

7. 感染病理部

部長 佐多 徹太郎

概要

1. 人事等

本年度末の感染病理部の現員は16名で、戸山庁舎に3室12名、村山庁舎に1室4名が在籍している。平成19年3月31日に第一室の尾崎泰子主任研究官が退職し、また、第二室の原嶋綾子が定年退職となった。第二室の後補充はないので、感染病理部の定員は15名、現員は14名となった。内訳は、部長1名、室長4名、主任研究官7名、研究官2名となった。第一室の後任は平成19年度の採用となる。非常勤職員として盛 公江を平成18年5月1日付で採用した。また、現在の非常勤職員としては、戸山庁舎の電子顕微鏡室に斉藤典子、田中恵子、村山庁舎の電子顕微鏡室に波多野焜持、片岡紀代が所全体の業務に対応し、戸山庁舎では、ほかに松石みゆき、奥田 薫、天野朱実子、村山庁舎では藤野美穂子が業務を補助している。

2. 感染病理部の研究業務

感染病理部で行われた研究・業務の概要は次のとおりである。

1. 感染病理に関する研究

1. ヒト病理検体におけるウイルス感染症に関する研究
 2. Real-time PCR を用いたウイルスの網羅的検出法の確立
 3. 日本におけるカポジ肉腫の臨床病理学的検討
 4. 鳥インフルエンザ剖検肺の病理学的解析
 5. 輸入狂犬病例の解析
 6. カンボジアにおける上咽頭癌発生と EBV 感染との関連に関する病理学的調査
 7. ウイルス肝炎に関する研究
- ・ ウイルス感染の発症機序に関する研究
1. ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) の新規検出法に関する研究
 2. 独自の大腸菌内ウイルスゲノム改変系を駆使した HSV 病原性因子の解析
 3. 成人 T 細胞白血病 (ATL) モデル動物の作製

4. モルモットを用いたサイトメガロウイルス (CMV) 関連難聴の病理学的研究
 5. ラット継代 SARS-CoV を用いた SARS 発症動物モデルの作製
 6. ウエストナイルウイルスの抗原解析
 7. ウエストナイルウイルス高病原性機序の解明
 8. HIV/SIV に関する研究
- ・ ワクチンに関する研究

1. アジュバント併用経鼻インフルエンザワクチンの開発
 2. ワクチン開発における BVDV 混入 FBS の検討
 3. ウエストナイルウイルスワクチンの開発
 4. おたふくかぜワクチンに関する研究
 5. ポリオワクチンに関する研究
 6. 種痘後の副反応評価動物モデルの構築のための病理学的研究
- ・ プリオンに関する研究
1. BSE 脳内接種サル組織学的検索
 2. ウシ海綿状脳症 (BSE) の病理診断に関する研究
 3. BSE 由来プリオンの感染性を評価する新規トランスジェニックマウスの開発
 4. ヒトプリオン病の早期診断系の開発

・ 厚生労働省共同利用機器

1. 高分解能走査電子顕微鏡 S-5200 の運用
- ・ 機器管理運営委員会機器
1. 戸山庁舎透過型電子顕微鏡の運用
 2. 村山庁舎透過及び走査電子顕微鏡の運用
- ・ 国際協力関係業務への参加状況
- ・ 品質管理に関する業務への参加状況
1. 検定検査
 2. 行政検査

業績

調査・研究

・ 感染病理に関する研究

1. ヒト病理検体におけるウイルス感染症に関する研究
国内外の医療ならびに医学教育施設との共同研究と

して生検、手術、剖検組織材料におけるウイルス感染症について病理学的に検索している。2006年度、人体由来の検体数は61例であった。検索の結果、EBウイルス5例、ヒトヘルペスウイルス8型16例、他に国内36年ぶりの発症となった狂犬病例、ベトナムの鳥インフルエンザ例などを分子生物学的、免疫組織化学的に検索を行った。[佐藤由子、片野晴隆、佐多徹太郎]

2. Real-time PCR を用いたウイルスの網羅的検出法の確立

臨床検体において多種類のウイルスを同時に、かつ高感度に検出できる検査系の開発を目指し、real-time PCR を用いた網羅的検出法の確立を試みた。5'-FAM, 3'-TAMRA の蛍光標識プローブを使った TaqMan PCR システムを用い、ヒトに感染し病原性を持つといわれる約90種類のウイルスを検出する real-time(RT-)PCR を個々に立ち上げた。これを96穴プレート上に配分し、ウイルスを網羅的に検出する系を立ち上げた。ウイルス感染細胞を検体として反応を行ったところ、交差反応なく、各ウイルスを特異的に検出することができた。今後、実用化に向けて、特異性、感度などをさらに検証する。[片野晴隆、佐多徹太郎、加納基史(研究生)]

3. 日本におけるカポジ肉腫の臨床病理学的検討

1995年から2005年11月までにコンサルテーションされたカポジ肉腫(KS)39症例につき、年齢、性別、発症部位、病期、HIV感染、KSHV感染の有無、genotypeなどを検討した。平均発症年齢は49.6歳、HIV陽性率は89%であった。HIV感染者では全員が男性であり、HIV非感染者では高齢の女性が多い。皮膚病変の組織学的病期はpatch 11例 plaque 12例 nodular 11例であった。免疫組織学的検索では全例がKSHV陽性であった。近年では早期発見例が増えておりKSの認知の広がりや早期診断が可能になったことが窺えた。[菅野隆行、佐藤由子、片野晴隆、佐多徹太郎]

4. 鳥インフルエンザ剖検肺の病理学的解析

ベトナム高病原性H5N1型鳥インフルエンザ感染症により死亡した3症例について、ホルマリン固定パラフィン包埋肺標本の一部(下気道)を病理学的手法により解析した。発症6日後の1症例のみにおいてインフルエンザA型抗原が免疫組織化学で検出された。抗原陽性の細胞を同定するために種々の細胞マーカー蛋白の抗体を用いて蛍光二重染色をし、共焦点レーザー顕微鏡で解析した。インフルエンザ抗原陽性細胞の多くは肺胞上皮細胞

であった。一部気管支上皮細胞においてもインフルエンザ抗原が検出された。また肺胞マクロファージからも検出された。またCD31あるいはCD34陽性の血管内皮細胞にも感染する可能性があることを示唆する結果も得られた。[中島典子、佐藤由子、片野晴隆、佐多徹太郎]

5. 輸入狂犬病例の解析

2006年11月に2例のフィリピンに由来する輸入狂犬病患者が国内で36年ぶりに発生し、感染研に診断依頼があった。臨床症状より狂犬病が疑われ、唾液のRT-PCRとともに、後頸部皮膚生検組織の病理診断を依頼され、狂犬病ウイルス抗原を真皮内末梢神経に証明した。患者の死後、剖検に出張参加した。剖検材料を検討した結果、全身の神経組織中に狂犬病ウイルス遺伝子とウイルス抗原の存在が認められた。Realtime RT-PCRによる狂犬病ウイルスのコピー数に比べ組織中の炎症反応および組織障害の程度も乏しいことが分かった。[飛梅実、長谷川秀樹、佐藤由子、片野晴隆、中島典子、佐多徹太郎、井上智・山田康雄(獣医科学部)、中嶋建介(国際協力室)、山本舜悟・岩崎千尋・大野博司・二宮清(洛和会音羽病院)、高橋華子・相楽裕子・藤田せつ子・林宏行・吉田幸子(横浜市立市民病院)]

6. カンボジアにおける上咽頭癌発生とEBV感染との関連に関する病理学的調査

東南アジア地域における各種感染症の病理、疫学調査の一環として、カンボジアにおける上咽頭癌患者9例(男性5例、女性4例;28~72歳)を対象にして、EBVとの関連を病理学的に検討した。同国では、上咽頭癌患者が多く、臨床的にも深刻な問題となっている。方法は、ホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて、in situ hybridization法によりEBVゲノム(EBER)を直接検出した。結果は、5例(55.6%)で陽性を示した。病理組織学的所見は、扁平上皮癌が主体で、1例で未分化癌を示した。以上の成績から、カンボジアにおける上咽頭癌の発生要因として、EBV感染が深く関わっていることが推察された。[阿部賢治、佐藤由子、佐多徹太郎、Didier Monchy(パスツール研(カンボジア))、Jean Marc Reynes(パスツール研(カンボジア))]

