

# VIBE (Viruses in the Built Environment) ミーティングレポート

Aaron J. Prussin II<sup>1</sup>, Jessica A. Belser<sup>2</sup>, Werner Bischoff<sup>3</sup>, Scott T. Kelley<sup>4</sup>, Kaisen Lin<sup>1</sup>, William G. Lindsley<sup>5</sup>, Jean Pierre Nshimiyimana<sup>6</sup>, Michael Schuit<sup>7</sup>, Zhenyu Wu<sup>8</sup>, Kyle Bibby<sup>8</sup> and Linsey C. Marr<sup>1\*</sup>

## 要旨

**背景：**近年、建築環境の微生物学に関する理解が急速に進んでおり、ほとんどの研究は細菌と真菌に焦点を当てています。ウイルスも同様に数が多いにもかかわらず、あまり注目されていません。そこで、アルフレッド・P・スローン財団は、環境工学、環境微生物学、疫学、感染予防、流体力学、労働衛生、メタゲノミクス、ウイルス学の専門家を集め、「建築環境におけるウイルス (Viruses in the Built Environment (VIBE)) 」と題したワークショップを開催しました。

**結果：**4つの主要な研究分野と資金調達優先順位が決定されました。第一に、建築環境におけるウイルス群集をより深く理解する必要があります。特に、どのようなウイルスが存在し、その発生源、時空間的な動態、細菌との相互作用についてです。第二に、建築環境におけるウイルスの伝播、ウイルスの検出と暴露の関係、健康なバイロームの定義など、ウイルスと健康についてより多くの情報が必要です。第三の優先研究課題は、建築環境におけるウイルスとバイロームを制御するための手法を選定し、評価することです。これには、ウイルス、建物、居住者間の相互作用も含まれます。最後に、ワークショップの参加者は、ウイルスを扱う上での課題を克服するためには、建築環境におけるウイルスの理解を深めるためのより優れたサンプリング方法、実験技術、パイオインフォマティクス手法が必要であることを強調しました。

**結論：**これらの重要な疑問や知識のギャップを明らかにすることで、他の研究者や資金提供者が、建築環境におけるウイルスという非常に学際的なトピックに関する将来の研究に拍車をかけることを期待しています。細菌や真菌に対する理解と比較して多くの課題が未解明であることから、知識を深める機会が数多くあります。

## はじめに

近年、建築環境の微生物学に関する研究が急速に進展しています。これは、シーケンシングやメタゲノム解析の進歩に加え、新しい学際的な科学研究分野の育成を目的としたアルフレッド・P・スローン財団の投資がきっかけとなっています。微生物学は、細菌、真菌、ウイルスを含む学問ですが、これまで建築環境を対象とした研究の多くは細菌と真菌に焦点を当てており、「マイクロバイームファミリーの忘れられた兄弟」と表現されるウイルスはほとんど見落とされています[1]。ウイルスは、屋内空気中に細菌と同じくらい多く存在し[2]、人間の健康への重要性や[3]、微生物生態系全体における役割からも[4-6]注目されています。

全米科学・工学・医学アカデミーが発表した「建築環境のマイクロバイーム」に関する報告書[7]に示された議題に基づいて、ウイルス群集 (バイローム) を研究する取り組みが行われています。この報告書では、12の優先分野が特定されており、そのうちの一部、特にウイルスに関連しています。例えば微生物群集、人間、建物の間の相互関係を理解するには、細菌や真菌だけでなくウイルスも含める必要があります。ウイルスの研究には技術的な困難が伴うため[8]、ウイルスを検出・同定するための方法やツールの進歩が必要なのが現状です。

\* Correspondence: [lmarr@vt.edu](mailto:lmarr@vt.edu)

<sup>1</sup>Department of Civil and Environmental Engineering, Virginia Tech, Blacksburg, VA 24061, USA

著者情報の全リストは記事の最後にあります。

## 会議の形式

Viruses in the Built Environment (VIBE) ミーティングは、アルフレッド・P・スローン財団がスポンサーとなり、2019年5月にバージニア州アーリントンで開催されました。建築環境におけるウイルスのさまざまな側面を研究している米国の研究者27名が参加しました。彼らの専門分野は、環境工学、環境微生物学、疫学、感染予防、流体力学、労働衛生、メタゲノミクス、ウイルス学など多岐にわたっています。会議には、学界、政府、助成機関の代表者が参加しました。今回の会議では、3つのテーマ：1) 建築環境におけるウイルスの発生源、変性、輸送、(2) ウイルスのメタゲノミクス、(3) 感染と生態、に沿って発表と議論が行われました。最初のセッションでは、現在の空気中のウイルス採取方法の利点と欠点、環境中におけるウイルスの消長に関わるウイルス構造、室内での呼吸器飛沫の拡散などが紹介されました。次のセッションでは、ウイルスのバイオインフォマティクスの可能性と落とし穴、空気中のウイルスのメタゲノム解析、建築環境におけるパイローム研究の指標としてのcrAssphage<sup>\*1</sup>の活用可能性を取り上げました。3つ目のセッションでは、フェレットをモデルとしたインフルエンザ感染の研究を改善するための空気生物学的手法の応用、呼吸器疾患の感染における飛沫組成の役割、医療環境におけるウイルス検出についてまとめました。最後に参加者は、建築環境におけるウイルス研究のための重要な研究課題を明確にしました。本ワークショップの目的は、(1)建築環境におけるウイルスに関する知識の現状を学際的にレビューすること、(2)重要な研究課題と資金調達の優先順位を特定すること、(3)建築環境におけるウイルス研究の必要性について認識を高めることです。

## 主な研究課題と資金調達の優先順位のもとめ

### 建築環境におけるウイルスのコミュニティ

#### 建築環境におけるウイルス群集に関する基本的な疑問

建築環境における細菌や真菌のコミュニティに関する知識[9]と比較すると、ウイルス群集についてはほとんど分かっていません。現在メタゲノムアプローチにより、多数のウイルスを一度に同定できるようになりましたが、研究者は参照可能なデータベースによる制限を受けています。また、メタゲノム解析を行っても、ウイルスの宿主を明確に特定することはできません。これらのデータベースが拡大すれば、ウイルスに関する「誰がいるのか」という疑問に答えることができるようになって考えています。

さまざまなタイプの建築環境におけるウイルスの多様性を把握することは根本的な関心事ですが、建築環境におけるウイルスの活性や伝播に関する絞った課題は、より社会的な利用方法があると考えられます。しかし、まだ同定されていないウイルス種がどれだけあるのか、また、サンプリングや解析方法によって我々の有する知識にどのような偏りがあるのか、といった疑問が残っています。定性的な情報だけでなく、建築環境における特定のウイルスの濃度、空気中やさまざまな種類の表面上での濃度、また、全体としてバクテリオファージが多いのか、人、動物、植物のウイルスが多いのかなども知るべき課題となっています。さらに、ウイルス群集の一部だけが感染力を持ち、残りの部分は「不活性」である可能性もありますがまだ明らかになっていません。ウイルスや細菌の群集に関する情報と、微生物の活性に関する知識を組み合わせることで、建築環境におけるウイルスの役割を判断することができると考えられます。

