

## 1 3. 血液・安全性研究部

部長 濱口 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・検査および標準品の整備・交付、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。

検定業務においては、新たな生物学的製剤の需要が高まり、国家検定に関する業務も増大している。このような状況の中、試験の実施、試験法の改良・開発、試験の見直し、検定のあり方についての検討を積極的に行った。平成30年度は静注用ヒト免疫グロブリン製剤「ピリヴィジェン10%静注」の承認前試験を試験担当部として実施するとともに、品質の均一性を確認するためのロットリリースの体制を整えた。また、試験の見直しについては、生物学的製剤基準の異常毒性否定試験に関する記載に関して、一度省略となった本試験を再開した後の取り扱いについての規定をまとめた。さらに今後の国家検定のあり方として、ワクチンにおいて既に導入が図られている SLP(サマリーロットプロトコル)審査を、血液製剤においても導入の検討を進めている。製剤の製造工程のレビューに関し審査の様式案の検討を重ねており、早期の試行の開始を目指す。一方、部内においては品質管理業務への業務分担の均てん化を進めている。品質管理試験や SLP 審査をより精度高く着実に実施できるよう、各自の業務負担を見直し、偏りのない適切な業務分担で品質管理業務が遂行できる体制の構築が重要である。不十分な点については、今後一層の改善を目指す。

国際協力業務については、生物学的製剤の品質の標準化に関する WHO の専門家会議に出席し、国際標準品制定に携わった。関連する活動として、第6次 HCV NAT 国際標準品制定のための国際共同測定に参加した。また、輸血血液を含む血液製剤の安全性に関する国際的な課題については、WHO の Blood Regulators Network のメンバーとして、課題解決に向け定期的な審議に参加している。さらに、WPRO が後援している第3回 Meeting of National Control Laboratories for Biologicals in the Western Pacific/Global Bio Conference に参加し、免疫グロブリン製剤の抗補体性否定試験および重合体否定試験に関する共同研究についての話し合いを進めた。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」「血液製剤・体外診断薬」「ワクチン」の大きな3つのテーマでプロジェクトを進めている。「感染症」においては、血液製剤の安全性確保の観点から、新興・再興感染症に対する高感度核酸検査法の開発、HTLV-1 診断のための検査法の開発に関する研究を行っている。この他にも、HTLV-1 感染の疫学、感染予防や関連疾患の発症予防に関する研究を重点的に推進している。また「血液製剤・体外診断薬」については、SLP 審査制度の導入に関する研究、体外診断薬の性能調査と関連するパネルの整備、日本における血液製剤の副作用サーベイランス体制の確立などの研究を行っている。さらに「ワクチン」に関して、アジュバント含有ワクチンの安全性評価法の開発、ワクチンの品質向上を目指した品質管理試験法の開発・改良、アジュバント含有ワクチンの有効性、安全性に関するメカニズム解析を行っている。こうした当部の研究業務は、日本医療研究開発機構、厚生労働省科学研究費および文部科学省科学研究費等の補助により行われている。

人事の面では、平成30年6月に非常勤職員の萩野尚美さんが退職された。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。平成30年5月に大島千夏さん、平成30年6月に兼武春美さん、平成30年8月に今井恵子さんが非常勤職員としてそれぞれ採用された。

## 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. 病原体検出法に関する研究

###### 1) 血液製剤安全性確保のための新興・再興感染症に対する高感度核酸検査法の開発

血液製剤の安全性確保のため、様々な既知の病原体に対して高感度なスクリーニング検査が実施されており、本邦における血液製剤のこれらの病原体に対する安全性は極めて高く管理されている。しかしながら、近年、本邦において海外からの新たな病原体の輸入例が増加してきており、万一国内に定着した場合の血液製剤の安全性確保のため、優れた特異性および感度を有する核酸検査法を事前に準備しておく必要がある。本年度は、近年アフリカや南アメリカなど世界的に流行が発生している黄熱ウイルスと、既に国内感染が認められる重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する高感度核酸検査法の構築を進めた。

[大隈和、倉光球、手塚健太、野島清子、田島茂、林昌宏、下島昌幸(ウイルス第一部)、瀧口功]

###### 2) 感染症安全対策体制整備事業

平成 26 年に約 70 年ぶりにデング熱が国内発生し、チクングニア熱、ウエストナイル熱等の世界の一部の地域に発生する新たな感染症の日本国内への移入が益々懸念されるようになった。新たな病原体が移入した場合に迅速に対応できるように備えるため、厚生労働省血液対策課、日本赤十字社と連携し、血液製剤の感染症リスク管理体制の構築を行うとともに、新たなリスクの早期把握と評価を行っている。本年度は、関東地域の平成 30 年夏季以降の献血検体のうち、肝機能検査等で検査落ちとなった血漿の 20 人プール血漿 100 検体(合計 2,000 人分)について、デングウイルス、チクングニアウイルス、ジカウイルスおよび黄熱ウイルスの核酸検査を実施した。血漿検体において、全てのウイルス核酸が陰性であることを確認した。

[大隈和、手塚健太、倉光球、野島清子、石井美枝子、今井恵子、瀧口功]

###### 3) 輸血血液における HTLV-2 の検出法開発に関する研究

HTLV-1 近縁株の HTLV-2 の国内感染の報告はこれまでほとんどないが、近年国内で使用される抗体検査キットが HTLV-1 および HTLV-2 を検出できるようになった。抗体陽性のうち HTLV-1 および HTLV-2 の判別困難例のための

評価系が必要であることから、本研究では HTLV-1 および HTLV-2 を 1 チューブで検出できる高感度 HTLV-1, -2 multiplex 核酸検査法を確立した。

[大隈和、倉光球、相良康子(日本赤十字社)、瀧口功、倉根一郎(前所長)]

###### 4) HTLV-1 プロウイルス陽性一ウエスタンブロット判定保留例のラインプロット解析

HTLV-1 抗体検査の確認検査で実施されるウエスタンブロット法(WB)において、しばしば判定保留例が発生することが問題となっている。近年 WB に代わる次世代の検査法としてラインプロット法(LIA)が保険適用され、判定保留例の減少が期待されている。そこで、HTLV-1 WB 判定保留例のうち、HTLV-1 プロウイルスの核酸陽性例について LIA を検討したところ、WB 判定保留例の 95%が LIA で HTLV 陽性と判定できた。このことから、確認検査法を WB から LIA へ更新することで判定保留例の大幅な減少が期待できることが分かった。

[倉光球、大隈和、相良康子(日本赤十字社)、瀧口功]

###### 5) HTLV-1 検査法の標準化

施設毎のヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1)核酸定量検査の測定結果の乖離を縮小するため、ATL 由来 HTLV-1 感染細胞株の TL-Om1 細胞を用いた HTLV-1 核酸定量検査用の参照物質を作製し、デジタル PCR にて参照物質の値を 2.71 コピー/100cells と決定し、関連施設への配布準備を整えた。また HTLV-1 の推奨検査手順フローに、確認検査としてのラインプロット法(LIA)と、判定保留の場合の核酸検査法を組み込んだ「HTLV-1 感染の診断指針」を作成し、さらに改訂した。

[倉光球、大隈和、瀧口功]

###### 6) 血液製剤のウイルス安全性確保を目的とした核酸増幅検査(NAT)のコントロールサーベイ事業

2013-14 年に血液製剤の NAT が新しいマルチプレックス試験法に更新され、NAT ガイドラインと輸血用血液の NAT 感度の改正が行われた。本年度は新しい試験法における HIV-1 NAT の特異性の実態把握を目的として、HIV-1 サブタイプ WHO 国際参照パネルを用いた第 9 回 NAT コントロールサーベイを、血漿分画製剤の原料血漿プールの NAT 試験を対象に実施した。対象 5 施設において HIV-1 サブタイプ A、B、C、D、AE、F、G、AG-GH、N、O 検体を正しく検出できることを確認した。

