

7. 感 染 病 理 部

部長 佐多徹太郎

概 要

1. 人事等

感染病理部の職員定数は現在14名で、内訳は、部長1名、室長3名、主任研究官7名、研究官3名である。戸山庁舎に10名、村山庁舎に4名の職員と再任用職員各1名が在籍している。小島朝人と原嶋綾子には平成21年度も引き続き時間給再任用職員として部の業務等に貢献していただいた。平成21年4月には長谷川秀樹第二室室長が新設のインフルエンザウイルス研究センター第六室長に配置換えになったが、引き続き感染病理部に併任している。インフルエンザウイルス研究センター第六室の相内章も同様に併任となった。10月には北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターから鈴木忠樹を第二室の任期付き研究員として採用した。11月には永田典代主任研究官が第二室室長に配置換えとなった。非常勤職員の下ノ原望は6月末に自己都合により退職し、8月中旬から黒澤明日香が後任として採用となり、プリオン行政検査等を手伝っている。また非常勤職員としては、戸山庁舎の電子顕微鏡室に齋藤典子、金子(田中)恵子、村山庁舎の電子顕微鏡室に波多野煜持、片岡紀代が所全体の業務に対応したが、年度末に波多野煜持が退職した。戸山では奥田 薫、天野朱実子、矢野辰江、村山では藤野美穂子が業務を補助した。

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。

調査・研究

I. 感染病理に関する研究

1. ヒト病理検体におけるレファレンスとしてのウイルス感染症に関する研究
2. ウイルス感染症の診断に関する研究
3. インフルエンザウイルス感染症に関する研究
4. ウイルス肝炎に関する研究

II. ウイルス感染の発生機序に関する研究

1. ヘルペスウイルスに関する研究
2. ATL (HTLV-1)に関する研究
3. SARS コロナウイルスに関する研究

4. 国内で発生のないベクター媒介性感染症の疫学診断法等の研究

5. HIVに関する研究

6. メルケル細胞ポリオーマウイルスに関する研究

7. JC ポリオーマウイルスに関する研究

III. ワクチンに関する研究

1. ウエストナイルウイルスワクチンの開発研究
2. HIV-1 ワクチンの開発研究
3. SARS-CoV のワクチンに関する研究
4. カポジ肉腫ワクチンの開発に関する基礎研究

IV. プリオンに関する研究

1. Immuno-AT 法によるプリオン検出法
2. 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
3. ヒトプリオン病の早期診断系の開発

V. 厚生労働省共同利用機器の運用

1. SU6600 形低真空分析走査電子顕微鏡の運用

VI. 機器管理運営委員会機器の運用

1. 戸山庁舎透過型電子顕微鏡
2. 村山庁舎透過及び走査電子顕微鏡

品質管理に関する業務

1. 検定検査
2. 行政検査

国際協力関係業務

業 績

調査・研究

I. 感染病理に関する研究

1. ヒト病理検体におけるレファレンスとしての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。平成21年度(2009)年度、人体由来検体数は184例であった。検索の結果、EBウイルス感染9例、ヒトヘルペスウイルス8型感染5例、JCウイルス感染2例、ロタウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、アデノウイルス感染ほか、新型インフルエンザ

ウイルス感染疑い 8 症例においても病理学的、免疫組織化学的、そして分子生物学的に検索し、共同研究レファレンスとして結果を依頼者に報告した。(佐藤由子、片野晴隆、中島典子、佐多徹太郎)

2. ウイルス感染症の診断に関する研究

(1) 携帯用使い捨てカイロを用いた LAMP 法の検討

フィールドで簡便にしかも確実に生物テロ病原体の同定ができる診断法の確立を目指し、携帯用使い捨てカイロを用いた LAMP (loop isothermal amplification) 法の開発に取り組んだ。炭疽菌遺伝子を標的とし、反応液を含んだ PCR チューブを携帯用使い捨てカイロではさみ、発泡スチロール箱中で保温することで LAMP 反応を行った。本法の感度及び特異性はヒートブロックを使用した LAMP 法と比較して差がなかった。本法は、フィールドにおける有用な生物テロ病原体検出法になりうると考えられる。(波多野 弁[協力研究員]、福本 瞳[協力研究員]、井上 智[獣医科学]、佐多徹太郎、片野晴隆)

(2) swH1N1pdm 新型インフルエンザウイルス感染症の早期診断系構築に関する研究

ベットサイドでの迅速な診断を可能とし、swH1N1pdm を特異的に検出するイムノクロマトグラフィー法開発のため swH1N1pdm 抗原発現系を構築し、swH1N1pdm 特異的な抗体を検出する系の作出を行った。発現させる抗原は、感染性を有するインフルエンザウイルスと同様に糖鎖の修飾を受ける哺乳動物細胞を用いた発現系から精製した。この方法により精製したインフルエンザウイルス抗原を用いて swH1N1pdm 特異的な抗体のスクリーニングを行い、swH1N1pdm 特異的なイムノクロマトキット作成に寄与した。(飛梅 実、佐多徹太郎、および免疫部、獣医科学部との共同研究)

3. インフルエンザウイルス感染症に関する研究

(1) 本邦初の 2009H1N1 新型インフルエンザウイルス感染症の剖検例の解析

基礎疾患として拡張型心筋症、肥満のある 33 歳男性で第 8 病日に永眠した。肺水腫が主たる病変で I 型肺胞上皮細胞の喪失と、II 型肺胞上皮細胞の増生また一部に硝子膜形成がみられ、初期のびまん性肺胞障害像(DAD)と考えられた。免疫組織化学により A 型インフルエンザウイルス NP 抗原は主に肺胞上皮細胞に検出され、定量 RT-PCR 法によりウイルス核酸も気管、気管支、肺に限局されて検出された。肺からウイルスが分離された。新型インフルエンザウイルスは肺胞上皮細胞に感染・増殖

し、ウイルス性肺炎を引き起こすことがわかった。

(中島典子、飛梅 実、佐藤由子、片野晴隆、永田典代、金子恵子、片岡紀代、長谷川秀樹[インフルエンザウイルス研究センター]、相内 章[インフルエンザウイルス研究センター]、佐多徹太郎)

(2) 2009H1N1 新型インフルエンザウイルス感染症の病理に関する研究

15 医療機関から依頼された 2009H1N1 剖検組織 20 例の病理学的検索をおこなった。ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織切片を HE 染色、A 型インフルエンザウイルス NP 抗原の免疫組織化学、蛍光二重染色で解析した。2009H1N1 ウイルス核酸を定量 RT-PCR 法で調べた。70%が男性で平均 38.5 歳であった。基礎疾患は心血管系疾患と肥満が多く 64%が 4 日以内に死亡していた。病理組織学的に 2009H1N1 ウイルス性肺炎は 25%、2 次性細菌性肺炎は 20%、肺炎像のない例が 50%であった。免疫組織化学によりウイルス抗原は 10 例で陽性で、呼吸器にのみ検出された。(中島典子、佐藤由子、片野晴隆、佐多徹太郎)

(3) 鳥インフルエンザウイルス (H5N1) 感染症の病理学的解析

ベトナムハノイ国立小児病院 (NHP) との共同研究により、H5N1 感染症の剖検組織について病理学的に解析している。今年度は 2003-2008 年に死亡した 5 例のホルマリン固定パラフィン包埋肺についてさらに解析した。In vitro で H5N1 インフルエンザウイルスがアポトーシスを誘導することが報告されているが、これをヒト感染肺組織で確認した。いくつかの症例で TUNEL 陽性細胞が検出された。また CaspaseIII, TNF- α などアポトーシス関連蛋白質も検出された。(中島典子、佐藤由子、佐多徹太郎)

4. ウイルス肝炎に関する研究

(1) 小児肝癌の成因に関する国際共同研究

未だ成因が不明である小児の原発性肝癌の成因について、国際共同研究を行った。病理組織学的に小児の肝細胞癌と診断された症例 42 例(ベトナム 28 例、韓国 7 例、台湾 4 例、日本 3 例)を検索対象とした。肝癌組織から PCR 法にて 36/42 (86%) に HBV DNA が検出されたが、HCV RNA は全例陰性であった。HBV pre-S1/pre-S2 のシーケンス解析から、塩基の部分欠損が pre-S2 領域で 20/30 (74%)、pre-S1 領域で 5/30 (18.5%) において観察された。興味あることに、pre-S2 領域での欠損が全例で nt 4