ウイルスは通常、数十から数百ナノメートルの大きさで、通常は環境中のゴミと一緒に存在しています。咳、トイレの洗浄、埃の再浮遊などのエアロゾル生成プロセスでは、塩分、粘液、タンパク質、細胞の破片[10, 11]、その他の成分を含むウイルスを含んだ幅広いサイズの空気中の粒子が生成されます。そのため、空気中に浮遊するウイルスの多くは、ウイルスそのものよりもはるかに大きな粒子とともに存在しています。例えば、インフルエンザウイルスの直径は約0.1  $\mu\text{m}$ ですが、様々な屋内環境を調査した結果、

空気中に浮遊するウイルスの大部分は、直径1  $\mu\text{m}$ よりも大きな粒子とともに存在することが明らかとなっています[12, 13]。ウイルスが付着した粒子の大きさを知ることは、その伝播と消長を予測する上で重要です。

## ウイルス群集動態

ウイルス群集動態や、この群集が時間と空間の両方でどのように変化するかについては、ほとんど知られていません。建築環境では、細菌や真菌の微生物群集が地理的にパターン化されていることが研究で示されていますが[14]、ウイルスについてはそのような調査は行われていません。建築環境におけるウイルス群集の季節性を理解することは、年間を通して観察される病気のパターン（例えば、冬にインフルエンザが発生する）を説明するのに役立つ可能性があるため、非常に興味深い内容です。保育園で実施された空気中のウイルス群集に関する最近の研究では、ウイルス群集は季節によって変化することが明らかになりました[15]。これに対し、空気中や粉塵中の細菌群集は季節によって変化しないようです[15, 16]。建築環境におけるウイルス群集の主な構成因子はまだ明らかになっていませんが、それは、地理的条件、時期、建築デザイン、居住者の活動などが組み合わさったものだと考えられます。各要素がウイルス群集に与える影響を解明することで、建築環境におけるウイルス群集の空間的・時間的な動態を予測する能力を向上させることができます。

## ウイルス群集の発生源

メタゲノム解析の急速な普及に伴い、建築環境におけるウイルスの発生源が解明されつつあります。これには、人間、ペット、植物、配管システム、暖房・換気・空調 (HVAC) システム、カビ、粉塵の再飛散、屋外環境などが含まれます[17]。ショットガンメタゲノミクスを用いた研究では、大学の寮に存在するウイルスは、動物、節足動物、細菌、真菌、人、植物、原生動物など、さまざまな生物に由来することが明らかになっています[18]。屋内と屋外で人や空気が常に移動していることを踏まえると、屋外の環境が建築環境内のウイルス群集に影響を与えていると推察できます。保育所におけるウイルスの季節性を調査した最近の研究では、窓やドアを開ける機会が多い春と夏に、屋外/植物に関連するウイルスがウイルス群集の形成に大きな役割を果たしていることがわかりました[15]。異なる感染源がどのようにウイルス群集を形成しているかをより深く理解することで、望ましいマイクロバイオームを選択するための介入が可能となり、最終的にはより健康的な建物につながるものと考えられます。

## ウイルス-細菌群集の相互作用

建築環境における細菌・真菌群集は広く研究されていますが、これらのウイルス群集との相互作用に関する知識は不足しています。これは主に、ウイルスのシーケンシングのハードルが高いためです。しかし、ウイルス群集と他の微生物群集間の関係（すなわち、ウイルス-ウイルス、細菌-ウイルス、菌類-ウイルス間相互作用）が、微生物の進化プロセスの重要な推進力であり[19]、人間の健康に大きな影響を与えることを示す証拠が増えています[20]。最近の研究では、ファージ療法が細菌感染症対策に有効なアプローチであることが示されただけでなく[21, 22]、細菌-ウイルスおよびウイルス-ウイルスの相互作用が疾患の発症に影響を及ぼすことも明らかになっています[23-25]。研究者は、建築環境における細菌、真菌、ウイルスの相互作用を、できれば群集レベルで検証し、各構成要素の構造が動的に変化するなかでマイクロバイオームがどのように進化していくかを調べる必要があります。

## 健康について

### 健康的なバイロームとは

歴史的に、ウイルスは病気を引き起こすことがよく知られているため脅威とみなされてきました。人間の健康におけるウイルスの役割はまだほとんど分かっていませんが[26、27]、腸管および呼吸器系のウイルス群集と人の急性および慢性疾患との関連性が理解され始めており[27–30]、最近の研究ではバクテリオファージが腸内の細菌群を調節することが示されています[31]。ウイルスやウイルス由来の遺伝因子の大部分は悪性ではないと考えられており、衛生仮説<sup>2</sup>[32]が細菌と同様にウイルスにも適用されるのであれば、中には健康に不可欠なものもあるかもしれないと考えられています。このことから、「健康なウイルス群はあるのか、あるとすればそれは何か」という重大な疑問が生じます。研究者たちは、多くの有益なウイルスを発見し、ウイルスとさまざまな宿主との間の相互作用を明らかにしてきました[33]。最近の研究では、世界中の健康な人々が、腸内のバクテリオファージの中核となる共通のセットを共有していることが示されており[34]、健康なヒト腸内バイロームの概念を裏付ける証拠となっています。潜在的に有益なウイルスに関する情報がより多く得られるようになれば、研究者は、建築環境の健全なバイロームを明確にすることに焦点をあて、細菌群集で示されたようにウイルス群集を利用できるかどうかを判断するべきです[35、36]。

### バクテリオファージの役割について

バクテリオファージが建築環境の微生物生態系に果たす役割も未知です。ウイルスは建築環境に数多く存在します。室内空気中のウイルス様粒子とバクテリア様粒子の濃度は同程度です[2]。水害にあっていない建物では、全体的な微生物の活動は低く[37]、建物内のバクテリオファージは活動をあまりしていない可能性が高いことが示唆されています。人間の細菌感染症を治療するためにバクテリオファージを使用するファージ療法が、建築環境の細菌群集を制御するために応用できる可能性があります。特に医療現場では、多剤耐性菌の対策として望ましいと考えられています。

### ウイルス検出と暴露リスクの関係

これまでの研究では、特定の病気を引き起こすウイルスに焦点を当ててきています。その結果、抗ウイルス剤などの治療法や、手袋、防護服、マスクなどの予防法が開発されてきました。一方で、人のマイクロバイオームの重要性が認識されるようになったことで、同定されたウイルスや未知のウイルスへの曝露を促進すべきか抑制すべきか、あるいは予防や治療が必要かどうかを判断することが課題となっています。

ウイルスの感染リスクを評価するには、人の感染量（HID: Human Infectious Dosage）と特定のウイルスの感染動態との関連を知る必要があります。しかし、これらの相互作用を示す証拠は限られています。例えば、インフルエンザ、呼吸器多核体ウイルス（RSV）、ライノウイルスなどの呼吸器系ウイルスや、ノロウイルス、ロタウイルスなどの胃腸系ウイルスのHIDに関する試験データがいくつかありますが[38–42]、これらのHIDがウイルス株、曝露経路、被曝者の状態（免疫状態や共感染など）によってどのように変化するかは分かっていません。また、気温や地表温度、湿度、紫外線照射、風速などの環境要因も、ウイルスの感染力に影響を与えます[43–50]。ウイルスの環境中での存在と既知のHIDを比較することで、間接的ですが、感染リスクを推定することができます。吸入量を推定するには、ウイルスの空気中濃度に沈着効率と呼吸分量を乗じればよいですが、間接的な接触曝露のリスクを評価するには、人間が建築環境の表面物質とどのように相互作用し、ウイルスが皮膚と物質の間でどのように移動するかについて理解を深め

