

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：17301

研究種目：特別研究促進費

研究期間：2019～2020

課題番号：19K24679

研究課題名（和文）アジアに展開する感染症研究拠点を活用した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関する緊急研究

研究課題名（英文）Urgent research on COVID-19 utilizing infectious disease research stations in Asia

研究代表者

森田 公一（MORITA, Kouichi）

長崎大学・熱帯医学研究所・教授

研究者番号：40182240

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 50,000,000円

研究成果の概要（和文）：新型コロナウイルスの迅速診断のため蛍光LAMP法による診断法を開発し国内での大型客船で発生したクラスターの調査等に活用された。抗体検査については大腸菌発現ウイルスN蛋白を用いて、ELISA法を開発した。中和抗体価を対象とした感度・特異度は、91.1%、93.8%と良好な結果が得られ、日本のみならずベトナムにおいて血清疫学調査に活用された。ウイルス中和抗体を安全に検出できるシュードウイルスを用いる測定系も完成した。アジアでのウイルス全ゲノム解析では、大きな流行がみられたインドネシアにおいて同国特有のQ667H変異株が急速に拡大している状況がわかり、ウイルス変異監視継続の必要性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は新型コロナウイルスの対策に必要なツール開発と日本やアジアでの流行状況を的確にかつタイムリーに把握する調査を主な目的として実施され、ウイルスの迅速診断法の開発のみならず、短期間に社会実装まで到達する成果が得られ我国での疾病対策に寄与することができた。さらにはアジアに日本の各国立大学が展開する海外研究拠点を活用して、ウイルスの変異をリアルタイムで監視する一助となる成果が得られた事は我国の今後の科学技術政策にも大きな示唆を与えるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：A novel COVID-19 diagnostic system that was developed using the LAMP method has been utilized in epidemic situations such as a COVID-19 outbreak on a cruise ship in Japan. In addition to this diagnostic system, a serological diagnostic ELISA system has also been developed using a genetically engineered viral N protein. The sensitivity and specificity of the ELISA system were 91.1% and 93.8% respectively, and it has been successfully employed nationally in Vietnam during outbreak control activities. Conventional virus neutralization tests need to use live viruses, which are pathogenic. We therefore developed a pseudo-virus system in order to safely measure virus neutralizing antibodies. We also conducted a molecular epidemiological study using a full-genome analysis of SARS-CoV-2 strains on a region wide scale and found that a variant, Q667H was expanding in Indonesia. This suggests the importance of continuous virus genome surveillance worldwide for better vigilance and management.

研究分野：ウイルス学

キーワード：新型コロナウイルス COVID-19 SARS-CoV-2 海外研究拠点 迅速診断法 蛍光LAMP法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

令和元年12月に中国・武漢市で発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)はアジア地域を中心に感染拡大を続け、令和2年1月30日には世界保健機関(WHO)が「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態(PHEIC)」を宣言した。我が国においても、1月15日に初の感染者が確認され、その後も感染者は増加の一途を辿っていることから、COVID-19の制御に向けた対策が急務となっている。

これまでに中国から公開されている情報によると、新型コロナウイルスはSARS(重症急性呼吸器症候群)コロナウイルスやMERS(中東呼吸器症候群)コロナウイルスに近縁なウイルスであることが判明しているが、感染源や感染経路など不明な点が多く、感染が拡大している現時点から直ちに情報や試料の収集を図る必要がある。また、WHOが各国のCOVID-19患者数を公表しているが、中国との往来の多いアジア地域の国々には肺炎に至らない軽症例などの潜在的な感染患者が存在する可能性があり、必ずしも流行の実態が把握できているとはいえない。このような状況の中、感染症流行対策イノベーション連合(CEPI)は新型コロナウイルスに対するワクチン開発に着手したほか、国内外での開発に向けた研究開発が開始され、中国・アメリカ・オーストラリア等へ続き、我が国も新型コロナウイルスの分離・培養に成功しており、今後予防・診断・治療法の開発研究は飛躍的に進展することが見込まれる。

長崎大学を始めとする本研究参加者は、感染症研究国際展開戦略プログラム(J-GRID)においてアジア諸国(中国・ベトナム・タイ・フィリピン・インドネシア・ミャンマー)に感染症研究拠点を整備しており、現地の研究機関と共同で新興・再興感染症の診断・予防・治療に関する調査研究を展開している。例えば、長崎大学が整備するベトナム拠点ではこれまでにSARSウイルスに対する迅速診断系を開発しており、新型コロナウイルスの分離・培養にも成功していることから、短期間で予防・診断・治療法につながる技術を確立することが可能である。このような海外研究拠点の特色を活かした研究の実施により、国内の検体等を活用した研究を進める国立感染症研究所等との連携を図り、新型コロナウイルスに対する我が国の感染症対策に大きく貢献することが期待できる。

