

3 . ウイルス第三部

部長 田代 眞人

概 要

当部は、平成 14 年 4 月 1 日の組織再編によって、旧ウイルス第 1 部の呼吸器系ウイルス室がインフルエンザ担当の第 1 室に、ウイルス製剤部の風疹・水痘ウイルス室が風疹担当の第 2 室に、同麻疹ウイルス室が第 3 室に、同ムンプスウイルス室が第 4 室に、同サイトカイン室がインフルエンザ以外のウイルス性呼吸器感染症およびサイトカイン担当の第 5 室として、新たに構成された。全ての室は村山支所に配置され、平成 14 年 9 月からは第 1、第 2、第 3 室が新築された技術研究棟に移転した。12 月からは、5 号棟の一室を麻疹・風疹・ムンプス各ワクチンの検定用として専用用いている。

旧ウイルス製剤部の組織細則・業務規定では、担当するワクチン製剤の品質管理業務及びそれに関する研究のみが業務と規定されていたが、今回の組織再編に伴って、当部の研究業務は、従来の品質管理業務に加えて、当該疾患の病原・病因・予防・診断・治療法等に関する研究およびレファレンス業務および国際協力が加えられた。

人事異動では、平成 14 年 4 月 1 日付けで久保田耐研究官、同年 11 月 1 日付けで木所稔主任研究官の 2 名が第 4 室に採用された。一方、平成 15 年 3 月 31 日付けで、中島節子第 2 室長、坂田宏子第 3 室主任研究官が定年退官した。

当部は、インフルエンザワクチン、風疹ワクチン、麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、 γ -グロブリン製剤に関する国家検定、検査、研究業務を担当し、生物学的製剤 GMP 査察にも協力している。国家検定・検査項目から外されたインターフェロン製剤については収去検査を行った。現行の品質管理体制に関しては、検定項目や検査方法を科学の進歩に応じて見直して、生物学的製剤基準の改定作業を進めた。また GMP を中心とする新たな品質管理体制の構築と国際的に通用する近代的な品質管理体制への転換を図るための議論・研究を進めた。

7 月には、ユニセフ買い上げ麻疹ワクチンに関する WHO の査察が行われ、同年 4 月に WHO が定めた新品質管理体制の基準に照らして、我が国における従来の検定検査実施体制が評価され問題点が指摘された。これを機に、当部における従来の検定実施に関して再検討を行い、感染研および当部で対応出来る

ものについては改善を行った。特に作業手順、作業記録、構造設備等については、WHO 新基準に準拠した国際的対応可能な体制に改めた。ワクチン製剤の安全性と有効性の確保という国民の付託と National Control Laboratory としての責任を果たすために、部内外で開かれた検討を行い、限られた施設、人員、予算の中で、実施品目、項目の必要性、優先順位を明確にして、基本方針の意思統一を図っている。

研究活動としては、インフルエンザについては、流行動向調査事業として、全国地衛研と協力して流行ウイルスの抗原・遺伝子解析と流行予測を行い、ワクチン製造株を選定した。また抗原解析およびワクチン品質管理用の各種標準品を製造して配布した。更に新型インフルエンザ対策・準備・ワクチン緊急開発体制の確立を進めた。麻疹に関しては、WHO 拡大予防接種計画に応じて、麻疹における免疫抑制機構の解析、ワクチンの安全性と有効性、成人麻疹の実態と原因、2 次性ワクチン効果不全の鑑別と実態解明、およびこれらに基づいた国及び WHO ワクチン政策見直しへの提言、IgM 抗体簡易診断法の実用化、麻疹ウイルスの分子疫学等を地方衛生研究所等および諸外国、WHO と連携して進めた。風疹ウイルスでは母児感染・先天性風疹症候群の分子疫学及び血清診断法の標準化、風疹ウイルス病原性機序の研究を進めた。ムンプスウイルスでは、分子疫学的研究を地方衛生研究等と連絡して進め、またワクチンについては細胞由来レトロウイルスの検出方法の改良、検定方法の合理化が行われた。サイトカインでは、麻疹ウイルス感染によるサイトカイン産生動態およびインターフェロン感受性・抵抗性の解析、二重鎖 RNA 依存性蛋白リン酸化酵素の研究を進めた。その他、パラミクソウイルスの標的細胞特異性と病原性に関する分子機構について、センダイウイルスを用いてリバース・ジェネティクスを駆使した研究を進め、P/V/C 遺伝子・蛋白による宿主防御機構からの逃避など病原性発現機構への意義付けを明確化した。

国際協力では、WHO インフルエンザ協力センターとして世界各国から送付された分離ウイルスの解析および候補ワクチンの効果予測を行い、WHO インフルエンザワクチン推奨株を決定した。更に WHO 世界インフルエンザ計画に参画し、地球レベルでの監視体制、被害算定、大流行対応

ウイルス第三部

計画を推進した。また中国におけるインフルエンザ計画を援助した。麻疹風疹に関しては、WHOの要請で中国、ガーナ、トルコ等に出張して研修等を行い、また途上国からも研修生を受け入れて、サーベイランスとワクチン品質管理に関する研修を行った。

重症急性呼吸器症候群(SARS)に関する対応としては、WHO協力センターとして、2月末に中国に対して情報提供とWHO調査団受け入れに関する交渉等を行うとともに、ウイルス第1部外来性ウイルス室と協力して、SARSが未知の病原体によることをWHOに報告した。3月17日からはWHO SARS研究ネットワークの一員として、病原体の特定と検査方法の確立に参画し、新発見されたコロナウイルスをSARS病原体として特定し、各種検査方法を開発した。更に、国内における検査診断体制を確立するとともに、WHO西太平洋地域のSARSレファレンス研究所として、当該地域のウイルス診断、血清診断および技術支援を担った。

研究業績

インフルエンザウイルスに関する研究

1. インフルエンザウイルス流行株のサーベイランス

全国の74地方衛生研究所および県庁施設の協力のもとに、インフルエンザウイルスの分離を実施した。2002/2003シーズンには総数約7125株のインフルエンザウイルスが分離され、分離株数からみた流行規模は昨シーズンなみであった。今シーズンの流行の形態はA/香港型67%、B型33%で、A/ロシア型の流行はなかった。A/香港型ではワクチン株のA/パナマ/2007/99類似株が68%を占めたが、HA蛋白上に特徴的なアミノ酸置換(H155TおよびQ156H)をもち、抗原性がA/パナマ/2007/99から4倍以上変化した株が徐々に増加してきた。一方、B型ウイルスには抗原的に異なる2つの系統(B/山形系統とB/ビクトリア系統)が存在するが、今シーズンは昨シーズンと同様に分離株の大半はB/ビクトリア系統でB/山形系統の分離株は少なかった。これら、解析結果は定期的にWISH-NETを通じてまたは個別に地衛研に報告された。また解析結果はウイルス学会、臨床ウイルス学会、衛生微生物協議会等の研究集会などを通じて研究機関や臨床医へも還元され、さらに感染研HPで一般にも還元された。[西藤岳彦、斉藤利憲、伊東玲子、中矢陽子、板村繁之、今井正樹、二宮愛、渡辺真治、金子睦子、小田切孝人、田代真人]