7. ウイルス肝炎に関する研究

(1)東南アジアに流行するHCVパリアントに関する分子疫学

タイ南部からカンボジア、ベトナム一帯にかけて、

HCV のゲノタイプ 6 に属すバリエントが流行していることが知られている。世界的に見てもこの地域特有の分布を示す。そこで、ベトナム南部地域を中心として、HCV の分離とその分子疫学、臨床、感染病理学的特徴の解明を行っている。今年度は、210 例の HCV 持続感染患者から、5' UTR-core 領域の HCV ゲノムを分離して、更に分子系統樹解析を行ない、その結果からゲノタイプを同定した。6 型に属すバリエントは、70%にも及んだ。また 5' UTR-core 領域と NS5B 領域のゲノタイプ成績の食い違いが約 5.5% で存在した。現在、一部症例から分離された 6 型バリエントの full sequence を試みている。得られた HCV Vietnamese isolate は、データベースに登録・公開した。[阿部賢治、Phiet Hoang Pham (ホーチミン医大消化器科)、Trinh Thi Ngoc(バックマイ病院熱医臨床研消化器科)、Xuan Lien (パスツール研(カンボジア))]

(2)ベトナム小児における急性および劇症肝炎の要因

東南アジアでは、臨床的に非 B 非 C 型肝炎と診断される症例が多い。そこで、ベトナムの小児でしばしば認められる非 B 非 C 型急性および劇症肝炎の成因を探った。結果は、IgM HAV 抗体が急性肝炎では 18/26 (69.2%)、劇症肝炎では 1/7 (14.3%) で陽性を示した。血中 HAV RNA が急性肝炎 5/26 (19.2%)、劇症肝炎 2/7 (28.6%) で検出された。さらに HAV ベトナム株の VP1 全領域の塩基配列を決定し、データベースに登録・公開した。VP1-2A 結合領域の分子系統樹解析により、7 株からなるベトナム由来 HAV は、全株ゲノタイプ IA に属したが、タイなどの近隣諸国由来株とは異なった集簇を形成した。この HAV ベトナム株の遺伝的特徴は、初の報告である。同国における小児の劇症肝炎の要因として、HAV が多く関わっていることが示された。[阿部賢治、Le Phuc Hoang (ホーチミン第一小児病院消化器科)、Khanh Truong Huu (ホーチミン第一小児病院感染症科)]

(3)HBV カンボジア株の分子ウイルス学的特徴

カンボジアは、肝炎ウイルス浸淫国とされているが、その実態は不明である。そこで、同国に流行する HBV の分子疫学的特徴を解析した。16 例中 11 例 (69%) でゲノタイプ C1、5 例 (31%) でゲノタイプ B1 を示した。また 3 例において、3,215 bp からなる full genome sequence を分離し、データベースに登録 (AB115551、AB117758、AB117759) 公開した。[阿部賢治、Tran Thien Tuan Huy(協力研究員)、Amadou Alpha Sall(パスツール

研(カンボジア))、Jean Marc Reynes (パスツール研(カンボジア))]

(4)HBV ゲノタイプ C1 と C2 の迅速鑑別診断法の確立

HBV アジア株の主要なゲノタイプである C は、ベトナム、タイ、ミャンマーに広く分布する株 (C1) と日本、韓国、中国に多い株 (C2) に大別できることを、我々は初めて報告した。そこで、この 2 型に各々特異的な塩基配列を見出して、PCR 法による迅速・簡便な鑑別診断法を確立した。[阿部賢治、Tran Thien Tuan Huy(協力研究員)]

(5)成因不明劇症肝炎とエリスロウイルス B19 の関連

小児における劇症肝炎は重篤な疾患であり、高い死亡率を示す。しかし、その多くは成因が不明である。そこで、その成因を探った。対象としたのは、小児を主体とした劇症肝炎 28 例とそのコントロール(胆道閉鎖症) 19 例である。結果は、肝組織内 B19 DNA が劇症肝炎 10/28 (35.7%) に対して、胆道閉鎖症でも 7/19 (36.8%) を示し、両群に有意差は認められなかった。しかし、肝内 B19 DNA 陽性者を対象に B19 mRNA を検索したところ、前者では全例に検出されたのに対して、後者では 1 例のみであった。さらに、ほぼ全領域 (4561 base) からなる B19 塩基配列を決定し、データベース上に登録・公開した。分子系統樹解析により、NS1 領域において 3 群からなる集簇を形成し、劇症肝炎と胆道閉鎖症は異なった群に各々属した。また NS1 領域では、各群で特有のアミノ酸配列を示した。以上の成績は、B19 感染と劇症肝炎の関連を示唆すると考える。[阿部賢治、木内哲也(名大移植外科)、枝元良広(国立国際医療セ外科)、田中紘一(京大移植外科)]

・ウイルス感染の発症機序に関する研究

1. ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) の新規検出法に関する研究

我々は、GFP-PML 発現細胞株を用いて in vitro における HCMV の新規検出系を開発してきた。本検出系は HCMV 前初期遺伝子産物 IE1 による核内 PML body の変化という HCMV 感染に特異的な現象を応用した定量的検出法である。今回、GFP-PML を発現しさらにウイルス分離が可能な細胞株の確立を試み、THP-1 由来の新規細胞株 TH/33 を確立し、この解析プロトコルを検討した。[後藤希代子(協力研究員)、片野晴隆、佐多徹太郎]

2. 独自の大腸菌内ウイルスゲノム改変系を駆使した HSV 病原性因子の解析

近年、単純ヘルペスウイルス (HSV) は基礎分野のみでなく、遺伝子治療ベクターとしても注目されている。いずれにおいても必須となるのは HSV 遺伝子の改変、つまり組換えウイルスの作製である。しかしながら、従来のその過程は煩雑であり、HSV 研究の大きな壁となっていた。我々はこの壁を打破するべく、感染性 HSV 遺伝子全長の大腸菌への保持を試み、成功した。更に、あらゆる変異がより確実に導入可能な大腸菌内での組換え系もいくつか考案し、現在も試行中である。この大腸菌を元に、我々はいくつかの遺伝子をターゲットとして実際、組換えウイルスを作製し解析中である。[田中道子、川口 寧(客員研究員)]

3. 成人 T 細胞白血病 (ATL) モデル動物の作製

成人 T 細胞性白血病 (ATL) 発症モデルマウスとして HTLV-1 の tax 遺伝子を T 細胞に発現するトランスジェニックマウスを作成した。本モデルマウスは高齢になると T 細胞性白血病、リンパ腫を発症した。また発症した白血病細胞は免疫不全マウスへの移植が可能で短期間のうちに白血病、リンパ腫を再現した。これらモデルマウスは ATLL の病態解明及び発症予防、治療法の開発に有用であることが期待される。[長谷川秀樹、一戸猛志(研究生)、澤 洋文(北大)、長嶋和郎(北大)、山本美江(獣医科学部)、松田潤一郎(獣医科学部)、倉田 毅、佐多徹太郎]

4. モルモットを用いたサイトメガロウイルス (CMV) 関連難聴の病理学的研究

聴覚障害は先天性 CMV 感染症の中でも最も頻度の高いものである。CMV による先天性難聴の発症機構を解明することを目的に、モルモットサイトメガロウイルス (GPCMV) の水平および垂直感染モデルにおける GPCMV 感染細胞の局在を免疫組織化学により検討した。その結果、水平および垂直感染ともに、内耳における GPCMV 感染細胞の局在は外リンパ液領域と神経組織に限られ、コルチ器などの感覚器細胞を含む内リンパ液領域への感染は見られなかった。これらの実験結果から、GPCMV 感染における難聴のメカニズムとして、コルチ器周辺の出血等による循環障害、および、神経節の破壊による神経伝導障害が考えられた。[片野晴隆、佐藤由子、佐多徹太郎、倉田 毅、筒井祥博(浜松医大)、前田明彦(高知大)、井上直樹(ウイルス一部)、野沢直樹(ウイルス一部)、野村恭也(東大)]

