

ウイルス性下痢症研究会第 33 回学術集会プログラム

会場: 長崎商工会館 3F 会議室 〒850-8541 長崎県長崎市桜町 4-1

2022 年 11 月 12 日 (土) 12:00 開場 (12:15 からオンライン参加者の接続開始予定)

*会場参加者はオンライン接続不可

「2022 年度 総会」 12:40 — 12:55

司会: 岡 智一郎 (国立感染症研究所)、上間 匡 (国立医薬品食品衛生研究所)

「話題提供 1」 13:05 — 13:25

座長: 坂上亜希恵 (宮城県保健環境センター)

「胃の消化不良症状に始まり軽度の下痢症状に終わったサポウイルス感染」

西村秀一^{先生} (国立病院機構仙台医療センター)

「トピックス 1-下痢症ウイルスの動向を捉える」 13:35 — 14:55

座長: 八尋 俊輔 (熊本県保健環境科学研究所)

1. 「例年と異なる下痢症ウイルスの検出動向」

藤森亜紀子^{先生} (岩手県環境保健研究センター)

2. 「保存試料から検出された胃腸炎ウイルスの解析」

森功次^{先生} (東京都健康安全研究センター)

3. 「ロタウイルス検出、研究のアップデート」

河本聡志^{先生} (藤田医科大学)

「話題提供 2」 15:05 — 15:30

座長: 上間 匡 (国立医薬品食品衛生研究所)

「国内の主要な生産地におけるカキのノロウイルス保有状況調査及び ISO 15216 に準拠したノロウイルス検査法」

渡邊美和^{先生} (農林水産省)

「トピックス 2-感染性を指標とした下痢症ウイルス研究」 15:40 — 17:40

座長: 岡 智一郎 (国立感染症研究所)

1. 「ロタウイルスの培養細胞における増殖系の効率化とウイルス分離」

藤井克樹^{先生} (国立感染症研究所)

2. 「市販ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞を用いたヒトノロウイルス増殖研究の基盤技術」

大西由美^{先生} (富士フイルム株式会社)

3. 「ヒト腸管オルガノイドを用いた下痢症ウイルス研究の展開状況」

林豪士^{先生} (国立感染症研究所)

4. 「汎用細胞増殖系を活用した下痢症ウイルスの浄水処理性の評価」

白崎伸隆^{先生} (北海道大学)

閉会挨拶

18:00 閉場

抄録

「胃の消化不良症状に始まり軽度の下痢症状に終わったサポウイルス感染」

国立病院機構仙台医療センター
臨床研究部ウイルスセンター 西村秀一

6年前の話だが、成人のサポウイルス感染症の症状について、ウイルス学的確定症例の経過を一症例ではあるものの詳細に検討することができた、さらに経過の過程で胃、十二指腸所見まで得ることができたので報告する。

症例 患者は健康上問題のない59歳男性。2016年1月21日午前、心窩部に違和感が出始めた。食欲がなく昼食はごく少量だったが、食後に消化不良のような腹部充満感があった。同日、便の性状は普通だったが、やや便秘気味であった。翌朝、突然下痢症状が始まり、白色水様便の排便が、午前中4時間で5回あった。患者には午後に胃の内視鏡検査の予定があり朝昼食抜きだったが、腹部膨満感は継続したままだった。排便は午後4時間に3回で、便は次第に通常の色に近づくとともに固形化していき、翌朝はほぼ正常に戻った。全病日を通し発熱症状、強い吐き気、嘔吐はなかった。内視鏡検査の結果、胃十二指腸粘膜に特筆すべき所見はなかったが、前日の夕食の食渣が胃の噴門部に確認された。22日の便検体について迅速抗原検出キット検査を実施したところ、ノロウイルス陽性、ロタ、アデノウイルス陰性となり、この時点ではノロウイルス感染が疑われた。だがRNAを抽出しノロウイルス遺伝子のPCRでの検出を試みたものの結果は陰性であり、ウイルス抗原迅速検査の擬陽性の可能性が濃くなった。その後、ノロ、サポ、アデノ、およびロタウイルス対象のリアルタイムPCR検査を実施したところ、G1遺伝子型サポウイルスの遺伝子が極めて高い濃度で検出された。その後胃、十二指腸上皮のバイオプシーの組織切片の病理ブロックから10 μ m厚切片3枚からRNAを抽出し、ノロウイルスとサポウイルスについてPCR検査を行ったが、ウイルス遺伝子は検出されなかった。

ところで、この患者は下痢の発症の約1週間前に鼻汁過多の症状に悩まされていた。ライノウイルス等の呼吸器感染が疑われたために鼻腔拭い検体を採取され、当該検体は種々のウイルス分離が試みられたが、ウイルスの分離ができずにいた。さらに呼吸器系ウイルス(コロナ、インフルエンザ、パラインフルエンザ、アデノ、エンテロ、ヒトメタニューモ、RSウイルス)をターゲットとしたマルチプレックスRT-リアルタイムPCR検査でも陰性であった。サポウイルスの便での検出の結果を受けて、当該RT-PCR検査でのcDNAについてサポウイルスのPCRを実施したところnested PCRでサポウイルスのバンドが検出され、当該ウイルスは便検体で検出されたものと同じG1遺伝子型であることが明らかとなった。さらに塩基配列を調べたところ便検体でのそれと一致した。なお、RNA抽出は、鼻腔拭い検体と便検体で時期が違っていて前者の方が早く、また便のPCRを実施した施設(東北大学)と鼻腔検体のPCRを実施した施設(宮城県保健環境センター)は異なっており、また後者の施設では当時サポウイルスは一切検出されておらず、そのシーズンで検出されたウイルスのサブタイプもG1遺伝子型以外のものだった。

考察 下痢症であった本症例は、当初迅速診断キット検査の結果から、ノロウイルス感染症が疑われたものの、その後 PCR 検査の結果否定され、サポウイルス感染症であることが診断された症例である。本例によって詳細な報告が、これまでほとんどなかった成人のサポウイルス感染症の症状についての症状経過を詳細に記録することができた。本症例は、結局胃部の不快感と比較的軽症の下痢を主訴とする病態であった。胃部の不快感のために急性期の実施された内視鏡検査の結果、胃、十二指腸に特別の症状は認められなかったが、最後の喫食からの時間経過から考えた食渣の停滞状況から、胃十二指腸の運動低下が強く示唆され、胃部の不快感の説明になりうることが示唆された。ノロウイルス感染症においては、かつてウイルスを飲み込んだボランティア実験で十二指腸粘膜上皮組織の変性が報告されているが、本症例での胃十二指腸粘膜上皮組織の病理学的解析ではそうした所見は認められなかった。ただ、本例が健康成人におけるサポウイルス感染症の典型的な症状経過と病態を示しているか否かは不明であり、健康成人の同感染症の病態明らかにするためには、さらなる情報の集積が必要であろう。