2. WHO インフルエンザ協力センターとの共同研究

WHO インフルエンザ協力センターはウイルス第3部第1室を含めて欧米諸外国に4カ所存在する。当室では東アジア地区のインフルエンザ株サーベイランスを担当しており、日本における分離株のみならず、中国、ベトナム、フィリピンからも分離株や分離検体を入手して流行状況を解析した。これらの結果は、適宜、検体送付国へ報告し、それぞれの株サーベイランスに貢献した。また、国内での主流行株や変異株、それらに対するフェレット抗血清および解析情報は適時WHOセンター間で交換され、年2回(9月、2月)開催されるWHO インフルエンザワクチン株選定会議でも報告された。[西藤岳彦、斉藤利憲、伊東玲子、中矢陽子、板村繁之、今井正樹、二宮愛、渡辺真治、金子睦子、小田切孝人、田代真人]

3. 動物インフルエンザウイルス系統保存

新型インフルエンザウイルスの出現時に、それに抗原性が近似したワクチン製造株を速やかに供給できるように、自然界に存在する15種類全ての亜型のウイルスの収集・系統的分類およびそれらに対する抗血清の作製を完了させた。また、新たにトリからは9株分離され、それらの抗原解析の結果、H1N1,1株、H1N6,1株、H3N8,2株、H3N6,1株、H5N3,2株、H8N3,1株、H11N9,1株であった。また、ブタからは2株が分離され、トリのウイルスとともに感染研の動物インフルエンザウイルス保存バンクに組み込まれた。[今井正樹、二宮愛、渡辺真治、西藤岳彦、斉藤利憲、板村繁之、小田切孝人、田代真人]

4. 新型インフルエンザワクチン(H9N2)の力価測定系の確立

トリから由来する新型インフルエンザが流行した場合に備えて、これまで人に感染したことがあるトリウイルスでワクチン製造株の種ウイルスを作製し、その力価を一元免疫拡散(SRD)法で測定できるシステムを確立することは重要である。今年度は1999年に中国で人に感染し、H5N1ウイルスの遺伝子供与体となったH9N2ウイルスについて、その準備を行い、SRD用の抗血清試薬を作製し、力価測定が可能になった。[二宮愛、今井正樹、渡辺真治、板村繁之、西藤岳彦、斉藤利憲、金子睦子、伊東玲子、中矢陽子、小田切孝人、田代真人]

ウイルス第三部

5. 国内で最初に確認された A/H1N2 型インフルエンザウイルスの分離・同定

2002年2月、横浜市泉区の中学校でインフルエンザ様疾患の集団発生報告があり患者うがい液から2株のA/H1型インフルエンザウイルスが分離された。感染抗血清を用いて分離株の赤血球凝集素HAタンパクの抗原性を解析したところ、両株とも2001/2002シーズンのワクチン株であるA/New Caledonia/20/99に類似した抗原性を示すことが明らかとなった。本集団かぜ由来分離株のNA亜型同定をRT-PCRにより行ったところN2型であることが明らかになり、H1N2ウイルスが国内で初めて分離されたことが示唆された。一方、01/02シーズンはA/H3型が混合流行していたことから、被検患者がA/H1、A/H3両亜型のウイルスに混合感染し、ウイルス分離過程において遺伝子再集合が起こった可能性を否定するため、うがい液からの直接RT-PCRやプラ-ククロ-ニングによる確認作業を行った。また、横浜市衛研と感染研で同一検体からそれぞれ独立に行なったウイルス分離と亜型の同定の結果も一致したことから、本集団かぜ事例から分離されたA/横浜/22/2002およびA/横浜/47/2002の2株が、我が国で最初のH1N2型インフルエンザウイルスの分離例である事が確認された。また、HA、NAおよび内部遺伝子の塩基配列を海外で分離されたH1N2型ウイルスと比較し、その遺伝的由来が海外の分離株と同じであることを明らかにした。[西藤岳彦、川上千春(横浜市衛生研究所)、斎藤利憲、中矢陽子、伊東玲子、小田切孝人、田代真人]

6. B型インフルエンザウイルスNS2蛋白の性状と機能に関する研究

B型インフルエンザウイルスのNS2(BNS2)は第8分節RNAによってコードされている分子量14kDの蛋白である。NS2蛋白の性状や機能についてはA型ウイルスではよく知られているが、B型ウイルスについては殆ど分かっていない。我々は、BNS2に特異的な抗血清を作製し、感染細胞内およびウイルス粒子中におけるBNS2の性状解析を行った。その結果、B型ウイルスもA型ウイルスと同様に、BNS2は合成後は速やかに核へ移行し、ウイルスヌクレオカプシド(vRNP)に直接結合して複合体を形成することが分かった。しかし、A型とB型ウイルスではvRNPとの複合体形成機序が異なり、BNS2はvRNPに直接結合していることが明らかになった。[今井正樹、渡辺真治、小田切孝人]

7. B型インフルエンザウイルスBM2蛋白の性状と機能に関する研究

B型インフルエンザウイルスの第7分節RNAは、2種類の膜蛋白質M1、BM2をコードしている。BM2はB型ウイルスのみに存在する蛋白質であるが、その機能は不明である。我々はBM2の機能を明らかにするために、リバースジェネティクス法を用いてBM2欠損変異株を作製し、その性状を解析した。BM2の開始コドンACCに変換したBM2欠損変異株(BM2-ATG)は野生株と同等の感染価をもつウイルスとして回収された。BM2-ATG変異株を感染させた細胞内では、BM2は検出されなかった。しかし、精製ウイルス粒子中には、ごく少量のBM2が検出された。このことから、BM2の合成には通常のアUGコドンを用いない別の開始機構も存在する可能性があること、さらに、少量のBM2でもウイルス増殖は維持されることを明らかにした。[渡辺真治、今井正樹、二宮愛、小田切孝人]

8. インフルエンザワクチンの効果指標としてのH抗体価と中和抗体価の比較

インフルエンザワクチンの効果判定の有用な指標としてH抗体価が主に使用されてきた。新型インフルエンザ(A/H5N1)に対するワクチン株開発の過程で、ワクチンによって誘導された抗体応答を中和抗体とH抗体について1997年と2001年に流行したウイルス株と比較したところH抗体価と中和抗体価に大きな乖離があることを見出した。1997年に流行した株に対する中和抗体とH抗体を、いくつかの条件でワクチンを免疫またはウイルス株を感染させたマウスの血清について調べたところ、H抗体価と中和抗体価には相関関係が認められたが抗体価は中和抗体の方が高かった。従って1997年と2001年のウイルス株によってH抗体価と中和抗体価に大きな乖離があることは、ウイルス株特異的に中和抗体とH抗体の検出感度が異なることによると考えられる。従来ウイルスの抗原性の変異はH試験によって解析され、ワクチンの変異株に対する有効性はその結果に基づいて推測されていた。新型インフルエンザウイルスで見られたこの現象が、毎年ヒトに流行を起こしているA/H1、A/H3、B型ウイルスについても見られるのか検討を進めている。

