

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22年度は検定及び研究業務において大きな動きがあった。検定業務においては、ワクチンのロットリリースにサマリーロットプロトコールの審査を導入することが正式に決まった。サマリーロットプロトコールの審査は海外においてはすでに行われているが、導入することによりさらに高度な品質管理につながることを期待される。一方で十分な体制構築の努力が必要となる。また、サマリーロットプロトコールの審査に伴い、国家検定試験のあり方についても検討が必要である。子宮頸がん等ワクチン接種促進事業により、新たなワクチン需要の高まり、それに伴い国家検定数も増大している。このような状況の中、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。これらの課題について、現在メーカーと協力して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ている。

国際協力業務については、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。平成23年のWHOの生物製剤の標準化に関する会議（ECBS）に本標準品の承認作業が行われる予定で、WHOの国際標準品策定作業報告書に共著者として当部員の名前が掲載されることになった。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。

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22年度のトピックとして、HTLV-1に関する疫学研究か

ら日本国内のHTLV-1感染キャリアの現況を調査し報告した。これに関連し、感染研のホームページ内に「HTLV-1」に関する情報を集約したページを作成し公開を始めた。現在HTLV-1の母児感染スクリーニングのための検査法の標準化を進めるとともに、HTLV-1に関する研究の強化を図っている。なお当部の研究業務は、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うけて行われている。

現在建設計画中の10号棟に部内の研究機能を集約し、基礎研究、応用研究の充実を図るとともに、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ていきたい。

人事の面では、平成22年5月1日より楠英樹主任研究官が着任した。また平成22年11月24日に第2室の非常勤職員、佐藤結子が採用された。平成23年3月1日には、水上拓郎が第4室の室長に着任した。水上室長は主任研究官としてオックスフォード大学に2年間海外出張し、血液の基礎研究において研鑽をつんできた。

業績

調査・研究

I. 血液製剤の安全性に関する研究

1. 病原体検出に関する研究

（1）輸血用血液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（NAT）の品質管理に関する研究
献血血液のNATはNATガイドライン（平成16年）に基づいて実施されてきた。その後の技術の向上を踏まえて、個別検体当たりHCVとHBVは2000 IU/mL、HIVは4000 IU/mLのウイルスゲノムを検出できる感度のNATを用いることが、平成22年度血液事業部会において新たに定められた。平成20年に日本赤十字社では新しい試薬を導入し、九州血液センターにおいてNATを開始した。

そこで、本研究においては新しい基準に照らして、新しい検査体制の下で実施されている HIV-NAT の感度の実情を把握することを目的として、日本赤十字社の4施設を対象に第4回 NAT コントロールサーベイを実施した。全ての施設において HIV-NAT は所定の濃度の HIV ゲノムを検出できることを確認した。

[水澤左衛子、岡田義昭、浜口功]

(2) C型肝炎ウイルスの超高感度検出系の確立

従来の核酸増幅法では、多くても500 μ L程度の検体から核酸を抽出していたが極微量なウイルスを検出する場合、採取した検体中にウイルスが存在していなければ陰性となる。我々は、Qiagen社のキットを用いて5mLの血漿、又は血漿分画製剤から50 μ Lの核酸を精製・濃縮し、これらをロシュのアンプリコアを用いて増幅・検出することによって、5mLの血漿または血漿分画製剤中に3IUのHCVが存在すれば95%以上の検出が可能な「超」高感度の検出系を確立した。これを用いて原料血漿のNAT検査が導入されていなかった時代に製造された59ロットの血液製剤を検査したが全て陰性であった。

[岡田義昭、野島清子、楠英樹、浜口功]

(3) ジェノタイプの異なるB型肝炎ウイルス表面抗原(HBsAg)の検出感度比較

本邦で近年増加が見られるジェノタイプA型HBVの感染について、その実態を明らかにするためには、高感度で特異的、かつHBVジェノタイプの違いに左右されないHBsAg検出キットが求められる。本研究では、HBVのジェノタイプが異なることによるただ一カ所のアミノ酸置換により、HBsAgの検出感度が大きく変化することを明らかにした。このことは、HBsAgをそれらのジェノタイプに関わらず漏れなく検出できるようなキットを選択する上で重要な知見である。

[水落利明]

(4) 新規レトロウイルスXMRVの検出法の開発

新規レトロウイルスXMRVは、前立腺癌から発見され、慢性疲労症候群患者から高率に検出され、しかも健常者からも数%検出されたとの報告から、輸血を始めとする血液製剤の安全性確保のために注目された。我々は、血液由来のRNAやDNAから高感度にXMRVを検出でき、必要に応じて血液のスクリーニングに導入できる系の確立を目指した。これまで報告されたXMRVの塩基配列から特徴的な配列に注目し、特異的にXMRVを検出する系を確立した。また、前立腺癌LN-Capを用いて感染性ウイルスを増殖・検出できる系も確立した。さらに、文献等から最新の情報を集め、血液対策課等に情報提供した。最近、慢性疲労症候群からのXMRV検出に関し、信頼性について疑惑が報告されたが、短期間で血液製剤の安全

性を脅かす病原体に対処できたことは、今後役に立つと思われた。

[岡田義昭、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ECBS会議とNIBSC主催の第三回SoGAT-CV会議に参加し、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。ECBS会議においてCMV DNA国際標準品と*T. cruzi* 国際抗体参照パネルが制定され、HHV-6 NAT、Adenovirus NAT及びMycoplasma NATの国際標準品の新規作製、HBV DNAとHCV RNA国際標準品の更新、*Babesia spec* 抗体と *Chikungunya* RNA国際参照パネルの新規作製が承認された。国立感染症研究所では体外診断薬委員会を通じてHEV RNA国際標準品、HIV-1 RNA国際標準品、HBV DNA国際標準品及びHBs抗原国際参照パネル作製のためのWHO国際共同研究に参加した。

[水澤左衛子、水落利明、浜口功、小林和夫(免疫部)]

