

1 3. 血液・安全性研究部

部長 瀨口 功

概 要

血液・安全性研究部はワクチン、血液製剤、及び体外診断薬の品質に関する国家検定および標準品の整備、またこれらの業務に関連した科学的調査・研究を行っている。当部は4室で構成されており、第1室(血液製剤室)は血液製剤に関わる業務、第2室(輸血病態室)は輸血関連病態に関わる業務、第3室(物理化学室)は物理化学に関わる業務、第4室(ワクチン・血液室)は安全性(一般毒性試験など)に関わる業務を行っている。

平成23年度は震災および原発事故に伴う電力不足のために、これまで以上に節電に取り組んだ。フリーザーの使用停止をはじめ徹底した節約により目標を達成することができた。今後、電力消費を抑えながら、業務のアクティビティを恒常的に維持できる体制を構築しなければならない。また、災害に対する備えも重要で、本年度作成された業務に関する行動継続のための計画が実践できるようにしておかねばならない。

検定業務においては、子宮頸がん等ワクチン接種促進事業等により新たなワクチン需要が高まり、国家検定数も増大している。このような状況の中、不活化ポリオワクチンの導入が開始され、多くの承認前試験および検定の準備を行った。ワクチンの品質の均一性を確認するための試験の充実を図るとともに、その効率化も図らなくてはならない。すなわち、試験のスリム化を目指す一方で、新規に導入されたワクチンについては十分なチェックを行っていききたい。また試験精度の向上を目指し、感染研とメーカー間の同一試験法における試験結果のズレを極力小さなものにすべく、試験法の改良や試験に用いる共通の参照品の整備を進める。

平成23年10月には当部が担当している検定業務においてミスを行っていた事が判明した。平成20年及び平成22年に行った発熱試験で、本来よりも過剰に希釈を行った検体を用いて試験を行ったため、緩い基準で判定していた。なお、本内容は報道発表された。検体の内容に関する記載を正確に認識していなかった事が原因であり、国家検定への信頼を裏切ることとなった。大いに反省しなければならない。このような事態を受け、部内

での検定業務についての再確認を行った。今後、透明性を高めるとともに、教育訓練の拡充を図る。

国際協力業務については、多くの部員がJICAの研修事業において講師をつとめた。また、国際標準品制定に関しE型肝炎ウイルスRNAの国際標準品を独ポールエーリッヒ研究所(PEI)と協力して作製した。今回の作業では国際標準品作製と併行して日本の国内標準品の作製を進め、効率的に標準品整備作業が行えたことは有意義であった。今後も品質管理試験法の改良や試験に用いる標準品、参照品の整備にも積極的に取り組み、試験の精度および信頼性の向上に努める。

研究業務においては、「感染症」「ワクチン」「血液」の大きな3つのテーマでプロジェクトを進めている。平成23年度の「感染症」に関するトピックとしては、HTLV-1の母児感染スクリーニングのための標準品の作製を行うとともに、検査法の標準化を進めた。また「ワクチン」においては、アジュバント含有ワクチンの安全性評価法の開発に着手した。こうした当部の研究業務は、厚生労働省科学研究費および文部科学省科学研究費の補助を受けて行われている。また、建設中であった10号棟が平成24年3月に完成し、研究員室および研究室が移動した。今後、部内の研究機能を集結させ、生物学的製剤の安全性に関する基礎研究、応用研究のさらなる充実を図る。

人事の面では、平成23年3月12日に斎藤益満主任研究官が熊本大学エイズセンターより着任した。また平成23年3月末日には水落利明室長、水澤左衛子主任研究官が定年退官された。両名ともに長期にわたり血液・安全性研究部を支えていただき、たいへん感謝している。なお、水澤主任研究官には再任用として当部でご活躍いただくこととなった。

業 績

調査・研究

I. 血液製剤のウイルス安全性に関する研究

1. 病原体検出法の研究

(1) 血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査のコントロールサーベイ事業

NAT ガイドライン（平成 16 年）に基づいて血漿分画製剤メーカーと献血血液のスクリーニング実施施設においてウイルス核酸増幅検査（NAT）が実施されている。第三者機関による NAT の精度管理の実情把握を目的として、平成 17 年から厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業によって NAT コントロールサーベイを実施してきたが、今年度から厚生労働省の NAT コントロールサーベイ事業として実施することになった。今年度は HCV-NAT の感度と特異性の実情把握を目的として、ブラインド化した HCV 遺伝子型パネルを用いた NAT コントロールサーベイを実施した。血漿分画製剤メーカー 5 施設と献血血液のスクリーニング実施施設 4 施設が参加し、結果を国立感染症研究所に提出する事になっている。

[水澤左衛子、岡田義昭、浜口功]

(2) 新規レトロウイルス XMRV の検出法の開発

XMRV は前立腺癌組織から発見されたウイルスであり、その後慢性疲労症候群の原因ウイルスの候補として注目されたウイルスである。我々は、山形大学から提供された前立腺癌患者 26 人の末梢リンパ球と血漿からそれぞれ DNA と RNA を精製し、PCR 法にて XMRV 遺伝子の検出を試みたが、全ての症例から XMRV 遺伝子は検出されなかった。一方、米国における献血血を用いた大規模な共同研究の結果、XMRV 遺伝子が 1 例も発見できなかった。また、発端となった感染細胞株を継代していたマウスから内因性ウイルスとして XMRV 類似のウイルスが発見されたことから XMRV は実験室内で生じたコンタミであると結論された。我々としては、XMRV が輸血を介して感染する可能性のあるウイルスとして報告された直後から精力的に情報を集め、検査法を確立することができた。短期間で血液製剤の安全性を脅かす病原体に対応できたことは、今後役に立つと思われた。 [岡田義昭、浜口功]

(3) HBV 関連体外診断用医薬品の性能比較調査

HBV 感染動態の重要な指標となる 3 種のマーカー：HBs 抗原、抗 HBs 抗体、抗 HBc 抗体について、それらを検出／測定する体外診断用医薬品の性能比較調査を国内で承認を受け販売されている高感度キットについて実施している。なお、本調査には日本赤十字社中央血液研究所よ

り譲渡を受けた献血由来の実検体を用いた。本年度は抗 HBs 抗体と抗 HBc 抗体測定キットについての調査結果を報告する。

[水落利明、溝上雅史（国立国際医療研究センター）]

(4) HTLV-1核酸検査法の標準化

ATL 発症の危険因子の 1 つとして末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量 (PVL) が上げられる。PVL は定量 PCR 法によって測定されるが、施設毎に独自の測定方法を採用しているため測定結果には大きな差があることが知られる。そこで、HTLV-1 感染細胞 TL-0m1 の PBMC 希釈系列を標準品に用いて国内 8 施設の測定方法の標準化を試みた。標準品の測定結果から各施設の補正係数を算出し、臨床検体の PVL の測定結果を補正したところ、施設間差は 7.4 倍（補正前）から 3.4 倍（補正後）となり、標準品を用いることで標準化が可能であることが明らかとなった。

[倉光球、大隈和、浜口功]

