

平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
我が国で開発され,備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性,安全性,生産性向上
および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

I . 総括研究報告

我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上
および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

所属 国立感染症研究所
ウイルス第一部
研究代表者 西條 政幸

研究要旨:日本では2020年に東京オリンピック・パラリンピックが開催されることから、これまで同様バイオテロ対策を強化する必要がある。日本では痘瘡ウイルスが用いられるバイオテロに備えて、痘瘡ワクチン LC16m8 が性サイン・備蓄されている。LC16m8 は世界で 2 つしかない第 3 世代のワクチン(安全性が高い)の一つで、国際的にも注目されている。本研究班の目的は、LC16m8 の有効性・安全性、生産性向上に関する研究を実施するとともに、痘瘡ワクチンの生産と備蓄のあり方、備蓄されているワクチンや製造されるワクチンの品質管理のあり方を科学的なデータに基づいて検討し、厚生労働行政に資する提言をまとめることである。2018 年度は、以下の研究成果が得られた。

1. バイオテロ対策の国際的動向と対策のあり方の検討

- 1) 痘瘡ウイルスが用いられるバイオテロに備えた国際動向 [特に世界保健機関 (WHO) が主催する痘瘡ウイルス研究専門家会議, ACVVR] における議論の内容を確認し、対策の国際的な動向を把握した。ワクチン・医薬品については、それぞれ MVA ワクチンと LC16m8, 米国で開発中の 2 医薬品の開発状況に関する情報を収集した。
- 2) 英国と韓国の会議に出席した。英国での会議における議論と指摘事項、提言は、生物テロへの対応を考えた際の、セキュリティ・法執行機関との連携について具体的な手順を含めて検討する必要性を示唆した。韓国での会議に参加することを通じて、マシギャザリングイベントが開催される場合には、テロ対応を行う計画を、別途実施プランを検討する必要があることが認識された。

2. 高度弱毒細胞培養痘瘡ワクチン LC16m8 に関する研究

- 1) 痘そうワクチン LC16m8 を 1 回接種された成人初回接種者では、米国で承認、備蓄されている第 1 世代の痘そうワクチンである Dryvax 被接種者におけるのと同程度にサル痘ウイルスに対する中和抗体が誘導されることが確認された。
- 2) サル痘ウイルスがマウスに不顕性感染することを利用し、好中球枯渇マウスにおける重症化機序を明らかにした。好中球の枯渇処理はウイルス増殖と病変形成を亢進した。今年度は、本モデルにおける免疫反応を経時的に明らかにした。一時的な好中球の枯渇処理は、感染後の好中球増多、炎症性サイトカイン・ケモカインの高発現を引き起こした。
- 3) 痘そうワクチン LC16m8 株は、継代培養するとプラークサイズのやや大きい LC16mO 型 (medium size plaque; MSP) の性状を保つウイルスが出現する。MSP のうち、主要な MSP を検出するための定量的 PCR 法を開発し、LC16m8 株と特定の MSP を迅速に、また、定量的に識別することを可能とした。
- 4) 感染性 LC16m8 をリカバリーする LC16m8-(Bacterial Artificial Chromosome; BAC) システムを確立した。

3. 診断法の開発

バイオテロで痘瘡ウイルス、サル痘ウイルス、そして、鑑別を要する水痘・帯状疱疹ウイルスを迅速に、かつ、区別して検出するリアルタイム PCR を構築した。

4. バイオテロ関連ホームページの改定と維持管理

生物テロに関する情報を網羅した『バイオテロ対応ホームページ』に天然痘、ペスト、ウイルス性出血熱 (エボラ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、マールブルグ熱、ラッサ熱)、野兔病、炭疽菌に対して新たな情