[松岡佐保子、池辺詠美、瀧口功]

## 2. 国際・国内標準品整備に関する研究

### 1) 第6次HCV NAT国際標準品制定のための国際共同測定

現行の第5次HCV NAT国際標準品が在庫僅少となったため、NIBSCにて標準品の更新作業が行われ、第6次HCV NAT国際標準品の候補品が整備された。NIBSCからの依頼により力価評価のための国際共同測定に参加した。感染研を含めて12か国19施設からのデータをもとに、NIBSCで候補品の力価の解析が行われた。HCV NAT国際標準品は2019年10月のWHO ECBSにて第6次への更新が承認される見込みである。

[百瀬暖佳、濱口功]

### 2) 核酸増幅検査(NAT)用 HCV-RNA 国内参照パネルの作製と評価

HCV NAT の感度・精度・特異性の評価のためのHCV-RNA 国際参照パネルは現在 WHO にて未だ制定されていないため、国内献血を用いて HCV-RNA 国内参照パネル候補品を作成した。多施設共同研究にて候補品の力価を策定する方針である。

[松岡佐保子、池辺詠美、加藤孝宣(ウイルス第二部)、山口照英(金沢工業大)、濱口功]

### 3) 国内検体を用いた HCV 陽性感染症検体パネルの整備

国立感染症研究所では公衆衛生上特に重要な感染症の検体を集めた血清・血漿パネル(感染症検体パネル)を希望するメーカーに譲渡している。これらの感染症検体パネルは、体外診断薬の製造販売承認申請の際、既存の体外診断薬との相関性に関する資料の作成に利用できる。HCV 検出/測定用感染症検体パネルの新規ロットへの更新のため、日本赤十字社より新たに国内献血血液の譲渡を受け、HCV 陽性 15 検体の整備を行った。

[百瀬暖佳、加藤孝宣(ウイルス第二部)、濱口功]

### 4) HBV 陽性感染症検体パネルの評価

2017 年度に整備を終えた HBV 検出/測定用の感染症検体パネルの評価のため、陽性検体中のHBVゲノム配列の解析を行った。2018 年度に解析した検体は 41 であり、一部に欠損変異のある検体も見られたが、S 領域、C 領域には特筆すべき変異等は認められなかった。2018 年度までに計 62 検体の解析が終了し、これらは HBs 抗原、および HBV DNA 用の体外診断薬の評価用検体として適していると考えられた。

[百瀬暖佳、加藤孝宣(ウイルス第二部)、濱口功]

### 5) ウイルスに関する体外診断薬の国際標準品等に関する動向調査

2018 年度の WHO ECBS において、抗 Zika 抗体国際標準品、HAdV DNA 国際標準品、HIV-1 p24 国際参照パネルの整備、および、HIV-2 RNA 国際標準品の更新が審議された。HSV1/2 DNA 国際標準品は HSV DNA 用として1種の標準品が予定されていたが、SoGAT workshop において HSV-1 国際標準品と HSV-2 国際標準品を別に整備し直すことが議論され、ECBS での審議は 2019 年度以降となった。

[百瀬暖佳、濱口功]

## 3. 輸血・細胞治療を介する病原体に関する研究

### 1) HTLV-1 水平感染の疫学的検討

献血時検査で陽転化した HTLV-1 水平感染者の病態の進行等のリスク評価のために水平感染者を追跡調査する体制基盤(HTLV-1 水平感染者登録システム)を倫理指針に準拠し構築した。平成 29 年度からは関東で HTLV-1 水平感染献血者を対象に、日本赤十字社よりシステム登録に関する案内を送付している。医療機関の HTLV-1 キャリア外来においても登録がすすめられるようにシステムを改良した。

[松岡佐保子、内丸薫(東京大)、佐竹正博、相良康子(日本赤十字社)、濱口功]

### 2) ヒト化マウスモデルを用いたHTLV-1感染細胞の生体内動態の解析

HTLV-1 感染細胞の生体内での動態解明及び治療薬候補の検討のため、ヒト血球系をマウス個体内で再現したヒト化マウスの開発を継続している。同ヒト化マウスに HTLV-1 を感染させることで、これまで困難であった感染細胞の生体内での挙動を実験的に明らかにすることが可能となった。組織中における感染細胞の発現様式の解明を目的とし、高感度 *in situ* ハイブリダイゼーション法を用いた組織内 HTLV-1 発現細胞の検出法を確立した。本手法は HTLV-1 のプラス鎖あるいはマイナス鎖 mRNA 発現細胞を高感度に検出・識別することが可能であり、HTLV-1 の生体内での挙動や潜伏組織の解析に有用であると考えられた。

[手塚健太、水上拓郎、佐々木永太、大隈和、松岡佐保子、濱口功]

### 3) キャリア妊婦における HTLV-1経胎盤感染の実態解明の試み

HTLV-1 の主要な感染経路は母乳を介した垂直(母子)感染、あるいは性交渉を介した水平感染であることが知ら

れている。母子感染については母乳栄養ではなく人工栄養を選択することで母子感染率が著減することが明らかになっているが、人工栄養でも2~3%の割合で母子感染が成立することから、母乳以外の母子感染経路の可能性が示唆されている。キャリア妊婦の母体血、胎盤組織、臍帯血を対象に検討したところ、現在までに254例中約55%にあたる140例の胎盤絨毛組織からHTLV-1プロウイルスを検出した。この140例のうち、臍帯血中にもHTLV-1プロウイルスを検出したのは約4%にあたる6例であった。母乳以外の母子感染経路として子宮内や産道感染が考えられているが、本研究においては胎盤組織を介した経胎盤感染の可能性について検討を進めている。

[手塚健太、淵直樹(長崎大)、三浦清徳(長崎大)、大隈和、倉光球、水上拓郎、佐々木永太、松岡佐保子、濱口功]

#### 4) 次世代HTLV-1感染ヒト化マウスモデルの開発

生体内でのHTLV-1感染細胞の制御にはHTLV-1特異的CTLが重要な役割を演じているものの、従来型のヒト化マウスモデルでは個体内でのCTLを含むウイルス特異的免疫応答は限定的であり、感染細胞の増殖制御は極めて困難であった。近年、HLA分子を導入することでヒト化マウス個体内にヒト型免疫応答を誘導可能であることが実証され、感染症研究においてもその応用が期待されている。本研究課題では、HLA分子を導入した次世代ヒト化マウスを用いて、ヒト型免疫応答能を再現する革新的なHTLV-1感染ヒト化マウスモデルの確立を目的とする。本年度までに、HTLV-1を感染させた一部の個体ではHLA拘束性の抗HTLV-1ヒト型免疫が誘導されることを確認した。

[手塚健太、大隈和、松岡佐保子、伊藤守(実験動物中央研究所)、濱口功]

#### 5) 組換えVSVを用いたHTLV-1感染制御法の開発

HTLV-1感染の制御を目的として、組換え水疱性口内炎ウイルス(VSV)を用いた新規ウイルス療法の実現に取り組んでいる。これまでに、VSV粒子表面上にHTLV-1のレセプター分子(GLUT1, NRP1)を発現させ、エンベロープタンパク質を発現するHTLV-1感染細胞を標的化する組換えVSVを作製した。これらの組換えVSVは、VSVの特異的な感染作用によりHTLV-1感染細胞を選択的に死滅させ、感染を制御することを*in vitro*および*in vivo*で確認した。そこで、本研究をさらに進めるために、サル白血病ウイルス1型が自然感染したニホンザルを霊長類の薬剤評価系として応用し当該ウイルス療法の有効性を評価できないか検討している。