本症例で特に注目すべきは、下痢に先だつ時期の鼻腔からのサポウイルスの検出である。感度の高い PCR 法による検出であることから、鼻腔検体でのウイルスの遺伝子検出は、検査過程のどこかでの検体間あるいは試薬のコンタミネーション、すなわち下痢検体中の高濃度のウイルス遺伝子のコンタミネーションであることが疑われるのが普通だが、検体からの RNA 抽出の時間的前後関係ならびに各検体の PCR 検査機関が全く違っており、さらに鼻腔からの遺伝子検出施設での当時のウイルス検出状況から、その可能性はかなり低いと考えて良いであろう。下痢に先行した鼻汁過多の原因が何であるのか、マルチプレックス RT-リアルタイム PCR 検査で病原体検索では特定できなかったものの、ごく微量の検出であったがサポウイルスが検出されており、サポウイルスがその原因であった可能性は否定できない。だが、実はこの検査で細菌種として大腸菌が検出されていた。このことは、注目に値すべきことかもしれない。すなわち、可能性として手指を介した鼻腔のサポウイルス汚染があった可能性は否定できない。そうすると鼻の症状とは無関係となる。だが、それでも、下痢症状出現の6日前に便中にサポウイルスが出ていたことになる。サポウイルスの発症までの潜伏期に関するひとつの所見ということになろう。

「例年と異なる下痢症ウイルスの検出状況」

岩手県環境保健研究センター 藤森 亜紀子 今野 博貴 梶田 弘子 高橋 知子

2020年からの新型コロナウイルス感染症の流行後、岩手県内の感染性胃腸炎患者数は増減し、当所における感染性胃腸炎に係る検査は、例年とは違った様相を呈している。2020年及び2021年は感染性胃腸炎の集団感染事例が少なかったが、2022年は、サポウイルスが検出される事例が多発した。例年、サポウイルスが検出される集団感染事例は全体の1割程度（年間0～5件）を占めるが、2022年は40件の集団感染事例（7月末現在）があり、その内5割強（22件）の事例からサポウイルスが検出されたので、その概要について報告する。

材料および方法

材料：2022年1月～7月に岩手県内（盛岡市を除く）で発生した感染性胃腸炎の集団感染事例において当センターに提出された便検体

方法：滅菌蒸留水またはPBS（－）を用いて10%糞便乳剤を作成しRNAを抽出した。逆転写反応を経てcDNAを合成しノロウイルス、サポウイルスのリアルタイムPCRを実施した。リアルタイムPCR後、検出されたウイルスについて、それぞれの遺伝子型別用のConventional PCR法を実施し、得られた増幅産物をダイレクトシーケンシング法により塩基配列を決定し遺伝子型を分類した。なお、ノロウイルスのリアルタイムPCR検査は全ての集団感染事例で実施し、サポウイルスのリアルタイムPCRは、状況に応じて実施した。

ノロウイルスのリアルタイムPCR及び遺伝子型別用のConventional PCR法については、国立感染症研究所の病原体検出マニュアルノロウイルス（第1版）に示されている方法を用いた。

サポウイルスのリアルタイムPCRについては、Okaらのプライマー及びプローブ（Journal of Medical Virology, 2006）を用いた。遺伝子型別用のConventional PCR法については、国立感染症研究所の病原体検出マニュアルサポウイルス（第1版）に示されているプライマー及び試薬を用いた。

結果

2022年1月～7月末までに40件の感染性胃腸炎の集団発生事例があった。検査結果は、表1のとおりであった。ノロウイルスは、1～4月に14件検出された。サポウイルスは3月～7月に18件検出された。4月以降に検出されたサポウイルスは全てGI.1であった。4月と6月には、ノロウイルス及びサポウイルスが同時に検出された事例が計4件あった。内訳は、同一集団の別の患者糞便からそれぞれのウイルスが検出された場合と、同一患者糞便から複数のウイルスが検出された場合があった。病原微生物検出情報による全国のノロウイルス及びサポウイルスの検出状況においても、1～3月は、ノロウイルスが優勢であったが、4～6月はサポウイルスが優勢であり、当所と同様の傾向がみられた。

考察

これまでの、検査項目の第一選択肢として、感染性胃腸炎の原因の9割を占めているノロウイルスを中心にリアルタイムPCR検査を実施していた。2022年はサポウイルスの集団感染事例を多く経験した。

1 事例で ノロウイルスおよびサポウイルスが同時に検出される事例があること、1 人の患者からノロウイルスおよびサポウイルスが検出される重複感染を疑う事例があることが判明した。また、2021 年 7 月にサポウイルスの病原体検出マニュアルが追加されたことで、検査体制の充実が図られた。

これらのことから、今後、感染性胃腸炎の検査においては、ノロウイルスだけでなくサポウイルスについても同時にリアルタイム PCR 検査を実施し、より詳細な感染状況を把握していきたい。

2022年	検査 件数	検出されたウイルス			
		ノロ ウイルス	サポ ウイルス	同時検出 (ノロ+サポ)	その他
1月	5	4(GII.4)			1 (不検出)
2月	5	4(GII.4)			1 (アストロウイルス)
3月	6	3(GII.2) 2(GII.4)	1(GI.2)		
4月	6	1(GII.4)	4(GI.1)	1(ノロGII+サポGI.1)	
5月	6		6(GI.1)		
6月	11		6(GI.1)	3(ノロGII+サポGI.1)	2 (不検出)
7月	1		1(GI.1)		
計	40	14	18	4	4

「保存試料から検出された胃腸炎ウイルスの解析」

東京都健康安全研究センター

森 功 次

検出された病原体の長期的な解析はウイルスに限らず細菌検査等においても実施されており、これまでも検出状況とその変遷が示されてきた。当センターにおける胃腸炎ウイルスの検索は 1967 年の年報¹⁾に、1、2 月を中心に発生した原因不明の食中毒患者試料 230 件、9 月に発生した 9 保健所が関わる原因不明下痢患者試料 117 件について病原物質の検出を試みたものの原因を明らかにすることができなかったことが記載されている。検査方法について記載がないが培養細胞を用いた分離試験と電子顕微鏡による検索を実施したと推察される。その後、ロタウイルスの検索が開始されたほか胃腸炎ウイルスの検索が実施され^{2), 3)}、関根、安東らが 1984、85 年に発生した病因物質不明の食中毒事例における糞便試料について電子顕微鏡を用いてウイルス検索を実施し、ウイルス粒子(Small round virus)が観察できたことをそれぞれ報告している^{4), 5)}。行政的な検査が開始される 1997 年までの間、WB 法や PCR 法など他の施設と連携して検査方法について検討が実施されてきたが、これも試料を検査のみに用いる材料と考えない姿勢が重要であったことが推察される。

