

7. 感 染 病 理 部

部 長 佐 多 徹 太 郎

概 要

1. 人事等

平成 14 年 4 月の組織改編により、旧安全性研究部毒性病理室が感染病理部に移管され、第二室（感染病理室）となった。それとともに永田典代研究官と原嶋綾子が感染病理部に配置転換となった。ほか第一室（診断病理室）第三室（実験病理室）第四室（分子病理室）と改称された。旧免疫病理室は廃止されたので、4 室体制のままである。第二室は村山分室に置かれ、ほか 3 室は戸山庁舎に置かれている。

平成 14 年 4 月から村山分室の透過型および走査型電子顕微鏡は村山庁舎の中央電顕機能を持つことになり、感染病理部第二室が運営にあたることとなった。平成 14 年 3 月に定年退職した波多野煜持氏に臨時職員としてオペレーターをお願いした。運営方法は戸山庁舎の電子顕微鏡と同様とした。

HS 流動研究員の田中道子研究官を 4 月 1 日付けで、北大獣医から 10 月 1 日付けで岩田奈織子研究官を採用した。また 10 月 1 日付けで片野晴隆主任研究官が第一室室長に昇任した。片野室長は平成 15 年 8 月 31 日まで米国 NIH に留学中である。徳永研三主任研究官は平成 14 年 1 月から平成 15 年 1 月までガーナ野口記念医学研究所に JICA expert として出張した。

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。

I. 感染病理に関する研究

1. 人体由来の病理検体におけるウイルス感染に関する研究
2. ピコルナウイルスに関する研究
3. HIV および SHIV の病理学的研究
4. 血液疾患における起因ウイルスの解明
5. ウイルス肝炎に関する研究
6. ヘリコバクター・ピロリに関する研究
7. 麻疹に関する研究

II. ウイルス感染の発症機序に関する研究

1. ヘルペスウイルスに関する研究
2. インフルエンザウイルスに関する研究
3. HIV に関する研究
4. ポックスウイルスに関する研究

III. ワクチンに関する研究

1. インフルエンザワクチンに関する研究
2. 痘瘡ワクチンに関する研究
3. おたふくかぜワクチンに関する研究
4. ポリオワクチンに関する研究
5. 遺伝子組換えワクチンに関する研究

IV. プリオンに関する研究

1. プリオン病診断系に関する研究
2. プリオン病の病理学的研究

V. 厚生労働省共同利用機器

1. 高分解能走査電子顕微鏡 S-5000 の運用

VI. 機器管理運営委員会機器

1. 戸山庁舎透過型電子顕微鏡の運用
2. 村山分室透過及び走査電子顕微鏡の運用

VII. 厚生労働科学研究等への参加状況

VIII. 国際協力への参加状況

IX. 協力研究員等の受入状況

X. 検査業務等への参加状況

1. 検定検査
2. 行政検査

研 究 業 績

I. 感染病理に関する研究

1. 人体由来の病理検体におけるウイルス感染に関する研究

国内外の医療機関ならびに医学教育施設より共同研究として、生検、手術、剖検組織材料におけるウイルス感染の有無について病理学的に検討している。2002 年に解析を依頼された人体由来の検体数は 78 例であった。その結果、現在までに水痘・帯状疱疹ウイルス感染 5 例、麻疹ウイルス感染 4 例、ヒトヘルペスウイルス感染 4 例を同定し、さらにサイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、パルボウイルス B19、ウエストナイルウイルス等、またクロイツフェルト・ヤコブ病も免疫組織学的あるいは分子病理学的に解析した。

（佐藤由子、永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、中島典子、尾崎泰子、高橋秀宗、佐多徹太郎）

2. ピコルナウイルスに関する研究

(1) ピコルナウイルス感染症の感染病理学的診断法の開発

ピコルナウイルス感染症のなかで中枢神経系に病原性を発揮するため重要視されているエンテロウイルス 71 (EV71)の感染病理学的鑑別診断法の開発を目的とした。EV71 と同様に手足口病の原因となるコクサッキーA16 (CA16)と弛緩性麻痺を発症するポリオウイルス (PV)に的を絞り、これらのウイルスについてパラフィン切片での病理組織学的診断に有用なポリクローナル抗体と陽性コントロール組織標本を作製した。また、パラフィン切片から RNA 抽出を行い、RT-PCR 法によるウイルスゲノムの検出方法も確立した。これらはエンテロウイルスの感染が疑われる患者検体の診断の際に陽性対照として有用である。

(永田典代、佐藤由子、原嶋綾子、岩崎琢也 [長崎大学熱帯医学研究所]、佐多徹太郎)

(2) ポリオウイルスレセプター導入トランスジェニックマウス (TgPVR21) の粘膜感染モデル

TgPVR21 を用いてポリオウイルス (PV) 粘膜感染モデルを開発し、PVの感染動態、病原性を解析するためにPV1型強毒株 (OM株) 弱毒Sabin1株およびワクチン由来変異株VDPVの5株をlog₅-7CCID₅₀量、鼻粘膜に接種した。その結果、OM株あるいはVDPV株接種群は5-9日目に神経症状を呈し、その後死亡した。接種液量の検討とRT-PCRによって、上気道内で感染が成立していることが明らかとなった。一方でSabin1株接種群はRT-PCRにより上気道でのウイルス増殖が証明されたが、発症例はなかった。本実験系はPV臨床分離株の神経病原性の解析、粘膜免疫学的研究への活用が期待される。

(永田典代、清水博之 [ウイルス第二部]、網 康至 [動物管理室]、波多野煜持 [臨時職員]、原嶋綾子、佐藤由子、須崎百合子 [動物管理室]、佐多徹太郎、倉田 毅、岩崎琢也 [長崎大学熱帯医学研究所]、野本明男 [東京大学])

(3) 乳のみマウスを用いたエンテロウイルス 71 実験感染モデルの開発

エンテロウイルス 71 (EV71) の神経病原性に関する感染実験動物は霊長類と齧歯類が報告されている。カニクイザルがEV71の神経病原性の評価に適する動物であることは昨年度までに明らかにした。今年度は乳のみマウスに対しEV71を脳内接種し病態の観察と病理学的解析を行った。生後24時間以内の動物を用いてEV71脳内接種を実施したところ、4-6日目に哺乳がわるくなり、脱水症状をきたし死亡した。病理学的に舌筋をはじめとする骨格筋への感染が証明され、舌の機能不全から哺乳障害が引き起こされると推測された。それは脳病変よりも急性であった。この感染モデルにおける死因のひとつとして舌筋への感染が明らかとなった。

(永田典代、佐藤由子、原嶋綾子、岩崎琢也 [長崎大学熱帯医学研究所]、網 康至 [動物管理室]、清水博之 [ウイルス第二部])

3. HIV および SHIV の病理学的研究

(1) HIV および SHIV 感染病理標本におけるウイルス核酸の局在の検討

昨年度に引き続き、*in situ* Hybr-AT-CSA 法を用いて、HIV および SHIV 感染病理標本におけるウイルス核酸の局在を調べた。免疫染色法との二重染色や共焦点レーザー顕微鏡による解析によって詳細な病理学的解析が可能となった。従来の RNA probe を用いた *in situ* hybridization 法と比較して特異性および感度に優れていることを示した。
(中島典子、佐藤由子、佐多徹太郎)

(2) レーザーマイクロダイセクション (LMD) 法を用いた SIV 感染病変内 SIV-DNA 局在の解析

感染症の病理組織を LMD 法で解析した。SIV 感染サルリンパ節の胚中心 (GC) 部分には CD35 陽性細胞 (FDC) が局在し、ウイルス抗原および SIV-RNA が陽性であった。LMD 後の PCR 法による SIV-DNA の検出は GC 部分と GC 周囲とで明らかな差がみられなかった。SHIV 感染サルの脳でミクログリア結節に一致してウイルス抗原および SHIV-RNA が局在していたが、LMD-PCR 法では SHIV-DNA は両者ともから同様に検出された。これは LMD 法で切り取った部分それぞれに様々な細胞が混在していたことが原因と考えられた。LMD 法は腫瘍組織などの同一集団からなる細胞塊の解析には適当であるが、感染症組織への応用は工夫が必要であると考えられた。
(岩田奈織子、中島典子、佐藤由子、佐多徹太郎)