する必要があります[51、52]。いくつかの研究では、医療施設におけるウイルスの存在と量が記録されており、そのほとんどが空気中に存在しています[12、13、53–61]。例えば、インフルエンザは、救急室、入院病棟、待合室などで検出され定量化されています[12、13、38、53–57]。これらのデータは、医療活動中に曝露される医療従事者のリスクの推定や、マスクや空気清浄機などの介入策の有効性に関する研究に利用することができます[62、63]。人のバイロームに関する知識や、さまざまな病原体の感染経路の相対的な貢献度が向上すれば、環境中のウイルスがもたらす公衆衛生上のリスクをより明確にすることができると考えられます。

### 建築環境におけるウイルスの感染性

分子生物学的手法により建築環境で検出された病原ウイルスのすべてが感染性を持つわけではありません。ウイルスの特性（脂質エンベロープの有無、環境中でのウイルスの安定性、感染量など）、宿主（年齢、免疫抑制の程度など）、環境条件（温度、相対湿度、光源など）、感染様式（空気感染、排泄物、水の経路など）のすべての要素が、ウイルスが感染者から放出された後、感染しやすい人に感染を引き起こすのに十分な期間、感染力を維持する能力に寄与しています[64]。建築環境に存在する多様な表面環境や付着物が、さまざまなウイルスの安定性や不活性化にどのように影響するかをよりよく理解するためには、さらなる研究が必要です[65、66]。病原性ウイルスに関するこれらの指摘は、より一般的なウイルスとその宿主（例えば、バクテリオファージとその宿主である細菌）にも当てはまります。

### ウイルスの伝播

人に感染するウイルスの最も一般的な発生源は、他の人です。例えば、麻疹やインフルエンザなどの呼吸器系ウイルスに感染した人は、咳をしたり、息を吐くだけでもウイルスを含んだ飛沫が発生します[67–70]。これらのウイルスは、他の人に直接付着したり、ウイルスが付着した手で触れられたり、空気中を浮遊して吸い込まれたりすることで、他の人に広がります。ノロウイルス[71]などの消化器系ウイルスに感染している人は、不潔な手や嘔吐物を介して食品、電話、テーブル、ドアノブなどの表面にウイルスを付着させ、他の人がそのウイルスを手から口へと移すことで感染します。一部の研究では、ノロウイルスは、嘔吐やトイレの洗浄時に発生する飛沫によっても拡散することが示唆されており、これらの飛沫は近くの表面に付着したり、吸い込んだりする可能性があります[72]。ほとんどのウイルスは複数の経路で伝播するため、ウイルス性疾患の伝播を追跡することは困難です。さまざまな感染経路（特に空気中の飛沫を吸い込むことによる感染）の相対的な重要性は不明瞭なことが多く、時には熱い議論が交わされることもあります[73]。

### 相互作用と介入

#### ウイルス、居住者、建物間の相互作用

微生物群集、居住者、建築環境の間には、複雑で相互依存的な関係があります[7]。例えば、人間の生理機能、人間に関連する微生物、人間の行動は、建築環境に存在する微生物の量や種類に影響を与え、最終的にウイルス群集の構造を変化させます[74–76]。また、空調システム、配管や建材、地理的な位置、季節などの非生物学的要因も、ウイルス群集に影響を及ぼします[15]。これまでの研究では、先進国と発展途上国の間で建築環境のバイロームがどのように異なるのか、また、建築や建築方法が異なる都市化の度合いによってどのように異なるのかが見過ごされてきました。さらに、さまざまな文化的側面（社会経済的地位、食生活、職業など）が、建築環境のバイロームにどのような影響を

与えるかを理解することは興味深いテーマと考えられます。細菌のこうした複雑な相互作用については理解されつつありますが[77]、あらゆる種類の微生物のこうした相互作用についての知識を深めることで、人間と建築環境の両方の健康を向上させることができることでしょう。

### 人が管理するシステム

最近の研究では、家庭、オフィス、学校、医療施設、農場など「伝統的な」建築環境のマイクロバイオームに焦点が当てられています[55、78] [79、80]、その他のタイプの建築環境はあまり注目されていません。例えば、レクリエーションや食料生産のために作られた水圏工学システムや水を利用したアミューズメントパークなど、水圏および屋外の建築環境のバイロームについては、ほとんど知られていません。水族館の管理とウイルス生態系の変化を関連付けた研究で示されたように、これらの管理された水圏システムはウイルスの住処を提供している可能性があります[78]。国連食糧農業機関（FAO）は、世界の水産養殖における年間60億ドルの損失にウイルス性疾患が関連していると結論づけています [81-83]。これらの顧みられていない人工システムを研究することは、システム工学の運用を可能とし、疾病予防を促進、経済的損失を削減するための知識の取得に繋がります。

### 介入方法

換気量の調整、湿気の管理、粒子のろ過、紫外線照射、化学的消毒剤の使用、有益な微生物の導入など、いくつかの建物管理方法は、微生物への曝露リスクを低減し、人間の健康を改善するための効果的な介入であることが示されています[7]。これまでの研究では、主に、アレルギー症状や喘息の発症を促進する生物学的粒子を除去するための介入の有効性に焦点が当てられてきました[84、85]。これらの介入がウイルス除去にも有効であるかどうか、あるいは、より望ましいウイルス群集を形成するために修正が必要であるかどうかは明らかではありません。最近の研究では、学校の教室を加湿すると、生徒のインフルエンザ様疾患の数が減少することが示されており、湿度管理がウイルス性呼吸器感染症の発生率を低下させる効果的なアプローチである可能性が示唆されています[86]。建築環境におけるウイルス感染から人間をより守るために、研究者は、空気中や表面を伝播するウイルスを制御するために、既知の介入策の効果を厳密に検証し、新たな介入策を提案することに注力すべきです。

### 建築環境におけるウイルス研究を強化するために必要なツール サンプル調製方法とバイオインフォマティクス

ウイルスは、バイオインフォマティクス解析において、特に特定の環境におけるウイルスの包括的なプロファイルを得ようとするときに、特異的な課題があります。建築環境における特定の有名なウイルス（ノロウイルスなど）の分離と定量のためのプロトコルは数多くありますが[87-89]、微生物群集（細菌、古細菌、真菌）全体の特性を明らかにするために使用されるタイプのディープシーケンシングアプローチは、ウイルスの場合はそれほど簡単ではありません。ウイルスはサイズが小さく、表面や空気中に少ししか存在していない

ため、建築環境におけるウイルスのサンプリングには大きな課題があります[2、87、90、91]。ウイルスの中には、遺伝物質としてDNAではなくRNAを持つものもあり、その場合は、異なるシーケンシングプラットフォーム調製法を用いる必要があります[8、15、90]。