[大隈和、手塚健太、倉光球、水上拓郎、明里宏文(京大)、濱口功]

#### 6) HIV インテグラーゼ阻害剤による HTLV-1 感染症に対する新規治療法の開発

HTLV-1 感染症に対する新規治療法の実現を目的に HIV インテグラーゼ阻害剤 MK-2048 の抗 HTLV-1 効果を検討している。MK-2048 は、HTLV-1 感染細胞特異的に Unfolded Protein Response(UPR)を活性化し、小胞体ストレス依存性細胞死を誘導することを見出した。HTLV-1 感染細胞は、UPR 活性化を抑制する GRP78 の発現低下が認められ、小胞体ストレスに対して脆弱である事が示唆された。

[池辺詠美、松岡佐保子、手塚健太、倉光球、大隈和、親泊政一(徳島大)、山岸誠、内丸薫(東京大)、濱口功]

#### 7) HTLV-1 アクセサリータンパク質の構造生物学的研究

HTLV-1 アクセサリータンパク質による感染制御機構を構造生物学的視点からの解析を目的とし、HTLV-1 アクセサリータンパク質のプレバチルスによる大量発現検討を行った結果、N 末端欠失 Rex 変異体の大量発現に成功したため、この変異体の $[3-^{13}\text{C}]$ Ala 安定同位体標識を行い、分子科学研究所 西村勝之准教授に依頼して $^{13}\text{C}$  NMR 解析を行った。その結果、Rex 変異体は特定の高次構造を保持していないことが示唆された。

[谷生道一、濱口功]

#### 8) HTLV-1 Env 蛋白質と受容体相互作用の構造生物学的研究

HTLV-1 Env 蛋白質とそのレセプターの一つであるニューロピリン 1(Nrp1)の分子間相互作用において、HTLV-1 Env 蛋白質のレセプター結合領域(残基 90-94)以外にも C 末端領域(残基 308-312)が Nrp1 b1 ドメインの結合に関与していることを見出した。また、HTLV-1 Env 蛋白質の残基 90-94 を含むペプチドにおいて、93 番目のアスパラギンをプロリン、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸に置換すると Nrp1 b1 との結合が強くなることが GST プルダウン結果から示唆された。今後、結合親和性を調べる予定である。

[楠英樹、濱口功]

#### 9) HTLV-1 感染伝播における細胞膜ナノチューブの機能解明

近年、細胞膜ナノチューブは遠隔の細胞同士を物理的につなぐ新たな細胞間情報伝達の様式として注目されている。これまでに、培養細胞及びヒト化マウスを用いた解析

によって、細胞膜ナノチューブは HTLV-1 の感染伝播に関与することを示してきた。今回、HTLV-1 キャリアより分離した T 細胞について解析したところ、HTLV-1 感染 T 細胞では、本来 T 細胞には発現しない細胞膜ナノチューブ形成因子 M-Sec が異所性発現することがわかった。さらに、HTLV-1 キャリア由来感染 T 細胞を用いた感染実験において、独自に同定した細胞膜ナノチューブ形成阻害剤 M-Sec-i は HTLV-1 感染伝播を抑制することが明らかになった。これらのことから、細胞膜ナノチューブは生体内における HTLV-1 感染伝播の様式のひとつであると考えられる。また、我々が独自に同定した M-Sec-i は、これまでになく作用機序の抗 HTLV-1 剤の候補として期待される。

[日吉真照、野依修(熊本大)、相良康子(日本赤十字社)、鈴木忠樹(感染病理部)、大野博司(理化学研究所)、佐藤賢文(熊本大)、宇都宮典(今村総合病院)、鈴木伸也(熊本大)]

#### 10) 臨床応用を目指した抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリン製剤の開発に関する研究

日本赤十字社と協力し、抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンに HTLV-1 感染予防効果があることを、*in vitro* 及びヒト化マウスを用いて明らかにしてきた。そこで製剤の安全性について評価し、当該製剤の製造過程でウイルスが完全に除去・不活化され、最終製品においても感染性は認められないことが明らかとなった。更に、京都大学の霊長類研究所と共同で、ニホンザル STLV-1 をモデルとして感染防御能を検証するための疫学調査、投与実験に薬理試験に関する背景データを取得している。

[野島清子、明里宏文(京都大)、大隈和、内丸薫(東京大)、濱口功、水上拓郎]

#### 11) ヒト化マウスを用いた HTLV-1 母子感染モデルの構築

妊娠ヒト化マウスに HTLV-1 感染細胞である MT-2 (MMC 処理済) を移植することで、HTLV-1 母子感染モデルの開発に成功した。出生前の胎仔および胎盤のウイルスの PCR および感染細胞の局在解析から、HTLV-1 感染細胞が胎盤および胎仔の肝臓に分布していることが明らかとなった。また出生前の胎仔における HTLV-1 の感染率から、出生前および出生後の母乳感染のリスクを推定できることが明らかとなった。今後は、HTLV-IG 投与による影響を検討する。

[野島清子;明里宏文(京都大)、大隈和、内丸薫(東京大)、濱口功、水上拓郎]

#### 12) B 型肝炎ウイルス X 蛋白質(HBx)と Bcl-x<sub>L</sub> の NMR による分子間相互作用解析

HBx はアミノ酸 154 残基からなる蛋白質で、Bcl-x<sub>L</sub>(抗アポトーシス蛋白質)と直接相互作用することが知られている。HBx の BH3 様モチーフに着目し、Bcl-x<sub>L</sub> との相互作用を NMR で解析した。その結果、HBx BH3 様モチーフは Bcl-x<sub>L</sub> と 89 μM の親和性で結合することが示唆された。また、HBx BH3 様モチーフにある 120 番目のトリプトファンをアラニン、ロイシン、フェニルアラニンに置換した各変異体は、294 μM、84 μM、89 μM の結合親和性で Bcl-x<sub>L</sub> と結合することが示唆された。HBx BH3 様モチーフ中のかさ高い疎水性アミノ酸は Bcl-x<sub>L</sub> との結合に重要であると考えられる。

[楠英樹、濱口功]

### 4. ヘモビジランス

#### 1) 日本における血液製剤の副作用サーベイランス体制の確立に関する研究

輸血製剤による副作用のサーベイランスシステムに、2018 年度までに約 50 の医療機関が参加し、全国網羅のシステムの基盤を構築した。さらに、医療機関及び日本赤十字社の双方から輸血用血液製剤の使用及び製造の情報を収集し、紐付けするトレーサビリティシステムへの拡充をすすめており、本年度は、7 医療施設と日本赤十字社が参加したパイロットスタディを実施した。

[松岡佐保子、池辺詠美、濱口功]

#### 2) 洗浄血小板製剤の使用および副作用発生低減効果に関する検討

血漿を除去し洗浄置換液に再浮遊して調整される洗浄血小板は、血漿成分に起因すると考えられているアレルギー性副作用予防に有効であり、日本赤十字社は 2016 年 9 月より洗浄血小板製剤の製造販売を開始した。そこで 27 施設の医療機関より、販売開始前後 1 年間の血小板製剤の使用数および副作用発生件数を収集し解析した。全国で使用された血小板製剤の約 8% の情報を収集し、販売開始による洗浄血小板使用率の増加と、副作用発生率の減少が明らかとなった。また、未洗浄に比べ洗浄血小板では副作用発生率が著明に低下し副作用予防効果が再確認された。