2. 研究の目的

- (1) アジア地域における新型コロナウイルスの伝播状況及びウイルス遺伝子の変異や重症度との関連を明らかにし、今後の流行予測に資する基盤情報を収集：研究参画機関が有する海外拠点を利用して、各国・各地域におけるウイルス検出・患者発生状況をまとめ、伝播状況等を明らかにし、国内感染症対策に役立てる。遺伝子検出あるいは分離されたウイルス株の遺伝子解析を詳細に行い、遺伝子変異と病態・感染性との関連性さらには抗原性の変化等についても明らかにする。
- (2) 新型コロナウイルスの発生源となる宿主動物の探索及びアジア地域での生息状況の調査：ベトナム(中国との国境地域を含む)に生息する野生動物及び家畜・家禽におけるコロナウイルスの保有状況を明らかにし、自然界における新型コロナウイルスの生態を解明する。また、中間宿主としてヒトへの伝播に重要な役割を果たす動物もこの調査により明らかにする。
- (3) 新型コロナウイルスの分離や培養方法を確立：新型コロナウイルスの分離に適した細胞株を選定あるいは樹立する。ウイルス増殖に適した培地の組成等についても検討し、高効率な分離・培養法を確立する。
- (4) 新型コロナウイルスの抗体・抗原・遺伝子の迅速診断技術の確立：かつてSARS、エボラ、ジカウイルスにおいて実用化を実現したLAMP法を用いた診断システムを改良し、簡便で高感度な新型コロナウイルス迅速診断法を開発する。同様にSARSにおいてその有用性が確認されているコロナウイルスNタンパク質を用いた抗体検出法を開発するとともに、安全なシュードウイルスを用いた中和抗体測定法を確立する。さらに第一線の臨床現場で利用可能なイムノクロマト法を用いた簡易ウイルス検出法を開発する。

3. 研究の方法

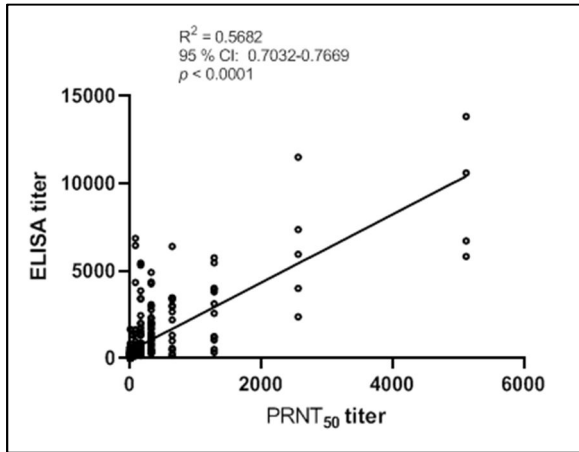
- (1) 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の制御に向けた知見の収集
海外研究拠点を整備する国内の6大学が協力して、アジア地域におけるCOVID-19に関する情報や試料の収集・分析を行うとともに、流行実態やウイルス宿主(コウモリなどの野生動物)に関する疫学調査を実施する。速やかにCOVID-19の国内対策に反映することが可能となる。また、現在までにウイルスに変異を生じたという報告はないものの(注：研究開始時点での状況)、変異が生じた場合には新たな感染拡大の可能性があるため、アジア地域全体としてウイルスの情報を継続的に収集する。
- (2) 知見を踏まえた新型コロナウイルス検出技術の確立と評価の実施
アジア地域に研究拠点を整備する国内の6大学が収集・分析した知見を踏まえ、医薬品等の開発研究に資する基盤的技術を確立する。本研究で確立した技術については、各研究拠点を活用し地域横断的にその感度・特異度を検証するとともに、国内の新型コロナウイルス感染症研究の中心的機関である国立感染症研究所と共有し、国立感染症研究所を中心として厚生労働省や日本医療研究開発機構(AMED)の事業において実施する研究開発のフェーズに迅速に展開することにより、予防・治療・診断薬の開発に貢献する。活用される技術は蛍光LAMP法、組み換え蛋白によるELISA法、新規シュードウイルスによる中和抗体測定法などである。

4. 研究成果

(1) 長崎大学 (ベトナム)

研究代表者 森田 公一、研究分担者 井上 真吾

・IgG 間接 ELISA 法のアッセイ抗原としてコロナウイルス間で相同性の高い N 末端側 121 アミノ酸領域を欠失させた SARS-CoV-2 の核タンパク質 (N 抗原) を大腸菌タンパク発現系を用いて産生・精製した。ヒトコロナウイルスに対する抗体との交差反応性を低く抑え高い特異度を得ることに成功した。本法を確定診断法の中和試験との比較で評価したところ、中和抗体価を対象として感度 91.1%、特異度 93.8%を得られた (左図)。