～57の位置に出現していた点である。この欠損箇所には、CD8 T cell エピトープが存在することから、エスケープ変異と考えられた。さらに母児感染により HBV キャリアに移行した少年で長期追跡調査を行ったところ、6歳で慢性肝炎、8歳で HBV pre-S2 変異、13歳で pre-S1+pre-S2 変異が出現した後、まもなく肝癌が発症した。同じ母から生まれた別の姉妹も HBV キャリアに移行したが、ウイルス変異や肝機能異常は観察されなかった。以上のことから、小児肝癌発生要因として HBV 感染が重要であり、またこの引き金として pre-S2 のホットスポット変異 (nt 4～57 欠損変異) が深く関わっていることが強く推察された。HBV pre-S2 変異による肝発癌の分子機構を考える上で、重要な知見を得ることができた。

(阿部賢治、Swan N. Thung[マウントサイナイ病院病理学：米国]、Tung Thanh Tran[ホーチミン第一小児病院病理科：ベトナム]、Phuc Le Hoang [ホーチミン第一小児病院消化器科：ベトナム]、Khai Dinh Truong [ホーチミン第一小児病院外科：ベトナム]、Young Nyun Park[延世大学医学部病理学：韓国]、Ja June Jang[ソウル国立大学病院病理学：韓国]、乾あやの[済生会横浜市東部病院こどもセンター]、Ih-Jen Su [国立衛生研究院臨床研究部：台湾])

(2) 東南アジアに流行する HCV バリエントに関する分子疫学と病態解明に関する研究

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、感染病理学的特徴を検討した。今年度は、50 例の HCV 持続感染患者から、5' UTR-core と NS5B 領域の HCV ゲノムを分離して、その特徴を解析した。ゲノタイプ 6 感染患者の病態と治療効果について、現在長期追跡調査を行っている。(阿部賢治、Banh Vu Dien [チョーライ病院肝炎治療科：ベトナム]、Nguyen Duy Phong [ホーチミン医科薬科大学病院感染症科：ベトナム]、Xuan Lien [パスツール研究所ホーチミン：ベトナム]、Ling Lu [ユタ大学医学部消化器病センター：米国])

(3) ベトナムにおける各種感染症および肝疾患に関する研究

ベトナムにおけるエマージング感染症を含む各種感染症および肝疾患の特徴解明を目的に、共同研究調査を継続的に実施した。各種ウイルス肝炎、新生児肝炎、胆汁うっ滞、肝腫瘍、Wilson 病、成因不明脳炎、デング熱などの症例を、病理・ウイルスの観点から検討した。(阿部賢治、Tung Thanh Tran [ホーチミン第一小児病院病理科：ベトナム]、Phuc Le Hoang [ホーチミン第一小児病院

消化器科：ベトナム]、Khanh Huu Truong [ホーチミン第一小児病院感染症科：ベトナム]、Ngo Quoc Dat [ホーチミン医科薬科大学医学部病理学：ベトナム]、Nguyen Duy Phong [国立熱帯病病院消化器科：ベトナム])

(4) タイにおける感染症に関する研究

タイにおけるエマージング感染症を含む各種感染症の特徴解明を目的に、共同研究を継続して実施した。ヒトおよび動物における比較病理を目的にして、ウイルス肝炎・肝癌、高病原性鳥インフルエンザ H5N1 ウイルスを含む各種ウイルス感染症の病理、分子疫学的調査を行った。(阿部賢治、Yong Poovorawan [チュラロンコン大学病院臨床ウイルス研究センター：タイ]、Roongroje Thanawongnuwech [チュラロンコン大学獣医学部病理学：タイ])

II. ウイルス感染の発生機序に関する研究

1. ヘルペスウイルスに関する研究

(1) 大腸菌内ウイルスゲノム改変系を利用した HSV ウイルス制御因子の解析

我々は、BAC system を利用し、感染性 HSV full genome の大腸菌保持に世界で初めて成功し、この大腸菌をもとに、様々な大腸菌内での巨大 HSV genome の改変を試みてきた。現在、あらゆる組換えをかなり効率よく導入できる組換え法の確立も樹立中である。この手法を用いて様々な HSV 病原性因子の解析を行い、基礎研究のみでなくこれからも注目度が高まるであろう遺伝子治療ベクターとしての HSV の開発にも貢献していく予定である。

(田中道子、川口 寧 [客員研究員]、佐多徹太郎)

(2) 日本における KSHV 関連疾患の臨床病理と KSHV 遺伝子解析

KSHV 関連疾患 (カポジ肉腫、原発性体腔液性リンパ腫、多巣性キャッスルマン病) の 75 症例を対象に年齢、性別、HIV 感染の有無などの臨床病理学的特徴と KSHV の遺伝子型について検討した。エイズ関連カポジ肉腫は全員男性であるのに対し、非エイズ関連 KS では約半数が女性であった。また、エイズ関連カポジ肉腫では発症年齢が若かった。KSHV の遺伝子型の解析からは、遺伝子型 C、D は日本由来のウイルスであり、遺伝子型 A は米国エイズ患者由来であることが推察された。(菅野隆行、佐藤由子、中村智之[研究生]、坂本康太[研究生]、片野晴隆、佐多徹太郎)

2. ATL (HTLV-1)に関する研究

(1) CXCR4 アンタゴニスト (AMD3100) を用いた成人 T 細胞白血病 (ATL) 新規治療法の開発

HTLV-I の調節遺伝子である Tax を Ick promoter 下で強制発現させた Tax トランスジェニックマウスを作成した。このマウスはヒト ATL と同様に白血病を発症し、多くの臓器で血管周囲性に腫瘍細胞浸潤を示した。今までにヒト ATL 症例由来の腫瘍細胞と Tax トランスジェニックマウス由来の腫瘍細胞 (pML 細胞) のいずれもが、ケモカインである SDF-1 α に対して走化性を示すこと、SDF-1 α により ERK1/2 がリン酸化されること、SDF-1 α のレセプターである CXCR4 のアンタゴニスト (AMD3100) は SDF-1 α による ERK1/2 のリン酸化及び腫瘍細胞の走化性を抑制することを明らかにした。このことから AMD3100 は ATL の新規治療法として利用出来る可能性がある。そこで本研究では、AMD3100 の in vivo における腫瘍抑制効果を検討した。結果、AMD3100 は in vitro においてヒト ATL 細胞及び pML 細胞の走化性を抑制するだけでなく in vivo においても腫瘍細胞の組織への浸潤を抑制する事が明らかになった。しかしこの抑制能は肉眼的な病変が明らかではない早期の段階で認められた事から、ATL の発症早期の段階での SDF-1 α による腫瘍細胞の誘引の抑制に AMD3100 が働いている事が示唆された。(長谷川秀樹、川口 晶 [北大大学院]、澤 洋文[北大大学院]、辻 隆裕、相内 章、佐多徹太郎)

(2) ATL マウスモデルを用いた NF- κ B 阻害薬による新規治療法の開発

HTLV-I Tax トランスジェニックマウスに発症する白血病に対し、新規 NF- κ B 阻害剤 : Bay65-1942 (BAY) は in vitro でアポトーシスを誘導し、腫瘍を移植した SCID マウスに延命効果を示すことが前年度までに明らかになった。本年度は BAY によるアポトーシス誘導機構の解析を行った。ウエスタンブロット法にて Caspase 3 および 9 の活性化が薬剤処理 3 時間後から観察されるのに対し、Caspase8 の活性化は 12 時間後まで観察されなかった。さらに Caspase の活性化とともに Bcl2 の発現が著明に減少していた。以上の結果から NF- κ B 経路の抑制を介して Bcl2 発現量が減少することで、ミトコンドリア経路を介したアポトーシスが誘導されている可能性が考えられた。(辻 隆裕、神戸光彦 [研究生]、相内 章、岡本 尚 [名古屋市大]、佐多徹太郎、長谷川秀樹)