その後、当センターにおいて 1966~83 年にかけて発生した病因物質不明の食中毒事例に関わる糞便試料を扱う機会を得た。細菌検査陰性であった 70 事例中 48 事例(68.6%)、307 件中 127 件(41.4%)からノロウイルスが検出され、1997 年の法改正によりウイルスが食中毒の起因物質となるかなり前からノロウイルスが食中毒事例に関与していたことが示唆される結果が得られた⁶⁾。また検出されたノロウイルスの遺伝子型について検討したところ、この期間における GII.4 の割合は 6.9%と少ないほか、最も多い割合を占める遺伝子型も GI.8 と GII.5 が 8.3%を占めるのみで特に大きな割合を占める遺伝子型がみられないなど検出状況が現在と大きく異なること、2014/15 年からみられた GII.17 と塩基配列が類似した株が検出された⁷⁾ことなど興味深い点が見受けられた。その後、電子顕微鏡による検索が主に実施されていた 1985-92 年の試料について検討したところ GII.4 の割合はやはり 3.2%と少なかった。1993-95 年の試料において検索を実施すると GII.4 の占める割合は 43.2%とそれ以前の期間と大きく異なっていた。そこで 1975-87 年に検出された GII.4 について解析領域を長くして検討を行ったところ、ポリメラーゼ領域は当初 GII. P39 であったが、1980 年に GII. P12 になり、さらに 1993 年以降の GII.4 は GII. P4 へとリコンビネーションを繰り返していたことが確認できた。GII. P4 へのリコンビネーションとともに GII.4 の検出された割合が増加していたことから、流行の分布には ORF1 の影響が大きいことが類推された⁸⁾。GII.4 以外にも検出される頻度の高い GII.2、GII.3、GII.6 も保存 試料から取得された配列と比較した際にリコンビネーションを繰り返して来たことが確認できる。マイナーな遺伝子型である GI.9 の VP1 全長における置換数は GII.3 より多いことを考えると、VP1 領域の変異による抗原性の変化とあわせて ORF1 の変化についてもモニタリングしていく重要性を示唆している。また、1986 年の試料から検出された GVIII.1 株、1995 年の試料から検出された GIX. 1 株については全長の配列が得られ、現在の株と比較した際にみられた塩基配列の安定性がこれら genogroup の特徴のひとつと推察された。これら様々な検討が可能であったのは保存試料を用いた長期間の検証によるところが大きい。さらに系統樹の分岐が独立していると考えられ、RIVM の Norovirus Typing Tool、および CDC の Human Calicivirus

Typing Tool において既存の遺伝子型に分類されなかった株が GI、GII それぞれ検出された⁹⁾。地方衛生研究所の業務の一環として臨床検体に関わる機会があり、それ由来の検出株や分離株は重要な価値があると思われる。集団胃腸炎事例に関連した不顕性感染者の検体もそれにあたる。現在の流行状況の把握のみでなく、保存試料から様々な検討が可能であり、過去と将来との比較のためにも試料や分離株を保存する重要性について改めて認識した。

- 1) 東京都、都立衛生研究所年報(19)1967
- 2) 藪内ら、急性胃腸炎患児ふん便からの Rotaviruses の検出、都立衛生研究所年報(31-1)1980: 51-54
- 3) 関根ら、東京都内における小児急性胃腸炎のウイルス学的・細菌学的検索成績、都立衛生研究所年報(33)1982: 59-65
- 4) 関根ら、都内において冬季に集団発生した非細菌性胃腸炎のウイルス学的検索、感染症誌(60)1986: 453-460
- 5) 安東ら、東京都で冬季に集団発生した非細菌性急性胃腸炎のウイルス学的検索、都立衛生研究所年報(37)1986: 23-28
- 6) Mori ら、Detection of Enteric Viruses in Fecal Specimens from Nonbacterial Foodborne Gastroenteritis Outbreaks in Tokyo, Japan between 1966 and 1983、Jpn J Infect Dis (70)2017: 143-151
- 7) Mori ら、Comparison of genetic characteristics in the evolution of Norovirus GII.4 and GII.17、J Med Virol (89)2017: 1480-1484
- 8) Mori ら、Genomic Analysis of the Evolutionary Lineage of Norovirus GII.4 from Archival Specimens during 1975–1987 in Tokyo、J Med Virol(89)2017: 363-367
- 9) Mori ら、Genetic characteristics of archival noroviruses detected from 1970s to 1990s、Arch Virol、2022 Sep 10. Published online. <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05595-4>.

「ロタウイルス検出、研究のアップデート」

藤田医科大学 医学部 ウイルス・寄生虫学講座
河本 聡志

ロタウイルス (RV) はゲノムとして 11 本の 2 本鎖 RNA (dsRNA) を有する。中和抗原 VP7 と VP4 が血清型 (遺伝子型) を規定し、それぞれ G タイプと P タイプは G1-G42、P[1]-P[58]が報告されており、ゲノム多様性は著しい。ヒトでは G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]、G12P[8]の G/P タイプ組合せが 90%以上を占めるが、他の哺乳動物にもそれぞれ固有の G/P 組合せを有する RV が存在しており、稀に種間伝播を起こす。臨床検体を対象とした RV 研究においては、流行 RV 株を検出して その G/P タイプを把握することは、ワクチン有効性とワクチン接種により誘導される免疫から逃れようとする新型 RV 株の出現の把握においてきわめて重要な情報となる。G/P タイプは semi-nested RT-PCR やダイレクトシーケンシングによって同定でき、これまでに様々なプライマーセットが設計されている。一方で、残る 9 本の遺伝子にもゲノム多様性が認められ、さらに遺伝子交換 (リアソートメント) も起こすことから、非定型的なヒト RV 株の検出には全 11 遺伝子分節のシーケンシングが望ましいが、収集したすべての RV 胃腸炎患者下痢便について、次世代シーケンシング (NGS) を実施できる研究室は多くない。そこで効果を発揮するのは、旧来の解析技術であるゲノムのポリアクリルアミドゲル電気泳動 (PAGE) 解析と、semi-nested RT-PCR あるいはダイレクトシーケンシングとの組み合わせによるスクリーニングである。これにより、世界的に出現と感染拡大が相次いでいる DS-1 様 G1/3/8/9P[8]株を区別することができる。また、動物から種間伝播したと推測される非定型的ヒト RV 株の多くも検出される。こうして非定型的と示唆された少数の臨床検体についてのみ NGS による全ゲノム解析を行えば良いことになる。

最近のワクチン接種拡大に由来すると推測される、RV 患者下痢便中のウイルス量の減少が国内外で経験されるが、通常の RT-PCR 解析よりも比較的多量の便中ウイルスが必要とされる NGS 解析では、このことで全ゲノムシーケンスの取得がきわめて難しくなる。そこで、培養細胞を用いた臨床 RV 株の分離が必要になることもある。胃腸炎患者下痢便からの RV 分離は比較的難しいとされるが、これまでに多くの臨床 RV 株の分離が報告されている。

本講演では、私どもが国内外の研究者との共同研究で進めてきた臨床 RV 株の検出と解析結果についてご紹介したい。

話題提供 2

「国内の主要な生産地におけるカキのノロウイルス保有状況調査及び ISO 15216 に準拠したノロウイルス検査法」

農林水産省消費・安全局食品安全政策課

渡邊美和

ノロウイルスによる食中毒は、令和3年に我が国で報告された食中毒事件数の約1割及び食中毒患者数の約4割を占めている。ノロウイルスは患者の糞便中に排出された後、下水を通して河川や海に流入し、カキ等の二枚貝に蓄積する。カキのノロウイルス汚染を低減するためには、ノロウイルスの保有状況に基づく養殖海域の衛生管理が必要であり、そのためにも科学的に信頼性の高いノロウイルス遺伝子検査法が不可欠である。

