

別添1

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究

平成30年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 清水 博之

令和2（2020）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究 清水博之	----- 1
--	---------

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 10
--------------------	----------

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
総括研究報告書

ポリオウイルスの病原体バイオリスク管理の標準化等を推進するための研究

研究代表者： 清水 博之 国立感染症研究所 ウイルス第二部・第二室室長

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・室長
小池 智 公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム医科学研究分野・分野長
佐野大輔 東北大学大学院・環境科学研究科・准教授
飯田哲也 大阪大学・微生物病研究所・教授
西村秀一 仙台医療センター・臨床研究部・ウイルス疾患研究室長

研究協力者

伊木繁雄 国立感染症研究所・バイオセーフティ管理室
原田俊彦 国立感染症研究所・バイオセーフティ管理室
篠原克明 国立感染症研究所・バイオセーフティ管理室
有田峰太郎 国立感染症研究所・ウイルス第二部
染谷雄一 国立感染症研究所・ウイルス第二部

研究要旨： 世界ポリオ根絶最終段階では、ポリオウイルス・バイオリスク管理の徹底が求められており、ポリオウイルス基幹施設(Poliovirus EsseantioI Facility; PEF)では、GAPIIIに示されたバイオリスク管理基準に基づいて2型ポリオウイルスを取扱う必要がある。また、ポリオウイルス以外の腸管感染症の検査・研究施設、インフルエンザ等呼吸器感染症の検査・研究施設でもリスク評価に基づいた検体(糞便、呼吸器、環境)の廃棄・管理が必要とされる。

国内PEF候補施設を対象として、GAPIIIに準じたポリオウイルス・バイオリスク管理体制の評価・検討および標準化等、リスク低減に向けた取り組みを行った。国内PEF施設認証のための準備を進め、2019年12月までに、国内PEF候補施設からPEF施設認証申請(CP)が提出された。2018年5月に、WHOによる感染性ポリオウイルスを含む可能性のある材料を取扱う施設を対象としたガイダンス(PIMガイダンス)が公開されたことから、PIMガイダンスと関連資料の和訳版、および国内調査で使用する調査票案を作成し、ポリオウイルスとは直接関係のない検査・研究施設等を対象としたPIM保有施設予備調査を実施した。予備調査結果および専門家からのコメントを反映し、調査資料の改良を図った。作成した資料を用いて「世界的なポリオ根絶に向けたポリオウイルスに感染する可能性のある検体等の試料の保持状況に関する調査について」(令和元年8月29日付、厚労省事務連絡)による施設調査が実施され、調査結果の概要はWHO年次報告書に反映された。

究目的

世界ポリオ根絶最終段階では、ポリオウイルス取扱い施設から地域社会へのポリオウイルス再侵入のリスクを最小限とするためのポリオウイルスの安全な取扱いと封じ込め(バイオリスク管理)の徹底が求められている。そのため、WHOは、ポリオウイルス病原体バイオリスク管理に関する世界的行動計画改訂第三版である(WHO global action plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of OPV use: GAPIII)を公開し、ワクチン株を含む2型ポリオウイルス感染性材料管理の厳格化を求めている。ポリオウイルス基幹施設(Poliovirus Essential Facility; PEF)では、GAPIIIに示されたバイオリスク管理標準に基づいてポリオウイルスを取扱う必要がある。認証施設(PEF)以外では、ワクチン株を含む2型ポリオウイルス感染性材料の廃棄が必要とされ、糞便、咽頭拭い等の臨床検体、下水等の環境検体もバイオリスク管理の対象となることから、ポリオ・エンテロウイルス以外の腸管感染症の検査・研究施設、インフルエンザ等呼吸器感染症の検査・研究施設でもリスク評価に基づいた検体等の廃棄・管理が必要となる。GAPIIIで求められているポリオウイルス病原体バイオリスク管理体制整備の推進に資する以下の研究を行った。

B. 研究方法

1. 不活化ポリオワクチン製造および品質管理を実施している国内施設では、PEF候補施設として、GAPIIIに対応したポリオウイルス・バイオリスク管理体制整備を進めている。国内PEF候補施設におけるバイオリスク管理基準について技術的評価・検討を行い、PEF施設認証申請(CP)提出のための準備を進めた。(清水、sIPV Working Group; sIPV-WG)。
2. 不活化ポリオワクチン品質管理において、出来る限り感染性ポリオウイルスを用いない手法を導入するため、sIPV抗原量測定のためのD抗原ELISA試験の技術的検討を進めた(染谷、清水)。
3. 2型ポリオウイルスを保管・使用するPEFは、今後、WHOによる封じ込め認証計画(Containment certification; GAPIII-CCS)に基づいて国家封じ込め認証機関(National Authority of Containment; NAC)による施設認証を受ける必

要がある。国内PEF候補施設からのCP申請提出のため、WHO担当者、国内NAC担当者等とPEF認証に関わる情報共有を進めた。

4. 従来、地方衛生研究所(地衛研)で実施してきた、感染症流行予測調査事業におけるポリオ血清疫学調査のうち、2型ポリオウイルス中和抗体価測定について、感染研BSL3施設で実施する体制を整備し、中和抗体価測定を実施した(清水)。
5. ワクチン株を含む感染性ポリオウイルスは、意図や目的の有無に関わらず、臨床検体や環境検体に含まれる可能性があることから、WHOは、2018年5月に感染性ポリオウイルスを含む可能性のある材料を取扱う施設を対象としたガイダンス(PIMガイダンス)を公開し、PIMガイダンスに基づく保有施設調査の実施を求めている。PIMガイダンスと関連資料の内容を確認し、WHO資料の和訳版、付属資料、および国内調査で使用する調査票案を作成した。通常ポリオウイルスを取扱わない施設等を対象としたPIM保有状況予備調査を実施し、予備調査結果および専門家からのコメントを反映し、調査資料の改善を図った(清水、小池、西村、佐野、飯田、棚林)。