5. ラット継代 SARS-CoV を用いた SARS 発症動物モデルの作製

重症急性呼吸器症候群 (SARS) の原因である SARS コロナウイルス (SARS-CoV) の病原性發揮機構を解明するために、ラット継代ウイルスを用いて SARS 発症動物モデルの作出を試みた。半年齢と 4 週齢の動物を用いて感染実験を行ったところ、半年齢動物で SARS 類似の呼吸器症状、病理像を確認した。このことから病原性發揮の宿主因子として加齢が関与することが *in vivo* で明らかとなった。また、肺におけるウイルス量は若齢、成熟動物で差が無いにもかかわらず、炎症性サイトカインの発現が半年齢動物で高かったことから、半年齢動物では過剰な炎症性サイトカイン発現による炎症亢進の結果、病態が悪化すると考えられた。[永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐藤由子、佐多徹太郎、福士秀悦(ウイルス一部)、西條政幸(ウイルス一部)、森川 茂(ウイルス一部)]

6. ウエストナイルウイルスの抗原解析

WNV は日本脳炎ウイルス (JEV) と同一血清型群の近縁ウイルスであるため、両ウイルス抗原の異同を解析することは重要である。そこで、フラビウイルス交叉性及び WNV 又は JEV 特異的中和単クローン抗体を用いて、抗原性を検討した。ピリオン構造を崩壊させる界面活性剤処理でフラビ共通抗原は破壊されたが、WNV 中和抗原は維持された。一方、JEV 中和抗原を瓦解させる EDTA 処理では WNV の交叉性・中和抗原とも維持されていた。これらの抗体は免疫プロットで WNV E 蛋白を認識したことから、WNV にはリニアー中和エピトープの存在する可能性が考えられた。[小島朝人、石川豊数(阪大微研)、佐多徹太郎]

7. ウエストナイルウイルス高病原性機序の解明

現在、ウエストナイルウイルス (WNV) の日本への侵入は認められていない。しかし、日本国内での流行に備えて対応が必要である。そこで、WNV の病態解明、開発した治療薬あるいはワクチンを評価するための動物モデルの作製を試みた。病態比較のため、JEV 感染実験も同時に行った。BALB/c マウスに WNV を感染させた結果、マウスは消瘦、沈鬱などの臨床症状を示した。組織学的検索で、これらのマウスの一部に脳炎が見られ、免疫組織化学法により神経細胞に WNV 抗原が検出された。また一部のマウスでは脳炎ではなく腸管病変が見られ、ヒトの病変とは異なる結果が得られた。しかし、今後、神経病変機序を解析する上で、全てのマウスに脳炎

を引き起こすよう動物モデル作製に改善が必要であることが示唆された。[岩田奈織子、永田典代、長谷川秀樹、原嶋綾子、波多野焯持(臨時職員)、佐藤由子、小島朝人、佐多徹太郎]

8. HIV/SIV に関する研究

(1)サル胎児 BPCs 培養系を用いた SIV 脳症の解析

SIV が単球由来細胞の非存在下で神経・グリア細胞にどのように作用するかについて神経・グリア細胞のみから構成されるサル胎児脳由来前駆細胞培養系を用いて解析した。具体的には VSVG でシュードタイピングした SIV E/vsvg を感染 (single round infection) させた後、神経・グリア細胞に誘導されるサイトカイン、ケモカイン、シグナル伝達系 (MAP キナーゼ系)、アポトーシス関連蛋白の誘導について解析した。感染 24 時間後より SIV 由来蛋白の発現が確認され、培養上清中の MCP-1 値が IP-10 に先立って増加した。細胞中の TNF α - RNA 値は 48 時間後にコントロールと比較して高値となったが、蛋白レベルでは検出感度以下であった。MAPK シグナル伝達系では活性型 ERK が経時的に増加するのがわかった。SIV env/vsvg 感染細胞では、アポトーシス関連蛋白である p53 蛋白の発現と TUNEL 陽性細胞の増加が認められた。[中島典子、吉田洋明(実習生)、佐多徹太郎]

(2)HIV-1 の逆転写、ゲノム組換え機構の解析

HIV-1 の逆転写、ゲノム組換えにおける宿主 topoisomerase I の解析を通じて、出芽における Gag 蛋白の酸化を見出した。ウイルス粒子形成において、Gag タンパク質間にジスルフィド結合が生じ、ダイマー、さらにマルチマー形成を検出した。酸化を低下させる Gag システイン残基ミュータントウイルスは感染性が 10 倍程度低下した。Gag の酸化は感染性において重要な役割を担い、粒子中の genomic RNA へのニック形成などを通じ組換え、変異発生のメカニズムに大きく関与すると考えられた。[高橋秀宗、北川善紀(HS 財団 RR)、飛梅 実]

(3)HIV-1 のゲノム RNA 核外輸送機構の解析

HIV-1 ゲノム RNA の核外輸送を含む複製を蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) 分子プローブを使って観察可能とし、HIV-1 Rev の核外輸送を阻害するが、それ以外の核内蛋白の核外輸送は阻害しない薬剤のスクリーニング系を開発することを目的とした。MEK を内在性コントロールとしておくことより、Rev に特異的に作用

する薬剤がスクリーニングできるようになった。また恒常活性型 Ran の存在により FRET 値を高めることができ、さらに阻害因子を使用して Rev の機能阻害を評価できる系であることを示した。一方 Rev と恒常活性型 Ran を同じベクターから発現させることにより Rev と Crm1 の会合に由来する高い FRET 値を得ることができ、フローサイトメトリーによるスクリーニング能を向上させた。[飛梅 実、北川善紀(HS 財団 RR)、松田道行(京大院医)、高橋秀宗]

(4)宿主因子 APOBEC3G に対する HIV-1 Vif の抑制活性の多様性

ヒト抗レトロウイルス宿主蛋白 APOBEC3G (A3G) は、ウイルス感染の際、ウイルス DNA に G \rightarrow A 変異を与えて感染性を失活するが、HIV-1 は自身の Vif 蛋白によりその機能を相殺する。臨床分離株由来 Vif 蛋白がサブタイプ別に異なる抗 A3G 活性を示すか否を検討したところ、サブタイプの違いにより、即ち C > (A/G) > B > A > A/E の順で、差異ある感染増強性・G \rightarrow A 抑制活性を示した。このことから、HIV-1 Vif 蛋白はサブタイプ依存的にレベルの異なる抗 A3G 活性を有することが示唆された。この結果を更なる実験系により確認できれば、それはサブタイプにより HIV-1 の伝播性に強弱がある可能性を内包することとなる。[徳永研三、木ノ本正信(流動研究員)、坂本優子・巽 正志(エイズ研究センター)、志村まり・石坂幸人(国立国際医療センター)、佐多徹太郎]

(5)APOBEC3 ファミリーによるレトロウイルス及び LINE-1 レトロトランスポゾン抑制効果

ヒトゲノムの 17% を占める非 LTR 型レトロトランスポゾン LINE-1 (L1) は各種遺伝子疾患の原因遺伝子とされている。抗レトロウイルス宿主因子 APOBEC3G を含むヒト APOBEC3 (A3) ファミリーがヒト L1 に対して自然免疫活性を示すか否かを検討するため、今回、A3A から A3H までの 7 種類の A3 ファミリー蛋白のクローニングを行い、その抗レトロウイルス活性及びレトロ転位抑制効果を検討した。その結果、7 種類全てのヒト A3 ファミリー蛋白が、実際に L1 レトロ転移抑制効果を示すこと、その活性は抗レトロウイルス活性や細胞内局在性と相関しないこと、また A3G については L1 の逆転写の段階で抑制的に機能している可能性があること等を明らかにした。[木ノ本正信(流動研究員)、菅野隆行、志村まり・石坂幸人(国立国際医療センター)、佐多徹太郎、徳永研三]