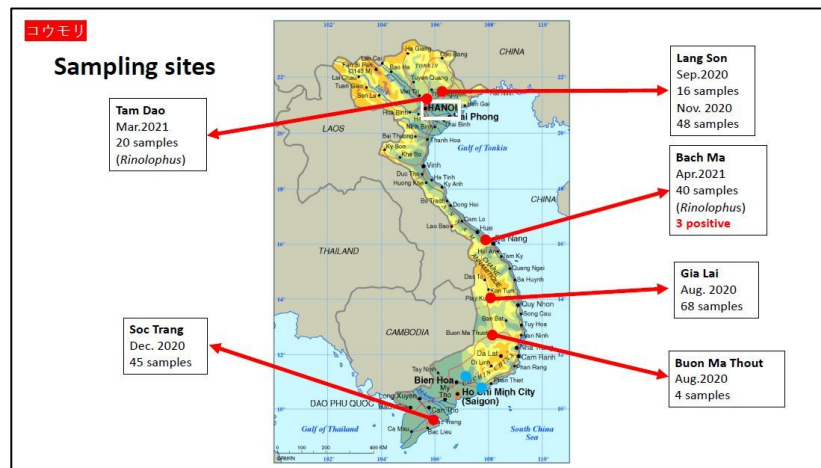


・このシステムは 2020 年 7 月にベトナムの Da Nang 市で発生した流行で一次血清 9936 検体、その後 11 月の二次血清 1992 検体の検査で利用された。また 2021 年 1 月下旬に Hai Duong 省で発生した UK 型変異株による流行では流行初期に 1943 人の一次血清、3 月に 1263 人から二次血清を採取し ELISA 法による血清調査を実施しベトナムでの低流行状況を示すデータが得られた。

研究分担者 長谷部 太

・ウイルスの発生源となるウイルス宿主の地域での生息状況調査

ベトナムに生息する野生コウモリにおける SARS-CoV-2 類似ウイルス (SL) の保有状況を調査した。7 地点で 241 検体を収集し、2021 年からは中国、日本から SL の報告のある Horseshoe bat (genus *Rhinolophus*) に焦点を絞って収集を行っている。qPCR によるスクリーニングで中部で収集した *R. affinis* から 3 検体が SARS-CoV-2 の E 遺伝子 N 遺伝子の両方に陽性を示し、NGS による解析でも SL が確認された。同地域内では 7.5% が陽性となったことから、地域・種によっては比較的高い頻度で SARS-CoV-2 に近縁なウイルスが保有されている可能性も示唆される。現在ウイルス分離を試みるとともに近隣地域・種の検体収集を継続している。



・アジア地域における COVID-19 の流行状況等の調査

ベトナム国立衛生疫学研究所との共同研究の下、ベトナムで確認された SARS-CoV-2 陽性者 (検疫隔離者を含む) スワブ検体からウイルス分離を実施し、全ゲノム解析を実施した。2020 年は計 45 検体が分離され、全検体の全ゲノム解析を終了した。ベトナムは感染者が非常に少なかったこともあり 2020 年の分離株からは新規の変異等は見出せなかったが、流入元の流行株を反映した様々な変異株が確認された。全ゲノム解析による genotyping は継続しており、2021 年 4 月末から当地でも確認された第 4 波では、英国型とインド型両方の感染拡大を確認している。

研究分担者 安田 二郎、櫻井 康晃

・蛍光 LAMP 法によるウイルス遺伝子検出方法の創出

蛍光 LAMP 法による迅速遺伝子検出方法を開発し、RT-PCR 法と比較した。感度、特異度ともに 99% 以上の良好な結果となり、国内においては公定法として認定を受けた。さらに RNA 抽出をせず、直接サンプルを検査するダイレクト法も開発した。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

・シュードウイルスを用いた中和抗体測定法

水胞性口炎ウイルスをベースとして新型コロナウイルスの S タンパク質を表面に被り、レポーター遺伝子としてルシフェラーゼ遺伝子をもつシュードウイルスを効率よく作製する技術を確立した。感染者由来の血清を用いて検証した結果、BSL-2 で実施可能で 1 日後に高感度に中和価を測定できることが確認された。変異株の S をもつシュードウイルスの作製を進めている。

(2) 東北大学 (フィリピン) 研究分担者 押谷 仁

サンガー法での簡便な変異株スクリーニング法、長崎大学から供与された抗体測定系の検討、資源が限られた検査室でも利用できる迅速診断キットの開発などを行った。

サンガー法による新型コロナウイルス変異株の遺伝子解析

臨床検体を用いた遺伝子解析は、検体中のウイルス遺伝子量に大きく依存し、目的の遺伝子領域を PCR で増幅できるか否かで配列情報が取得できるかどうかが決まるため、比較的感度の高い部分領域のサンガー法による遺伝子解析法の開発を行った。まず始めに、塩基長約 2,000 のスパイクタンパクの S1 領域を 500 - 800 塩基長に分割し、検出領域が重なるよう overlap PCR を行い、サンガー法にて塩基配列を解析した。約 50 件の SARS-CoV-2 陽性の臨床検体で、スクリーニング時のリアルタイム PCR のサイクル数 (Ct 値) とシーケンスの成否の関連を検討した。その結果、Ct 値が 30 (10³/uL) 未満であれば S1 の全領域のシーケンスの解析が可能であることが明らかになった。

リコンビナーゼポリメラーゼ増幅法を用いた新型コロナウイルス迅速診断法の開発

資源が限られた場所で利用できる SARS CoV-2 の核酸検出方法として、サーマルサイクラーのない検査室でも施行可能な等温核酸増幅法であるリコンビナーゼポリメラーゼ増幅法 (RPA 法) を用いた検出系を開発した。ウイルス遺伝子の N タンパク領域の一部 (166nt) を検出対象としたプライマーを設計した。次に、これを用いてウイルス濃度の検出限界を評価したところ、RNA、DNA のスタンダードのどちらにおいても電気泳動上では 10 コピー/μL まで検出可能であり (図 1 -A)、国立感染症研究所で開発したリアルタイム PCR 法の検出限界 (1 コピー/uL) より劣るものの、比較的高感度であった。ラテラルフロー法でも 10 コピー/μL まで検出可能であったが、10 コピー/μL の検体での検出ラインは薄かった (図 1 -B)。