[池辺詠美、松岡佐保子、濱口功]

## II. 生物学的製剤の品質管理に関する業務、研究

### 1) 血液製剤へのサマリーロットプロトコール(SLP)審査制度の導入に向けた検討

安全性や有効性に関する国家検定を実施するこれまでの血液製剤のロットリリースの制度に加え、製剤が承認書通りに製造され、定められた試験を適切に行っているかについても書類で確認する SLP 審査制度の導入を目指して準備をしている。平成 30 年度は、各社(各工場)でロット数の多い製剤を選択して優先 7 品目とし、優先 7 品目の SLP 様式案を作成し、感染研ワーキンググループで確認してメーカー間での記載内容および体裁を整え、試行開始に向けた準備を行った。

[野島清子、大隈和、松岡佐保子、楠英樹、水上拓郎、石井孝司、落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎(品質保証・管理部)、倉光球、手塚健太、濱口功]

### 2) 血液製剤へのサマリーロットプロトコール(SLP)電子審査システムの開発に向けた検討

血液製剤への SLP 審査制度導入が検討されている。血液製剤はその製造の特性上、複雑な製造工程に加え、原料血漿から多くの製品が製造されることからワクチンに比べ SLP の審査項目が増加することが予想されている。また原材料が複数の製品で用いられることから、原料や中間段階のトレーサビリティを確保することも必要である。これらの課題に対処するためには、SLP の電子審査を導入することが必要であると考え、優先 7 品目を元につくられた SLP 様式案を元に、電子審査する方法・内容等について検討し、構築システム概要等について検討した。

[水上拓郎、野島清子、濱口功]

### 3) 血液製剤のエンドトキシンマスキングに関する検討

製剤中に界面活性剤やキレート剤が含まれる場合、添加したエンドトキシンが回収できなくなる現象として、エンドトキシンマスキング(Low Endotoxin Recovery; LER現象)が報告されたことを受け、血液製剤で検討した結果、一部の製剤で LER が起こることを確認した。血液製剤メーカー各社と会合を開いて感染研での検討し、各社の当該現象の認識、対応状況、最終小分製品や工程管理試験における LER 現象、当該現象に係る副作用の有無等の確認、添加回収実験によるエンドトキシンマスキングの有無について確認するとともに、今後の方針について協議をした。

[大隈和、野島清子、倉光球、手塚健太、松岡佐保子、水上拓郎、前山順一、持田恵子、蒲地一成(細菌第二部)、落合雅樹(品質保証・管理部)、寺原和孝、高橋宜聖(免疫部)、濱口功]

### 4) ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)製剤の新規ヒスタミン含量試験法の確立に関する研究

メーカーとの共同研究により確立した、ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)製剤を対象とした、新しいヒスタミン定量法(液体クロマトグラフ法)について、論文を投稿した。今後、内標準品の選定、および本試験法で元も煩雑なヒスタミン抽出法の改良を検討する。

[谷生道一、楠英樹、濱口功]

### 5) 血液凝固因子(第Ⅷ因子、第Ⅸ因子、アンチロリンビンⅢ)の国内標準品の力価のモニタリング

血液製剤の力価を国際規格で管理するために、血液凝固第Ⅷ因子、第Ⅸ因子、アンチロリンビンⅢについては国内標準品を制定し、当所で管理している。これらの標準品の力価について WHO 国際標準品(NIBSC)を指標にし、定期的に力価を測定して確認している。本年度もそれぞれの国内標準品を独立 3 回測定し、制定時の力価が安定して保たれていることを確認した。

[倉光球、大隈和、濱口功]

### 6) ピリヴィジェン 10% 静注の承認前試験

#### (1) 免疫グロブリン G 含量試験(アガロースゲル電気泳動法)、免疫グロブリン G 重合体否定試験、抗補体性否定試験

当該製剤について上記試験を実施した。提出された全 3 ロットで基準を満たしていた。

[大隈和、野島清子、手塚健太、石井美枝子、浜口功]

#### (2) 同種凝集素(抗 A 抗 B)試験及び抗 D 抗体試験

当該製剤について同種凝集素(抗 A 抗 B)試験および抗 D 抗体試験を欧州薬局方の試験法に従って実施した。試験成績においては、提出された全 3 ロットで基準を満たしていた。

[池辺詠美、松岡佐保子、佐藤結子、濱口功]

#### (3) たん白窒素(たん白質)含量試験の実施

当該製剤についてたん白窒素(たん白質)含量試験を実施した。提出された全ロットにおいて基準を満たしていた。

[日吉真照、楠英樹、濱口功]

#### (4) 異常毒性否定試験

当該製剤について異常毒性否定試験を実施した。提出された全 3 ロットを用いて母集団を作成し、判定評価用として試験に用いた。提出された全ロットにおいて基準を満たしていた。

[佐々木永太、水上拓郎、古畑啓子、今井恵子、佐藤結子、濱口功]

### Ⅲ. ワクチン開発および評価法開発に関する研究

#### 1) インフルエンザワクチンの *in vitro* 安全性評価法構築へ向けた試み

インフルエンザワクチンの *in vitro* 安全性評価系の構築を目指して検討を進め、我々が *in vivo* 試験で同定したマーカー遺伝子の発現変動が再現できる細胞株を見出した。試験的にアジュバント化合物を添加した HA ワクチンに対する反応性を検討したところ、製造所によって反応性の異なる化合物が見出され、*in vitro* 評価系の有用性が示唆された。

[百瀬暖佳、佐々木永太、水上拓郎、濱口功]

#### 2) カニクイザルでの結核ブースターワクチンの評価

結核菌が休眠期も含め常時発現する蛋白質「MDP1」と CpG オリゴ DNA「G9.1」をアジュバントに用いた新規ブースターワクチンのカニクイザルに対する抗結核効果を検討した。無処置群、BCG 単独接種群および BCG+ブースターワクチン接種群について、人型結核菌を経気道感染させ、三ヶ月後残存菌数を比較した。また末梢血単核球および血清を定期的に採取した。血清 CRP は、感染一ヶ月後にどの群も最高値を示した。またブースターワクチン皮内接種群は対照群に対し、顕著な菌数低下が認められた。

[前山順一、山崎利雄(バイオセーフティ管理室)、林大介、山本十糸子、山本三郎、岡林佐知(ハンセン病研究センター)、網康至(動物管理室)]

#### 3) モルモットでの結核ブースターワクチンの評価

抗酸菌由来組換え MDP1 をブースター抗原、G9.1 をアジュバントとする新規ブースターワクチンを調製し、その有効性をモルモットによる結核菌噴霧感染系で確認した。肺内残存菌を定量したところ、BCG-I(強反応性)接種群と BCG-II(弱反応性)接種+ ブースターワクチン皮内接種群はコントロール群に対し有意な菌数低下が認められた。本ブースターワクチンは結核菌感染に対し有効な防御手段であることが示唆された。

[前山順一、山崎利雄(バイオセーフティ管理室)、林大介、山本十糸子、山本三郎(ハンセン病研究センター)、網康至(動物管理室)]

#### 4) 粘膜免疫誘導型インフルエンザワクチンに用いる経鼻アジュバント(G9.1)の有効性と安全性に関する研究

CpG-ODN G9.1 の有効性と安全性を評価するために、その作用機構を検討している。マウス骨髄細胞に *in vitro* で G9.1 を加えたとき、抗形質細胞様樹状細胞 (pDC) 抗体や抗インターフェロン (IFN)- $\gamma$  受容体抗体の添加したとき、

