

13. 血液・安全性研究部

部長 山口一成

概要

平成 16 年 4 月 1 日付けで、山口一成が熊本大学から部長に着任し、さらに 8 月 1 日に浜口 功が慶応大学から第 4 室長に、12 月 1 日には水上拓郎が東京大学、三菱生命研究所から第 4 室研究員として着任した。一方、加藤博史主任研究官が平成 17 年 3 月 31 日に退職し、独立行政法人総合機構へ転任した。非常勤職員の大木律江子さん、源原博子さんが 3 月 31 日付けで、退職された。平成 17 年 3 月には戸山庁舎にあった第 2 室（水落室長）とエイズ研究センター（松田室長）が入替わる形で、部全体の村山庁舎への統合が終了した。それとともに、部内の人事交流を行い、さらに毎週の室長会、部会を定期的に行い、研究発表、抄読会、部の運営についての話し合い等が円滑に進んでいる。

各室の名称は次のように変更した。第 1 室：血液製剤室（Laboratory of Blood Products） 第 2 室：輸血病態室（Laboratory of Immunohaematology） 第 3 室：物理化学室（Laboratory of Physicochemistry and Viral Safety） 第 4 室：ワクチン・血液室（Laboratory of Vaccine and Blood Safety）。各室の名称と実態は一致しているものと確信している。

国家検定の在りかたについては、血液・安全性研究部はその技術的側面を担う立場にある。製剤、製造の進歩に従い、長い間検定で不合格を出していない項目については、大胆に検定の見直しを行った。一方で新たな問題も出てきている。現行の検定項目、そしてその内容が真に時代の要求にあっているかどうかを、先端テクノロジーで再検討する試みを始めている。

研究面では、これまでの血液製剤及びワクチンを含む生物製剤の安全性研究に加えて、新たに血液、造血幹細胞の研究チームが立ち上がった。これは近い将来問題となってくる、細胞療法、再生医学の安全性研究にも備えるものである。また今年度から厚生労働科学研究事業の輸血関連合同班会議を主催し、輸血医療の安全性向上と

血液の完全自給を実現することを目指す予定である。これを機に、血液、輸血関係の仕事に携わるものとして、おかれている立場を顧み、国民が期待している事柄に真摯に対応し、その責務を果たすべきと考える。

平成 17 年 4 月からは、post doc、大学院生など若い研究者が研究に参加する予定であり、若い力にも期待したい。これらの研究は、厚生労働省科学研究費、文部科学省科学研究費等の援助を受けて行われた。

業績

調査・研究

血液製剤の安全性に関する研究

プリオンの研究

(1) in vitro 感染系の確立

昨年度、BSE を発症したウシ脳乳剤を用いて培養細胞にプリオンを感染させ、感染の成立を示した。本年度はこれらの感染細胞を継代し、感染細胞の性状を解析した。感染細胞は P K 処理後、ウエスタンブロット法（WB）にて異常プリオンを検出した。感染後 6 ヶ月以上異常プリオンが検出され、持続感染することが明らかになった。また、持続感染細胞株の上清を希釈して非感染細胞に感染させ、8 週間培養し、WB にて解析することによって、感染力価の in vitro 測定系を確立した。（岡田義昭、水沢左衛子、梅森清子、山口一成）

(2) 感染細胞から産生される異常プリオンの存在様式の解析

現在のプリオンの解析は、その多くは脳乳剤を用いた研究からもたらされている。しかし、血液の視点からすると血液中に存在する異常プリオンは感染細胞から産生されたものと推定される。我々は上記で得られた持続感染細胞株から産生される異常プリオンの存在様式を検討した。ウイルス除去膜を用いて濾過したところ、4 週目では濾過処理した検体のシグナルは無処理に比較して明

らかに減弱したが、7-8 週間には差が消失した。これらから、異常プリオンの一部は凝集又は粒子状の形態を取り、ウイルス程度の大きさを呈する物もあることを明らかにした。また、濾過膜を素通りしたプリオンにも感染性があることを明らかにした。(岡田義昭、水沢左衛子、梅森清子、山口一成)

(3)白血由来細胞株を用いた *in vitro* TSE 感染系

輸血を介しての variant CJD 感染が疑われる症例が報告され、血液製剤のリスク評価法の確立と病原性プリオン (PrP^{Sc}) の除去・不活化法の開発が求められている。PrP^{Sc} の除去・不活化法の評価系で使用するモデル PrP^{Sc} の作成を目的として、血球系細胞株を用いた *in vitro* TSE 感染系の確立を試みた。ヒト白血由来細胞株に BSE 感染牛の脳乳剤を添加し培養した結果、ウエスタンプロット法で Proteinase K 耐性の PrP (PrP^{Res}) のバンドが検出された。3 か月以上継代した培養細胞からも PrP^{Res} が検出され、BSE の持続感染が示唆された。血球系細胞株を用いた *in vitro* BSE 感染系は他に報告が無く、血液中に存在する PrP^{Sc} のモデルとしての利用が期待できる。(水沢左衛子、岡田義昭、山口一成)

血液を介するウイルスの研究

1. パルボウイルス B19 に関する研究

上皮細胞を用いた不活化評価系の確立

ヒトパルボウイルス B19 の感染経路は、飛沫感染が主であるが、輸血や血液製剤の投与による感染も存在する。B19 はエンベロープを持たない為、除去・不活化に抵抗性を示し、輸血用血液を含めた血液製剤の安全性を確保する上で重要なウイルスである。血液細胞株を用いた培養系が報告されているが、我々はより簡便性を考え、血球系とは異なる上皮細胞 NEC8 (Niigata embryo carcinoma) 細胞が B 19 に血球系とほぼ同等の感受性を有することを発見した。その感染系を用いて、簡便かつ安全なヒト由来 B19 の不活化の評価系を確立した。(梅森清子、岡田義昭、山口一成)

2. B 型肝炎ウイルスに関する研究

(1) B 型肝炎ウイルスの genotype パネルの作製と S 抗原の解析

昨年作製した genotype A から G までの HBV 全長をクローニングした各種プラスミドを用いて genotype 間での抗原性を検討した。HBV を組み込んだプラスミドをレポーター遺伝子と共に細胞に遺伝子導入し、HBs 抗原の発現量を補正することによって抗原性を検討した。genotype B と F が高値、G が低値を示したがこれらのクローン間の a 抗原決定基は完全に一致し、変異が全く認められなかったことから各クローン間での HBV 中の S 抗原プロモーター活性の違いが反映していることが示唆された。(岡田義昭、水落利明、水沢左衛子、梅森清子、山口一成)