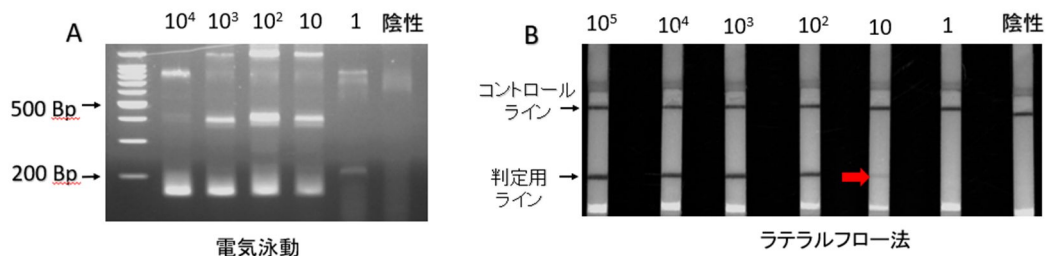


図 1. リコンビナント増幅法を用いた SARS CoV-2 の検出限界

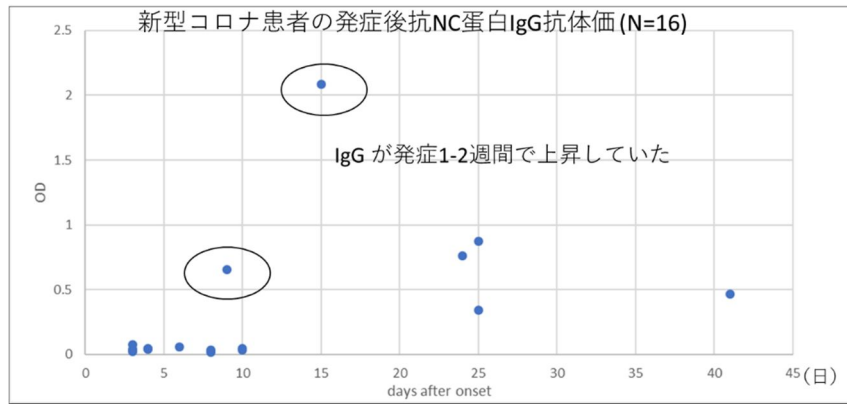
また、交差反応の有無を検証するため、SARS CoV-2 以外のコロナウイルス (Human Coronavirus 229E、OC43、SARS CoV-1、MERS CoV) や、その他の呼吸器感染症起因、インフルエンザウイルス (A、B、C)、RS ウイルス、パラインフルエンザウイルス 1 と 3、ヒトメタニューモウイルス陽性検体を用いたところ、いずれのウイルスにおいても交差反応は認められなかった。さらに、上記を踏まえて臨床検体を用いて本法の検査特性の評価を行った、リアルタイム PCR 法で SARS CoV-2 が検出された陽性検体、および新型コロナウイルス流行以前に採取された陰性検体をゴールドスタンダードとした際の感度と特異度はそれぞれ 97% (33/34) と 100% (52/52) と良好であった。この方法を用いて検出にかかる時間は 35 分であった。

以上より、RPA 法による核酸増幅法では、比較的短時間で SARS CoV-2 の等温増幅が可能であり、リアルタイム法と同等の感度・特異度を持つ検出法として有用である可能性が示唆された。

(3) 新潟大学 (ミャンマー) 研究分担者 齋藤 玲子

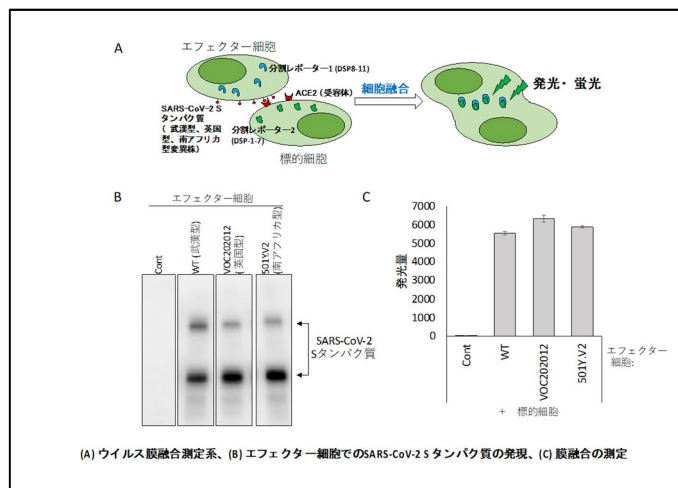
今年度はミャンマーでの抗体検査用の血液採取が出来なかったため、現地への技術移転の迅速化を図るために、日本の新型コロナ患者と、医療従事者に対して採血し、ELISA 法による抗 NC 蛋白 IgG 抗体を測定した。新型コロナに罹患し、入院した患者 16 名は、発症 1-2 週間で抗体価の上昇がみられ、既報と同様であった (図)。また、主に関西在住の小児科開業医の医療従事者 136 名は、令和 2 年 4 月には全員陰性であったが、半年後の 10 月には、抗体陽性者が約 11 名 (8.1%) 確認されたことから、医療従事者の感染リスクの高さが明らかとなった。なお、令和 3 年 4 月に第 3 回目の検査を予定している。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)