(6) マウス細胞を利用した HIV-1 複製に関する宿主因子の検索

HIV-1 複製の各段階に必須の宿主因子は数多く報告されているがまだ完全に理解するには至っていない。本研究ではマウス細胞を感染の標的とし、既知のヒト型宿主因子をマウス細胞に導入することにより、endogenous なマウス型因子に対して、ヒト型因子が感染性にどの程度影響を与えるかについて検討した。今回検討を行った 5 つのヒト宿主因子、LEDGF/p75、DDX3、p32、CRM1、RIP は、マウス型の各因子と塩基配列が異なることから活性の違いが予想されたが、これらの因子の過剰発現はマウス細胞における HIV-1 複製にほとんど影響を及ぼさなかった。したがってマウス細胞においてはこれらの蛋白のホモログが充分機能している可能性が推察された。[木ノ本正信(流動研究員)、岸上哲士(理研発生再生科学総合研究センター)、佐多徹太郎、徳永研三]

(7) HIV-1 Vpr による DNA 二重鎖切断誘導

HIV-1 感染による DNA 二重鎖切断 (Double Strand Breaks; DSBs) 誘導の可能性を検討したところ、in vitro 実験系において DSBs が認められた。次に HIV-1 Vpr 蛋白強発現細胞および Vpr リコンビナント蛋白を用いた実験系においても DSBs が認められ、一方で Vpr の変異型レンチウイルスでは DSBs が著しく抑制されることから、Vpr が DSBs の責任因子の一つであることが示唆された。Vpr 自体にヌクレアーゼ活性は認められなかったが、Vpr は DNA (2 本鎖、1 本鎖) に結合し、特に Vpr C 末端領域が DNA 結合の責任領域であることを認めた。また、C 末端領域を欠失した Vpr は DSBs の誘導能を抑制したことから、Vpr の DNA 結合は、DSBs の必要因子として機能していることが示唆された。[立和名博昭・志村まり・中井智嘉子(国立国際医療センター)、徳永研三、滝沢由政(国立国際医療センター)、佐多徹太郎、胡桃坂仁志(早大理工情報生命工学)、石坂幸人(国立国際医療センター)]

(8) HIV-1 の細胞侵入過程の検討

HIV は Env とレセプターとの結合・膜融合・脱殻を経て感染が成立するが、侵入の分子機構は未だ不明である。これまでの解析から、HIV-1 のアクセサリー遺伝子産物 Nef がウイルスの標的細胞への侵入過程に影響を与え、結果としてウイルスの感染性を増強させていることが示唆された。Nef+ および Nef- の HIV-1 と各種ウイルスエンベロープを用いて、異なる侵入経路

における Nef の影響を検討した。その結果、吸着・膜融合過程には Nef+/- の差が認められず、侵入過程をバイパスした VSV-G/HIV の逆転写以降は Nef+/- で同等であった。これらのことから、吸着/融合以降・逆転写前、即ち、脱殻過程に何らかの侵入拘束因子の存在が示唆された。また、Nef によるウイルスの感染性増強効果は HIV-1 粒子特異的であり、HIV-1 の Gag および Pol が必須であった。[飛梅実、小島朝人]

・ワクチンに関する研究

1. アジュバント併用経鼻インフルエンザワクチンの開発

アジュバント併用経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの開発を行っている。アジュバントとして Toll like receptor 3 (TLR3) のリガンドである合成二重鎖 RNA を用いることにより気道粘膜に交叉反応性の高い分泌型 IgA 抗体を誘導し変異株に対しても防御効果が得られた。インフルエンザのどの株がパンデミックを起こすかわからない状況で交叉防御能のある粘膜ワクチンは有用である。[長谷川秀樹、一戸猛志(研究生)、川口晶(研究生)、千葉文(東京理科大)、田村慎一(客員研究員)、倉田毅、佐多徹太郎]

2. ワクチン開発における BVDV 混入 FBS の検討

遺伝子導入細胞による組換えワクチン開発では、培地添加牛胎児血清 (FBS) 由来の牛ウイルス性下痢症ウイルス (BVDV) 否定試験が求められる。そこで、FBS 中の BVDV RNA の調査を継続して実施した。直接法或いは T/A クローニング法による遺伝子解析では、米国市販ワクチンと同一塩基配列の BVDV RNA を含む FBS は見出されず、1 例を除く全てが 1 型に分類された。この FBS の 1 例では 1 型と 2 型の RNA が検出された。感受性細胞を入手し、感染性ウイルスの有無を調査しているが、これまで感染性 BVDV の迷入を示唆する結果は得られていない。[勇史行(協力研究員)、小島朝人、佐多徹太郎]

3. ウエストナイルウイルスワクチンの開発

ウエストナイルウイルス (WNV) ワクチン開発のために、中和抗体を誘導するウイルス様粒子 (VLP) 産生細胞の樹立を目的とした。WNV prM の上流に配置するシグナルシーケンスについて、粒子産生の効率化という観点から解析した後、粒子形態と中和エピトープについて調べた。最も VLP 産生効率の高いシグナルシーケンスから得られた WNV VLP は、平衡蔗糖密度勾配遠

心法で比重 = 1.16 及び 1.11 の画分に二相性ピークを示すことが判明した。それぞれのピークにある VLP は形態上、異なっているが強い中和活性を有するモノクローナル抗体を使用した ELISA へ同様に反応し、中和エピトープを有すると考えられた。さらに、濃縮した VLP を BALB/c マウスに免疫した血清は中和活性を示した。[高橋秀宗、田中道子、前田才恵(慶応大)、小島朝人、佐多徹太郎、高崎智彦(ウイルス第一部)]

4. おたふくかぜワクチンに関する研究 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチンの神経毒力試験における問題点—各種実験動物におけるムンプスウイルスの感受性についての病理学的検討—

弱毒生おたふくかぜワクチンの品質管理試験の一つである、神経毒力試験法の改良と開発を目的としてマーモセット科サルにおける、ムンプスウイルス野外分離株 (Odate 株) 脳内接種 10 日目の感染局在とそれに伴う組織病変について病理学的に解析した。その結果、脳室と脈絡叢の上皮細胞とその周囲の神経膠細胞にウイルス抗原陽性細胞が存在し、これに伴う脳室周囲炎と脈絡膜炎、髄膜炎を組織学的に確認した。その他の臓器においてウイルス抗原は検出されなかった。これらの組織病変はこれまで我々が行った、サルを用いた Odate 株脳内接種による感染実験の結果と同質の病変であり、感受性については同等と考えられた。[永田典代、原嶋綾子、佐多徹太郎、木所 稔・加藤 篤(ウイルス第三部)、斉加志津子(千葉県衛研)]

5. ポリオワクチンに関する研究 ポリオウイルスレセプター導入トランスジェニックマウス (TgPVR21) を用いた Sabin 株由来不活化ポリオワクチン (IPV) の免疫効果に関する研究

開発中の Sabin 株由来 IPV (sIPV) の免疫原性を明らかにするため、TgPVR21 にこれを皮下免疫し、感染防御への有効性について検討している。免疫—攻撃実験を行うための基礎検討として、14 週齢の TgPVR21 に 2 型、3 型強毒株を 10^6 TCID₅₀/2 μ l/mouse 経鼻投与したが、いずれも 10 匹中 1 匹で発症が認められただけであった。これは、TgPVR21 のポリオウイルス 2, 3 型に対する感受性が 1 型より低いと考えられる。2, 3 型の免疫効果を in vivo で調べるためには接種方法の改良あるいは他の TgPVR の系統を選択する必要がある。[永田典代、清水博之・武田直和・小西恭子(ウイルス第二部)、安部 忍((財)日本ポリオ研究所)]

6. 種痘後の副反応評価動物モデルの構築のための病理学的研究

乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16m8 の安全性リスク評価の一環として、本来は接種禁忌または要注意対象である湿疹またはアトピー性皮膚炎患者およびその既往歴者に対する安全性リスク評価を想定した種痘性湿疹リスク評価動物モデルの構築を試みている。その病理学的解析のための基礎検討として、これまで我々が実施したボックスウイルス感染実験後の動物の皮膚病変を病理学的に再検討した。その結果、サル、ウサギとも皮膚病変におけるボックスウイルス抗原陽性細胞は残存した表皮、ときに毛根、汗腺を含む上皮細胞、表皮直下に浸潤した組織球であった。また、痂皮の壊死部は陰性であった。また、封入体を含む細胞、ウイルス抗原の検出時期は限定されていると考えられた。[永田典代、原嶋綾子、佐藤由子、長谷川秀樹、佐多徹太郎、西條政幸・森川 茂(ウイルス第一部)、網 康至・須崎百合子(動物管理室)]