(2) 遺伝子組換え技術による変異型 HBs 抗原パネル作製に関する研究

Small HBs 抗原は B 型肝炎ウイルス感染の主要マーカーであるが、診断用 HBs 抗原検出試薬の中には共通抗原基 a に変異を起こした HBs 抗原を検出できない例が報告されており、診断薬の評価のために種々の変異型 HBs 抗原を含むパネルの整備が求められている。しかし、変異型ウイルスを含む血漿の量には限りがあるのでこのようなパネルの作製は困難である。本研究では日本で普遍的な subtype adr, genotype C のバックグラウンドに共通抗原基 a の既知の変異である G145R、M133T 及び T123N の 3 種類の変異を *in vitro* mutagenesis 法をもちいて導入し、ヒト細胞株の培養上清に分泌される変異型 HBs 抗原を得た。診断用 HBs 抗原検出試薬の評価系として、これらの変異型 HBs 抗原の有用性を検討中である。(水沢左衛子、岡田義昭、水落利明、山口一成)

感染症に対する生体反応に関する研究

1. IgE 抗体産生を惹起しにくいワクチンの創製に関する研究-フォスファチジルセリンを含有するリポソームにおけるアジュバント効果の増強

フォスファチジルセリン含有および非含有リポソームを作製し、それぞれの表面に OVA を化学結合させたものをマウスに免疫して OVA 特異的抗体産生を比較したところ、フォスファチジルセリン含有によって有意に抗体産生が増強した。蛍光標識 OVA を結合したリポソームをマクロファージ培養中に添加し、共焦点蛍光顕微鏡下で観察したところ、フォスファチジルセリン含有リポ

ソームに結合した OVA はフォスファチジルセリン非含有リボソームに結合した OVA と比較して有意に多くマクロファージ細胞内に取り込まれた。これらのことから、リボソームはフォスファチジルセリンを含有することにより抗原提供細胞に認識され易くなり、アジュバント効果が増強されることが示唆された。(種市麻衣子、内田哲也)

2. マウス I-A^d 結合グループのコアモチーフを含む OVA ペプチドによる CD4 陽性 T 細胞の抗原特異的活性化について

マウス I-A^d 結合グループのコアモチーフを含む 26-mer の OVA ペプチド 6 種類を合成し、OVA 免疫 BALB/c マウス由来 CD4 陽性 T 細胞の培養中に添加したところ、2 つのペプチドが T 細胞を刺激してサイトカイン産生を誘導した。次に、これらのペプチドにつき、N 末端および C 末端から順次アミノ基を削除したペプチドを合成して T 細胞刺激能を検討したところ、T 細胞刺激能を有するペプチドはすべて I-A^d 結合グループのコアモチーフを含むことが示された。6 種類のうち 4 種類のペプチドは I-A^d 結合グループのコアモチーフを含みながら T 細胞刺激能を持たなかったことから、ペプチドが I-A 結合グループのコアモチーフを含むことは T 細胞活性化の必要条件であるが十分条件ではないことが示唆された。〔種市麻衣子、田中ゆり子(HS 流動研究員)、内田哲也〕

3. マウス胸腺におけるリンパ管の分布についての研究

胸腺におけるリンパ管の発達について、従来光学顕微鏡や電子顕微鏡を用いての研究が報告されてきた。近年、種々の抗リンパ管内皮細胞抗体が開発されてきたが、今回、それらの抗体を用いて、マウス胸腺のリンパ管の分布について免疫組織学的検討を行った。マウス胸腺リンパ管内皮細胞は VEGFR-3, Prox-1, neuropilin-2 を発現するが、CD31 は認められない。リンパ管は被膜、皮質、髄質にあらゆる場所に存在し、血管周囲腔にも存在する。リンパ管は管腔 20 μm 以下のものが殆どで、胸腺全体に lymphatic capillary network を形成して存在することが示唆された。(小高千加子)

4. 液性免疫賦活化方法とその評価方法の開発を目的とした、MHC class II 拘束性抗原提示の分子メカニズムに関する研究

MHC class II 分子は、細胞外及び細胞膜上のタンパク質に由来するペプチドとリソソーム様コンパートメント内で複合体を形成する。しかし、細胞質内タンパク質でもオートファジーを経由してリソソーム様コンパートメント内に輸送され、MHC class II 分子と複合体を形成する可能性を示した。IFN- γ で刺激した胸腺上皮細胞を H2-DM 鎖分子の細胞質領域を認識する抗体を用いた蛍光免疫染色法とウェスタンブロット法により解析したところ、H2-DM 分子と MHC class II 分子が存在するリソソーム様コンパートメントにオートファゴソームの分子マーカー、LC3 分子が存在した。(笠井道之)

5. インテグラーゼによるゲノム再構成

精製レトロウイルスインテグラーゼの存在下に c-mos 遺伝子を細胞に導入することにより、ゲノム上の当該部位に高頻度に再構成が起こることを報告してきた。その部位を詳細に解析したところ、c-mos 遺伝子の近傍に少なくとも 3 種類の他のクロモソーム上の配列が転座していることが明らかになった。これらの転座は、2 種類のマウスレトロウイルス感染細胞、及び、ある種のハイブリドマでも観察され、c-mos を含む細胞増殖関連遺伝子の作用に深くかかわっていることが推測された。これらの配列の作用について検討中である。〔田中(庄司)明子〕

6. 計算機を活用した HIV の薬剤耐性評価

本研究プロジェクトでは、ジェノタイプ検査やフェノタイプ検査に並ぶ新しい薬剤耐性検査法として、「コンピュータショナル検査」を提案している。これを達成するために、以下の 2 点の検討を昨年に引き続き行った。1) 既知データとの整合性確認による方法論の確立。2) 臨床検体を中心とした実用性信頼性等の検討。既知のデータについて解析し、方法的に分析可能であることが確認された。臨床材料については、敏速にウイルスの遺伝子配列を決定する方法を検討している。今後、臨床サンプルを用いて薬剤耐性を迅速に評価することを実施する。〔星野忠次(千葉大薬学研究院)、佐藤武幸(千葉大医附属病

院) 杉浦 互(エイズセンター) 布施 晃]