[板村繁之・田代真人]

9. 新型インフルエンザに対する経鼻接種ワクチンの開発

ウイルス第三部

新型インフルエンザに対するワクチン開発を目的として、1997年に香港で流行を起こした新型インフルエンザ(A/H5N1)に対する不活化ワクチンの臨床試験を実施したが抗体応答が極めて低く、免疫原性を増強する必要のあることが明らかになった。現行の製造方法に基づいた新型インフルエンザ(A/H5N1)に対するワクチンを使用して免疫応答を高める方法としてコレラトキシンBサブユニットと併用した経鼻接種ワクチンをマウスを用いて検討した。その結果、H5 ウイルスの致死感染から防御する免疫応答が誘導できた。通常のインフルエンザワクチンでは抗体応答が低い系統のマウスでも比較的高い応答が得られた。用量及び免疫回数等について皮下接種との比較を進めている。また、経鼻接種によって得られる鼻腔洗浄液中の感染防御に必要な HA に対する特異的最小 IgA 抗体の定量化を行った。この特異的 IgA 抗体を測定することによって感染防御に必要な免疫応答を簡便に測定してワクチン開発を効率的に進めることが可能になった。[板村繁之・尾崎泰子(感染病理部)・田村慎一(感染病理部)・佐多徹太郎(感染病理部)・田代真人]

10. 重症急性呼吸器症候群 (SARS) の実験室診断と国際協力

2003年3月に香港から世界中に流行が広がった SARS は、7月5日にWHOから終息宣言が出されるまでの間に、世界32か国で8422人の感染者と916人の死者を出した。SARS が出現する1ヶ月前の2月には、香港および中国福建省でトリの新型インフルエンザウイルス H5N1 がヒトに感染し、感染者2名のうち1名が死亡する事例が発生し、当初は病因として新型インフルエンザウイルスが疑われたことから、感染研においてはウイルス第3部第1室が SARS を担当することとなった。一方、WHO は SARS 流行発生と同時に、感染研を含む世界13研究施設からなる WHO-SARS 共同研究ネットワークを設立し、原因ウイルスの同定を最優先課題として取り組み、流行発生から約1ヶ月という驚異的な早さで病因の SARS-コロナウイルスを同定した。感染研ウイルス1部、3部 SARS 共同研究チームは、WHO 共同研究ネットワークの一員として、ベトナム、フィリピン、モンゴル、香港、韓国などから患者検体を受け入れ、RT-PCR による SARS-CoV 遺伝子の検出、培養細胞によるウイルス分離、間接蛍光抗体法、中和反応、ELISA 法による抗体検出などの検査を行い、数例の陽性例を検出した。これらの結果は、検体採取国や WHO に逐一報告され、当該国での SARS 対策に役立てられた。一方、国内においては、厚生労働省、感染研情報センター、ウイルス3部第1室間で情報収集、発信の1本化を行い、検査対応方針および地衛研から感染研への検体送付方法の統一化を図

った。感染研に送付された検体約160あまりの疑い例、可能性例について検査を行った結果、全例陰性であった。また、これら検査と並行して、海外から検査法に関する最新の情報が入るたびに、診断系の改良を行い、検査対応マニュアルとして感染研 HP に掲載した。さらに、ウイルス3部第1室では、要望のあった地衛研には RT-PCR 陽性 cDNA、ウイルス分離用細胞などを配布し、地衛研における SARS 検査への支援を行った。[小田切孝人、二宮愛、板村繁之、西藤岳彦、金子睦子、宮嶋直子、森川茂(ウイルス1部)、西條政幸(ウイルス1部)、田代真人]

風疹ウイルスに関する研究

1. 無血清 Vero 細胞を用いた風疹ウイルス増殖系の確立と増殖ウイルスの生物学的性状の解析

Vero 細胞を DM-201 培地に馴化させ、無血清培養系を確立した。その際、培地中に大豆由来ペプトンを1%に添加すると細胞増殖が早まり効率良く無血清培養が可能になった。細胞の分散にはトリプシンの代わりに植物由来のパパインが使用できることがわかった。風疹ワクチンウイルスを無血清 Vero 細胞に接種し、血清を含む培養系とウイルス増殖性を比較したところ、同等の増殖性が得られ、動物由来物質を含まない風疹ワクチンの開発の可能性が示された。[中島節子、海野幸子、加藤宏幸、大良勇治]

2. 風疹のワクチン株と現在流行している野生株の遺伝子構造の比較

1994、2001、2002、2003年の風疹患者材料或いはそれらから分離したウイルスを用いて、RT-PCR により増幅させた PCR 産物から E1 遺伝子(1443塩基)の全塩基配列を決定した。現在の日本の流行株はワクチン株と比較して E1 遺伝子の塩基配列では約96-97%、E1 ポリペプチドのアミノ酸配列では約99%のホモロジーを示した。E1 タンパク上の中和と赤血球凝集抑制に関する主な抗原領域であると報告されている E1-195-296 ではワクチン株と流行株の間では株特異的な0-2個のアミノ酸の違いしか認められなかった。[中島節子、海野幸子、加藤宏幸、大良勇治]

3. ミャンマーの風疹ウイルスの分子疫学

2002年の先天性風疹症候群(CRS)の患者材料72例から RT-PCR に

より 13 例に風疹ウイルスの E1 遺伝子が検出された。そのうち 8 株の E1 遺伝子配列を決定し、既知のウイルスとの系統関係を解析した。それらは 3 群に分かれ、その内 2 つはこれまでと同様遺伝子型 I に属したが、残る 1 つは遺伝子型 II に近く位置した。このことから 2002 年のミャンマーでは二つの遺伝子型のウイルスが同時に流行していたことが示唆された。[Kyaw-Zn-Thant (ミャンマー医科学局) 加藤宏幸、海野幸子、中島節子]

麻疹ウイルスに関する研究

1. 患者材料からの麻疹ウイルスの分離と同定

血液、咽頭ぬぐい液などから B95a 細胞、Vero/SLAM 細胞を用いて麻疹ウイルス分離を行った。麻疹の分離率は B95a 細胞と Vero/SLAM 細胞ではほぼ同等であった。分離された麻疹ウイルスの遺伝子型別は WHO が推奨する方法に従って行った。本年度に入り、H1 型が北茨城、東京、愛媛などから頻りに分離されるようになり、本邦における麻疹ウイルスの遺伝子型は D5 型から H1 型に置き換わる傾向が認められた。[荻野倫子、齋藤義弘、佐藤威、田代真人]