建築環境におけるウイルス研究のもう一つの課題は、ウイルスには、微生物群集の多様性解明に用いられる小サブユニットリボソームRNA（16S/18S）遺伝子に相当する保存された遺伝子が一つもないことです[92]。共通の保存遺伝子がないため、限られたウイルスの分類グループを除いて、「ユニバーサル」プライマーを用いたPCR増幅は不可能です。そのため、バイローム・プロファイリングには、ランダムなDNA断片のライブラリを試料から調製し、次世代シーケンシングプラットフォームで配列を決定するショットガン・メタゲノミクス技術を用いる必要があります。配列決定後は、試料に含まれるウイルスを特定するために、BLASTなどのバイオインフォマティクスのアルゴリズムで、配列断片を既存のウイルスデータベースと比較し、一致した部分から試料に含まれるウイルスの種類を特定します。マーカー遺伝子を用いれば、未知／培養されていない微生物を特定し、それらを分類学上のグループに位置づけることができます。しかし、メタゲノム研究では、結果はデータベースの質と範囲にほぼ依存しており、配列中のDNA断片がデータベースにマッチしない場合は、通常は廃棄されます。多くのメタゲノム研究では、50%以上の配列が一致せず、プロファイリングに使用することができません[93]。つまり、メタゲノムによるバイロームのプロファイリングは、ウイルスデータベースの精度と完全性に強く依存しています。

また、ウイルスのゲノムは、平均して細菌のゲノムよりも数桁小さいことがわかっています[94]。これは、コミュニティ内のウイルス粒子と細菌の現存量が同じであれば、ウイルス遺伝子の配列が決定される可能性は、細菌遺伝子の場合よりも100倍も1000倍も低いことを意味します。多くの研究では、細菌や他の細胞からウイルスを分離するために、大きさによる濾過でウイルス画分を濃縮していますが、これは、ウイルス配列が細菌や他の宿主細胞に組み込まれたウイルス配列ではなく、粒子状態のウイルスに由来するものであることを確認するのに役立ちます[92、95]。しかし、建築環境の表面および空気試料のウイルス（および全微生物）の存在量が極めて少ないため、この方法は実用的ではありません。

また、ウイルスデータベースの照合に使用されるソフトウェアのアルゴリズムも、特に短いリードのシーケンシングデータの場合、真剣に検討する必要があります。短い配列（100-200ヌクレオチド）では、ペアワイズ・アライメント<sup>\*3</sup>やk-mer解析<sup>\*4</sup>に必要な情報が限られています。多くの研究者がMG-RASTのような自動化されたワークフローを使ってデータセットを解析していますが、アルゴリズムの仕組みやデフォルトの設定、マッチングに使用されるデータベースのサイズやアップデート日時などを知っておくことが重要です。例えば、MG-RASTでのポジティブマッチに対するデフォルトのBLAST e-valuesは非常

に高く ( $10e^{-5}$ )、多くの偽陽性を引き起こす可能性があります [96]。マウスの腸内生態系におけるMG-RASTを用いた最近の研究では、サンプル中にながりの数の古細菌が同定されました [97]。しかしデータを詳しく見てみると、想定される古細菌の配列に対してトップヒットしたのは古細菌であったものの、次にマッチしたのは細菌であることが多かったのです。すべてのパイオインフォマティクスや統計学的手法と同様に、検索の背後にある仮定を理解し、手法のデフォルトパラメータを知ることが不可欠です。また、少なくとも一部の結果（特に配列アライメント）を視覚的にダブルチェックすることを強くお勧めします。

データベース、アルゴリズム、シーケンス技術の向上に伴い、ウイルスメタゲノミクスの有用性と正確性はますます高まっていくものと思われます。ウイルスゲノムは急速に配列決定されており、新しいアプローチでは、培養することなくウイルスゲノムと宿主細胞を直接結びつけることができるようになってきています [98]。メタゲノムアセンブリの手法は改善され続けており、シーケンスデータセットから直接、より長い連続した配列（コンティグ）、さらには完全なウイルスゲノムを生成できるようになっています。これらの長い配列は、マッチングの信頼性を大幅に向上させるだけでなく、新規ウイルスの発見にもつながります [99]。

### 培養不可能なウイルス

環境中のウイルスゲノムや抗原を検出して定量化することは、建築環境のパイロームを理解する上で重要なステップですが、必要なのは単にウイルスの存在や相対的な存在量ではありません。ウイルスの活動は、宿主が人間であれ、植物であれ、細菌であれ、さらには他のウイルスであれ、感染力、すなわち宿主に感染する能力に依存しています。感染力は、通常培養法を用いて測定されます。感受性の高い宿主細胞に感染させ、感染性ウイルスの力価を、ブラーク<sup>\*5</sup>、細胞変性効果、蛍光抗体法による病巣観察など、細胞への影響によって定量化します。しかし、実験室内でのウイルスの感染力は、環境条件、化学的微小環境、宿主の感受性などが変動する現実世界の環境とは相関しないことがあります。さらにウイルスの適切な宿主がわかっていない場合もあり、宿主がわかっていても培養できない、あるいは培養が困難なウイルスもいます [100-102]。これらの課題を解決するために、ウイルスの感染力を評価するための培養に依存しない方法がいくつか提案されています。一般的には、ウイルスの1つまたは複数の部分の完全性を評価することで、ウイルス全体の感染性の代用として用いるものです [103-105]。例えば、プロピジウムモノアジド（PMA）などの試薬を用いたviability-PCR（v-PCR）は、カプシドやエンベロープが無傷のままのウイルス粒子の相対的な存在量を測定するものです [106]。この方法は、カプシドやエンベロープの状態や、プライマーと一致するゲノムの部分に関する情報を得ることができるですが、欠陥のある余計なウイルス粒子の可能性は考慮されておらず、また、感染成功に必要な表面リガンドの状態については分かりません。ウイルスは、紫外線や化学薬品による

ゲノム損傷、カプシドやエンベロープの破壊、酵素や化学的プロセスによる表面リガンドの細胞受容体との相互作用の障害など、1つまたは複数の重要な構成要素の損傷によって不活性化されたり、感染できなくなったりすることがあります。感染に必要なすべてのウイルス構成要素の完全性を同時に考慮できる、培養に依存しない方法の開発は、建築環境におけるウイルスの研究に大きく貢献するでしょう。

### 病原性ウイルス

研究によって、人に対して病原性のあるウイルスが最初から注目される場合や、野外調査の過程で発見される場合があります。このようなウイルスは、特にその存在を事前に認識している場合には、適切な予防措置を講じる必要があります（例えば医療機関）。なお、インフルエンザウイルスや出血熱ウイルスなど、一部の病原性ウイルスを扱う作業は、ウイルスを封じ込め可能な専門施設に限定されていることに注意が必要です。さらに、野外調査でこれらのウイルスが確認されると、報告義務が生じ、追加の安全対策が必要になることがあります [107]。これらのウイルスは、アウトブレイクの現場以外ではめったに発見されないかもしれませんが、人間の生活に影響を与える可能性があるため、依然として大きな懸念材料です。近縁ですが病原性の低い代替のウイルスやミニゲノムのような部分的なウイルスシステムを用いた研究は、より低いバイオセーフティレベルで行うことができるため、これらのウイルスを研究できる研究室の数を増やすことができます。このような研究の多くは、病原体そのものの理解を深めることに貢献しています [108-110]。しかし、特に中心のある病原体に橋渡しする研究がない場合には、この代替ウイルスによるデータの適用性は不明瞭なことが多くなります [111]。部分的なウイルスを用いた研究は、特定のウイルス遺伝子や経路の機能や効果を詳細に調べるのには有用ですが、複数の細胞経路やウイルス経路が相互に影響し合う感染の全過程を包括的に理解することはできません。したがって、ウイルスの生物学を完全に理解し、ウイルスの拡散を防ぐためのワクチンや治療法を開発するためには、適切な封じ込め施設でウイルスそのものを使った研究が不可欠となります。