4. 血液疾患における起因ウイルスの解明

骨髄の造血機能障害に由来する特発性造血障害ならびに特発性血小板減少症の発症と経過に關与するウイルス性病原体を検索する目的で HHV-8 の關与について検討した。臨床検体 (骨髄、末梢血) 計 58 検体について DNA を抽出し、HHV-8 の minor capsid 遺伝子の 233-bp を増幅する 1st PCR とその内部の 153-bp の増幅産物を得る nested PCR により HHV-8 ゲノム DNA の検出を試みた。その結果 1st PCR では陽性産物は得られなかった。従って血液疾患と HHV-8 の關連性については低いと考えられた。

(尾崎泰子、佐藤由子、佐多徹太郎)

5. ウイルス肝炎に関する研究

(1) ベトナムにおける HBV core 遺伝子変異株の流行

HBV core 遺伝子の変異は、肝病態と関わっていることが報じられている。そこで、HBV 流行国の一つであるベトナムにおける調査を実施した。HBV 感染患者 112 例を対象とした。その結果、basal core promoter (BCP) における変異 (A1762T/G1764A) が 58.9%、pre-core (PC) 領域における変異 (G1896A: stop codon mutation) が 33%と高率に検出された。臨床所見から比較すると、急性肝炎 36 例では、BCP が 41.6%、PC が 27.7%だったのに対し、慢性肝障害 71 例では、各々 70.4%、35.2%であった。BCP 変異は、ALT 高値例と肝硬変・肝癌患者で高率に出現した。また BCP 変異は、HBV ゲノタイプ C で有意に高率であっ

たのに対して、PC 変異はゲノタイプ B で高率であった。以上の成績から、core 遺伝子に変異を有す HBV 株がベトナムにおいて流行している実態が明らかとなった。この所見は、HBV 変異株と肝病態の関連を解明する上で、重要である。

(Huy TT Tran [協力研究員] Vo Xuan Quang [ベトナム・ホーチミン市 チョーライ病院] Trinh Thi Ngoc [ベトナム・ハノイ バックマイ病院] 阿部賢治)

(2) Occult HBV に関する研究

HBs 抗原陰性だが、PCR 法にて HBV DNA が陽性となる症例(occult HBV)の解析を実施した。HBs 抗原陰性 125 例の肝癌患者から得られた肝組織において、その 35.2%で肝内 HBV DNA が検出された。また血中 HBV 関連抗原抗体全陰性例においても、21.7%で肝内 HBV DNA が検出された。以上の成績から、臨床的に HBV 陰性肝癌と診断された症例であっても、肝内には HBV が潜んでいる事実が示された。

(丁 欣 [流動研究員] 朴 永年 [韓国・延世大学医学部病理] Teresa C. Taltavull [スペイン・ベルビテジェユ病院肝移植科] 金 暁明 [ハルビン医科大学病理] Nguyen S. Trung [ベトナム・ホーチミン医科大学病理] Swan N. Thung [米国・マウントサイナイ医療センター病理部] 佐藤由子、阿部賢治)

(3) 東京地区住民における E 型肝炎ウイルス(HEV)感染の疫学調査

東京地区に在住する小児 246 例、健康成人 200 例、肝疾患患者 449 例、血液透析患者 60 例、医療従事者 87 例、計 1,042 例を対象とした。HEV 抗体測定は、李らにより開発された組換えウイルス様中空粒子(カプシド領域)を用いた ELISA 法で行った。その結果、HEV IgG 抗体が、小児はゼロ、健康成人 3% (6/200) であったのに対して、肝疾患患者では、15.6% (70/449) と有意に高率であった。血液透析患者では 30% (18/60)、医療従事者では 9.2% (8/87) と健康成人に比べて有意に高率であった。IgM 抗体は、小児の 1 例(急性胃腸炎+肝機能異常)にのみ観察された。HEV IgG 抗体の年代別陽性率は、15 歳以下の小児ではゼロ、16~30 歳が 6% (5/84)、31~40 歳が 7.7% (10/130)、41~50 歳が 11.8% (15/127)、51~60 歳が 17.2% (25/145)、61 歳以上が 14.2% (17/120) であった。HEV 抗体陽性を示した症例において、HEV 流行地域への明らかな海外渡航歴は認められなかった。

(丁 欣 [流動研究員] 李 天成 [ウイルス 2 部] 正木尚彦 [国立国際医療センター消化器科] 林 茂樹 [国立病院東京災害医療センター] 阿部賢治)

(4) 国内野生ラットにおける HEV 抗体保有の実態調査

E 型肝炎ウイルス(HEV)の動物宿主を探り、ヒト肝炎との関連を明らかにすることを目的とした。本研究では、国内の野ネズミにおける HEV 感染の可能性について調査した。その結果、HEV IgG 抗体がドブネズミ 114/362 (31.5%)及びクマネズミ 12/90 (13.3%)で陽性を示した。

ドブネズミにおける陽性率は、クマネズミと比べ有意に高率であった ($p < 0.001$)。これに対し、マウス種では全例陰性であった。ドブネズミにおける感染率は、体重と共に増加した。つまり、体重 100g 以下では 16%であったが、101-200g で 34.2%、201g 以上では 44.9%と急激に上昇した。国内各地に生息する野生ラット種間において、HEV 感染が蔓延している可能性が示唆された。国内での HEV 感染源として、今後考慮する必要がある。

(平野 真 [流動研究員] 李 天成 [ウイルス 2 部] 川端寛樹 [細菌 1 部] 阿部賢治)

(5) 各種霊長類における HEV 抗体保有の実態調査

最近国内で散発している E 型肝炎の感染経路解明の一環として、日本に生息する野生ザルおよび輸入ザルにおける HEV の感染実態を調査した。その結果、HEV IgG 抗体が以下の 4 種の霊長類に検出された。ニホンザル (84/232; 36.2%)、カニクイザル (2/19; 10.5%)、アカゲザル (3/83; 3.6%)、タイワンザル (1/1; 100%) である。ニホンザルの年齢別における抗体獲得率をみると、1~2 歳 4.2%、3~4 歳 21.1%、5~6 歳 29.6%、7 歳以上 38.5%と加齢と共に上昇した。高い感染率を示したニホンザルの群別と捕獲された場所別での感染率を比較した結果、広い地域に亘り感染が認められたが、抗体陽性率(最高値 66.7%)は地域別で明らかに異なり、北部地域でやや高い傾向を示した。マカカ属サル類が自然界での HEV 宿主として重要と思われた。(平野 真 [流動研究員] 李 天成 [ウイルス 2 部] 中村伸 [京都大学霊長類研究所] 阿部賢治)

6. ヘリコバクター・ピロリに関する研究

胃癌発生とヘリコバクターピロリに関する感染病理学的研究

胃癌発生とヘリコバクターピロリ(HP)の間には、密接な関係があるとされている。特にアジアでは、全癌発生率中、胃癌が常に上位を占めており、その要因解明が重要な課題となっている。そこで、まず日本人における胃癌患者から外科的に摘出されたホルマリン固定パラフィン包埋組織 54 例を用いて、HP ゲノムの検出を試みた。その結果、48 例 (89%) で HP DNA (16S 領域) が検出された。PCR 産物の特異性は塩基配列解析によって確認できた。病理組織所見は、adenocarcinoma 44 例(early 4 例、advanced 6 例)、signet ring cell carcinoma 2 例、scirrhous carcinoma 1 例、mucinous carcinoma 1 例であった。この問題を更に発展させるために、現在韓国・中国・ベトナム・ミャンマーにおける両者の関係を地理病理学的観点から解析中である。民族的要因と病原体要因の両側面からアプローチしたい。(阿部賢治、岩城陽子 [協力研究員] 佐藤由子、丁 欣 [流動研究員] Huy TT Tran [協力研究員] 斉藤 澄 [国立国際医療センター臨床検査部病理])

