

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 年には東京オリンピック・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強化は求められている。日本では痘瘡ウイルスによ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、国際的にも注目されている。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。これらを研究目的として研究が実施された。

LC16m8 を組換えワクチンベクターとして応用するために、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 システムの確立した。そして m8-BAC システムを利用して任意の領域に外来遺伝子を迅速かつ簡便に導入するシステムを確立した。エクトロメリアウイルス(ECTV)を用いてマウスを攻撃し、その直後に m8 を皮下、筋肉内、皮内、静脈内接種してルート毎の効果及び免疫誘導能に違いがあることが示され、一部の接種法では曝露後効果が示された。痘そうワクチン LC16m8 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 と同程度のサル痘ウイルスに対する中和抗体誘導能を有することが示唆された。一方で、その持続については、Dryvax と同様に、経時的な減衰傾向が認められた。サル痘ウイルスや牛痘ウイルスのヒトにおける感染症患者が増加している今日、LC18m8 がその対策に有用であることを示している。LC16m8 製造工程における検査法を改良する研究が進められた。LC16m8 株は、継代培養するとプラークサイズはやや大きい LC16mO 型(medium size plaque; MSP)の性状を保つウイルスが出現する。MSP は b5r 遺伝子の 1 塩基欠失を相補する変異ウイルスであり、その変異のパターンは 1 塩基挿入や 4 塩基挿入等、複数あることが分かっている。MSP の出現頻度・パターンの解析結果と同様な結果が次世代シーケンス(NGS)解析により得られる。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。

2018 年 6 月からコンゴ民主共和国(DRC)にて EVD 流行が発生し、その EVD 流行は 2014-2015 年に西アフリカで発生した EVD 大規模流行の様相を呈している。国立感染症研究所は、2019 年 9 月にウイルス性出血熱等の一類感染症に対する検査能力強化、検査法の改良、そのための科学的基盤を整備する目的で、感染性のあるエボラウイルス等一種病原体を入手した。今後、感染性のある一種病原体を用いて、これまで整備されてきた一類感染症の検査法をよりよいものに改良したり、実施できなかった中和抗体測定法を整備したりする予定である。培養細胞を用いたウイルス分離の手法の確認を行なった。エボラウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスを感染させた細胞を作製し、これに各ウイルスに対する抗血清を反応させたところ明瞭な陽性反応を示した。細胞変性効果が認められなくてもウイルス抗原が検出される場合があった。エボラウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスについてはバイオテロでの病原体特定法の 1 つとして分離手法の確認ができたと言える。

2019 年 7 月 GHSAG よりバイオテロに関する細菌系 5 種、炭疽菌・ペスト菌・ブルセラ菌・野兔病菌・類鼻疽菌の検査の外部精度管理(EQA)の実施が提案され、その活動に参加した。

バイオテロ対策用ホームページのアップデートなどを通じて最新の情報提供や啓発活動を行った。2019 年度は髄膜炎菌髄膜炎について、新規の項目を設定したまた、治療が困難で世界的な流行が懸念されている。多剤耐性結核菌について全面的な改定を行ったその他、デング熱など、輸入感染症として、日常的に遭遇する疾患についても適宜改定している 2020 年 1 月に大幅なレイアウト変更を行った。

生物テロの現場対応での公衆衛生と警察の連携の最新の国際動向を明らかにし、米国 CDC と FBI が行う合同捜査・調査ワークショップを国内で実践した。生物テロ対策のための公衆衛生とセキュリティ部門の連携強化演習を開発し、地方自治体で実施した。特に、公衆衛生機関と警察の連携に特化した演習の開発・実施は国内でも初の取り組みであり、演習のさらなる推進により、連携強化の必要性がより強く認識された。