### 新規ウイルス

世界中で $10^8$ 種類あると推定されるウイルスの遺伝子型 [112, 113]のうち、これまでに報告されているものは1%にも満たないと言われています。このことは、建築環境を含むあらゆる環境におけるウイルスの生態を調査する上で大きな課題となっています。培養法による新規ウイルスの記述には、適切な宿主細胞の培養システムが必要であるという課題がありますが、細菌宿主の大半は実験室では培養できません。ショットガンメタゲノミクスとそれに続く未培養ウイルスゲノムのアセンブリは、この課題を解決する可能性を秘めています。近年、未培養のウイルスゲノムを公開する際には、「ウイルスの起源、ゲノムの質、ゲノムのアノテーション、系統学的分類、生物地理学上の分布、in silicoによる宿主予測」などの基準が設けられています [114]。ウイルスの宿主の特定は特に困難で、現在、80万以上の利用可能な未培養ウイルスゲノムのうち、約95%が推定宿主すらわかっていません [115]。予測されるウイルスの宿主を明らかにするためには、別のアプローチが必要です（例えば、遺伝子共有ネットワーク） [116]。最終的には、ウイルスの多様性を探るためには、この種の基礎研究のための資金が必要となります。

## 次のステップ

私たちは、VIBEの研究領域を成長させ、サポートするために必要な3つのステップを提案します。

1. 建築環境に関連するウイルス群集の基礎研究は貴重であるが、VIBE分野への研究支援の動機付け、維持するためには、人間の健康への影響を実証する必要があります。一つの方法として、特定のウイルスを優先的に研究することです。

2. 建築家、エンジニア、疫学者、微生物学者、医師など、さまざまな研究者グループの交流を支援するための効果的な方法を検討する必要があります。スローン財団の「建築環境の微生物学」プログラムは、このような交流の基盤を築いてきましたが、今後も継続していく必要があります。Gordon Research Conference on Microbiology of the Built Environment（建築環境の微生物学に関するゴードン・リサーチ・カンファレンス）などの特定のカンファレンスや、微生物学、暴露、環境工学、エアロゾル科学、建築環境、室内空気質に関するカンファレンスでの学際的な特別セッションは、こうした交流を維持するのに役立ちます。もちろん、学際的なグループを対象とした資金提供の機会があれば、継続的な協力関係を築くことができます。

3. 未知の部分が多く、かなり新しいこの分野を支援することには課題とリスクがあるもの、この分野の重要性と潜在的な影響力の高さを強調し、より多くの資金を集める必要があります。

VIBE分野が最終的に成功するためには、統合された学際的なアプローチ、人の健康に役立つことの証明、そしてリスクに強い資金調達機会が必要です。

## おわりに

ウイルスは建築環境に遍在していますが、細菌や真菌に比べて研究が進んでいません。建築環境におけるウイルスの研究数は増加していますが、新たな発見を続けるためには新たな資金調達の機会が必要です。私たちは、これらの重要な疑問や知識のギャップを明らかにすることで、建築環境におけるウイルスという非常に学際的なトピックに関する将来の研究を促進するため、資金提供機関に働きかけていきたいと考えています。最終的には、建築環境におけるウイルスを理解することが、人間と建築物の健康増進につながると考えています。

## 謝辞

本ワークショップ参加者の皆様のご協力に心より感謝申し上げます。本書に記載されている見解および結論は著者のものであり、米国国土安全保障省科学技術局または米国疾病対策センター（Centers for Disease Control and Prevention/Agency for Toxic Substances and Disease Registry）の方針を明示的または暗示的に示すものと解釈してはならない。

## 著者の貢献

全著者が原稿執筆に貢献した。AJPは執筆過程を整理・調整した。KBとLCMはワークショップを開催した。全著者が最終原稿を読み、承認した。

## 資金

本研究は、アルフレッド・P・スローン財団からバージニア工科大学への助成金によって行われました。また、米国国立科学財団（CBET-1438103およびECCS-1542100）および契約No.HSHQDC-15-C-00064、米国国土安全保障省（DHS）科学技術局（S&T）から、バテル国立バイオディフェンス研究所（BNBI）が運営するDHSの連邦研究所で

ある国立バイオディフェンス分析・対策センター（NBACC）に授与されたものです。

## データや資料の入手可否

該当しません。

倫理的承認と参加の同意

該当しません。

掲載の同意

該当しません。

利益相反

著者は、利益相反がないことを宣言します。

著者情報

<sup>1</sup>Department of Civil and Environmental Engineering, Virginia Tech, Blacksburg, VA 24061, USA. <sup>2</sup>Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA. <sup>3</sup>Section on Infectious Diseases, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC 27157, USA. <sup>4</sup>Department of Biology, San Diego State University, San Diego, CA 92182, USA. <sup>5</sup>Health Effects Laboratory Division (HELD), National Institute for Occupational Safety and Health, Morgantown, WV 26505, USA. <sup>6</sup>Fisheries and Wildlife, Michigan State University, East Lansing, MI 48823, USA. <sup>7</sup>National Biodefense Analysis and Countermeasures Center, Frederick, MD 21702, USA. <sup>8</sup>Department of Civil and Environmental Engineering and Earth Sciences, University of Notre Dame, Notre Dame, IN 46556, USA.

Received: 3 December 2019 Accepted: 18 December 2019

## 参考文献

1. Williams SC. The other microbiome. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110:2682-4.
2. Prussin AJ II, Garcia EB, Marr LC. Total virus and bacteria concentrations in indoor and outdoor air. *Environmental Science & Technology Letters*. 2015;2:84.
3. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The

- economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med.* 2003;163:487–94.
4. Suttle CA. Marine viruses—major players in the global ecosystem. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:801.
  5. Weinbauer MG, Rassoulzadegan F. Are viruses driving microbial diversification and diversity? *Environ Microbiol.* 2004;6:1–11.
  6. Hacker J, Carniel E. Ecological fitness, genomic islands and bacterial pathogenicity. *EMBO Rep.* 2001;2:376–81.
  7. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Microbiomes of the built environment: a research agenda for indoor microbiology, human health, and buildings. Washington DC: National Academies Press; 2017. <https://www.nap.edu/catalog/23647/microbiomes-of-the-built-environment-a-research-agenda-for-indoor>.
  8. Prussin AJ, Marr LC, Bibby KJ. Challenges of studying viral aerosol metagenomics and communities in comparison with bacterial and fungal aerosols. *FEMS Microbiol Lett.* 2014;357:1–9.
  9. Gilbert JA, Stephens B. Microbiology of the built environment. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16:661–70.
  10. Galton J, Tovey E, McLaws M-L, Rawlinson WD. The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: a review. *J Infect.* 2011;62:1–13.
  11. Knowlton SD, Boles CL, Perencevich EN, Diekema DJ, Nonnenmann MW. Bioaerosol concentrations generated from toilet flushing in a hospital-based patient care setting. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:16.
  12. Lindsley WG, Blachere FM, Davis KA, Pearce TA, Fisher MA, Khakoo R, Davis SM, Rogers ME, Thewlis RE, Posada JA. Distribution of airborne influenza virus and respiratory syncytial virus in an urgent care medical clinic. *Clin Infect Dis.* 2010;50:693–8.
  13. Yang W, Elankumaran S, Marr LC. Concentrations and size distributions of airborne influenza A viruses measured indoors at a health centre, a day-care centre and on aeroplanes. *J R Soc Interface.* 2011;8:1176–84.
  14. Adams RI, Bhangar S, Dannemiller KC, Eisen JA, Fierer N, Gilbert JA, Green JL, Marr LC, Miller SL, Siegel JA. Ten questions concerning the microbiomes of buildings. *Build Environ.* 2016;109:224–34.
  15. Prussin AJ, Torres PJ, Shimashita J, Head SR, Bibby KJ, Kelley ST, Marr LC. Seasonal dynamics of DNA and RNA viral bioaerosol communities in a daycare center. *Microbiome.* 2019;7:53.
  16. Rintala H, Pitkäranta M, Toivola M, Paulin L, Nevalainen A. Diversity and seasonal dynamics of bacterial community in indoor environment. *BMC Microbiol.* 2008;8:56.
  17. Prussin AJ, Marr LC. Sources of airborne microorganisms in the built environment. *Microbiome.* 2015;3:78.
  18. Rosario K, Fierer N, Miller S, Luongo J, Breitbart M. Diversity of DNA and RNA viruses in indoor air as assessed via metagenomic sequencing. *Environ Sci Technol.* 2018;52:1014–27.
  19. Koskella B, Brockhurst MA. Bacteria-phage coevolution as a driver of ecological and evolutionary processes in microbial communities. *FEMS Microbiol Rev.* 2014;38:916–31.
  20. Almand EA, Moore MD, Jaykus L-A. Virus-bacteria interactions: an emerging topic in human infection. *Viruses.* 2017;9:58.
  21. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: an alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics.* 2017;8:162.
  22. Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host Microbe.* 2019;25:219–32.
  23. Bosch AA, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EA, Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003057.
  24. Erickson AK, Jesudhasan PR, Mayer MJ, Narbad A, Winter SE, Pfeiffer JK. Bacteria facilitate enteric virus co-infection of mammalian cells and promote genetic recombination. *Cell Host Microbe.* 2018;23:77–88. e75.
  25. Diaz-Munoz SL. Viral coinfection is shaped by host ecology and virus-virus interactions across diverse microbial taxa and environments. *Virus Evolution.* 2017;3.
  26. Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, Bowerman KL, Keely S, Hugenholtz P, Armstrong-James DP, Adcock IM, Chotirmall SH, Chung KF. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med.* 2019;7(10):907–20.
  27. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turroni F, Mahony J, Belzer C, Palacio SD, Montes SA, Mancabelli L. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81:e00036–17.
  28. Carding SR, Davis N, Hoyles L. The human intestinal virome in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:800–15.
  29. Lerner A, Ramesh A, Matthias T. The revival of the battle between David and Goliath in the enteric viruses and microbiota struggle: potential implication for celiac disease. *Microorganisms.* 2019;7:173.
  30. Li Y, Fu X, Ma J, Zhang J, Hu Y, Dong W, Wan Z, Li Q, Kuang Y-Q, Lan K. Altered respiratory virome and serum cytokine profile associated with recurrent respiratory tract infections in children. *Nat Commun.* 2019;10.
  31. Hsu BB, Gibson TE, Yeliseyev V, Liu Q, Lyon L, Bry L, Silver PA,

- Gerber GK. Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse model. *Cell Host Microbe*. 2019;25(6):803–814 e5.
32. Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, Van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science*. 2002;296:490–4.
  33. Roossinck MJ. The good viruses: viral mutualistic symbioses. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9:99.
  34. Manrique P, Bolduc B, Walk ST, van der Oost J, de Vos WM, Young MJ. Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113:10400–5.
  35. Kembel SW, Jones E, Kline J, Northcutt D, Stenson J, Womack AM, Bohannon BJ, Brown G, Green JL. Architectural design influences the diversity and structure of the built environment microbiome. *The ISME Journal*. 2012;6:1469.
  36. Dai D, Prussin AJ, Marr LC, Vikesland PJ, Edwards MA, Pruden A. Factors shaping the human exposome in the built environment: opportunities for engineering control. *Environ Sci Technol*. 2017;51:7759–74.
  37. Chase J, Fouquier J, Zare M, Sonderegger DL, Knight R, Kelley ST, Siegel J, Caporaso JG. Geography and location are the primary drivers of office microbiome composition. *MSystems*. 2016;1:e00022–16.
  38. Alford RH, Kasel JA, Gerone PJ, Knight V. Human influenza resulting from aerosol inhalation. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966;122:800–4.
  39. Hall CB, Douglas RG. Nosocomial respiratory syncytial viral infections: should gowns and masks be used? *American Journal of Diseases of Children*. 1981;135:512–5.
  40. Gwaltney JM, Moskalski PB, Hendley JO. Hand-to-hand transmission of rhinovirus colds. *Ann Intern Med*. 1978;88:463–7.
  41. Kirby AE, Teunis PF, Moe CL. Two human challenge studies confirm high infectivity of Norwalk virus. *J Infect Dis*. 2014;211:166–7.
  42. Ward RL, Bernstein DI, Young EC, Sherwood JR, Knowlton DR, Schiff GM. Human rotavirus studies in volunteers: determination of infectious dose and serological response to infection. *J Infect Dis*. 1986;154:871–80.
  43. Lowen AC, Steel J. Roles of humidity and temperature in shaping influenza seasonality. *J Virol*. 2014;88:7692–5.
  44. Thangavel RR, Bouvier NM. Animal models for influenza virus pathogenesis, transmission, and immunology. *J Immunol Methods*. 2014;410:60–79.
  45. Noti JD, Blachere FM, McMillen CM, Lindsley WG, Kashon ML, Slaughter DR, Beezhold DH. High humidity leads to loss of infectious influenza virus from simulated coughs. *PLoS One*. 2013;8:e57485.
  46. Sagripanti JL, Lytle CD. Inactivation of influenza virus by solar radiation. *Photochem Photobiol*. 2007;83:1278–82.
  47. Nielsen PV. Control of airborne infectious diseases in ventilated spaces. *J R Soc Interface*. 2009;6:S747–55.
  48. Bunyan D, Ritchie L, Jenkins D, Coia J. Respiratory and facial protection: a critical review of recent literature. *J Hosp Infect*. 2013;85:165–9.
  49. Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, Tamerius J, Simonsen L, Miller MA, Viboud C. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One*. 2013;8:e54445.
  50. Yang L, Chan KH, Suen LK, Chan KP, Wang X, Cao P, He D, Peiris JM, Wong CM. Age-specific epidemic waves of influenza and respiratory syncytial virus in a subtropical city. *Sci Rep*. 2015;5:10390.
  51. Lei H, Li Y, Xiao S, Yang X, Lin C, Norris SL, Wei D, Hu Z, Ji S. Logistic growth of a surface contamination network and its role in disease spread. *Sci Rep*. 2017;7:14826.
  52. Zhang N, Li Y. Transmission of influenza A in a student office based on realistic person-to-person contact and surface touch behaviour. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:1699.
  53. Blachere FM, Lindsley WG, Pearce TA, Anderson SE, Fisher M, Khakoo R, Meade BJ, Lander O, Davis S, Thewlis RE. Measurement of airborne influenza virus in a hospital emergency department. *Clin Infect Dis*. 2009;48:438–40.
  54. Tseng C-C, Chang L-Y, Li C-S. Detection of airborne viruses in a pediatrics department measured using real-time qPCR coupled to an air-sampling filter method. *J Environ Health*. 2010;73.
  55. Leung MH, Lee PK. The roles of the outdoors and occupants in contributing to a potential pan-microbiome of the built environment: a review. *Microbiome*. 2016;4:21.
  56. Bischoff WE, Swett K, Leng I, Peters TR. Exposure to influenza virus aerosols during routine patient care. *J Infect Dis*. 2013;207:1037–46.
  57. Mubareka S, Granados A, Naik U, Darwish I, Cutts TA, Astrakianakis G, Gubbay JB, Peci A, Scott JA. Influenza virus emitted by naturally-infected hosts in a healthcare setting. *J Clin Virol*. 2015;73:105–7.
  58. Grayson SA, Griffiths PS, Perez MK, Piedimonte G. Detection of airborne respiratory syncytial virus in a pediatric acute care clinic. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:684–8.
  59. Kulkarni H, Smith CM, Lee DDH, Hirst RA, Easton AJ, O'Callaghan C. Evidence of respiratory syncytial virus spread by aerosol. Time to revisit infection control strategies? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:308–16.
  60. Aintablian N, Walpita P, Sawyer MH. Detection of Bordetella