(4) 東京大学 (中国) 研究分担者 川口 寧

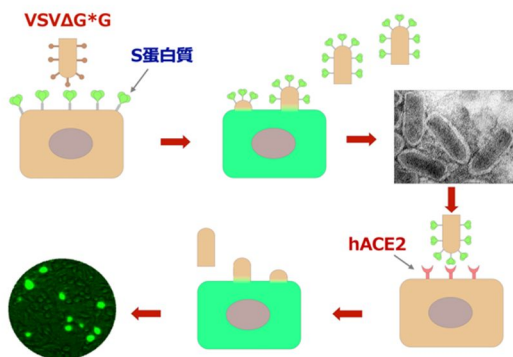
COVID-19 流行に関する中国国内の情報やワクチン開発状況を迅速に分析し他の研究分担者と情報共有し流行予測に資する基盤情報に寄与した。SARS-CoV-2 変異ウイルス株由来 S タンパク質を用いた膜融合系を樹立し、変異株ウイルス感染に対する薬剤、抗体等の迅速評価系を構築した(図参照)。この評価系は感染阻害剤のハイスループットスクリーニングへの応用が可能であり、変異株に対する新規治療法の迅速な開発に大きく寄与すると考えられる。



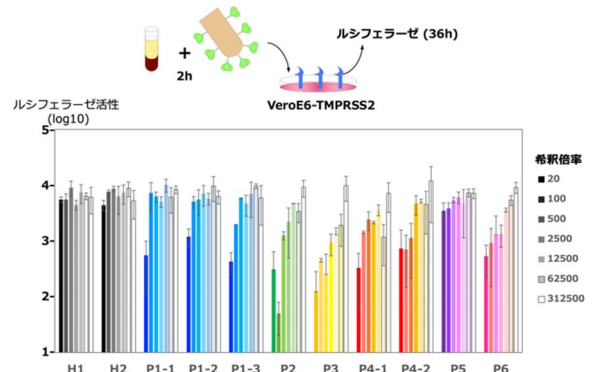
(5) 大阪大学 (タイ) 研究分担者 松浦 善治

大阪大学タイ拠点では、これまで 20 検体以上の新型コロナウイルス患者の回復期検体の収集を行った。さらに新型コロナウイルスの S タンパク質を表面に持つシュードウイルスを用いた中和抗体測定法を確立し、得られた検体中の中和抗体価を測定した。

S蛋白質を搭載したシュードタイプVSVの作製



患者血清を用いた中和活性試験



(6) 神戸大学 (インドネシア) 研究分担者 森 康子

アイルランガ大学と共同で、感染疑い患者の PCR 検査を行って来た。全ゲノム解析により流行初期の 3 月 4 月に分離したウイルスの中に 2 種類のスパイク変異を見出し、変異型同定 PCR プロンプを作成し、各変異型の消長を明らかにした。その 1 つ Q677H 変異は 4 月上旬に東ジャワ州で発生し、6 月以降陽性検体の約 10% を占めるに至っていたが、12 月にその割合が 30% 近くに上昇した。この変異型の広域伝播の可能性を示唆し、監視継続の重要性を示すものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 26件）