7. 微小重力の生体防御に及ぼす影響Ⅴ: ストレスとウイルス感染の評価法の開発

マウスヘルペスウイルス持続感染系を開発し、熱処理や紫外線処理でウイルスの活性化する系を作成した。この持続感染系を開発によって宇宙空間で持続感染しているウイルスの再活性化がどのように起こるか検討することが可能となった。航空機あるいは落下装置での短時間微小重力下での予備実験を行い、現在開発中の衛星型実験動物装置で長期微小重力下での実験を行い、微小重力ストレス下でのウイルス感染増大の危険性を評価する方法とそれに対応する治療・予防法を開発する。〔布施 晃、喜多正和(京都府立医大)〕

・生物学的製剤に関する研究

1. 包括的遺伝子発現解析によるワクチンの安全性評価

ワクチンの毒性反応に関連する遺伝子群を DNA マイクロアレイの手法を用いて網羅的に解析し、これまでに得られた血液生化学的、病理学的データと多角的に検討し、ワクチンの安全性の評価法を確立する。これまでに百日せきワクチンの毒性反応に関連する遺伝子をワクチン投与ラット肝臓より 12 個特定している。これらの遺伝子発現を指標にした評価法を開発を行う。引き続きインフルエンザワクチン、日本脳炎ワクチンの毒性反応に関与する遺伝子の特定を行う。(加藤博史、浜口 功、内藤誠之郎、前山順一、水上拓郎、益見厚子、山口一成)

2. 安全な粘膜ワクチン用アジュバントに関する研究

(1) 経鼻投与組換えコレラ毒素 B サブユニット(rCTB)の Maus 脳への移行性の検討

rCTB 及びコレラ毒素(CT)の経鼻投与マウスの脳(嗅球部位)と鼻粘膜部位について免疫組織学的検討を行い、神経組織への影響の有無を観察したところ、rCTB、CT ともに 24 時間以内に嗅球に移行することが明らかになった。また、CT では嗅球に浮腫などの形態変化が認められたが、rCTB では認められなかった。〔前山順一、井坂雅徳(名古屋市大・医)、後藤紀久(独・総合機構)〕

(2) CpG-DNA の粘膜アジュバント作用

これまでに CpG-DNA がモルモットの結核免疫応答を増強することを明らかにしたが、今回は、ジフテリアトキソイド(DT)を用い、可溶性タンパク抗原に対する CpG-DNA(OligoB、MY-1)の粘膜アジュバント効果をマウスの経鼻投与によって検討した。その結果、DT と CpG-DNA を同時経鼻投与したとき、DT のみで経鼻投与した場合に比べ、血清 IgG 及び IgA 抗体産生の有意な増強が認められた。〔前山順一、山本三郎(細菌第二部)、後藤紀久(独・総合機構)〕

3. 経皮免疫法に関する研究

マウスの耳介または剃毛した皮膚の表面に蛋白抗原溶液をしみ込ませたパッチを貼付することにより、血清中に抗原特異的 IgG 抗体産生を誘導する方法を確立した。従来から、経皮免疫法にはコレラトキシンなどの細菌毒素アジュバントを用いることが必須と考えられてきたが、今回開発した方法で、抗原として卵白アルブミンを用いて検討を行なったところ、必ずしもアジュバントを用いなくても、十分な免疫応答を誘導し得ることを見いだした。経皮免疫法は、安全で簡便なワクチンの新しい投与方法として有用である可能性がある。(内藤誠之郎、前山順一)

・造血幹細胞に関する研究

1. 骨髄ニッチにおける造血幹細胞機能分子の解析

造血幹細胞の未分化性維持に必須な分子を、生殖幹細胞と造血幹細胞の両者に特異的に発現している遺伝子を特定することにより探索する。これまでに約 50 遺伝子の解析を行い、造血幹細胞に特異的に機能すると思われる分子を同定した。*in situ* hybridization 法による骨髄中の局在を解析するとともに、siRNA を用いた遺伝子欠損造血幹細胞の血液学的解析を行うことにより、分子機能を明らかにする。(水上拓郎、益見厚子、浜口 功)

2. 先天性赤芽球癆原因遺伝子 RPS19 の造血幹細胞における機能解析

先天性赤芽球癆患者の造血幹細胞にウイルスベクターを用いて原因遺伝子 RPS19 の遺伝子導入を行った。導入された患者 CD34 陽性細胞由来の赤芽球コロニー数は解析を行った 4 名の患者細胞で約 3 倍に増加し、正常細

胞由来の赤芽球コロニー数の 60%のレベルまで回復することを明らかにした。さらに siRNA により、RPS19 遺伝子発現を抑制した患者モデル細胞株の作製を行い、そのメカニズムの解明を行う。(浜口功)

3. インターフェロン転写制御因子の研究

(1) インターフェロン制御転写因子 IRF-2 と結合するタンパク質について

IRF-2 が細胞内でアセチル化をうけることを報告してきたが、未修飾 IRF-2 とはほとんど結合しないが、PCAF でアセチルをうけた IRF-2 と結合するタンパク質を細胞核内より同定した。このタンパク質は、IRF-2 による転写活性を上昇させた。(益見厚子)

(2) 血液細胞、造血幹細胞分化に関する研究

IRF-2 を K562 細胞に高発現させると K562 細胞の赤血球系、巨核球系分化に関わる転写因子(GATA ファミリー等)が増加することが認められた。さらに IRF-2 はマウス骨髓細胞由来の CD34-細胞に高発現していることがリアルタイム PCR により確認された。IRF-2 が血液細胞分化に重要な働きをしている可能性が示唆されたことから、今後は IRF-2 をレトロウイルスベクターを用いて、ヒトおよびマウスの細胞に導入する方法で機能解析を試みる。(益見厚子、水上拓郎、浜口 功)

・ヒトレトロウイルスの研究

ATL 発症高危険群の長期追跡と発症予防の検討

(1) HTLV-I 感染成立後、感染細胞は多クローン性に増殖するが、感染後約 60 年という長い潜伏期間中に単クローン性の増殖をおこし、ATL を発症する。キャリアは日本に約 120 万人存在し、その一部が HTLV-I 関連疾患を発症する。山口班のプロジェクト(JSPFAD)では感染から発症に至る生体内の変化を解析し、発症のリスクグループを明らかにする。キャリアの中からハイリスクグループを絞り込み、年間発症率が約 5%になる群を対象として、薬剤等による発症予防の臨床介入研究を試みるために、全国でのキャリア登録を 3 年前から開始している。すでに多くのキャリアサンプルが集積されつつあり、臨床情報と末梢血でのプロウイルス量、HLA などとの関連についてデータを集積中である。〔山口一成、文部科学