2. Vero/SLAM 細胞を用いた麻疹中和試験法の確立

麻疹中和抗体価の測定にはこれまで Vero 細胞や B95a 細胞が用いられてきた。Vero 細胞では、野外株に対する中和抗体価は測定できず、B95a 細胞では EB ウイルスが放出されバイオセーフティー上問題があった。そこで麻疹ウイルス実験室株と野外株の双方のレセプターを有する Vero/SLAM 細胞を用いた麻疹中和試験法の確立を試みた。Vero/SLAM 細胞を用いた中和試験は、CPE の判定が容易で、従来の中和試験とよく相関していた。麻疹ウイルス株間の抗原性の違いを比較するのに本法は使用できる。[齋藤義弘、坂田宏子、田代真人、柳唯介* : *九大大学院]

3. ヒト免疫グロブリン製剤の麻疹発症予防効果に関する研究

麻疹ワクチン接種政策の推進によって麻疹の流行がおこらなくなると、血中の麻疹抗体価が低下することが予想され、献血を原材料とする グロブリン製剤の麻疹に対する発症予防効果の減弱が危惧される。過去 20 年間に製造された筋注用 グロブリン

製剤の麻疹抗体価を継年的に比較検討した。その結果、筋注用グロブリン製剤中の麻疹 HI 価および中和抗体価には、この 20 年間大きな変化は認められなかった。しかし今後ワクチン世代の献血が原料として使用されるようになると グロブリン製剤の効果が減弱する可能性が考えられる。[齋藤義弘、坂田宏子、田代真人]

4. 牛血清を使用しない麻疹ワクチン製造法の開発に関する研究

弱毒生麻疹ワクチンは鶏初代胚細胞を用いて製造される。異常プリオンをはじめ未知の動物由来の感染性因子の迷入を防ぐためには、ワクチン製造過程から完全に動物由来物質を排除することが不可欠である。そこでワクチンの増殖に用いる培地を牛血清を含まない無血清培地に変更することによって弱毒生麻疹ワクチンの製造が可能かどうかの検討を行った。その結果、無血清培地でもウイルスの増殖効率は良好であり、牛由来成分を含まない弱毒生麻疹ワクチンの開発が可能であることが示唆された。[齋藤義弘、田代真人、関谷成則]

5. 成人麻疹における初感染と二次性ワクチン効果不全(SVF)の病態比較解析

成人麻疹患者には、ワクチンを接種された者と、麻疹に初感染した患者とが含まれる。我々は成人麻疹と診断された患者について麻疹 IgG 抗体のアビディティの解析により、初感染と SVF に分けて、抗体価の上昇等血清学的、ウイルス学的検査を行い、同時に臨床症状等とを比較検討した。調べた成人麻疹患者の中で、IgG 抗体のアビディティの値より、SVF が確認できた。成人の SVF の症例では、初期から高い抗体価を示し、IgG 抗体のアビディティも高値を取りながらも、初感染と同程度の臨床症状を呈する傾向が見られた。[岡田晴恵、佐藤威、田代真人]

6. 中高生および成人における二次性ワクチン効果不全

二次性ワクチン効果不全(SVF)とワクチン接種歴のない初感染患者とを区別するために血清学的鑑別方法の確立し、初感染患者と SVF の患者を同定した。これらの患者の血清抗体価の上昇、リンパ球絶対数の動向、麻疹ウイルスゲノムの消長、ウイルス分離状況を検索し、有熱期間、最高体温、合併症の有無などの臨床症状と比較検討した。中高生年代の SVF では、臨床症状やリンパ球減少などには初感染患者と比較して軽症化傾向が認められたが、

ウイルス第三部

成人においては、軽症で済む修飾麻疹から初感染と同程度の重症なものまで多岐に及んだ。また、感染源としてウイルスの伝播に関わる可能性もある。[岡田晴恵、佐藤威、田代真人]

7. 麻疹の大学キャンパス内流行の調査について

某大学では平成13年6月より8月にかけて、学内で麻疹流行が起きた。学生5000名に対して、この時期の健康状態と麻疹罹患歴、ワクチン接種歴に関するアンケート調査を行い、その罹患患者の実態を明らかにした。麻疹と診断された学生は10名で、ほとんどが入院加療を要し、重症化していた。同時期に約6%の学生が麻疹の前診断にしばしば指摘される風邪、上気道炎、薬疹、風疹などの症状を示したり、臨床診断を受けていた。またアンケートより、一般学生には麻疹の罹患歴やワクチン接種歴の記憶も薄く、ワクチンへの知識、興味も極めて希薄であることが明らかになった。[岡田晴恵、秋元未来、田代真人]

ムンプスウイルスに関する研究

1. ムンプスウイルスの分離状況

平成12年度後半から14年度始めにかけて全国的にムンプスが流行した。そこで、どのような株が流行したのかを調べる目的で各県の地研から近年分離株の分与を受け、SH遺伝子を基にした遺伝子亜系を決定するとともに各亜型から代表株として1株を選び主要なウイルス中和抗原を担うHN遺伝子の配列を決定した。ワクチン株は1980年以前から本邦で流行していたB型を基に作られているが、1999-2003年分離株はG型とJ型(後にK型と再命名)が主であり、B型はごくわずかにしか認められなかった。このことから、全国的にムンプスウイルス株の入れ替えが起こったものと推定された。新型株の抗原性について推測するためにHNのアミノ酸配列をもとに株間の比較を行ったところ、SH遺伝子を用いた型別結果と同じ型別結果になりHN遺伝子にも変異が蓄積していることが明らかになった。そこで、新遺伝子型ウイルスの抗原性がワクチン株の属するB型と変わった可能性があるのかを調べるために、B型に対して作製した抗血清を用いて、ウイルス中和試験を行った。その結果、新型ウイルスは、B型血清によりB型ウイルスと同様に中和され、新型ウイルスに対してワクチンの効果

が不足したために、今回の流行が起こったとは考えられなかった。むしろ、ワクチン摂取率の低下が今回の流行を招いた可能性が高い。[加藤篤、久保田耐、田代真人]

2. ムンプスウイルスV蛋白質のFN作用抑制機構

ムンプスウイルス(MuV)感染細胞ではV蛋白質により宿主インターフェロン(FN)情報伝達系に関わるSTAT1タンパク質が減少しFNによる抗ウイルス効果が抑制されている。MuV-V発現細胞をプロテアソーム阻害剤で処理するとSTAT1量が増加したことから、MuV-Vはユビキチン/プロテアソーム経路を介してSTAT1を分解していることが明らかになった。MuV-VおよびSTAT1の変異体を作成し、STAT1分解について検討したところ、MuV-VのC末端ステインリッチ領域を変異させるとSTAT1分解能が消失したが、STAT1のC末端領域を削ってもMuV-Vによる分解に変化はみられなかった。MuV-Vのステインリッチ領域を含むC末端に結合する宿主因子を酵母の系を用いてスクリーニングしたところ、RACK1蛋白質を得た。MuV感染細胞ではMuV-VとRACK1が結合しており、この結合によりI型FN受容体複合体に変化が起きていることが示唆された。[久保田耐、横沢紀子*、横田伸一*、藤井暢弘*、田代真人、加藤篤：*札幌医大]