研究分担者

鯉淵智彦・東京大学医科学研究所・附属病院感染免疫内科・講師

齋藤智也・国立保健医療科学院・健康危機管理研究部・上席主任研究官

下島昌幸・国立感染症研究所ウイルス第一部第一室・室長

園田憲悟・一般財団法人化学及血清療法研究所・研究開発本部・製品開発部・部長

永田典代・国立感染症研究所感染病理部・室長

森川茂・国立感染症研究所獣医科学部・部長

吉河智城・国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官

A. 研究目的

日本では 2020 年に東京オリンピック・パラリンピックが開催されることから、バイオテロ対策強化が必要とされている。日本では痘瘡ウイルスがバイオテロ病原体として使用されるバイオテロに備えて、痘瘡ワクチン LC16m8 が備蓄されている。LC16m8 は世界で 2 つしかない第 3 世代のワクチン(安全性が高い)の一つで、国際的に注目されているワクチンである。本研究班では、LC16m8 の有効性・安全性、生産性向上に関する研究を継続するとともに、痘瘡ワクチンの生産と備蓄のあり方、備蓄されているワクチンや製造されるワクチンの品質管理のあり方を科学的なデータに基づいて検討し、厚生労働行政に資する提言をまとめる。

具体的には、以下の研究を行う。

1. バイオテロ対策の国際的動向と対策のあり方の検討

バイオテロ対策の国際的な動向を WHO や GHSI(世界健康安全保障イニシアチブ)の活動を通して調査し、日本国内での対策のあり方と検討する。また、バイオテロ(主に天然痘テロ)対応に関する公衆衛生対応の検討を行う。ワクチン含む医薬品のみならず、搬送・診断・治療・除染等公衆衛生対応の技術的検討を行う。

2. 高度弱毒細胞培養痘瘡ワクチン LC16m8 に関する研究

備蓄されている LC16m8 の有効性、安全性、その科学的基盤、製造における効率性、安定性、等の研究を深める。特に製造から備蓄年数による品質変化の推移について評価する。

細胞培養痘瘡ワクチン LC16m8 を天然痘ウイルス暴露後の発症、重症化予防ワクチンとして

使用した際の効果を検証する。また、LC16m8 の組換えウイルス作製上有用な BAC システムを開発・改良する。

LC16m8 は、継代により B5R 遺伝子の機能復帰変異による MSP(MSP は病原性がワクチン株よりも高まっていると考えられる)が出現するため、製造管理が重要である。継代培養(製造工程に模して実施)により出現する MSP 出現推移と変異パターンに違いを検証する。

痘瘡ワクチンの副反応の発現機構を病理学的に理解するため、オルソポックスウイルス感染症の重症化とウイルス伝播力の変化に関わる宿主側因子を明らかにする。

3. 痘瘡ウイルスおよびその関連ウイルス感染症の診断法の開発

痘瘡ウイルス等、ウイルス性出血熱および致命率の高い新興ウイルス感染症を網羅的に、かつ、迅速に検出するための遺伝子検出法を開発する。

4. バイオテロ関連ホームページの改定と維持管理

バイオテロ対策は急務であるが関連情報を簡便に得られる手段は限られている。そのため、啓発活動ならびに非常時にも利用できる手段として、ホームページ(HP)の充実などバイオテロ対策支援方法を開発する。

B. 研究方法

1. バイオテロ対策の国際的動向と対策のあり方の検討

- 世界保健機関(WHO)が主催する痘瘡ウイルス研究専門会議(Advisory Committee of Variola Virus Research Committee, ACVVR)における最近の議論の中で、治療法開発研究やワクチンの選定・備蓄のあり方に関する議論、そして、2016 年に発表された馬痘ウイルスの人工合成の成功に関する議論について、概要をまとめ、今後のバイオテロ対策のあり方を考察した。
- バイオテロ対策の国際的な動向を調査し、主に日本国内での公衆衛生対策のあり方を検討した。また、バイオテロ(主に天然痘テロ)対応に関する公衆衛生対応の検討として、ワクチン及び医薬品の開発状況について文献的情報を収集した。バイオテロ対策の国際的な動向については、英国と韓国で開催された関連会議に出席し、専門家らと議論を行った。
- ワクチン・医薬品については、MVA ワクチン、主に米国で開発中の 2 医薬品について開発