(2) 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

従来、E型肝炎は発展途上国における糞便を介した感染症と考えられていたが、近年になって日本を含む先進国においてもE型肝炎ウイルス(HEV)が常在することが明らかになり、輸血による感染が問題になっている。国際標準品作製のためのWHO国際共同研究において日本の国内標準品候補品の力価を同時に決定するため、昨年に引き続きドイツのポールエーリッヒ研究所と共同研究を進めた。二つの候補品をスイスの同じ施設において凍結乾燥して製造し、共同研究参加施設に配布した。参加した10カ国23施設から結果が返送された。2011年ECBSに共同研究の結果を報告し、承認される予定である。

[岡田義昭、水澤左衛子、百瀬暖佳、浜口功]

(3) 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

これまでに整備が完了した、国内献血血液による国内標準パネル(HIVAg, HBsAg, HCVAb, HCV RNA, HBV DNA, HAV Ab)について国立感染症研究所国内標準パネル運営委員会規程が作成され、今後の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。現在、今後のパネル譲渡に関する実務について、引き続き本省審査管理課との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)]

(4) ジェノタイプ別HBsAg国際標準品制定への協力

B型肝炎ウイルス (HBV) 表面抗原 (HBsAg) はHBV 感染の有無を初期診断するうえで重要なマーカーのひとつである。HBVには遺伝子配列の相違から様々な遺伝子型 (genotype) が知られている。これらの異なる genotype を持つHBVによりコードされるHBsAgについての国際標準品を制定するプロジェクトがWHOで進められており、我が国にもcollaborative studyの要請があった。本研究では国内で開発されたHBsAg測定キットであるHISCL HBsAg (シスメックス社) を用いて、WHO国際標準品候補検体について測定を行い、そのデータをWHOに送付した。

[水落利明]

(5) HTLV-1 国内標準品作製に関する研究

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、施設間の測定値の差を極めて小さくすることを目指してHTLV-1核酸検査の標準化に取り組んでいる。いくつかの標準品候補を複数の研究施設で検討した結果、HTLV-1感染細胞株が標準品として最も適していることが考えられた。今後、各施設の補正值の設定、臨床検体を用いた標準化の検討を進める。

[倉光球、大隈和、水澤左衛子、岡田義昭、浜口功]

3. 病原体不活化に関する研究

輸血を介する感染を予防するために、病原体の不活化は重要なことだが、赤血球製剤における病原体の不活化法は実用化されていない。我々は、赤血球製剤での病原体の不活化法の開発を進めているが、今年度は紫外線照射による不活化を検討した。従来から紫外線による不活化は不可能であると言われていたが、我々は照射法を改良することで赤血球製剤においても病原体の不活化が可能なことを見いだした。現在のところ、液層が1.5mmの赤血球製剤においてウシ下痢症ウイルスを3~4Log不活化した。この照射条件では著明な溶血は観察できなかった。さらに効果的な不活化条件を検討する予定である。

[岡田義昭、野島清子、浜口功]

4. 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

2007年11月、輸血製剤による副作用の全数把握を目的とする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情報収集の体制づくりを行ってきた。平成22年度に全国の33大学病院が新規参加し、システムの構築に向けて順調に進行している。平成22年に45医療施設から収集された

結果を「輸血製剤副反応動向-2010-」として報告した。平成23年度より新たに10大学病院が参加することとなり、全国の大学病院の約6割が本サーベイランスシステムに参加することになった。

[小高千加子、岡田義昭、種市麻衣子、大隈和、浜口功]

II. 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

これまで報告されたin vitroのプリオン感染系では培養上清に感染性プリオンは存在しないとされてきたが、我々の系では、培養上清中に高い感染性を有していた。その一方でウエスタンブロットの異常プリオンのパターンが従来報告されているものと異なり、用いた細胞株の違いなのか、培養条件が異なるためなのか不明であった。vCJDの特徴として、糖鎖が2つ付いた異常プリオンが主なバンドであることから、我々は培養法を改良し、vCJDを感染させたところ、糖鎖が2つ付いたプリオン蛋白のシグナルが検出されるようになった。複数の単クローン抗体を用いて異常プリオンの泳動パターンについて詳細な検討を予定している。

[岡田義昭、水沢左衛子、野島清子、浜口功]

2. HCV感染によるB細胞機能異常、特に自己免疫疾患との関連についての研究

これまでの研究でHCV慢性感染患者においては末梢血B細胞にHCVが感染していること、またHCV蛋白の発現が見られることから、HCVがB細胞内で増殖していることが示された。今年度は自己免疫疾患に深く関与しているCD5陽性B細胞の動態について検討した。その結果、HCV慢性感染患者のCD5陽性B細胞は自らが産生するIL-10によりアポトーシス抵抗性となることが示された。このようなCD5陽性B細胞の長期生存が自己免疫疾患様のB細胞機能異常を誘発していることが示唆された。

[伊藤昌彦 (山口大学)、持田恵子 (細菌第2部)、鈴木美穂 (埼玉医大)、池淵研二 (埼玉医大)、溝呂木ふみ (慈恵医大第3病院)、水落利明]

3. 慢性C型肝炎患者のB細胞における癌化関連蛋白質発現解析とBリンパ腫発症機序の解明に向けた研究

HCV持続感染から慢性C型肝炎発症、更には癌化のメカニズムの解明は非常に重要であるが、未だに不明な点が多い。HCVは肝細胞のほかに、B細胞の一部に感染し、長期潜伏

の後、B 細胞リンパ腫を形成することが考えられる。そこで、我々は末梢 B 細胞を標的に動物モデルや患者細胞を用いて、HCV による慢性感染および癌化のプロセスの解明を試みている。HCV 慢性感染患者においては末梢血 B 細胞において、癌抑制因子である TNFAIP3 (別名 A20) が発現亢進していることを明らかにした。一方で、HCV 持続発現マウスにおける B リンパ腫では、A20 蛋白質発現が顕著に減少していることを見出した。現在、A20 分子の機能異常(細胞内での減少)がどのように起こるのかについて検討しているところである。