省研究班(山口班)〕

(2) キャリア登録 (JSPFAD) を推進し、ATL/HTLV-I キャリアの細胞バンクとして位置づける。国内外を問わず共同研究を引き受ける。すでにいくつかの共同研究が進行中である。1) DNA アレイ解析により腫瘍化と進展を特徴付ける遺伝子群を明らかにし、発症危険群の同定と分子標的療法をめざす。2) In vitro 及び SCID マウスを用いて、新規 NF- κ B 阻害剤 (DHMEQ) が、ATL 細胞、HTLV-I 感染細胞のアポトシスを誘導し、キャリアの感染細胞数を減少させ、NF- κ B が ATL 治療の分子標的となることを示した。発症予防を含めた、臨床応用への準備を進めている。〔山口一成、渡邊俊樹(東京大学新領域)〕

品質管理に関する業務、研究

・抗補体性否定試験の実施方法の至適化に関する研究

抗補体性否定試験は、検体とモルモット補体を反応させた後、残存する補体量を測定し、検体が一定以上の補体を不活化しないことを確認することにより、検体と補体との結合性を否定する方法である。ヘモリジン、モルモット補体、ヒツジ赤血球の 3 種類の適性が重要であり、試験不成立の頻度が多く問題となっている。ヒツジ赤血球に関しては、lot check を行い、至適な赤血球が安定して得られるようになった。さらに試験ごとに Run control を置き、抗補体価を相対的に評価出来る様に改良した。モルモット補体価、Run control の抗補体価のデータを蓄積し、季節変動を調べたところ、気温の高い 5 月-10 月の抗補体価が高く、試験不成立となる傾向があることが分かった。(梅森清子、岡田義昭、山口一成)

II. 人血液凝固第 IX 因子国内標準品の力価の制定

平成 7 年に第一世代の標準品を作製して以来 10 年近く経過し、またその間に国際標準品も更新されたことから、第二世代の標準品の作製を行うこととした。作製された候補品の力価は、複合体を含む人血液凝固第 IX 因子製剤を製造している全ての企業に協力を依頼し、国際標準品を用いて測定を行った。各企業及び感染研のデータを集計し統計処理を行った結果、第二世代の標準品の力価は 75.0 国際単位/mL と制定した。〔種市麻衣子、岡

田義昭、山口一成、堀内善信（細菌第二部）

・HBs 抗原濃度標記統一に向けての国内標準感度パネルの作成

新規 HBs 抗原 WHO 国際標準品の制定に参画し、またそれを基準にして作成した HBs 抗原リファレンスパネルの評価作業を行った。一方、従来混在していた HBs 抗原量の表示を IU に統一することが WHO 会議で決定されたことを受け、国内で販売されている HBs 抗原検出体外診断薬の添付文書に記載されている最小検出感度についての表記統一を行うための準備作業を行った。WHO により制定された新規 HBs 抗原国際標準品を活用し、現在の HBs 抗原国内標準品との、力価の相関関係を確認した。その結果を踏まえて、HBs 抗原国内標準感度パネル（0.1 IU/ml 10IU/ml, 約 100 セット）を作成し、国内各メーカーへの提供に備えている。（水落利明）

・Genotype 別 HBs 抗原パネルの作成、およびそれを用いてのキット性能評価

現在 HBV キャリアの診断に関しては、HBV 外被抗原（HBs 抗原）の検出が多く用いられている。しかしながら、近年 HBV には様々な genotype が存在することが報告されており、正確な HBs 抗原検出検査に少なからず影響を与える懸念が生じている。本研究では、現在国内で販売されている 10 種類の高感度（EIA, CLIA, CLEIA）HBs 抗原検出キットを用い、genotype A, B, C の各検体の測定を行い比較検討した。その結果、全てのキットにおいて各 genotype の HBs 抗原を検出できたが、キットによっては genotype 間で顕著な感度差が見られた。（水落利明、岡田義昭、水沢左衛子、梅森清子、山口一成）

V. 品質管理に関わる研究

1. 試験法の検討

(1) 含湿度試験（乾燥減量法）の改良

含湿度測定法（乾燥減量測定法）に使用する機器の改良と評価

(ア) 従来の測定装置・測定試験管の問題点

含湿度測定法（乾燥減量測定法）で試験所間で試験結果の乖離が認められるケースが少なくない。従来型の一

般的な装置はデシケータ様ガラス製真空容器に多穴アルミブロックを設置した構造を持ち、外部ヒータで温度コントロールするが、間接加熱のため正確な温度設定が容易でなく、試験開始まで、温度コントロールに数時間を要した。従来型の丸底フラスコ形ガラス試験管と細管ガラス栓は製作が容易でないため、個々の寸法のバラツキが大きく、乾燥時の通気断面積が一様にするなどの乾燥条件を一様にするのが容易ではなかった。

(イ) 新型装置の開発

温度設定と温度分布の高精度なコントロールを満たすガラスカバー密閉式のアルミブロック直接加熱装置と乾燥用ガラス試験管を新しくデザインした。ヒータはアルミブロックに接しており高効率の熱伝導と高性能の温度コントロールが実現され、電源入力後、数十分で測定に使用できた。測定試験管は細管栓の代わりに均一な径の穴の開閉を行うことで一定の乾燥条件を実現した。

(ウ) 従来型と新型装置での試験結果

従来型と新型装置について凍結乾燥ワクチン製剤 6 種類（麻しん、風しん、おたふく風邪、水痘、狂犬病、BCG）の合計 31 検体について比較検討を行った。結果は製剤の種類や製造所のいずれの違いによっても有意な差が認められなかった（平均比 104%、標準偏差 19%）。この新システムを製造メーカーにも推奨し、試験所間の試験結果の乖離の解消に役立てる。（矢野茂生、布施 晃）

(2) 生物製剤における水分定量（カールフィッシャー法）の導入について。

平成 16 年の生物製剤基準の改正で生物製剤の含湿度試験として従来法の乾燥減量法に加えて、水分定量法（カールフィッシャー法）が新規掲載された。両測定法は原理的に異なり、乾燥減量法は検体表面や内部に強く結合している水（結晶水など）の正確な測定が難しく、水分定量法は検体がヨウ素と反応を起こさないことが前提となる。生物製剤（ウイルスと細菌ワクチン）で検討を行ったところ、両方法での試験結果に大きな乖離がある検体が認められた。この差は主に添加剤の性状の相違によると考えられる。測定法の変更には個々の製剤ごとにその妥当性を証明するバリデーションが必要である。（布施 晃、矢野茂生）