状況について情報を収集した。

2. 高度弱毒細胞培養痘瘡ワクチン LC16m8 に関する研究

- サル痘ウイルスがマウスに不顕性感染することを利用し、好中球枯渇マウスにおける重症化機序を明らかにすることを目的に、以下の研究がなされた。サル痘ウイルスの皮下接種はマウスに明らかに病変を起こさないが、好中球の枯渇処理はウイルス増殖と病変形成を亢進させた。本モデルにおける免疫反応を経時的に明らかにした。
- 痘そうワクチン LC16m8 を 1 回接種された成人初回接種者についてサル痘ウイルスに対する中和抗体誘導能を評価した。
- MSP のうち、主要な MSP を検出する定量的 PCR 法を開発し、LC16m8 株と特定の MSP を識別可能とした。
- LC16m8 を組換えワクチンベクターとして応用するために、LC16m8 遺伝子を細菌人工染色体(Bacterial Artificial Chromosome; BAC)にクローニングし、そこから感染性 m8 をリカバリーできる m8-BAC システムの確立を目指した。
- LC16m8 を用いた天然痘ウイルス暴露後重症化阻止の可能性を検討するため、エクトロメリアウイルス(ECTV)をマウス感染させると発症するモデルを用いて、感染直後に LC16m8 を皮下、筋肉内、皮内、静脈内接種した場合のそれぞれのルート毎の発症阻止効果を比較した。

3. 痘瘡ウイルスおよびその関連ウイルス感染症の診断法の開発

痘瘡ウイルス、サル痘ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス遺伝子を、迅速にかつ区別して検出するリアルタイム PCR を文献(Maksyutov et al., J Virol Methods, 2016)に基づき構築し、このシステムの性能を評価した。

4. バイオテロ関連ホームページの改定と維持管理

本研究班および先行研究班で開発された生物テロに関する情報を網羅した『バイオテロ対応ホームページ』に最新知見を加えて改訂した。それにより国内でのバイオテロ関連情報源としてより充実させた。天然痘、ペスト、ウイルス性出血熱(エボラ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、マールブルグ熱、ラッサ熱)、野兔病、

炭疽菌に関する新たな情報を追加した。

【倫理面への配慮】

- ヒトを対象とした研究は、一般財団法人化学及血清療法研究所の研究倫理審査委員会の審査を受け、2017 年 11 月 16 日付で承認を得て実施した(受付番号 17-05)。また、個人を特定できないように措置を講じた上で研究を実施した。
- 動物が用いられた研究は、国立感染症研究所・実験動物委員会の審査と承認を得て、動物愛護の精神に則り遂行した。

C. 研究結果

1. バイオテロ対策の国際的動向と対策のあり方の検討

- 本研究班で行われている研究、LC16m8 接種者において感染性痘瘡ウイルスに対する中和抗体が誘導されるとの研究成果が 2016 年および 2017 年に開催された ACVVR(それぞれ第 18 回 ACVVR および第 19 回 ACVVR)で発表された。世界的に痘瘡や痘瘡ウイルス関連オルソポックスウイルス感染症に対するワクチンとして備蓄されている第Ⅲ世代ワクチンは、MVA と日本で製造されている LC16m8 のみである。この研究成果は国内のみでなく、国際的にも注目されている。
- 第 18 回 ACVVR でカナダのオルソポックスウイルス研究の第一人者により、化学物質のみを材料に感染性のある馬痘ウイルスが作製(合成)することに成功したと発表された。馬痘ウイルスを人工合成したことの事実は、一方で痘瘡ウイルス合成が可能であることを示唆している。本研究は科学的な進歩に寄与する研究であるが、一方で、バイオテロ上新たなリスクを生じさせる可能性が発生させたとも考えられる。
- 英国での会議における議論と指摘事項、提言は、生物テロへの対応を考えた際の、セキュリティ・法執行機関との連携について具体的な手順を含めて検討する必要性を示唆するものであった。韓国での会議では、現行の通常時の対応計画(いつテロが発生するかわからない前提での計画)に加えて、マスギャザリングイベントのような、ある一定期間、限られた場所でインテンシブに対応を行う計画についても別途オペレーションプランの検討が必要であることが確認された。