3. SARS コロナウイルスに関する研究

(1) SARS-CoV 感染動物における宿主の Th1/Th2 バランスと重症化の関連

Th1/Th2 バランスと重症急性肺炎の発症の関連性を解明することを目的とした。SARS-CoV マウス馴化株を用いた感染実験の結果、半年齢、4 週齢の C57BL/6 マウスはいずれも SARS の発症を示さなかった。半年齢の C57BL/6 マウスの肺では、ウイルス感染後 1-2 日目には炎症性、抑制性サイトカイン等がバランスよく発現している。一方で、半年齢の BALB/c マウスでは感染 3 日目までに IL-6、KC 等が持続的な発現を示し、炎症性反応が持続、亢進しており、感染 3 時間後の IFN- γ 投与により SARS 発症が阻止される。これらの結果から、マウスモデルにおいては、Th1 優位な反応は SARS-CoV の排除や感染後の免疫調整作用に重要であり、Th2 側へシフトした個体における感染後の免疫応答の Th1/Th2 バランス異常が SARS 発症の引き金になると考えられた。(永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐藤由子、佐多徹太郎、福土秀悦[ウイルス第一部]、西條政幸[ウイルス第一部]、森川 茂[ウイルス第一部])

4. 国内で発生のないベクター媒介性感染症の疫学診断法等の研究

Puumala 型ハンタウイルスの病原性を明らかにするために、実験的感染した 4 週齢と 8 週齢の Syrian hamster の組織標本を用いて、病理学的検討を行った。7, 14, 28 日目の組織標本を用いて病理組織学的解析を行った結果、皮下接種後のウイルス感染増殖の程度は週齢によって違いがみとめられることが病理組織学的に明らかとなった。4 週齢のシリアンハムスターにおける肺の上皮細胞、腎尿管上皮細胞、副腎実質細胞、小脳プルキンエ細胞におけるウイルス増殖は非常にゆっくりで、限局しており、炎症性反応は軽度であった。一方で、8 週齢動物では明らかな組織学的変化は認められなかった。(永田典代、岩田奈織子、原嶋綾子、佐藤由子、長谷川秀樹、荻和宏明[北大大学院])

5. HIV に関する研究

(1) HIV-1 Vpu によるウイルス放出抑制因子 BST-2/tetherin の細胞内分解経路の解明

ウイルス粒子放出を抑制する宿主膜蛋白 BST-2/tetherin (以下 BST-2) は、HIV-1 アクセサリー蛋白 Vpu により不活化される。本研究では Vpu 発現による BST-2 の細胞内分解経路を解明することを目的とした。ライソゾーム阻害剤存在下で BST-2 が Vpu と共にライソゾームに存在すること、また endocytosis を抑制すると Vpu を共発現しても BST-2 の細胞表面発現が維持されることから、Vpu は細胞表面 BST-2 を標的とし、endocytosis

により細胞内に取り込んだ後、ライソゾーム分解経路へ導くことが明らかになった。また、BST-2 が Vpu を介し宿主蛋白 β TrCP と相互作用すること、 β TrCP ノックダウン細胞からの野生型ウイルス産生が半分程度に抑制されることから、Vpu による BST-2 の細胞内分解は部分的に β TrCP 依存的である可能性が示唆された。(岩部幸枝[流動研究員]、藤田英明[九大院薬細胞生物]、石坂幸人[国立国際医療セ]、田中嘉孝[九大院薬細胞生物]、佐多徹太郎、徳永研三)

(2) HIV-1 Vpu と BST-2/tetherin の Transmembrane 領域間における相互作用

抗ウイルス宿主蛋白 BST-2/tetherin (以下 BST-2) の構造は特殊で、中央部に位置する細胞外領域は N 末側の cytoplasmic tail (ct) に続く transmembrane (tm) 領域と C 末側の GPI anchor により 2 か所で膜に留まっている。同じく膜蛋白である HIV-1 アクセサリー蛋白 Vpu と BST-2 が相互作用することを昨年度までに明らかにしてきた。本年度は BST-2 と Vpu が相互作用するそれぞれの結合領域を同定することを目的とした。BST-2 の ct 及び tm 領域をタイプ 2 型膜蛋白であるトランスフェリンレセプターのそれと組換えた各キメラ発現ベクターを作製、また Vpu 側も tm 領域を CD4 の tm と組換えた CD4tmVpu 発現ベクターを作製した。それらを用いてウイルス産生及び Vpu との結合能を検討した結果、BST-2 と Vpu の両 tm 領域がそれぞれ相互作用の責任領域であることが明らかになった。(岩部幸枝[流動研究員]、藤田英明[九大院薬細胞生物]、石坂幸人[国立国際医療セ]、田中嘉孝[九大院薬細胞生物]、佐多徹太郎、徳永研三)

(3) HIV-1 サブタイプ C 由来 Vif 蛋白の機能解析

昨年度までに HIV-1 サブタイプ C 由来 Vif 蛋白 (C-Vif) が高い抗 APOBEC3G 活性を持ち、それが N 末領域に規定されることを明らかにしてきた。本年度は Vif 点変異体を多数作製して更に細かく責任領域を絞り込んだ結果、V³¹ までの N 末領域のクラスターが C-Vif の強い抗 APOBEC3G 活性能を規定することが明らかになった。更に末梢血リンパ球に感染した C-Vif を有する HIV-1 では B-Vif を有する HIV-1 に比べて遥かに G→A 変異が少ないことが分かった。(岩部幸枝[流動研究員]、巽 正志 [エイズ研セ]、佐多徹太郎、徳永研三)

(4) HIV-1 感染細胞での核膜制御

HIV-1 感染細胞における核異常 (核膜ヘルニア) が報告されているが、その分子機序は不明である。本年度

HIV-1 アクセサリー蛋白 Vpr が核膜内膜に局在することを電顕レベルで明らかにし、更に Vpr による核膜裏打ち蛋白ラミン B1 の核膜層からの顕著な脱落、及び核膜脂質層の部分的崩壊を見出した。以上より Vpr によるラミン B1 の喪失を伴う核膜脆弱化が核ヘルニアの原因である可能性が強く示唆された。(志村まり[国立国際医療セ]、前島一博[国立遺伝研生体高分子]、網蔵玲子[国立国際医療セ]、岩渕万里[名大理生命理学]、徳永研三、今本尚子[理研細胞核機能]、佐多徹太郎、瀧澤俊博[日本医大第 1 解剖]、大隅圭太[名大理生命理学]、石坂幸人[国立国際医療セ])

(5) プロテアーゼ阻害剤感受性を低下させる HIV-1 CRF01_AE 型 Gag の責任領域の同定

HIV-1 CRF01_AE 株の Gag (AE-Gag) がプロテアーゼ阻害剤に対する感受性を低下させる現象を昨年度見出した。本年度は薬剤感受性に影響を及ぼす AE-Gag の責任領域検索を行った。アミノ酸残基を置換した一連の AE-Gag 変異ウイルスを作製して薬剤感受性を解析した結果、Gag 165 番目 (N165K) が責任アミノ酸であることが明らかになった。(亀岡正典[阪大微研タイ感染症共同研究セ]、中村昇太[阪大微研タイ感染症共同研究セ]、徳永研三、生田和良[阪大微研ウイルス免疫])

(6) HIV-1 粒子成熟の解析

HIV-1 の出芽後、Gag 蛋白がどのように粒子を成熟させていくのか、酸化によって生じる結合を含め調べた。還元剤を培養上清に加えると、粒子中の Gag 間にジスルフィド結合が生じないことが判明した。プロセッシングが開始される前に Gag のシステイン残基にジスルフィド結合が形成され Gag 多量体が一体となっていると考えられたが、システイン残基のなかにはジスルフィド結合形成を一箇所ですべて説明できる箇所はなく、Gag 間の結合に関与する領域がジスルフィド結合形成にも大きく影響することが判明した。一方、Env 蛋白は成熟の前後でコアとの結合を保っており、HIV-1 ワクチン開発のための抗原準備に有用な情報であると考えた。(高橋秀宗、金子恵子[臨時職員]、飛梅 実、佐多徹太郎)

6. メルケル細胞ポリオーマウイルスに関する研究

メルケル細胞癌から検出されるメルケル細胞ポリオーマウイルスの large T 抗原 (LT) について、欠失変異体を作成し、核局在化シグナル (NLS) を同定した。メルケル細胞癌由来の LT 遺伝子では NLS の下流に休止コドンに伴う変異が見られたことから、日光等の刺激により変異

が入ることで、ウイルス複製に関わる下流のヘリケースドメインが欠損し、N 末側の Rb 結合ドメインなどの作用により発癌に至るものと推察された。(中村智之[研究生]、佐藤由子、渡辺大輔[愛知医大]、伊東秀記[慈恵医大]、下ノ原 望、辻 隆裕、中島典子、鈴木良夫[旭中央病院]、松尾光馬[慈恵医大]、中川秀巳[慈恵医大]、佐多徹太郎、片野晴隆)