(倫理面への配慮)

特になし

C. 研究結果

1. 不活化ポリオワクチン製造および品質管理を実施している国内施設では、GAPIIIに対応したバイオリスク管理体制の整備を進めている。国内PEF候補施設におけるバイオリスク管理基準について、技術的な評価・検討を進めた(清水、染谷、sIPV-WG)。
2. 不活化ポリオワクチン品質管理試験において、できるかぎり感染性ウイルスを用いない手法の開発を進めた。D抗原測定試験において、感染性ポリオウイルスの代わりに不活化抗原を標準品として使用することを目指し、バリデーションを行った。免疫原性試験の国内参照品を用いて、現行の標準ウイルスとともに1型、2型、及び、3型の不活化単価バルクのD抗原量測定を行った(染谷、清水、sIPV-WG)。

3. ポリオウイルス感染性材料を保管・使用するPEFは、WHO GAPIII-CCSに基づいてNACによる認証を受ける必要がある。そのため、WHO 担当者および国内NAC担当者による、PEF認証に関わる情報共有を行った。GAPIII-CCSの第一段階である認証参加(CP)提出期限が2019年12月と定められたことから、国内PEF施設認証のための準備を進め、2019年12月までに、すべての国内PEF候補施設からCP申請が提出された。
4. 現在、感染性2型ポリオウイルスを取扱うことが出来るのは、ワクチン製造施設を除くと、国内では感染研村山庁舎のみである。これまで、感染症流行予測調査事業におけるポリオウイルス中和抗体価測定は地衛研で実施されてきたが、すべての地衛研で、2型ポリオウイルスを廃棄したことから、2型株中和抗体価測定試験は、感染研村山庁舎BSL3実験室内で実施した。地衛研で、1型および3型ポリオウイルスに対する中和抗体価測定を実施し、残りの血清検体を感染研ウイルス第二部に送付し、2型中和抗体価測定を行った。2型中和抗体価測定SOPを作成し、流行予測調査術式改訂版に反映させた。
5. ワクチン株を含む感染性ポリオウイルスは、意図や目的の有無に関わらず、臨床検体や環境検体中に含まれる可能性があることから、WHOは、2018年5月に感染性ポリオウイルスを含む可能性のある材料(糞便、呼吸器、環境検体)を取扱う施設を対象としたガイダンス(PIMガイダンス)を公開した。PIMガイダンスの内容を検討し、国内対応を検討するため、以下のWHO資料を精査し和訳版を作成した(清水、小池、西村、佐野、飯田、棚林)。
6. 作成した和訳資料を用いて、PIM保有施設予備調査を実施した。WHOより提供されたPIMガイダンス関連資料を補足するため、上記資料に加えて国内向け関連資料を作成した。また、PIM ガイダンス和訳版および調査関連資料の問題点・改善点を抽出するため、PIM保有施設調査についてのアンケートを作成し回答を依頼した。以下の施設(回答部門数/調査依頼部門数)から、調査票とアンケートを回収した(清水、小池、西村、佐野、飯田、棚林)。

環境検体等取扱い施設	5/5
細菌検体等取扱い施設	5/5
地方自治体関連施設	3/3
感染研部・センター	8/24

小計 31/48

7. PIM保有施設予備調査では、アンケート自由記載欄に多くの有用なコメントが寄せられた。予備調査結果および異なる領域の専門家からのコメントを反映し、調査資料の改善と簡略化を図った。作成した資料を用いて「世界的なポリオ根絶に向けたポリオウイルスに感染する可能性のある検体等の試料の保持状況に関する調査について」(令和元年8月29日付、厚生労働省健康局結核感染症課事務連絡)による施設調査が実施された。
8. PIM保有施設調査結果の概要は、WHO西太平洋地域ポリオ根絶認定委員会年次報告書(ANNUAL PROGRESS REPORT ON SUSTAINING POLIO-FREE STATUS, Japan, 2019)の一部としてWHO提出され、WHO西太平洋地域ポリオ根絶認定委員会会議(2019年11月)において報告された。
9. 糞便あるいは呼吸器検体から、培養細胞を用いたウイルス分離を行う際、意図しないポリオウイルス増殖のリスクを低減させるため、ポリオウイルス受容体ノックアウト細胞を樹立した。PVR遺伝子を破壊したHeLa細胞にポリオウイルス、EV71、CVA3を感染させた。KO細胞はポリオウイルス非感受性であったが、他の2つのウイルスに対する感受性は野生型とほぼ同一であった。PVR KO細胞はポリオを増殖させずに他のウイルスの分離を行うに適した細胞である(小池)。

D. 考察

本研究では、今後も2型ポリオウイルスを使用するPEF候補施設を対象として、GAPIIIに準じたポリオウイルス・バイオリスク管理体制の標準化、リスク低減に向けた取り組みを進めた。一方、糞便、咽頭拭い等の臨床検体、下水等の環境検体もポリオウイルス・バイオリスク管理の対象となることから、WHOによるPIMガイダンスに基づいた施設調査手法の検討を進めた。

不活化ポリオワクチン品質管理において、できるかぎり感染性ウイルスを用いない手法の開発を進め、

感染性ポリオウイルスの替わりに不活化抗原を標準品として使用するD抗原測定試験の評価を進めた。不活化抗原を用いたD抗原測定試験により、従来法と同様、D抗原量を測定できることが明らかとなった。