1. 著者名 Bastola Anup, Sah Ranjit, Rodriguez-Morales Alfonso J, Lal Bibek Kumar, Jha Runa, Ojha Hemant Chanda, Shrestha Bikesh, Chu Daniel K W, Poon Leo L M, Costello Anthony, Morita Kouichi, Pandey Basu Dev	4. 巻 20
2. 論文標題 The first 2019 novel coronavirus case in Nepal	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Lancet Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 279 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1473-3099(20)30067-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Sah Ranjit, Rodriguez-Morales Alfonso J., Jha Runa, Chu Daniel K. W., Gu Haogao, Peiris Malik, Bastola Anup, Lal Bibek Kumar, Ojha Hemant Chanda, Rabaan Ali A., Zambrano Lysien I., Costello Anthony, Morita Kouichi, Pandey Basu Dev, Poon Leo L. M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Complete Genome Sequence of a 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Strain Isolated in Nepal	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.00169-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Nabeshima Takeshi, Takazono Takahiro, Ashizawa Nobuyuki, Miyazaki Taiga, Inoue Shingo, Ngwe Tun Mya Myat, Izumikawa Koichi, Mukae Hiroshi, Moi Meng Ling, Morita Kouichi	4. 巻 7
2. 論文標題 COVID-19 cryptic transmission and genetic information blackouts: Need for effective surveillance policy to better understand disease burden	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Lancet Regional Health - Western Pacific	6. 最初と最後の頁 100104 ~ 100104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lanwpc.2021.100104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Cai Guoxi, Lin Yulan, Lu Yixiao, He Fei, Morita Kouichi, Yamamoto Taro, Aoyagi Kiyoshi, Taguri Toshitsugu, Hu Zhijian, Alias Haridah, Danaee Mahmoud, Wong Li Ping	4. 巻 136
2. 論文標題 Behavioural responses and anxiety symptoms during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Japan: A large scale cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 296 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2021.02.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fukuta Mizuki, Mao Zhan Qiu, Morita Kouichi, Moi Meng Ling	4. 巻 12
2. 論文標題 Stability and Infectivity of SARS-CoV-2 and Viral RNA in Water, Commercial Beverages, and Bodily Fluids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2021.667956	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshikawa Rokusuke, Abe Haruka, Igasaki Yui, Negishi Saeki, Goto Hiroaki, Yasuda Jiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Development and evaluation of a rapid and simple diagnostic assay for COVID-19 based on loop-mediated isothermal amplification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Neglected Tropical Diseases	6. 最初と最後の頁 e0008855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pntd.0008855	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakurai Yasuteru, Ngwe Tun Mya Myat, Kurosaki Yohei, Sakura Takaya, Inaoka Daniel Ken, Fujine Kiyotaka, Kita Kiyoshi, Morita Kouichi, Yasuda Jiro	4. 巻 545
2. 論文標題 5-amino levulinic acid inhibits SARS-CoV-2 infection in vitro	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 203 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.01.091	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imamura Keiko, Sakurai Yasuteru, Enami Takako, Shibukawa Ran, Nishi Yohei, Ohta Akira, Shu Tsugumine, Kawaguchi Jitsutaro, Okada Sayaka, Hoenen Thomas, Yasuda Jiro, Inoue Haruhisa	4. 巻 11
2. 論文標題 iPSC screening for drug repurposing identifies anti RNA virus agents modulating host cell susceptibility	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 1452 ~ 1464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13153	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Furuse Yuki, Oshitani Hitoshi	4. 巻 81
2. 論文標題 Association between Numbers of “ Imported Cases ” and “ Reported Cases in a Source Country ” of COVID-19: January to April 2020 in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection	6. 最初と最後の頁 e153 ~ e154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jinf.2020.06.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Furuse Yuki, Sando Eiichiro, Tsuchiya Naho, Miyahara Reiko, Yasuda Ikkoh, Ko Yura K., Saito Mayuko, Morimoto Konosuke, Imamura Takeaki, Shobugawa Yugo, Nagata Shohei, Jindai Kazuaki, Imamura Tadatsugu, Sunagawa Tomimasa, Suzuki Motoi, Nishiura Hiroshi, Oshitani Hitoshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Clusters of Coronavirus Disease in Communities, Japan, January-April 2020	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Emerging Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 2176 ~ 2179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2609.202272	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Furuse Yuki, Oshitani Hitoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Viruses That Can and Cannot Coexist With Humans and the Future of SARS-CoV-2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 583252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.583252	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Furuse Yuki, Ko Yura K, Saito Mayuko, Shobugawa Yugo, Jindai Kazuaki, Saito Tomoya, Nishiura Hiroshi, Sunagawa Tomimasa, Suzuki Motoi, Oshitani Hitoshi, National Task Force for COVID-19 Outbreak in Japan	4. 巻 73
2. 論文標題 Epidemiology of COVID-19 Outbreak in Japan, from January-March 2020	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 391 ~ 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2020.271	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oshitani Hitoshi、The Expert Members of The National COVID-19 Cluster Taskforce at The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan	4. 巻 73
2. 論文標題 Cluster-Based Approach to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Response in Japan, from February to April 2020	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 491 ~ 493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2020.363	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura Hidekazu、Okamoto Michiko、Dapat Isolde、Katumi Masanori、Oshitani Hitoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Inactivation of SARS-CoV-2 by Catechins from Green Tea	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2020.902	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyahara Reiko、Tsuchiya Naho、Yasuda Ikkoh、Ko Yura K.、Furuse Yuki、Sando Eiichiro、Nagata Shohei、Imamura Tadatsugu、Saito Mayuko、Morimoto Konosuke、Imamura Takeaki、Shobugawa Yugo、Nishiura Hiroshi、Suzuki Motoi、Oshitani Hitoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Familial Clusters of Coronavirus Disease in 10 Prefectures, Japan, February-May 2020	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Emerging Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 915 ~ 918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2703.203882	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imamura Tadatsugu、Saito Tomoya、Oshitani Hitoshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Roles of Public Health Centers and Cluster-Based Approach for COVID-19 Response in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Health Security	6. 最初と最後の頁 229 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/hs.2020.0159	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Machida Masaki, Nakamura Itaru, Saito Reiko, Nakaya Tomoki, Hanibuchi Tomoya, Takamiya Tomoko, Odagiri Yuko, Fukushima Noritoshi, Kikuchi Hiroyuki, Kojima Takako, Watanabe Hidehiro, Inoue Shigeru	4. 巻 94
2. 論文標題 Adoption of personal protective measures by ordinary citizens during the COVID-19 outbreak in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 139 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2020.04.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Machida Masaki, Nakamura Itaru, Saito Reiko, Nakaya Tomoki, Hanibuchi Tomoya, Takamiya Tomoko, Odagiri Yuko, Fukushima Noritoshi, Kikuchi Hiroyuki, Amagasa Shiho, Kojima Takako, Watanabe Hidehiro, Inoue Shigeru	4. 巻 96