衛生管理の前提として、国内のカキのノロウイルス保有状況を把握するために、令和元年度から令和3年度にかけてカキ中のノロウイルスの平常時における水準調査を実施した。これにより、主要な生産地における実態把握するとともに、養殖海域及び加工場における現状の衛生管理を検証した。具体的には、国内の主要なカキ生産地最大15道府県29海域に協力いただき10月から翌3月のカキを採取し、ノロウイルスの陽性率や定量値、生産地で行われている浄化処理前後の保有状況の変化を調査した。全体的な傾向としては、ノロウイルスの平均定量値は12月以降増加し、2月、3月頃をピークに推移した。また、ほとんどの海域でいずれかの月にノロウイルスが検出され、浄化処理前後で顕著な変化を示す処理方法は認められなかった。

また、欧州連合やシンガポール等では、ISO 15216-1:2017に基づくノロウイルス遺伝子検査法（以下「ISO法」という）が主流であるが、国内では厚生労働省通知に基づく検査法が広く実施されている。これにより、輸出前検査と輸出先国における検査で検査結果に違いが生じ、輸出の障壁となる可能性がある。そのため、ISO法に準拠した検査手順について、国内で実施可能な手順を整理し、令和3年7月に公表した。これを踏まえ、令和3年度の平常時における水準調査ではISO法によって調査を実施し、国際的な検査方法による国内のノロウイルス保有状況に関するデータを得ることができた。

さらに、特に輸出向けカキについてISO法を用いた検査の普及を目的として、検査手順のポイント及び解説を盛り込んだ動画を作成し、今後分析機関がISO法による検査を導入する一助となるよう農林水産省HPにて公表する予定である（令和4年9月）。

農林水産省では今後、これまでに得られたデータも踏まえ、ノロウイルスの低減に効果的かつ我が国の実態に合ったカキの衛生管理方策の検証を行い、ISO法による検査とともに効果的な衛生管理方策の普及を行っていく。

トピックス 2-1

「ロタウイルスの培養細胞における増殖系の効率化とウイルス分離」

国立感染症研究所 ウイルス第二部

藤井克樹

ロタウイルス (RV) は乳幼児における重症急性胃腸炎の主な原因ウイルスとして知られているが、RV ワクチンの登場により RV 胃腸炎の患者は劇的に減少した。RV ワクチンの効果については既に世界中から報告されており、特に先進国では 90% 程度の有効性が示されている。わが国では 2011 年に RV ワクチンが導入されてから既に 10 年以上が経過し、2020 年 10 月からは定期接種化されている。2020 年以降は新型コロナウイルス感染症の流行に伴う人流抑制や、衛生環境・意識の変化が重なったこともあり、わが国における RV 胃腸炎患者の発生は極めて少ない状況が継続している。

しかし、RV には多くの遺伝子型 (血清型) が存在するため、集団免疫をすり抜けるようなエスケープ株が今後台頭してくる可能性は排除できない。また、現行の RV ワクチンは弱毒生ウイルスワクチンであるが、その弱毒化のメカニズムは解明されておらず、免疫応答の交差反応性の範囲も詳細に検証されているとは言い難い状況である。

RV の研究は、早くからワクチン開発が見込まれたことからワクチンに関連する研究や疫学研究を中心に発展したように感じられる。一方でウイルスの性状解析や免疫応答に関する基礎的な研究は限定的にしか行われておらず、未だ解明すべき疑問が多く残されている。特に近年は DS-1-like G1P[8]、DS-1-like G3P[8] (equine-like G3P[8])、G8P[8]、G12P[8]、G1P[8]-E2、G9P[8]-E2 など、新規流行株が次々に発生しているが、これらの新規流行株に対する免疫応答 (交差反応性) の検証や、病原性の比較検証といった基礎的な研究はあまり進んでいない。

RV の基礎研究が進まない原因の一つに、新しいウイルス株の分離が行われていないことが挙げられるだろう。これまでの RV の基礎研究は、数十年前にヒトから分離された株や、サルの RV などを用いた実験がベースになっており、そのデータを近年の新規流行株にも当てはめることができるのか 不明である。

そこで我々の研究室では、RV に対する理解をより深めるべく、臨床検体 (便検体) から近年の新規流行株の分離を試みた。結果として複数の RV 株の分離に成功したため、本講演では、そこに至るまでに取り入れた工夫や、近年の論文から得られた知見等を踏まえつつ、培養細胞における RV の効率的な増殖系について紹介する予定である。

トピックス 2-2

「市販ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞を用いたヒトノロウイルス増殖研究の基盤技術」

富瀬彩加¹、今倉悠貴¹、山川達也¹、○大西由美¹、稲崎倫子²、谷英樹²、大石和徳²、
岩尾岳洋³、松永民秀³、鈴木亮¹

¹富士フイルム株式会社 バイオサイエンス&エンジニアリング研究所

²富山県衛生研究所

³名古屋市立大学 大学院薬学研究科 臨床薬学分野

ヒトノロウイルス (HuNoV) は感染性胃腸炎の主要原因ウイルスである。HuNoV は世界中に広く分布し、毎年 6 億人以上が罹患していると推定されている。HuNoV は非常に感染力が強く、感染性胃腸炎の集団感染を引き起こすことが知られているが、感染様式や下痢を起こす機構については不明な部分も多く、ワクチンや予防薬、治療薬も未だ上市されていない。その理由の一つとして HuNoV の安定的、汎用的な *in vitro* 培養方法に関する研究が発展段階にあること、小動物の HuNoV 感染モデルが確立されていないことが挙げられる。

In vitro での HuNoV の感染、増殖系については、Caco-2 等の株化培養細胞を用いた検討では培養成功の報告はあるものの、安定的、汎用的な方法には至っていない。一方、近年報告されているヒト B 細胞株を用いた系¹⁾及びヒト腸幹細胞由来エンテロイドを用いた系²⁾は HuNoV 培養の成功のみならず、その感染、増殖に関する基礎的な研究及びワクチンや治療薬、消毒薬の評価へ応用されつつある。また、ヒト iPS 由来腸管上皮細胞を用いた培養成功の報告もある³⁾。しかし、これらの培養系においても、培養によるウイルス株の純化取得やウイルス定量の実施には、更なる培養系の改良が必要である。

富士フイルムでは安定的、効率的にヒト iPS 細胞から腸管上皮細胞を分化誘導する手法を開発⁴⁾、F-hiSIEC™ (FUJIFILM human iPS cell-derived Small Intestinal Epithelial like Cell) として販売している。本細胞は、腸管上皮細胞マーカーである FABP2、CDX2、ISX 等の遺伝子発現がヒト初代腸管上皮細胞と同等であることが確認されている。また、吸収上皮細胞(VIL1)、杯細胞(MUC2)、内分泌細胞(REG4)、パネート細胞(LYZ)、M 細胞(GP2)及びタフト細胞(DCLK1)のマーカー遺伝子を発現し、その存在が示唆されていることから、生体に近い小腸のモデルとなりえると考えられている。