感染症流行予測調査事業におけるポリオウイルス中和抗体価測定は、これまで、地衛研で実施されてきたが、2017年度調査から、2型ポリオウイルス中和抗体価測定試験は、感染研ウイルス第二部で実施している。BSL3室での2型中和抗体価測定に際して、方法等の変更を行ったので、2型株中和抗体価測定の方法を整備し、感染症流行予測調査術式改訂版に反映させた。

2016年5月のtOPV接種停止以降、すべての2型ポリオウイルスは、GAPIIIに基づく病原体管理の対象となった。そのため、国内では、現在、ワクチン製造施設等を除き、ワクチン株を含む2型ポリオウイルスの保持・使用は基本認められておらず、適切な方法による廃棄が推奨されている。いっぽう、目的や意図の如何に関わらず、糞便等の検体には、感染性ポリオウイルス、とくにOPVに由来するワクチン株が偶発的に含まれる可能性があり、感染性ポリオウイルスを含む可能性のある材料(PIM)のバイオリスク管理は、日本でも、広範な領域の多くの検査、研究、医療施設等に関係する可能性がある。WHOは2018年5月に、PIMガイダンスを公開し、本ガイダンスに基づいた施設調査と調査結果の報告を求めている。PIMガイダンスによると、まず、糞便検体、呼吸器検体、濃縮下水検体を保有・使用している、あらゆる施設において、検体の種類や採取場所・時期に基づき、野生株ポリオウイルス/VDPVが含まれる可能性のある検体、および、OPV/Sabin株が含まれる可能性のある検体を特定する。野生株/VDPVが含まれる可能性のあるPIMは、廃棄・不活化するか、ポリオウイルス取扱い可能施設へ移送する。OPV/Sabin PIMについては、PIMの種類と実験室における作業内容に基づいて、リスク評価・リスク分類を行い、3段階のPIMリスク分類(Moderate, Low, Lowest)に基づいたリスク管理を実施する。

対象とした施設数・部署数は限られてはいるものの、前年度に実施した広範な領域の施設を対象としたPIM保有施設予備調査の結果、多くの調査対象施設から有用なコメントを得ることが出来た。予備調査結果および異なる領域の専門家からのコメントを反映し、調査資料の改善と簡略化を図った。具体的には、調査手順説明資料の改訂を行い、凍結検体(糞便、呼吸器、環境)の保有が無い施設では簡易調査票で回答完了とすることにより、調査手順を簡略化した。作成した資料を用いて、厚生労働省健康局結核感染

症課により「世界的なポリオ根絶に向けたポリオウイルスに感染する可能性のある検体等の試料の保持状況に関する調査について」(令和元年8月29日付、事務連絡)に基づいた施設調査が実施された。国内PIM保有施設調査結果の概要は、WHO西太平洋地域ポリオ根絶認定委員会2019年度報告書としてWHOに報告された。

今回は、対象とされる検体を保有する可能性の比較的高い施設を中心とした調査となったが、今後は、広汎な施設を対象とした網羅的調査のための調査手法の検討が必要となる。本研究班での検討も踏まえ、網羅的施設調査のための調査票を含む施設調査資料は、非専門家にとっても極力わかりやすい資料とする必要がある。また、広汎なPIM保有施設調査に際しては、調査対象施設からの問い合わせに対応出来る体制の整備が必要とされる。2019-2020年には、2型ワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行が、アフリカ諸国で拡大しつつあり、また、WHO西太平洋地域でも、フィリピンとマレーシアにおいて、2型ワクチン由来ポリオウイルスによる大規模なポリオ流行が発生した。そのため、これらの国で採取された検体は、VDPV-PIMとして廃棄を含めたバイオリスク管理の対象となる。また、現在、世界規模で流行が拡大しているCOVID-19流行に対応した検体(呼吸器、糞便、環境)のバイオリスク管理体制の再検討が必要とされる。

E. 結論

今後も2型ポリオウイルスを使用するPEF候補施設では、GAPIIIに示されたバイオリスク管理標準に準じてポリオウイルスを取扱う必要がある。本研究では、今後も2型ポリオウイルスを使用するPEF候補施設を対象として、GAPIIIに準じたポリオウイルス・バイオリスク管理体制の標準化、リスク低減に向けた取り組みを進めた。国内PEF施設認証のための準備を進め、その結果、2019年12月までに、すべての国内PEF候補施設からCP申請が提出された。

糞便、咽頭拭い等の臨床検体、下水等の環境検体もバイオリスク管理の対象となることから、今後、ポリオ・エンテロウイルス以外の腸管感染症の検査・研究施設、インフルエンザ等呼吸器感染症の検査・研究施設でもリスク評価に基づいた検体等の廃棄・管理が必要となる。広範な領域の施設を対象としたPIM保有施設予備調査の結果、多くの調査対象施設から有用なコメントを得ることが出来た。予備調査結果および異なる領域の専門家からのコメントを反映し、調査資料の改善と簡略化を図った。調査手