研究分担者氏名

安達 英輔 東京大学医科学研究所・附属病院感染免疫内科・助教

齋藤智也 国立保健医療科学院・健康危機管理研究部・部長

下島昌幸 国立感染症研究所ウイルス第一部・室長

園田憲悟 KMバイオロジクス株式会社・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

前田 健 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

国際情勢の不安定化が進む今日、国際的にバイオテロ対策強化の必要性が認識され、その強化の重要性が認識されている。また、日本では2020年には東京オリンピック・パラリンピックが開催されることから、テロ対策強化はとて重要である。そのバイオテロ対策の一環として日本で備蓄されているLC16m8は、安全な痘瘡ワクチンとして世界的に認識されているワクチンのひとつであり、国際的にも高く評価されている。日本で行われている「痘瘡ウイルスが用いられる可能性のあるバイオテロ」への対策は、国際的に注目されている。

安全性の高い痘瘡ワクチンとして、国際的にはLC16m8の他にドイツで生産されているMVAが存在する。

現在米国CDCとH26-28年同研究班との共同研究で、LC16m8のヒトへの接種により、痘瘡ウイルスに対する感染性阻止抗体(中和抗体)が誘導されるか否かについて明らかにされつつある。この研究は、バイオテロ対策に重要なものとして、国際的にも注目されている。

本研究班の目的は、具体的に以下の項目にまとめることができる。

- 米国CDCと本研究班との共同研究[WHOの痘瘡ウイルス研究に関する専門家会議(ACVVR)により実施の許可を受けている]を通じて、LC16m8の痘瘡ウイルスに対する中和抗体誘導能の解析、サル痘感染への効能評価に関する知見を得る。また、長期凍結保管中の安定性成績を取得する。
- LC16m8の痘瘡ウイルス暴露後に発症、重症化予防ワクチンとして使用した際の効果をより詳細に解析する。
- LC16m8の品質管理に特異的に重要なMSPのより迅速な科学的根拠に基づく試験法を開発する。NATによりドミナントなMSP含有率を測定する試

験法で代替えるために、痘瘡ワクチンの継代培養によるMSP変異パターンに差がないかを検証する。

- ウイルス性出血熱や痘瘡ウイルス感染症の検査法の改良と整備。
- バイオテロ病原体の可能性となる痘瘡ウイルスおよびその関連するウイルス感染症の流行状況、ウイルス性出血熱の流行状況について把握する。
- バオテロ対策に資するホームページ(<https://h-crisis.niph.go.jp/bt/>)の維持改良
- バイオテロ対策に関連する国際会議への参加(今年度は主催)や学術的広報活動の実施
- その他

B. 研究方法

1. 研究総括・バイオテロ対策に関する国際動向の調査と国内対応のあり方の検討
ACVVRおよびGHSAG-LN等の会議を通じて、国際的なバイオテロ対策の動向を調査した。2019年12月2-3日に米国NIH(ベセスダ、メリーランド州)で開催された日米バイオディフェンス会議に出席した。2018-2019年エボラウイルス病(EVD)流行の発生状況の報告をもとにその流行状況をまとめた。
2. バイオテロ対応ホームページのアップデートとバイオテロ対策支援方法の開発
啓発プログラム「感染症の危機管理・バイオテロ対策」の開催を通じて、現状の問題点を把握し、今後の対策立案に役立てた。また、国内外の主要雑誌や学会などを通じて、バイオテロ関連疾患についての情報を収集し、ホームページに掲載した内容の妥当性・正確性等について確認した。
3. バイオテロに関する公衆衛生対応の検討
生物テロを想定した公衆衛生部局と警察部局の連携強化に資する机上演習の演習資料を作成した。
4. 出血熱ウイルスを含むバイオテロ関連病原ウイルス検出法の改良
エボラウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスを感染させた細胞を作製し、これに各ウイルスに対する抗血清を反応させたところ、明瞭な陽性反応を示した。細胞変性効果が認められなくてもウイルス抗原が検出される場合があった。エボラウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスについてはバイオテロでの病原体特定法の1つとして分離手法の確認ができたと言える。
5. 細胞培養弱毒生痘瘡ワクチンの有効性及び安