・プリオンに関する研究

1. BSE 脳内接種サルの組織学的検索

BSE サンプルを脳内接種されたサルについて各種臓器を免疫組織学的検索を行った。その結果、vCJD と同様の所見が得られた。[飛梅 実、佐藤由子、盛 公江(臨時職員)、佐多徹太郎]

2. ウシ海綿状脳症 (BSE) の病理診断に関する研究

昨年度から引き続き、ウシ海綿状脳症 (BSE) のホルマリン固定ギ酸処理パラフィン包埋脳組織切片から異常型プリオン蛋白質を検出するために、免疫組織化学の高感度化を目的とする immunoAT-tailing (IAT) 法の開発において、oligo(dA-dT) 標識抗体の物性評価と調製法の標準化を行った。F(ab')₂ を還元して oligo(dA-dT) を標識した Fab'-AT と IgG を還元して oligo(dA-dT) を標識した IgG-AT の粒径は、それぞれ平均 7.8 nm、11.2 nm (37) であった。また、それら oligo(dA-dT) 標識抗体を用いた IAT 法による ELISA では、常法を 1 とした場合、Fab'-AT により 16 倍、IgG-AT により 32 倍の感度向上を認めた。IgG-AT は調製条件によって oligo(dA-dT) 標識数の異なる IgG が生成されるため、IgG-AT の品質管理が不可欠である。そこで、IgG に対する oligo(dA-dT) の標識数を定量する方法を確立した。[中島典子、盛 公江(臨時職員)、花木賢一(東大・疾患生命工学セ研究基盤)、佐多徹太郎]

3. BSE 由来プリオンの感染性を評価する新規トランスジェニックマウスの開発

ウシプリオン発現マウスプリオンノックアウトマウスを用いて BSE 由来サンプルの病原性を迅速にバイオアッセイできる系を開発し、さらに BSE 病態病理を解析することを目的とした。前回作製したウシ型プリオン・トランスジェニックマウスではプリオンの発現に CAG プロモーターを用いていた。この系では、ウシ型プリオンはマウスのほぼすべての細胞に発現する。しかし、生体でのプリオン蛋白の発現には臓器間に差異が存在する。このため新規のトランスジェニックマウスでは、マウスのプリオン遺伝子のプロモーター領域を用いた。クローニングしたマウス由来のプリオンプロモーターの活性は、ヒト・サイトメガロウイルスのプロモーター活性と比較しても、遜色無く蛋白の発現誘導を行えることを確認した。[飛梅 実、高橋秀宗、佐多徹太郎、松田潤一郎(医薬基盤研)]

4. ヒトプリオン病の早期診断系の開発

クロイツトフェルトヤコブ病 (CJD) に代表されるプリオン病の診断は、脳組織中よりの異常型プリオンの検出により確定されるが、生検は患者への負担が大きい。CJD では髄液中へ細胞内のシグナル伝達分子である 14-3-3 蛋白質が特異的に放出されることが分かっており、我々はウエスタンブロット法を用いた髄液中 14-3-3 蛋白質濃度測定法を開発し、各病院からの検査依頼に応じている。またこの検査法をさらに簡便かつ迅速、高精度にするためエライザ法を用いた系の開発を現在行っている。[飛梅 実]

・厚生労働省共同利用機器

1. 高分解能走査電子顕微鏡 S-5200 の運用

平成 18 年度も順調に運用された。本年度中に処理した検体数は 269 検体で、その内訳は感染研内部 142 検体、外部との共同研究 14 検体、外部のみ 113 検体であった。そのうち免疫電顕は 16 検体であった。また、中学生向け食中毒予防教育ビデオ用に NHK に写真を提供した。

また、見学者の対応は 9 日、総勢 137 名にのぼった。内訳は外国 33 名、厚労省等中央省庁関係者 44 名、学生 6 名、国会関係者 24 名、外部見学者 30 名となっている。[齋藤典子(臨時職員)]

・機器管理運営委員会機器

1. 戸山庁舎透過型電子顕微鏡の運用

平成 18 年度の総依頼件数は 22 件で、EPON 包埋検体

数 19 検体 (173 ブロック)、ネガティブ染色検体数 50 検体であった。ネガティブ染色としては主に HCV 粒子、HPV - VLP、プリオンタンパクの配列を有する合成ペプチドについて行った。サル由来骨髄感染細胞ではフォーミーウイルス粒子が観察された。狂犬病患者の脳(京都、横浜)から狂犬病ウイルスが観察された。HIV 粒子中におけるコア、gag 及び env 蛋白の局在の観察(免疫電顕)は引き続き行っている。[田中恵子(臨時職員)、佐多徹太郎]

2. 村山庁舎透過及び走査電子顕微鏡の運用

本年度の総依頼件数は 15 件であり、透過電子顕微鏡利用は 15 件、走査電子顕微鏡は 2 件であった(2 件重複)。依頼者は感染病理部の他、細菌第二部、ウイルス第二部、ウイルス第三部、エイズセンターであり、昨年度と件数はほぼ変わらない。論文掲載件数は 2 件であった。このほか、数件の外部からの電子顕微鏡写真提供の依頼があった。[片岡紀代・波多野煜持(臨時職員)、永田典代、佐多徹太郎]

・国際協力関係業務への参加状況

参加者	種別	項目	期間
阿部 賢治	共同研究	ベトナム・ホーチミン医療科学病院 第一小児科院 チョーライ病院 パスツール研究所での病里 血清 ウイルス 遺伝子解析技術の現地指導	2007.6.29-7.16 2007.3.9-3.16
徳永 研三	研修	ベトナム研修員への講義(国立感染症研究所・JICA)	2007.3.13-

・品質管理に関する業務への参加状況

1. 検定検査

(1) おたふくかぜワクチン神経毒力試験の病理試験を 1 ロット行った。最初の試験で通常と異なる病変が得られたので再試験を実施した。再試験で異常病変は再現性があり、本ロットは不合格と判定した。

[永田典代、岩田奈織子、菅野隆行、飛梅 実、徳永研三、長谷川秀樹、原嶋綾子、佐藤由子、佐多徹太郎]

(2) 肺炎球菌ワクチンの異常毒性否定試験で認められた異常反応の病理組織学的検索を 1 件依頼された。

[永田典代、長谷川秀樹、原嶋綾子、佐藤由子、佐多徹太郎]

(3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構より、医療品製造所の GMP 調査における専門的見解の提示のため

めの同行を依頼され、平成 18 年 11 月 28 日から 12 月 1 日まで GMP 査察に同行した。[永田典代]

2. 行政検査

2006 年度には 7 例の BSE 擬陽性例について病理免疫組織化学による確定診断を行った。その結果、1 例の BSE 陽性を摘発した。また、岡山県食肉衛生検査所の協力により、諸臓器の検索を行うことができた。[佐藤由子、盛 公江(臨時職員)、長谷川秀樹、岩田奈緒子、田中道子、中島典子、飛梅 実、高橋秀宗、菅野隆行、永田典代、佐多徹太郎]