(3) トキソイドのたん白窒素測定法の検討

細菌製剤協会の DPT 技術員会(5社)のトキソイドの力価の評定についてのバラツキを解消する作業の一環として、トキソイドのたん白窒素測定方法について感染研とすり合わせを行った。検体は破傷風及ジフテリアトキソイドの各2ロットで合計4ロットを用い、感染研を含めた6試験所がそれぞれの試験方法(感染研試験方法を参考情報として提供)に従って測定を行った。キエルダール法を用いた試験所6カ所での試験結果のバラツキは概ね誤差範囲で、この方法の信頼性が実証された。ただし、1試験所が平行して行った USP 収載の別報での成績は有意に低値を示し、適当な方法ではないと考えられた。(矢野茂生、布施 晃)

(4) 化学修飾された遺伝子組替え IFN の HPLC 純度試験

(ア) たん白純度(サイズ排除液体クロマトグラフ法)分析で、固定波長(215nm)と PDA(210nm - 400nm)の方法で分析したところ、溶出時間内で主ピークの他に完全分離の5つの小ピークが検出された。分子量は未確認だが、PDA法で主ピークと前後の小ピークの3ピークのみがタンパク質の特徴的な吸収スペクトルと判明した。この結果、PDA法がたん白ピークの同定に必要であると確認出来た。

(イ) IFN 誘導体混合物の異性体(イオン交換クロマトグラフ法)分析でのクロマトグラムでは、完全に分離されていないピークも含め、10以上のピークとして溶出された。検体の前処理に使用される分画膜(1万)について2製品を比較したところ、溶出されるピークパターンが大きく異なり、各ピークの相対強度にも変化が現れた。分離膜の種類によって、ろ過される成分の組成が変化すると考えられた。(矢野茂生、布施 晃)

(5) 平成 16 年医薬品製造業一斉監視指導抜き取り試験検査品の核磁気共鳴(NMR)スペクトル法による確認試験

今年度の検査対象の製剤(セフトリアキナトリウム、硫酸ネチルマイシン、ジョサマイシン、プロピオン酸ジョサマイシン)の NMR スペクトル測定法の記載が日本抗生物質医薬品基準(日抗基)にないため、前年度の方法を踏襲して、標準溶液、検体溶液、および等量混合溶液を調整

し、これらの ^1H -スペクトルと ^{13}C -スペクトルの測定を実施した(400MHz (^1H) 100MHz (^{13}C), 5mm 測定管、測定温度: 27.0°C)。標準品と製剤のスペクトルの比較から同定確認を試みた。

(ア) セフトリアキソンナトリウムの NMR 確認試験(注射用9検体(5社)、皮内用1検体(1社))

^1H -スペクトル: 10 検体全てに、賦形剤等の強ピークがほとんど検出されず、標準品と同一のスペクトルを与え、等量混合スペクトルは完全に一致した。注射用9検体には、4.0ppm 付近の弱い1重線が不純物ピークとして観測された。皮内用にはこのピークは観測されず、3.7ppm に別の1ピークが観測された。皮内用成分は、注射用成分と異なることを示した。 ^{13}C -スペクトル: 標準スペクトルは $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{Na}_2\text{O}_7\text{S}_3$ に由来する18ピークが完全分離して観測された。注射用9検体の検体スペクトルも、同様のスペクトルを与え、等量混合物スペクトルでは、18ピーク全てが一致し、同定確認された。

(イ) 硫酸ネチルマイシンの NMR 確認試験(注射液3検体(2社))

^1H -スペクトル: presaturation 測定を実施した。1.2 ~ 3.4, 3.6 ~ 4.4ppm のピーク分離は比較的良好で等量混合物スペクトルによる部分同定に使用できたが、水ピークに部分重複するアノマープロトン(5.17, 5.6)とオレフィンプロトン(5.2)の同定が困難で、同定確認は十分ではなかった。すべての検体で、7.5ppm 付近に添加物由来のピークが観測された。 ^{13}C -スペクトル: 標準品と検体スペクトルには $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}$ に相当する21ピークが完全分離されて観測された。等量混合スペクトルでは、これらのピークは、全て一致し、同定確認された。添加物部分ピークが、55、118、135ppm 付近に観測された。

(ウ) ジョサマイシンの NMR 確認試験(錠剤1検体(1社))

^1H -スペクトル: 標準スペクトルと検体スペクトルは微量の不純物ピークを除けば、同一のスペクトルを与えた。等量混合スペクトルは一致し、同定確認として満足する結果を得た。 ^{13}C -スペクトル: 標準品スペクトルには $\text{C}_{42}\text{H}_{69}\text{NO}_{15}$ に相当する41ピーク(42ppm 付近の1本の重複ピーク(2C分)を含む)が観測された。検体スペクトルは不純物あるいは添加剤由来の1ピークだけが観測されたのみで、標準スペクトルと同様の41ピークを

与えた。等量混合物スペクトルでは、41 ピークが一致し、同定確認された。

(エ) プロピオン酸ジオキサマイシンの NMR 確認試験 (シロップ 1 検体 (1 社))

¹H-スペクトル: シロップは、錠剤の場合と異なり、添加物由来と考えられるピークが多数観測された。標準スペクトルは 1ppm~7ppm の領域にほぼ均等に分布したピークを与えた。等量混合スペクトルはプロピオン酸ジオキサマイシン相当のピークを比較することにより、同定確認が可能であったが、1ppm 付近の重複アルキルピークは同定が困難であった。13C-スペクトル: ジョキサマイシンの場合と同様に、標準品スペクトルには C₄₅H₇₃NO₁₆ に相当する 44 ピーク (42ppm 付近の 1 本の重複ピーク (2C 分) を含む) が観測された。検体スペクトルも対応する 44 ピークが観測され、等量混合物スペクトルでは、これら 44 ピークが一致し、同定確認された。(矢野茂生)

2. 血液製剤に対するエンドトキシン試験法の適用

血液製剤に対しては、従来から発熱等の副反応を防止するために、ウサギを用いる発熱試験法が実施されているが、試験法の感度及び精度や動物愛護等の観点から、エンドトキシン試験法を導入することが求められている。今年度は、血液製剤に対してエンドトキシン試験法を導入するために、試験法のバリデーション及び適切な基準値を設定するためのプロトコールを作成し、次年度以降に血液製剤製造各社とも協力して、本格的な検討を開始する環境を整備した。(内藤誠之郎 益見厚子 前山順一、浜口 功、落合雅樹(細菌第二部) 山本明彦(細菌第二部) 堀内善信(細菌第二部) 山口一成)