7. 麻疹に関する研究

麻疹母児感染例からのウイルス分離と遺伝子型の決定

近年日本では、成人麻疹例が問題となっている。そこで

最近経験した麻疹母子感染例について検討した。症例 1 (2001 年) は妊娠 27 週で母親が麻疹に罹患し、早産児、極低出生体重児、呼吸窮迫症候群を合併、敗血症、痙攣などの重篤な中枢神経症状を呈して生後 4 ヶ月で死亡した。症例 2 (2002 年) は、母親が妊娠 35 週で麻疹に罹患、早産児、低出生体重児を合併し、出生後に麻疹を発症した。両症例の胎盤組織に免疫染色で麻疹ウイルス抗原陽性を示した他、PCR 法にて、同ウイルス RNA が検出された。さらに、PCR 産物の塩基配列を決定し、分子系統樹解析を行った結果、その遺伝子型は 2001 年に日本で初めて検出された H1 型であることが立証された。また症例 1 に関しては脳基底核よりウイルス RNA が分離され、胎盤由来ウイルスと全く同じ塩基配列を有していた。重篤な中枢神経症状が麻疹ウイルスによるものであることが強く示唆された。

(早川依里子 [協力研究員] 佐藤由子、丁 欣 [流動研究員] Huy TT Tran [協力研究員] 佐多徹太郎、阿部賢治)

II. ウイルス感染の発症機序に関する研究

1. ヘルペスウイルスに関する研究

(1) 慢性活動性エプスタイン・バーウイルス (EBV) 感染症の発症機序の解明

慢性活動性 EBV 感染症は持続感染している EBV が再活性化を繰り返すことにより発熱や全身リンパ節腫脹、肝脾腫などの症状が持続し、ときに T 細胞のクローン性増殖を伴う予後不良の疾患である。この疾患のひとりの患者に細胞溶解蛋白の一種である perforin をコードする遺伝子に変異があることを見出した。この変異は perforin 蛋白のプロセッシングを阻害し、細胞内にその前駆体の蓄積を引き起こす。このため患者の細胞障害性 T 細胞、NK 細胞の機能が低下していた。これらの事実は perforin の遺伝子異常が一部の慢性活動性 EBV 感染症患者において宿主側の要因になっていることを示唆する。

(片野晴隆、Jeffrey Cohen [NIH, U.S.A.])

(2) HHV-8 の病原性の解明について

HHV-8 は AIDS に合併するカポジ肉腫や PEL の原因ウイルスであり、発ガンウイルスであることが強く示唆されている。HHV-8 の ORF は 80 個以上存在し、それぞれのタンパクの機能については不明なことが多い。今回、潜伏感染関連遺伝子と融解感染関連の前初期遺伝子、初期遺伝子、後期遺伝子から 7 種類の遺伝子を選択し、TaqMan real-time PCR 法による mRNA の発現定量システムを構築した。HHV-8 持続感染株化細胞 (TY-1) に TPA を投与しガン化を誘導し経時的に mRNA の発現の動向を調べた結果、誘導直後に前初期遺伝子が高発現し後に初期遺伝子と後期遺伝子が発現すること、潜伏感染関連遺伝子は安定であることが観察された。このシステムを用いて HHV-8 陽性のカポジ肉腫患者 3 名の病変部組織から抽出した mRNA について HHV-8 の mRNA の発現動向を調べた結果、2 例で vIL-6 の高発現が観察された。

(尾崎泰子、佐藤由子、片野晴隆、佐多徹太郎)

(3) HCMV 粒子中のテグメント蛋白質と特異的に結合する宿主細胞蛋白質の同定に関する研究

これまでに HCMV 粒子と結合する宿主細胞蛋白質の一つとして小胞体 p180 蛋白質を同定し、HCMV 感染許容細胞において p180 が高発現されていることを見いだした。さらに、p180 蛋白質と結合する HCMV 粒子中の蛋白質を overlay assay 法により検索したところ、ウイルス粒子中のテグメント構造に存在する分子量 250kDa の UL48 蛋白質 (pUL48) との特異的相互作用が明らかになった。免疫沈降法によっても p180 と pUL48 の相互作用が、感染細胞及び pUL48 強制発現細胞の両方で観察された。その結果、p180 蛋白質はテグメント蛋白質との特異的相互作用を介して HCMV 粒子と結合することが判明した。

(後藤希代子 [協力研究員] 佐多徹太郎、倉田 毅)

(4) より簡便で迅速な大腸菌内での組み換え単純ヘルペスウイルス (HSV-1) ゲノム作製法の開発

単純ヘルペスウイルス (HSV-1) は、遺伝子治療ベクターとしても注目されている。最近、巨大なウイルス遺伝子は大腸菌にクローニングする BAC system が開発された。我々は現段階ではまだ克服されていない HSV-BAC vector の持ついくつかの問題点を克服し、より簡単に作製でき、応用範囲の広い HSV-BAC vector を作製することを試みた。その結果、感染性 HSV-1 クローンを保持した大腸菌の作製に成功し、現在これをもとに大腸菌内での様々な HSV-1 ゲノム改変法の開発を試みている。

(田中道子、川口 寧 [客員研究員、名大医ウイルス感染] 佐多徹太郎)

2. インフルエンザウイルスに関する研究

(1) インフルエンザウイルス感染阻害剤の開発

インフルエンザウイルスのヘムアグルチニンタンパク質 (HA) に特異的に結合するペプチドを合成し、感染阻害薬として有効であるかをインフルエンザウイルスの上気道感染のマウスモデルを用いて検討した。in vitro の実験において感染阻害効果を示した 2 種類のペプチドを含有したリボソームを、HA1 亜型または HA3 亜型の HA をもつインフルエンザウイルスを上気道感染させたマウスに 8 回経鼻投与した。その結果、両方の亜型の HA を持つウイルス株に対して感染阻害効果が認められた。

(尾崎泰子、角 真智子 [慶応大、実習生] 田村慎一 [客員研究員] 佐多徹太郎)

(2) 自然免疫刺激によるインフルエンザウイルス感染の抑制

インフルエンザウイルス感染に対する宿主の防御反応は主に抗体応答及び CTL 等の獲得免疫が担っている。しかし感染の初期においては、上気道粘膜の自然免疫が感染予防に重要な働きをしていることが考えられる。今回自然免疫の刺激として TLR(Toll like receptor)3 の ligand である

合成 2 本鎖 RNA, poly(I:C)を用いた。BALB/c マウス (メス, 6 週齢) に poly(I:C), LPS, CTB*を経鼻接種し、その 6 時間、1 日、3 日、7 日後にインフルエンザウイルス (PR8, H1N1) を感染させた。感染 3 日後の鼻洗浄液を回収しウイルス感染価を plaque assay で測定した。同様に、マウスの鼻腔領域から mRNA を回収しウイルス感染防御に関連する遺伝子の発現を RT-PCR 法で調べた。Poly(I:C)、LPS 経鼻接種群においては投与後早い時期の 6 時間後、1 日後にインフルエンザウイルスを感染させた時に、CTB*では投与 3 日後に感染させた時に、最もウイルス感染価の抑制効果がみられた。また、RT-PCR 法の結果より、インフルエンザウイルスの感染を抑制した時期に一致して IFN- γ の発現量の増加がみられた。

(長谷川秀樹、渡邊 泉 [研究生、東京理科大]、一戸猛志 [研究生、東京理科大]、伊藤智史 [実習生、東京理科大]、高橋秀宗、田村慎一 [客員研究員、大阪大学微生物病研究所]、倉田 毅、佐多徹太郎)

(3) pIgR 欠損マウスを用いた分泌型 IgA 抗体の交叉感染防御における役割の検討

分泌型 IgA 抗体の粘膜上への輸送能に欠損のある pIgR ノックアウトマウスと野生型マウスを用いて、異なる抗原性 (B/Victoria 系統および B/Yamagata 系統) を持つ 5 株の B 型インフルエンザワクチンを経鼻免疫し 4 週後に B/Victoria 系統のウイルスをチャレンジし防御効果を比較した。野生型マウスでみられる抗原性の異なる株に対する交叉防御能がノックアウトマウスでは IgA 抗体分泌の欠損により成立しなくなることが明らかとなった。免疫方法を皮下接種にした場合は、血清中に IgG 抗体は誘導されるものの分泌型 IgA 抗体は検出されず交叉防御は全くみられなかった。B 型インフルエンザの抗原変異株に対する交叉防御には分泌型 IgA 抗体が重要であることが示唆された。