2. 高度弱毒細胞培養痘瘡ワクチン LC16m8 に関する研究

1) LC16m8 の有効性に関する研究

痘瘡ワクチン LC16m8 を 1 回接種することで誘導されるサル痘ウイルスに対する中和抗体価は、米国で承認、備蓄されている第 I 世代の痘瘡ワクチンである Dryvax のそれと同程度のサル痘ウイルスに対する中和抗体誘導能であった。

2) LC16m8 の安全性に関する研究

- 継代培養によって MSP が出現する場合に、プラーク馴化した別個の LC16m8 株から RK13 細胞での増幅/Vero E6 細胞での増殖を 3 サイクル行い、開発した定量的 PCR を実施したが、いずれのクローン由来も MSP が検出限界未満であった。3 回の MSP 増幅サイクルでは検出限界の 0.01% 未満しか MSP が増幅されないことが明らかにされた。
- LC16m8 の暴露後接種による予防効果を調べる研究において、マウスにエクトロメリアウイルス感染させるモデルでは、LC16m8 の感染防御効果の程度はウイルスを感染させる際の接種ルート毎に異なることが確認された。
- サル痘ウイルス感染小動物モデル開発に関する研究が実施された。マウス-サル痘ウイルス感染モデルにおいて、一時的な好中球の枯渇処理は、感染後の好中球増多、炎症性サイトカイン・ケモカインの高発現を引き起こすことが確認された。
- LC16m8 をクローニングした BAC プラスミドから感染性 LC16m8 をリカバリーできるシステムが確立された。

3. 痘瘡ウイルスおよびその関連ウイルス感染症の診断法の開発

痘瘡ウイルス、サル痘ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルスを同時に且つ迅速に区別して検出するマルチプレックスリアルタイム PCR 法を構築した。構築したリアルタイム PCR 法の検出感度は 10^0 - 10^1 コピー/反応であった。

4. バイオテロ関連ホームページの改定と維持管理

本ホームページは昨年度から一般に公開されている。今年度はアクセス数を解析した。月の平均アクセス数は約 1300 件であり、貴重な情報源として活用されていることが示唆された。医療従事者以外でも閲覧できるようになったた

め、今後はさらに分かりやすい情報提供を行えるよう充実を図る必要がある。また、東京オリンピック等の大規模なイベントを控えた状況においては、医療関係者により広く啓発する機会を設けることも重要であり、関連学会との連携によりシンポジウムの開催機会を検討した。

D. 考察

痘瘡ウイルスがバイオテロ病原体として利用されるリスクが指摘されてから久しい。WHO では毎年 ACVVR を開催し、感染性痘瘡ウイルスの廃棄に関する考え方、感染性痘瘡ウイルスを用いて行われる治療法や予防法の開発に関する研究の申請と許可、感染性痘瘡ウイルスの保管状況の確認等々、幅広いテーマについて議論されている。このようなフレーム以外にも、EU や米国でも将来発生するリスクに備えて、痘瘡に対する治療薬やワクチン備蓄について議論がなされ、それに基づいてバイオテロ対策を強化・維持されている。

国際的に第 III 世代痘瘡ワクチンとして MVA と LC16m8 がある。その意味において、LC16m8 は痘瘡ウイルス感染症、いわゆる天然痘や、痘瘡ウイルス関連オルソポックスウイルス感染症対策において、とても重要な地位を占める。