2. 標準品整備に関する研究

(1) ウイルス等感染症の体外診断薬の評価のための標準品等の整備に関する研究

WHO の 2011 年 ESCS 会議における体外診断薬のための標準品等の整備に関する情報を収集した。EBV-DNA、第 3 次 HIV-RNA、HEV-RNA、第 3 次 HBV-DNA 及び第 4 次 HCV-RNA の国際標準品と HBsAg genotype パネルが制定された。新たに第 2 次 HAV-RNA、HBeAg、及び HBe 抗体 (Ig) の国際標準品と HEV、第 2 次 HIV-1、及び HIV-1 CRF の genotype パネルを作製することが承認された。国立感染症研究所は今回制定された国際標準品等と同様に、引き続き、新たな国際標準品と genotype パネル作製のための国際共同研究に参加することになった。

[水澤左衛子、水落利明、浜口功、小林和夫(免疫部)]

(2) 国内献血血液を用いた血清／血漿パネル（国立感染症研究所国内標準パネル）の整備

国内献血血液による国内標準パネル (HIVAg, HBsAg, HCVAb, HCV RNA, HBV DNA, HAVAb) についてパネル管理及び譲渡申請に関する審査等の事項を適正かつ円滑に実施するために標準パネル運営委員会が既に設置されている。しかしながら本省審査管理課からの運用開始に向けた取り組みが遅滞したままであるため引き続き調整をはかっている。

[水落利明、加藤孝宣(ウイルス第 2 部)、巽正志(エイズ研究センター)、大西和夫(免疫部)、小林和夫(免疫部)]

(3) E型肝炎ウイルス RNA の国際標準品及び国内標準品作製のための共同研究

ドイツのポールエーリッヒ研究所が組織する HEV RNA 国際標準品作製のための国際共同研究に共同研究者として参画し、国際標準品候補品（遺伝子型 3a）と日本の国内標準品候補品（同 3b）を同時に評価した。二つの候補品は日本の献血由来の HEV 陽性血漿を原料とし、ISO13485:2003 を取得した施設で製造した凍結乾燥品である。日本の 6 施設を含む 24 施設が参加し、主に自家開発の Real Time PCR 法を用いて測定した。14 組の定量法と 20 組の定性法の測定結果に基づいて国際標準品候補品の力価は 250,000 IU/ml と決定され、2011 年 ECBS で第 1 次 HEV RNA 国際標準品（6329/10）が制定された。国内標準品候補品は国際標準品と同等の品質、同じ力価（250,000 IU/ml）であることが示され、2012 年第 1 回薬事・食品審議会血液事業部会安全技術調査会血液製剤の安全性確保対策に関する検討小委員会で HEV RNA 国内標準品が制定された。

[岡田義昭、水澤左衛子、百瀬暖佳、浜口功]

(4) 第 2 次 HBV-DNA 国際標準品の更新のための国際共同研究への参加

イギリスの NIBSC が組織する第 2 次 HBV-DNA 国際標準品の更新のための国際共同研究に参加した。共同研究には 12 施設が参加して候補品の力価を測定し、15 組の測定結果が報告された。共同研究の結果は 2011 年 ECBS に報告され、力価 850,000 IU/mL の第 3 次 HBV-DNA 国際標準品（code 10/264）が制定された。 [水澤左衛子]

(5) HTLV-1 国内標準品作成に関する研究

これまで HTLV-1 核酸検査は、主に研究目的で様々な研究施設で独自に開発されて来たが、同一検体の測定値には施設間で大きな隔りがある。そこで、試料中の HTLV-1 のコピー数が明らかである標準品を設定し、施設間の測定方法の標準化を行った。国内 8 施設での評価の結果、HTLV-1 感染細胞株 TL-0m1 の希釈系列を標準品に設定した。臨床検体を用いて核酸検査の測定方法の標準化の検討をした所、測定値は補正できる事を確かめた。

[倉光球、大隈和、水澤左衛子、岡田義昭、浜口功]

3. 輸血・細胞治療を介する病原体に関する研究

(1) プリオンの研究

英国では、輸血による vCJD 感染を防ぐために白血球除去フィルターが導入されている。導入以後、発症前に献血したドナーがいたが、それらのドナー由来の血液製剤

を輸血された受血者からの vCJD 発症の報告はない。血漿中にも異常プリオンタンパクが存在しているため、白血球除去フィルターで細胞を除去しても理論的には感染性が残存していることになる。我々は、フィルターに異常プリオンがトラップされるために感染性がなくなる、との仮説の基に白血球除去フィルターによる異常プリオン除去を培養系を用いて検討した。生理食塩水に異常プリオンを添加し、白血球除去フィルターで濾過した場合、ろ液から効率良く除去できることが示された。血漿については、検討中である。

[岡田義昭、水澤左衛子、野島清子、浜口功]

(2) パルボウイルス B19 の研究

パルボウイルス B19（以下 B19）は、一過性に非常に高いウイルス血症を呈するが、多くの感染者は不顕性感染となる。献血者の 40～50% が抗体を保有しているとされるため原料血漿の基準は、 $10^4 \sim 10^5$ IU/mL に設定されていることが多い。しかし、この基準は臨床の経験から設定されたもので科学的に決定された数値ではない。我々は、独自に開発した B19 培養系を用いてこの数値について検討した。数万人の血漿プールから製造されるグロブリン製剤は、均一な B19 中和抗体価を反映していると推定できるため、製剤中の IgG の量とその B19 中和活性を検討した。その結果、血漿 1mL に含まれる IgG は 10^4 IU/mL の B19 を完全に中和できることを明らかにできた。培養と臨床からそれぞれ得られた数値は、類似した値であった。 [岡田義昭、野島清子、浜口功]

(3) HCV 感染による B 細胞機能異常、特に B 細胞腫発症機序についての研究

A20 は腫瘍壊死因子- α 刺激後急速に誘導されるタンパク質として同定された tumor necrosis factor- α induced protein 3 (TNFAIP3) の別名で、NF- κ B 経路の負の調節因子である。最近の報告で、A20 の機能欠損によって引き起こされる NF- κ B シグナル伝達の制御異常が、一部の成熟 B 細胞リンパ腫の病因に関与していることが示唆されている。一方慢性 C 型肝炎患者では B 細胞リンパ腫の発症頻度が高いことが疫学的データから示唆されている。本研究では慢性 C 型肝炎患者 B 細胞における A20 分子の発現動態を解析し、B 細胞リンパ腫発症機序について考察した。

[楠英樹、持田恵子（細菌第 2 部）、小原恭子（鹿児島大学）、水落利明]

(4) 組換え VSV を用いた HIV-1 感染症/エイズに対す

新規治療法の開発

ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)感染症/エイズに対する現在の標準的治療法である多剤併用療法は非常に効果的ではあるが、副作用や薬剤耐性ウイルスの出現による治療効果の減弱、ウイルスの完全排除が極めて困難等の重大な問題点もあるため、それを改善し補完する新規薬剤の創出が必要である。そのため、これまでの薬剤にない作用機序を有する新規バイオ薬剤候補である組換え水疱性口内炎ウイルス(VSV)を種々作製し、その有効性を *in vitro* だけでなく、HIV-1 が感染したヒト化マウスを用いて評価し、新規治療法の開発を進めている。