(尾崎泰子、田村慎一 [客員研究員]、佐多徹太郎)

(4) リアルタイム定量 PCR 法を用いたインフルエンザウイルス感染動態の検討

インフルエンザウイルスゲノムを高感度に検出できる QPCR 法を用いて、感染マウスの上気道におけるウイルスの動態を分析した。マウスに A/PR/8/34 ウイルスを初感染、又は初感染後 4 週間経てから再感染させ鼻腔洗浄液を経時的に回収した。そしてウイルス RNA コピー数を QPCR 法で定量した。初感染 4 週間後のマウスに再感染すると、初感染の対照群と感染後 12 時間目までは差が無いが、24 時間目頃から再感染群ではウイルスの RNA コピー数が減少しはじめ、やがて検出されなくなった。事前にウイルス感染によって免疫が成立していたマウスは、ウイルスの再感染時には粘膜上に分泌されている抗体が速やかにウイルスと結合してその増殖を阻止することが示唆された。

(吉河智城 [協力研究員、東大・医・院]、田村慎一 [客員研究員]、佐多徹太郎)

(5) 老齢マウスにおけるインフルエンザ再感染に対する

防御効果

若齢時 (6 週齢) にインフルエンザウイルス PR8(H1N1)、A/山形 (H1N1)、A/貴州 (H3N2) もしくは B/茨城 (B 型) を微量接種 (40LD50; 1 μ lx2) した老齢 BALB/c マウス (メス) に PR8 を再感染 (40LD50; 20 μ l) させた。このとき同時にそれぞれのウイルスに初感染させた若齢マウス群も設け、PR8 再感染 3 日後、上気道の指標として鼻腔の、下気道の指標として肺の洗浄液を採取し、それぞれのウイルス価をプラーク法により検討した。各洗浄液および血清中の抗体価は ELISA 法により解析した。その結果、若齢時に PR8 を感染させたマウスでは、老齢時の PR8 再感染に対し完全な防御を示した。若齢時に感染ウイルスと型が同じで異なる株の A/山形を感染させたマウスでは、老齢時の PR8 再感染に対し部分的な交叉防御を示した。若齢時に亜型が異なる A/貴州や型の異なる B/茨城を感染させた群では、PR8 再感染に対する交叉防御は認められなかった。若齢マウスにおいては、初感染に PR8 を用いた群では完全な、A/山形を用いた群では上気道では完全な、下気道では部分的な防御が認められた。A/貴州を初感染させた群では下気道では交叉防御が認められなかったが、上気道では部分的な交叉防御が認められた。以上の結果から若齢時の感染による免疫記憶は老齢時まで維持されているが、交叉防御能は若齢マウスよりも低下していることが示唆された。

(浅沼秀樹 [東海大・工、協力研究員]、田村慎一 [客員研究員]、尾崎泰子、佐多徹太郎)

3. HIV に関する研究

(1) HIV-1 粒子出芽とゲノム RNA に関する研究

HIV-1 粒子出芽前後におけるゲノム RNA の性状変化と宿主因子の関係を解析した。ゲノム RNA は細胞中で安定であるが、粒子中ではニックにより断片化していることが判明した。ニックは RNase によるものではなく、ヘアピンループの一本鎖部分に特異的に生じ、ウイルスのヌクレオカプシド蛋白によってエンハンスされると考えられた。宿主因子として topoisomerase I の RNA ライゲース活性は安定性保持に重要であると考えられた。RNA ライゲース活性を失ったミュータントは細胞中のウイルス RNA の安定性、粒子の感染性を低下させた。mRNA の安定性を調節する機構により HIV-1 RNA も調節されていると考えられた。

(前田才恵 [協力研究員、科学技術事業団]、高橋秀宗)

(2) SIV 脳症の *in vitro* 実験系の開発

サル胎児脳より神経幹細胞を分離培養し、これを用いて SIV 脳症の発症機序及び病態を解析する *in vitro* 実験系の開発を試みている。神経幹細胞を適当な培養条件で分化させるとアストロサイト、ニューロンを含む混合培養系が得られる。分化誘導前、後の神経幹細胞は mRNA レベルで CD4、CXCR4、CCR5、CCR3、APJ が陽性、FACS 解析では CXCR4 および CCR5 が陽性であった。また SHIV89.6PD が分化後の神経幹細胞に感染することがわかった。現在い

ろいろな tropism の env を有する SIV-GFP ウイルスを作製しており、これらの感染性を解析する予定である。脳固有細胞の中で唯一 productive な感染をされると考えられているマイクログリアが混在しない系で、ウイルスがどのような動態を示すか明らかにしたい。

(中島典子、岩田奈織子、佐藤由子、前田才恵、徳永研三、高橋秀宗、佐多徹太郎)

(3) HIV 侵入の無細胞解析系におけるウイルス感染特異性

HIV は Env とリセプター - の結合・膜融合・脱殻を経て感染する。この侵入効率には種々のウイルス側・細胞側因子の関与が考えられるが、生細胞全体を用いた従来法での解析は困難である。そこで、*in vitro* 無細胞解析系の樹立を試み、リセプター群を含む細胞膜画分を調整し、非感染性粒子を除去した精製 HIV 画分とインキュベーションして、Env 特異的に、CD4 特異的に、X4/R5 コリセプター特異的に、温度依存的に、p24 が HIV 粒子から遊離する *in vitro* HIV 侵入反応系を確立した。

(原田貴之 [流動研究員・HS 財団 RR]、巽 正志 [獣医科学部]、佐多徹太郎、小島朝人)

(4) HIV-1 の逆転写酵素を阻害する抗体遺伝子を使った治療技術の開発

HIV-1 の逆転写酵素 (RT) を阻害する一本鎖抗体断片 (ScFv) を細胞内抗体 (イントラポディー) として発現している昨年度報告の培養細胞株に HIV-1 を感染させ、ウイルス複製に対する阻害効果を解析した。抗体を発現している細胞では p24 産生と感染性ウイルスの産生が抑制されるのが明らかになった。細胞内抗体は感染後の逆転写、ウイルス粒子に組み込まれる RT の活性、あるいは組み込みを阻害しているものと推察される。

(大場浩美 [協力研究員]、千葉 丈 [東京理科大学]、佐多徹太郎、小島朝人)

(5) HIV-1 感染における細胞形質膜主要成分スフィンゴミエリンの役割

これまで細胞形質膜の主要成分であるスフィンゴミエリン (SM) の無毒化プローブを開発してきた。このプローブを用いて細胞形質膜にある SM を集合させると、細胞の活性化が誘導され、7 回膜貫通受容体の下流に位置する GTP 結合蛋白質を経由することが示唆された。HIV-1 の感染にはコレステロールを主成分とする脂質ラフトの役割が重要であることも考え併せ、このプローブを用いて SM が HIV-1 感染にどのような役割を果たしているか検討を加えている。

(清川悦子 [協力研究員]、佐多徹太郎、小島朝人)

(6) HIV-1 ガーナ株のプロテアーゼ阻害剤に対する感受性に関する研究

従来のプロテアーゼ阻害剤がアフリカの HIV-1 サブタイプに対しても有効か否かを検証するため、患者由来のプロテアーゼ遺伝子が挿入可能なルシフェラーゼ HIV-1 カ

セットベクターを構築した。HIV-1 臨床分離株由来のプロテアーゼ遺伝子をカセットベクターに挿入してプロテアーゼ組み換えウイルス DNA を計 45 クローン作製した。同様に 7 人の患者血清より RT-PCR で各 5 クローンずつ計 35 クローン作製した。また gag 領域の Heteroduplex mobility assay を行ってサブタイピングを行ったところ、22 検体中サブタイプ A が 12、G が 4、A/G が 6 検体であった。更にプロテアーゼ遺伝子の系統樹解析の結果、グループ分けができることが明らかになった。即ちサブタイプ B・D・F および C は同じ近縁グループに属し、A・G および A/G はそれらのグループからかなり離れたところに別のグループを形成することが判明した。現在のプロテアーゼ阻害剤が遺伝子レベルでかなり異なるガーナタイプのプロテアーゼに対して、サブタイプ B 同様には効果を示さない可能性が高まった。