カナダのオルソポックスウイルス研究の第一人者である、Evans D 教授が世界に先駆けて、化学物質のみを材料として、遺伝子は人工合成することで感染性のある馬痘ウイルスの人工合成に成功した。このことは、痘瘡ウイルスの全塩基配列情報が明らかにされ、公開されていることを鑑みると、痘瘡ウイルスを人工合成することが可能となったことを示している。しかしながら、痘瘡ウイルスが病原体として用いられるバイオテロが発生するリスクが高くなったと短絡的に考える必要はない。これは、科学技術の進歩がその進歩にあわせて、バイオテロ発生リスクが変化し、対策も変更していかなければならないことを示している。

LC16m8 の有効性と安全性を調べる研究の重要性が理解される。また、このような研究は日本でしか行われていない。継続した作業・研究がもとめられる。

今年度は、バイオテロ対策ホームページの改訂、痘瘡ウイルス関連感染症の診断システムの改良、有効性と安全性を正確に評価するための感染モデル開発研究、MSP 検出法の開発、LC16m8 の暴露後接種の有効性評価に関する研究が実施された。着実に成果が得られている。

LC16m8-BAC システムが開発された。目的の外来遺伝子を LC16m8 遺伝子に挿入させたり、LC16m8 遺伝子の目的の位置に遺伝子変異を挿入させたりした組換え LC16m8 を比較的容易に作製するシステムである。今後、例えば LC16m8 の温度感受性や細胞選択性(このワクチンの安全性にかかわっている LC16m8 の生物学的特徴)の責任遺伝子の同定に関する研究を進めるための基盤が整備された。

痘瘡が根絶されてからほぼ 40 年が経過し、痘瘡ワクチン接種も中止されている。そのため痘瘡ウイルスおよび関連ウイルスに抵抗性のない人が増加している。それに伴い、アフリカ(中央部、西部)においてサル痘ウイルス感染症流行が増加している。2017 年にはこれまで流行報告のなかったナイジェリア、カメルーンでサル痘ウイルス感染症流行が発生した。US CDC により詳細な調査研究がなされ、これまで比較的病原性が低いとされる西アフリカ型サル痘ウイルスによるとの情報をえた。今後、西アフリカにおいて、サル痘ウイルス感染症流行が増加すると推測される。

また、欧州(特にドイツ)で牛痘ウイルスによるひとの感染事例の報告が増加している。牛痘ウイルスの宿主は齧歯類で、齧歯類を捕食するネコが牛痘ウイルスに感染し、その感染ネコからヒトも感染するのではないかと推測される。さらに、南米ではヒトにおけるワクシニアウイルス感染症事例の報告が増加している。このように、痘瘡ウイルスによるバイオテロ対策だけでなく、痘瘡ウイルス関連オルソポックスウイルス感染症対策を強化することが必要になると考えられる。

LC16m8 は、上記の感染症予防にも有効であり、それは LC16m8 の備蓄が国内外で必要とされていることを示している。

E. 健康危険情報

- ナイジェリア、カメルーンでサル痘ウイルス感染症流行が発生し、死亡例もでた。US CDC により詳細な調査研究がなされ、比較的病原性が低いとされる西アフリカ型サル痘ウイルスによるとの情報をえた。今後、西アフリカにおいて、サル痘ウイルス感染症流行が増加すると推測される。
- 欧州(特にドイツ)で牛痘ウイルスによるひとの感染事例の報告が増加している。牛痘ウイルスの宿主は齧歯類で、齧歯類を捕食するネコが牛痘ウイルスに感染し、その感染ネコからヒトも