発 表 業 績 一 覧

. 誌 上 発 表

1. 欧文発表

- 1) Tachiwana H, Shimura M, Nakai-Murakami C, Tokunaga K, Takizawa Y, Sata T, Kurumizaka H, Ishizaka Y: HIV-1 Vpr induces DNA double-strand breaks. *Cancer Res* 66: 627-631, 2006.
- 2) Maeda M, Sawa H, Tobiume M, Tokunaga K, Hasegawa H, Ichinohe T, Sata T, Moriyama M, Hall WW, Kurata T, Takahashi H: Tristetraprolin inhibits HIV-1 production by binding to genomic RNA. *Microb Infect* 8: 2647-2656, 2006.
- 3) Ueno T, Eizuru Y, Katano H, Kurata T, Sata T, Irie S, Ogawa-Goto K: Novel real-time monitoring system for human cytomegalovirus-infected cells in vitro that uses a green fluorescent protein-PML-expressing cell line. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 2806-2813, 2006.
- 4) Kato A, Yamamoto M, Ohno T, Tanaka M, Nishiyama Y, Kawaguchi Y: Herpes simplex virus 1-encoded protein kinase UL13 phosphorylates viral Us3 protein kinase and regulates nuclear localization of viral envelopment factors UL34 and UL31. *J Virol* 80: 1476-1486, 2006.
- 5) Hasegawa H, Sawa H, Lewis M, Orba Y, Sheehy N, Yamamoto Y, Ichinohe T, Tsunetsugu-Yokota Y, Katano H, Takahashi H, Matsuda J, Sata T, Kurata T, Nagashima K, Hall WW: Development of Thymus-Derived T-cell Leukemia/Lymphoma in Mice Transgenic for the Tax gene of Human T-Lymphotropic Virus Type-I (HTLV-I). *Nat Med* 12: 466-472, 2006.
- 6) Takahashi H, Maeda M, Sawa H, Hasegawa H, Moriyama M, Sata T, Hall WW, Kurata T: Dicer and positive charge of proteins decrease the stability of RNA containing the AU-rich element of GM-CSF. *Biochem Biophys Res Commun* 340: 807-814, 2006.
- 7) Huy TTT, Ishikawa K, Ampofo W, Izumi T, Nakajima A, Ansah J, Tetteh JO, Nii-Trebi N, Aidoo S, Ofori-Adjei D, Sata T, Ushijima H, Abe K: Characteristic of hepatitis B virus in Ghana: Full length genome sequences indicates the endemicity of genotype E in West Africa. *J Med Virol* 78: 178-184, 2006.
- 8) Ichinohe T, Ito S, Kawaguchi A, Tamura S, Takahashi H, Sawa H, Moriyama M, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H: Protection against influenza virus infection by intranasal vaccine with Surfclam Powder as a mucosal adjuvant. *J Med Virol* 78: 954-963, 2006.
- 9) Saijo M, Ami Y, Suzuki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S: Monkeypox Highly attenuated vaccinia vaccine, LC16m8, that lacks expression of B5R membrane protein protects monkeys from monkeypox. *J Virol* 80: 5179-5188, 2006.
- 10) Satoh M, Kaneko A, Kokaze A, Katano H, Sata T: Seroprevalence of human herpesvirus 8 in the Vanuatu islands in eastern Melanesia. *Jpn J Infect Dis* 59: 63-65, 2006.
- 11) Iwata N, Sato Y, Higuchi Y, Nohtomi K, Nagata N, Hasegawa H, Tobiume M, Nakamura Y, Hagiwara K, Furuoka H, Horiuchi M, Yamakawa Y, Sata T: Distribution of PrPSc in Cattle with Bovine Spongiform Encephalopathy Slaughtered at Abattoirs in Japan. *Jpn J Infect Dis* 59: 100-107, 2006.
- 12) Asahi-Ozaki Y, Itamura S, Ichinohe T, Strong P, Tamura S, Takahashi H, Sawa H, Moriyama M, Tashiro M, Sata T, Kurata T, Hasegawa H: Intranasal administration of adjuvant-combined recombinant influenza virus HA vaccine protects mice from the lethal H5N1 virus infection. *Microb Infect* 8: 2706-2714, 2006.
- 13) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Asahi-Ozaki Y, Sato Y, Harashima A, Morikawa S, Saijo M, Itamura S, Saito T, Odagiri T, Tashiro M, Ami Y, Sata T: Pathological and virological analyses of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infections in experimental animals. *Adv Exp Med Biol* 581: 515-518, 2006.
- 14) Ishii K, Hasegawa H, Nagata N, Mizutani T, Morikawa S, Tashiro M, Suzuki T, Taguchi F, Takemori T, Miyamura T, Tsunetsugu-Yokota Y: Highly attenuated vaccinia virus DIs as a potential SARS vaccine. *Adv*

- Exp Med Biol 581: 593-596, 2006.
- 15) Kamachi K, Sota M, Tamai Y, Nagata N, Konda T, Inoue T, Top EM, Arakawa Y: Plasmid pBP136 from *Bordetella pertussis* represents an ancestral form of IncP-1beta plasmids without accessory mobile elements. *Microbiology* 152: 3477-3484, 2006.
 - 16) Hansman GS, Natori K, Shirato-Horikoshi H, Ogawa S, Oka T, Katayama K, Tanaka T, Miyoshi T, Sakae K, Kobayashi S, Shinohara M, Uchida K, Sakurai N, Shinozaki K, Okada M, Seto Y, Kamata K, Nagata N, Tanaka K, Miyamura T, Takeda N: Genetic and antigenic diversity among noroviruses. *J Gen Virol* 87: 909-919, 2006.
 - 17) Arita M, Nagata N, Sata T, Miyamura T, Shimizu H: Quantitative analysis of poliomyelitis-like paralysis in mice induced by a poliovirus replicon. *J Gen Virol* 87: 3317-3327, 2006.
 - 18) Ishii K, Hasegawa H, Nagata N, Mizutani T, Morikawa S, Suzuki T, Taguchi F, Tashiro M, Takemori T, Miyamura T, Tsunetsugu-Yokota Y: Induction of protective immunity against severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection using highly attenuated recombinant vaccinia virus DIs. *Virology* 351: 368-380, 2006.
 - 19) Saika S, Kidokoro M, Kubonoya H, Ito K, Ohkawa T, Aoki A, Nagata N, Suzuki K: Development and biological properties of a new live attenuated mumps vaccine. *Comp Immun Microbiol Infect Dis* 29: 89-99, 2006.
 - 20) Oka T, Hansman GS, Katayama K, Ogawa S, Nagata N, Miyamura T, Takeda N: Expression of sapovirus virus-like particles in mammalian cells. *Arch Virol* 151: 399-404, 2006.
 - 21) Huy TTT, Ushijima H, Sata T, Abe K: Genomic characterization of HBV genotype F in Bolivia: Genotype F subgenotypes correlate with geographic distribution and T1858 variant. *Arch Virol* 151: 589-597, 2006.
 - 22) Abe K, Li T-C, Ding X, Win KM, Shrestha PK, Quang VX, Ngoc TT, Taltavull TC, Smirnov AV, Uchaikin VF, Luengrojanakul P, Gu H, El-Zayadi AR, Prince AM, Kikuchi K, Masaki N, Inui A, Sata T, Takeda N: International collaborative survey on epidemiology of hepatitis E virus in 11 countries. *Southeast Asian J Tropical Med and Public Health* 37: 90-95, 2006.
 - 23) Abe Y, Matsubara D, Gatanaga H, Oka S, Kimura S, Sasao Y, Saitoh K, Fujii T, Sato Y, Sata T, Katano H: Distinct expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded proteins in Kaposi's sarcoma and multicentric Castleman's disease. *Pathol Int* 56: 617-624, 2006.
 - 24) Asahi-Ozaki Y, Sato Y, Kanno T, Sata T, Katano H: Quantitative analysis of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in KSHV-associated diseases. *J Infect Dis* 193: 773-782, 2006.
 - 25) Dewan MZ, Terunuma H, Toi M, Tanaka Y, Katano H, Deng X, Abe H, Nakasone T, Mori N, Sata T, Yamamoto N: Potential role of natural killer cells in controlling growth and infiltration of AIDS-associated primary effusion lymphoma cells. *Cancer Sci* 97: 1381-1387, 2006.
 - 26) Hishima T, Oyaizu N, Fujii T, Tachikawa N, Ajisawa A, Negishi M, Nakamura T, Iwamoto A, Hayashi Y, Matsubara D, Sasao Y, Kimura S, Kikuchi Y, Teruya K, Yasuoka A, Oka S, Saito K, Mori S, Funata N, Sata T, Katano H: Decrease in Epstein-Barr virus-positive AIDS-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Microb Infect* 8: 1301-1307, 2006.
 - 27) Murakami K, Ishii K, Ishihara Y, Yoshizaki S, Tanaka K, Gotoh Y, Aizaki H, Kohara M, Yoshioka H, Mori Y, Manabe N, Shoji I, Sata T, Bartenschlager R, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T: Production of infectious hepatitis C virus particles in three-dimensional cultures of the cell line carrying the genome-length dicistronic viral RNA of genotype 1b. *Virology* 351: 381-392, 2006.
 - 28) Kanno T, Sato Y, Sata T, Katano H: Expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded K10/10.1 protein in tissues and its interaction with poly(A)-binding protein. *Virology* 352: 100-109, 2006.
 - 29) Minoda H, Usui N, Sata T, Katano H, Serizawa H, Okada S: Human Herpesvirus-8 in Kaposi's Sarcoma of the Conjunctiva in a Patient with AIDS. *Jpn J Ophthalmol* 50: 7-11, 2006.
 - 30) Yanagisawa Y, Sato Y, Asahi-Ozaki Y, Ito E, Honma R, Imai J, Kanno T, Kano M, Akiyama H, Sata T, Shinkai-Ouchi F, Yamakawa Y, Watanabe S, Katano H: Effusion and solid lymphomas have distinctive gene and protein expression profiles in an animal model of