7. JC ポリオーマウイルスに関する研究

(1) JC ウイルス Agnoprotein によるウイルス粒子の形態制御機構の解明

JC ウイルス(JCV)は、ヒトの脱髄性疾患である進行性多巣性白質脳症の原因ウイルスである。JCV 粒子はエンベロープを持たず、VP1 を主体とするカプシドタンパク質で構成される直径 40-50 nm の正 20 面体のカプシドから成る。二本鎖環状 DNA をゲノムとして有する JCV は核内でゲノムの複製を行い、その場で複製されたゲノムを取り込んで、新たなウイルス粒子を形成する。本研究ではアクセサリタンパク質である Agnoprotein のウイルス粒子形成における機能を解析した。電子顕微鏡解析により、Agnoprotein 欠損ウイルスでは、カプシドタンパク質は野生型と同様に核内に局在したが、そのウイルス粒子は野生型に比べ不整形であることが明らかになった。さらに大腸菌で作成したリコンビナント VP1 モノマーを用いた *in vitro* reassociation assay により Agnoprotein は VP1 多量体の形成を促進することが明らかになった。これらの結果から Agnoprotein は、VP1 の自己集合を促進させることにより均一な形状の子孫ウイルス粒子産生に寄与していることが考えられた。(鈴木忠樹、仙葉慎吾[旭川医大]、寸田裕嗣[北大]、大場靖子[北大]、小林進太郎[北大]、澤 洋文[北大])

(2) JC ウイルス Agnoprotein によるウイルス粒子放出機構の解明

多くのエンベロープを持たないウイルスは、感染細胞を破壊することにより、子孫ウイルスを細胞外へと放出する。この過程で、Viroporin と呼ばれるウイルスタンパク質により形質膜の透過性が充進していくことが知られており、これより形質膜の破綻が誘導され、子孫ウイルスの放出が起こることが多くのウイルスで報告されている。JCV は、ヒトを自然宿主とするポリオーマウイルスであるが、ポリオーマウイルスのウイルス粒子はエンベロープを持たず、子孫ウイルスの放出は細胞の破壊により起こると考えられている。しかしながら、その分子機構についてはほとんど明らかにされていない。これまで

に、我々は JCV のコードするウイルスタンパク質である Agnoprotein が感染の拡大に寄与していることを報告してきた。本研究では、宿主細胞内における Agnoprotein の細胞内局在や細胞膜との関係性を詳細に解析した。その結果、Agnoprotein が細胞内の小胞体および形質膜に局在し、形質膜透過性を充進させウイルス粒子の放出を促進させている Viroporin として機能している事が明らかになった。(鈴木忠樹、大場靖子[北大]、岡田由紀[京大]、寸田裕嗣[北大]、澤 洋文[北大])

III. ワクチンに関する研究

1. ウェストナイルウイルスワクチンの開発

ウェストナイルウイルス(WNV)のウイルス様粒子(VLP)抗原について、持続発現細胞を樹立した。抗原性状解析とマウスを使用した免疫及びウイルスチャレンジ実験を行った。レイトゾーナルシヨ糖密度勾配遠心法により、大きく WNV に近い VLP 粒子と小さな VLP 粒子を分離することができた。大きな VLP 粒子のマウス腹腔内免疫により、WNV 中和抗体および WNV 感染に対する防御免疫誘導が可能であることを確認した。VLP 抗原は新規サブユニットワクチン候補として有望であると思われる。(大滝尚広[HS 財団 RR]、高橋秀宗、金子恵子[臨時職員]、小島朝人[再任用職員]、石川豊数[阪大微研]、佐多徹太郎)

2. HIV-1 ワクチンの開発

HIV-1 中和抗体を誘導する抗原の開発を目的とし、ウイルス様粒子(VLP)からディタージェントにより、脂質膜を除いた抗原を準備した。TiterMax をアジュバントとしてマウス皮下へ免疫し、中和血清を得た。免疫したマウスから誘導したモノクローナル抗体は精製 Env 蛋白を認識し、中和能を示した。精製 Env 糖蛋白、不活化ウイルスなどの免疫ではマウスにおいて中和抗体誘導が難しいことが知られていたが、脂質を除いた VLP 抗原は有効であったと考える。また既存の HIV-1 中和ヒトモノクローナル抗体には、脂質膜を認識するものが複数あることから、VLP から脂質を除く意義はあったと考えた。(高橋秀宗、金子恵子[臨時職員]、飛梅 実、佐多徹太郎)

3. SARS-CoV のワクチンに関する研究

(1) SARS-CoV 感染動物モデルを用いた UV 不活化 SARS-CoV の免疫効果と副反応について

本研究では重症急性呼吸器症候群(SARS)発症マウスモデルを用い、SARS コロナウイルス(SARS-CoV)不活化ワクチンの免疫効果と副反応について病理学的に検討

する。UV 不活化ウイルス粒子(UV-V)、水酸化アルミニウム(Alum)添加 UV-V (UV-V+Alum)、あるいは LPS, PolyI:C, PolyU 添加 UV-V を約 15 週齢の BALB/c マウスに 6 週間隔で 2 回皮下免疫した。最終免疫から 8 あるいは 10 日でマウス馴化 SARS-CoV を経鼻接種し病理学的解析を行った。非免疫群は重度のび慢性肺胞傷害の組織像を示し致死性的となった。免疫群はいずれも肺胞傷害はみられず、3 日目の肺感染局所で血管周囲の軽度な好酸球浸潤がみられた。さらに 10 日目には UV-V および UV-V+Alum 免疫群の肺では好酸球浸潤が顕著であった。一方で、LPS,PolyI:C,PolyU 添加 UV-V 免疫群では 10 日目には好酸球は殆ど見られなかった。SARS-CoV 不活化ワクチン免疫はマウスにおいて感染防御効果を示したが、感染局所に好酸球浸潤が誘導される可能性が示された。しかし、アジュバントの種類を工夫することでそれは軽減された。(岩田奈織子、永田典代、辻 隆裕、長谷川秀樹、佐藤由子、横田恭子[免疫部]、水谷哲也[ウイルス第一部]、西條政幸[ウイルス第一部]、森川 茂[ウイルス第一部]、佐多徹太郎)

4. カポジ肉腫ワクチンの開発に関する基礎研究

ヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8)のワクチン開発を目指し、HHV-8 もしくは関連蛋白のマウスへの免疫応答を検討した。粘膜に HHV-8 を免疫したマウスで、有意に IgA を含む抗体が誘導され、特にウイルス抗原蛋白である K8.1 は感染阻止に有用な分子であることも明らかとなった。HHV-8 感染は唾液、または同性愛行為を介した粘膜感染であり、本実験の結果から、IgA を効率よく誘導する粘膜ワクチンは HHV-8 の予防ワクチンとして有効である可能性が示唆される。(坂本康太[研究生]、浅沼秀樹[インフルエンザウイルス研究センター]、中村智之[研究生]、菅野隆行、佐多徹太郎、片野晴隆)

IV. プリオンに関する研究

1. Immuno-AT 法によるプリオン検出法

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 (Immuno-AT 法)を改良してきた。今年度は 2003 年～2006 年に本邦で発症した BSE 症例の脳切片上にプリオン蛋白を Immuno-AT 直接法及び間接法で検出した。Envision 法(DAKO) と比べ直接法、間接法共に検出感度が増加することを示し、陰性コントロールの結果も含めて論文にまとめ報告した。(中島典子、佐藤由子、下ノ原 望、花木賢一[東大疾患生命工学センター研究基

盤部門]、佐多徹太郎)

2. 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

プリオンが持続感染可能な神経芽細胞腫由来細胞株 N2a から再クローニングにより樹立されたプリオン高感受性細胞 N2a-5 と低感受性の N2a-1 の比較 2 次元電気泳動法から、プリオン感染成立に関与すると考えられる生体側因子 *peripherin* を同定した。この分子を過剰発現するトランスジェニックマウスを作成し BSE 由来プリオン(和歌山株をマウスで 3 代経代したもの)を脳内接種したところ、0.02%脳乳剤接種群では *peripherin* 過剰発現トランスジェニックでは病期の短縮が認められた。試験管内での解析では、*peripherin* 過剰発現細胞ではプリオンの細胞内への取り込み効率が增強されることが示唆されており、*peripherin* トランスジェニックマウスは微量プリオンの病原性評価に有用なマウスと成り得ることが示唆された。現在、*peripherin* の細胞内へのプリオン取り込みに関する作用機序について解析を行っている。(飛梅 実、黒沢明日香、佐藤由子、松田潤一郎[基盤研]、高橋秀宗、佐多徹太郎)