(徳永研三、Regina Appiah-Opong [ガーナ野口研]、佐多徹太郎)

4. ポックスウイルスに関する研究

識別のための特異的 *in situ* ハイブリダイゼーション試験法の開発

ポックスウイルス (ワクシニアウイルス WR, LC 株、鶏痘、鳩痘) 感染細胞中に形成される CPE、プラークがどのウイルス由来であるか識別するための一手法として、特異的な *in situ* ハイブリダイゼーション法の開発を進めている。これまでに、各ウイルスの遺伝子ゲノム解析を行なって特異的 DNA 配列を探索し、次いで、合成 DNA あるいはクローン化 DNA を順次調整した。現在、これらをプローブに用いてハイブリダイゼーションの特異性等を検討している。

(安田幹司 [協力研究員]、佐多徹太郎、小島朝人)

III. ワクチンに関する研究

1. インフルエンザウイルスワクチンに関する研究

(1) 新型インフルエンザ H5N1 ウイルスワクチンの経鼻免疫による感染防御効果

新型インフルエンザ H5N1 のパンデミックに備えたワクチン開発の一環として、H5N1 型の不活化ワクチンを CTB*(微量のコレラトキシンを含むその B サブユニット) をアジュバントとして BALB/c および B10 マウスに経鼻投与し、強毒型 H5N1 ウイルス株のチャレンジ感染に対する防御効果と免疫応答性を検討した。経時的な体重変化と生存、鼻腔洗浄液と血清中の抗体価を調べた結果、少量のワクチン (蛋白量 0.1 ~ 0.5 μg) 投与で IgA および IgG 抗体価が上昇し、高い防御効果 (90 ~ 100% 生存率) が観察された。

(尾崎泰子、田村慎一 [客員研究員]、板村繁之 [ウイルス 3 部]、佐多徹太郎)

(2) ワクチンを投与したマウスの気道における抗 HA-IgA

および IgG 抗体のインフルエンザ肺炎に対する防御上の役割

インフルエンザウイルス不活化ワクチンを CTB*と共に経鼻投与したマウスの気道の様々な部位について抗 HA-IgA および IgG 抗体の分布と濃度を測定した。その結果、致死的なインフルエンザ肺炎の防御には粘膜の IgA 抗体よりも肺胞上皮に分布する IgG 抗体が重要であることが明らかとなった。

(伊藤玲子 [協力研究員] 尾崎泰子、田村慎一 [客員研究員] 佐多徹太郎)

(3) 経鼻粘膜ワクチンの新規アジュバントの開発

経鼻インフルエンザワクチンは粘膜局所への交叉防御能を持つ特異的 IgA の誘導によりインフルエンザ感染の防御を行う。しかし効果的な粘膜免疫応答を誘導するには鼻粘膜に投与するアジュバントが必要である。インフルエンザウイルスのヘマグルチニン(HA)を補体成分である C3d と融合させた sHA-mC3d3 を作製し BALB/c マウスに 4 週間隔で 2 度経鼻接種した。補体分子 C3d を HA 抗原と融合させることにより CTB*を用いずに HA 特異的 IgA、IgG 抗体の誘導が可能となり、インフルエンザウイルスの感染に対して感染防御でき、C3d が新しい分子アジュバントとして有効であることが示された。

(長谷川秀樹、渡邊 泉 [研究生、東京理科大] 一戸猛志 [研究生、東京理科大] 伊藤智史 [実習生、東京理科大] 高橋秀宗、田村慎一 [客員研究員、大阪大学微生物学研究所] 倉田 毅、佐多徹太郎)

2. 痘瘡ワクチンに関する研究

組織培養弱毒痘瘡ワクチンの有効性に関する検討

我国 LC16m8 ワクチン株の分子遺伝学的及び感染免疫学的検討を試みた。LC16m8 株が WHO の痘瘡根絶採用株 (Lister 株) から弱毒 LC16m0 株を経て樹立された過程をゲノム塩基配列変遷から解析するため、大量のウイルス培養・精製・ゲノム DNA 抽出を行い塩基配列解析チームに提供した。また、ワクチン効果を検討するため強毒・向神経性ワクシニア株に対するマウス感染防御比較実験を開始した。他方、巨大ウイルス全ゲノム DNA を部分化して安定にプラスミドに保存する事を試み、Lister、LC16m8 株各々 7, 11 の Hind III クローンを回収した。

(小島朝人、長谷川秀樹、尾崎泰子)

3. おたふくかぜワクチンに関する研究

乾燥弱毒生おたふくかぜワクチンの神経毒力試験における問題点

弱毒生おたふくかぜワクチンの安全性確認試験のひとつである神経毒力試験の改良法について、海外のワクチン 1 株と日本のワクチン 1 株およびワクチン由来の継代株、また患者由来臨床分離株 2 株の合計 5 株の神経毒力について乳のみラットを用いて比較検討した。10²PFU/10μl を脳内接種し、接種後 3, 6, 9 日目の脳乳剤のウイルス量測定と 6, 30 日目の病理組織学的検索を行った。患者由来 2 株と

ワクチン継代株接種群の脳組織で有意なウイルス増殖と病変の発現がみられ、30 日目には重度な脳室の拡張がみられた。弱毒生ワクチンと、患者分離株およびワクチン継代株接種群間でウイルス増殖と病変に差が認められ、本試験の妥当性が示唆された。また、海外の株と日本のワクチン株の弱毒化は同等であることが判明した。

(永田典代、佐藤由子、原嶋綾子、佐多徹太郎、加藤 篤 [ウイルス第 3 部] 荻野倫子 [ウイルス第 3 部])

4. ポリオワクチンに関する研究

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

不活化した弱毒生ポリオワクチン Sabin1 株の免疫原性を明らかにするために、TgPVR21 を用いて免疫—攻撃実験を行った。不活化ポリオワクチン (IPV) を TgPVR21 の皮下に 3 回免疫した結果、免疫 3 週後の血中中和抗体価とポリオウイルス特異 IgG 抗体が誘導された。さらに PV1 強毒株である Mahoney 株の経鼻感染および脊髄内感染に対する防御効果を検討したところ、免疫群と非免疫群で有意な差がみられた。本研究によって、Sabin1 由来 IPV の効果が *in vivo* で初めて明らかとなり、強毒 Mahoney 株の感染防御に十分な免疫原性を有することが証明された。

(永田典代、波多野焯持 [臨時職員] 原嶋綾子、岩崎琢也 [長崎大学熱帯医学研究所])

5. 遺伝子組換えワクチンに関する研究

中和抗原粒子持続産生 J12#26 細胞株を用いた新世代日本脳炎ワクチンの開発

製造にウイルス不使用の安全な次世代ワクチン開発のため、JEVcDNA 高発現 J12#26 細胞株の無血清培地馴化を試みた。馴化 J12#26SF 細胞は形態・増殖・継代安定性に变化なく、抗原産生量も馴化前と同等で、培地交換で同量以上を再生産した。無血清培養液 500ml から、限外濾過・Sepacryl S-300・蔗糖密度勾配・Sepadex G-25 分画で、蛋白量約 1mg、ELISA 抗原価約 10mg 現行ワクチン当量が回収され、SDS-PAGE・蛋白蛍光染色及びイムノプロットで高精製度が確認された。精製抗原の小型球形粒子形態が電子顕微鏡で観察された。

(小島朝人、武藤栄次 [研究生]、田中恵子、安田幹司 [協力研究員]、干川就可 [協力研究員]、倉田 毅、佐多徹太郎)

IV. プリオンに関する研究

1. プリオン病診断系に関する研究

BSE のバイオアッセイおよび発症病理解析を目的としてウシプリオン蛋白発現トランスジェニックマウスの作製を目標とした。ウシ DNA よりプリオン cDNA となるエクソンを増幅しシークエンスを確認した。プリオン遺伝子のエクソン DNA を哺乳類細胞発現ベクターへ移し、