- primary effusion lymphoma. *J Pathol* 209: 464-473, 2006.
- 31) Dewan MZ, Uchihara J, Terashima K, Honda M, Sata T, Ito M, Fujii N, Uozumi K, Tsukasaki K, Tomonaga M, Kubuki Y, Okayama A, Toi M, Mori N, Yamamoto N: Efficient intervention of growth and infiltration of primary adult T-cell leukemia cells by an HIV protease inhibitor, ritonavir. *Blood* 107: 716-724, 2006.
- 32) Yamada F, Ueda F, Ochiai Y, Mochizuki M, Shoji H, Ogawa-Goto K, Sata T, Ogasawara K, Fujima A, Hondo R: Invasion assay of *Listeria monocytogenes* using Vero and Caco-2 cells. *J Microbiol Methods* 66: 96-103, 2006.
- 33) Ishak R, Martins RN, Machado LF, Vallinoto AC, Lobato L, Sata T, Ishak MO: The descriptive and molecular epidemiology of HHV-8 among population groups of the Amazon region of Brazil. *Braz J Infect Dis* 9: 436, 2005.
- 34) Mori S, Takeuchi T, Enomoto Y, Kondo K, Sato K, Ono F, Iwata N, Sata T, Kanda T: Biodistribution of a low dose of intravenously administered AAV-2, 10, and 11 vectors to cynomolgus monkeys. *Jpn J Infect Dis* 59: 285-293, 2006.
2. 和文発表
- 1) 田中道子, 佐藤由子, 佐多徹太郎: ヘルペスウイルス感染症の病理. *日本臨床増刊号* 64: 49-54, 2006.
- 2) 菅野隆行, 片野晴隆, 佐多徹太郎: KSHV の感染と増殖機構. *ヘルペスウイルス学 基礎・臨床研究の進歩*. *日本臨床増刊号* 64: 547-551, 2006.
- 3) 尾崎泰子, 佐藤由子, 片野晴隆, 佐多徹太郎: KSHV 感染症の診断. *ヘルペスウイルス学 基礎・臨床研究の進歩*. *日本臨床増刊号* 64: 621-624, 2006.
- 4) 片野晴隆, 佐藤由子, 佐多徹太郎: カポジ肉腫. *ヘルペスウイルス学 基礎・臨床研究の進歩*. *日本臨床増刊号* 64: 668-672, 2006.
- 5) 佐多徹太郎: 実践バイオテロ対策マニュアル. *感染症* 212: 18-23, 2006.
- . 学会発表
1. 国際学会
- 1) Tachiwana H, Nakai-Murakami C, Hoshino S, Shimura M, Taguchi T, Kurumizaka H, Tokunaga K, Sata T, and Ishizaka Y: HIV-1 Vpr induces DA double-strand breaks. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, May 2006, New York, USA.
- 2) Nakajima N, Sata T: Simian immunodeficiency virus infection in simian fetal brain progenitor cells and microglial cells. 7th International Symposium on NeuroVirology, May 2006, Philadelphia, USA.
- 3) Hasegawa H: Development and characterisation of a model of adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATLL) in mice. HTLV European Research Network, May 2006, Verona, Italy.
- 4) Katano H, Sato Y, Tsutsui Y, Sata T, Maeda A, Nomura Y, Kurata T: Pathogenesis of guinea pig cytomegalovirus-associated labyrinthitis in a guinea pig model. 31th International Herpesvirus Workshop, July 2006, Seattle, USA.
- 5) Shimura M., Toyoda Y, Kinomoto M, Tachiwana H, Tokunaga K, Kurumizaka H, Yoda K, Yanagida M, Sata T, Ishizaka Y: HIV-1 Vpr Causes Aberrant Sister Chromatid Separation. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, July 2006, Kyoto, Japan.
- 6) Ueno T, Katano H, Eizuru Y, Kurata T, Sata T, Irie S, Ogawa-Goto K: A novel real-time monitoring system for HCMV-infected cells in vitro using a GFP-PML-expressing cell line. 31st International Herpesvirus Workshop, July 2006, Seattle, USA.
- 7) Ueno T, Eizuru Y, Katano H, Kurata T, Sata T, Irie S, Ogawa-Goto K: Establishment of a novel drug susceptibility test using a GFP-PML imaging assay. 31st International Herpesvirus Workshop, July 2006, Seattle, USA.
- 8) Hasegawa H, Ichinohe T, Tamura S, Komase K, Ishikawa T, Strayer D, Carter W, Mitchell W, Sata T, Kurata T: The TLR3 agonist, PolyI:PolyC12U, provides nasal adjuvant activity to a vaccine directed against highly pathogenic H5N1 avian influenza virus. *Influenza Vaccine for the World*, October 2006, Vienna, Austria.
- 9) Kinomoto M, Shimura M, Ishizaka Y, Sata T, Tokunaga K: Differential inhibitory activities of APOBEC3 family proteins on retroviruses and LINE-1 retrotransposon. 3rd Dominique Dormont International Conference on "Host pathogen interactions in chronic infections," December 2006, Bordeaux, France.
- 10) Hasegawa H, Ichinohe T, Nagata N, Iwata N, Kawaguchi A, Ami Y, Suzaki Y, Tamura S, Ninomiya A, Imai M, Itamura S, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Kurata