3. ヒトプリオン病の早期診断系の開発

クロイツフェルト・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報告されている。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、同時に国内での濃度基準の統一を図るため、ヒト由来細胞株を用いて作成した 14-3-3 蛋白質を標準標品として作成し、国内の検査機関に配布している。加えて、BSE 由来プリオンの感染により引き起こされるヒトプリオン病 (vCJD) のモデルである BSE 接種サルを経時的な髄液検査から BSE 感染サルモデルにおいても病態の進行に付随し髄液中 14-3-3 蛋白質濃度の上昇が認められることを明らかにしている。(飛梅 実、高橋秀宗、佐藤由子、佐多徹太郎)

V. 厚生労働省共同利用機器の運用

1. SU6600 形低真空分析走査電子顕微鏡の運用

平成 21 年度も順調に運用された。本年度中に処理した検体数は 208 検体で、その内訳は感染研内部 149 検体、外部との共同研究 20 検体、外部のみ 39 検体であった。

このうちダニの中腸を細切してサンプリングするものが5匹分あったが、1匹を1とカウントしている。

また、見学者の対応は8回、18名であった。公務員が8名、学生ら3名、外国人2名、一般5名であった。(齋藤典子[臨時職員])

VI. 機器管理運営委員会機器の運用

1. 戸山庁舎透過型電子顕微鏡

総依頼件数 17 件、EPON 包埋検体数 43 検体 (142 ブロック)、ネガティブ染色検体数 11 検体であった。ネガティブ染色としては主に HCV 粒子、HPV-VLP、WNV-VLP について行った。小胞体膜蛋白質 p180 がゴルジ装置の発達に寄与し、コラーゲン分泌を活性化することを確認した。劇症型株溶血性レンサ球菌と好中球の関係の確認を試みた。HPV 感染中和抗体の機能解析を細胞を用いて行っている。新型豚インフルエンザの剖検例でのウイルスの形状を確認した。(金子(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

本年度の総依頼件数は 39 件であり、透過電子顕微鏡利用は 35 件、走査電子顕微鏡は 4 件であった (2 件重複)。うち一件は検定業務関連の検索依頼であった。依頼者は感染病理部の他、ウイルス第一部、ウイルス第二部、ウイルス第三部、エイズ研究センター、インフルエンザウイルス研究センター、病原体ゲノム解析研究センター、昆虫医科学部、動物管理室、細菌第二部、血液・安全性研究部であった。(片岡紀代[臨時職員]、波多野煜持[臨時職員]、永田典代、佐多徹太郎)

品質管理に関する業務

1. 検定検査

経口生ポリオワクチン (3 型) の神経毒力試験 (病理試験) を 1 件実施した。また、検定業務に関わる病理検査依頼は 5 件で、依頼者は血液安全性研究部 (3 件)、ウイルス第三部 (2 件) であった。(辻 隆裕、岩田奈織子、永田典代、藤野美穂子 [臨時職員]、原嶋綾子 [再任用職員]、佐多徹太郎)

2. 行政検査

本年度はなし

国際協力関係業務

(1) 阿部賢治：ベトナム、タイ、中国の大学および医療機関における病理、血清、ウイルス、遺伝子診断に関

する研究・技術指導、現地セミナーの開催。

(2) 徳永研三：2010 年度 JICA 集団研修「HIV/AIDS の診断・予防・対策モデル」における講義“Viral properties of African HIV-1”、JICA 大阪、平成 21 年 5 月 20 日

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Dewan MZ, Tomita M, Katano H, Yamamoto N, Ahmed S, Yamamoto M, Sata T, Mori N, Yamamoto N. An HIV protease inhibitor, ritonavir targets the nuclear factor-kappaB and inhibits the tumor growth and infiltration of EBV-positive lymphoblastoid B cells. *Int J Cancer*. 2009, 124:622-9.
- 2) Takahashi H, Kitagawa Y, Maeda-Satoh M, Hasegawa H, Sawa H, Sata T. Monoclonal antibody and siRNAs for topoisomerase I suppress telomerase activity. *Hybridoma (Larchmt)* 2009, 28:63-5.
- 3) Mitsuishi T, Nakatake M, Kaneko T, Ohara K, Kato T, Iida, K, Iwabu Y, Tokunaga K, Sata T, Kawana S, Yamada O. Evaluation of Telomerase Activity in Nongenital Bowen's Disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23:668-72.
- 4) Takahashi Y, Hasegawa H, Hara Y, Ato M, Ninomiya A, Takagi H, Odagiri T, Sata T, Tashiro M, Kobayashi K. Protective Immunity Afforded by Inactivated H5N1 (NIBRG-14) Vaccine Requires Antibodies against Both Hemagglutinin and Neuraminidase in Mice. *J Infect Dis* 2009, 199:1629-37.
- 5) Hayasaka D, Nagata N, Fujii Y, Hasegawa H, Sata T, Suzuki R, Gould EA, Takashima I, Koike S. Mortality following peripheral infection with tick-borne encephalitis virus results from a combination of central nervous system pathology, systemic inflammatory and stress responses. *Virology* 2009, 390:139-50.
- 6) Tobiume M, Sato Y, Katano H, Nakajima N, Tanaka K, Noguchi A, Inoue S, Hasegawa H, Iwasa Y, Tanaka J, Hayashi H, Yoshida S, Kurane I, Sata T. Rabies virus dissemination in neural tissues of autopsy cases due to rabies imported into Japan from the Philippines. *immunohistochemistry*. *Pathol Int* 2009, 59:555-66.
- 7) Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Iizuka I, Shiota T, Sakai K, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurata T, Kurane I,

- Morikawa S. Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in non-human primates. *J Gen Virol* 2009, 90:2266-71.
- 8) Kawaguchi A, Orba Y, Kimura T, Iha H, Ogata M, Tsuji T, Aina A, Sata T, Okamoto T, Hall WW, Sawa H, Hasegawa H. Inhibition of the SDF-1alpha-CXCR4 axis by the CXCR4 antagonist AMD3100 suppresses the migration of cultured cells from ATL patients and murine lymphoblastoid cells from HTLV-I Tax transgenic mice. *Blood* 2009, 114:2961-8.
 - 9) Ichinohe T, Aina A, Tashiro M, Sata T, Hasegawa H. PolyI:polyC12U adjuvant-combined intranasal vaccine protects mice against highly pathogenic H5N1 influenza virus variants. *Vaccine* 2009, 27:6276-9.
 - 10) Morimoto T, Aii J, Tanaka M, Sata T, Akashi H, Yamada M, Nishiyama Y, Uema M, Kawaguchi Y. Differences in the regulatory and functional effects of the Us3 protein kinase activities of herpes simplex virus 1 and 2. *J Virol* 2009, 83:11624-34.
 - 11) Katano H, Ito H, Suzuki Y, Nakamura T, Sato Y, Tsuji T, Matsuo K, Nakagawa H, Sata T. Detection of Merkel cell polyomavirus in Merkel cell carcinoma and Kaposi's sarcoma. *J Med Virol* 2009, 81:1951-8.
 - 12) Takahashi H, Ohtaki N, Maeda-Sato M, Tanaka M, Tanaka K, Sawa H, Ishikawa T, Takamizawa A, Takasaki T, Hasegawa H, Sata T, Hall WW, Kurata T, Kojima A. Effects of the number of amino acid residues in the signal segment upstream or downstream of the NS2B-3 cleavage site on production and secretion of prM/M-E virus-like particles of West Nile virus. *Microbes Infect* 2009, 11:1019-28.
 - 13) Kitagawa Y, Maeda-Sato M, Tanaka K, Tobiume M, Sawa H, Hasegawa H, Kojima A, Hall WW, Kurata T, Sata T, Takahashi H. Covalent bonded Gag multimers in human immunodeficiency virus type-1 particles. *Microbiol Immunol* 2009, 53:609-20.
 - 14) Iwabu Y, Fujita H, Kinomoto M, Kaneko K, Ishizaka Y, Tanaka Y, Sata T, Tokunaga K. HIV-1 accessory protein Vpu internalizes cell-surface BST-2/tetherin through transmembrane interactions leading to lysosomes. *J Biol Chem* 2009, 284:35060-72.
 - 15) Hasegawa H, Ichinohe T, Aina A, Tamura S, Kurata T. Development of an inactivated mucosal vaccine for H5N1 influenza virus. *Ther Clin Risk Manag* 2009, 5:125-32.
 - 16) Ishii K, Hasegawa H, Nagata N, Ami Y, Fukushi S, Taguchi F, Tsunetsugu-Yokota Y. Neutralizing antibody against severe acute respiratory syndrome (SARS)-coronavirus spike is highly effective for the protection of mice in the murine SARS model. *Microbiol Immunol* 2009, 53:75-82.
 - 17) Utachee P, Jinnopat P, Isarangkura-na-ayuthaya P, Chandimal de Silva U, Nakamura S, Siripanyaphinyo U, Wichukchinda N, Tokunaga K, Yasunaga T, Sawanpanyalert P, Ikuta K, Auwanit W, Kameoka M. Genotypic Characterization of CRF01_AE env Genes Derived from Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Patients Residing in Central Thailand. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009, 25:229-36.
 - 18) Utachee P, Jinnopat P, Isarangkura-na-ayuthaya P, Chandimal de Silva U, Nakamura S, Siripanyaphinyo U, Wichukchinda N, Tokunaga K, Yasunaga T, Sawanpanyalert P, Ikuta K, Auwanit W, Kameoka M. Phenotypic studies on recombinant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) containing CRF01_AE env gene derived from HIV-1-infected patient, residing in central Thailand. *Microbes Infect* 2009, 11:334-43.
 - 19) Kataoka M, Yamamoto A, Ochiai M, Harashima A, Nagata N, Hasegawa H, Kurata T, Horiuchi Y. Comparison of acellular pertussis-based combination vaccines by Japanese control tests for toxicities and laboratory models for local reaction. *Vaccine* 2009, 27:1881-8.
 - 20) Dabaghmanesh N, Matsubara A, Miyake A, Nakano K, Ishida T, Katano H, Horie R, Umezawa K, Watanabe T. Transient inhibition of NF-kappaB by DHMEQ induces cell death of primary effusion lymphoma without HHV-8 reactivation. *Cancer Sci* 2009, 100:737-46.
 - 21) Iizuka I, Saijo M, Shiota T, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Hasegawa H, Sakai K, Fukushi S, Mizutani T, Ogata M, Nakauchi M, Kurane I, Mizuguchi M, Morikawa S. Loop-mediated isothermal amplification-based diagnostic assay for monkeypox virus infections. *J Med Virol* 2009, 81:1102-8.
 - 22) Yoshikawa N, Yoshikawa T, Hill T, Huang C, Watts DM, Makino S, Milligan G, Chan T, Peters CJ, Tseng CT. Differential virological and immunological outcome of severe acute respiratory syndrome-coronavirus