研修業務

Seminar on Sexual Transmitted Disease, Control of AIDS and ATL. 11 名の研修生に対しての講義と実習。村山庁舎。Aug.19-20.2004

その他

セミナー、学友会セミナー、研究会 (血液・安全性研究部主催)

1. 2004 年 5 月 19 日 渡辺慎哉 (東京医科歯科大学助教授): ゲノム解析の新時代

2. 2004 年 6 月 29 日 渡邊俊樹 (東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカルゲノム専攻病態医療科学分野教授): ヒトレトロウイルスの潜伏感染と病原性発現機構

3. 2004 年 8 月 6 日 間 陽子 (独立行政法人 理化学研究所分子ウイルス学研究ユニット ユニットリーダー): レトロウイルスによる AIDS と白血病発症機構の解明-HIV と BLV-

4. 2005 年 3 月 17 日 野瀬俊明 (三菱化学生命科学研究所、組織再生グループリーダー): 生殖細胞から再生医療への取り組み

発表業績一覧

誌上発表

1. 欧文発表

1) Suzuki J, Ikeda T, Kuroyama H, Seki, S, Kasai M, Ustuyama M, Tatsumi M, Uematsu H, Hirokawa K.: Regulation of osteoclastogenesis by three human RANKL isoforms expressed in NIH3T3 cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 314, 1021-1027, 2004.

2) Ohsugi T, Yamaguchi K, Kumasaka T, Ishida T, Horie R, Watanabe T, Sakio N, Fujimoto T, Sakamoto N, Urano T.: Rapid tumor death model for evaluation of new therapeutic agents for adult T-cell leukemia. *Laboratory Investigation* 84:263-266, 2004.

3) Isaka M, Komiya T, Takahashi M, Yasuda Y, Taniguchi T, Zhao Y, Matano K, Matsui H, Maeyama J, Morokuma K, Ohkuma K, Goto N, Tochikubo K.: Recombinant cholera toxin B subunit (rCTB) as a mucosal adjuvant enhances induction of diphtheria and tetanus antitoxin antibodies in mice by intranasal administration with diphtheria-pertussis-tetanus (DPT) combination vaccine. *Vaccine* 22(23-24): 3061-3068, 2004.

4) Fukazawa H, Noguchi K, Masumi A, Murakami Y, Uehara Y.: BimEL is an important determinant for induction of anoikis sensitivity by mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase (MEK) inhibitors. *Mol. Cancer Ther.* 3:1281-1288, 2004.

5) Matsson H, Davey E, Draptchinskaia N, Hamaguchi I, Ooka A, Leveen Per, Forsberg E, Karlsson S, Dahl N.:

- Targeted Disruption of the Ribosomal Protein S19 Gene Is Lethal Prior to Implantation. *Mol. Cell. Biol.* 24: 4032-4037, 2004.
- 6) Ito K, Hirao A, Arai F, Matsuoka S, Takubo K, Hamaguchi I, Nomiyama K, Hosokawa K, Sakurada K, Nakagata N, Ikeda Y, Mak TW, Suda T.: Regulation of oxidative stress by ATM is required for self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature*, 431: 997-1002, 2004.
- 7) Iwamoto K, Miyamoto T, Sawatani Y, Hosogane N, Hamaguchi I, Takami M, Nomiyama K, Takagi K, Suda T.: Dimer formation of receptor or activator of nuclear factor kappaB induces incomplete osteoclast formation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 325: 229-234, 2004.
- 8) Flygare J, Kiefer T, Miyake K, Utsugisawa T, Hamaguchi I, Da Costa L, Richter J, Davey EJ, Matsson H, Dahl N, Wiznerowicz M, Torono D, Karlsson S.: Deficiency of Ribosomal Protein S19 in CD34+ cells generated by siRNA blocks erythroid development and mimics defects seen in Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 105: 4627-4634, 2005.
- 9) Ohsugi T, Horie R, Kumasaka T, Ishida A, Ishida T, Yamaguchi K, Watanabe T, Umezawa K, Urano T.: In vivo antitumor activity of the NF- κ B inhibitor dehydroxymethylepoxyquinomicin in a mouse model of adult T-cell leukemia. *Carcinogenesis*. Apr 14; [Epub ahead of print] 2005
- 10) Ohsugi T, Kumasaka T, Ishida A, Ishida T, Horie R, Watanabe T, Umezawa K, Yamaguchi K.: In vitro and in vivo antitumor activity of the NF- κ B inhibitor DHMEQ in the human T-cell leukemia virus type I transformed cell line, HUT-102. *Leuk Res*, Jul 4; [Epub], 2005
- 11) Watanabe M, Ohsugi T, Shoda M, Ishida T, Aizawa S, Maruyama-Nagai M, Utsunomiya A, Koga S, Yamada Y, Kamihira S, Okayama A, Kikuchi H, Uozumi K, Yamaguchi K, Higashihara M, Umezawa K, Watanabe T, Horie R.: Dual targeting of transformed and untransformed HTLV-1-infected T-cells by DHMEQ, a potent and selective inhibitor of NF- κ B, as a strategy for chemoprevention and therapy of adult T cell leukemia. *Blood*. Jun 14; [Epub],2005
- 12) Masumi A, Aizaki H, Suzuki T, DuHadaway LB, Prendergast GC, Komuro K, Fukazawa H.: Reduction of Hepatitis C virus NS5A phosphorylation through its interaction with amphiphysin II. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 336:572-578,2005
- 13) Mori M, Nishida M, Maekawa N, Yamamura H, Tanaka Y, Kasai M, Taneichi M, Uchida T.: An increased adjuvanticity of liposomes by the inclusion of phosphatidylserine in immunization with surface-coupled liposomal antigen. *Int Arch Allergy Immunol* 136:83-89.2005
- 14) Mizuochi T, Okada Y, Umemori K, Mizusawa S, Sato S, Yamaguchi K.: Reactivity of genotypically distinct hepatitis B virus surface antigens in 10 commercial diagnostic kits available in Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 58:83-87,2005
- 15) Tanaka, AS. and Komuro, K. Targeted rearrangement of a chromosomal repeat sequence by transfection of a homologous DNA sequence using purified integrase. *Gene Therapy* 12: 783-794, 2005
2. 和文発表
- 1) 岡田義昭、水沢左衛子、種市麻衣子、他：血液製剤の安全性のための核酸増幅検査（NAT）、臨床検査、第48巻、1125-1130、2004
- 2) 岡田義昭：血液と血液製剤の安全性、サークルズ、6巻、4-7、2004
- 3) 浜口 功：リボゾーム蛋白 S19 欠損赤芽球癆に対するより安全な遺伝子治療のためのベクター開発。日本学術振興会基盤研究（C）平成16年度報告書
- 4) 山口一成：ATL/L の多剤併用化学療法。総合臨床 53:7:2137-2143, 2004
- 5) 山口一成：ATL と HTLV 診断と治療 . 流行感染症の脅威：最新情報とその対策 - エイズ、肝炎、ATL、梅毒・クラミジア、SARS、インフルエンザ、結核 臨床病理レビュー 24:50-59, 2004
- 6) 山口一成、米村雄士：輸血および血液製剤の使い方。シリーズ 臨床研修医指導の手引き。総論 ローテーション研修での必須事項。診断と治療社。273-279, 2004.
- 7) 梅森清子、岡田義昭、山口一成：輸血による感染症。救急・集中治療 16:1185-1191,2004
- 8) 山口一成：白血病とリンパ腫 がん予防の最前線 基礎知識から新戦略へ 田島和雄、古野純典、中地 敬編