順説明資料の改訂を行い調査手順を簡略化した。作成した資料を用いて、厚生労働省健康局結核感染症課による「世界的なポリオ根絶に向けたポリオウイルスに感染する可能性のある検体等の試料の保持状況に関する調査について」に基づいた施設調査が実施され、PIM保有施設調査の概要がWHOに報告された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hoa-Tran TN, Nguyen AT, Dao ATH, Kataoka C, Ta HTT, Nguyen HTV, Takemura T, Nguyen TTT, Vu HM, Nguyen TTH, [Shimizu H](#). Genetic characterization of VP1 of coxsackieviruses A2, A4, and A10 associated with hand, foot, and mouth disease in Vietnam in 2012–2017: endemic circulation and emergence of new HFMD-causing lineages. *Arch Virol* 165: 823-834, 2020
- 2) Ushioda W, Kotani O, Kawachi K, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Hasegawa H, [Shimizu H](#), Takahashi K, Nagata N. Neuropathology in Neonatal Mice After Experimental Coxsackievirus B2 Infection Using a Prototype Strain, Ohio-1. *J Neuropathol Exp Neurol* 79: 209-225, 2020
- 3) Okitsu S, Khamrin P, Takanashi S, Thongprachum A, Hoque SA, Takeuchi H, Khan MA, Hasan SMT, Iwata T, [Shimizu H](#), Jimba M, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H. Molecular detection of enteric viruses in the stool samples of children without diarrhea in Bangladesh. *Infect Genet Evol* 77: 104055. 2020
- 4) Kadji FMN, [Nishimura H](#), et al. Fluctuations in antibody titers against enterovirus D68 in pediatric sera collected in a community before, during, and after a possible outbreak. *Jpn J Infect Dis* 73: 55-57. 2020
- 5) Pham NTK, Thongprachum A, Shimizu Y, Trinh QD, Okitsu S, Komine-Aizawa S, [Shimizu H](#), Hayakawa S, Ushijima H. Diversity of human parechovirus in infants and children with acute gastroenteritis in Japan during 2014-2016. *Infect Genet Evo* 75: 104001. 2019
- 6) 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 alpha3 is involved in non-enveloped hepatitis E virus infection. *Virology* 536:119-124, 2019
- 7) Takechi M, Fukushima W, Nakano T, Inui M, Ohfuji S, Kase T, Ito K, Kondo K, Maeda A, [Shimizu H](#), Hirota Y. Nationwide Survey on Pediatric Inpatients of Hand, Foot and Mouth Disease, Herpangina, and Associated Complications during Epidemic Period in Japan: Estimated Number of Patients and Factors Associated with Severe Cases. *J Epidemiol* 29: 354-362, 2019
- 8) Funakoshi Y, Ito K, Morino S, Kinoshita K, Morikawa Y, Kono T, Doan HY, [Shimizu H](#), Hanaoka N, Konagaya M, Fujimoto T, Suzuki A, Chiba T, Akiba T, Tomaru Y, Watanabe K, Shimizu N. Enterovirus D68 respiratory infection in a children's hospital in Japan in 2015. *Pediatr Int* 61:768-776, 2019
- 9) Okumura A, Mori H, Fee Chong P, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, [Shimizu H](#), Fujimoto T, Tanaka-Taya K. Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study I. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan. *Brain Dev* 41: 443-451, 2019
- 10) Apostol LN, [Shimizu H](#), Suzuki A, Umami RN, Jiao MMA, Tandoc A 3rd, Saito M, Lupisan S, Oshitani H. Molecular characterization of enterovirus-A71 in children with acute flaccid paralysis in the Philippines. *BMC Infect Dis* 19: 370, 2019
- 11) Utsumi T, Athiyah A, Wahyuni R, Dinana Z, Yamani L, Soetjijto S, Sudarmo S, Ranuh R, Darma A, Juniastuti J, Raharjo D, Matsui C, Deng L, Abe T, Doan YH, Fujii Y, [Shimizu H](#), Katayama K, Lusida MI, Shoji I. Molecular epidemiology and clinical features of rotavirus infection among pediatric patients in East Java, Indonesia during 2015-2018: dynamic changes in rotavirus genotypes from equine-like G3 to typical human G1/G3, *Front Microbiol* 10: 490, 2019
- 12) Satoh H, Tanaka-Taya K, [Shimizu H](#), Goto A, Tanaka S, Nakano T, Hotta C, Okazaki T, Itamochi M, Ito M, Okamoto-Nakagawa R, Yamashita Y, Arai S, Okuno H, Morino S, Oishi K. Polio vaccination coverage and seroprevalence of poliovirus antibodies after the introduction of inactivated poliovirus vaccines for routine immunization in Japan. *Vaccine* 37: 1964-1971, 2019