全性評価, 特性解析, 品質試験法改善, 生産性に関する研究

平成 29, 30 年度より継続して評価対象検体数を増やして, 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調査した。

6. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性評価における病理学的研究
好中球枯渇させたマウスにサル痘ウイルス接種モデルのリンパ系組織および血中におけるウイルスゲノム動態を経時的に明らかにした。
7. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの特性解析(遺伝子解析), 品質試験法に関する研究
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 は b5r 遺伝子の 1 塩基欠失を相補する変異ウイルスであり, その変異のパターンは 1 塩基挿入や 4 塩基挿入等, 複数あることが分かっている。バイオアッセイで得られる MSP の出現頻度・パターンの解析結果と同様な結果が次世代シーケンス (NGS) 解析により得られる MSP のうち, 主要な MSP を検出する定量的 PCR 法を開発しする研究を開始した。
8. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価に関する研究
細胞培養痘そうワクチン株 LC16m8 (m8) は高度に弱毒化されている一方で免疫原性が維持されているという特徴から, 外来遺伝子を導入した組換えワクチンとしての利用が期待されている。
我々は m8 の全ゲノムを組込んだ人工細菌染色体 (bacterial artificial chromosome; BAC), pLC16m8.8S-BAC を作製し, ここから感染性を持つ m8 をリカバリーさせるシステム (m8-BAC システム) を確立している。本研究では m8-BAC システムで用いられている既存の組換え法を改良し, 任意の領域に外来遺伝子を迅速かつ簡便に導入するシステムを確立するために蛍光遺伝子, 薬剤耐性遺伝子, そして制限酵素 I-SceI サイトを持つプラスミドを作製した。このプラスミドを鋳型として PCR により作製した遺伝子断片を BAC プラスミドに導入する際, 導入の成否は蛍光確認, 薬剤耐性により確認できる。今回は予備検討としてこれらのプラスミドを用いて大腸菌を形質転換した。

【倫理面への配慮】

細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価, 特性解析, 品質試験法改善, 生産性に関する研究 (研究分担者園田) 本調査研究は,

KM バイオロジクス株式会社の研究倫理審査委員会の審査を受け, 2018 年 8 月 23 日付で研究期間延長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。

C. 研究結果

1. 研究総括・バイオテロ対策に関する国際動向の調査と国内対応のあり方の検討
2019 年 4 月と 12 月にそれぞれベルリン (ドイツ) のロベルト・コッホ研究所とローマ (イタリア) の国立感染症研究所 (Spallanzani) で開催された GHSAG-LN 会議, では, 日本で流行している重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対するファビピラビル治療に関する最新の研究成績やワクチン開発について, 関係者に紹介した。新興・再興感染症対策について継続した協力について議論した。2019 年 12 月 2-3 日に米国 NIH (ベセスダ, メリーランド州) で開催された日米バイオディフェンス会議には, 研究代表者の西條政幸と研究分担者の齋藤智也が出席し, また, 米国 CDC のポックスウイルス研究部門の研究者も同会議に出席した。本会議では, 東京オリンピック・パラリンピック等の大規模イベントに関連するバイオテロ対策における共同作業のあり方や痘瘡ウイルスによるバイオテロ対策について, 日米それぞれの立場で意見交換がなされ, また, 共同研究について議論された。
感染研では, 大阪健康安全基盤研究所の依頼に基づき, バイオテロ関連有事の際に, 迅速に検査に対応する体制を整備し, 備えた。研究代表者の西條政幸は, 有事の際に迅速に対応するために, G20 大阪サミット 2019 の会場近くに設置された対策本部に詰めた。幸い, 対応すべき事件等はなかった。
2. バイオテロ対応ホームページのアップデートとバイオテロ対策支援方法の開発
今年度は髄膜炎菌髄膜炎について, 新規の項目を設定した多剤耐性結核菌について全面的な改定を行う他, その他, デング熱など, 輸入感染症として, 日常的に遭遇する疾患についても適宜改定している。2020 年 1 月に大幅なレイアウト変更を行った。これらの結果, 前年度から大幅なアクセス数の増加があった。
3. バイオテロに関する公衆衛生対応の検討
今年度は, 2000 年の米国炭疽菌テロ事件の対応事例をベースに, 公衆衛生機関と警察の連携強化を目的とした机上演習を開発した。本演習は 2 自治体で実際に使用され, 特に「公衆衛生部門と