[大隈和、渡辺哲(国立シンガポール大学)、山本直樹(国立シンガポール大学)、田中勇悦(琉球大学)]

(5) 組換え VSV 等を用いた HTLV-1 感染症/ATL に対する新規治療法の開発

ヒト T 細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)感染によって引き起こされる成人 T 細胞白血病(ATL)は、予後不良の疾患であり、現在も有効な治療法は開発されていない。最近、ATL 細胞に特異的に高発現する接着分子 TSLC1 等が同定され、有効な治療法や早期発症診断法開発のための表面マーカーとして注目されている。そこで、腫瘍溶解能を有することが知られている VSV 等を用いて、TSLC1 分子等を標的とした新規治療法の開発を進めている。

[大隈和、館山誠司(株式会社マイクロン)、森下和広(宮崎大学)、山本直樹(国立シンガポール大学)、広瀬国孝(株式会社マイクロン)、山口一成、浜口功]

(6) HTLV-1 感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究

HTLV-1 キャリアフォローの充実化を図るため、キャリアの病態の進行度や重症度を判定し、ATL 発症予測に応用可能なバイオマーカーを探索することを目的に、ATL 患者で高値を示すことが報告されている HGF、sFas、および OPN について予備検討を行った。HTLV-1 キャリア血漿中の HGF 量は健常者より有意に高かった。また、sFas および OPN 量は ATL 患者検体で HTLV-1 キャリアより有意に高い結果が得られ、HGF、sFas、OPN がバイオマーカーとして利用できる可能性が示唆された。

[大隈和、巽正志(エイズ研究センター)、百瀬暖佳、浜口功]

(7) 病原体不活化に関する研究

昨年度、紫外線照射による赤血球製剤の病原体不活化の可能性を見いだした。今年度は、血小板製剤で紫外線

照射用に CE マークを取得した血液バッグの形態から液の厚さが、4.1mm の赤血球製剤に添加した病原体の不活化効率を検討した。C 型肝炎ウイルスのモデルウイルスであるウシ下痢症ウイルス(BVDV)を用いて検討したところ、全血とほぼ同じヘマトクリット(Ht)40%に調整した赤血球製剤を約 4 Log 不活化することが可能であった。また、Ht を 10、20、40%に調整し、同量の紫外線照射したところ、Ht が低い程不活化効率は指数的に大きくなることが判明した。なお、これらの照射では著明な溶血は観察できなかった。

[岡田義昭、野島清子、浜口功]

(8) 日本における血液製剤の副作用サーベイランス制の確立に関する研究

2007 年 11 月に輸血製剤による副作用全数把握に向けてのサーベイランスシステムを構築し、オンライン登録による副作用収集の体制づくりの検討を行っている。7 つの大学病院から開始したパイロットスタディは、2009 年度に 300 床以下の 6 病院が加わり、さらに 2010 年度より新たに全国の大学病院の 34 施設がパイロットスタディに参加し、今年度 6 大学病院が新規参加した。今年度までに現在全国の大学病院の半数以上がシステムに参加し、全国網羅のシステムの構築に向けての基盤作りが順調に進行している。

[小高千加子、岡田義昭、種市麻衣子、大隈和、浜口功]

II. 品質管理に関する業務、研究

1. 血液製剤

(1) WHO による乾燥濃縮人血液凝固第 VII 因子の第 2 世代国際標準品制定 collaborative study

第 2 世代の乾燥濃縮人血液凝固第 VII 因子国際標準品制定のための collaborative study に参加し、候補品の力価測定作業を行った。11 ヶ国 24 研究機関からのデータを NIBSC が解析を行い、今後第 2 世代の乾燥濃縮人血液凝固第 VII 因子国際標準品の力価が決定されることになっている。

[種市麻衣子]

(2) WHO による乾燥濃縮人血液凝固第 II 因子、第 X 因子の第 4 世代国際標準品制定 collaborative study

第 4 世代の乾燥濃縮人血液凝固第 II 因子、第 X 因子国際標準品制定のための collaborative study に参加し、候補品の力価測定作業を行った。14 ヶ国 28 研究機関からのデータを NIBSC が解析を行い、今後第 4 世代の乾燥

濃縮人血液凝固第 II 因子、第 X 因子国際標準品の力価が決定されることになっている。 [種市麻衣子]

(3) 重合体否定試験の試験法標準化と試験法バリデーションについての研究

静注グロブリンにおける本試験は、アナフィラキシーショック等の副反応の原因となるグロブリン重合体含量が 1.0%以下であることを確認する試験である。現在試験法標準化を進めており、H23 年度は、グロブリンモノマー、ダイマー、オリゴマー、ポリマーを一定量含む分析参照品を定めた。抗体医薬の品質管理に必須とされる超速心分析法を用いてグロブリン凝集体を解析し、高速液体クロマトグラフ法と比較検討し、新基準値案を定めるための基礎データの収集を行った。現在の分析技術に見合った分析方法で品質管理を実施して製剤の安全性を担保することを目指している。

[野島清子、岡田義昭、浜口功]

(4) 抗補体性否定試験の試験法標準化と試験法バリデーションについての研究

静注用グロブリンにおける本試験は、アナフィラキシー等の副反応の原因となるグロブリン凝集体に起因する非特異的な補体活性化能が一定以下であることをバイオアッセイで確認する試験である。

H23 年度は、抗補体価を定めた参照品の作製を開始し、血液製剤メーカーの品質管理部との共同研究により、抗補体価を定めた。施設間差をなくし試験法を標準化することを目指している。

[野島清子、斎賀菊江、岡田義昭、浜口功]

2. ワクチン・抗生物質

(1) 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンのたん白質含量試験（ローリー法）における乖離の原因と解決に向けた研究

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの全たん白質含量は生物学的製剤基準（生物基）の一般試験法に基づいたたん白質含量試験（ローリー法）によって決定されている。当該ワクチンのたん白質含量は、これまでに生物基で規定されている合格基準を十分満たしているものの、メーカ自家試験値と感染研試験値の間である一定の乖離が生じていた。そこで、この乖離の原因と解決策を検討した。その結果、乖離の原因は、当該ワクチンに添加剤として含まれる乳糖水和物がトリクロ酢酸煮沸沈殿と洗い後の沈殿たん白質と一緒に上澄み液に残っていたためであった。その解決方法として、この残存液量を 0.05 mL 以下にすることが有

効であることを明らかにした。本研究成果により、当該ワクチンのたん白質含量をより正確に決定できるようになった。

[楠英樹、大隈和、浜口功]

(2) 不活性化ポリオワクチンの承認前試験等における物理化学試験

当該ワクチンにつき、たんぱく質含量試験、ホルムアルデヒド含量試験、水素イオン濃度試験、2-フェノキシエタノール含量試験の 4 試験を実施した。前 2 試験の SOP は、生物基一般試験法に記載されている試験法と多少異なっていたが、どちらの方法でも基準を満たした。2-フェノキシエタノール含量試験は、一般試験法には記載されていない試験であるが、製造所からの情報が少なく、測定値は基準を満たしたものの、試験の実施に支障があった。 [楠英樹、田中明子、大隈和、ウイルス第二部]