昭和堂 115-121, 2004

9) 山口一成: ヒトTリンパ向性ウイルスI型 (HTLV-I)、HTLV-IプロウイルスDNA 広範囲血液尿化学検査 免疫学的検査 その数値をどう読むかー 第6版(3) 日本臨床社 430-433, 2005

10) 山口一成: HTLV-I の遺伝子診断 予防医学事典 松島綱治、酒井敏行、石川 昌、稲寺秀邦 朝倉書店 276-277, 2005

11) 内田哲也: アレルギーワクチン. 松島綱治、酒井敏行、石川昌、稲寺秀邦 (編): 予防医学事典、朝倉書店、東京、55-56, 2005

12) 布施 晃、ほか共著: 「落下・航空機実験ガイドブック」発行: 日本宇宙フォーラム・宇宙航空開発機構 pp1-109, 2005

13) 布施 晃: 第1回医薬品ウイルス安全性国際シンポジウムレポート、PHARMA TECH JAPAN, 21:401-404, 2005

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Okada Y.: B19 infectivity assay with an epithelial cell line, International Scientific Working group on the Standardization of Genome Amplification Techniques for the Safety testing of blood, tissues and organs with regard to blood borne pathogens. Paris May 2004

2) Fuse A, Sato T.: Effect of microgravity changes on virus infection in mice. 25th Annual International Gravitation Physiology Meeting, June 6-11, 2004. Moscow, Russia.

3) Kita M, Yamamoto T, Imanishi J, Fuse A.: Influence of gravity changes induced by parabolic flight on cytokine production in mouse spleen. 25th Annual International Gravitation Physiology Meeting, June 6-11, 2004. Moscow, Russia.

4) Yamaguchi K: Adult T-cell leukemia and HTLV-I in Japan – Perspectives on the treatment: Global Trends in Cancer Research. July 1-2, 2004, Tokyo.

5) Fuse.: Modulation mechanism of c-mpl gene expression in human megakaryoblastic CMK cells. REGA International Symposium 2004. October 8-9, 2004, Leuven, Belgium

6) Maeyama J, Isaka M, Yasuda Y, Tochikubo K, Yamamoto S,

Goto N.: Studies on cellular immune responses of recombinant CTB as a mucosal vaccine adjuvant produced by *Bacillus brevis* and its safety evaluation. IVth World Congress on Vaccines and Immunology, Sep.30-Oct.3, 2004, Tsukuba,

7) Yasuda Y, Isaka M, Zhao Y, Taniguchi T, Matano K, Matsui H, Mizokami M, Komiya T, Takahashi M, Maeyama J, Goto N, Morokuma K, Ohkuma K, Tochikubo K.: Mucosal adjuvanticity of recombinant cholera toxin B subunit on humoral immunity against diphtheria-pertussis-tetanus combination vaccine, hepatitis B vaccine and influenza vaccine. IVth World Congress on Vaccines and Immunology, Sep.30-Oct.3, 2004, Tsukuba,

8) Miyake K, Frygare J, Kiefer T, Richter J, Hamaguchi I, Wiznerowicz M, Trono D, Karlsson S: Development of Models for RPS19 Deficient Diamond-Blackfan Anemia Using Regulatable Expression of siRNA against RPS19. American Society of Gene Therapy 7th Annual Meeting, June 2-6, 2004, Minnesota

9) Hamaguchi I, Morisada T, Azuma M, Murakami K, Oike YY, Suda T.: Tie2 is essential for the development of lymphatic endothelial cell during ES cell differentiation. The 46th ASH Annual Meeting and Exposition, December 4-7, 2004, San Diego

10) Matsuoka S, Hirao A, Arai F, Ito K, Takubo K, Nomiyama K, Hamaguchi I, Ikeda Y, Suda T.: Rb regulates erythroid differentiation through Bcl-XL-dependent anti-apoptotic effect. The 46th ASH Annual Meeting and Exposition, December 4-7, 2004, San Diego

11) Frygare J, Kiefer T, Miyake K, Utsugisawa T, Hamaguchi I, Da Costa L, Richter J, Davey EJ, Matsson H, Dahl N, Wiznerowicz M, Trono D, Karlsson S.: Hematopoietic Mechanism in Diamond-Blackfan Anemia: late erythroid development is not affected by ribosomal protein S19 deficiency. The 46th ASH Annual Meeting and Exposition, December 4-7, 2004, San Diego

2. 国内学会

1) 岩瀬 敏、布施 晃、その他: 人工重力プロジェクトの概要 – 国際人工重力プロジェクトへの参加 Overview of Artificial Gravity Project, Participation to