- T: Intranasal immunization of H5N1 vaccine with TLR3 agonist, PolyI:PolyC₁₂U protects cynomolgus monkey against HPIV challenge. Keyston symposium, December 2006, Singapore.
- 11) Ichinohe T, Tamura S, Ninomiya A, Imai M, Itamura S, Odagiri T, Tashiro M, Chiba J, Sata T, Kurata T, Hasegawa H: Intranasal immunization of H5N1 vaccine with TLR3 agonist, PolyI:PolyC₁₂U protects mice against homologous and heterologous challenge. Keyston symposium, December 2006, Singapore.
 - 12) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Harashima A, Sato Y, Fukushi S, Saijo M, Morikawa S, Sata T: Animal models of severe acute respiratory syndrome using rodent-passaged SARS-CoV. Keystone Symposia: Respiratory viruses of animal causing disease in humans, December 2006, Singapore.
2. 国内学会
- 1) 田口 崇、Gruss OJ、木ノ本正信、志村まり、徳永研三、佐多徹太郎、石坂幸人: HIV-1 アクセサリー遺伝子 vpr による M 期染色体の異常と Ran の機能解析. 第 23 回染色体ワークショップ (広島) 2006 年 1 月
 - 2) 徳永研三: HIV セミナー. 神戸理化学研究所・発生再生科学総合研究センターセミナー (神戸) 2006 年 3 月
 - 3) 永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐藤由子、佐多徹太郎: SARS コロナウイルス感染動物モデルにおける肺病変. 第 95 回日本病理学会総会 (東京) 2006 年 4 月
 - 4) 片野晴隆、森 茂郎、佐多徹太郎: HIV インテグレーションにより発症した STAT3 関連リンパ腫. 第 95 回日本病理学会総会 (東京) 2006 年 4 月
 - 5) 片野晴隆、比島恒和、小柳津直樹、藤井丈士、林 幸子、松原大祐、笹尾ゆき、斉藤 澄、森 茂郎、船田信顕、佐多徹太郎: エイズ関連リンパ腫の臨床病理学的解析. 第 95 回日本病理学会総会 (東京) 2006 年 4 月
 - 6) 菅野隆行、佐多徹太郎、片野晴隆: カポジ肉腫の臨床病理学的検討. 第 95 回日本病理学会総会 (東京) 2006 年 4 月
 - 7) 藤原ゆり、寺嶋一夫、片野晴隆、横島一彦、中溝宗永、劉愛民、横山宗伯、恩田宗彦、石渡俊行、八木聡明、杉崎祐一、内藤善哉: 濾胞樹状細胞肉腫に認めた MTRS と ER の意義. 第 95 回日本病理学会総会 (東京) 2006 年 4 月
 - 8) 坂元一葉、比島恒和、林 幸子、根岸昌功、片野晴隆、堀口慎一郎、船田信顕: Multicentric Castleman's disease (MCD) を背景に発症した HHV-8-associated plasmablastic lymphoma の一例. 第 95 回日本病理学会総会 (東京) 2006 年 4 月
 - 9) 長谷川秀樹、澤 洋文、大場靖子、片野晴隆、佐多徹太郎、倉田 毅、長嶋和郎: 成人 T 細胞白血病 (ATL) モデルマウスの解析. 第 95 回日本病理学会学術集会 (東京) 2006 年 4 月
 - 10) 片野晴隆: エイズ関連リンパ腫における EBV 陽性率の減少. 第 3 回 EB ウイルス研究会 (名古屋) 2006 年 6 月
 - 11) 片野晴隆: HHV-8 とリンパ増殖性疾患. 第 13 回ヘルペス感染症フォーラム (札幌) 2006 年 8 月
 - 12) 永田典代、清水博之、安部 忍、長谷川秀樹、佐多徹太郎、倉田 毅: ポリオウイルスレセプター導入トランスジェニックマウス (TgPVR21) を用いた Sabin 株由来不活化ポリオワクチン (IPV) の免疫効果に関する研究. 第 10 回日本ワクチン学会総会 (大阪) 2006 年 10 月
 - 13) 一戸猛志、田村慎一、板村繁之、小田切孝人、田代真人、千葉 丈、倉田 毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹: アジュバント併用経鼻 H5N1 高病原性鳥インフルエンザワクチンの交叉防御効果の検討. 第 10 回日本ワクチン学会学術集会 (大阪) 2006 年 10 月
 - 14) 徳永研三、木ノ本正信、坂本優子、巽 正志、志村まり、石坂幸人、倉田 毅、佐多徹太郎: 宿主因子 APOBEC3G に対する HIV-1 Vif の抑制活性の多様性. 第 54 回日本ウイルス学会総会 (名古屋) 2006 年 11 月
 - 15) 徳永研三、木ノ本正信、志村まり、石坂幸人、佐多徹太郎: APOBEC3 ファミリーによる LINE-1 レトロトランスポゾン抑制効果. 第 54 回日本ウイルス学会総会 (名古屋) 2006 年 11 月
 - 16) 木ノ本正信、岸上哲士、佐多徹太郎、徳永研三: マウス細胞を利用した HIV-1 複製に関する宿主因子の検索. 第 54 回日本ウイルス学会総会 (名古屋) 2006 年 11 月
 - 17) 木ノ本正信、阿部賢治、鈴木哲朗、倉田 毅、佐多徹太郎、徳永研三: G 型肝炎ウイルス (GBV-C/HGV) 産生系の樹立. 第 54 回日本ウイルス学会総会 (名古屋) 2006 年 11 月
 - 18) 木ノ本正信、岸上哲士、佐多徹太郎、片野晴隆、徳永研三: KSHV と HIV-1 の重感染における分子機構についての研究. 第 54 回日本ウイルス学会総会 (名古屋) 2006 年 11 月

- 古屋) 2006 年 11 月
- 19) 上野智規、片野晴隆、倉田 毅、佐多徹太郎、入江伸吉、後藤希代子：GFP-PML 発現細胞株を用いた HCMV モニタリング法．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 20) 飛梅 実、小島朝人、佐多徹太郎：HIV-1 の膜融合部位の感染性に与える影響についての解析．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 21) 吉田洋明、中島典子、佐多徹太郎：SIV 感染によりミクログリア、神経・グリア細胞に誘導されるサイトカイン・ケモカインの解析．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 22) 花木賢一、中島典子、大岡静衣、野本明男、佐多徹太郎：Oligo(dA-dT) 標識抗体の調整と診断法への応用．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 23) 田中道子、川口 寧、佐多徹太郎：HSV-1 UL7 の解析．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 24) 川口 晶、一戸猛志、澤 洋文、岡田義昭、千葉 丈、倉田 毅、佐多徹太郎、William W.Hall、長谷川秀樹：成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATLL)モデルマウスにおけるケモカインの発現とその機能解析．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 25) 永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、福士秀悦、西條政幸、森川 茂、佐藤由子、佐多徹太郎：マウス、ラット馴化 SARS-CoV を用いた SARS 発症動物モデルの作製．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 26) 長谷川秀樹、一戸猛志、網 康至、永田典代、川口晶、岩田奈織子、須崎百合子、田村慎一、二宮 愛、今井正樹、小田切孝人、田代真人、倉田 毅、佐多徹太郎：カニクイザルを用いた高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)経鼻ワクチンによる感染防御．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 27) 一戸猛志、伊藤智史、田村慎一、二宮 愛、今井正樹、小田切孝人、田代真人、千葉 丈、倉田 毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹：自然免疫による高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)の感染抑制効果．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 28) 一戸猛志、田村慎一、二宮 愛、今井正樹、小田切孝人、田代真人、千葉 丈、倉田 毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹：アジュバント併用経鼻 H5N1 インフルエンザワクチンの交叉防御効果の検討．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 29) 西條政幸、網 康至、須崎百合子、永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、緒方もも子、福士秀悦、水谷哲也、倉根一郎、佐多徹太郎、倉田 毅、森川 茂：サル痘ウイルス Zr-599 株(コンゴ盆地型)と Liberia 株(西アフリカ型)の霊長類における病原性．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 30) 永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、福士秀悦、西條政幸、森川 茂、佐藤由子、佐多徹太郎：マウス、ラット馴化 SARS-CoV を用いた SARS 発症動物モデルの作製．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 31) 有田峰太郎、永田典代、佐多徹太郎、脇田隆字、清水博之：ポリオ様麻痺の発症に関する定量的解析．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 32) 田口文広、永田典代、岩田奈織子、網 康至：呼吸器系細菌と SARS ウイルスとの混合感染によるマウスの重症肺炎に関する研究．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 33) 木所 稔、西條政幸、網 康至、須崎百合子、永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、緒方もも子、福士秀悦、水谷哲也、志田 利、田代真人、佐多徹太郎、倉根一郎、倉田 毅、森川 茂：改良型痘そうワクチン株 m8Δ のカニクイザルにおけるサル痘発症予防効果．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 34) 高橋秀宗、前田才恵、田中道子、佐多徹太郎、小島朝人：ウエストナイルウイルスサブユニットワクチンの開発．第 54 回日本ウイルス学会総会．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 35) 北川善紀、前田才恵、佐多徹太郎、高橋秀宗：HIV-1 出芽以降における Gag 蛋白のジスルフィド結合形成．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 36) 片野晴隆、佐藤由子、筒井祥博、佐多徹太郎、前田明彦、野沢直樹、井上直樹、倉田 毅：モルモットサイトメガロウイルスを用いた実験的ウイルス性内耳障害．第 54 回日本ウイルス学会学術集会(名古屋) 2006 年 11 月
- 37) 加納基史、佐多徹太郎、片野晴隆：Real-time PCR を用いたウイルスの網羅的検出法の確立．第 54 回

日本ウイルス学会学術集会（名古屋）2006年11月

- 38) 志村まり、豊田雄介、木ノ本正信、徳永研三、依田欣哉、柳田充弘、佐多徹太郎、石坂幸人：HIV-1 Vprによる姉妹染色分体の早期分離異常．第29回日本分子生物学会（名古屋）2006年12月

- 39) 木ノ本正信、志村まり、石坂幸人、佐多徹太郎、徳永研三：ヒトレトロトランスポゾン LINE-1 に対する DNA 編集酵素 APOBEC3 の抑制効果 .第29回日本分子生物学会（名古屋）2006年12月