2. 論文標題 Changes in implementation of personal protective measures by ordinary Japanese citizens: A longitudinal study from the early phase to the community transmission phase of the COVID-19 outbreak	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 371 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2020.05.039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Machida Masaki, Nakamura Itaru, Saito Reiko, Nakaya Tomoki, Hanibuchi Tomoya, Takamiya Tomoko, Odagiri Yuko, Fukushima Noritoshi, Kikuchi Hiroyuki, Amagasa Shiho, Kojima Takako, Watanabe Hidehiro, Inoue Shigeru	4. 巻 48
2. 論文標題 The actual implementation status of self-isolation among Japanese workers during the COVID-19 outbreak	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tropical Medicine and Health	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41182-020-00250-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wagatsuma Keita, Phyu Wint Wint, Osada Hidekazu, Tang Julian W., Saito Reiko	4. 巻 74
2. 論文標題 Geographic Correlation between the Number of COVID-19 Cases and the Number of Overseas Travelers in Japan, Jan-Feb, 2020	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 157 ~ 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2020.471	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kikuchi Hiroyuki, Machida Masaki, Nakamura Itaru, Saito Reiko, Odagiri Yuko, Kojima Takako, Watanabe Hidehiro, Inoue Shigeru	4. 巻 7
2. 論文標題 Development of severe psychological distress among low-income individuals during the COVID-19 pandemic: longitudinal study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BJPsych Open	6. 最初と最後の頁 e50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1192/bjo.2021.5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Machida Masaki, Nakamura Itaru, Kojima Takako, Saito Reiko, Nakaya Tomoki, Hanibuchi Tomoya, Takamiya Tomoko, Odagiri Yuko, Fukushima Noritoshi, Kikuchi Hiroyuki, Amagasa Shiho, Watanabe Hidehiro, Inoue Shigeru	4. 巻 9
2. 論文標題 Acceptance of a COVID-19 Vaccine in Japan during the COVID-19 Pandemic	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 210 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines9030210	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Mizuki, Kiso Maki, Sakai-Tagawa Yuko, Iwatsuki-Horimoto Kiyoko, Imai Masaki, Takeda Makoto, Kinoshita Noriko, Ohmagari Norio, Gohda Jin, Semba Kentaro, Matsuda Zene, Kawaguchi Yasushi, Kawaoka Yoshihiro, Inoue Jun-ichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 The Anticoagulant Nafamostat Potently Inhibits SARS-CoV-2 S Protein-Mediated Fusion in a Cell Fusion Assay System and Viral Infection In Vitro in a Cell-Type-Dependent Manner	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 629 ~ 629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v12060629	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kandeel Mahmoud, Yamamoto Mizuki, Tani Hideki, Kobayashi Ayako, Gohda Jin, Kawaguchi Yasushi, Park Byoung Kwon, Kwon Hyung-Joo, Inoue Jun-ichiro, Alkattan Abdallah	4. 巻 29
2. 論文標題 Discovery of New Fusion Inhibitor Peptides against SARS-CoV-2 by Targeting the Spike S2 Subunit	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 282 ~ 289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4062/biomolther.2020.201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Le TQM, Takemura T, Moi ML, Nabeshima T, Nguyen LKH, Hoang VMP, Ung THT, Le TT, Nguyen VS, Phan HQA, Duong TN, Nguyen HT, Ngu DN, Nguyen CK, Morita K, Hasebe F, Dang DA.	4. 巻 26
2. 論文標題 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Shedding by Travelers, Vietnam, 2020.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Emerg Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2607.200591.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Legido-Quigley H, Asgari N, Teo YY, Leung GM, Oshitani H, Fukuda K, Cook AR, Hsu LY, Shibuya K, Heymann D.	4. 巻 395
2. 論文標題 Are high-performing health systems resilient against the COVID-19 epidemic?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lancet	6. 最初と最後の頁 848-850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S0140-6736(20)30551-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 押谷 仁
2. 発表標題 Experience of Japan in response to COVID-19
3. 学会等名 Trilateral Cooperation Secretariat (日中韓三国協力事務局) Webinar: Managing COVID-19 Pandemic- Experiences & Best Practices of China, Japan and the Republic of Korea (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 押谷 仁
2. 発表標題 COVID-19: Policies in Japan and Alberta
3. 学会等名 Prince Takamado Japan Centre for Teaching and Research, University of Alberta (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ホセ・マラガ
2. 発表標題 Desarrollo y validacion de una prueba rapida molecular para la deteccion de SARS-CoV-2 empleado el metodo isotermico RPA-LF (Recombinase Polymerase Amplification)
3. 学会等名 ENCUENTRO POR LA INVESTIGACION CAYETANO HEREDIA (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 押谷 仁
2. 発表標題 特別企画「COVID-19 19人の専門家からのアップデート」 演題：クラスター対策
3. 学会等名 第61回日本臨床ウイルス学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 押谷 仁
2. 発表標題 シンポジウム「新型コロナウイルス感染症の流行に対する日本の対応と世界」"Response to outbreak of Coronavirus disease 2019(COVID-19) of Japan 演題：COVID-19の流行とグローバルヘルスのあり方
3. 学会等名 第61回日本熱帯医学会大会 (グローバルヘルス合同大会2020大阪) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 押谷 仁
2. 発表標題 Cluster-based Approach in Japan
3. 学会等名 スタンフォード大学・神奈川県オンラインシンポジウム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 押谷 仁
2. 発表標題 【新型コロナウイルス分科会】テーマ：「日中両国やアジアでコロナ収束と経済再開をどう進めるか」
3. 学会等名 第16回東京 北京フォーラム（言論NPO）（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ホセ・マラガ
2. 発表標題 Desarrollo y validacion de una prueba rapida molecular para la deteccion de SARS-CoV-2 empleado el metodo isotermico RPA-LF (Recombinase Polymerase Amplification)
3. 学会等名 XIV CONGRESO CIENTIFICO INTERNACIONAL（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 押谷 仁
2. 発表標題 シンポジウム 「新型コロナウイルス感染症の疫学解析と政策選元の課題」
3. 学会等名 第31回日本疫学学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤玲子
2. 発表標題 アジアが風邪をひくと日本がくしゃみする！
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会 分野別シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤玲子
2. 発表標題 COVID-19-19人の専門家からのアップデート, 7.検査法 (PCR、抗原、抗体)
3. 学会等名 第61回日本臨床ウイルス学会 特別企画 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤玲子
2. 発表標題 ミャンマーのインフルエンザ流行と呼吸器感染症
3. 学会等名 第61回日本臨床ウイルス学会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Keita Wagatsuma, Wint Wint Phyu, Hidekazu Osada, Julian W, Tang, Reiko Saito
2. 発表標題 Geographic correlation between the number of COVID-19 cases and the number of overseas travelers in Japan, January-February 2020
3. 学会等名 The special isirv-AVG virtual Conference, Therapeutics for COVID-19 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 我妻奎太 Wint Wint Phyu 長田秀和 齋藤玲子
2. 発表標題 2020年1-2月の日本におけるCOVID-19症例数と海外渡航客数の地理的な相関
3. 学会等名 グローバルヘルス合同大会2020大阪
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤玲子
2. 発表標題 新型コロナウイルスの疫学
3. 学会等名 新潟医学会特別例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本瑞生、井上純一郎、川口寧、合田仁
2. 発表標題 SARS-CoV-2 S依存的な細胞融合アッセイによる抗血液凝固剤ナファモスタットの抗ウイルス感染作用の発見
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤玲子
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症 日本でいま起こっていること
3. 学会等名 第25回日本災害医学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 押谷仁
2. 発表標題 COVID-19への対策の概念
3. 学会等名 日本公衆衛生学会 新型コロナウイルス クラスタ対策研修会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 SARS-CoV-2検出用プライマーセット、SARS-CoV-2を検査するための方法、SARS-CoV-2の検査試薬および検査キット	発明者 安田二郎、吉川祿助 他	権利者 長崎大学、キヤ ノンメディカル
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/023401	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