[楠英樹、水落利明]

4. 組換え VSV を用いた HIV-1 感染症/エイズに対する新規バイオ治療薬の開発

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開発が必要である。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、開発を進めている。

[大隈和、深川耕次、高馬卓也、渡辺哲 (エイズ研究センター)、山本直樹 (エイズ研究センター)、田中勇悦 (琉球大学)]

5. HIV-1 の選択的スプライシング機構に関与する宿主因子の同定と解析

HIV-1 は自己の多様なウイルス蛋白を発現させるために複雑な選択的スプライシングを行っているが、このスプライシング機構には宿主因子が重要な役割を果たしていることが知られている。そこで、HIV-1 ゲノム RNA に結合する宿主因子として HMGA1a を同定したため、選択的スプライシングへの関与を解析した。その結果、HMGA1a は A2 及び D3 のスプライシング部位に特異的に作用し、Vpr mRNA の発現を制御していることが示唆された。

[大隈和、鶴野親是、高馬卓也、倉光球、大江賢治 (藤田保健衛生大学)]

6. 本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策

当該研究課題について、厚生労働科学研究班 (研究代表者 山口一成) の最終年度の研究活動を行った。ヒト

T細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 関連疾患である成人 T細胞白血病 (ATL) の実態把握を再度別の方法で実施した。また、HTLV-1 の診断や ATL 発症予測に重要な検査法である、プロウイルス量測定のための定量 PCR 法が各施設において独自に行われているため、全国的なサーベイランスを行う手段として早急に標準化する必要がある、その検査法の確立に向けた検討を開始した。さらに、医療従事者向けの「HTLV-1 キャリア指導の手引」を作成後、全国の関係部署に配布し、HTLV-1 特命チームの総合対策策定における提言等も行った。

[大隈和、浜口功、山口一成、山田恭暉 (長崎大学)、岡山昭彦 (宮崎大学)、佐竹正博 (日本赤十字社)、出雲周二 (鹿児島大学)、望月學 (東京医科歯科大学)、渡邊俊樹 (東京大学)、徳留信寛 (国立健康・栄養研究所)、齋藤滋 (富山大学)]

7. 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。現在、これらの特異的発現遺伝子を手掛かりに、がん幹細胞の維持機構や腫瘍細胞の増殖に果たす役割について解析するとともに、がん幹細胞の発生メカニズムについても研究を進めている。

[滝澤和也、水上拓郎、長谷川秀樹 (インフルエンザウイルス研究センター)、浜口功]

III. 品質管理に関する業務、研究

1. 重合物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物含量が 1.0% 以下であることを確認する試験である。H22 年度は測定感度に施設間差があることを確認し、各製造所における至適条件下で今まで安全に投与されてきた製剤中の重合物含量を測定し、新基準値案を定めるための基礎データの収集を行った。血液製剤メーカーの品質管理部

との共同研究により、参照品を整備し、試験法の標準化を目指す。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]

2. 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。

本試験で測定される抗補体価の施設間差を評価する目的で、血液製剤メーカーの品質管理部との共同研究により、同一検体の抗補体価の調査を行い、施設間差が非常に大きい事を確認した。抗補体価を定めた参照品を整備して、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]

3. 不活化ワクチン中の核酸の性状解析法

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンについて、製剤中のウイルス核酸の増幅が可能であるかどうかを検討した。2社の製剤を比較したところ、RT-PCRによるウイルス核酸の増幅効率には、数倍以上の差があった。1社の製品からは、ホルムアルデヒドで不活化された核酸からPCRを可能にする際に必要と考えられたプロテアーゼ処理なしで、核酸の増幅が可能であり、2kb以上の増幅も観察された。同社の製品では、最終製品へのホルムアルデヒドの添加が行われておらず、最終濃度が非常に低くなっている。このことが、検出感度に影響している可能性が大きいと考えられた。

[田中明子]

4. 新型インフルエンザワクチンの品質管理に必要な物理化学試験の開発

インフルエンザ全粒子ワクチンおよびHAワクチンの性状・形状の管理はワクチンの抗原提示細胞へのデリバリーとそのプロセッシングをコントロールする上で重要なファクターである。本年度は両者ワクチン製剤の蛍光標識方法を確立し、ついで、抗原提示細胞が両者ワクチンを取り込む様子の時間変化を調べ、免疫担当細胞への取り込み方が両者ワクチン間で異なることを明らかにした。

[笠井道之]

5. 新規ワクチン承認前試験等における物理化学試験

(1) 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

当該ワクチンにつき、たん白質含量試験、含湿度試験、水素イオン濃度試験、ホルムアルデヒド含量試験の4試験を実施した。各試験の測定値は、基準を満たしたが、たん白質含量試験において、製造所の自家試験値との乖離が大きかった。製造所の試験方法が、生物基の一般試験法に記載された方法と異なっていることが原因と考えられたので、そのことを含めて結果を報告した。

[矢野茂生、田中明子、笠井道之、大隈和]

(2) ロタウイルスワクチン

当該ワクチンにつき、アジピン酸二ナトリウム含量試験、及び精製白糖含量試験を実施した。共にHPLCを用いる、生物学的製剤基準の一般試験法には、記載されていない試験である。各試験の測定値は、基準を満たしたが、和文のSOPでなく英文のSOPを参照しなければ試験が行えないことが多く、そのことを含めて結果を報告した。

[田中明子、矢野茂生]

6. 平成22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ディスク法を実施し、標準品と検体のスペクトルの比較から同定確認を試みた。日本薬局方注射用テイコプラニン(静注用、11社、14ロット)の結果、注射用テイコプラニンはActinoplanes teichomyceticusの培養により得られる抗細菌活性を有するグリコペプチド系化合物の混合物である。そこで、試料の吸収スペクトルと標準品の吸収スペクトルを比較した。検体は4000-400 cm⁻¹の領域で(水に由来する2400 cm⁻¹付近の領域を除く)、いずれも標準品と同一の波数のところに同様の強度の吸収を認めた。いずれの検体も標準品と同等の成分を含有すると推定される。