(3) 平成 23 年医薬品製造業一斉監視指導抜き取り試験検査品（抗生物質）の赤外吸収（IR）スペクトル法による確認試験

KBr 及び KCl ディスク法を実施し、標準品と検体のスペクトル比較から同定確認を試みた。(I) セフォチアム塩酸塩（2 社、3 ロット）の結果：全ての検体は標準品と同一のスペクトルを与え、同一物と判断できた。(II) ホスホマイシンナトリウム（6 社、14 ロット）の結果：ホスホマイシン標準品はフェネチルアンモニウムであるため、ナトリウム塩である検体とのスペクトル比較では同定確認ができなかった。一方で、日局方に記載されているホスホマイシンナトリウムの参照スペクトルと検体 14 ロットのスペクトルを比較した場合、ほぼ同一であることが確認された。14 ロット全ての検体はホスホマイシンナトリウムと同等成分を含有すると推定された。

[楠英樹]

(4) 平成 23 年医薬品製造業一斉監視指導抜き取り試験検査品（抗生物質）の核磁気共鳴（NMR）スペクトル法による確認試験

(a) セフカペンピボキシル塩酸塩（錠剤：16 検体、細粒：9 検体）の確認

サンプル（標準品、検体）は Methanol-d₄ (TMS) で抽出した。¹H-スペクトル：標準品と錠剤では、セフカペンピボキシルのシグナルは完全に分離していた。錠剤中の賦形剤由来のピークは小さく、同定への影響は無視できる程度であり、一次解析ができるスペクトルが得られた。細粒は賦形剤のピークが大きく、5 ppm～7 ppm の領域の分離ピークが同定に利用できた。薬局方記載の

原薬確認試験にある面積強度比 (B/A=1) は 0.36~0.77 で、規格を満たさなかった。標準品スペクトルと錠剤の検体スペクトルはシフト、パターンがほぼ同一で、等量混合スペクトルは全てのシグナルが標準品と一致した。細粒の等量混合スペクトルでは 5 ppm~7 ppm の領域のシグナルが一致した。¹³C-スペクトル：標準品とすべての検体の 1次元スペクトルでは、セフカペンピボキシル塩酸塩由来の 21 本中、20 本のピークが検出され、1 ピークが溶媒 (MeOH-d4) ピークに含まれていた。等量混合スペクトルは全てのシグナルが標準品と一致し、24 検体の同定確認を完了した。

(b) ホスホマイシンナトリウム (注射用：14 検体) の確認

¹H-スペクトル及び¹³C-スペクトル：非常に単純な構造の化合物であることから、¹H-及び¹³C-スペクトルは標準品とすべての検体について、完全にピークが分離したスペクトルを与えた。同定は容易であり、等量混合スペクトルのシグナルは全てのシグナルが標準品と一致した。すべての検体に 10%mol (対ホスホマイシン) 程度のクエン酸が認められた。

(c) セフォチアム塩酸塩 (注射用：3 検体) の確認

¹H-スペクトル及び¹³C-スペクトル：標準品とすべての検体について、同定が可能な、分離したシグナルを与えた。各検体スペクトルは標準スペクトルと非常に類似しており、等量混合スペクトルでは全てのシグナルが標準品と一致した。 [矢野茂生]

(5) インフルエンザワクチンの新しい品質管理試験法構築に向けた試み

これまでに我々は、インフルエンザワクチンの新たな品質管理法として遺伝子発現解析法の導入を試み、毒性評価のための17のマーカー遺伝子を同定した。本年度は財団法人 食品薬品安全センター 秦野研究所と共同し、ワクチン接種に伴うマーカー遺伝子の発現パターンにおける施設間差の検討を行った。その結果、実際の測定値には乖離が見られたが、発現パターンには高い相関が確認された。

[百瀬暖佳、安藤栄里子(秦野研)、立花滋博(秦野研)、永田伴子(秦野研)、倉光球、水上拓郎、荒木久美子、古畑啓子、浜口功]

(6) 網羅的遺伝子発現法を用いた経鼻インフルエンザワクチンの安全性試験法の開発

近年、免疫賦活化能を高める目的でアルミニウムアジュバントや MPL、スクワレンなどを添加するワクチンが

増加してきた。また接種法も多様化が進む一方で安全性・有効性評価法に関しては従来の試験に依存している。そこで、我々が開発してきた新規試験法によって新規アジュバント (CpG アジュバント K3) を添加した経鼻インフルエンザ HA ワクチン (H1N1) の安全性が評価できるかを検討した。その結果、マウス投与後 1 日目において HA+CpG 投与群において有意な体重減少が認められ、ほぼすべてのバイオマーカーの有意な遺伝子発現上昇が認められた。また、各種遺伝子について発現を調べたところ、血球系と肺胞上皮細胞、血球および上皮のみに発現している遺伝子をそれぞれ同定した。以上の結果から、接種法の違い、アジュバントの有無によっても本試験法が適用可能である事が明らかとなった。

[倉光球、水上拓郎、百瀬暖佳、益見厚子、荒木久美子、古畑啓子、浜口功]

III. ワクチン開発および接種法に関する研究

1. CTL 誘導型 C 型肝炎ワクチンの開発

CTL 誘導型 C 型肝炎ワクチンに用いる HCV 由来 CTL エピトープの検索、および有効性に関する検討を行った。ペプチド結合リポソームワクチンは従来のペプチドを用いた免疫法やウイルス感染などとは異なる免疫原性をペプチドに与えることを示唆する結果が得られた。この性質を用いて、慢性ウイルス感染症の治療ワクチンの創製が可能になると考えられた。

[種市麻衣子、赤塚俊隆 (埼玉医科大学)、内田哲也]

2. CTL 誘導型インフルエンザワクチンの開発

献血由来末梢血単核球 (PBMC) を用いた検討、および、2 次免疫におけるアジュバント要否の検討を行った。献血由来 PBMC につき HLA タイピングを行った結果、88%が HLA-A2 あるいは HLA-A24 陽性であった。また、高頻度でインフルエンザウイルス由来 M1 あるいは NP タンパクに反応性であった。ペプチドライブラリを用いた検索の結果、NP、PA、PB1、PB2 の中から新規 CTL エピトープが同定された。アジュバント存在下で低容量のリポソーム結合ペプチドを 1 次免疫したマウスに 2 次免疫を行ったところ、アジュバントなしで顕著に CTL が誘導されることが確かめられた。

[種市麻衣子、高田礼人 (北海道大学)、内田哲也]

3. CTL 誘導型エボラワクチンの開発

前年度までに同定した HLA-A2 および A24 拘束性エボラ

ウイルス由来 CTL エピトープにつき、このエピトープによる CTL 誘導およびペプチド特異的 killing 活性を検討した。9 種類のエボラウイルス由来 HLA-A24 拘束性ペプチドを結合させたリポソームすべてにおいて、killing 活性の誘導が認められた。HLA-A2 拘束性 CTL エピトープのうち 2 種類、HLA-A24 拘束性 CTL エピトープのうち 7 種類のペプチドを結合したリポソームによって誘導された CTL が、内在性抗原を認識することが明らかとなり、ワクチン抗原として適していると考えられた。