今回、F-hiSIEC™及び富山県衛生研究所より提供された HuNoV 陽性便検体を用いて HuNoV の感染、増殖について検討した。HuNoV 陽性便検体を F-hiSIEC™に接種、培養した結果、複数の遺伝子型(GI.2, GII.2, 3, 4, 6, 17)の HuNoV RNA コピー数の増加が認められ、GII.17 については一定量のウイルス RNA コピー数を維持した状態で 4 代までウイルス継代ができることを確認した。また、本培養系は次亜塩素酸ナトリウム等の消毒剤の評価に応用できることを確認した。現在、これら試験をよ

り安定的、汎用的に実施できるよう、培地及び培地添加物等の検討を継続し、ウイルス増殖率の更なる改善を試みている。本発表ではこれらの検討の詳細について報告する予定である。

参考文献

1. Jones M K, Watanabe M, Zhu S, Graves C L, Keyes L R, Grau K R, et al. 2014. Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells. *Science*. 2014; 346: 755-9.
2. Ettayebi K, Crawford S E, Murakami K, Broughman J R, Karandikar U, Tenge V R, et al. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science*. 2016; 353: 1387-93.
3. Sato S, Hisaie K, Kurokawa S, Suzuki A, Sakon N, Uchida Y, et al. Human Norovirus Propagation in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Intestinal Epithelial Cells. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019; 7: 686-8.
4. Kabeya T, Mima S, Imakura Y, Miyashita T, Ogura I, Yamada T, et al. Pharmacokinetic functions of human induced pluripotent stem cell-derived small intestinal epithelial cells. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2020; 35: 374-82.

トピックス 2-3

「ヒト腸管オルガノイドを用いた下痢症ウイルス研究の展開状況」

林 豪士

国立感染症研究所 ウイルス第二部

ヒトノロウイルス (HuNoV) は、嘔吐、下痢等を主徴とするウイルス性の感染性胃腸炎の原因病原体である。公衆衛生上重要な病原体であるが、有効な治療薬・予防薬は未だ確立されていない。これまで再現性の高い HuNoV 感染培養系が確立されておらず、基礎研究の発展に大きな障壁となっていた。

近年、幾つかの HuNoV 感染培養系が報告されるようになってきた。その中で、2016 年に米国ベイラー医科大学 Estes 博士のグループが Science 誌に発表した、HuNoV を *in vitro* にて安定的に増殖させることを可能としたヒト組織幹細胞由来腸管オルガノイド培養系¹⁾は現在世界中の研究機関で広く運用されている。

本発表者は 2018 年 12 月に感染研・ウイルス第二部に入所後、Estes 博士と共に培養系を確立した村上主任研 (ウイルス第二部) が保有する腸管オルガノイド培養系を駆使して、HuNoV 感染に対する宿主免疫機構の解析、HuNoV 感染阻害薬の探索²⁾や食品中における HuNoV 不活化条件の評価³⁾に関する研究を展開、成果を挙げてきた。

本発表では、まずこれまでに樹立されている HuNoV 感染培養系を紹介する。次に、当該培養系を用いてどのような研究が展開され、何が明らかとなったかを紹介したい。最後に、腸管オルガノイド培養系を運用する上で本発表者が感じた印象 (メリット、デメリット、苦勞した点、改善点など) や今後の展望なども発表したい。

参考文献

- 1) Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, Broughman JR, Karandikar U, Tenge VR, Neill FH, Blutt SE, Zeng XL, Qu L, Kou B, Opekun AR, Burrin D, Graham DY, Ramani S, Atmar RL, Estes MK. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science*. 23;353(6306):1387-1393, 2016
- 2) Hayashi T, Murakami K, Hirano J, Fujii Y, Yamaoka Y, Ohashi H, Watashi K, Estes MK, Muramatsu M. Dasabuvir inhibits human norovirus infection in human intestinal enteroids. *mSphere*, 22;6(6):e0062321, 2021
- 3) Hayashi T, Yamaoka Y, Ito A, Kamaishi T, Sugiyama R, Estes MK, Muramatsu M, Murakami K. Evaluation of heat inactivation of human norovirus in freshwater clams using human intestinal enteroids. *Viruses*, 10;14(5):1014, 2022

トピックス 2-4

「汎用細胞増殖系を活用した下痢症ウイルスの浄水処理性の評価」

○白崎伸隆^{1*}、胡秋晗²、白川大樹²、高木弘隆³、岡智一郎⁴、松下拓¹、松井佳彦¹

1 北海道大学 大学院工学研究院 環境工学部門 (*nobutaka@eng.hokudai.ac.jp)

2 北海道大学 大学院工学院 環境創生工学専攻

3 国立感染症研究所 安全実験管理部

4 国立感染症研究所 ウイルス第二部

下痢症を引き起こす病原ウイルスは、感染したヒト体内で増殖し、感染力を保持した状態で糞便中に多量に排出される。病原ウイルスを高濃度に含む排水は、主に下水処理場において処理されるものの、下水処理により完全に除去・不活化することは難しく、結果として、下水処理水を介して放流先の環境水に混入することになる。実際に、水道原水として利用されている環境水においても、多種多様な病原ウイルスが存在することが周知の事実となっている^{1,2)}。その一方で、気候変動や人口増加に伴う世界的な水不足が益々深刻化しており、水資源を質的・量的に安定して確保することが困難な状況となっている。このような中で、健全な水循環を今後も持続するためには、これまで使用されなかった下水・排水由来の病原ウイルスによる汚染レベルの高い低水質の水をも水道原水として利用（再利用）する必要性が生じている。我が国においても、上流部で放流された下水処理水を含む低水質の環境水を下流部で水道原水として利用する非意図的な下水飲用再利用が既に広く行われており、今後も不可避な状況にある。従って、このような状況下においても、安全・安心な水道水を将来に渡って供給していくためには、浄水処理における病原ウイルスの処理性、すなわち、除去特性・不活化特性を詳細に把握した上で、病原ウイルスによる水系感染症リスクを受入可能なレベルまで低減するための効果的且つ効率的な処理を施すことが極めて重要である。

病原ウイルスの中でも、市販の汎用細胞を用いた高効率な増殖系が確立されているウイルスについては、ウイルスを大量に培養できることから、培養・精製したウイルスを水道原水等に人工的に添加した実験原水を用いた室内規模の浄水処理実験（ウイルス添加実験）を実施することが容易である。また、汎用細胞増殖系を活用し、ウイルス感染価を評価できることから、浄水消毒 工程でのウイルス感染価の消長、すなわち、不活化特性も把握できる。実際、このようなウイルスについては、ウイルス添加実験が広く実施されており、様々な浄水処理における除去特性・不活化特性に関する知見が集積されている。その一方で、カリシウイルス科のヒトノロウイルス及びヒトサポウイルスについては、水系感染症を引き起こす重要な病原体として世界保健機関の飲料水水質ガイドライン³⁾及び米国環境保護庁の飲料水汚染物質候補リスト⁴⁾に共通して挙げられているにも関わらず、ヒト体内以外での効率的な培養が難しいことから、添加実験の実施に必要なウイルス量を確保すること自体が難しく、浄水処理性に関する知見が非常に限定されている状況にある。

このような中、2020年に、汎用細胞を胆汁酸存在下で用いることにより、ヒトサポウイルスを効率的に増殖できることが見出された⁵⁾。そこで、筆者らは、ヒトサポウイルスの汎用細胞増殖系を活用することにより、添加実験の実施に必要なヒトサポウイルスの高濃度精製ストックを調製し、添加実験に 用