感染するのではないかと推測されている。

F. 結論

日本で備蓄されている痘そうワクチン LC16m8 の有効性と安全性に関する研究が実施された。また、国際的なフレームの中で議論されている痘瘡ウイルスを病原体として用いられるバイオテロ対策のあり方を考察した。痘瘡ウイルスおよび関連ウイルス感染症に関する検査体制を向上させた。本研究班で開発・維持・管理されているバイオテロ対策ホームページを改良した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Omura N, Yoshikawa T, Fujii H, Shibamura M, Inagaki T, Kato H, Egawa K, Harada S, Yamada S, Takeyama H, Saijo M. A novel system for constructing a recombinant highly-attenuated vaccinia virus strain (LC16m8) expressing foreign genes and its application for the generation of LC16m8-based vaccines against herpes simplex virus 2. *Jpn J Infect Dis*. In press
- 2) Iizuka I, Ami Y, Suzuki Y, Nagata N, Fukushi S, Ogata M, Morikawa S, Hasegawa H, Mizuguchi M, Kurane I, Saijo M. A Single Vaccination of Nonhuman Primates with Highly Attenuated Smallpox Vaccine, LC16m8, Provides Long-term Protection against Monkeypox. *Jpn J Infect Dis*. 2017.70(4):408-415.
- 3) Suda Y, Chamberlain J, Dowall S, Saijo M, Horimoto T, Hewson R, Shimojima M. The development of a novel diagnostic assay that uses a pseudotyped vesicular stomatitis virus for the detection of neutralising activity to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Jpn J Infect Dis*. 2018 Apr 27. doi: 10.7883/yoken.JJID.2017.354.
- 4) Takayama-Ito M, Lim CK, Yamaguchi Y, Posadas-Herrera G, Kato H, Iizuka I, Islam MT, Morimoto K, Saijo M. Replication-incompetent rabies virus vector harboring glycoprotein gene of lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) protects mice from LCMV challenge. *PLoS Negl*

- Trop Dis. 2018 Apr 16;12(4):e0006398. doi: 10.1371/journal.pntd.0006398.
- 5) Yoshikawa T, Fujii H, Okutani A, Shibamura M, Omura N, Egawa K, Kato H, Inagaki T, Harada S, Yamada S, Morikawa S, Saijo M. Construction and characterization of bacterial artificial chromosomes harboring the full-length genome of a highly attenuated vaccinia virus LC16m8. PLoS One. 2018 Feb 23;13(2):e0192725. doi: 10.1371/journal.pone.0192725.
 - 6) Egawa K, Shimojima M, Taniguchi S, Nagata N, Tani H, Yoshikawa T, Kurosu T, Watanabe S, Fukushi S, Saijo M. Virulence, pathology, and pathogenesis of Pteropine orthoreovirus (PRV) in BALB/c mice: Development of an animal infection model for PRV. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Dec 14;11(12):e0006076. doi: 10.1371/journal.pntd.0006076.
 - 7) Fukushi S, Fukuma A, Kurosu T, Watanabe S, Shimojima M, Shirato K, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Ohnishi K, Ato M, Melaku SK, Sentsui H, Saijo M. Characterization of novel monoclonal antibodies against the MERS-coronavirus spike protein and their application in species-independent antibody detection by competitive ELISA. J Virol Methods. 2018 Jan;251:22-29. doi: 10.1016/j.jviromet.2017.10.008.
 - 8) Taniguchi S, Maeda K, Horimoto T, Masangkay JS, Puentespina R Jr, Alvarez J, Eres E, Cosico E, Nagata N, Egawa K, Singh H, Fukuma A, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Tsuchiaka S, Omatsu T, Mizutani T, Une Y, Yoshikawa Y, Shimojima M, Saijo M, Kyuwa S. First isolation and characterization of pteropine orthoreoviruses in fruit bats in the Philippines. Arch Virol. 2017 Jun;162(6):1529-1539. doi: 10.1007/s00705-017-3251-2.
 - 9) Takayama-Ito M, Lim CK, Nakamichi K, Kakiuchi S, Horiya M, Posadas-Herrera G, Kurane I, Saijo M. Reduction of animal suffering in rabies vaccine potency testing by introduction of humane endpoints. Biologicals. 2017 Mar;46:38-45. doi: 10.1016/j.biologicals.2016.12.007.
 - 10) Ogawa M, Satoh M, Saijo M, Ando S. Evaluation of a broad-ranging and convenient enzyme-linked immunosorbent assay using the lysate of infected cells with five serotypes of Orientia tsutsugamushi, a causative agent of scrub typhus. BMC Microbiol. 2017 Jan 5;17(1):7. doi: 10.1186/s12866-016-0910-5.
 - 11) Sakata M, Tani H, Anraku M, Kataoka M, Nagata N, Seki F, Tahara M, Otsuki N, Okamoto K, Takeda M, Mori Y. Analysis of VSV pseudotype virus infection mediated by rubella virus envelope proteins. Sci Rep. 2017. 7(1):11607
- ## 2. 学会発表
- 1) Shimojima M, Taniguchi S, Ami Y, Nagata N, Fukushi S, Kurosu T, Watanabe S, Tani H, Fukuma A, Iwata-Yoshikawa N, Saijo M. A non-human primate model for severe fever with thrombocytopenia syndrome SFTS. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2017, Osaka (W2-5-05)
 - 2) 下島昌幸, 谷口怜, 網康至, 永田典代, 福士秀悦, 黒須剛, 渡辺俊平, 谷英樹, 福間藍子, 岩田奈織子, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 SFTS の霊長類モデル 第 160 回日本獣医学会学術集会 2017 年 9 月 13 日
 - 3) 渡辺瑞季, 有井潤, 下島昌幸, 川口寧. 単純ヘルペスウイルス gE と相互作用して細胞間感染を促進する宿主因子の同定 第 160 回日本獣医学会学術集会 2017 年 9 月 13 日
 - 4) 渡辺俊平, 須田遊人, 福士秀悦, 黒須剛, 西條政幸, 下島昌幸. ヘビのアレナウイルスの糖蛋白質(GP)は機能的にフィロウイルスの GP に類似する 第 160 回日本獣医学会学術集会 2017 年 9 月 15 日
 - 5) Inagaki T, Yamada S, Haseve F, Quynh Le MT, Mori K, Fujii H, Yoshikawa T, Harada S, Takayama H, Saijo M. Characterization of alphaherpesvirus isolated from fruits bats in Vietnam. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2017, Osaka (W2-5-05)
 - 6) Kato F, Takayama-Ito M, Iizuka-Shiota I,