- pertussis and respiratory syncytial virus in air samples from hospital rooms. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19:918–23.
61. Bischoff WE, McNall RJ, Blevins MW, Turner J, Lopareva EN, Rota PA, Stehle JR Jr. Detection of measles virus RNA in air and surface specimens in a hospital setting. *J Infect Dis.* 2015;213:600–3.
62. Bischoff WE, Reid T, Russell GB, Peters TR. Transocular entry of seasonal influenza-attenuated virus aerosols and the efficacy of N95 respirators, surgical masks, and eye protection in humans. *J Infect Dis.* 2011;204:193–9.
63. Bischoff WE, Turner J, Russell G, Blevins M, Missaie E, Stehle J. How well do N95 respirators protect healthcare providers against aerosolized influenza virus? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40:232–4.
64. Rodriguez-Lazaro D, Cook N, Ruggeri FM, Sellwood J, Nasser A, Nascimento MSJ, D'Agostino M, Santos R, Saiz JC, Rzeżutka A. Virus hazards from food, water and other contaminated environments. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36:786–814.
65. Abad FX, Pinto RM, Bosch A. Survival of enteric viruses on environmental fomites. *Appl Environ Microbiol.* 1994;60:3704–10.
66. Thomas Y, Vogel G, Wunderli W, Suter P, Witschi M, Koch D, Tapparel C, Kaiser L. Survival of influenza virus on banknotes. *Appl Environ Microbiol.* 2008;74:3002–7.
67. Lindsley WG, Noti JD, Blachere FM, Thewlis RE, Martin SB, Othumpangat S, Noorbakhsh B, Goldsmith WT, Vishnu A, Palmer JE. Viable influenza A virus in airborne particles from human coughs. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12:107–13.
68. Lindsley WG, Blachere FM, Beezhold DH, Thewlis RE, Noorbakhsh B, Othumpangat S, Goldsmith WT, McMillen CM, Andrew ME, Burrell CN. Viable influenza A virus in airborne particles expelled during coughs versus exhalations. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016;10:404–13.
69. Milton DK, Fabian MP, Cowling BJ, Grantham ML, McDevitt JJ. Influenza virus aerosols in human exhaled breath: particle size, culturability, and effect of surgical masks. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003205.
70. Yan J, Grantham M, Pantelic J, de Mesquita PJB, Albert B, Liu F, Ehrman S, Milton DK, Consortium E. Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community. *Proc Natl Acad Sci.* 2018;115:1081–6.
71. MacCannell T, Umscheid CA, Agarwal RK, Lee I, Kuntz G, Stevenson KB. Committee HICPA: Guideline for the prevention and control of norovirus gastroenteritis outbreaks in healthcare settings. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:939–69.
72. Alsved M, Fraenkel C-J, Bohgard M, Widell A, Söderlund-Strand A, Lanbeck P, Holmdahl T, Isaxon C, Gudmundsson A, Medstrand P. Sources of airborne norovirus in hospital outbreaks. *Clin Infect Dis.* 2019. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz584>.
73. Roy CJ, Milton DK. Airborne transmission of communicable infection—the elusive pathway. Fort Dietrick: Army Medical Research Institute of Infectious Diseases; 2004.
74. Meadow JF, Altrichter AE, Kembel SW, Kline J, Mhuireach G, Moriyama M, Northcutt D, O'Connor TK, Womack AM, Brown G. Indoor airborne bacterial communities are influenced by ventilation, occupancy, and outdoor air source. *Indoor Air.* 2014;24:41–8.
75. Hospodsky D, Qian J, Nazaroff WW, Yamamoto N, Bibby K, Rismani-Yazdi H, Peccia J. Human occupancy as a source of indoor airborne bacteria. *PLoS One.* 2012;7:e34867.
76. Prussin AJ II, Vikram A, Bibby KJ, Marr LC. Seasonal dynamics of the airborne bacterial community and selected viruses in a children's daycare center. *PLoS One.* 2016;11:e0151004.
77. Kembel SW, Meadow JF, O'Connor TK, Mhuireach G, Northcutt D, Kline J, Moriyama M, Brown G, Bohannon BJ, Green JL. Architectural design drives the biogeography of indoor bacterial communities. *PLoS One.* 2014;9:e87093.
78. Kim Y, Van Bonn W, Aw TG, Rose JB. Aquarium viromes: viromes of human-managed aquatic systems. *Front Microbiol.* 2017;8:1231.
79. Sielaff AC, Urbaniak C, Mohan GBM, Stepanov VG, Tran Q, Wood JM, Minich J, McDonald D, Mayer T, Knight R. Characterization of the total and viable bacterial and fungal communities associated with the International Space Station surfaces. *Microbiome.* 2019;7:50.
80. Fujiyoshi S, Tanaka D, Maruyama F. Transmission of airborne bacteria across built environments and its measurement standards: a review. *Front Microbiol.* 2017;8:2336.
81. Oidtmann B, Dixon P, Way K, Joiner C, Bayley AE. Risk of waterborne virus spread—review of survival of relevant fish and crustacean viruses in the aquatic environment and implications for control measures. *Rev Aquac.* 2018;10:641–69.
82. Stentiford G, Neil D, Peeler E, Shields J, Small H, Flegel T, Vlaskovic J, Jones B, Morado F, Moss S. Disease will limit future food supply from the global crustacean fishery and aquaculture sectors. *J. Invertebr Pathol.* 2012;110:141–57.
83. Jennings S, Stentiford GD, Leocadio AM, Jeffery KR, Metcalfe JD, Katsiadaki I, Auchterlonie NA, Mangi SC, Pinnegar JK, Ellis T. Aquatic food security: insights into challenges and solutions from an analysis of interactions between fisheries, aquaculture, food safety, human health, fish and human welfare, economy and environment. *Fish Fish.* 2016;17:893–938.
84. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and

- cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA*. 2002;288:963–72.
85. Mendell MJ, Mirer AG, Cheung K, Tong M, Douwes J. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect*. 2011;119:748–56.
  86. Reiman JM, Das B, Sindberg GM, Urban MD, Hammerlund ME, Lee HB, Spring KM, Lyman-Gingerich J, Generous AR, Koep TH. Humidity as a non-pharmaceutical intervention for influenza A. *PLoS One*. 2018;13:e0204337.
  87. Noakes C, Beggs C, Sleight P, Kerr K. Modelling the transmission of airborne infections in enclosed spaces. *Epidemiol Infect*. 2006;134:1082–91.
  88. Mattison K, Karthikeyan K, Abebe M, Malik N, Sattar S, Farber J, Bidawid S. Survival of calicivirus in foods and on surfaces: experiments with feline calicivirus as a surrogate for norovirus. *J Food Prot*. 2007;70:500–3.
  89. Kraay AN, Hayashi MA, Hernandez-Ceron N, Spicknall IH, Eisenberg MC, Meza R, Eisenberg JN. Fomite-mediated transmission as a sufficient pathway: a comparative analysis across three viral pathogens. *BMC Infect Dis*. 2018;18:540
  90. Soderstrom K. Viral Replication. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Elsevier; 2007. p. 1–5. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080552323602302>.
  91. Gibbons SM, Schwartz T, Fouquier J, Mitchell M, Sangwan N, Gilbert JA, Kelley ST. Ecological succession and viability of human-associated microbiota on restroom surfaces. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81:765–73.
  92. Breitbart M, Salamon P, Andresen B, Mahaffy JM, Segall AM, Mead D, Azam F, Rohwer F. Genomic analysis of uncultured marine viral communities. *Proc Natl Acad Sci*. 2002;99:14250–5.
  93. Krishnamurthy SR, Wang D. Origins and challenges of viral dark matter. *Virus Res*. 2017;239:136–42.
  94. Campillo-Balderas JA, Lazcano A, Becerra A. Viral genome size distribution does not correlate with the antiquity of the host lineages. *Front Ecol Evol*. 2015;3:143.
  95. Hurwitz BL, Deng L, Poulos BT, Sullivan MB. Evaluation of methods to concentrate and purify ocean virus communities through comparative, replicated metagenomics. *Environ Microbiol*. 2013;15:1428–40.
  96. Randle-Boggis RJ, Helgason T, Sapp M, Ashton PD. Evaluating techniques for metagenome annotation using simulated sequence data. *FEMS Microbiol Ecol*. 2016;92:fiw095.
  97. Meyers MG: Metagenomic analysis of archaea and viruses in PCOS mouse model. <https://digitalibrary.sdsu.edu/islandora/object/sdsu%3A21708> (2018). Accessed 28 Oct 2019.
  98. Džunková M, Low SJ, Daly JN, Deng L, Rinke C, Hugenholtz P. Defining the human gut host–phage network through single-cell viral tagging. *Nat Microbiol*. 2019;4:2192–203.
  99. Dutilh BE, Cassman N, McNair K, Sanchez SE, Silva GG, Boling L, Barr JJ, Speth DR, Seguritan V, Aziz RK. A highly abundant bacteriophage discovered in the unknown sequences of human faecal metagenomes. *Nat Commun*. 2014;5:4498.
  100. Munang'andu HM, Mugimba KK, Byarugaba DK, Mutoloki S, Evensen Ø. Current advances on virus discovery and diagnostic role of viral metagenomics in aquatic organisms. *Front Microbiol*. 2017;8:406.
  101. Wigginton KR, Kohn T. Virus disinfection mechanisms: the role of virus composition, structure, and function. *Current Opinion in Virology*. 2012;2:84–9.
  102. De Sordi L, Khanna V, Debarbieux L. The gut microbiota facilitates drifts in the genetic diversity and infectivity of bacterial viruses. *Cell Host Microbe*. 2017;22:801–808. e803.
  103. Sano D, Ohta T, Nakamura A, Nakagomi T, Nakagomi O, Okabe S. Culture-independent evaluation of nonenveloped-virus infectivity reduced by free-chlorine disinfection. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81:2819–26.
  104. Pecson BM, Ackermann M, Kohn T. Framework for using quantitative PCR as a nonculture based method to estimate virus infectivity. *Environ Sci Technol*. 2011;45:2257–63.
  105. Emerson JB, Adams RI, Román CMB, Brooks B, Coil DA, Dahlhausen K, Ganz HH, Hartmann EM, Hsu T, Justice NB. Schrödinger's microbes: tools for distinguishing the living from the dead in microbial ecosystems. *Microbiome*. 2017;5:86.
  106. Moreno L, Aznar R, Sánchez G. Application of viability PCR to discriminate the infectivity of hepatitis A virus in food samples. *Int J Food Microbiol*. 2015;201:1–6.
  107. Rao V, Eilers A, Mancini C. Select agents diagnostic test reporting requirements—exemptions and implications to biosecurity. *Applied Biosafety*. 2006;11:215–21.
  108. Pleet ML, DeMarino C, Lepene B, Aman MJ, Kashanchi F. The role of exosomal VP40 in Ebola virus disease. *DNA Cell Biol*. 2017;36:243–8.
  109. Hoenen T, Watt A, Mora A, Feldmann H. Modeling the lifecycle of Ebola virus under biosafety level 2 conditions with virus-like particles containing tetracistronic minigenomes. *J Vis Exp*. 2014:e52381.
  110. Groseth A, Feldmann H, Theriault S, Mehmetoglu G, Flick R. RNA polymerase I-driven minigenome system for Ebola viruses. *J Virol*. 2005;79:4425–33.
  111. Aquino de Carvalho N, Stachler EN, Cimabue N, Bibby K.

- Evaluation of Phi6 persistence and suitability as an enveloped virus surrogate. *Environ Sci Technol.* 2017;51:8692–700.
112. Bibby K. Improved bacteriophage genome data is necessary for integrating viral and bacterial ecology. *Microb Ecol.* 2014;67:242–4.
113. Rohwer F. Global phage diversity. *Cell.* 2003;113:141.
114. Roux S, Adriaenssens EM, Dutilh BE, Koonin EV, Kropinski AM, Krupovic M, Kuhn JH, Lavigne R, Brister JR, Varsani A. Minimum information about an uncultivated virus genome (MIUViG). *Nat Biotechnol.* 2019;37:29.
115. Roux S. A viral ecogenomics framework to uncover the secrets of nature’s “microbe whisperers”. *MSystems.* 2019;4:e00111–9.
116. Jang HB, Bolduc B, Zablocki O, Kuhn JH, Roux S, Adriaenssens EM, Brister JR, Kropinski AM, Krupovic M, Lavigne R. Taxonomic assignment of uncultivated prokaryotic virus genomes is enabled by gene-sharing networks. *Nat Biotechnol.* 2019;37:63.

**Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:**

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



**出版社ノート**

Springer Natureは、出版された地図や所属機関の管轄権に関する主張について中立を保っています。

**訳注**

**\*<sup>1</sup> crAssphage**

情報学的に発見された人の糞便汚染の指標となりうるウイルス

**\*<sup>2</sup> 衛生仮説**

幼児期までの感染、非衛生的環境が、その後のアレルギー疾患の発症に関わるという学術理論

**\*<sup>3</sup>ヘアワイズ・アライメント**

2つの塩基配列に重み付け、ないしは、適当なギャップを挿入することで配列中の同じ位置に同じ塩基やアミノ酸が並ぶようにする操作

**\*<sup>4</sup> k-mer解析**

K個の連続塩基に基づく各種解析

**\*<sup>5</sup> プラーク**

ウイルスに感染した細胞が溶けて、目に見える細菌の増殖班の形状が変化する現象