*, 2012
- 25) Miyazaki H, Kobayashi R, Ishikawa H, Awano N, Yamagoe S, Miyazaki Y, Matsumoto T. Activation of COL1A2 promoter in human fibroblasts by *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 65:481–487, 2012
- 26) Gyotoku H, Izumikawa K, Ikeda H, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Nishino T, Miyazaki T, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Yaguchi T, Ohno H, Miyazaki Y, Kamei K, Kanda T, Kohno S. A case of bronchial aspergillosis caused by *Aspergillus udagawae* and its mycological features. *Med Mycol* 50:631–636, 2012
- 27) Tarumoto N, Sujino K, Yamaguchi T, Umeyama T, Ohno H, Miyazaki Y, Maesaki S. A first report of *Rothia aeria* endocarditis complicated by cerebral hemorrhage. *Intern Med* 51:3295–3299, 2012
- 28) 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  $\beta$ -1,2-linked oligomannosides increases the production of inflammatory cytokines by dendritic cells. *Med Mycol*, 2012
- 29) Tarumoto N, Kinjo Y, Ueno K, Okawara A, Watarai H, Taniguchi M, Maesaki S, Miyazaki Y. A limited role for iNKT cells in controlling systemic *Candida albicans* infection. *Jpn J Infect Dis* 65:522–526, 2012
- 30) 宮崎義継, 河野茂. 特集: 真菌と免疫・アレルギー 3. アスペルギルス属と免疫・アレルギー. *アレルギーの臨床* 32:615–618, 2012