- 13) Bauri M, Wilkinson AL, Ropa B, Feldon K, Snider CJ, Anand A, Tallis G, Boualam L, Grabovac V, Avagyan T, Reza MS, Mekonnen D, Zhang Z, Thorley BR, Shimizu H, Apostol LNG Takashima Y. Notes from the Field: Circulating Vaccine-Derived Poliovirus Type 1 and Outbreak Response - Papua New Guinea, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 68: 119-120, 2019
- 14) Wang B, Ogata H, Takishima Y, Miyamoto S, Inoue H, Kuroda M, Yamada K, Hijikata Y, Murahashi M, Shimizu H, Okazaki T, Nakanishi Y Tani K. A Novel Combination Therapy for Human Oxaliplatin-resistant Colorectal Cancer Using Oxaliplatin and Coxsackievirus A11. *Anticancer Research* 38: 6121-6126, 2018
- 15) Takahashi S, Metcalf CJE, Arima Y, Fujimoto T, Shimizu H, Rogier van Doorn H, Le Van T, Chan YF, Farrar JJ, Oishi K Grenfell BT. Epidemic dynamics, interactions and predictability of enteroviruses associated with hand, foot and mouth disease in Japan. *Journal of the Royal Society, Interface* 152018. 2018
- 16) Utsumi T, Wahyuni RM, Doan YH, Dinana Z, Soegijanto S, Fujii Y, Juniastuti, Yamani LN, Matsui C, Deng L, Abe T, Soetjpto, Lusida MI, Ishii K, Shimizu H, Katayama K Shoji I. Equine-like G3 rotavirus strains as predominant strains among children in Indonesia in 2015-2016. *Infect Genet Evol* 2018 61: 224-228, 2018
- 17) Fujii K, Sudaka Y, Takashino A, Kobayashi K, Kataoka C, Suzuki T, Iwata-Yoshikawa N, Kotani O, Ami Y, Shimizu H, Nagata N, Mizuta K, Matsuzaki Y, Koike S. VP1 amino acid residue 145 of enterovirus 71 is a key residue for its receptor attachment and resistance to neutralizing antibody during cynomolgus monkey infection. *J Virol* 92, 2018
- 18) Thongprachum A, Fujimoto T, Takanashi S, Saito H, Okitsu S, Shimizu H, Khamrin P, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H. Detection of nineteen enteric viruses in raw sewage in Japan. *Infect Genet Evol*. 63: 17-23, 2018
- 19) Cooper G, Mao Q, Crawl L, Wang Y, Dougall T, Rigsby P, Liang Z, Xu M, Collaborative Study G, Minor P, Wang J Martin J. Establishment of the 1st WHO International Standard for anti-EV71 serum (Human). [contributed as one of the Collaborative Study Group members]. *Biologicals* 53: 39-50, 2018
- 20) 清水博之. 「エンテロウイルス」の項を担当、大曲貴夫監修. 【今日の疾患辞典】 デジタル版 Current Decision Support (CDS) , 佐藤寿彦編、2019
- 21) 清水博之. 世界ポリオ根絶計画の現状と病原体サーベイランス. *病原微生物検出情報* 41: 21-23, 2020
- 22) 永田典代、長谷川秀樹、清水博之、齋藤博之. エンテロウイルス感染による急性弛緩性麻痺の病理. *病原微生物検出情報* 41: 25-27, 2020
- 23) 藤本嗣人、花岡 希、多屋馨子、清水博之. 急性弛緩性麻痺(AFP)を認める症例からのEV-D68、EV-A71の検出方法を含めた非ポリオエンテロウイルス検査. *病原微生物検出情報* 41: 28-29, 2020
- 24) 崎山 弘、城 青衣、梅本 哲、清水博之、大石和徳. 全国調査による定期予防接種の累積接種率調査: 2017年・2018年調査. *外来小児科* 22: 462-470, 2019
- 25) 藤本嗣人、花岡 希、小長谷昌未、高橋健一郎、多屋馨子、清水博之. エンテロウイルス脳炎と検体採取について. *病原微生物検出情報* 40: 107-108, 2019
- 26) 清水博之: 【話題の疾患と治療】手足口病～過去10年間で最大規模の流行. *感染炎症免疫* 50 : 46-47, 2020
- 27) 清水博之: エンテロウイルスD68感染症と中枢神経疾患. *臨床とウイルス* 47, 210-217, 2019
- 28) 清水博之: 手足口病の流行周期と原因エンテロウイルス. *チャイルドヘルス*, 2019
- 29) 清水博之: エンテロウイルスD68感染症. 小児科診療「小児感染症のいまを読み解く」 82,769-774, 2019
- 30) 清水博之: 感染症法施行規則の一部改正 急性弛緩性麻痺 (AFP; ポリオを除く) が五類感染症に追加. *ファルマシア* 55, 341, 2019
- 31) 清水博之: ポリオウイルス基幹施設におけるバイオリスク管理と施設認証. *JBSA Newsletter* 8, 2019
- 32) 清水博之: 世界ポリオ根絶は本当に達成できるのか? 現状と課題. *臨床とウイルス* 46, 285-295, 2018
- 33) 染谷雄一、清水博之: ポリオワクチンとポリオウイルスのバイオリスク管理. *ウイルス* 68, 31-40,2018