[笠井道之]

7. 平成22年度抗生物質収去品NMRスペクトル確認試験(¹H、¹³C-スペクトル)

(1) セフジトレンピボキシル(細粒:7検体、錠:5検体)の確認

¹H-スペクトル:標準品と検体のセフジトレンピボキシルのシグナルは完全に分離され、一次解析ができるスペクトルが得られた。検体は添加物を多量に含む細粒、錠のため、溶媒抽出に本剤以外の成分のシグナルが検出されたが、同定への影響は無視でき、抽出結果は良好と考えられた。すべての検体で薬局方記載の原薬のNMR確認試験の規格は満たされた。標準スペクトルと検体スペクトルのシフトおよび、パターンは、ほぼ同一で、等量混合スペクトルは全てのシグナルが一致した。¹³C-スペクトル:標準品、検体ともに、予想される23本のシグナルが観測され、等量混合スペクトルは全てのシグナルが一致

した。

[矢野茂生]

(2) リンコマイシン塩酸塩水和物（注射液：16 検体）の確認

¹H-スペクトル：標準品と検体のシグナルが分離され、一次解析に適したスペクトルが得られた。検体はメーカー差、ロット差に関わらず、純度が高く、いずれも標準スペクトルとシフト、パターンが非常に類似したスペクトルを与えた。等量混合スペクトルは全てのシグナルが一致した。¹³C-スペクトル：標準品、検体ともに、リンコマイシンに予想される 18 のシグナル中 17 シグナル（1 つの重複シグナルを含む）が観測された。等量混合スペクトルは全てのシグナルが一致した。

[矢野茂生]

(3) テイコプラニン（注射用：11 検体）の確認

¹H-スペクトル及び¹³C-スペクトル：テイコプラニンは、分子量が 2000 近く、C 数が 78~89 で、且つ 7 種類の類縁体の混合物である。この検体を通常の一次元スペクトルで正確に同定確認することは非常に困難であると予想された。¹H-スペクトル、¹³C-スペクトルのシグナルはいずれも重複し、幅広いピークを与えた。(1)、(2) の検体の場合と異なり、スペクトルパターンの類似性のみによる同定確認を実施した。すべての検体について、¹H-スペクトル及び¹³C-スペクトルの標準スペクトル、検体スペクトル、等量混合スペクトルが非常に類似のスペクトルパターンを与えたことから、同定確認とした。

[矢野茂生]

8. 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、トキシコゲノミクスの技術を応用した新規安全性試験法の構築に取り組んできており、毒性評価のためのマーカー遺伝子を約 20 同定している。新規製法ワクチンに対して遺伝子発現解析法を適応したところ、一部マーカー遺伝子の発現パターンが異なることが明らかとなった。マーカー遺伝子の発現解析により、質的に異なるワクチンを区別することができたと考えられる。現在試験法の施設間標準化に向けた取り組みを行っている。

[百瀬暖佳、倉光球、水上拓郎、荒木久美子、古畑啓子、浜口功]

9. 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。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、百瀬暖佳、水上拓郎、益見厚子、荒木久美子、古畑啓子、浜口功]

IV. ワクチン開発および接種に関する研究

1. CTL 誘導型 C 型肝炎ワクチンの開発

C 型肝炎ウイルス (HCV) に対する感染防御効果を示すリポソームワクチンの構成成分として、昨年度は非構造タンパク領域から NS3 について新たなエピトープを検索し、有効な感染防御効果を示すエピトープを 2 つ同定したが、本年度はさらに 1 つ加わり合計 3 つのエピトープを同定し、特許出願を行った。ペプチド-リポソームワクチンについて検討した結果、1) 少なくともデータベースに登録されている HCV 株の約 85% をカバーできること、2) 効率が非常に高く、1 回の投与で有意な反応が得られること、3) 長期のメモリー T 細胞が誘導され、投与後 12 週においても十分なブースト効果が認められること、等が分かった。

[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

細胞性免疫誘導型インフルエンザワクチンの実用化に向け、製剤設計、製造法の確立を目的とした検討を行った。正常ヒト由来 PBMC を用いて、我々がこれまでに同定したインフルエンザウイルス内部タンパク由来の CTL エピトープに対して反応性であることを確認した。これまでに発見された A 型インフルエンザウイルス亜種 2,700 余を用い、ウイルスを構成するタンパクのアミノ酸組成のうちで高度に保存された領域を探索した。この探索によって得られた情報を用いて、長く有効性を維持することの出来るワクチンを創製することが期待された。

[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

昨年度同定した 14 種類の HLA-A2 拘束性エボラウイルス由来 CTL エピトープを結合したリポソームによって誘導される CTL がペプチド特異的 killing 活性を示し、内

在性抗原を認識することが確認されたことから、これらのペプチド結合リポソームがエボラウイルス感染防御効果の高いワクチンとなりうることが示唆された。本年度はさらに HLA-A24 拘束性の CTL エピトープを同定した。昨年度および本年度の検討により、エボラワクチンのワクチン抗原となりうる HLA-A2 および HLA-A24 拘束性のエボラウイルス由来 CTL エピトープが同定され、エボラワクチン候補物質が作製された。

[種市麻衣子、松井政則 (埼玉医科大学)、内田哲也]