警察の連携強化の必要性を認識した」「他の関係機関の基本的な考え方を理解した」という点が評価された、との報告があった。本机上演習が、様々な地域で活用され、公衆衛生部門と警察の連携強化に資することが期待される。

4. 出血熱ウイルスを含むバイオテロ関連病原ウイルス検出法の改良
感染性のあるエボラウイルス、マールブルグウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスを用いて検出法の1つとして培養細胞を用いたウイルス分離の手法の確認を行なった。
5. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価、特性解析、品質試験法改善、生産性に関する研究
痘そうワクチン LC16m8 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 と同程度のサル痘ウイルスに対する中和抗体誘導能を有することが示唆された。一方で、その持続については、Dryvax と同様に、経時的な減衰傾向が認められた。
6. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性評価における病理学的研究
好中球枯渇マウスにサル痘ウイルスを感染させる動物モデルにおける体内のウイルス伝播と病態の更新に関する解析の結果、好中球が一定の役割を担うと考えられた。本モデルは、今後のオルソポックスウイルスワクチン研究に利用できることが示唆された。
7. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの特性解析(遺伝子解析)、品質試験法に関する研究
LC16m8 株と特定の MSP を識別可能とした。参照細胞培養ワクチン Lot を 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。バイオアッセイからはいずれの Lot においても 3 回継代することによって MSP 頻度が 100% まで増加することが分かった。また、定量的 PCR から各 Lot において主な MSP が検出でき、MSP の種類が異なることが分かった。更に、次世代シーケンス解析と定量的 PCR の結果を比較した結果、MSP 出現頻度率がほぼ一致した。総合的に、MSP には主に、4 種類の MSP が存在し、その検出にはそれぞれ特異的プライマーを用いた定量的 PCR を実施する必要があると考えられた。
8. 細胞培養弱毒生痘そうワクチンの有効性及び安全性評価に関する研究
外来遺伝子を LC16m8 に迅速かつ簡便に導入するシステムを確立した。抗体誘導が確認できるまでの時間と抗体価は接種ルート(皮下(s.c.)、筋

肉内(i.m.)、皮内(i.d.)、静脈内(i.v.)ごとに異なることが明らかとなった。

D. 考察

LC16m8 に関する有効性・安全性・製造管理工程に関連する研究が続けられた。バイオテロ対策の一環として LC16m8 が製造・備蓄され始めてから、約 20 年が経過した。国際的には LC16m8 に比較して、MVA の存在感が増している。LC16m8 と MVA が第 3 世代痘瘡ワクチンである。国際的には日本以外の先進国ではもう一つの第三世代痘瘡ワクチン MVA が備蓄されるようになってきている。LC16m8 の利点を考慮するとその国際的地位を高めるための活動が重要である。本研究班では、LC16m8 に関する比較的多くの新規知見が得られた。特に LC16m8 を土台とした(ベクターとした)、ワクチン開発の効率化を可能とする研究である。MVA をベクターとしたエボラウイルスワクチン開発がなされているように、LC16m8 においても工夫することで迅速ワクチン開発が可能になった。