- 34) 藤本嗣人、小長谷昌未、花岡希、清水博之: エンテロウイルス実験室診断の現状と課題. 病原微生物検出情報 39: 98-99, 2018
- 35) 清水博之: エンテロウイルスD68のウイルス学的性状. 神経感染症学雑誌 23,62-66, 2018
- 36) 清水博之. 「ポリオ」の項を担当、西條政幸編、グローバル時代のウイルス感染症、204-208、日本医事新報社、2019
- 37) 中野貴司、清水博之. 「ポリオワクチン」の項を担当、ワクチン— 基礎から臨床まで —、112-123, 日本ワクチン学会、2018
- 38) 清水博之. 「エンテロウイルス (ポリオウイルスを含む)」の項を担当、147-156、ウイルス検査法、日本臨床ウイルス学会、2018
2. 学会発表
- 1) Shimizu H. NIID Update. The 24th Polio Research Committee Meeting. Starling Geneva Hotel & Conference Center, Geneva, Switzerland, 6-7 November, 2019
- 2) Shimizu H. A Turning Point in Global Polio Eradication -Residual risk and vaccine strategies- The annual conference of pathogenic microbiology and biosafety. Shantou, Guangdong, China, 16 October, 2019
- 3) 清水博之. ポリオ根絶計画の現状と実験室診断. 2019年度 希少感染症診断技術研修会 2020年1月29日、東京
- 4) 清水博之. 世界ポリオ根絶計画最終段階におけるワクチン戦略. 第23回日本ワクチン学会学術集会シンポジウム3: 国際化とワクチン, 2019年12月1日、東京
- 5) 清水博之. ポリオウイルス感染性を有する可能性のある検体のバイオリスク管理 —現実的な対策に向けて— 第19回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会. ワークショップ1 ポリオ根絶の最終段階戦略とその実施計画, 2019年 11月19日、東京
- 6) Nguyen AT, Hoa-Tran TN, Dao ATH, Kataoka C, Shimizu H. A 10-year study on circulation and genetic characteristics of coxsackievirus A6 and A16 in northern Vietnam, 2008-2017.(ポスター) 第67回日本ウイルス学会学術集会, 2019年10月29日-31日、東京
- 7) 吉田和央、村松正道、水田克巳、清水博之. 日本で分離されたエンテロウイルス D68株に対するIVIG製剤の中和活性の測定 (ポスター). 第67回日本ウイルス学会学術集会, 2019年10月29日-31日、東京
- 8) Yamani LN, Utsumi T, Doan YH, Fujii Y, Dinana Z, Wahyuni RM, Soegijanto S, Athiyah AF, Soetjipto S, Juniastuti J, Liang Y, Matsui C, Deng L, Abe T, Shimizu H. Ishii K, Katayama K, Lusida MI, Shoji I. Whole genome analysis of G12P [8] rotavirus strains from hospitalized children in Surabaya, Indonesia (ポスター) . 第67回日本ウイルス学会学術集会, 2019年10月29日-31日、東京
- 9) 永田典代、宮崎誠、斎藤博之、柴田ちひろ、ドゥアンイエーンハイ、荒尾雄二郎、岩田(吉河)奈織子、清水博之、長谷川秀樹. マウスモデルにおけるエンテロウイルスD68の神経病原性. 第67回日本ウイルス学会学術集会, 2019年10月29日-31日、東京
- 10) 斎藤博之、秋野和華子、佐藤寛子、藤谷陽子、柴田ちひろ、田中貴子、佐藤了悦、佐藤進、清水博之. 乳飲みマウスを用いたガンマグロブリン製剤のエンテロウイルスD68型に対する中和能の検討 (ポスター). 第67回日本ウイルス学会学術集会, 2019年、東京
- 11) 清水博之. 世界ポリオ根絶計画の進捗と停滞. 第18回ウイルス学夏の学校 みちのくウイルス塾. 2019年7月14日、仙台
- 12) 清水博之. 世界ポリオ根絶計画は今どうなっているのか?. ポリオの会定例会2019年7月7日、東京
- 13) 清水博之. 急性弛緩性麻痺症例から検出されるエンテロウイルスとその検査. 衛生微生物技術協議会 第40回研究会 シンポジウムII 2019年7月11日熊本市民会館
- 14) 清水博之. エンテロウイルスD68感染症と中枢神経疾患. 第60回 臨床ウイルス学会. シンポジウム1 「未知・既知のウイルス感染症の病態を解く」、2019年5月25日、ウインクあいち、名古屋
- 15) 斎藤博之、柴田ちひろ、佐藤寛子、清水博之. ガンマグロブリン製剤のエンテロウイルスD68型に対する中和能. 第60回 臨床ウイルス学会. 2019年5月25日、ウインクあいち、名古屋
- 16) Shimizu H. NIID Polio GSL activity. The 8rd Meeting on

Vaccine-preventable Diseases Laboratory Networks in the Western Pacific Region. Manila, The Philippines, 20-21 March, 2019

- 17) Shimizu H. Contingency planning in polio free region; Experience from NIID. The 8th Meeting on Vaccine-preventable Diseases Laboratory Networks in the Western Pacific Region. Manila, the Philippines, 20-21 March, 2019
- 18) Shimizu H. PEFs within the GPLN NIID experience, Third meeting of the Ad Hoc Small Working Group of the GPLN (2018). Paris, France, 6-8 November 2018
- 19) Shimizu H. NIID Update. The 22th Polio Research Committee Meeting. Rotary International HQ, Evanston, IL, USA, 15-16 October, 2018
- 20) Shimizu H. An Outbreak of Enterovirus D68 in August–December 2015 in Japan as an emerging “neurovirulent” enterovirus infection, Lessons Learned since 1998 Enterovirus A71 Epidemic in Taiwan Contributions and Implications, Taipei, Taiwan, 29 September, 2018 (招待講演)
- 21) Shimizu H. Challenges in detecting VDPV- Examples from Laos and PNG -, Second meeting of the Ad Hoc Small Working Group of the GPLN (2018) De Biltse Hoeek, de Bilt, The Netherlands, 27-29 June 2018
- 22) Kotani O, Yokoyama M, Fujii K, Kobayashi K, Nishimura Y, Nagata N, Shimizu H., Koike S, Sato H. Cis-allosteric regulation of the interaction surfaces of enterovirus A71 capsid protein by the VP1 single amino acid residue at position 145. Europic 2018, Egmond aan Zee, The Netherlands, 3-7 June, 2018
- 23) Miyazaki M, Saito H, Shibata C, Yen DH, Arao Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Shimizu H., Nagata N. Development of a flaccid paralysis mouse model after infection with enterovirus D68. Europic 2018, Egmond aan Zee, The Netherlands, 3-7 June, 2018
- 24) Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Doan YH, Shimizu H., Hasegawa H. Pathogenicity of recent Coxsackievirus B2 isolates in adult mice. Europic 2018, Egmond aan Zee, The Netherlands 3-7 June, 2018
- 25) Shimizu H. NIID Update. The 21th Polio Research Committee Meeting. Geneva, Switzerland, 4 May, 2018
- 26) Shimizu H. A cluster of cases with acute flaccid myelitis coincident with an enterovirus D68 outbreak in Japan, 2015, A respiratory “neurovirulent”? enterovirus. International Workshop on Laboratory Diagnosis for Enterovirus, Taipei, Taiwan, 23 April, 2018 (招待講演)
- 27) 清水博之. 急性弛緩性麻痺のポリオウイルス検査. 2018年度 希少感染症診断技術研修会 2019年2月19日、東京
- 28) 清水博之. ポリオウイルス病原体バイオリスク管理(ウイルス株と臨床検体). 2018年度 希少感染症診断技術研修会 2019年2月19日、東京
- 29) 清水博之. 世界ポリオ根絶計画の進捗と残された課題. 第19回 医薬品等ウイルス安全性シンポジウム セッション 3 ワクチン・血液製剤、2019年2月9日、北里大学薬学部コンベンションホール、東京
- 30) Yoshida K, Fujimoto T, Muramatsu M, Shimizu H. Prediction of dynamics of an epidemic of enterovirus infections by deep learning (ポスター). 第29回日本疫学会学会学術総会, 2019年1月30日～2月1日、東京
- 31) 佐藤 弘、多屋馨子、大石和徳、清水博之. 不活化ワクチン導入から現在までのポリオの予防接種状況・抗体保有状況の推移について. 第22回日本ワクチン学会学術集会、2018年12月8～9日、神戸
- 32) Yoshida K, Fujimoto T, Muramatsu M, Shimizu H. Prediction of a number of patients with hand, foot, and mouth disease by deep learning (ポスター). 第66回日本ウイルス学会学術集会, 2018年10月28日～30日、京都
- 33) Hung VM, Nguyen HTT, Anh NT, Anh DTH, Kataoka C, Taichiro T, Hasebe F, Thanh NTH, Shimizu H. Emerging Coxsackievirus A10, A4, and A2 Causing Hand, Foot and Mouth Disease in Vietnam, 2016-2017 (ポスター). 第66回日本ウイルス学会学術集会, 2018年10月28日～30日、京都
- 34) Saito H, Akino W, Sato H, Fujiya Y, Shibata C, Sato R, Shimizu H. Isolation of enterovirus D68 using suckling mice and the background. 乳飲みマウスによるエンテロウイルス D68 型の分離とその背景 (ポスター). 第66回日本ウイルス学会学術集会, 2018年10月28日～30日、京都
- 35) Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Doan YH, Shimizu H., Hasegawa H. Murine models of persistent infection by coxsackievirus B2 isolates. コクサッキーウイルス B2 分離株を用いた持続感染マウスモデル. 第66回日本ウイルス学会学術集会, 2018年10月28日～30日、京都
- 36) Kotani O, Yokoyama M, Fujii K, Kobayashi K, Nagata N, Shimizu H., Koike S, Sato H. Cis-allosteric regulation of the interaction surfaces of enterovirus A71 capsid protein by the VP1 single amino acid residue at position 145. VP1-145 アミノ酸によるエンテロウイルス A71 カプシド蛋白質相互作用表面のシス-アロステリック制御機構. 第66回日本ウイルス学会学術集会, 2018年10月28日～30日、京都
- 37) 斎藤博之、柴田ちひろ、佐藤寛子、清水博之. エンテロウイルス D68 型の乳飲みマウスでの分離例. 第59回日本臨床ウイルス学会、2018年6月10日、大宮
- 38) 清水博之. 世界ポリオ根絶は本当に達成できるのか? 現状と課題. 第59回日本臨床ウイルス学会シンポジウム ウイルス感染症根絶の過去、現在、そして未来、2018年6月10日、大宮
- 39) 清水博之. ポリオ根絶に向けた取り組み 第28回感染研シンポジウム 2018年5月21日、東京