長崎大学とキヤノンメディカルが共同開発した新型コロナウイルス迅速検出システムが保険適用になりました http://www.nagasaki-u.ac.jp/ja/about/info/news/news3084.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	長谷部 太 (HASEBE Futoshi) (20253693)	長崎大学・熱帯医学研究所・教授 (17301)	
研究分担者	安田 二郎 (YASUDA Jiro) (10282518)	長崎大学・熱帯医学研究所・教授 (17301)	
研究分担者	井上 真吾 (INOUE Shingo) (00346925)	長崎大学・熱帯医学研究所・准教授 (17301)	
研究分担者	櫻井 康晃 (SAKURAI Yasuteru) (00818338)	長崎大学・感染症共同研究拠点・助教 (17301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川口 寧 (KAWAGUCHI Yasushi) (60292984)	東京大学・医科学研究所・教授 (12601)	
研究分担者	松浦 善治 (MATSUURA Yoshiharu) (50157252)	大阪大学・微生物病研究所・教授 (14401)	
研究分担者	押谷 仁 (OSHITANI Hitoshi) (80419994)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	森 康子 (MORI Yasuko) (50343257)	神戸大学・医学研究科・教授 (14501)	
研究分担者	齋藤 玲子 (SAITO Reiko) (30345524)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	西條 政幸 (SAIJO Masayuki)	国立感染症研究所・ウイルス第一部・部長 (82603)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------

ベトナム	ベトナム国立衛生疫学研究所 (NIHE)			
フィリピン	フィリピン熱帯医学研究所 (RITM)			
ミャンマー	ミャンマー国立衛生研究所 (NHL)			
中国	中国科学院 生物物理研究所	中国科学院 微生物研究所	中国農業科学院 ハルビン獣医 研究所	
タイ	タイ国立予防衛生研究所 (タイ NIH)			
インドネシア	アイルランガ大学熱帯病研究所			