いることにより、代表的な浄水処理工程である凝集沈澱-砂ろ過、凝集-膜ろ過におけるヒトサポウイルス粒子の除去特性を詳細に把握することに成功している。また、汎用細胞を用いた培養と定量 PCR を組み合わせたヒトサポウイルスの感染価評価手法 (Integrated Cell Culture (ICC)-PCR) の構築にも成功しており、これを添加実験に適用することにより、代表的な浄水消毒工程である塩素処理におけるヒトサポウイルスの不活化特性を詳細に把握することに成功している。

本講演では、汎用細胞増殖系を活用した添加実験を通して得られた下痢症ウイルスの浄水処理性に関する知見について、ヒトサポウイルスの最新知見を中心に紹介する。

参考文献

- 1) Haramoto *et al.*, *Food Environ. Virol.* 4: 93-101, 2012.
- 2) Miura *et al.*, *Food Environ. Virol.* 11: 9-19, 2019.
- 3) WHO, *Guidelines for Drinking-water Quality, 4th ed.*, 2011.
- 4) USEPA, *Drinking Water Contaminant Candidate List 5 – Draft* (July 19, 2021), 2021.
- 5) Takagi *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117(50): 32078-32085, 2020.

追悼文

令和4年1月22日、本研究会（（当時は「下痢症ウイルス研究会」）の設立に尽力され、初代代表を務められた山崎修道先生がご逝去されました。心よりご冥福をお祈りいたします。

故・山崎修道先生を偲び、ご寄稿いただいた追悼文を掲載させていただきます。

ウイルス性下痢症研究会 幹事一同

追悼 山崎修道先生

浦澤正三

山崎修道先生には国立予防衛生研究所ウイルス中央検査部長、国立感染症研究所所長などを歴任され、「ウイルス性下痢症研究会」の前身である「下痢症ウイルス研究会」を創立され、その初代代表および代表世話人として会の運営発展に多大なご尽力をいただきました。周辺の事情により私は久しく関連学会から足が遠のいておりましたが、このたび本研究会会幹事の岡先生より山崎先生のご訃報を伝えられ、驚きとともに改めて往時の先生とのご交誼を思い起こしております。

先ず思い出すのは 1988 年に箱根小涌園で行われた日本臨床ウイルス学会の終了後のことです。先生に声を掛けられ、何のことか分からないままに、共に当時下痢症ウイルスの研究をしていた札幌医大小児科の千葉俊三教授と私が連れて行かれたのは、下痢症ウイルスに関心を持つ衛生研究所の大勢の研究員の方々が集う懇談会の席でした。この会で、山崎先生から大学で研究する立場から私たちにもグループに参加してくださいとお話があり、現場の地研の先生方の本研究への熱意を知った私は、その翌年に創立された「下痢症ウイルス研究会」に毎年参加することとなりました。

次は東京のどこかの階段講堂で開催された下痢症ウイルス研究会の折でした。後ろの入口から入って行くと本研究会の代表で司会役の山崎先生に下に降りてくるよう声をかけられ、共同で司会をすることになり、この会の運営により深く関わることとなりました。以来、先生の後はこの会の代表世話人をされた井上栄先生との共同司会の時代を経て、名称変更した「ウイルス性下痢症研究会」の代表を札幌医大定年退職まで 4 年間務めさせていただきました。

この間の 1995 年 6 月、札幌近郊のニドムにおいて千葉俊三先生が主催されたウイルス性胃腸炎の国際シンポジウム (Sapporo International Symposium on Viral Gastroenteritis) でのことです。シンポジウム最終日、カリシウイルスに関する演題の司会と発表で出席されていた山崎先生から、日米医学協力研究計画ウイルス性疾患専門部会員 (日本側パネルメンバー、gastroenteritis 部門) の任を私が引き継ぐようにとお話があり、力不足ながらお引き受けしました。日米医学の合同集会では、山崎先生がわが国の下痢症ウイルス研究会の動向について紹介されていたことに倣い、私も研究会における主要な演題の一部を研究者に日米の合同集会で発表していただいたこともあります。

このように、温厚なお人柄と堪能な語学力で、ウイルス性下痢症研究会と日米医学の胃腸炎ウイルス研究をともに力強く牽引された先生の後姿を追いながら、私も 2001 年 3 月の定年退職まで両研究間の接着剤として微力を尽くさせていただきました。

研究の歴史を辿ると、国立感染研にはその前身・国立予研時代にこの領域で既に大きな業績があります。戦後間もなくの昭和 20 年代前半、福見秀雄先生 (後の研究所長) が新潟県などにおける下痢症大流行の際の患者便無菌濾液の有志者での継代に成功し、病因が濾過性病原体 (ウイルスの旧名) であることを報告しておられることです (1952 年)。残念なことに、その後の研究が途絶えていたところ、米国 NIH の Dr Kapikian により電子顕微鏡下に病因としてのウイルス粒子が検出され (1972 年)、わが国に先だつてウイルス性下痢症の公衆衛生上の重要性が認識されるに至りました。

1970 年代後半に入り、わが国でも大学等において電顕を用いた下痢症のウイルス学的研究が始まり、1980 年代中葉に遅ればせながら各地の下痢症流行の病因確定に地方衛生研究所でも電顕的診断が行われるようになると、診断法の標準化、更に検査法の精度管理が問題となります。この時に、地研の

研究者を結集し自ら中心となってこれらの問題に取り組まれたのが（厚生科学研究、1985、1987年）、当時予研の中央検査部長の山崎先生であったことは後になって知りました。

このような状況下で、ウイルス性下痢症の将来的な重要性、研究と地域衛生行政の連携の必要性を考えた先生が、冒頭に記した箱根小涌園での地研研究者の懇談会に我々大学の研究者を引き入れたことは今から考えると「なるほど、そうだったのか」と得心がいく気がいたします。また、この場での地研の方々の要望に応じて、先生が代表となり、直ちに「下痢症ウイルス研究会」（1989年）を立ち上げられたことは、以後の本研究の発展を考えると正に正鵠を得た大英断でありました。

残されたのは、食品衛生法にウイルスを病原因子として認定するという課題でしたが、これに関しては、先生の意を受けた予研疫学部長・井上栄先生を中心に、岐阜衛研（当時）・川本尋義先生を代表とする各地の衛生研究所研究者によるウイルス性胃腸炎全国実体調査研究（厚生科学研究、1994年）が実績を積み上げた結果、遂に1997年、ウイルスが食中毒の原因物質として認知されるに至りました。食品衛生法の改定につきましても、この間、国立感染研所長の任にあった山崎先生のお力添えが大きかったことと推察されます。

下痢症ウイルス研究会に始まる本研究会の長い歴史と現在の研究の隆盛、地域公衆衛生への貢献の跡を振り返りますと、研究会の産みの親である先生のお力がいかに大きかったかを改めて痛感しております。本研究会の運営の一端に携わり、その中で個人的にも様々なご教示、ご厚誼をいただいた私には、分け隔てのない先生のお人柄、他人の意見に耳を傾け、その場を纏めて合意形成を図っておられた gentlemanly manner の先生のお姿が懐かしく思い出されます。