感 染 病 理 部

HeLa 細胞で発現をウエスタンブロットによって確認した。同じベクターを用いてトランスジェニックマウス作製を開始した。

一方、14-3-3 蛋白のガンマアイソタイプがプリオン病の患者脊髄液中において 30ng/ml 程度の異常高値をとることから、外部医療機関からの依頼脊髄液サンプル中の 14-3-3 蛋白を定量し、脳細胞の破壊状況を推測した。
(前田才恵 [協力研究員、科学技術事業団] 高橋秀宗、佐多徹太郎)

2. プリオン病の病理学的研究

実験動物を用いたプリオンタンパクの存在様式及び動態についての病理学的解析

血液細胞によるプリオン伝播を実験動物において病理学的に解析することを目的とする。特に血液細胞とリンパ装置のろ胞樹状細胞 FDC、正常プリオン及び異常プリオンの相互関係について着目していく。今年度は感染実験に先立ち、実験動物であるマウス、ラット、カンクイザルにおける正常プリオンの局在について調べることを目的とし、免疫組織化学に使用する抗体を選択した。また、リンパ節、脾、脳組織における抗原局在を確認した。カンクイザル脾組織では正常プリオンの発現は B 細胞領域のろ胞中心で、FDC と関連することを示し、ヒトモデルとなり得ると考えられた。

(永田典代、原嶋綾子、岡田義昭 [血液・安全性研究部])

V. 厚生労働省共同利用機器

1. 高分解能走査電子顕微鏡 S-5000 の運用

平成 14 年度も順調に運用された。本年度中に処理した

検体数は 262 検体で、その内訳は感染研内部 173 検体、外部との共同研究 54 検体、外部のみ 35 検体であった。外部のみが増えたのは組織(口腔科学部)の異動によるものである。(齋藤典子 [臨時職員])

VI. 機器管理運営委員会機器

1. 戸山庁舎透過型電子顕微鏡の運用

平成 14 年度は 23 件の検索を行った。うちネガティブ染色検体は 52 件で、エボン包埋検体は 26 件でブロック数は 226 個となった。感染病理部、ウイルス 1 部、2 部、遺伝子解析室、生物活性物質部、エイズ研究センター、筑波医学実験用霊長類センターが利用した。すべての検索は終了し写真を依頼者に返した。平成 15 年度からは消耗品を各依頼者に請求する予定である。

(田中恵子 [流動研究員] 佐多徹太郎)

2. 村山分室透過及び走査電子顕微鏡の運用

村山分室会議の承認を得て、機器は研究所で維持し感染病理部第二室が運営を担当することになった。本年度から戸山庁舎電子顕微鏡利用方法に準じ、村山分室でも利用申請書の提出により職員が利用できるようになった。それに伴い利用者の幅が広がった。本年度の総依頼件数は 15 件であり、透過電子顕微鏡利用は 13 件、走査電子顕微鏡は 2 件であった。利用者は感染病理部の他、細菌第 2 部、ウイルス第 2 部、エイズセンターであった。走査電子顕微鏡の老朽化が激しく、観察に制限があったが平成 14 年度補正予算によって平成 15 年度の新規購入が決定した。

(波多野焯持 [臨時職員] 永田典代、佐多徹太郎)

VII. 厚生労働科学研究等への参加状況

氏名	研究事業	課題名	主任研究者
佐多徹太郎	厚生労働科学研究費 エイズ対策研究事業	HIV 感染/AIDS の感染病態とその生体防御に関する研究班	竹森利忠
	厚生労働科学研究費 ヒトゲノム再生医療等研究事業	ウイルスベクターの安全性及び有効性を評価する実験系の開発及び標準化に関する研究	倉田 毅
	厚生労働科学研究費 がん克服戦略研究事業	ヒトがんウイルスによる発癌機序と免疫系によるがん細胞排除機構の解明	佐多徹太郎
	厚生労働科学研究費 新興再興感染症研究事業	感染症診断・検査手法の精度管理ならびに標準化およびその普及に関する研究	倉田 毅
	厚生労働科学研究費 新興再興感染症研究事業	食生活と環境の変化に伴う寄生虫・原虫疾患の対策と監視強化に関する研究	遠藤卓郎
	厚生労働科学研究費 医薬安全総合研究事業	海外において製造・使用されているワクチンの品質評価に関する研究	倉田 毅
	厚生労働科学研究費 新興再興感染症研究事業	大規模感染症発生時の緊急対応のあり方に関する研究	山本保博 (日本医大)
	創薬等ヒューマンイノベーション総合研究事業	エイズワクチン開発に関する研究	本多三男

感 染 病 理 部

	創薬等ヒューマノインテグレーション総合研究事業	粘膜インフルエンザワクチンの実用化に関する研究	佐多徹太郎
	厚生労働科学研究費 特定疾患対策研究事業	特定疾患の微生物学的原因究明に関する研究班	佐多徹太郎
	厚生労働科学研究費 新興再興感染症研究事業	生物テロに使用される可能性の高い病原体による感染症の蔓延防止、予防、診断、治療に関する研究	島田 馨 (東京専売病院)
	厚生労働科学研究費 肝炎等克服緊急対策研究事業	プリオン検出技術の高度化及び牛海綿状脳症の感染・発症機構に関する研究	佐多徹太郎
小島朝人	厚生労働科学研究費 エイズ対策研究事業	HIV 及びその関連ウイルスの増殖機構及び増殖制御に関する研究	佐藤裕徳
	厚生労働科学研究費 エイズ医薬品等開発研究事業	HIV 構造遺伝子と HIV 制御遺伝子のコンビネーションワクチンの開発に関する研究	本多三男
	創薬等ヒューマノインテグレーション総合研究事業	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人
	厚生労働科学研究費 特別研究事業	細胞培養痘瘡ワクチンの有効性に関する研究	倉根一郎
高橋秀宗	厚生科学研究費 特別研究事業エイズ対策研究事業	HIV-1 感染成立に關与する宿主因子の解析	佐藤裕徳
	厚生労働科学研究費 肝炎等克服緊急対策研究事業	プリオン病の高感度診断技術の開発	品川森一 (帯広畜産大学)
長谷川秀樹	文部科学省科学研究費 奨励研究 (B)	LIMP1、ユビキチン融合インフルエンザ DNA ワクチンによる免疫応答と感染防御	長谷川秀樹
	厚生労働科学研究費 特別研究事業	細胞培養痘瘡ワクチンの有効性に関する研究	倉根一郎
阿部賢治	創薬等ヒューマノインテグレーション総合研究事業	感染症領域における先端的遺伝子診断技術の開発に関する研究	薄井 貢
	文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) (2)	Simian TT ウイルス (s TTV) のヒト感染の分子疫学とその病態解明	阿部賢治
	厚生労働科学研究費 新興再興感染症研究事業	未知の感染症のリスク評価に関する研究	小室勝利
	厚生労働省 国際医療協力研究委託費	開発途上国におけるウイルス肝炎キャリアの実態および防御に関する研究	林 茂樹 (国際医療センター)
	文部科学省科学研究費 基盤研究 (B) 海外学術調査	アジアにおける母子感染症の分子疫学的研究 (血液感染および経口感染ウイルスを中心にして)	牛島廣治 (東京大学)
田中道子	文部科学省科学研究費 基盤研究 (B)	BAC システムを用いた簡便な組み換えヘルペスウイルス作製法の開発	川口 寧 (東京医科大学)
永田典代	厚生労働科学研究費 肝炎等克服緊急対策研究事業	血液中でのプリオンタンパク存在様式の解析と血液製剤からのプリオン除去の研究	岡田義昭
	文部科学省科学研究費 基盤研究 (B)	東アジア地域で流行しているエンテロウイルス 71 脳炎のウイルス学的・病理学的研究	清水博之