痘瘡ワクチン接種が中止されてから、約 40-50 年が経過した。痘瘡ウイルスに免疫のない人々からなる社会集団となった。そのため、アフリカでは人におけるサル痘ウイルス感染症患者が増加し、これまで報告のなかったナイジェリアでもヒトサル痘患者が発生し、さらに英国とシンガポールで輸入感染事例の発生が確認された。ヨーロッパ、特にドイツでは牛痘ウイルスの人間感染事例の報告が、南米ではワクチニアウイルスによる感染事例の報告が増加している。バイオテロによる痘瘡ウイルス感染症だけでなく、他のオルソポックスウイルス感染症に対する備えも重要な課題となりつつある。

LC16m8 は、霊長類を用いたサル痘ウイルス感染症モデルを用いて、サル痘ウイルス感染症に有効であることが明らかにされていたが、今年度、LC16m8 接種を受けた人において、サル痘ウイルスに対する中和抗体が誘導されることが科学的に証明された。新興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広く用いられるようになることが期待される。

バイオテロ対策を適正に行うには、行政関連部署(本省関係部署、保健所、警察部門等)との連携が求められる。本研究班が共催する形で、国内での対処手法および連携強化手法の検討のため、国内の警察・公衆衛生機関からの参加を得て、生物テロの対処手法に関して、米国およびドイツより講師を招聘し、国際ワークショップが開催された。また、WHO-ACVVR、GHSAG-LN との連携、日米バイオディフェンス会議等を通じたバイオテロ対策

のための国際的な枠組みの中で、情報を収集するとともに、本研究班で得られた研究成績も発表してきた。このような活動は日本の国際的な地位を確保するために重要なこと考えられる。バイオテロ班で開発しているバイオテロ関連ホームページ (<https://h-crisis.niph.go.jp/bt/>) を開設している。本研究班の重要な社会貢献のひとつである。このホームページには、多くの感染症情報が含まれていることから、特に致命率の高い感染症の情報が掲載されていることから、COVID-19 の流行に合わせて、アクセス数が急増した。

2019年6月にはG20大阪サミット2019が開催された。その開催に関連する不測の事態に備えて、本研究班でも対応に貢献した。2020年7月には東京オリパラが開催される予定であったが、COVID-19の世界的流行によって、その開催は2021年7月に延期された。これからも本研究班の果たす役割は大きなものと考えられる。

E. 結論

LC16m8の有用性、安定性、検定・製造工程における品質管理において重要な副作用の原因となるMSPの高感度検出法等の研究が進んだ。今年度は、研究代表者・分担者がGHSAG-LN、日米バイオディフェンス会議に出席した。国際的連携強化が求められる。2020年7月には東京オリパラが開催される予定であったが、COVID-19の世界的流行によって、その開催は2021年7月に延期された。これからも本研究班の果たす役割は大きなものと考えられる。バイオテロ対策に資するホームページ (<https://h-crisis.niph.go.jp/bt/>) の維持改良につとめた。

F. 健康危険情報

ナイジェリアでヒトのサル痘ウイルス感染症が流行している2017年9月から12月にBayelsa州でサル痘疑似患者172症例のうち61例がサル痘であることが実験室診断で確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 齋藤智也. 東京2020の生物テロ対策を考える. 公衆衛生. 2020; 84(5). pp. 318-322.
- 2) 齋藤智也. 天然痘の根絶と現在の課題. グローバル時代のウイルス感染症. 東京: 日本医事新報社.; 2019. pp220-224.
- 3) 西條政幸, 安田二郎, 平山謙二. BSL-4施設の重要性と世界への貢献. 最新医学 74:453-463, 2019