4. 獲得性免疫賦活化方法の開発とその効果の検証法および副作用評価法の確立

胸腺内中枢性自己寛容性成立の分子機構：胸腺上皮細胞が発現する自己抗原由来のペプチドと MHC 分子との複合体を未熟 T 細胞に提示することは、未熟 T 細胞の MHC 拘束性および自己寛容性の獲得過程における重要なステップの一つである。しかし、胸腺上皮細胞に発現する自己抗原の同定とその MHC 分子拘束性提示に関する分子制御機構の解明はいまだ不十分である。

doxycycline 誘導型 Oct-4 遺伝子導入マウス胎児胸腺とアダルトマウス胸腺に由来する上皮細胞株を樹立した。これら細胞株は doxycycline の有無で Oct-4 転写因子発現の on-off が可能であることを RT-PCR 法と免疫蛍光染色法で確認した。さらに、サイトケラチン 5 陽性、サイトケラチン 8 陰性、EpCAM 陽性、UEA-1 陽性、CD80 陽性であり、胸腺髄質上皮に由来する細胞株であることが示唆された。[笠井道之、徳島大学疾患酵素学センター]

5. TLR 制御を取り入れた新規 DNA アジュバントの開発

新規 A 型 CpG-DNA である G9.1 について、これまで、ジフテリアトキソイド (DT) をワクチン抗原に用いて、抗原特異的血清 IgG 産生等の増強作用を報告してきたが、この作用に形質細胞様樹状細胞 (pDC) が関与しているか検討した。pDC 特異抗体投与による pDC 除去マウスに、G9.1 を DT とともに経鼻投与したところ、血清抗 DT IgG 抗体価は、除去しないマウスの 1/10 に低下した。G9.1 経鼻投与による免疫の成立に pDC の重要性が示唆された。

[前山順一、伊保澄子 (福井大)、井坂雅徳 (名古屋市大) 山本三郎 (日本 BCG 研究所)]

6. BCG ベクターの開発と応用

(1) HIV-1 Gag 特異的 MHC pentamer assay 法の確立と Gag 高発現型組換え BCG のマウスにおける CTL 誘導能の解析

HIV-1 Gag および Env 特異的 MHC pentamer assay 法で

の rBCG による CTL 誘導能の評価システムの構築を試み、Gag 高発現型 rBCG のマウスにおける細胞性免疫誘導能を解析した。MHC pentamer assay を適用することにより、DBA/2 マウスでの HIV-1 Gag および Env 特異的な CTL 誘導能評価システムを確立した。今後改良型 BCG ベクターの評価を進める上で有用である。

[前山順一、網康至 (動物管理室)、松尾和浩 (日本 BCG 研究所)]

(2) BCG ベクターのポテンシャルを増強するための新たな試み

BCG の免疫原性増強を目的として、LL0 の発現カセットと HIV-1 Gag 発現カセットを単一のプラスミド (pS0246) に載せ、LL0 と Gag の両方を発現する BCG 株の構築に成功した。一方、免疫応答をサイトカイン発現レベルでコントロールすることを目指して、IFN- γ など種々のサイトカインシグナルを負にコントロールしている SOCS1 のアンタゴニストを発現する BCG 株を構築した。

[前山順一、網康至 (動物管理室)、松尾和浩 (日本 BCG 研究所)]

(3) 栄養要求性を指標とする新しい抗酸菌の宿主-ベクター系開発

栄養要求性としてチミン要求性に着目し、チミジル酸合成酵素 ThyA と ThyX を標的にし、 Δ ThyX をもとに thyA を欠損させることで thyA と thyX の 2 重欠損株の作製を試みた。菌体内から thyA と thyX の両遺伝子を排除した株を得ることはできなかったが、プラスミド上に thyX を保持させたうえでゲノム上の thyA を欠失させることは可能であった。本方法にはまだ改善の余地が多く残されているが、薬剤耐性遺伝子を含まない宿主-ベクターシステムのひとつの方向性が示された。

[前山順一、大原直也 (岡山大)、山本三郎 (日本 BCG 研究所)]

7. BCG の免疫効果の持続性

BCG ワクチンが成人肺結核発症に対して効果がないという報告が相次いでいるので、その効果の持続性をマウスモデルで検討した。その結果、BCG ワクチン効果の消失はマウスの加齢、Th2 サイトカイン産生量の増加と Th1 サイトカイン産生能の低下、ワクチン株の体内からの排除、これらのいずれによるものでもなく、ワクチン接種後の時間経過に依存することが示された。

[前山順一、松本壮吉 (大阪市大)、山本三郎 (日本 BCG 研究所)]

8. マイクロニードルを使用した新規経皮免疫法の検討

溶解性マイクロニードル(dMNA)の皮膚穿刺性、溶解性および抗原送達率の検討を行い、さらに結核菌抗原であるAg85AおよびAg85Bを含有するdMNAを作製し、マウスの抗原特異的抗体応答についてELISA法を用いて調べた。dMNAは、抗原を皮膚内に送達するデバイスとして、簡便性、確実性、低侵襲性の観点から有用である事がわかり、さらにAg85AおよびAg85B含有dMNAによりマウスに有意な抗体応答が誘導された。

[前山順一、内藤誠之郎(検定検査品質保証室)、松本壮吉(大阪市大)、山本三郎(日本BCG研究所)]

9. BCGの多様性に関する研究

(1) BCG 亜株の抗原提示能の評価

自然免疫の誘導と獲得免疫の誘導との関連性を調べるため、樹状細胞の抗原提示能について検討を行った。前期分与株(Japan、Sweden)と後期分与株(Connaught、Pastuer)とで比較したところ、前期分与株は後期株と比べて、ナイーブマウス骨髄由来樹状細胞からの強いIL-12産生およびナイーブマウスTリンパ球からの強いIFN- γ 産生を示すことから、前期分与株の方が獲得免疫を誘導する活性が高いことが示唆された。

[前山順一、瀧井猛将(名古屋市大)、矢野郁也(日本BCG研究所)、山本三郎(日本BCG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-I と BCG-II についての遺伝子レベルの相違については、今回 II 型 ppsA 遺伝子で 1 塩基挿入と 2 塩基置換が見いだされた。また、表現型の相異点として、菌体の長さの相異(I>II)、2-O-メチルラムノースの含有量(I>II) および II 型での PGL および PDIM の欠失という 3 点を明らかにした。さらに I 型で発現する PGL および PDIM を同定した。これらの II 型での生合成不全は、ppsA 遺伝子での変異によると考えられる。