3. ムンプスウイルスワクチン株の増殖条件に関する研究

初代培養細胞を用いて製造され、特に不活化操作を伴わない生ワクチン製剤には如何に製品の製造ラインを無菌化しても常に細胞を採取した動物、あるいは培養に用いた動物性物質に由来する感染性因子迷入の危険がつきまとう。おたふくかぜ生ワクチンは発育卵から採取したニワトリ胚繊維芽細胞(CEF)に種ウイルス(ムンプスウイルスワクチン株)を接種、増殖させて製造される。この過程で、他動物由来物質としてトリプシン、牛血清が用いられており、将来的にはこれらの物質を用いずに培養できるようになることが望ましい。そこでCEFを、牛血清を含んだ従来の培地(MEM+10%TPB, 5%BS)と血清を含まない合成培地で培養し、CEFの増殖力を比較した。細胞増殖力に有意な差が認められず、初代培養細胞も無血清培地が使えることが明らかになった。次に、このようにして培養したCEFに国内で市販されているおたふくかぜワクチンウイルスのうちの2株を接種し、細胞の状態、ウイルスの産生速度と最終到達ウイルス産生量の比較を行ったところ、どちらのワクチン株も従来の培地に劣ることもなく無血清培地でよく

増殖し、ウイルスの安定性にも大差は認められなかった。このことから合成培地は、CEF の培養とワクチンウイルスの増殖に利用できると考えられた。

[加藤篤、久保田耐、木所稔、田代真人]

インターフェロン・サイトカインに関する研究

1. センダイウイルス(SeV) C 蛋白発現細胞での FN 作用抑制機構の研究

センダイウイルス(SeV) C 蛋白発現 HeLa 細胞は 3 種のインターフェロン (FN α, β, γ) のいずれに対しても完全な抵抗性を示すことがわかっている。昨年までに引き続き FN に対する抵抗性のメカニズムについて検討を加えた結果、正常 HeLa 細胞では一時的に起きる STAT1 のリン酸化が SeV -C 蛋白発現 HeLa 細胞では IFN γ 処理後にもリン酸化された STAT1 が巨大分子を形成して蓄積していくこと、FN α のときと同様に STAT1 の脱リン酸化が起きなくなっていることがわかった。STAT1 の脱リン酸化に異常があることが伺われるので、その機構について検討を加えている。[斎藤早久良、荻野利夫、宮嶋直子、加藤篤、小長谷昌功]

2. 二本鎖 RNA 依存性蛋白リン酸化酵素 (PKR) について

古細菌のもつタンパク合成開始因子 aF2 α がヒトの PKR の基質になりうるかどうかを調べた。天然型の aF2 α とスレオニン、セリンの置換体を大腸菌に発現させ、精製、濃縮したものを基質として用意し、部分生成した PKR を用いてリン酸化反応を行ったところ、天然型の aF2 α は弱いながらもヒト PKR によってリン酸化されること、また aF2 α の 48 番目のセリンがリン酸化されることがわかった。[斎藤早久良、田原舞乃*、木村誠*、加藤篤、小長谷昌功：*九州大学]

3. EGF ファミリーによる FN 産生抑制性

FS-4 細胞では EGF および、そのファミリーの TGF、ヘパリン結合性の HB-EGF によっても 2 重鎖 RNA (Poly I:C) による FN 誘導が顕著に抑制された。これらサイトカインによる FS-4 細胞における FN シグナル伝達として RF3 のリン酸化によるホモダイマー形成、核

内移行を調べたが正常細胞と差はなかった。2-5AS の誘導も差がなかった。即ち、EGF 処理細胞では FN 作用より産生が抑制されているらしい。[小長谷昌功、

宮嶋直子、荻野利夫、井上君夫、斎藤早久良]

4. センダイウイルス(SeV) C 蛋白発現 L 細胞での FN 産生抑制

センダイウイルス(SeV) C 蛋白発現 L 細胞でも FN 感受性は全くみられなかった。Poly(I):Poly(C)、ニューカッスル病ウイルス、ムンプスウイルスでの FN 誘導に付いて検討したところ、80%以上の産生抑制がみられた。RF3 のリン酸化によるホモダイマー形成、核内移行を調べたが正常細胞と差がなかった。Poly(I):Poly(C)、TNF+Cycloheximide による細胞死も C 蛋白発現細胞で抑制された。[小長谷昌功、宮嶋直子、荻野利夫、井上君夫、斎藤早久良、加藤篤]

その他の研究

1. ワクチンの品質管理に関する検討

麻しん及びおたふくかぜ生ワクチンの製造にはニワトリ胚細胞(CEF)が、風疹生ワクチンの一部にはウズラ胚細胞が用いられている。そのため素材である細胞に由来するトリ白血ウイルスの迷入を否定する検査が品質管理上行われている。従来この検査は Resistance Inducing Factor (RIF) 試験により行なわれてきた。しかしこの方法は極めて煩雑であることから、より直接的かつ簡便な方法の開発・導入が望まれている。そこで、トリ白血ウイルスに内在する逆転写酵素活性を検出する試験として人工鋳型 RNA を加えて逆転写反応を行い、その DNA 産物を PCR にかけて増幅し、これを検出するという PERT (product enhanced RTase)法に注目し、品質管理の現場にも応用できるかどうかを検討した。その結果、RIF 試験で検出限界以下のものであっても、PERT 法であれば検出できることが判明した。[大槻紀之*、加藤篤、田代真人：*農林水産省動物医薬品検査所]

2. パラミクソウイルスのアクセサリ-遺伝子の機能

パラミクソウイルスのアクセサリ-遺伝子である V や C 蛋白質

ウイルス第三部

の機能についてはまだよくは理解されていない。しかしながら、センダイウイルス(SeV)のC蛋白質、ムンプスウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス2型のV蛋白質がインターフェロン(FN)のシグナル伝達を阻害し、細胞が抗ウイルス状態になるのを妨げていることが明らかになっている。そこで、SeVのC蛋白質のどの部分が抗FN効果にとって重要かを調べるために荷電アミノ酸をアラニンに置換した変異C蛋白質を作製し、その抗FN能を調べたところ、151/153/154のアミノ酸が関わっていることが判明した。[加藤篤、斉藤早久良、小長谷昌功、田代真人]