- 4) 西條政幸. SFTS, クリミア・コンゴ出血熱. 最新医学 74:483-489, 2019
- 5) 西條政幸. VI章. 大規模イベントと医療体制 – サーベイランスの強化-. 日本医師会雑誌 149・特別号(1):244-245, 2020
- 6) 西條政幸. 世界における新興・再興ウイルス感染症の流行状況. グローバル時代のウイルス感染症, 日本医事新報社, 東京, p2-7, 2019
- 7) 西條政幸. ヒト由来ウイルス感染症と動物由来ウイルス感染症. グローバル時代のウイルス感染症, 日本医事新報社, 東京, p8-14, 2019
- 8) 西條政幸. 日本における新興・再興ウイルス感染症の検査体制. グローバル時代のウイルス感染症, 日本医事新報社, 東京, p42-46, 2019
- 9) 藤間大貴, 西條政幸. 黄熱. グローバル時代のウイルス感染症, 日本医事新報社, 東京, p95-100, 2019
- 10) 西條政幸. クリミア・コンゴ出血熱. グローバル時代のウイルス感染症, 日本医事新報社, 東京, p133-137, 2019
- 11) 西條政幸. エボラウイルス病. グローバル時代のウイルス感染症, 日本医事新報社, 東京, p138-143, 2019
- 12) 江川和孝, 西條政幸. アジアにおけるオルソレオウイルス感染症. グローバル時代のウイルス感染症, 日本医事新報社, 東京, p182-187, 2019
- 13) 谷英樹, 西條政幸. 新興ウイルス感染症における抗ウイルス薬: ファビピラビル. グローバル時代のウイルス感染症, 日本医事新報社, 東京, p248-253, 2019
- 14) 下島昌幸. 世界における節足動物媒介性ウイルス感染症(ブニヤウイルス)感染症の流行状況. グローバル時代のウイルス感染症, 日本医事新報社, 東京, p21-24, 2019
- 15) 吉河智城. サル痘ウイルス感染症およびその他のオルソボックスウイルス感染症. グローバル時代のウイルス感染症, 日本医事新報社, 東京, p177-181, 2019
- 16) Suzuki T, Sato Y, Sano K, Arashiro T, Katano H, Nakajima N, Shimojima M, Kataoka M, Takahashi K, Wada Y, Morikawa S, Fukushima S, Yoshikawa T, Saijo M, Hasegawa H. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus targets B cells in lethal human infections. J Clin Invest. 2020 Jan 6. pii: 129171. doi: 10.1172/JCI129171.
- 17) Tani H, Kawachi K, Kimura M, Taniguchi S, Shimojima M, Fukushima S, Igarashi M,

- Morikawa S, Saijo M. Identification of the amino acid residue important for fusion of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus glycoprotein. *Virology*. 2019 Sep;535:102-110. doi: 10.1016/j.virol.2019.06.014.
- 18) Park ES, Shimojima M, Nagata N, Ami Y, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Fukushi S, Watanabe S, Kurosu T, Kataoka M, Okutani A, Kimura M, Imaoka K, Hanaki K, Suzuki T, Hasegawa H, Saijo M, Maeda K, Morikawa S. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Phlebovirus causes lethal viral hemorrhagic fever in cats. *Sci Rep*. 2019 Aug 19;9(1):11990. doi: 10.1038/s41598-019-48317-8.
- 19) Shiota T, Li TC, Nishimura Y, Yoshizaki S, Sugiyama R, Shimojima M, Saijo M, Shimizu H, Suzuki R, Wakita T, Muramatsu M, Ishii K. Integrin $\alpha 3$ is involved in non-enveloped hepatitis E virus infection. *Virology*. 2019 Oct;536:119-124. doi: 10.1016/j.virol.2019.07.025. Epub 2019 Jul 30.
- 20) Kanai Y, Kawagishi T, Sakai Y, Nouda R, Shimojima M, Saijo M, Matsuura Y, Kobayashi T. Cell-cell fusion induced by reovirus FAST proteins enhances replication and pathogenicity of non-enveloped dsRNA viruses. *PLoS Pathog*. 2019 Apr 25;15(4):e1007675. doi: 10.1371/journal.ppat.1007675. eCollection 2019 Apr.
- 21) Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *J Virol*. 2019. 93(6) doi: 10.1128/JVI.01815-18.
- 22) Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Kotani O, Sato H, Sekimukai H, Fukushi S, Suzuki T, Sato Y, Takeda M, Tashiro M, Hasegawa H, Nagata N. Acute Respiratory Infection in Human Dipeptidyl Peptidase 4-Transgenic Mice Infected with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol*. 2019. 93(6). doi: 10.1128/JVI.01818-18.
- 23) Matsuyama S, Nao N, Shirato K, Kawase M, Saito S, Takayama I, Nagata N, Sekizuka T, Katoh H, Kato F, Sakata M, Tahara M, Kutsuna S, Ohmagari N, Kuroda M, Suzuki T, Kageyama T, Takeda M. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 117(13):7001-7003, 2020.
- 24) Sekimukai H, Iwata-Yoshikawa N, Fukushi S, Tani H, Kataoka M, Suzuki T, Hasegawa H, Niikura K, Arai K, Nagata N. Gold nanoparticle-adjuvanted S protein induces a strong antigen-specific IgG response against severe acute respiratory syndrome-related coronavirus infection, but fails to induce protective antibodies and limit eosinophilic infiltration in lungs. *Microbiol Immunol*. 64(1):33-51, 2020.
- 25) Eto K, Fujita M, Nishiyama Y, Saito T, Molina D, Morikawa S, Saijo M, Shinmura Y, Kanatani Y. Profiling of the antibody response to attenuated LC16m8 smallpox vaccine using protein array analysis. *Vaccine*. 37(44). 6588-6593. 2019