IFN- $\gamma$  産生が抑制された。さらに、IFN- $\gamma$  受容体ノックアウトマウスを用いた時も同様であった。これは、pDC からの IFN- $\gamma$  の産生が G9.1 の免疫賦活作用に関与していることを示唆する。

[前山順一、浅沼秀樹(インフルエンザウイルス研究センター)、伊保澄子(福井大)]

#### 5) 既承認薬・添加剤を用いた新規アジュバントスクリーニング法による有効性・安全性の高いアジュバントの開発

我々が同定したインフルエンザワクチンの安全性評価に有効なバイオマーカー(BMs)を用い、アジュバント活性の定量化およびスクリーニングが可能か検討し、種々の細胞株等及びマウスモデルを用いたスクリーニング体制を構築した。既承認薬・添加剤の中より抽出した化合物を用いて BMs の発現を検証した結果、BMs の発現上昇を誘導する化合物を発見した。これらの化合物にアジュバント活性があるか検証中である。

[水上拓郎、百瀬暖佳、佐々木永太、楠英樹、浅沼秀樹(インフルエンザウイルス研究センター)、濱口功]

#### 6) ワクチンの有効性・安全性評価系の開発へ向けた NMR メタボロミクス解析

ワクチンの有効性・安全性評価系の開発を目指し、全粒子不活化ワクチンとインフルエンザ HA 蛋白質をそれぞれマウス腹腔に接種したマウス尿の NMR メタボロミクス解析を実施した。その結果、全粒子不活化ワクチン接種のマウス尿にいくつか興味深い代謝物が存在した。現在、得られた代謝物が、ワクチンの有効性・安全性評価のための良いバイオマーカーとなり得るかを検討している。また、全粒子不活化ワクチンを摂取したマウス血清の NMR 解析のための条件検討を実施している。

[楠英樹、佐々木永太、百瀬暖佳、水上拓郎、濱口功]

#### 7) 網羅的遺伝子発現解析による革新的アジュバント安全評価法の開発

これまでにアジュバントに関し、その安全性の指標となるバイオマーカーを網羅的に収集する目的で、平成 24 年度よりアジュバントデータベースの作成を行っている。インフルエンザ抗原と各種アジュバントで免疫したマウスを用いて、抗原特異的 IgA および IgG 抗体産生、抗原特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の活性化を解析した。それらの結果と、遺伝子発現解析の結果を比較し、アジュバントの有効性に関する遺伝子セットの抽出を行った。その結果、IgG 抗体産生、IgA 抗体産生または CTL 活性化に関する遺伝子セットがそれぞれ同定された。これらの結果から、

抽出した遺伝子セットの発現変動を解析することで、アジュバントの抗体産生誘導ならびに CTL 活性を予測可能であることが示唆された

[佐々木永太、百瀬暖佳、浅沼秀樹 (インフルエンザウイルス研究センター)、水上拓郎、濱口功]

#### 8) ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) 培養系を用いたアジュバントの有効性・安全性評価の検討

市販の PBMC を 4 ドナー用い、アジュバント添加時のバリオマーカ遺伝子の発現解析を実施した。その結果、17 個の遺伝子のうち、6 つの遺伝子が R848 や Poly I:C などの 1 型 interferon (IFN) 誘導アジュバントで顕著に上昇した。さらに、toll-like receptor (TLR)1/2 アゴニストや TLR4 アゴニストでは、ある 2 つの遺伝子が顕著に上昇した。PBMC におけるこれらの遺伝子の発現変動は、アジュバントの活性指標となることが期待された。

[佐々木永太、百瀬暖佳、水上拓郎、濱口功]

#### 9) 経鼻インフルエンザワクチンにおける IL-33 の機能解析

Interleukin (IL)-33 は 2 型自然リンパ球 (ILC2) の活性化を介して Th2 細胞免疫を誘導し、IgE 等の抗体産生等に寄与することが知られている。IL-33 ノックアウトマウスを用い、全粒子不活化インフルエンザワクチン、Poly I:C、CpG K3 添加スプリットインフルエンザワクチンを経鼻接種させたところ、IgA 産生量の低下傾向が認められた。このことから、IL-33 が経鼻ワクチンによる IgA 産生に重要であることが示唆された。

[佐々木永太、百瀬暖佳、水上拓郎、審良静男(大阪大)、濱口功]

#### 10) インフルエンザワクチン接種時の肺における形質細胞様樹状細胞の動態とその役割についての解析

これまでに全粒子不活化インフルエンザワクチンや、1 型 interferon (IFN) 誘導型アジュバントをマウスに腹腔内投与あるいは筋肉内投与することで、肺に形質細胞様樹状細胞 (pDC) が集簇することを明らかにしている。本年度は、肺、血液および脾臓から採取した pDC を *in vitro* で刺激し、抗原提示関連の表面抗原を解析したところ、TLR7/8 および TLR3 アゴニストによってそれらが増加することを見出した。さらにそれぞれの pDC は IFN $\alpha$  産生能を持つことを明らかにした。さらに肺 pDC をアジュバントで活性化させ、*in vitro* で抗原を pulse し、ナイーブのマウスにその pDC を移植したところ、マウスの血清中から抗原特異的 IgG の産生が認められた。また、アジュバントの腹腔内ある

いは筋肉内投与によって肺に pDC を集簇させた状態で、経鼻で抗原感作をすることで、IgA 産生の効率的な誘導が可能となることを見出した。

[佐々木永太、百瀬暖佳、浅沼秀樹 (インフルエンザウイルス研究センター)、水上拓郎、濱口功]

### IV. 血液に関する研究

#### 1) ATL モデルマウスである HBZ トランスジェニックマウスにおける ATL 癌幹細胞微小環境の解析

HTLV-1 HBZ 遺伝子組換えマウス (HBZ-Tg) において、*in vitro* で高い増殖活性を持ち、*in vivo* の移植モデルで ATL 病態を再現できる ATL 癌幹細胞を同定した。ATL 癌幹細胞の微小環境を組織学的・生化学的に解析することで微小環境中のサイトカイン動態を明らかにした。これらのデータを元に、ATL 癌幹細胞の自己複製を維持する必須サイトカインを同定し、人工 ATL 癌細胞培養系を構築した。今後、培養系を用い、治療標的の探索等を行う。

[水上拓郎、栗林和華子(東京大)、松岡雅雄(熊本大)、濱口功]

#### 2) 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)及び B 細胞性リンパ腫発症リスク評価・判定法の開発

HTLV-1 感染は成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL) 発症をさせる原因であるが、全ての感染者が ATL を発症しない。そこで、ATL 発症原因の解明を目的に感染者と ATL 患者におけるウイルス変異とウイルス挿入部位の比較検討を行っている。また株式会社ファスマックと共同研究により、ウイルス挿入部位を迅速かつ簡便に同定可能な方法を開発し、現在、特許出願を行っている。

[斎藤益満、日吉真照、谷生道一、百瀬暖佳、伊波英克、緒方正男(大分大)、今泉芳孝、長谷川寛雄(長崎大)、株式会社ファスマック]

### 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:121 試験

(血液凝固第 VIII 因子力価試験:33、アンチトロンビン III 力価試験:16、活性化血液凝固第 VII 因子力価試験:2、血液凝固第 X 因子力価試験(APTT 法):2、血液凝固第 II 因子力価試験:12、血液凝固第 VII 因子力価試験:12、血液凝固第 IX 因子力価試験:12、血液凝固第 X 因子力価