VIII. 国際協力への参加状況

参加者	種 別	項 目	期 間
佐多徹太郎	JICA 国内委員	JICA ガーナ野口研感染症プロジェクト	1998-2003
	研修	第 5 回国際感染症等専門家養成研修講義(国立国際医療センター国際医療協力局)	2002.3.8
	研修	国際食品安全研修：BSE	2002.4.10, 10.10
	研修	第 9 回エイズ国際研修講師 (国立感染研・JICA)	2002. 2.6
	研修	平成 14 年度ポリオ根絶計画ウイルス検査技術コース研修講師 (国立感染研、JICA、WHO 西太平洋事務局)	2003.2.28

感 染 病 理 部

阿部賢治	厚生労働省・国際医療協力研究委託事業	「開発途上国におけるウイルス肝炎キャリアの実態および防御に関する研究」	2002.4 - 2003.3
高橋秀宗	研修	第9回エイズ国際研修講師（国立感染研・JICA）	2002.2.6
徳永研三	JICA	ガーナ大学付属野口記念医学研究所での研究指導	2002.1.20-2003.1.20
長谷川秀樹	研修	第9回エイズ国際研修講師（国立感染研・JICA）	2002.2.6
中島典子	研修	第9回エイズ国際研修講師（国立感染研・JICA）	2002.2.6
永田典代	研修	平成14年度ポリオ根絶計画ウイルス検査技術コース研修講師（国立感染研、JICA、WHO 西太平洋事務局）	2003.2.28

IX. 協力研究員等の受入状況

受入者	種 別	氏 名	研 究 課 題
佐多徹太郎	協力研究員	島崎加恵	感染症の病理学的研究
	協力研究員	熊坂利夫	呼吸器領域のウイルス病理学に関する研究
	協力研究員	小池 智	ピコルナウイルス感染の発症病理についての研究
	協力研究員	細沼美樹	ピコルナウイルス感染の発症病理についての研究
	協力研究員	安藤靖恭	眼科領域のウイルス感染に関する研究
	協力研究員	寺尾健一	眼科領域のウイルス感染に関する研究
	協力研究員	熊倉重人	眼科領域のウイルス感染に関する研究
	協力研究員	関 九美子	口腔内腫瘍のウイルス発がんについての研究
小島朝人	協力研究員	安田幹司	Gag VLP によるエイズワクチン開発について
	協力研究員	干川就可	組換えワクチン抗原の電子顕微鏡解析について
	協力研究員	大場浩美	抗-RT 単鎖抗体を用いた細胞内免疫法について
	協力研究員	清川悦子	HIV 感染における膜脂質の役割について
	流動研究員(平成14年4月 14年8月)	原田貴之	HIV 感染の分子機構解析について
	協力研究員(平成14年9月 15年3月)	原田貴之	同上
尾崎泰子	協力研究員	浅沼秀樹	老齢マウスのワクチンに対する免疫応答
	協力研究員	門脇信悦	粘膜インフルエンザ DNA ワクチンに関する研究
	協力研究員	伊藤玲子	小児ウイルス感染症の感染病理学的研究
	協力研究員	吉河智城	粘膜アレルギーの抑制に関する研究
	実習生	角真智子	インフルエンザウイルスの動物への感染阻害実験の手技・手法のトレーニングと阻害剤を用いた研究
高橋秀宗	協力研究員	前田才恵	ウイルス性脳障害の発症機構の解明と治療法の開発
長谷川秀樹	研究生	一戸猛志	インフルエンザ DNA ワクチンの開発に関する研究
	実習生	伊藤智史	インフルエンザ DNA ワクチンの開発に関する研究
	研究生	渡邊 泉	アジュバント併用経鼻不活化インフルエンザワクチンの開発研究
阿部賢治	流動研究員	丁 欣	肝炎ウイルスと肝癌発生に関する地理病理、分子病理学的研究
	流動研究員	平野 真	感染症領域における新しい遺伝子診断技術の開発
	協力研究員	Huy TT Tran	HBV 変異株の分子疫学的研究
	協力研究員	岩城陽子	TTV の感染病理学的研究
	協力研究員	早川依里子	小児科領域で重要な感染症に関する研究
	協力研究員	山口真理	感染症領域における新しい遺伝子診断技術の開発
	協力研究員	相羽直人	パルボウイルス B19 の感染病態に関する研究
	協力研究員	枝元良広	肝炎ウイルスと肝癌発生の関連に関する研究

X. 検査業務等への参加状況

1. 検定検査

神経毒力試験

2型ポリオワクチン1ロットについてサルによる神経毒力試験の病理組織学的検査を行い、試験品は合格した。この検定作業には第二室(感染病理室)を中心とし、感染病理部員全員が参加した。

2. 行政検査

本年度も引き続きBSE確認試験(病理、免疫組織化学)を行った。平成14年12月末までにホルマリン固定されたウシ延髄組織計60検体を受付し、翌日には結果を返すことができた。ほとんどは陰性であったが、1例陽性例がみつき、食肉衛生検査所の協力ではほぼ全身の臓器組織について検討できた。その結果、大脳、小脳、脊髄灰白質、背根神経節、回腸にプリオンの沈着を認めた。全身諸臓器の検討はわが国第一例である。さらに平成15年3月までに3例受付し、うち1例が陽性であった。本例は大脳、小脳、脊髄にプリオンの沈着を認めた。

(樋口好美[非常勤職員]、佐藤由子、長谷川秀樹、岩田奈織子、田中道子、中島典子、高橋秀宗、永田典代、阿部賢治、佐多徹太郎)

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Limon A, Nakajima N, Lu R, Ghory HZ and Engelman A: Wild-type levels of nuclear localization and human immunodeficiency virus type 1 replication in the absence of the central DNA flap. *J Virol* 76: 12078-12086, 2002
- 2) Rosales CM, McLaughlin MD, Sata T, Katano H, Veno PA, De Las Casas LE, Miranda RN: AIDS Presenting with Cutaneous Kaposi's Sarcoma and Bacillary Angiomatosis in the Bone Marrow Mimicking Kaposi's Sarcoma. *AIDS Patient Care STDS* 16: 573-577, 2002.
- 3) Kakiuchi C, Ishida T, Sato H, Katano H, Ishiko T, Mukai H, Kogi M, Kasuga N, Takeuchi K, Yamane K, Fukayama M, Mori S: Secretion of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor by spindle cell sarcoma complicating Castleman's disease (so-called 'vascular neoplasia'). *J Pathol* 197: 264-271, 2002.
- 4) Ayuthaya PI, Katano H, Inagi R, Auwanit W, Sata T, Kurata T, Yamanishi K: The seroprevalence of human herpesvirus 8 infection in the Thai population. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 33: 297-305, 2002.
- 5) Ogawa-Goto K, Irie S, Omori A, Miura Y, Katano H, Hasegawa H, Kurata T, Sata T, Arao Y: An endoplasmic reticulum protein, p180, is highly expressed in human cytomegalovirus-permissive cells and interacts with the tegument protein encoded by UL48. *J Virol* 76: 2350-2362, 2002.
- 6) Tanaka M, Yokoyama A, Igarashi M, Matsuda G, Kato K, Kanamori M, Hirai K, Kawaguchi Y, Yamanashi Y: The conserved region CR2 of Epstein-Barr virus nuclear