2. 学会発表

- 1) 西條政幸, 吉河智城. 海外で発生している希少感染症の診断と治療・予防法の開発. 第 67 回日本化学療法学会, 東京, 2019 年 5 月 9-11 日
- 2) 西條政幸. 輸入感染症の今. 日本小児科学会, 金沢, 2019 年 5 月
- 3) 西條政幸. 国内外の新興再興ウイルス感染症流行状況を踏まえて, 輸入感染症に備える. 日本抗ウイルス療法学会, 東京, 2019 年 7 月 18 日
- 4) 西條政幸. 東京 2020 オリパラ等マスクギャザリング開催に備えた輸入感染症対策. SRL 感染症シンポジウム, 2019 年 12 月
- 5) 齋藤智也. 生物テロ準備・対応における公衆衛生とセキュリティ機関の連携強化. 第 25 回日本災害医学会総会・学術集会. 神戸, 2020 年 2 月
- 6) Saito T. Biosecurity Policy Landscape in Japan. UAE 4th Biosecurity Conference 2019. Dubai, 2019 年 10 月
- 7) 齋藤智也. 特別講演: マスクギャザリングとバイオテロ対策. 第 88 回日本法医学会学術関東地方集会, 東京, 2019 年 10 月
- 8) Tomoya Saito. Strengthening public health-security interface for bioterrorism preparedness and response in Japan. The 13th CBRNe Protection Symposium. Malmö, Sweden.