山崎修道先生のご逝去に際し、生前のご厚誼とご指導に深甚の感謝の意を表するとともに、ご冥福を心よりお祈りいたします。

（札幌医科大学名誉教授）

山崎修道先生を偲んで

山崎修道先生ご逝去の報に接し慎んでお悔みを申し上げます。

先生におかれましてはまだまだご指導を賜りたいことが多々ありただけに、残念でなりません。

先生は1997年に新装なった現国立感染症研究所の第12代所長としての要職に就かれて以来、激務の中を国内のHIV/エイズ対策会議・エイズ動向委員長を歴任され、また長年WHOの西太平洋地域におけるポリオ根絶会議委員としてもご活躍になり、数多くの輝かしい業績をあげてられました。

内外の学会においては座長として適格な議事進行に努められ、時には厳しい質問を投げかけられて、それだけ研究に対する真摯な姿勢に感銘を受けました。

私共にはお会いする度に諸外国の研究者との交流の重要性を力説され、また実際にご推薦もいただきました。

こと下痢症ウイルスの分野におきましては、私共の地研研究員の発表の場である衛生微生物技術協議会（衛微協）では常に卓越したリーダーシップを発揮され、下痢症ウイルスの今後の研究の在り方をお示しになり、係るウイルスの検査システムの開発とレファレンスの構築に向けて1987年と1988年の両年にわたる予備研究を推し進められました。

その成果が1989年に「下痢症ウイルス研究会」発足の動機づけともなり、初代会長として本会の礎を築いてられました。冒頭に「本会を学会形式とせず自由な発表の場としたい」と強調されまして、その精神は33年を経た今日でも本会の運営に生きついています。

エピソードといえば京都での国際会議(1996年)の折に、バイラー医科大学のマリー・エステス教授を伴われて「カラオケ」に興じられ「昴」を熱唱されましたが、あまりのお上手さにその座にいた者皆が感服いたしました。また油彩画への造詣も深く、山野の風景画を得意とされ、お住まい近くの絵画展に出品されて幾度も入賞をされたことなど、多彩な趣味をお持ちでした。

名残は尽きませんが、ご生前と変わらない優和なお姿そのままに、安らかにお眠り下さるよう心よりお祈り申し上げます。

平成4年7月22日

元大阪府立公衆衛生研究所

大石 功

山崎修道先生との憶いで

先生と初めてお目にかかったのは、先生が米国 NIH でインターフェロン研究終了後 帰国され昭和 47 年国立予防衛生研究所ウイルス中央検査部に室長として入所された折でした。インターフェロンの専門家である山崎修道先生は直属の上司ではありませんでしたが、ご縁がありまして先生と多数の研究課題をご一緒させて頂きました。

私は甲野禮作ウイルス中央検査部部长のもと、国内外から得られた血清を元にエンテロウイルス 70 (EV70) 血清疫学、単クローン抗体作製、物理化学的性状解析研究等、と同時に、当時全く研究がされていなかった急性小児嘔吐下痢症（古くから症状はあるが病原体は不明）の原因究明を当時の公衆衛生院 杉浦明先生の指導のもと副課題として同僚の松野重夫氏と共同研究を行っていました。1970 年代から始まった小児嘔吐下痢症の研究は、透過型電子顕微鏡(TEM)によるウイルス粒子検出、ウイルスに対する各種抗原抗体検出方法の開発、ウイルスの細胞培養等々も含め種々の研究が行なわれました。山崎修道先生は本研究に常に興味を持って頂き、数々の有益なアドバイスを頂戴しました。また、地方衛生研究所の先生方の悩みを解決する為にも大いに後方支援して頂きました。小児嘔吐下痢症の原因ウイルスの一つであるロタウイルスも最初は TEM 観察でウイルス粒子を検出同定しました。その後サルスのロタウイルスを松野重夫氏が世界で初めて細胞培養を可能としましたので、私の TEM 観察のターゲットは小型球形ウイルスへと移行しました。この小型球形ウイルスは 1970 年代 TEM により世界中で検出されていて（米国カピキアン博士：ノロウイルスが代表株）、同時期日本でも札幌因子（現サポウイルス）、大阪因子など検出された場所の名前をつけて世界、国内各地で多数検出されました。しかしながら、当時の TEM 電顕法（撮影した写真を DPE 後、写真中のウイルス様粒子を比較する方法）では患者便材料中の小型球形ウイルス粒子そのものなのかどうかを同定する事は大変困難でした。地方衛生研究所の先生も同様に小型球形ウイルス粒子の同定に困難を抱えていましたので、実際に観察したウイルス写真を互いに持ち寄り意見交換会を始めました。国立研究機関は地方衛生研究所の先生方の後方支援が大きな仕事の一つでしたので、学会会場、研究会、委員会等の様々な機会に種々の討論を重ねました。勿論、山崎修道先生もこの問題に大いに興味を持って頂き、厚生省科研費を申請し、当時最先端で研究を行っていた各地方衛生研究所の先生方が東京都立衛生研究所へ集結、TEM 電顕観察による小型球形ウイルス検出方法の形態学的観察標準化のための研究会議を開催しました。さらに、1980 年代、非細菌性食品媒介食中毒事件の一因としてノロウイルスの関与が全国の地方衛生研究所から報告されていましたが、当時の食中毒のカテゴリーには入っていなかった為、ノロウイルスが検出されても「原因不明」となっていました。岐阜県衛生研究研の故川本尋義先生主導で各地方衛生研究所の先生達、山崎修道先生、井上栄先生が協力し NGO を立ち上げ、1990 年 9 月～1994 年 8 月の 5 年間の実態疫学調査を実施しました。その後、同研究は大同生命厚生事業団に採択され、1995 年 12 月（平成 7 年）「最近 5 年間の食品媒介ウイルス性胃腸炎集団発生の全国実態調査」報告書を編纂しました。本来ならば、厚生科学研究費（公費）で行うべき実態調査を、一つの NGO 研究班が実施し、結果として食品衛生法の改正まで至った事は、この NGO を主催した故川本尋義先生(地方衛生研究所)の偉業であるとともに山崎修道先生、井上栄先生（国立感染症研究所）の強力なタッグで成し得たもので感慨深いものがあります。

法改正等の公のエビデンス確立と共に、ウイルス性下痢症に関する全国レベルでの検査技術のサポートや情報共有の必要性を実感していた全国の研究者達は、山崎修道先生、千葉俊三先生、浦澤正三先生、大石功先生を発起人とする「ウイルス性下痢症研究会」を1989年立ち上げました。私は黒子としてこの研究会の立ち上げからその後10年間ほどお手伝いをさせて頂いたことは本当に感無量です。初期会員数は20名程でしたが、現在では100名を超える先生方が集まっている事は世界でも例がなく望外の喜びです。山崎修道先生が生前お話ししておりましたが、本研究会の目的は「各地方衛生研究所をはじめとして大学や国立予防衛生研究所（現 国立感染症研究所）など産官学の研究者が技術知識や情報交換、TEMで撮影したウイルスの画像の検証も含め、オープンディスカッション（円卓会議形式）を行える場」となる事でした。本研究会は我々の研究・開発の更なる発展のための一助となると確信した上で発足したものであるという事です。