サントリー	FN-r	1
大塚製薬	FN-	1

発表業績一覧

誌上発表

1. 欧文発表

1. Ninomiya A, Ogasawara K, Kajino K, Takada A, and Kida H, : Intranasal administration of a synthetic peptide vaccine encapsulated in liposome together with an anti-CD40 antibody induces protective immunity against influenza A virus in mice. *Vaccine*. 20:3123-3129 (2002)
2. Ninomiya A, Takada A, Okazaki K, Shortridge KF, and Kida H, : Seroepidemiological evidence of avian H4, H5, and H9 influenza A virus transmission to pigs in southeastern China. *Vet Microbiol*. 88:107-114 (2002)
3. Ko JH, Jin HK, Asano A, Takada A, Ninomiya A, Kida H, Hokiyaama H, Ohara M, Tsuzuki M, Nishiori M, Mizutani M, and Watanabe T, : Polymorphisms and the differential antiviral activity of the chicken Mx gene. *Genome Res*. 12:595-601 (2002)
4. Sugieda M, and Nakajima S, : Viruses detected in the caecum contents of healthy pigs representing a new genetic cluster in genogroup II of the genus 'Norwalk-like viruses'. *Virus Res*. 87: 165-172 (2002)
5. Mori K, and Kato H, : A putative nuclear receptor coactivator (TMF/ARA160) associates with hbrm/hSNF2 and BRG-1/hSNF2 and localizes in the Golgi apparatus. *FEBS lett*. 520: 127-132 (2002)
6. Estable M. C, Naghavi, M. H, Kato, H, Xiao, H, Qin, J, Vahlne, A, and Roeder. R. G, : MCEF, the newest member of the AF4 family of transcription factors involved in leukemia, is a positive transcription elongation factor-b-associated protein. *J Biomed. Sci*. 9: 234-245 (2002)

検定、検査、審査

検定

インフルエンザワクチン	小分製品	51件
乾燥弱毒生風しんワクチン	中間段階	1件
	小分製品	28件
弱毒生麻疹ワクチン	中間段階	3件
	小分製品	22件
グロブリン製剤の麻疹抗体力価測定		162件
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	中間段階	1件
	小分製品	14件

試験検査

[ウイルス行政検査]

インフルエンザウイルスの抗原解析	16件
麻疹ウイルスの遺伝子検出	2件
麻疹ウイルスの分離、同定	4件
分離ムンプスウイルスの野外株かワクチン株かの同定	6件

[収去検査]

インターフェロン製剤の収去検査		
(製造所)	(FN型)	(ロット数)
大塚製薬	FN-	1
ロッシュ	FN- 2a	3
武田薬品	FN- 2a	1
シェーリング	FN- 2b	3
山之内製薬	FN- con	2
塩野義製薬	FN-r	3

ウイルス第三部

7. Tachibana M, Sugimoto K, Nozaki M, Ueda J, Ohta T, Ohki M, Fukuda M, Takeda N, Nida H, Kato H, and Shinkai Y, : G9a histone methyltransferase plays a dominant role in euchromatic histone H3 lysine 9 methylation and is essential for early embryogenesis. *Genes & Dev.* 16: 1779-1791 (2002)
 8. Kubota T, Yokosawa N, Yokota S, and Fujii N, : Association of mumps Virus V protein with RACK1 results in dissociation of STAT-1 from the alpha interferon receptor complex. *J Virol.* 76:12676-12682 (2002)
 9. Kato A, Ohnishi Y, Hishiyama M, Kohase M, Saito S, Tashiro M, and Nagai Y, : The amino-terminal half of Sendai virus C protein is not responsible for either counteracting the antiviral action of interferons or down-regulating viral RNA synthesis. *J Virol.* 76:7114-7124 (2002)
 10. Yokosawa N, Yokota S, Kubota T, and Fujii N, : C-terminal region of STAT-1 is not necessary for its ubiquitination and degradation caused by mumps virus V protein. *J Virol.* 76: 12683-12690 (2002)
 11. Kawana-Tachikawa A, Tomizawa M, Nunoya J, Shioda T, Kato A, Nakayama EE, Nakamura T, Nagai Y, and Iwamoto A, : An efficient and versatile mammalian viral vector system for major histocompatibility complex class I/peptide complexes. *J Virol.* 76:11982-11988 (2002)
 12. Bousse T, Matrosovich T, Portner A, Kato A, Nagai Y, and Takimoto T, : The long noncoding region of the human parainfluenza virus type 1 F gene contributes to the read-through transcription at the M-F gene junction. *J Virol.* 76:8244-8251 (2002)
 13. Ikeda Y, Yonemitsu Y, Sakamoto T, Ishibashi T, Ueno H, Kato A, Nagai Y, Fukumura M, Inomata H, Hasegawa M, and Sueishi K, : Recombinant Sendai virus-mediated gene transfer into adult rat retinal tissue: Efficient Gene Transfer by Brief Exposure. *Exp Eye Res.* 75:39-48 (2002)
 14. Hirata T, Iida A, Iida T, Kitazato K, Kato A, Nagai Y, and Hasegawa M, : An improved method for recovery of F-defective Sendai virus expressing foreign genes from cloned cDNA. *J Virol Methods.* 104:125-133 (2002)
 15. Kano M, Matano T, Kato A, Shioda T and Nagai Y, : Induction of HIV-1-specific neutralizing antibodies in mice vaccinated with a recombinant Sendai virus vector. *J. J. of I. D.* 55:59-60 (2002)
 16. Tokusumi T, Iida A, Hirata T, Kato A, Nagai Y, and Hasegawa M, : Recombinant Sendai viruses expressing different levels of a foreign reporter gene. *Virus Res.* 86:33-38 (2002)
 17. Kano M, Matano T, Kato A, Nakamura H, Takeda A, Suzuki Y, Ami Y, Terao YK, and Nagai Y, : Primary replication of a recombinant Sendai virus vector in macaques. *J Gen Virol.* 83:1377-1386 (2002)
 18. Mastumoto M, Kikkawa S, Kohase M, Miyake K, and Seya T, : Establishment of a monoclonal antibody against Toll-like receptor 3 that blocks double-stranded RNA-mediated signaling. *BBRC* 293:1364-1369(2002)
 19. Takeuchi K, Takeda M, Miyajima N, Kobune F, Tanabayashi K, and Tashiro M, : Recombinant wild-type and Edmonston strain measles viruses bearing heterologous H protein in cell specificity. *J Virol.* 76: 4891-4900 (2002)
 20. Takeuchi K, Takeda M, Miyajima N, : Toward understanding the pathogenicity of wild-type measles virus by reverse genetics. *J. J. of I. D.* 55: 143-149(2002)
 21. Saika S, Kidokoro M, Ohkawa T, Aoki A, and Suzuki K, : Pathogenicity of mumps virus in the marmoset. *J Med Virol.* 66:115-122 (2002)
 22. Kidokoro M, Aoki A, Horiuchi K, and Shida H, : Large-scale preparation of biologically active measles virus haemagglutinin expressed by attenuated vaccinia virus vectors. *Microbes Infect.* 4:1035-1044 (2002)
2. 和文発表
1. 小田切孝人: インフルエンザウイルスの世界の動向と今冬の日本の予測。 *The Medical Test Journal* 836: 5 (2002)
 2. 小田切孝人: 新型インフルエンザウイルス対策サーベイランス状況も踏まえて, *化学療法の領域* 18:1735-1740 (2002)
 3. 小田切孝人: 感染症サーベイランスからわかること, *臨床と研究* 79:2140-2144 (2002)
 4. 細谷佳行, 佐原啓二, 池ヶ谷朝香, 秋山真人, 中島節子: 静