[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)]

V. 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シグナルの活性化によって血液細胞でのAng1の発現

が亢進し、Tie2の活性がさらに増強されることを明らかにした。また、Tie2シグナルの活性化によりAng1の細胞外への放出も抑制されたことから、Ang1/Tie2シグナルを介したオートクライン制御の可能性が考えられた。

[百瀬暖佳、浜口功]

2. 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。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]

3. 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欠損マウスのKSLにIRF-2をtransductionして同様にX線照射マウスに移植しても生着率は回復しなかった。IRF-2欠損マウスのKSLとして分取されてくる細胞集団は、もはや野生型で見られる造血幹細胞分画を含む細胞集団ではないことが示唆された。

[益見厚子]

4. 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不明な点が多い。胸腺微小環境を主に構成する上皮細胞の分化について、ハッサル小体は髄質上皮細胞が最終段階まで分化したもので、マウスでは殆ど認められないとされている。今回、マウスにおいて、髄質上皮細胞でのTGF- β receptor type IIの発現がハッサル小体の発達を制御することを見いだした。 [小高千加子]

5. MDS における腫瘍幹細胞の同定

MDS(骨髄異形成症候群)は慢性に経過する治療抵抗性の貧血・血球減少と前白血病状態を併せもつ予後不良の

骨髓疾患である。その中で 5q-症候群を有する不応性貧血に対してはレナリドミドの有効性が認められているが、完全寛解するものの再発する事が少なくない。我々は 7 人の MDS5q-症候群患者の治療前後及び再発時の骨髓内の腫瘍幹細胞の動態に注目した結果、レナリドミドの投与によって前駆細胞は減少するが、腫瘍幹細胞分画は薬剤に耐性で治療の過程で存在し続ける事を明らかにした。
[水上拓郎, P.Woll (Oxford 大), S.E Jacobsen (Oxford 大), 浜口功]

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：94
免疫グロブリン G 重合体否定試験：108
抗補体性否定試験：82
含湿度試験：221 ロット
ホルムアルデヒド定量試験：183 ロット
たん白質定量試験：142 ロット
たん白窒素定量試験：96 ロット
凝固性たん白窒素定量試験：47 ロット
アルミニウム定量試験（スチルバゾ）：1 ロット
アルミニウム定量試験（プラズマ発光）：23 ロット
フェノール定量試験：13 ロット
MPL 含量試験：16 ロット
ヘモグロビン定量試験：7 ロット
クエン酸ナトリウム定量試験：4 ロット
ヒスタミン定量試験：2 ロット
水素イオン濃度試験：2 ロット
スクワレン含量試験：1 ロット
α トコフェロール及びスクワレン含量試験：2 ロット
異常毒性否定試験：266 ロット
発熱試験：49 ロット

2. 収去試験

抗 A 血液型判定用抗体、5 検体(適：5 検体)
抗 B 血液型判定用抗体、5 検体(適：5 検体)
抗 D 血液型判定用抗体、7 検体(適：7 検体)
抗ヒトグロブリン抗体、6 検体(適：6 検体)
赤外線吸収：11 ロット
NMR 試験：39 ロット

3. 抜き取り検査

力価試験：4
活性化凝固因子否定試験：4
免疫グロブリン G 含量試験：2
同定試験：2
異種たん白否定試験：2
異常毒性否定試験：6 ロット
発熱試験：6 ロット

4. 依頼検査

含湿度試験（水分定量法）：3 ロット
含湿度試験（乾燥減量法）：11 ロット
ホルムアルデヒド定量試験：4 ロット
たん白質定量試験：39 ロット
たん白窒素定量試験：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：32 サンプル
ホルムアルデヒド定量試験：2 サンプル
含湿度試験（乾燥減量法）：7 サンプル
アジピン酸二ナトリウム含量試験：6 サンプル
精製白糖含量試験：5 サンプル
異常毒性否定試験：1 ロット

6. 行政検査

異常毒性否定試験：3 ロット
フィブリン糊からの HCV 遺伝子検出試験：1 ロット

国際協力関係業務

- 2010 年 6 月 25 日 JICA 研修「診断とモニタリングのための HIV 感染検査マネジメント国際研修」において、「日本の血漿分画製剤の安全性確保について」の講義を行った。
[水澤左衛子]
- 2010 年 10 月 19 日： JICA 研修「平成 22 年度インドネシア国別研修「医薬品審査」においてインフルエンザワクチンの異常毒性否定試験の講義と実習を行なった。
[益見厚子、倉光球、浜口功]
- 2011 年 1 月 29 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]

- 4) 2011年1月29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、「肝炎ウイルス感染診断キット」の講義を行った。 [水落利明]
- 5) 2011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、「細菌感染症」の講義を行った。 [浜口功]
- 6) 2011年3月9日: JICA 研修「Prevention and Control Measures of AIDS」コースで、2011年3月9日: JICA 研修「Prevention and Control Measures of AIDS」コースで、「肝炎ウイルス感染診断キット」の講義を行った。 [水落利明]
- 7) 2011年3月9日: JICA 研修「Prevention and Control Measures of AIDS」コースで、「ヘモビリランス」の講義を行った。 [小高千加子]
- 8) 2011年3月9日: JICA 研修「Prevention and Control Measures of AIDS」コースで、「HIV の感染機構 Mechanism of HIV infection」の講義を行った。 [大隈和]