更に、山崎修道先生のご助力で毎年のように日米医学会議で米国の重鎮達と直接お話をする機会を与えて頂いた事、その後米国留学の機会を作って頂き米国CDC（ロジャー グラス博士）及び米国NIH（カピキアン博士、キム グリーン博士）で研究できた事は私の生涯において望外の喜びでした。

先生の晩年は、直接お話を聞く機会が減少し、今思えばもっとお話を伺う機会があれば良かったと心残りです。今現在新型コロナウイルスパンデミックを経験している我々はもっと先生からのご意見を頂戴できれば良かったと本当に残念です。

本研究会がますます発展していく事を山崎修道先生は発起人の一人として何よりも喜んでおられると思います。

改めまして、いろいろな機会にお世話になりました事を山崎修道先生へ心より感謝申し上げます。

国立感染症研究所
ウイルス第二部
客員研究員

宇田川悦子

山崎修道先生との出会い

山崎修道先生が他界されたとの連絡を戴き、非常に驚き、非常に悲しく思いました。

山崎先生と初めてお会いできたのは実に 2000 年でした。

私は 1975 年、和歌山で流行性肝炎、HAV の集団感染事例があり HAV 診断に走り回っていました。そして国立予防衛生研究所(国立予研)には度々訪れ、診断の確実性、これら肝炎ウイルスの対処についてご指導を承りました。しかし、その時はお会いする機会はありませんでした。

その後、USA から帰国して堺市衛生研究所に勤務した 2000 年に、地方衛生研究所近畿支部の先生方が、国立予研から名称が変わった国立感染症研究所でその地区で検出された感染性病原体について病原体の種類、検出方法・感度などの問題点についての総合検討会がありました。その時我々からの色々の質問について重要点のご指導、病原体検出結果について評価、また他の検出方法の感度について非常にわかりやすく解説されていた先生がおられました。この先生は元国立感染症研究所所長の山崎修道先生と知らされ、初めてお会い出来たと興奮しながら質問させて戴き、分かりやすく説明して戴きました。先生のご説明は今でも頭の中にしっかりと残っています。

山崎先生は前年 1999 年にご退職されておられましたが、US-JAPAN Meeting などの学会でお会いできれば、厚かましく質問しては色々のご指導して頂きました。

山崎先生の素晴らしい流暢な英語を聞き大変ビックリしたこともよく覚えております。

先生が名門バージニア大学、ニューヨーク大学に留学され研究に邁進されていたとお聞きして納得致しました。また私が US-JAPAN Meeting で発表しました折には、先生から発表内容についても色々コメントも戴きご指導して頂きました。うれしく感謝しながら勉強不足を反省することもありました。先生のご指摘ポイントは忘れることなく、はっきりと眼内に浮かび上がってきます。もっと早く先生のご指導を戴ける機会があったら、と残念に思っています。感染症研究の大先生から短い期間でありましたけれども、ご指導いただきました事、非常に光栄に思っています。

山崎先生からお送り頂きましたご執筆の、「ある基礎医学者の素顔 山崎修道」を今一度拝読させて戴きながら、先生を偲ばせて戴いています。また、感染症研究にとどまらずご趣味にも多才を発揮され、ご自身が描かれた絵をハガキにされて送って戴いたものも大事に飾っております。

山崎修道先生、どうぞ安らかに眠りください。 合掌

元堺市衛生研究所長

田中 智之

山崎修道先生との思い出

山崎修道先生のご逝去の報を聞き、また追悼文を書いていて心が痛みます。

私が先生に初めてお会いしたのは、1980年代初頭の臨床ウイルス学会の私の発表の司会を先生がされた時とその懇親会であったと思います。40年ぐらい前で記憶がはっきりしません。当時、山崎修道先生、千葉峻三先生、今野多助先生、浦澤正三先生などが活躍されていました。当時、私は帝京大学の小児科に勤務していました。1981年に米国アラバマ州立大学医学部微生物学教室への留学から帰ってきて、ブニヤウイルスの分子疫学からロタウイルスの分子疫学に研究の対象をかえておりました。

その後、1987年に北村 敬先生の紹介で国立予防衛生研究所（現在の国立感染症研究所）ウイルス第1部の外来性ウイルス室に勤務することになりました。エイズウイルスが海外から持ち込まれたので外来性ウイルス室の仕事は、そのウイルスの診断を血液製剤から調べることや地方衛生研究所の方々にエイズウイルス診断の研修をすることでした。天然痘ワクチンウイルスの検定もその1つでした

経緯はよくわかりませんが、恐らく山崎先生も同意され勧めていただいたと思いますが、腸内ウイルス部の第一室（ポリオウイルスワクチンの検定など）の管理も任されました。これにより帝京時代の下痢症ウイルスの研究を続ける、発展させることが出来るようになりました。松野重夫先生、長谷川斐子先生、向山淳司先生、宇田川悦子先生たちと村山の分室で楽しく下痢症ウイルス研究・談義をしておりました。そのころから日米医学会議ウイルス部会に参加する機会を得ました。感染症研究所では山崎先生と部が異なり、ゆっくり話をする機会がなかったのですが異郷の地（毎年交互に日本と米国で行っていた）ですと、奥様ともども楽しい時間を過ごさせていただきました。また日中ウイルス学会でもご一緒する機会があったように思います。

日本側からは中込 治先生、谷口孝喜先生、田中智之先生ら、米国側からはキャピキアン先生、グリーンバーグ先生、グラス先生、エステス先生が良く参加されておりました。

感染症研究所にいて6年ぐらい経ってから山崎修道先生から突然電話がありました。国立公衆衛生院の微生物部への推薦でした。国立保健医療科学院への移行の短い期間ですが勤務しました。西尾 治先生らと一緒にウイルス性下痢症の研究と地方衛生研究所の方々の研修の仕事をしました。地方衛生研究所の方々との縁を感染症研究所に続いて作ることが出来た懐かしい思い出でした。

PubMedで探してみましたが、論文共著となるものはありませんでした。部が異なり感染症研究所時代一緒に研究をすることはなかったのですが、その時から長く暖かく見守っていただきました。励ましていただいたと思います。私が東京大学に移ってからも続いておりました。感染症予防必携というウイルス性胃腸炎の分担をさせていただきました。毎年の年賀状に上手な先生の油絵がありました。美しい富士山の絵もあったように思います。山崎先生が退官されてから、一回朝 JR の駅で偶然にお会いしたことがありました。絵画の仲間と風景画を描くために出かけられるところでした。この10年ぐらいですが音信が途絶えておりました。賀状が戻って来てしまったのでどうされたのかと思っておりました。

重ねてですが山崎先生の優しいまなざしと、励ましのことばが今でも忘れられません。ウイルス性下痢症研究会が毎年充実した内容で開催されるのを喜んで居られると思います。また、日本のウイルス性胃腸炎研究グループのまとまりと益々の研究の発展を願っておられると思います。

安らかに眠り下さるよう心よりお祈り申し上げます。

合掌

牛島 廣治

日本大学 上席研究員
東京大学 名誉教授