- Posadas-Herrera G, Horiya M, Satoh M, Morimoto K, Saijo M, Lim CK. Development of a bivalent-vaccine against MERS-CoV and Rabies virus by using a recombinant replication-deficient rabies virus vector. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2017, Osaka (W2-5-05)
- 7) Saijo M. BSL-4 laboratory in the National Institute of Infectious Diseases (NIID), Tokyo, Japan: preparedness for highly pathogenic emerging virus infections. WHO Consultative Meeting on High Containment (Biosafety level -4) Laboratories Networking, Lyon, France, 13-15 December 2017
- 8) Saito T. Overview of Bioterrorism Preparedness and Response in Japan. NCT Asia Pacific, Seoul, Korea, May 2017
- 9) 下島昌幸. 国際緊急援助隊・感染症対策チームによるコンゴ民主共和国における黄熱対策支援第17回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会(教育講演)2017年12月11日
- 10) Kawagishi T, Kanai Y, Nouda R, Tani H, Shimojima M, Saijo M, Matsuura Y, Kobayashi T. Nelson bay orthoreovirus cell attachment protein σ C determines strain-specific differences in viral infectivity and pathogenesis. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2017, Osaka (W2-3-09)
- 11) Kurosu T, Okuzaki D, Limkittikul K, Shimojima M, Fukushi S, Watanabe S, Saijo M. The dynamics of disease progression in severe dengue. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2017, Osaka (W2-4-04)
- 12) Fukushi S, Kurosu T, Watanabe S, Shimojima M, Shirato K, Matsuyama S, Yoshikawa-Iwata N, Nagata N, Ohnishi K, Ato M, Sentsui H, Saijo M. Development of competitive ELISA for detecting serologic responses to MERS-CoV using novel monoclonal antibodies against spike protein. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2017, Osaka (W2-4-11)
- 13) Watanabe M, Arii J, Shimojima M, Kato A, Kawaguchi Y. A host cell membrane protein interacts with HSV-1 gE and promotes viral cell-to-cell spread. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2017, Osaka (W2-6-02)
- 14) Onishi M, Kanai Y, Kawagishi T, Nouda R, Pannacha P, Shimojima M, Saijo M, Matsuura Y, Kobayashi T. Analysis of genome packaging mechanism of Nelson bay orthoreovirus. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 24, 2017, Osaka (P1-DRO-03)
- 15) Nouda R, Kawagishi T, Kanai Y, Shimojima M, Saijo M, Matsuura Y, Kobayashi T. Functional analysis of Nelson bay orthoreovirus p17 protein. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 24, 2017, Osaka (P1-DRO-04)
- 16) Watanabe S, Marsh G, Shimojima M, Fukushi S, Kurosu T, Saijo M. The expression of hendra virus F gene is downregulated by its untranslated region. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2017, Osaka (P2-N1-07)
- 17) Taniguchi S, Shimojima M, Fukushi S, Kurosu T, Tani H, Yoshikawa T, Morikawa S, Kato F, Maeki T, Tajima S, Lim CK, Saijo M. Comparative analysis of viral replication and transcription function of severe fever with thrombocytopenia virus and Heartland virus. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2017, Osaka (P2-N1-08)
- 18) Tani H, Fujii H, Taniguchi S, Fukushi S, Kurosu T, Shimojima M, Morikawa S, Saijo M. The protein kinase inhibitors inhibit entry of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2017, Osaka (P2-N4-13)