[種市麻衣子、松井政則(埼玉医科大学)、内田哲也]

4. 免疫原性増強法の開発とワクチンへの応用

SOCS1 アンタゴニスト発現型 BCG 株は、INF- γ 、TNF- α 、RANTES などの種々のサイトカインおよびケモカインの産生を、親株の BCG 東京株と比較して増強し、強毒結核菌 H37Rv 株の噴霧感染系において、脾臓での bacterial load を有意に低下させることができることがわかった。このような手法で自然免疫を活性化することにより、抗結核特異免疫が増強され、結果として結核菌の脾臓での増殖を抑制できたことは、HIV (SIV) 特異的な免疫応答における同様の効果を期待させるものである。

[前山順一、網康至(動物管理室)、松尾和浩(日本 B C G 研究所)]

5. 結核ブースターワクチンの開発

(1) ワクチン候補用抗原の選択

未発症結核菌感染者における抗体応答および結核菌蛋白質発現を検討した。23 種の休眠期および増殖期抗原に対する抗体レベルにおいて、未発症結核菌感染者群で最も高い値を示したのは、Antigen85A、MDP1 の 2 種であった。次に、これらの特異抗体を用いて結核腫の肺組織切片の免疫染色を行った。その結果、抗 MDP1 および抗 Antigen85 抗体はともに結核腫中央部を染色した。この 2 種類の抗原は、宿主免疫誘導能があり共に防御抗原であることから、内因性再燃を防止し、成人の肺結核の発症を予防するワクチン候補抗原分子であると期待される。[前山順一、松本壮吉(大阪市大)、山本三郎(日本 B C G 研究所)]

(2) 結核菌組換えタンパク質およびアジュバントの評価

プライム免疫である BCG の効果を増強し、成人期以降の低下した結核免疫を増強するブースターワクチンの開発を目指している。今回は、結核菌組換えタンパク質をマウスおよびモルモットに投与し、マウスを用いて抗体

価を、モルモットを用いて遅延型過敏反応(DTH)などの免疫応答を評価した。マウスにおいては、G91 を用いた群では、アジュバント非添加群等と比べ、Th1 免疫を示す IgG2c 抗体価の増強が認められた。一方、弱い DTH 反応を示す BCG 投与モルモットモデルを作成したところ、ブースターによる DTH の増強が認められた。このワクチン候補によって結核免疫が増強される可能性が示された。[前山順一、伊保澄子(福井大)、岡真優子(大阪市大)、松本壮吉(大阪市大)、井坂雅徳(名古屋市大)、山本三郎(日本 B C G 研究所)]

6. 皮内投与デバイスとしてのマイクロニードルの開発と評価

中実針型については、その形状により皮膚への穿刺性能が異なっていた。また、穿刺性能の優れている形状のものほど、皮膚穿刺の過程で破損しやすい傾向が認められた。すなわち、穿刺性能と堅牢性のバランスを考慮してマイクロニードルを設計することが必要と考えられた。中空針型については、マイクロニードルが皮膚を穿刺しているにもかかわらず、排出した色素液の大部分が皮膚表面に漏れた。皮内への穿刺深度を安定して制御・維持するための方法・器具が必要となると考えられる。

[前山順一、内藤誠之郎(検定検査品質保証室)、加藤洋行(凸版印刷(株))]

7. BCG の多様性に関する研究

(1) 各国 BCG 亜株の比較

生後まもなく接種するプライムワクチンとしての BCG について、現在、各国使用されている亜株の中でより有用な株を評価するため、および品質管理に有用な情報を得るために比較検討している。マウスで検討したところ日本株を含む前期分与株はメモリー細胞の誘導能が高いことが示された。一方モルモットを用いた場合、検討した BCG ワクチン株の間には結核菌感染防御効果に差は検出されなかった。

[前山順一、瀧井猛将(名古屋市大)、矢野郁也(日本 B C G 研究所)、山本三郎(日本 B C G 研究所)]

(2) 日本株 BCG である BCG Tokyo172 のサブポピュレーション BCG-I と BCG-II の比較

BCG Tokyo 172 株 I 型および II 型菌について脂質免疫学的な観点から解析し、宿主応答機序の一部を解明した。総脂質画分は TLR2 依存的に宿主認識され、その反応性は I 型菌に比べ II 型菌由来が優位であった。PGL は総脂質画分の宿主応答を抑制的に制御した。また抗酸菌に特異

的な TDM は mincle 分子、GMM は TLR2 分子をレセプターとして限定的に宿主認識されることが明らかになった。[前山順一、藤原永年(大阪市大)、矢野郁也(日本BCG研究所)、山本三郎(日本BCG研究所)]

IV. 血液に関する研究

1. 造血幹細胞特異的チロシンキナーゼ Tie2 の機能解析

造血幹細胞の機能発現には、造血niche を構成する niche細胞の Ang1 によって、造血幹細胞の Tie2 が活性化されることが重要であると考えられている。一方我々は、Tie2 の過剰発現によって血液細胞での Ang1 の発現量が増加し、Tie2 のチロシンリン酸化が亢進することを明らかにした。Ang1 のプロモーター活性は、Tie2 の kinase-dead 体で阻害されたことから、Tie2 のキナーゼ活性が Ang1 の発現調節に重要であることが示唆された。

[百瀬暖佳、浜口功]

2. IRF-2 のマウス造血幹細胞に及ぼす影響について

これまで我々はインターフェロン制御転写因子 IRF-2 がマウス骨髄細胞の Stem cell 分画に高発現していることと、IRF-2 欠損マウスの骨髄細胞における KSL(c-kit+, Sca-1+, Lin-) の X線照射マウスへの移植後の生着率が低いことを報告した。IRF-2 欠損マウス由来の骨髄細胞全体を X線照射マウスに移植するとき、移植細胞数を多くするとある程度の細胞生着が認められた。このことから KSL 以外の分画に骨髄再建能を持つ細胞が存在している可能性を考えている。また IRF-2 欠損マウスにおいて骨髄造血幹細胞に対する一型 IFN による影響以外のメカニズムの検索も行なっている。

[益見厚子]

3. 先天性赤芽球癆の原因遺伝子の機能解析

先天性赤芽球癆(DBA)は、造血幹細胞からの赤芽球分化・増殖異常により重症の貧血をおこす。リボソームタンパク質遺伝子のヘテロ接合変異が原因として知られる。PCR による遺伝子コピー数の簡易測定法を構築し、日本の DBA 患者検体で試みたところ、変異未同定検体の約 26% で遺伝子コピー数異常(片アレルの欠失)を見いだした。片アレルの欠損例(全7例)では、共通して成長遅延が認められ、日本における DBA の遺伝子変異のタイプと病態との関連が示唆された。また培養細胞やヒト造血幹・前駆細胞を用いて shRNA で RPS19 を発現抑制するとオートファジーが誘導されることを見出した。今後、

リボソームストレスから赤芽球分化抑制が誘導されるメカニズムについて解析を進め新しい治療法開発を目指す。

[倉光球、浜口功]