- 5) Tanaka Y, Taneichi M, Kasai M, Kakiuchi T, Uchida T: Liposome-coupled antigens are internalized by antigen-presenting cells via pinocytosis and cross-presented to CD8 T cells. *PLoS One*. 5:e15225, 2010
- 6) Masumi A: The role for Interferon regulatory factor-2 on hematopoietic stem cells in an inflammation state. *Japanese Society of Inflammation and Regeneration*. 30: 531-535, 2010
- 7) Momose H, Mizukami T, Ochiai M, Hamaguchi I, Yamaguchi K: A new method for the evaluation of vaccine safety based on comprehensive gene expression analysis. *J Biomed Biotechnol*. 2010: 361841. 2010
- 8) Ochiai M, Yamamoto A, Naito S, Maeyama J, Masumi A, Hamaguchi I, Horiuchi Y, Yamaguchi K: Applicability of bacterial endotoxins test to various blood products by the use of endotoxin-specific lysates. *Biologicals*. 38: 629-636. 2010
- 9) Uchiumi F, Enokida K, Shiraishi T, Masumi A, Tanuma S-I: Characterization of the promoter region of the human *IGHMBP2* (*Subp-2*) gene and its response to TPA in HL-60 cells. *Gene*. 463: 8-17. 2010
- 10) Tehranchi R, Woll PS, Anderson K, Buza-Vidas N, Mizukami T, Mead AJ, Astrand-Grundström I, Strömbeck B, Horvat A, Ferry H, Dhanda RS, Hast R, Rydén T, Vyas P, Göhring G, Schlegelberger B, Johansson B, Hellström-Lindberg E, List A, Nilsson L, Jacobsen SE: Persistent malignant stem cells in del (5q) myelodysplasia in remission. *N Engl J Med*. 363: 1025-1037. 2010
- 11) Masumi A: Histone acetyltransferases as regulators of nonhistone proteins: The Role of Interferon Regulatory factor acetylation on gene transcription. *J Biomed Biotechnol*. 2011; 640610. 2011
- 12) Uchida T: Development of a cytotoxic T-lymphocyte-based, broadly protective influenza vaccine. *Microbiol Immunol*. 55:19-27. 2011
- 13) Tsuruno C, Ohe K, Kuramitsu M, Kohma T, Takahama Y, Hamaguchi Y, Hamaguchi I, Okuma K: HMGA1a is involved in specific splice site regulation of human immunodeficiency virus type 1. *Biochem Biophys Res Commun*. 406:512-7.2011
- 14) Mizuochi T, Ito M, Takai K, Yamaguchi K: Resistance of peripheral blood memory B cells to apoptosis in chronic hepatitis C patients. *Virus Res*. 155:349-351, 2011.
- 15) Ito M, Kusunoki H, Mochida K, Yamaguchi K, Mizuochi T: HCV infection and B-cell lymphomagenesis. *Advances in Hematology* in press

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Mizuochi T, Ito M, Saito K, Kasai M, Kunimura T, Morohoshi T, Momose H, Hamaguchi I, Takai K, Iino S, Suzuki M, Mochida S, Ikebuchi K, Yamaguchi K: Possible recruitment of peripheral blood CXCR3+CD27+CD19+ B cells to the liver of chronic hepatitis C patients. *J Interferon Cytokine Res*. 30: 243-252, 2010
- 2) Ito M, Murakami K, Suzuki T, Mochida K, Suzuki M, Ikebuchi K, Yamaguchi K, Mizuochi T: Enhanced expression of lymphomagenesis-related genes in peripheral B cells of chronic hepatitis C patients. *Clinical Immunology*. 135:459-465, 2010
- 3) Ito M, Masumi A, Mochida K, Kukihara H, Moriishi K, Matsuura Y, Yamaguchi K, Mizuochi T: Peripheral B cells may serve as a reservoir for persistent infection of hepatitis C virus. *J Innate Immun*. 2: 607-617, 2010
- 4) Taneichi M, Tanaka Y, Kakiuchi T, Uchida T: Liposome-coupled peptides induce long-lived memory CD8⁺ T cells without CD4⁺ T cells. *PLoS ONE*. 5:e15091, 2010

16) Bravo-Nuevo A, O'Donnell R, Rosendahl A, Chung L-H., Benjamin L, Odaka C: RhoB deficiency in thymic medullary epithelium leads to early thymic atrophy.

Int Immunol. in press

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

Hum Immunol. in press

18) 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. in press.

2. 和文発表

1) 笠井道之、水落利明：オートファジーと抗原提示。メディカルサイエンスダイジェスト、第36巻5号、10-13、2010

2) 浜口功、倉光球。Diamond-Blackfan 貧血の分子異常、細胞、第42巻7号、16-19、2010

3) 百瀬暖佳、倉光球、山口一成：ヒトTリンパ向性ウイルス1型(HTLV-1)、HTLV-1プロウイルスDNA。日本臨床第68巻増刊6号、469-472、2010

4) 浜口功：輸血療法の有害事象の検索：ヘモビジランス-その現状と将来。医学の歩み、第235巻1号、32-36、2010

5) 浜口功、山口一生：ワクチンの非臨床安全性試験ガイドライン。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、第41巻7号、534-539、2010

6) 浜口功：Ribosomal protein と造血障害。臨床血液、第51巻8号、638-645、2010

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Okuma K, Tsuruno C, Tanaka R, Hamaguchi I, Tanaka Y: A recombinant vesicular stomatitis virus encoding HIV-1 receptors and OX40 ligand as a novel potential anti-HIV-1 therapeutic agent. XVIII International AIDS Conference. Vienna, Austria, July 2010

2) Maeyama J, Iho S, Komiya T, Takahashi M, Matsuki T and Yamamoto S Newly-identified phospho-diester CpG-DNA

exhibits mucosal adjuvanticity by intranasal administration with diphtheria toxoid 14th International Congress of Immunology, Kobe, Aug 2010

3) Kuramitsu M, Morio T, Takagi M, Toki T, Terui K, Wang R, Masumi A, Mizukami T, Momose H, Takizawa K, Yamaguchi K, Ito E, Hamaguchi I: New Determination Method for Extensive Gene Deletions in Diamond-Blackfan Anemia. 52nd ASH[®] Annual Meeting and Exposition, Orlando, Dec 2010