- (SARS-CoV) infection in susceptible and resistant transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. *J. Virol.* 2009, 83(11): 5451-65.
- 23) Yamada S, Nozawa N, Katano H, Fukui Y, Tsuda M, Tsutsui Y, Kurane I, Inoue N. Characterization of the guinea pig cytomegalovirus genome locus that encodes homologs of human cytomegalovirus major immediate-early genes, UL128, and UL130. *Virology* 2009, 391:99-106.
- 24) Takahashi-Makise N, Suzu S, Hiyoshi M, Ohsugi T, Katano H, Umezawa K, Okada S. Biscoclaurine alkaloid cepharanthine inhibits the growth of primary effusion lymphoma in vitro and in vivo and induces apoptosis via suppression of the NF-kappaB pathway. *Int J Cancer* 2009, 125:1464-72.
- 25) Cheng B, Martinez FP, Katano H, Tang Q. Evidence of inability of human cytomegalovirus to reactivate Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus from latency in body cavity-based lymphocytes. *J Clin Virol* 2009, 46:244-8.
- 26) Yamazaki J, Mizukami T, Takizawa K, Kuramitsu M, Momose H, Masumi A, Ami Y, Hasegawa H, Hall W. W, Tsujimoto H, Hamaguchi I, Yamaguchi K. Identification of Cancer Stem Cells in a Tax-transgenic (Tax-Tg) Mouse Model of Adult T- Cell Leukemia / lymphoma (ATL). *Blood* 2009, 114:2709-20.
- 27) Hoshino Y, Katano H, Zou P, Hohman P, Marques A, Tyring SK, Follmann D, Cohen JI. Long-term administration of valacyclovir reduces the number of Epstein-Barr virus (EBV)-infected B cells but not the number of EBV DNA copies per B cell in healthy volunteers. *J Virol* 2009, 83:11857-61.
- 28) Jinnopat P, Isarangkura-na-ayuthaya P, Utachee P, Kitagawa Y, Chandimal de Silva U, Siripanyaphinyo U, Kameoka Y, Tokunaga K, Sawanpanyalert P, Ikuta K, Auwanit W, Kameoka M. Impact of amino acid variations in Gag and protease of HIV Type 1 CRF01_AE strains on drug susceptibility of virus to protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 52:320-8.
- 29) Dean J, Hashimoto K, Tsuji T, Gautier V, Hall WW, Sheehy N. Functional interaction of HTLV-I tax protein with the POZ domain of the transcriptional repressor BCL6. *Oncogene* 2009, 28:3723-34.
- 30) Abe K. Pathology of hepadna virus infection in humans and animals. *Thai J Vet Med* 2009, 39:453-5.
- 31) Abe K, Thung SN, Wu H-C, Tran TT, Hoang PL, Truong KD, Inui A, Jang JJ, Su I-J. Pre-S2 deletion mutants of hepatitis B virus could have an important role in hepatocarcinogenesis in Asian children. *Cancer Sci* 2009, 100:2249-54.
- 32) Fukuda S, Iwamaru Y, Imamura M, Masujin K, Shimizu Y, Matsuura Y, Shu Y, Kurachi M, Kasai K, Murayama Y, Onoe S, Hagiwara K, Sata T, Mohri S, Yokoyama T, Okada H.: Intraspecies transmission of L-type-like Bovine Spongiform Encephalopathy detected in Japan. *Microbiol Immunol* 2009, 53:704-7.

2. 和文発表

- 1) 中村智之、片野晴隆：メルケル細胞ポリオーマウイルスとメルケル細胞癌。ウイルス 59: 37-42, 2009.
- 2) 片野晴隆：カポジ肉腫。皮膚科サブスペシャリティシリーズ「一冊で分かる性感染症」文光堂（東京）pp177-181, 2009.
- 3) 徳永研三、佐多徹太郎：AIDS - 発症の背景は？、皮膚科サブスペシャリティシリーズ「一冊でわかる性感染症」文光堂（東京）、pp159-161. 2009.
- 4) 片野晴隆：ヒトヘルペスウイルス8のウイルス学。特集: Human herpesvirus 8 (HHV-8)とその関連疾患。日本エイズ学会誌 11: 171-178, 2009.

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Tsuji T, Kanbe M, Aina A, Okamoto T, Sata T, Hall W.W, Hasegawa H. Therapeutic effect of novel NF-kappaB inhibitor, Bay65-1942, in mouse ATLL model. The 14th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related retroviruses. July 2009, Salvador, Brazil.
- 2) Kawaguchi A, Orba Y, Kimura T, Iha H, Ogata M, Tsuji T, Sata T, Okamoto T, Hall WW, Sawa H, Hasegawa H. Inhibition of the SDF-1 α -CXCR4 axis by the CXCR4 antagonist AMD3100 suppresses the migration of human ATLL cells and murine lymphoblastoid cells from HTLV-I Tax transgenic mice 14th International Conference of Human Retrovirology: HTLV and related retroviruses. July 2009, Salvador, Brazil.
- 3) Ueno T, Katano H, Yamamoto H, Taniguchi S, Eizuru Y, Sata T, Ogawa-Goto K. Establishment of rapid