ウイルス第三部

- 岡県内の一養豚場の豚におけるH3インフルエンザAウイルスの蔓延状況, 日本獣医公衆衛生学会誌 55: 605-608 (2002)
5. 田代真人: 新型インフルエンザ, 小児科臨床 55:2251-2256 (2002)
6. 中島節子、海野幸子、加藤宏幸、田代真人、木添和博、濱野雅子、三春範夫: 風疹のワクチン株と現在流行している野生株の遺伝子構造の比較, 病原微生物検出情報 24: 61-62 (2003)
7. 加藤茂孝、海野幸子: 妊婦の風疹感染診断における抗体測定の見況と限界 51: 263-267 (2003)
8. 岡田晴恵: 麻疹の病態とワクチン接種 臨床とウイルス、31:19-29 (2003)
9. 岡田晴恵: 成人麻疹 総合臨床、52:234-239 (2003)
10. 菱山美智子、小浜友昭、竹内薫、加藤篤、田代真人: 生ワクチンに混入する可能性のあるトリ白血病ウイルスの簡便な検出方法について 臨床とウイルス 30:172-179 (2002)
- Program, Acute Respiratory Infections Panel, Yokohama, January 8-10, 2003
4. Itamura S, Saito T, Odagiri T, Tashiro M, ; An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for antibody to influenza H5 haemagglutinin (HA) by using recombinant HA produced in a silkworm-baculovirus vector system, Scientific workshop on "Laboratory Correlates of Immunity to Influenza : A reassessment", Norway, May 2-3, 2002
5. Itamura S, ; Discrepancies in titers of HI and NT antibody in animal sera for H5 viruses and different sensitivity of HI and NT assays for the antibody titres in human sera against influenza A and B viruses, Scientific workshop on neutralizing antibody assays for influenza virus, Germany, March 18-19, 2003
6. Okada H, Akimoto M, Sato T, Takayama N, Takeuchi Y, Tashiro M, ;Age-dependent host responses related to immunosuppression among measles vaccine recipients, Xlth International Congress of Virology, Paris, France, July 27-August 1,2002
7. Kato A, Ohnishi Y, Tashiro M, Nagai Y, ; Carboxy-terminal half of the Sendai virus C protein is responsible for both counteracting the antiviral action of interferons and down-regulating the viral synthesis, Xlth International Congress of Virology, Paris, France, July 27 - August 1, 2002
8. Iida A, Kato A, Nagai Y, Hasegawa M, ;Development of a new class of the vectors for gene therapy the cytoplasmic RNA vectors based on Sendai virus, Xlth International Congress of Virology, Paris, France, July 27 - August 1, 2002
9. Kohase M, Saito S, Ogino T, Miyajima N, Fujita T, Kato A, ;Suppression of IFN production and apoptosis in Sendai virus C protein expressed mouse L cells. Meeting the ISCR, Torino, Italy, October 6-11, 2002
- ### 学会発表
- #### 1. 国際学会
1. Watanabe S, Imai M, and Odagiri T, ; The influenza B virus BM2 is transported in cytoplasm by the trans Golgi network and is integrated into plasma membrane. The First European Influenza Conference, Malta October 20-23, 2002
2. Odagiri T, ; Detecting human emergence. 7th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim, Shanghai, October 31-November 1, 2002
3. Odagiri T, ; Detecting human and novel influenza viruses for vaccine preparation and pandemic preparedness. US-Japan Cooperative Medical Science
- #### 2. 国内学会
1. 川上千春、宗村徹也、七種美和子、野口有三、西藤岳彦、小田切孝人、田代真人: 横浜市で分離されたAH1N2型ウイルスの性状 第50回日本ウイルス学会学術集会 札幌, 2002年10月

ウイルス第三部

2002年6月

2. 高橋忠伸、鈴木隆、西藤岳彦、左一八、鈴木康夫：パンデミックヒトインフルエンザウイルス株を含む N2 ノイ ラミニダーゼの系統解析と低 pH 安定性の比較および低 pH 安定性の分子機構 第 50 回日本ウイルス学会学術集会 札幌 2002 年 10 月
3. 西藤岳彦、田代真人：ヒト由来 H9N2 型インフルエンザウイルスとトリ由来ウイルスの遺伝子再集合によるワクチン株開発 第 50 回日本ウイルス学会学術集会 札幌 2002 年 10 月
4. 今井正樹、渡辺真治、小田切孝人：B 型インフルエンザウイルス NS2 蛋白の性状 第 17 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、兵庫、2002 年 4 月
5. 渡辺真治、今井正樹、小田切孝人：B 型インフルエンザウイルス BM2 蛋白質の性状と細胞質内輸送 第 17 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、兵庫、2002 年 4 月
6. 今井正樹、渡辺真治、小田切孝人：B 型インフルエンザウイルス BM2 蛋白質の細胞内輸送機序の解析 第 50 回日本ウイルス学会総会、札幌、2002 年 10 月
7. 川崎一則、今井正樹：インフルエンザウイルスと DMPC リポソームの低 pH における相互作用の電子顕微鏡観察、第 50 回日本ウイルス学会総会、札幌、2002 年 10 月
8. 小田切孝人、西藤岳彦、斉藤利憲、板村繁之、渡辺真治、今井正樹、伊東玲子、中矢陽子、金子睦子、田代真人：2001/2002 シーズンのインフルエンザ流行株の解析と次シーズンのワクチン株 第 17 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、兵庫県淡路、2002 年 4 月
9. 小田切孝人、感染研と地衛研の協力体制：インフルエンザへの対応 第 12 回感染研シンポジウム、新宿区戸山、2002 年 5 月
10. 小田切孝人、岡部信彦、田代真人、斉藤玲子、鈴木宏、柏木征三郎：わが国のインフルエンザ株サーベイランスとワクチン株選定 第 43 回日本臨床ウイルス学会、秋田、
11. 小田切孝人、渡辺真治、今井正樹、斉藤利憲、板村繁之、西藤岳彦、多屋慧子、新井智、岡部信彦、田代真人：わが国のインフルエンザ株サーベイランスと新型インフルエンザ対策 第 23 回衛生微生物技術協議会研究会、奈良市、2002 年 7 月
12. 小田切孝人、西藤岳彦、板村繁之、渡辺真治、今井正樹、二宮愛、田代真人：2001/2002 シーズンのインフルエンザ流行株の解析と次シーズンのワクチン 第 50 回日本ウイルス学会総会、札幌、2002 年 10 月
13. 海野幸子：妊婦の風疹感染診断における抗体測定の実況と限界 第 49 回日本臨床検査医学会総会、大阪、2002 年 11 月
14. 齋藤義弘、坂田宏子、田代真人：SLAM/Vero 細胞を用いた麻疹中和抗体価の測定 第 3 回抗体測定法研究会 東京、2003 年 2 月
15. 栗田伸一、大石和徳、黒木麗喜、岡田晴恵、田代真人、野口英太郎、永武毅：高校生における麻疹集団感染の背景とその感染予防対策 日本感染症学会、札幌、2002 年 11 月
16. 岡田晴恵：麻疹の病態とワクチン接種 第 43 回日本臨床ウイルス学会、秋田、2002 年 6 月
17. 岡田晴恵、佐藤威、田代真人：小児麻疹患者の免疫・生体応答における男女差の検討、第 43 回日本臨床ウイルス学会、秋田、2002 年 6 月
18. 岡田晴恵、佐藤威、田代真人、高山直秀、岡田賢司、新里敬：成人における麻疹生ワクチン接種の有効性 第 43 回日本臨床ウイルス学会、秋田、2002 年 6 月
19. 岡田晴恵、秋元未来、佐藤威、田代真人、柏木玲一、直井高歩、浜野健三：中学校の麻疹集団発生例における二次性ワクチン不全(SVF)の病態解析 第 50 回日本ウイルス学会総会、札幌、2002 年 10 月