4. ATL モデルマウスを用いたがん幹細胞特性の解明

我々は ATL 様病態のモデルマウス (HTLV-1 Tax-Tg) の脾腫中に存在するがん幹細胞に注目し、がん幹細胞と ATL 発症との関係解明のために研究を進めている。昨年行った発現遺伝子プロファイリングの結果から、がん幹細胞では造血幹細胞や腫瘍関連の遺伝子の多くが高発現していること、逆に癌抑制因子や正常な造血細胞分化に機能する遺伝子の幾つかが抑制されていることが判明し、それらの特徴から ATL 様がん幹細胞がリンパ球系への細胞分化にコミットした幹細胞であることが推察された。また、ATL 細胞を NOD/SCID マウスに接種したところ、16 時間後に脾臓および骨髄に定着が認められ、更に 14 日までは当該臓器で細胞の増殖像が認められた。また、免疫組織学的検索から、ATL 癌幹細胞ニッチの同定に成功した。

[水上拓郎、滝澤和也、長谷川秀樹(感染病理部)、浜口功]

5. マウス胸腺の微小環境に関する研究

胸腺は免疫応答の司令塔の役割を果たす T 細胞の分化誘導器官であり、胸腺が免疫システムにとって最も大切な臓器といえるが、その微小環境の細胞分子機構については殆ど解明されていない。胸腺微小環境を主に構成する上皮細胞は皮質部ではケラチン 8、髄質部ではケラチン 5 が発現しているが、その役割について不明である。今回、マウスにおいて、胸腺上皮細胞でのケラチン 8 の発現が皮質上皮細胞のアポトーシスを抑制し、組織構築を保持することを見いだした。

[小高千加子]

国家検定、収去試験、抜き取り検査、依頼試験、承認前検査等の実績

1. 国家検定

血液製剤力価試験：96 ロット

免疫グロブリン G 重合物否定試験：111 ロット

抗補体性否定試験：78 ロット

含湿度試験：245 ロット

ホルムアルデヒド定量試験：222 ロット

たん白質定量試験：170 ロット

たん白窒素定量試験：107 ロット

凝固性たん白窒素定量試験：53 ロット

アルミニウム定量試験（スチルバゾ）：2 ロット
アルミニウム定量試験（プラズマ発光）：18 ロット
フェノール定量試験：14 ロット
MPL 含量試験：33 ロット
ヘモグロビン定量試験：6 ロット
クエン酸ナトリウム定量試験：6 ロット
ヒスタミン定量試験：2 ロット
乾燥抗 D 人免疫グロブリン：4 ロット
抗 HBs 人免疫グロブリン：2 ロット
乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン：3 ロット
ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリン：2
ロット
異常毒性否定試験：336 ロット
発熱試験：59 ロット

2. 収去検査

抗 A 血液型判定用抗体、4 検体（適：4 検体）
抗 B 血液型判定用抗体、4 検体（適：4 検体）
抗 D 血液型判定用抗体、6 検体（適：6 検体）
抗ヒトグロブリン抗体、5 検体（適：5 検体）
赤外吸収試験：17 ロット
NMR 試験：42 ロット

3. 抜き取り検査

力価試験：7 ロット
活性化凝固因子否定試験：7 ロット
免疫グロブリン G 含量試験：2 ロット
同定試験：2 ロット
異種たん白否定試験：2 ロット
異常毒性否定試験：9 ロット
発熱試験：9 ロット

4. 依頼検査

含湿度試験（水分定量法）：10 ロット
たん白質定量試験：24 ロット
たん白窒素定量試験：7 ロット
アルミニウム定量試験（スチルバゾ）：2 ロット
チメロサル定量試験：2 ロット

5. 承認前検査

水素イオン濃度試験：3 サンプル
たん白質定量試験：5 サンプル
ホルムアルデヒド定量試験：4 サンプル
2-フェノキシエタノール試験：15 サンプル
異常毒性否定試験：8 サンプル

6. 行政検査

異常毒性否定試験：2 ロット

7. 総合判定

（国家検定）

乾燥フィブリノゲン：6 ロット
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子：47 ロット
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ：36 ロット
人ハプトグロビン：6 ロット
筋注用人免疫グロブリン：4 ロット
静注用人免疫グロブリン：185 ロット
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン：3 ロット
抗破傷風人免疫グロブリン：3 ロット
PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン：3 ロット
人血清アルブミン：242 ロット
加熱人血漿たん白：18 ロット
乾燥抗 D 人免疫グロブリン：4 ロット
抗 HBs 人免疫グロブリン：2 ロット
乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン：3 ロット
ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリン：2 ロット

（抜き取り試験）

第Ⅸ因子（複合体含む）：7 ロット
ヒスタミン加人免疫グロブリン：2 ロット

国際協力関係業務

- 1) 2011 年 9 月 21 日：台湾国防医学研究所、国立防衛医学センター 職員に対する研修で、「Quality control test for biologics in Japan」の講義を行った。 [浜口功]
- 2) 2011 年 9 月 21 日：台湾国防医学研究所、国立防衛医学センター職員に対する研修で、「General safety test」の講義を行った。 [益見厚子]
- 3) 2011 年 9 月 21 日：台湾国防医学研究所、国立防衛医学センター職員に対する研修で、「Development of new abnormal toxicity test」の講義を行った。 [倉光球]
- 4) 2012 年 1 月 27 日：JICA 研修「中米地域血液スクリーニング検査向上」コースで、「ヘモビジランス」の講義を行った。 [小高千加子]
- 5) 2012 年 1 月 31 日：JICA 研修「中米地域血液スクリーニング検査向上」コースで、「B 型と C 型肝炎ウイルス検査」の講義を行った。 [水落利明]
- 6) 2012 年 1 月 31 日：JICA 研修「中米地域血液スクリー

ニング検査向上」コースで、「ウイルスの不活化・除去」の講義を行った。 [岡田義昭]

7) 2012年2月1日: JICA研修「中米地域血液スクリーニング検査向上」コースで、「細菌感染症」の講義を行った。 [浜口功]

8) 2012年3月8日: JICA研修「AIDSの予防及び対策」コースで、「ヘモビジランス」の講義を行った。 [小高千加子]

9) 2012年3月8日: JICA研修「AIDSの予防及び対策」において、「HIVの感染機構 Mechanism of HIV infection」の講義を行った。 [大隈和]

10) 2012年3月8日: JICA研修「AIDSの予防及び対策」において、「肝炎ウイルス感染の診断キット」の講義を行った。 [水落利明]

receptors and human OX40 ligand efficiently eliminates HIV-1-infected CD4-positive T cells expressing OX40.