試験(PT法):12、プロテインC力価試験:12、抗HBs人免疫グロブリン力価試験:2、乾燥抗HBs人免疫グロブリン力価試験:2、ポリエチレングリコール抗HBs人免疫グロブリン力価試験:1、乾燥抗D人免疫グロブリン力価試験:3) 免疫グロブリンG重合体否定試験:134ロット  
抗補体性否定試験:48ロット  
含湿度試験:141ロット  
ホルムアルデヒド含量試験:31ロット  
たん白質含量試験(ローリー法):41ロット  
たん白窒素含量試験:7ロット  
凝固性たん白質含量及び純度試験:6ロット  
アルミニウム含量試験(ICP):9ロット  
フェノール含量試験:13ロット  
ヘモグロビン含量試験:2ロット  
クエン酸ナトリウム含量試験:6ロット  
MPL含量試験:1ロット  
MPL含量試験(HPLC法):1ロット  
QS-21含量試験(HPLC法):1ロット  
異常毒性否定試験:236ロット  
発熱試験:22ロット  
人ハプトグロビン力価試験:5ロット

## 2. 収去試験

抗A血液型判定用抗体:3ロット  
抗B血液型判定用抗体:3ロット  
抗D血液型判定用抗体:4ロット  
抗ヒトグロブリン抗体(多特異性抗体):2ロット

## 3. 抜き取り検査

血液凝固第IX因子力価試験:5ロット  
活性化凝固因子否定試験:5ロット  
たん白窒素含量試験:5ロット  
含湿度試験:2ロット  
pH試験:2ロット  
ヒスタミン含量試験:2ロット

## 4. 依頼検査

たん白質含量試験(ローリー法):2ロット  
人血清アルブミン(“TBSF-JB” Albumin 25% I.V. 12.5 g/50ml):1ロット

## 5. 承認前検査

同種凝集素(抗A抗B)試験:3ロット  
抗D抗体試験:3ロット  
たん白窒素含量試験:3サンプル

異常毒性否定試験:3ロット

## 7. 総合判定

### (国家検定項目)

乾燥人フィブリノゲン:6ロット  
乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子:33ロット  
乾燥濃縮人アンチトロンビンIII:16ロット  
乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子:2ロット  
乾燥濃縮人プロトロンビン複合体:12ロット  
筋注用人免疫グロブリン:2ロット  
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン:3ロット  
乾燥スルホ化人免疫グロブリン:31ロット  
pH4処理酸性人免疫グロブリン:25ロット  
乾燥pH4処理人免疫グロブリン:2ロット  
PEG処理人免疫グロブリン:32ロット  
乾燥PEG処理人免疫グロブリン:58ロット  
乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン:0ロット  
pH4処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射):11ロット  
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン:2ロット  
抗破傷風人免疫グロブリン:1ロット  
PEG処理抗破傷風人免疫グロブリン:2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:2ロット  
ポリエチレングリコール抗HBs人免疫グロブリン:1ロット  
乾燥抗D人免疫グロブリン:3ロット  
人血清アルブミン:182ロット  
加熱人血漿たん白:6ロット  
人ハプトグロビン:6ロット

### (抜き取り検査項目)

血液凝固第IX因子製剤(複合体を含む):5ロット  
ヒスタミン加入免疫グロブリン:2ロット

### (収去試験項目)

抗A血液型判定用抗体:3ロット  
抗B血液型判定用抗体:3ロット  
抗D血液型判定用抗体:4ロット  
抗ヒトグロブリン抗体(多特異性抗体):2ロット

国際協力関係業務・研修業務

1) 2018年5月29,30日に韓国MFDSの血液製剤担当者に抗補体性否定試験、および免疫グロブリンG重合体否定試験に関する講義を行った。

[野島清子、大隈和、濱口功]

2) 2018年6月12日: 知の市場前期講義において、「ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)」の講義を行った。

[大隈和]

3) 2018年6月14日: 新規者向け検定・検査教育講習会において、「血液製剤の検定」の講義を行った。

[大隈和]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

- 1) Kusunoki H, Tanaka T, Kohno T, Matsushashi K, Hosoda K, Wakamatsu K, Hamaguchi I. A novel neuropilin-1-binding sequence in the human T-cell lymphotropic virus type 1 envelope glycoprotein, *BBA*, 2018, 1866(4), 541-548.
- 2) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Furuhata K, Mizukami T, Hamaguchi I. Development a preclinical model to evaluate influenza vaccine acute toxicity using humanized mouse model. *Oncotarget*. 2018, 9(40): 25751-25763.
- 3) Fukumoto T, Ikebe E, Ogata M, Kohno K, Kuramitsu M, Sato Y, Fife N, Matsumoto T, Yahiro T, Ikeda M, Kusano S, Okayama A, Hori M, Hijjiya N, Tsukamoto Y, Hirashita Y, Moriyama M, Ahmed K, Hasegawa H, Nishizono A, Saito M, Iha H. Complete Sequences of the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Proviral Genomes from Newly Established Adult T-Cell Leukemia Cell Lines in Oita Prefecture, Japan. *Genome Announc*. 2018; 21;6(25).
- 4) Momose H, Matsuoka S, Murayama A, Yamada N, Okuma K, Ikebe E, Hoshi Y, Muramatsu M, Wakita T, Toyota K, Kato T, Hamaguchi I. Evaluation of in vitro screening and diagnostic kits for hepatitis C virus infection. *J Clin Virol*. 2018 Aug;105:97-102.
- 5) Toki T, Yoshida K, Wang R, Nakamura S, Maekawa T, Goi K, Katoh MC, Mizuno S, Sugiyama F, Kanezaki R, Uechi T, Nakajima Y, Sato Y, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Shiozawa Y, Kataoka K, Shiraishi Y, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Kamio T, Sakaguchi H, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Kanno H, Miyano S, Kojima S, Ishiguro A, Sugita K, Kenmochi N, Takahasi S, Eto K, Ogawa S, Ito E. *De novo* mutations activating germline *TP53* in an inherited bone marrow failure syndrome. *Am J Hum Genet*. 2018. 103(3):440-447.
- 6) Hiradate Y, Sasaki E, Momose H, Asanuma H, Furuhata K, Takai M, Aoshi T, Yamada H, Ishii KJ, Tanemura K, Mizukami T, Hamaguchi I. Development of screening method for intranasal influenza vaccine and adjuvant safety in preclinical study. *Biologicals*. 2018; 55: 43-52.
- 7) Kuramitsu M, Okuma K, Nakashima M, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sasada K, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Tezuka K, Matsuoka S, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Ishitsuka K, Taki M, Nosaka K, Uchimaruk, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K, Satake M, Saito S, Watanabe T, Hamaguchi I. Development of reference material with assigned value for human T-cell leukemia virus type 1 quantitative PCR in Japan. *Microbiol Immunol*. 2018 Oct;62(10):673-676.
- 8) Momose H, Sasaki E, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Mizukami T. Gene expression profiling toward the next generation safety control of influenza vaccines and adjuvants in Japan. *Vaccine*, 2018. 36:6449-6455.
- 9) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Mizukami T, Hamaguchi I. Establishment of a novel safety assessment method for vaccine adjuvant development. *Vaccine*. 2018, 36(46): 7112-7118.
- 10) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Ishii KJ, Mizukami T, Hamaguchi I. *In vitro* marker gene expression analyses in human peripheral blood mononuclear cells: A tool to assess safety of influenza vaccines in humans. *J Immunotoxicol*. 2018, 15(1): 53-62.
- 11) Sasaki E, Mizukami T, Hamaguchi I. 「Influenza Therapeutics and Challenges」2018, p113-p130 Genomic Approaches Enable Evaluation of the Safety and Quality of Influenza Vaccines and Adjuvants. InTech ISBN: 978-1-78923-715-3.
- 12) Kamoi K, Okayama A, Izumo S, Hamaguchi I, Uchimaruk, Tojo A, Ohno-Matsui K, Adult T-cell leukemia/lymphoma-related ocular manifestations: analysis of the first large-scale nationwide survey, 2019, *Front Microbiol*, 8;9:3240.
- 13) Ikebe E, Matsuoka S, Tanaka A, Yonemura Y, Fujii Y, Ohsaka A, Okazaki H, Kitazawa J, Ohtani S, Nakayama T, Momose SY, Miwa I, Taira R, Toyota K, Kino S, Kato

H, Hamaguchi I. Reduction in adverse transfusion reactions with increased use of washed platelet concentrates in Japan-A retrospective multicenter study.