血液・安全性研究部

- International Multilateral Artificial Gravity Project, 第 21 回宇宙利用シンポジウム、2004.1 日本学術会議
- 2) 前山順一、山本三郎、井坂雅徳、安田陽子、諸熊一則、大隈邦夫、朽久保邦夫、後藤紀久、組換えコレラ毒素 B サブユニット(rCTB)添加 BCG 経鼻免疫後の rCTB 単独頻回追加投与による DTH 増強効果。第 77 回日本細菌学会総会、2004.4. 大阪
- 3) 井坂雅徳、前山順一、安田陽子、諸熊一則、大隈邦夫、後藤紀久、朽久保邦夫、組換えコレラ毒素 B サブユニットの抗原特異的 IgE 抗体産生の抑制。第 77 回日本細菌学会総会、2004.4. 大阪
- 4) 渡邊俊樹、渡辺真理子、正田桃子、相澤繁美、石田尚臣、宇都宮與、山口一成、梅澤一夫、堀江良一：新規 NF- κ B 阻害剤 DHMEQ を用いた ATL の治療と発症予防の可能性。第 8 回がん分子標的治療研究会総会。2004.5.13-14 鹿児島
- 5) 山口一成：ウイルス新時代の診断と治療 第 13 回大分臨床血液研究会 2004.6.26 大分
- 6) 笠井道之、水落利明：内在性抗原提示におけるオートファジー関与の可能性。第 14 回 Kyoto T Cell Conference 2004.6. 京都
- 7) 黒山浩之、池田 通、笠井道之、山崎 晶、宇津山正典、斉藤 隆、廣川勝昱：ZAP-70 の新規アイソフォーム、truncated ZAP kinase (TZK) の同定と機能解析。第 14 回 Kyoto T Cell Conference 2004.6. 京都
- 8) 米村雄士、上野二菜、坂本福美、原田美保、福吉葉子、吉田千晶、山口一成、麻生範雄、満屋裕明、岡部紘明：Leukocytapheresis により細胞数を著明に減少させた後に化学療法を行なった CLL の 1 症例。第 52 回日本輸血学会総会。2004.6.23-25 札幌
- 9) 渡邊俊樹、渡辺真理子、正田桃子、大杉剛生、石田尚臣、相澤繁美、丸山一長井正江、古賀 震、山田秦暉、上平 憲、宇都宮與、魚住公治、岡山昭彦、菊池 博、山口一成、梅澤一夫、堀江良一：新規 NF- κ B 阻害剤 DHMEQ による ATL の分子標的療法と化学予防。第 44 回日本リンパ網内系学会学術総会。2004.7.14-16 京都
- 10) 布施 晃：ウイルス安全性に必要な基本的要件、日本医薬品等ウイルス安全性研究会第 1 回技術懇話会、2004.7. 感染症研究所
- 11) 山口一成：ウイルス新時代の診断と治療 第 1 回感
- 染学友会コロキウム 2004.7.7 東京
- 12) Stefan Karlsson, Isao Hamaguchi, Johan Frygare, Koichi Miyake, Thomas Kiefer, Taiju Utsugisawa, Johan Richter : Development of Gene Therapy for Diamond Blackfan Anemia. 第 10 回日本遺伝子治療学会年会 2004.8. 東京
- 13) 石田尚臣、相澤繁美、正田桃子、黒木良子、宇都宮與、上平 憲、古賀 震、山口一成、渡邊俊樹：JSPFAD コホート検体における HTLV-I プロウイルスロードとクローナティ。第 63 回日本癌学会学術総会。2004.9.29-10.1 福岡
- 14) 正田桃子、伊藤恵美、宇都宮與、上平 憲、山口一成、渡辺慎哉、渡邊俊樹、渡辺真理子：合成 DNA アレイによる発現プロファイル解析に基づいた ATL 早期診断系の開発。第 63 回日本癌学会学術総会。2004.9.29-10.1 福岡
- 15) 山口一成：ウイルス新時代の診断と治療 第 79 回小児血液・腫瘍懇話会 2004.9.15 東京
- 16) 浜口 功、東真樹、村上恭子、須田年生：ES 細胞からの血液、血管内皮細胞分化誘導における Tie2 の機能。第 46 回日本血液学会 2004.9. 京都
- 17) 松岡佐保子、平尾 敦、新井文用、浜口 功、伊藤圭介、田久保圭誉、野見山佳奈、池田康夫、須田年生：Rb 欠損にみられる赤血球分化異常は、Bcl-XL によって回復する。第 46 回日本血液学会 2004.9. 京都
- 18) 福田 靖、小宮貴子、岩城正昭、益見厚子、末原章宏、多田善一、長井正昭、坂口孝廣、小幡 朗、荒川宣親、高橋元秀：ジフテリア及び破傷風トキソイドにおけるトキソイド抗原とタンパク質含量の測定に関する感染研と国内製造所による比較検討について。日本ワクチン学会 2004.10. 札幌
- 19) 正田桃子、伊藤恵美、石田尚臣、相澤繁美、岡山昭彦、菊池 博、古賀 震、宇都宮與、魚住公治、上平 憲、山口一成、渡辺慎哉、渡邊俊樹：合成 DNA マイクロアレイによる ATL 細胞のトランスクリプトーム情報に基づく早期診断系開発の試み。第 52 回日本ウイルス学会学術集会。2004.11.21-23 横浜
- 20) 岡田義昭、梅森清子、水沢左衛子、山口一成：上皮性細胞株を用いたパルボウイルス B19 の感染系の確立。第 52 回日本ウイルス学会学術集会。2004.11.21-23 横

浜

21) 小高千加子：アポトーシス死細胞の貪食に伴うマクロファージの挙動。第 34 回日本免疫学会総会。2004.12.

札幌

22) 種市麻衣子、田中ゆり子、笠井道之、内田哲也：リポソーム結合抗原によって誘導される cross-presentation. 第 34 回日本免疫学会総会。

2004.12. 札幌

23) 前山順一、蔵田優子、後藤紀久：インターフェロンの経鼻投与におけるアジュバント作用の増強。第 34

回日本免疫学会総会・学術集会、2004.12. 札幌

24) 秋山泰身、松本 満笠井道之、井上純一郎：TRAF6 遺伝子欠損マウスにおける胸腺構築異常。第 34 回日本免疫学会総会・学術集会 2004.12. 札幌

25) 笠井道之、水落利明：オートファジーを介して細胞質内抗原が MHC クラス II 分子に拘束して提示される可能性。第 34 回日本免疫学会総会・学術集会 2004.12.

札幌

26) 田中明子：レトロウイルス感染時に機能する宿主由来産物とウイルスタンパク質の相互作用。第 27 回日本分子生物学会年会、2004.12. 神戸

27) 加藤博史、今井順一、浜口 功、河村未佳、内藤誠之郎、前山順一、落合雅樹、山本明彦、堀内善信、野村信夫、渡辺慎哉、山口一成：遺伝子発現の網羅的解析によるワクチンの新しい安全性評価の開発。第 125 回日本薬学会総会 2005.3. 東京

28) 益見厚子、深澤秀輔、小室勝利：インターフェロン制御転写因子の生物学的機能について そのアセチル化と転写活性について－ 第 125 回日本薬学会 2005.3.

東京