4) Momose H, Takizawa K, Kuramitsu M, Mizukami T, Masumi A, Yamaguchi K, Hamaguchi I: Ang1 Functions as an Autocrine Activating Factor of Tie2 Signaling in Hematopoietic Stem Cells. 52nd ASH[®] Annual Meeting and Exposition, Orlando, Dec 2010

5) Maeyama J, Iho S, Osada-Oka M, Matsumoto S, Isaka M and Yamamoto S. Effects of adjuvants on guinea pig and mouse administered with recombinant proteins derived from *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis:Immunology, Cell Biology, and Novel Vaccination Strategies, Part of the Keystone Symposia Global Health Series. Vancouver, Jan 2011

2. 国内学会

1) 浜口功：輸血と感染症。第58回日本輸血・細胞治療学会総会、名古屋、2010年5月

2) 大原直也、岡部真裕子、山本三郎、瀧井猛将、藤原永年、前山順一、佐藤法仁、井上哲圭、小林和夫：BCG Tokyo 172株に存在するサブポピュレーション間の遺伝子発現の比較検討。第80回実験結核研究会、京都、2010年5月

3) 藤原永年、前田伸司、吉村満美子、大原直也、前山順一、瀧井猛将、矢野郁也、山本三郎：BCG Tokyo 172 type I, II間の脂質生化学的比較。第85回日本結核病学会総会、京都、2010年5月

4) 大原直也、山本三郎、瀧井猛将、藤原永年、前山順一、小林和夫：DNAマイクロアレイを用いたBCG Tokyo 172-1に存在するサブポピュレーションの遺伝子発現の比較検討。第85回日本結核病学会総会、京都、2010年5月

5) 笠井道之、池田通：マクロオートファジーは胸腺内MHCクラスII抗原提示過程に関与する。第20回Kyoto T Cell Conference、京都、2010年6月

6) 大江賢治、鶴野親是、倉光球、高浜洋一、浜口功、大隈和、前田明：ヒト免疫不全ウイルス特異的なスプラ

インシングに必要な新しい宿主因子の解析. 第 12 回日本 RNA 学会年会、東京、2010 年 7 月

7) 大隈和、深川耕次、高馬卓也、森下和広、高浜洋一、山本直樹、山口一成、浜口功: ヒト CRTAM を発現する組換えウイルス VSV の HTLV-1 感染細胞及び ATL 細胞に対する殺傷効果. 第 3 回 HTLV-1 研究会、東京、2010 年 8 月

8) Kuramitsu K, Kasai M, Masumi A, Mizukami T, Momose H, Takizawa K, Yamaguchi K, Hamaguchi I: Deficiency of Ribosomal protein associated with Diamond Blackfan anemia induces autophagy. 第 72 回日本血液学会、横浜 2010 年 9 月

9) Kuramitsu M, Morio T, Takagi M, Ozeki M, Masumi A, Mizukami T, Momose H, Takizawa K, Etsuro I, Yamaguchi K, Hamaguchi I: A novel method to analyze genomic copy number of Diamond Blackfan anemia responsible genes. 第 72 回日本血液学会、横浜、2010 年 9 月

10) 滝澤和也、水上拓郎、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: Expression gene profiling of ATL-like cancer stem cells derives from the HTLV-1 tax-transgenic mouse. 第 72 回血液学会総会、横浜、2010 年 9 月

11) 益見厚子、滝澤和也、倉光球、水上拓郎、百瀬暖佳、山口一成、浜口功: 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 72 回日本血液学会、横浜、2010 年 9 月

12) 浜口功: 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインについて. ワクチンフォーラム 2010、東京、2010 年 9 月

13) 岡田義昭、水沢左衛子、梅森清子、浜口功: 新規レトロウイルス XMRV の検出法と性状解析. 第 58 回日本ウイルス学会、徳島、2010 年 11 月

14) 下池貴志、野島清子、脇田隆宇、岡田義昭: 血液製剤における C 型肝炎ウイルスの不活化の検討. 第 58 回日本ウイルス学会、徳島、2010 年 11 月

15) 水落利明、伊藤昌彦: 慢性 C 型肝炎患者末梢 CD5 陽性 B 細胞のアポトーシス抵抗性. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島、2010 年 11 月

16) 大隈和、深川耕次、高馬卓也、田中礼子、田中勇悦、浜口功: R5 HIV-1 感染を制御する組換え VSV の開発と OX40L 発現による効果増強. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島、2010 年 11 月

17) 深川耕次、高馬卓也、田中勇悦、岸浩司、高浜洋一、浜口功、大隈和: 活性化 T 細胞免疫刺激分子 OX40 を介

した HIV-1 感染抑制効果の検討. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島、2010 年 11 月

18) 大隈和、深川耕次、渡辺哲、高馬卓也、田中勇悦、山本直樹、浜口功: ヒト化 NOG マウスを用いた X4 HIV-1 標的組換え VSV の治療効果の検討. 第 24 回日本エイズ学会学術集会、東京、2010 年 11 月

19) 前山順一、井坂雅徳、山本三郎: マウスおよびモルモットに対して結核菌由来タンパク質を投与した場合のアジュバントの効果について. 第 14 回日本ワクチン学会総会、東京、2010 年 12 月

20) 百瀬暖佳、水上拓郎、倉光球、益見厚子、滝澤和也、前山順一、浜口功: 遺伝子発現解析を応用したインフルエンザ HA ワクチンの新たな安全性評価法構築へ向けた試み. 第 14 回日本ワクチン学会総会、東京、2010 年 12 月

21) 益見厚子、伊藤昌彦、鈴木哲朗、山口一成: C 型肝炎ウイルス感染患者における血液由来 B 細胞の解析. 第 83 回日本生化学、第 33 回分子生物学合同大会、神戸、2010 年 12 月

22) 浜口功: 我が国における新規ヒトレトロウイルス XMRV の検査法開発. 第 25 回 Transfusion Medicine Conferance、逗子、2011 年 1 月