*Transfus Apher Sci. In press.*

- 14) Murayama A, Momose H, Yamada N, Hoshi Y, Muramatsu M, Wakita T, Ken Ishimaru K, Hamaguchi I, Kato T, Evaluation of In Vitro Screening and Diagnostic Kits for Hepatitis B Virus Infection, 2019, *J Clin Virol*, *In press.*
- 15) Noyori O, Komohara Y, Nasser H, Hiyoshi M, Ma C, Pan C, Carreras J, Nakamura N, Sato A, Ando K, Okuno Y, Nosaka K, Matsuoka M, Suzu S. Expression of IL-34 correlates with macrophage infiltration and prognosis of diffuse large B cell lymphoma. *Clin Transl Immunology*, *In press.*
- 16) Tateishi K, Fujihashi K, Yamamoto N, Hasegawa H, Ainai A, Sato K, Iho S, Yamamoto S, Maeyama J, Odagiri T, Asanuma H. CpG ODN G9.1 as a novel nasal ODN adjuvant elicits complete protection from influenza virus infection without causing inflammatory immune responses, *Vaccine. In press.*
- 17) Kusunoki H, Tanaka T, Kohno T, Kimura H, Hosoda K, Wakamatsu K, Hamaguchi I, NMR characterization of the interaction between Bcl-x<sub>L</sub> and the BH3-like motif of hepatitis B virus X protein, *Biochem Biophys Res Comm*, *In press.*
- 18) Kuramitsu M, Okuma K, Tezuka K, Nakamura H, Sagara Y, Kurane I, Hamaguchi I, Development and evaluation of human T-cell leukemia virus-1 and -2 multiplex quantitative PCR, *Microbiol. Immunol. In press.*

## 2. 和文発表

- 1) 濱口功 輸血関連ウイルス感染症とその対策-「グローバル時代のウイルス感染症」。日本医事新報社、2019, p241-245.
- 2) 松岡佐保子, 水澤左衛子, 落合雅樹, 草川茂, 百瀬暖佳, 池辺詠美, 宮川恵子, 五反田裕子, 長谷川隆, 富樫謙一, 中里見哲也, 塚原美由紀, 前田豊, 福田修久, 古田美玲, 内田恵理子, 川村利江子, 岡田義昭, 山口照英, 濱口功 血液製剤の安全性確保のためのウイルス核酸増幅検査(NAT)国内標準品の再評価。日本輸血細胞治療学会誌、2019、Vol 64, No 3: 502-509.
- 3) 岡崎仁, 池田敏之, 大石晃嗣, 加藤栄史, 濱口功, 藤井康彦, 松本雅則, 松下正 科学的根拠に基づいた輸

血有害事象対応ガイドライン。日本輸血細胞治療学会誌、2019、Vol 65, No 1:1-9.

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

- 1) Mizukami T, Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Furuhata K, Asanuma H, Kusunoki H, Hamaguchi I. Identification of biomarkers that evaluate and screen new adjuvant candidates for safe and efficient influenza vaccines. UNIVERSAL INFLUENZA VACCINES 2018. スイス、ローザンヌ、2018年4月
- 2) Mizukami T, Nojima K, Sasaki E, Hiradate Y, Furuhata K, Sato Y, Matsuoka S, Okuma K, Akari H, Uchimaru K, Hamaguchi I. Development of Humanized Mouse Models to Evaluate and Prevent Mother-to-Child HTLV-1 Transmissions. 23rd EHA, スウェーデン、ストックホルム、2018年6月
- 3) Nojima K. Collaborative study on ACA testing and aggregated immunoglobulin testing. The 3<sup>rd</sup> Meeting of National Control Laboratories for Biologicals in the Western Pacific/Global Bio Conference, 韓国、ソウル、2018年6月
- 4) Tezuka K, Okuma K, Hamaguchi I. Development of a novel high-sensitive nucleic acid testing method for quantifying VSV vector *in vivo*. 37th Annual Meeting, American Society for Virology, 米国、メリーランド、2018年7月
- 5) Okuma K, Tezuka K, Kuramitsu M, Matsuoka S, Tanaka R, Tanaka Y, Hamaguchi I. Recombinant vesicular stomatitis viruses encoding HTLV-1 primary receptor control HTLV-1 infection by targeting and eliminating envelope protein-positive cells. 37th Annual Meeting, American Society for Virology, 米国、メリーランド、2018年7月
- 6) Mizukami T. Systems vaccinology for evaluating the safety of vaccines and adjuvants in preclinical and lot release. SOT- JSOT Exchange Promotion Program, 45th JST, 大阪、2018年7月
- 7) Momose H, Sasaki E, Hiradate Y, Kusunoki H, Mizukami T, Hamaguchi I. An approach to establish an *in vitro* assay system for the safety assessment of influenza vaccines and adjuvants in pre-clinical and lot-to-lot consistency tests. 12th Vaccine Congress, ハンガリー、ブダペスト、2018年9月