Hum Immunol. 72: 295-304, 2011

7) Bravo-Nuevo A, O'Donnell R, Rosendahl A, Chung JH, Benjamin LE, Odaka C: RhoB deficiency in thymic medullary epithelium leads to early thymic atrophy. *Int Immunol*, 23: 593-600, 2011

8) Morokuma K, Kobori N, Fukuda T, Uchida T, Sakai A, Toriba M, Ohkuma K, Nakai K, Kurata T, Takahashi M: Experimental manufacture of equine antivenom against yamakagashi (*Rhabdophis tigrinus*). *Jpn J Infect Dis*, 64: 397-402, 2011

9) Shirahata A, Fukutake K, Higasa S, Mimaya J, Oka T, Shima M, Takamastu J, Taki M, Taneichi M, Yoshioka A, Study Group on Factors Involved in Formation of Inhibitors to Factor VIII and IX Preparations: An analysis of factors affecting the incidence of inhibitor formation in patients with congenital haemophilia in Japan. *Haemophilia*, 17: 771-776, 2011

10) Masumi A. NS5A interacting proteins and progress in anti-hepatitis C virus research. *Curr. Topics in Virology*, Research Trend, Vol. 9, 2011

11) Baylis SA, Mizusawa S, Okada Y, Hanschmann K-M O: Collaborative Study to Establish a World Health Organization International Standard for Hepatitis E Virus RNA for Nucleic Acid Amplification Technology (NAT)-Based Assays. *WHO/BS/2011.2175*, 2011

12) Luc S, Luis TC, Boukarabila H, Macaulay IC, Buza-Vidas N, Bouriez-Jones T, Lutteropp M, Woll PS, Loughran SJ, Mead AJ, Hultquist A, Brown J, Mizukami T, Matsuoka S, Ferry H, Anderson K, Duarte S, Atkinson D, Soneji S, Domanski A, Farley A, Sanjuan-Pla A, Carella C, Patient R, de Bruijn M, Enver T, Nerlov C, Blackburn C, Godin I, Jacobsen SE. The earliest thymic T cell progenitors sustain B cell and myeloid lineage potential. *Nat Immunol.*, 13: 412-419. 2012

13) Masumi A, Miyatake S, Kohno T, Matsuyama T: Interferon regulatory factor-2 regulates hematopoietic stem cells in mouse bone marrow, *Advanced Hematopoietic Stem Cell*, 91-112, In Tech Book, 2012

14) Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, Takagi M, Toki T, Terui K, RuNan W, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kitoh T, Goi K, Kudo K, Matsubayashi T, Mizue N, Ozeki M, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mizukami T, Yamaguchi K, Ogawa S, Ito E, Hamaguchi I: Extensive gene deletions in

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Naka T, Maeda S, Ohara N, Yamamoto S, Yano I, Maeyama J, Ogura H, Kobayashi K and Fujiwara N : Lipid phenotype of two distinct subpopulations of *M. bovis* BCG Tokyo 172. *J Biol Chem*, 286: 44153-44161, 2011

2) Ito M, Kusunoki H, Mochida K, Yamaguchi K, Mizuochi T: HCV infection and B-cell lymphomagenesis. *Adv Hematol*, 2011: 835314, 2011

3) Iho S, Osawa Y, Takatsuka H, Maeyama J, Takauji R, Horiguchi S, Kitagawa H, Matsuki T and Yamamoto S. Unique characteristics of palindromic CpG oligodeoxynucleotide, p157-176, In: Takii T, Maeyama, J, Yamamoto S (eds) *BCG---Vaccine and Adjuvant*. Japan Anti-Tuberculosis Association, Tokyo, 2011

4) Maeyama J, Mucosal adjuvants, p177-192, In: Takii T, Maeyama, J, Yamamoto S (eds) *BCG---Vaccine and Adjuvant*. Japan Anti-Tuberculosis Association, Tokyo, 2011

5) Ito M, Kusunoki H, Mizuochi T: Peripheral B cells as reservoirs for persistent HCV infection. *Front Microbiol.* 2: 177, 2011

6) Okuma K, Tsuruno C, Takahashi Y, Tanaka R, Tanaka Y, Takahama Y, Hamaguchi Y, Hamaguchi I, Yamaguchi K: A recombinant vesicular stomatitis virus encoding HIV-1

Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood*, 119: 2376-84, 2012

15) Sun X, Saito M, Sato Y, Chikata T, Naruto T, Ozawa T, Kobayashi E, Kishi H, Muraguchi A, Takiguchi M. Unbiased analysis of TCR α/β chains at the single-cell level in human CD8(+) T-cell subsets. *PLoS One*, in press, 2012

16) Murayama A, Sugiyama N, Watashi K, Masaki T, Suzuki R, Aizaki H, Mizuochi T, Wakita T, and Kato T: The Reference Panel of Japan for Evaluation of Hepatitis C Virus RNA and Core Antigen Quantitative Assays. *J Clin Microbiol*, in press, 2012

17) Kusunoki H, Okuma K, Hamaguchi I: Estimation of lactose interference in vaccines and a proposal of methodological adjustment of total protein determination by the Lowry method. *Jpn J Infect Dis*, in press, 2012

18) Odaka C, Kato H, Otsubo H, Takamoto S, Okada Y, Taneichi, Okuma K, Kimitaka Sagawa K, Hoshi Y, Tasaki T, Fujii Y, Yonemura Y, Iwao N, Tanaka A, Okazaki H, Momose S, Kitazawa J, Mori H, Matsushita A, Nomura H, Yasoshima H, Ohkusa Y, Yamaguchi K, Hamaguchi I: Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan: a pilot study. *Transfus Apher Sci*, in press, 2012

2. 和文発表

1) 浜口功: 輸血療法の有害事象の検索: ヘモビジランス、2011. 別冊・医学の歩み「輸血療法・細胞療法-現状と課題」、医歯薬出版、32-36、2011

2) 内田哲也、種市麻衣子: Drug Delivery System としてのリポソーム類、アジュバント開発研究の新展開: 次世代ワクチンの産業応用技術、監修: 石井健、山西弘一、シーエムシー出版、180-185、2011

3) 野島清子、水上拓郎、浜口功: 輸血・血液製剤と感染症 医薬品の品質管理とウイルス安全性、文光堂、20-28、2011

4) 滝澤和也、倉光球、浜口功: チップを利用した安全性試験 医薬品の品質管理とウイルス安全性、文光堂、256-265、2011

5) 浜口功: 輸血と感染症、小児感染症学第2版、編集: 岡部信彦、診断と治療社、142-145、2011

6) 浜口功: 血液製剤総論、第十六改正日本薬局方解説書、廣川書店、G104-116、2011

7) 山口一成、倉光球、佐竹正博: 2. HTLV-1/ATL の疫学、血液フロンティア、第22巻2号、29-35、2012

8) 益見厚子、西島正弘: ワクチンアジュバントーその有

効性と安全性について一薬学的視点から考える、薬学雑誌、第131巻12号、2011

9) 益見厚子: 耐性菌と抗生物質-薬学者が取り組むべき今後の課題はなにか?-富薬(富山県薬剤師会広報誌)、第33巻261号、33-26、2011

10) 前山順一、山本三郎: 核酸アジュバント: CpG-DNAの粘膜アジュバント効果、アジュバント開発研究の新展開、監修: 石井健、山西弘一、シーエムシー出版、132-142、2011

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Okuma K, Tanaka R, Hamaguchi I, Rose JK, Tanaka Y: Development of a Recombinant Vesicular Stomatitis Virus That Targets CCR5-Tropic HIV-1-Infected Cells and Inhibits HIV-1 Infection. ASV 2011. Minneapolis, U.S.A., Jul. 2011