- phenotypic susceptibility testing for anti-HCMV drugs using PML assay. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections, October 2009, Kobe, Japan.
- 4) Yamada S, Nozawa N, Katano H, Fukui Y, Tsuda M, Tsutsui Y, Kurane I, Inoue N. Characterization of the guinea pig cytomegalovirus genome locus that encodes homologs of human cytomegalovirus major immediate-early genes, UL128, and UL130. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections. October 2009, Kobe, Japan.
 - 5) Katano H. Pathology of Merkel cell polyomavirus in Japanese cases of Merkel cell carcinoma. Symposium on Pathophysiology of and Treatment for Viral Infections. National Institute of Infectious Diseases. November 2009, Tokyo, Japan.
 - 6) Takahashi H, Tobiume M, Sata T. Immunogen utilizing the stable interaction of cytoplasmic tails of HIV-1 envelope and cores. AIDS vaccine 2009 conference. October 2009, Paris, France.
 - 7) Thung SN, Tran TT, Hoang PL, Jang JJ, Park YN, Abe K. Stem cell origin of liver cancers in Asian children. United States and Canadian Academy of Pathology. March 2009, Boston, USA.
 - 8) Abe K. Invited lecture: Pathogenesis of hepatitis B virus infection and its related hepatocellular carcinoma. The 7th Pathology Conference of Vietnam. September 2009, Ho Chi Minh City, Vietnam.
 - 9) Abe K. Invited lecture: Pathology of hepadna virus infection in humans and animals. The 4th Asian Society of Veterinary Pathologists (ASVP) Conference. November 2009, Bangkok, Thailand.
 - 10) Abe K, Thung SN, Wu H-C, Tran TT, Hoang PL, Inui A, Jang JJ, Su I-J. Hot spot mutation of hepatitis B virus pre-S2 gene related to hepatocellular carcinoma in Asian children. The Excellence in Paediatrics International Conference. December 2009, Firenze, Italy.
 - 11) Nakajima N. First autopsy case with pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection in Japan. 14th Annual meeting of US-Japan cooperative medical science program Acute respiratory infections (ARI) panel. January 2010, San Francisco, USA.
 - 12) Yukie Iwabu, Hideaki Fujita, Masanobu Kinomoto, Keiko Kaneko, Yukihito Ishizaka, Yoshitaka Tanaka, Tetsutaro Sata, and Kenzo Tokunaga. The 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2010). February 2010, San Francisco, USA.
 - 13) Ikeda T, Tokunaga K, Maeda K, Sata T, Sakaguchi N, Harada S, Heidmann T, Koito A. Intrinsic Restriction Activity by APOBEC1 against the Mobility of Autonomous Retrotransposons: The 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2010). February 2010, San Francisco, USA.
2. 国内学会
- 1) 佐々木裕子、永田典代、網 康至、須崎百合子、松田和洋、荒川宜親：Mycoplasma fermentans 生菌投与ウサギを用いた関節炎モデル開発と抗糖脂質抗体の解析。第 82 回日本細菌学会総会（名古屋）2009 年 3 月
 - 2) 片野晴隆、鈴木良夫、辻 隆裕、佐多徹太郎：メルケル細胞癌および他の疾患におけるメルケル細胞ポリオーマウイルスの検出。第 98 回日本病理学会総会（京都）2009 年 5 月
 - 3) 永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐多徹太郎：重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV) 感染モデルを用いた SARS に対する治療法の検討。第 98 回日本病理学会総会（京都）2009 年 5 月
 - 4) 辻 隆裕、佐多徹太郎、長谷川秀樹：ATL マウスモデルを用いた NF-κB 阻害薬による新規治療法の開発。第 98 回日本病理学会総会（京都）2009 年 5 月
 - 5) 飛梅 実、長谷川秀樹、片野晴隆、佐藤由子、中島典子、佐多徹太郎：狂犬病ウイルス抗原の細胞内局在。第 98 回日本病理学会総会（京都）2009 年 5 月
 - 6) 下ノ原 望、佐藤由子、花木賢一、中島典子、佐多徹太郎：Immuno-AT 法による牛海綿状脳症 (BSE) 脳切片の病理学的検討とその応用。第 98 回日本病理学会総会（京都）2009 年 5 月
 - 7) 中島典子、佐藤由子、下ノ原 望、佐多徹太郎：in situ hybridization AT-tailing CSA 法を用いたウイルス感染症の病理学的検索。第 98 回日本病理学会総会（京都）2009 年 5 月
 - 8) 長谷川秀樹：新興感染症と病理の関わり。第 98 回日本病理学会総会（京都）2009 年 5 月
 - 9) 片野晴隆、坂本康太、浅沼秀樹、中村智之、菅野隆行、佐多徹太郎：KSHV のワクチン開発に関する基礎研究—KSHV 粘膜ワクチン開発の可能性。第 6 回

- EB ウイルス研究会（東京）2009年6月
- 10) 徳永研三：HIV-1の遺伝的多様性：その薬剤耐性とウイルス複製機序への影響。第19回感染研シンポジウム「感染症コントロールにおける国際協力：感染研とパスツール研の協力」2009年6月
 - 11) 上野智規、栄鶴義人、片野晴隆、佐多徹太郎、後藤希代子：PML法を用いたHCMV臨床分離株の細胞指向性の解析。第24回ヘルペスウイルス研究会（三島）2009年7月
 - 12) 辻 隆裕、神戸光彦、相内 章、岡本 尚、佐多徹太郎、長谷川秀樹：マウス ATLL モデルに対する新規 NF- κ B 阻害剤の治療効果。第2回 HTLV 研究会（東京）2009年8月
 - 13) 高橋秀宗、佐多徹太郎：HIV-1中和抗体を誘導する抗原開発。第13回ワクチン学会総会（札幌）2009年9月
 - 14) 大滝尚広、高橋秀宗、石川豊数、東 雍、佐多徹太郎、小島朝人：ウエストナイルウイルス様粒子抗原の形態が免疫原性に与える影響。第13回ワクチン学会総会（札幌）2009年9月
 - 15) 相内 章、一戸猛志、田村慎一、倉田 毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹：経鼻インフルエンザワクチンにおける Zymosan 添加によるアジュバント活性の亢進。第13回日本ワクチン学会学術集会（札幌）2009年9月
 - 16) 長谷川秀樹、相内 章、網 康至、永田典代、田村慎一、谷本武史、真鍋貞夫、石川豊数、宮崎 隆、小田切孝人、田代真人、倉田 毅、佐多徹太郎：経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの剤形と効果検討。第13回日本ワクチン学会学術集会（札幌）2009年9月
 - 17) 西條政幸、網 康至、須崎百合子、永田典代、長谷川秀樹、新村靖彦、横手公幸、飯塚愛恵、塩田智之、佐多徹太郎、倉田 毅、倉根一郎、森川 茂：痘そうワクチン LC16m8 および Lister 株免疫時における IMV および EEV 蛋白に対する抗体応答とサル痘予防効果。第13回日本ワクチン学会学術集会（札幌）2009年9月
 - 18) 高橋秀宗、飛梅 実、金子恵子、佐多徹太郎：HIV-1中和抗体を誘導する抗原開発。第57回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009年10月
 - 19) 坂本康太、浅沼秀樹、中村智之、菅野隆行、佐多徹太郎、片野晴隆：KSHVのワクチン開発に関する基礎研究—KSHV 粘膜ワクチン開発の可能性。第57回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009年10月
 - 20) 菅野隆行、中村智之、坂本康太、佐藤由子、佐多徹太郎、片野晴隆：日本における KSHV 関連疾患の臨床病理と KSHV サブタイプ解析。第57回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009年10月
 - 21) 波多野 弁、小島朝人、佐多徹太郎、片野晴隆：バイオテロ対策を目的とした、飲料物からの迅速ウイルス回収法-Viro-Adembeads を用いたウイルス回収法の検討。第57回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009年10月
 - 22) 李 天成、片野晴隆、中村智之、宮村達男、佐多徹太郎、脇田隆宇、鈴木哲朗：メルケル細胞ポリオーマウイルス (MCV) 様粒子の作製と MCV 抗体保有率の血清疫学解析。第57回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009年10月
 - 23) 松田麻未、李 天成、清水弘樹、西村紳一郎、片野晴隆、中村智之、脇田隆宇、鈴木哲朗：ヒトポリオーマウイルス BKV、JCV 及び MCV の糖脂質結合の比較解析。第57回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009年10月
 - 24) 相内 章、伊藤 良、岸田典子、小淵正次、高下恵美、小田切孝人、千葉 丈、田村慎一、倉田 毅、佐多徹太郎、田代真人、長谷川秀樹：経鼻インフルエンザワクチンの新型インフルエンザウイルスに対する交叉防御能の検討。第57回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009年10月
 - 25) 長谷川秀樹、相内 章、永田典代、岩田奈織子、網康至、小淵正次、岸田典子、小田切孝人、佐多徹太郎、田代真人：新型インフルエンザ H1N1 のフェレットにおける病原性の検討。第57回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009年10月
 - 26) 川口 晶、辻 隆裕、大場靖子、木村享史、相内 章、伊波英克、緒方正男、佐多徹太郎、澤 洋文、長谷川秀樹：CXCR4 アンタゴニスト(AMD3100)を用いた SCID マウスにおける Tax トランスジェニックマウス由来腫瘍細胞の組織浸潤抑制。第57回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009年10月
 - 27) 岩田奈織子、永田典代、辻 隆裕、長谷川秀樹、佐藤由子、横田恭子、水谷哲也、西條政幸、森川 茂、佐多徹太郎：SARS-CoV 感染動物モデルを用いた UV 不活化 SARS-CoV の免疫効果と副反応について。第57回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009年10月
 - 28) 岸田典子、小淵正次、高下恵美、徐 紅、氏家 誠、永田典代、岩田奈織子、相内 章、長谷川秀樹、田代真人、齋藤玲子、鈴木 宏、池松秀之、小田切孝