- 8) Maeyama J, Suzuki F, Ozeki Y, Sohkiichi M, Iho S, Yamamoto S. A novel phosphodiester backbone oligodeoxynucleotide promotes vaccine ability to tuberculosis and Flu. 12th Vaccine congress, ハンガリー、ブダペスト、2018年9月
- 9) Mizukami T, Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Furuhata K, Asanuma H, Kusunoki H, Hamaguchi I. Application of systems vaccinology for evaluating and screening new adjuvant candidates for safe and efficient influenza vaccines in the preclinical and lot release test. 12th Vaccine Congress, ハンガリー、ブダペスト、2018年9月
- 10) Okuma K, Tezuka K, Hamaguchi I. Development of retrovirus-targeting VSV vectors for HTLV-1 treatment in humanized mouse model. The 30th International Workshop on Retroviral Pathogenesis, 兵庫、2018年10月
- ## 2. 国内学会
- 1) 大隈和、倉光球、手塚健太、倉根一郎、濱口功 血液製剤の安全性強化に向けた HTLV-1/2 高感度マルチプレックス核酸検査法の開発。第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会、宇都宮、2018年5月
- 2) 野島清子、水上拓郎、松本千恵子、蕎麦田理英子、手塚健太、倉光球、佐藤結子、松岡佐保子、大隈和、佐竹正博、濱口功 臨床応用を目指した抗 HTLV-1 免疫グロブリン製剤の開発。第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会、宇都宮、2018年5月
- 3) 池辺詠美、松岡佐保子、大谷慎一、北澤淳一、大坂顯通、藤井康彦、米村雄士、田中朝志、岡崎仁、平力造、豊田久朗、紀野修一、加藤栄志、濱口功 洗浄血小板製剤の使用および副作用低減効果に関する検討。第66回日本輸血・細胞治療学会、宇都宮、2018年5月
- 4) 松岡佐保子、池辺詠美、中山享之、大谷慎一、北澤淳一、大坂顯通、藤井康彦、米村雄士、田中朝志、岡崎仁、百瀬俊也、三輪泉、平力造、豊田久朗、加藤栄史、紀野修一、濱口功 輸血医療におけるトレーサビリティ確保に関するパイロットスタディ。第66回日本輸血・細胞治療学会、宇都宮、2018年5月
- 5) 百瀬暖佳、松岡佐保子、落合雅樹、池辺詠美、中村徹、小西久郎、大村貞幸、奥山しおり、加藤孝宣、濱口功 抗 HBs 人免疫グロブリン国内標準品(第2次)制定のための多施設共同測定による力価評価。第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会、宇都宮、2018年5月
- 6) 濱口功 トレーサビリティの進化を模索する。第66回日本輸血・細胞治療学会総会、宇都宮、2018年5月
- 7) 大隈和、手塚健太、倉光球、松岡佐保子、濱口功 免疫系ヒト化マウスを用いた HTLV-1 感染モデルの構築と薬剤評価系への応用。第 65 回日本実験動物学会総会、富山、2018年5月
- 8) 楠英樹、田中俊之、河野俊之、細田和男、若松馨、濱口功 HTLV-1 Env由来ペプチドとニューロピリン1 b1ドメインの物理化学的相互作用解析。第18回日本蛋白質科学会年会、新潟、2018年6月
- 9) 大隈和 HTLV-1 検査・診断に関する最近の話題。第5回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2018年8月
- 10) 大隈和、倉光球、手塚健太、中村仁美、相良康子、濱口功 HTLV-1/2 マルチプレックス核酸検査法の開発と臨床検体を用いた評価。第5回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2018年8月
- 11) 倉光球、大隈和、内丸薫、山野嘉久、長谷川寛雄、野坂生郷、岡山昭彦、久保田龍二、佐竹正博、金子紀章、渡邊俊樹、濱口功 HTLV-1 定量 PCR の標準化のための参照品の作製。第5回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2018年8月
- 12) 相良康子、中村仁美、倉光球、相良康弘、松永克希、平山秀明、島村益弘、岩永正子、大隈和、濱口功、入田和男 献血者から見出された抗体陰性 HTLV-1 キャリア。第5回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2018年8月
- 13) 福元拓郎、池辺詠美、緒方正男、幸野和洋、倉光球、池田正徳、草野秀一、岡山昭彦、堀光雄、泥谷直樹、塚本義之、守山正胤、カムルディンアハメド、長谷川寛雄、斎藤益満、伊波英克 Complete Sequences of the HTLV-1 Proviral Genomes from Newly Established ATL cell-lines in Oita. 第5回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2018年8月
- 14) 伊波英克、池辺詠美、下崎俊介、ファジヤドリゼイ、ファイフニコール、堀光雄、長谷川寛雄、泥谷直樹、塚本義之、守山正胤、草野秀一、斎藤益満、森下和宏 Selective growth inhibitory effects of lenalidomide against ATL cell and its mechanism of action. 第5回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2018年8月
- 15) 水上拓郎 臨床応用を目指した抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリン製剤の開発。学術シンポジウム「HTLV-1 感染症の治療と予防～免疫から見た新展開～」、第5回日本 HTLV-1 学会、東京、2018年8月
- 16) 村田めぐみ、鷲崎彩夏、関洋平、安永純一朗、松岡雅雄、水上拓郎、明里宏文 ニホンザルにおける高頻度な HTLV-1 自然感染に関する疫学調査。第5回日本 HTLV-1 学会、東京、2018年8月

- 17) 齋藤益満、山内俊輔、佐々木大介、長谷川寛雄 次世代 HTLV-1 クロナリテイ解析法の開発とその応用に向けて。第 5 回日本 HTLV-1 学会、東京、2018 年 8 月
- 18) 佐々木永太、百瀬暖佳、浅沼秀樹、古畑啓子、水上拓郎、瀧口功 ヒト PBMC と末梢血ヒト化マウスを用いたワクチンの安全性評価とアジュバント開発への応用。第 25 回日本免疫毒性学会学術年会、茨城、2018 年 9 月
- 19) 水上拓郎、野島清子、古畑啓子、佐藤結子、蕎麦田理英子、松岡佐保子、松本千恵子、大隈和、明里宏文、佐竹正博、森内浩幸、齋藤滋、内丸薫、瀧口功 ヒト化マウスを用いた HTLV-1 母子感染モデルの構築と機序解明。第 161 回日本獣医学会、つくば、2018 年 9 月
- 20) Tezuka K, Mizukami T, Sasaki E, Kuramitsu M, Matsuoka S, Okuma K, Hamaguchi I. Highly sensitive detection of plus- and minus-strand HTLV-1 mRNAs by RNA *in situ* hybridization in a humanized mouse model. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会、京都、2018 年 10 月
- 21) Okuma K, Tezuka K, Kuramitsu M, Matsuoka S, Hamaguchi I. Anti-HTLV-1 effects of a recombinant vesicular stomatitis virus encoding HTLV-1 receptor in a mouse model and application to a simian model. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会、京都、2018 年 10 月
- 22) Ikebe E, Matsuoka S, Tezuka K, Kuramitsu M, Okuma K, Hamaguchi I. Inhibitory effect of HIV integrase inhibitor MK-2048 on HTLV-1 infected cell proliferation. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会、京都、2018 年 10 月
- 23) 松岡佐保子 洗浄血小板製剤の使用および副反応低減効果に関する検討。第 42 回日本血液事業学会総会、幕張、2018 年 10 月
- 24) 瀧口功 輸血製剤、細胞治療のウイルス核酸検査 (NAT) と標準化。第 25 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム、青森、2018 年 10 月
- 25) 瀧口功 HTLV-1 感染対策の現状。第 25 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム、青森、2018 年 10 月
- 26) 瀧口功 我が国の HTLV-1 感染の実態と診断法開発。「世界 HTLV-1 デー」制定記念講演会、東京、2018 年 11 月
- 27) 百瀬暖佳、佐々木永太、平舘祐希、楠英樹、瀧口功、水上拓郎 インフルエンザワクチンの *in vitro* 安全性評価系構築へ向けた試み。第 22 回日本ワクチン学会学術集会、神戸、2018 年 12 月
- 28) Tateishi K, Sato K, Sasaki E, Mizukami T, Maeyama J, Iho S, Iho S, Yamamoto S, Yamamoto N, Fujihashi K, Asanuma H. Assessment of G9.1-induced innate immune responses for the development of safe nasal influenza vaccines. 第 47 回日本免疫学会学術集会、福岡、2018 年 12 月
- 29) Tateishi K, Sato K, Sasaki E, Mizukami T, Maeyama J, Iho S, Yamamoto S, Yamamoto N, Hujihashi K, Asanuma H. Evaluation of effectiveness and safety of CpG-ODN G9.1 as mucosal adjuvant for nasal influenza vaccines, 第 12 回次世代アジュバント研究会、大阪、2019 年 1 月
- 30) 松岡佐保子 洗浄血小板製剤の使用および副反応低減効果に関する検討。第 33 回 Transfusion Medicine Conference、葉山、2019 年 1 月
- 31) 水上拓郎、平舘裕希、佐々木永太、百瀬暖佳、古畑啓子、楠英樹、浅沼秀樹、瀧口功 トキシコゲノミクスによるインフルエンザワクチンおよびアジュバントの次世代安全性評価法の開発。第 35 回日本毒性病理学会、東京、2019 年 1 月
- 32) 佐々木永太 ワクチン・アジュバントの次世代安全性評価法 (Systems Vaccinology)。第 19 回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム、東京、2019 年 2 月
- 33) 瀧口功 HTLV-1 感染の現状と対策。新興再興 PJ 合同シンポジウム、東京、2019 年 3 月