G. 知的財産権の出願・登録状況
(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

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
清水博之	エンテロウイルス	佐藤寿彦編	【今日の疾患辞典】 デジタル版 Current Decision Support (CDS)	株式会社プレジジョン	東京	2019	
清水博之	ポリオ	西條政幸編	グローバル時代のウイルス感染症	日本医事新報社	東京	2019	204-208
中野貴司、清水博之	ポリオワクチン	日本ワクチン学会	ワクチン— 基礎から臨床まで	日本ワクチン学会	東京	2018	112-123
清水博之	エンテロウイルス (ポリオウイルスを含む)	日本臨床ウイルス学会	ウイルス検査法	日本臨床ウイルス学会	東京	2018	147-156

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hoa-Tran TN, Nguyen AT, Dao ATH, Kataoka C, Ta HTT, Nguyen HTV, Takemura T, Nguyen TTT, Vu HM, Nguyen TTH, Shimizu H.	Genetic characterization of VP1 of coxsackieviruses A2, A4, and A10 associated with hand, foot, and mouth disease in Vietnam in 2012–2017	Arch Virol	165	823-834	2020
Ushioda W, Kotani O, Kawachi K, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Hasegawa H, Shimizu H, Takahashi K, Nagata N.	Neuropathology in Neonatal Mice After Experimental Coxsackievirus B2 Infection Using a Prototype Strain, Ohio-1	J Neuropathol Exp Neurol	79	209-225	2020
Okitsu S, Khamrin P, Takanashi S, Thongprachum A, Hoque SA, Takeuchi H, Khan MA, Hasan SMT, Iwata T, Shimizu H, Jimba M, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H.	Molecular detection of enteric viruses in the stool samples of children without diarrhea in Bangladesh	Infect Genet Evol	75	104055	2019
Pham NTK, Thongprachum A, Shimizu Y, Trinh QD, Okitsu S, Komine-Aizawa S, Shimizu H, Hayakawa S, Ushijima H	Diversity of human parechovirus in infants and children with acute gastroenteritis in Japan during 2014-2016	Infect Genet Evol	75	104001	2019