- 人：季節性インフルエンザワクチンにより誘導される中和抗体の新型インフルエンザウイルスに対する交差反応性および新型インフルエンザウイルスの性状。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 29) 酒井宏治、永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、松井珠乃、網 康至、平井明香、須崎百合子、水谷哲也、福士秀悦、緒方もも子、西條政幸、藤本嗣人、山田靖子、岡部信彦、佐多徹太郎、倉根一郎、森川茂：水様性下痢を呈したカニクイザルから分離したアデノウイルスの分子系統学的解析。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 30) 原崎一浩、永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐多徹太郎、山本直樹、高久 洋、佐藤人美、山本陽子、平松啓一、田代真人、山本典生：免疫抑制剤の SARS コロナウイルス増殖に与える影響についての解析。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 31) 山本典生、永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐多徹太郎、松本武久、高久 洋、山本陽子、佐藤人美、平松啓一、田代真人、平松啓一、山本直樹：Structure-based drug design (SBDD)による SARS コロナウイルス増殖抑制薬剤の同定。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 32) 永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、西條政幸、森川 茂、佐藤由子、佐多徹太郎：SARS-CoV 感染動物における宿主の Th1/Th2 バランスと重症化の関連。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 33) 加藤茂孝、永田典代、岩崎琢也、網 康至、須崎百合子：妊娠フェレットへの風疹感染により引き起こされた胎児眼球形成異常。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 34) 大岡静衣、永田典代、小池 智、野本明男：カニクイザルを用いたポリオウイルス経口感染実験。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 35) 鳥羽(安部)優子、永田典代、佐多徹太郎、竹内 理、審良静男、小池 智：ポリオウイルス感染による IFN 応答には TRIF を介する TLR 経路が重要である。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 36) 早坂大輔、永田典代、長谷川秀樹、佐多徹太郎、高島郁夫、小池 智：ダニ媒介性脳炎ウイルス (TBEV) を脳内接種した際にみられる早い時期の致死性。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 37) 竹内 薫、永田典代、網 康至、須崎百合子、西江友美、森 一泰、永田恭介：麻疹ウイルスの細胞指向性決定と弱毒化における H タンパク質の役割。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 38) 森川 茂、福士秀悦、酒井宏治、永田典代、長谷川秀樹、松井珠乃、水谷哲也、平井明香、網 康至、緒方もも子、西條政幸、山田靖子、岡部信彦、佐多徹太郎、倉根一郎：カニクイザルの致死性的イヌジステンパーウイルス感染事例の解析。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 39) 西條政幸、網 康至、須崎百合子、塩田智之、飯塚愛恵、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：コンゴ盆地型および西アフリカ型サル痘ウイルスの臓器親和性と病原性。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 40) 中島典子、佐藤由子、下ノ原 望、片野晴隆、熊坂利夫、ウエンリエム、河内正治、鈴木和男、佐多徹太郎：鳥インフルエンザウイルス(H5N1)感染症の病態の病理学的解析。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 41) 岩部幸枝、藤田英明、石坂幸人、田中嘉孝、佐多徹太郎、徳永研三：HIV-1 Vpu によるウイルス放出抑制因子 BST-2/Tetherin の細胞内分解経路の解明。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 42) 岩部幸枝、藤田英明、石坂幸人、田中嘉孝、佐多徹太郎、徳永研三：HIV-1 Vpu と BST-2/Tetherin の Transmembrane 領域間における相互作用。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 43) 岩部幸枝、巽 正志、佐多徹太郎、徳永研三：HIV-1 サブタイプ C 由来 Vif 蛋白の機能解析。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 44) 小山貴芳、孫賓蓮、峯本 譲、徳永研三、佐多徹太郎、石坂幸人：HIV-1 が誘導する宿主 DNA 二重鎖切断はマクロファージへの感染効率を上昇させる。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 45) 亀岡正典、Panasda Isarangkura-na-ayuthaya、Bongkot Soonthornsata、Piraporn Utachee、Pathom Sawanpanyalert、徳永研三、生田和良、Wattana Auwanit：プロテアーゼ阻害剤に対するウイルスの

- 薬剤感受性を低下させる CRF01_AE Gag 部位の固定。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 46) Piraporn Utachee, Panasda Isarangkura-na-ayuthaya, 中村昇太、徳永研三、Pathom Sawanpanyalert、生田和良、Wattana Auwanit、亀岡正典：A single N-linked glycosylation site in V2 region of HIV-1 CRF01_AE gp120 regulates viral neutralization susceptibility to a recombinant human monoclonal antibody, IgG1 b12. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 47) 池田輝政、徳永研三、佐多徹太郎、原田信志、小糸厚：哺乳類 APOBEC1 による内在性レトロエレメント LINE-1 の阻害。第 57 回日本ウイルス学会学術集会（東京）2009 年 10 月
- 48) 志村まり、前島一博、網蔵玲子、岩渕万里、徳永研三、今本尚子、佐多徹太郎、瀧澤俊博、大隅圭太、石坂幸人：HIV-1 感染細胞での核膜制御。第 82 回日本生化学会大会（神戸）2009 年 10 月
- 49) 片野晴隆：HHV-8 感染とカポジ肉腫、primary effusion lymphoma の発症病理。基礎系シンポジウム「エイズ発症の危険因子としての微生物間相互作用」第 23 回日本エイズ学会学術集会（名古屋）2009 年 11 月
- 50) 片野晴隆：カポジ肉腫の臨床病理と HHV-8 感染。臨床系シンポジウム 2 「HIV-1 感染と悪性腫瘍」第 23 回日本エイズ学会学術集会（名古屋）2009 年 11 月
- 51) Hata S, Urasawa N, Ogino T, Hanaoka H, Watanabe M, Odai T, Nakajima N, Tobiume M, Sato Y, Sata T: An Autopsy case of new influenza virus A/2009 (H1N1, PDM) pneumonia. 第 55 回日本病理学会秋期特別総会（東京）2009 年 11 月
- 52) 池田輝政、徳永研三、佐多徹太郎、原田信志、小糸厚：哺乳類 APOBEC1 による内在性レトロエレメント阻害。第 32 回日本分子生物学会（横浜）2009 年 12 月
- 53) 岩部幸枝、藤田英明、石坂幸人、田中嘉孝、佐多徹太郎、徳永研三：BST-2/Tetherin と HIV-1 Vpu の相互作用における結合領域の同定。第 32 回日本分子生物学会（横浜）2009 年 12 月
- 54) Kenzo Tokunaga, Yukie Iwabu, Hideaki Fujita, Yukihiro Ishizaka, Yoshitaka Tanaka, and Tetsutaro Sata : HIV-1 Vpu internalizes cell-surface BST-2/tetherin and leads it to lysosomes partially in a β TrCP-dependent manner. 第 32 回日本分子生物学会（横浜）2009 年 12 月
- 55) 志村まり、前島一博、網蔵玲子、岩渕万里、徳永研三、今本尚子、佐多徹太郎、瀧澤俊博、大隅圭太、石坂幸人：HIV-1 感染細胞での核膜制御。第 32 回日本分子生物学会（横浜）2009 年 12 月
- 56) 小山貴芳、徳永研三、佐多徹太郎、石坂幸人：レンチウイルスベクターをヒトゲノムの特定領域に挿入させる技術の開発。第 32 回日本分子生物学会（横浜）2009 年 12 月
- 57) 徳永研三：「ウイルスと宿主の対決：HIV-1 アクセサリー蛋白による抗ウイルス宿主因子の不活化の分子機構」九州大学・医歯薬セミナー（福岡）2010 年 3 月