2) Okuma K, Buonocore L, Fukagawa K, Kohma T, Kusunoki H, Rose JK, Mizuochi T, Hamaguchi I: Development of a Novel Infectious HCV Surrogate Virus Based on a Recombinant Virus Expressing HCV Envelope Glycoproteins. IUMS (ICV) 2011. Sapporo, Japan, Sep. 2011
3) Ito M, Masumi A, Mizuochi T, Suzuki T. HCV NS3 and NS5B induces IRF-2 expression in B cell line, IUMS (International Union of Microbiological Sciences) 2011 Congress, Sapporo, Japan, Sep. 2011

4) Naka, T., Maeda S., Yamamoto R., Niki M., Ohara N., Yano I., Yamamoto S., Maeyama J., Ogura H., and Fujiwara N. Comparative phenotypes in two subpopulations of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Tokyo 172 substrain. International Unions of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo, Japan, Sep. 2011

5) Maeyama J, Iho S, Osada-Oka M, Matsumoto S, Isaka M, Yamamoto S: Immune responses in guinea pig administered with anti-tuberculosis booster vaccine candidate consisting of recombinant proteins of *Mycobacterium tuberculosis* and adjuvants. International Unions of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo, Japan, Sep. 2011

6) Baylis S, Mizusawa S, Okada Y, C. Nubling M, Hansmann K-M: Laboratory performance for hepatitis E virus RNA detection and development of a WHO International Standard. 14th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology, Madeira, Sep. 2011

7) Okuma K, Fukagawa K, Kohma T, Morishita K, Yamamoto

N, Yamaguchi K, Hamaguchi I: A novel potential anti-ATL therapeutic based on a vesicular stomatitis virus targeting TSLC1. IACRLRD 2011. Tokyo, Japan, Sep. 2011

8) Mizukami T, Takizawa K, Kuramitsu M, Momose H, Mausmi A, Yamazaki J, Hasegawa H, Hall WW, Yamaguchi K, Hamaguchi I. Identification and Characterization of Bone Marrow-derived Leukemic Stem Cells in a Tax-transgenic Mouse Model of Adult T-Cell Leukemia / Lymphoma The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases. Tokyo, Japan, Sep. 2011

2. 国内学会

- 1) 益見厚子、持田恵子、滝澤和也、水上拓郎、倉光球、百瀬暖佳、森 茂太郎、柴山恵吾、濱口功 Mycobacterium Avium 感染マウスの造血幹細胞の解析、第 32 回第日本炎症、再生医学学会、京都、2011 年 6 月
- 2) 野島 清子、岡田 義昭、浜口 功：過去の血漿分画製剤に対する核酸増幅法による HCV 遺伝子検査について、第 59 回日本ウイルス学会、札幌、2011 年 9 月
- 3) 下池 貴志、野島 清子、脇田 隆字、岡田 義昭：血液製剤における C 型肝炎ウイルスの不活化、第 59 回日本ウイルス学会、札幌、2011 年 9 月
- 4) 大隈和、舘山誠司、森下和広、広瀬国孝、山本直樹、山口一成、浜口功：腫瘍溶解性ウイルス VSV を用いた ATL に対する TSLC1 分子標的療法の開発。第 4 回 HTLV-1 研究会。東京、2011 年 9 月
- 5) 水上拓郎、滝澤和也、山崎淳平、倉光球、百瀬暖佳、益見厚子、長谷川秀樹、浜口功、山口一成 HTLV-1 Tax トランスジェニックマウスを用いた ATL 癌幹細胞及びそのニッチの同定 第 152 回日本獣医学会 大阪、2011 年 9 月
- 6) 益見厚子、倉光球、水上拓郎、滝澤和也、百瀬暖佳、山口一成、濱口功。インターフェロン制御転写因子 (IRF-2) の血液細胞分化における影響について、第 73 回日本血液学会、名古屋、2011 年 10 月
- 7) Mizukami T, Takizawa K, Kuramitsu M, Momose H, Yamazaki J, Masumi A, Hasegawa H, Yamaguchi K, Hamaguchi I. Identification of cancer stem cell niche in Adult T-Cell Leukemia / lymphoma (ATL) model mouse. 第 73 回日本血液学会、名古屋、2011 年 10 月
- 8) Kuramitsu M, Matsubara A, Morio T, Takagi M, Toki T, Terui K, Wang R, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Masumi A, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Yamaguchi K, Ogawa S, Ito E, Hamaguchi I : Extensive gene

deletions in Japanese patients with Diamond Blackfan anemia, 第 73 回日本血液学会、名古屋、2011 年 10 月

- 9) 小高千加子：輸血製剤副作用情報収集システム。平成 23 年度全国大学病院輸血部会議、さいたま、2011 年 10 月
- 10) 種市麻衣子、内田哲也：リポソーム結合抗原による液性免疫と細胞性免疫の誘導における TLR リガンド依存性の相違 第 40 回日本免疫学会学術集会、2011 年 11 月 千葉
- 11) 小高千加子：Development of Hassall's corpuscles in mouse thymus. 第 40 回日本免疫学会総会、千葉、2011 年 11 月
- 12) 大隈和、深川耕次、高馬卓也、渡辺哲、田中勇悦、山本直樹、浜口功：ヒト化 NOG マウスを用いた R5 HIV-1 標的組換え VSV の薬効性評価。第 25 回日本エイズ学会学術集会。東京、2011 年 11 月
- 13) 高馬卓也、鶴野親是、大江賢治、倉光球、高浜洋一、浜口行雄、浜口功、大隈和：HMGA1a は HIV-1 特異的な選択的スプライシングの制御に関与している。第 25 回日本エイズ学会学術集会。東京、2011 年 11 月
- 14) Ito M, Masumi A, Mizuochi T, Suzuki T: Enhanced expression of IRF-2 in HCV-infected B cells, 第 34 回日本分子生物学会、横浜、2011 年 12 月
- 15) 水上拓郎、倉光球、百瀬暖佳、滝澤和也、益見厚子、石井健、浜口功。網羅的遺伝子発現法を用いた経鼻インフルエンザワクチンの安全性試験法の開発 第 15 日本ワクチン学会、東京、2011 年 12 月
- 16) 前山順一、伊保澄子、小宮貴子、井坂雅徳、高橋元秀、山本三郎。新規 A 型 CpG-DNA の粘膜アジュバント作用における形質細胞様樹状細胞の役割、第 15 回日本ワクチン学会学術集会、東京、2011 年 12 月
- 17) Mizukami T: Identification and characterization of cancer stem cells in a Tax-transgenic mouse model of adult T-cell leukemia/lymphoma. グローバル COE リエゾンラボ研究会、熊本、2012 年 2 月
- 18) 深澤秀輔、益見厚子：クロマチン結合蛋白質 BET ファミリーによる細胞機能調節、第 132 回日本薬学会、札幌 2012 年 3 月
- 19) 前山順一、伊保澄子、井坂雅徳、山本三郎：粘膜アジュバントとしての新規 A 型 CpG-DNA の作用機序：形質細胞様樹状細胞の関与、第 85 回日本細菌学会総会、長崎、2012 年 3 月