- 19)佐藤(大久保)梢, 熊谷由美, 福士秀悦, 下島昌幸, 西條政幸, 山野公明, 大西真. 新興回帰熱の新規抗体検査用抗原の性能評価に関する研究 第 160 回日本獣医学会学術集会 2017 年 9 月 15 日
- 20)Shinmura Y, Takagi S, Yoshimura M, Kameyama K, Sonoda K, Kino Y, Yoksan S, Fuji T. Single administration of live-attenuated tetravalent dengue vaccine candidate, KD-382, induced long-lasting (>2 years) neutralizing antibody against all four serotypes in cynomolgus monkeys, The American Society of Tropical Medicine and Hygiene Annual Meeting 2017, Baltimore, November 2017
- 21)Takagi S, Yoshimura M, Kameyama K, Shinmura Y, Sonoda K, Kino Y, Fuji T. Evaluation of the effect of pre-existing immunity against dengue on neutralizing antibody response induced by a live attenuated tetravalent dengue vaccine candidate, KD-382, in cynomolgus monkeys, The American Society of Tropical Medicine and Hygiene Annual Meeting 2017, Baltimore, November 2017
- 22)吉村昌也, 高木翔太, 亀山和久, 新村靖彦, 園田憲悟, 来海和彦. 4 価弱毒生 Dengue ワクチン開発品のカニクイザルにおける中和抗体応答評価, 第 54 回日本ウイルス学会九州支部総会, 那覇, 2017 年 9 月
- 23)吉村昌也, 高木翔太, 亀山和久, 新村靖彦, 園田憲悟, 城野洋一郎, 藤井隆, 4 価弱毒生 Dengue ワクチン開発品のカニクイザルにおける中和抗体応答評価, 第 52 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 沖縄, 2017 年 5 月
- 24)Shinmura Y, Kino Y, Yoksan S, Sonoda K. Single dose of live attenuated tetravalent dengue vaccine elicits well-balanced immune response for all four serotypes without viremia in monkeys, The 6th Asian Vaccine Conference 2017, Singapore, April 2017
- 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