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 alpha3 is involved in non-enveloped hepatitis E virus infection.	Virology	536	119-124	2019
Takechi M, Fukushima W, Nakano T, Inui M, Ohfuji S, Kase T, Ito K, Kondo K, Maeda A, Shimizu H, Hirota	Nationwide Survey on Pediatric Inpatients of Hand, Foot and Mouth Disease, Herpangina, and Associated Complications during Epidemic Period in Japan: Estimated Number of Patients and Factors Associated with Severe Cases	J Epidemiol	29	354-362	2019
Funakoshi Y, Ito K, Morino S, Kinoshita K, Morikawa Y, Kono T, Doan HY, Shimizu H, Hanaoka N, Konagaya M, Fujimoto T, Suzuki A, Chiba T, Akiba T, Tomaru Y, Watanabe K, Shimizu N	Enterovirus D68 respiratory infection in a children's hospital in Japan in 2015	Pediatr Int	61	768-776	2019
Okumura A, Mori H, Fee Chong P, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K	Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study I. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan	Brain Dev	41	443-451	2019
Apostol LN, Shimizu H, Suzuki A, Umami RN, Jiao MMA, Tandoc A, 3rd, Saito M, Lupisan S, Oshitani H.	Molecular characterization of enterovirus-A71 in children with acute flaccid paralysis in the Philippines	BMC Infect Dis	19	370	2019
Utsumi T, Athiyah A, Wahyuni R, Dinana Z, Yamani L, Soetjipto S, Sudarmo S, Ranuh R, Darma A, Juniastuti J, Raharjo D, Matsui C, Deng L, Abe T, Doan YH, Fujii Y, Shimizu H, Katayama K, Lusida MI, Shoji I	Molecular epidemiology and clinical features of rotavirus infection among pediatric patients in East Java, Indonesia during 2015-2018: dynamic changes in rotavirus genotypes from equine-like G3 to typical human G1/G3	Front Microbiol	10	490	2019
Satoh H, Tanaka-Taya K, Shimizu H, Gotono A, Tanaka S, Nakanus T, Hotta C, Okazaki T, Itamochi M, Ito M, Okamoto-Nakagawa R, Yamashita Y, Arai S, Okuno H, Morino S, Oishi K	Polio vaccination coverage and seroprevalence of poliovirus antibodies after the introduction of inactivated poliovirus vaccines for routine immunization in Japan	Vaccine	37	1964-1971	2019
Bauri M, Wilkinson AL, Ropa B, Feldon K, Snider CJ, Anand A, Tallis G, Boualam L, Grabovac V, Avagya	Notes from the Field: Circulating Vaccine-Derived Poliovirus Type 1 and Outbreak Response - Papua New Guinea, 2018	MMWR Morb Mortal Wkly Rep	68	119-120	2019

Kadji FMN, <u>Nishimura H</u> , et al.	Fluctuations in antibody titers against enterovirus D68 in pediatric sera collected in a community before, during, and after a possible outbreak.	Jpn J Infect Dis	73	55-57	2020
Wang B, Ogata H, Takishima Y, Miyamoto S, Inoue H, Kuroda M, Yamada K, Hijikata Y, Murahashi M, <u>Shimizu H</u> , Okazaki T, Nakanishi Y Tani K	A Novel Combination Therapy for Oxaliplatin-resistant Colorectal Cancer Using Oxaliplatin and Coxsackievirus A11	Anticancer Research	38	6121-6126	2018
Takahashi S, Metcalf CJE, Arima Y, Fujimoto T, <u>Shimizu H</u> , Rogier van Doorn H, Le Van T, Chan YF, Farrar JJ, Oishi K Grenfell BT	Epidemic dynamics, interactions and predictability of enteroviruses associated with hand, foot and mouth disease in Japan	Journal of the Royal Society, Interface	152018		2018
Utsumi T, Wahyuni RM, Doan YH, Dinana Z, Soegijanto S, Fujii Y, Juniasuti, Yamani LN, Matsui C, Deng L, Abe T, Soetjipto, Lusida MI, Ishii K, <u>Shimizu H</u> , Katayama K Shoji I	Equine-like G3 rotavirus strains as predominant strains among children in Indonesia in 2015-2016	Infect Genet Evol	61	224-228	2018
<u>清水博之</u>	世界ポリオ根絶計画の現状と病原体サーベイランス	病原微生物検出情報	41	21-23	2020
永田典代、長谷川秀樹、 <u>清水博之</u> 、斎藤博之	エンテロウイルス感染による急性弛緩性麻痺の病理	病原微生物検出情報	41	25-27	2020
藤本嗣人、花岡 希、多屋馨子、 <u>清水博之</u> 。	急性弛緩性麻痺(AFP)を認める症例からのEV-D68、EV-A71の検出方法を含めた非ポリオエンテロウイルス検査	病原微生物検出情報	41	28-29	2020
崎山 弘、城 青衣、梅本 哲、 <u>清水博之</u> 、大石和徳	全国調査による定期予防接種の累積接種率調査: 2017年・2018年調査	外来小児科	22	462-470	2019
藤本嗣人、花岡 希、小長谷昌未、高橋健一郎、多屋馨子、 <u>清水博之</u>	エンテロウイルス脳炎と検体採取について	病原微生物検出情報	40	107-108	2019
<u>清水博之</u>	【話題の疾患と治療】手足口病～過去10年間で最大規模の流行	感染炎症免疫	50	46-47	2020
<u>清水博之</u>	エンテロウイルスD68感染症と中枢神経疾患	臨床とウイルス	47	210-217	2019

清水博之	手足口病の流行周期と原因エンテロウイルス	チャイルドヘルス			2019
清水博之	エンテロウイルスD68感染症	小児科診療	82	769-774	2019
清水博之	感染症法施行規則の一部改正 急性弛緩性麻痺 (AFP; ポリオを除く) が五類感染症に追加	ファルマシア	55	341	2019
清水博之	ポリオウイルス基幹施設におけるバイオリスク管理と施設認証	JBSA Newsletter	8		2019
清水博之	世界ポリオ根絶は本当に達成できるのか？ 現状と課題.	臨床とウイルス	46	285-295	2018
染谷雄一、清水博之	ポリオワクチンとポリオウイルスのバイオリスク管理	ウイルス	63	31-40	2018
清水博之	エンテロウイルスD68のウイルス学的性状	神経感染症学雑誌	23	62-66	2018
藤本嗣人、小長谷昌未、花岡希、清水博之	エンテロウイルス実験室診断の現状と課題	病原微生物検出情報	39	98-99	2018