2019年9月

- 9) 下島昌幸. 日本と海外のBSL-4施設の最新事情 ワークショップ「日本におけるBSL4施設の現状」. 第19回日本バイオセーフティ学会学術集会, 令和元年11月20日, 東京
- 10) Shimojima M, Sugimoto S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Kurosu T, Saijo M. A novel functional screening method to identify severe fever with thrombocytopenia syndrome virus entry factors from cDNA library. The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2019, Tokyo (W1-1-02)
- 11) Kurosu T, Okuzaki D, Phanthanawiboon S, Yoshikawa T, Shimojima M, Saijo M. IL-17A produced from gamma/delta T cells plays a critical role in vascular leakage of severe dengue hemorrhagic fever in mice. The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2019, Tokyo (W1-1-09)
- 12) Phanthanawiboon S, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Watanabe S, Nagata S, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Okuzaki D, Saijo M, Kurosu T. Flavivirus infection induces suppression of megakaryo-erythro cells in bone marrow. The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2019, Tokyo (O1-2-01)
- 13) Watanabe S, Yoshikawa T, Kurosu T, Fukushi S, Kaku Y, Morikawa S, Shimojima M, Saijo M. Establishment of a recombinant attenuated vaccinia virus, LC16m8, expressing nipah virus surface glycoproteins. The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2019, Tokyo (P-NR-07)
- 14) Yamada H, Kimura M, Tan L, Taniguchi S, Shimojima M, Fukuhara T, Matsuura Y, Komeno T, Nakajima N, Furuta Y, Saijo M, Tani H. Minigenome-based reporter system suitable for high-throughput screening of small compounds able to inhibit replication and/or transcription of SFTSV. The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2019, Tokyo (P-NR-27)
- 15) Sano S, Fukushi S, Yamada S, Harada S, Yoshikawa T, Kurosu T, Shimojima M, Saijo M. Development of an RT-LAMP assay for the rapid detection of SFTS virus. The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2019, Tokyo (P-NR-28)
- 16) Satoh M, Kato H, Ito-Takayama M, Fukushi S, Shimojima M, Yasukawa M, Saijo M. Favipiravir-susceptibility of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus isolated from fatal SFTS patients treated with favipiravir. The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2019, Tokyo (P-NR-29)
- 17) Kato H, Takayama-Ito M, Satoh M, Kinoshita H, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Kurosu T, Nakajima N, Komeno T, Furuta Y, Saijo M. Evaluation of in vitro antiviral effect of favipiravir on the replication of the different genotypes of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2019, Tokyo (P-NR-30)
- 18) Takayama Ito M, Sato M, Kato H, Kinoshita H, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Kurosu T, Nakajima N, Komeno T, Furuta Y, Saijo M. Attempt to make severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) resistant to favipiravir. The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2019, Tokyo (P-NR-31)
- 19) Fujii H, Tani H, Taniguchi S, Yoshikawa T, Fukushi S, Yamada S, Harada S, Lim C-K, Takayama Ito M, Maeki T, Kurosu T, Shimojima M, Uda A, Komeno T, Nakajima N, Furuta Y, Morikawa S, Saijo M. Establishment of a lethal model of Heartland virus infection in mice and evaluation of the efficacy of ribavirin and T-705 by using the model. The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2019, Tokyo (P-NR-32)
- 20) Tan L, Yamada H, Kimura M, Taniguchi S, Shimojima M, Fukushi S, Morikawa S, Saijo M, Tani H. Generation of single-round infectious particles of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 29, 2019, Tokyo (P-NR-33)
- 21) Sugimoto S, Suda Y, Kurosu T, Yoshikawa T, Oba M, Omatsu T, Horimoto T, Mizutani T, Saijo M, Shimojima M. Characterization of Soft tick bunyavirus isolated from ticks in Japan. The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 31, 2019, Tokyo (O3-3-05)
- 22) Suzuki T, Sato Y, Sano K, Arashiro T, Katano H,

Nakajima N, Takahashi K, Kataoka M, Wada Y, Morikawa S, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Saijo M, Hasegawa H. B cells with immunophenotypic resemblance to plasmablasts are main viral targets in human lethal SFTSV infection. The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 31, 2019, Tokyo (O3-3-07)

23) Park E, Shimojima M, Yoshikawa T, Nagata N, Iwata N, Suzuki T, Ainai A, Watanabe S, Kurosu T, Ami Y, Noguchi A, Wada Y, Imaoka K, Saijo M, Hasegawa H, Maeda K, Morikawa S. Development of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) vaccine for cats. The 67th Annual Meeting of the Japanese

Society for Virology. Oct 31, 2019, Tokyo (O3-3-08)

24) 下島昌幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスの最新の知見. 第71回日本衛生動物学会大会 市民公開講座「マダニが運ぶ感染症から身を守れ！」. 平成31年4月21日, 山口(山口大学大学会館大ホール

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特記事項なし
2. 実用新案登録
特記事項なし
3. その他
特記事項なし