ウイルス第三部

- | | |
|---|--|
| <p>20. 中野貴司、庵原俊昭、神谷齊、渡辺正博、岡田晴恵、秋元未来、田代真人：共同生活施設での麻疹の伝播に関する検討、第6回日本ワクチン学会学術集会、千葉、2002年11月</p> | <p>札幌、2002年10月</p> |
| <p>21. 岡田晴恵、秋元未来、佐藤威、田代真人、知念正雄、浜端宏英、高良聡子、安次嶺馨：乳児に対する麻疹生ワクチン接種の有効性と安全性の検討、第6回日本ワクチン学会学術集会、千葉、2002年11月</p> | <p>29. 加藤篤、久保田耐、田代真人：ムンプスウイルスの国内分離状況 第6回日本ワクチン学会学術集会、千葉、2002年11月</p> |
| <p>22. 横沢紀子、横田伸一、久保田耐、岡林環樹、藤井暢弘：ムンプスウイルス感染細胞におけるSTAT1および3の減少メカニズム、第50回日本ウイルス学会総会、札幌、2002年10月</p> | <p>30. 加藤篤、小長谷昌功、菅原文博、清谷克博、久保田耐、坂口剛正、吉田哲也、田代真人、永井美之：宿主防御機構に対抗するセンドライウイルスアクセサリ蛋白質 第25回日本分子生物学会年会、横浜、2002年12月。</p> |
| <p>23. 久保田耐、横沢紀子、加藤篤、横田伸一、田代真人、藤井暢弘：ムンプスウイルスVタンパク質と宿主因子RACK1の結合がIFNシグナル伝達に及ぼす影響について、第50回日本ウイルス学会総会、札幌、2002年10月</p> | <p>31. 木所稔、青木敦子、堀内清、志田壽利、ワクシニアウイルス発現ベクターによる麻疹ウイルス抗原の高度発現とヒスチジンタグによる1段階精製法の確立(第2報) 第50回日本ウイルス学会総会、札幌、2002年10月</p> |
| <p>24. 岡林環樹、横田伸一、横沢紀子、久保田耐、斉藤博之、天野憲一、藤井暢弘：麻疹ウイルスによるI型インターフェロン細胞内情報伝達経路の抑制機構、第50回日本ウイルス学会総会、札幌、2002年10月</p> | <p>32. 木所稔、江下倉重、堀内清：LC16m8株由来リバータントウイルスの生物学的性状の検討、第6回日本ワクチン学会学術集会、千葉、2002年11月</p> |
| <p>25. 狩野宗英、中村浩美、武田明子、加藤篤、須崎百合子、網康至、永井美之、俣野哲郎：Gag発現組換えセンドライウイルスベクターワクチンのマカクサルエイズモデルによる解析、第50回日本ウイルス学会総会、札幌、2002年10月</p> | <p>33. 齋加志津子、木所稔、大川時忠、青木敦子、堀内清：ムンプスウイルスの神経病原性試験、第6回日本ワクチン学会学術集会、千葉、2002年12月</p> |
| <p>26. 加藤篤、小長谷昌功、菅原文博、久保田耐、坂口剛正、吉田哲也、田代真人、永井美之：センドライウイルスアクセサリ蛋白質の抗インターフェロン効果、第50回日本ウイルス学会総会、札幌、2002年10月</p> | <p>34. 齋藤早久良、荻野利夫、宮嶋直子、加藤篤、小長谷昌功：SeV C-HeLa細胞におけるIFNγ処理後のシグナル伝達 第67回日本インターフェロン・サイトカイン学会、東京、2002年7月</p> |
| <p>27. 竹内薫、宮嶋直子、竹田誠、加藤篤、門田伸一、永田恭介、田代真人：麻疹ウイルスV、Cタンパク質の機能解析、第50回日本ウイルス学会総会、札幌、2002年10月</p> | <p>35. 齋藤早久良、荻野利夫、加藤篤、小長谷昌功：センドライウイルスCタンパク発現HeLa細胞におけるインターフェロン抵抗性の機構、第50回日本ウイルス学会総会、札幌、2002年10月</p> |
| <p>28. 井上誠、徳炭由美子、加藤篤、永井美之、飯田章博、長谷川護：センドライウイルスベクターの転写複製制御による細胞障害性の減弱、第50回日本ウイルス学会総会、</p> | <p>36. 小長谷昌功、齋藤早久良、荻野利夫、宮嶋直子、久保田耐、加藤篤：センドライウイルスCタンパク発現L細胞におけるIFNシステム、アポトーシス抑制 第50回日本ウイルス学会総会、札幌、2002年10月</p> |
| <p>札幌、2002年10月</p> | <p>37. 小長谷昌功、齋藤早久良、荻野利夫、宮嶋直子、藤田尚志、加藤篤：SeV C発現マウスL細胞におけるIFN産生抑制 第6</p> |

ウイルス第三部

7回日本インターフェロン・サイトカイン学会
東京、2002年7月

38. 竹内薫、宮嶋直子、永田典代、竹田誠、田代真人
：麻疹ウイルスの上皮系細胞感染機構の解析, 第50回
日本ウイルス学会総会、札幌、2002年10月
39. 門田伸一、宮嶋直子、竹田誠、竹内薫、永田恭介：麻疹
ウイルスVタンパク質によるFN効果抑制の分子機構, 第2
5回日本分子生物学会年会、横浜、2002年12月