- antigen leader protein is multifunctional domain that mediates self-association as well as nuclear localization and nuclear matrix association. *J Virol* 76: 1025-1032, 2002.
- 7) Takahashi H, Sawa H, Hasegawa H, Sata T, Hall WW, Nagashima K, Kurata T: Reconstitution of cleavage of human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) RNAs. *Biochem Biophys Res Commun* 293: 1084-1091, 2002.
 - 8) Takahashi H, Sawa H, Hasegawa H, Shoya Y, Sata T, Hall WW, Nagashima K, Kurata T: Topoisomerase I and ATP activate cDNA synthesis of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). *Biochem Biophys Res Commun*, 294: 509-517, 2002.
 - 9) Okada Y, Sawa H, Endo S, Orba Y, Umemura T, Nishihara H, Stan AC, Tanaka S, Takahashi H, Nagashima K: Expression of JC virus agnoprotein in progressive multifocal leukoencephalopathy brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 1042: 130-136, 2002.
 - 10) Takahashi H, Sawa H, Hasegawa H, Sata T, Hall WW, Nagashima K, Kurata T: Binding and dissociation of human topoisomerase I with hairpin-loop RNAs: implications for the regulation of HIV-1 replication. *Biochem Biophys Res Commun* 297: 593-599, 2002.
 - 11) Araujo A, Sheehy N, Takahashi H, Hall WW: Human Retroviruses: Concomitant Infections with Human Immunodeficiency Virus Type I (HIV-I) and Human T lymphotropic Viruses Type I (HTLV-I) and Type II (HTLV-II). In "Polymicrobial Infections" Ed KA Bogden & JM Guthmuller, American Society of Microbiology (ASM) Press, pp75-97, Washington DC, 2002.
 - 12) Sasaki T, Igarashi Y, Saito N, Furumai T: Watasemycins A and B, new antibiotics produced by *Streptomyces* sp. TP-A0597. *J Antibiotics* 55: 249-255, 2002.
 - 13) Igarashi Y, Iida T, Sasaki T, Saito N, Yoshida R, Furumai T: Isolation of actinomycetes from live plants and evaluation of antiphytopathogenic activity of their metabolites. *Actinomycetologica* 16: 9-13, 2002.
 - 14) Furumai T, Eto K, Sasaki T, Higuchi H, Onaka H, Saito N, Fujita T, Naoki H, Igarashi Y: TPU-0037-A, B, C and D, novel lydicamycin congeners with anti-MRSA activity from *Streptomyces platensis* TP-A0598. *J Antibiotics* 55: 873-880, 2002.
 - 15) Harada, T, Tsunetsugu-Yokota, Y, Koyanagi, Y, Sata, T, Kurata T, and Kojima A: Role of nucleotide sequences in the V3 region in efficient replication of CCR5-utilizing human immunodeficiency virus type 1 in macrophages. *Virology* 299: 192-203, 2002.
 - 16) Yoshikawa T, Suzuki Y, Nomoto A, Sata T, Kurata T, Tamura S: Antibody responses and protection against influenza virus infection in different congenic strains of mice immunized intranasally with adjuvant-combined A/Beijing/262/95 (H1N1) virus hemagglutinin or neuraminidase. *Vaccine* 21: 60-66, 2002.
 - 17) Hasegawa H, Tatsumi M, Ogawa-Goto K, Takahashi H, Iwasaki T, Kurata T, Sata T, Takeuchi T, Sheehy N, Sawa H, Nagashima K and Hall WW: Processing of the HTLV-II envelope precursor glycoprotein, gp63 by furin is essential for cell fusion activity. *AIDS Res Hum Retroviruses* 18: 1253-1260, 2002.
 - 18) Ampofo W, Nii-Trebi N, Ansah J, Abe K, Naito H, Aidoo S, Nuor V, Brandful J, Yamamoto N, Ofori-Adjei D, Ishikawa K: Prevalence of blood-borne infectious diseases in blood donors in Ghana. *Journal of Clinical Microbiology* 40: 3523-3525: 2002.
 - 19) Ito K, Kajiura T, Abe K: Effect of ethanol on antigenicity of hepatitis B virus envelope proteins. *Jap J Infect Dis* 55: 117-121, 2002.

- 20) Jin Y, Abe K, Sato Y, Aita K, Irie H, Shiga J: Hepatitis B and C virus infection and p53 mutations in human hepatocellular carcinoma in Harbin, Heilongjian Province, China. *Hepatol Res* 24: 379-384, 2002.
- 21) Mikuni M, Moriyama M, Tanaka N, Abe K, Arakawa Y: SEN virus infection does not affect the progression of non-A to -E liver disease. *J Med Virol* 67: 624-629, 2002.
- 22) Yamamoto A, Nagata N, Ochiai M, Kataoka M, Toyozumu H, Okada K, Horiuchi Y: Enhanced sensitisation of mice with diphtheria tetanus acellular pertussis vaccine to local swelling reaction to the booster immunisation. *Vaccine* 20: 3088-3094, 2002.
- 23) Nagata N, Shimizu H, Ami Y, Tano Y, Harashima A, Suzaki Y, Sato Y, Miyamura T, Sata T, Iwasaki T: Pyramidal and extrapyramidal involvement in experimental infection of enterovirus 71 in cynomolgus monkeys. *J Med Virol* 67: 207-216, 2002.
- 24) Ida-Hosonuma M, Iwasaki T, Taya C, Sato Y, Li H, Nagata N, Yonekawa H, Koike S: Comparison of neuropathogenicity of poliovirus in two transgenic mouse strains expressing human poliovirus receptor with different distribution patterns. *J Gen Virol* 83: 1095-1105, 2002
- 25) Suzaki Y, Ami Y, Nagata N, Naito S, Kato H, Taneichi M, Takahashi M, Komiya T, Satoh S, Gondaira F, Sugiyama J, Nakano Y, Mori M, Komuro K, Uchida T: Protection of Monkeys Against Shiga Toxin Induced by Shiga Toxin-Liposome Conjugates. *Int Arch Allergy Immunol* 127: 294-298, 2002.
- 26) Kobayashi T, Ueda M, Nishino T, Moritani S, Hanada Y, Mito K, Kushima R, Sata T: Cytology of high-grade squamous intraepithelial lesion in Japanese-Brazilian women with HIV infection with polymerase chain reaction-assisted human papilloma virus detection. *Diagn Cytopathol* 26: 268-271, 2002.
- 27) Ashida M, Ueda M, Kunisada M, Ichihashi M, Terai M, Sata T, Matsukura T: Protean manifestations of human papillomavirus type 60 infection on the extremities. *Br J Dermatol* 146: 885-90, 2002.
- 28) Ando Y, Terao K, Narita M, Oguchi Y, Sata T, Iwasaki T: Quantitative analyses of cytomegalovirus genome in aqueous humor of patients with cytomegalovirus retinitis. *Jpn J Ophthalmol* 46: 254-260, 2002.
- 29) Senpuku H, Asano T, Matin K, Abdus Salam M, Tsuha Y, Horibata S, Shimazu Y, Soeno Y, Aoba T, Sata T, Hanada N, Honda M: Effects of human interleukin-18 and interleukin-12 treatment on human lymphocyte engraftment in NOD-scid mouse. *Immunology* 107: 232-242, 2002.
- 30) Katano H, Sata T: Human herpesvirus 8 (HHV-8). In: *Antimicrobial Therapy and Vaccine*. 2nd Ed VL Yu, R Weber, & D Raoult, pp 1243-1247, Apple Trees Productions, LLC, 2002.

2. 和文発表

- 1) 田中道子、佐多徹太郎：HHV-8 が起こす腫瘍性病変。 *医学のあゆみ* 203: 227-229, 2002.
- 2) 高橋秀宗：牛海綿状脳症。 *都臨技会誌* 30: 394-395, 2002.
- 3) 高橋秀宗：狂牛病。 *感染と抗菌薬* 5: 68-70, 2002.
- 4) 高橋秀宗：プリオン蛋白と狂牛病。 *感染防止* 12: 2-9, 2002.
- 5) 高橋秀宗、倉田毅：プリオン病の診断技術。 *Medical Briefs in virus infection* 15: 8-9, 2002.
- 6) 高橋秀宗、倉田毅：プリオン病総論。 *Medical Briefs in virus infection* 15: 2-3, 2002.

- 7) 高橋秀宗、佐多徹太郎：プリオンとその病原性。 *Mebio* 19: 48-53, 2002.
- 8) 岩崎琢也、永田典代、清水博之：エンテロウイルス 71 脳炎。 *小児感染免疫* 14: 101-106, 2002.
- 9) 中島典子、岩崎琢也：風疹，先天性風疹症候群。 *小児科診療（増刊号）* 65: 134-136, 2002.

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Ogawa-Goto K, Miurua Y, Katano H, Hasegawa H, Kurata T, Arai Y, Irie S, Sata T: Specific interaction between an endoplasmic reticulum protein, p180, and human cytomegalovirus UL48 tegument protein. *International Herpes Workshop*, Cairns, Australia, 2002.
- 2) Tanaka M, Kagawa H, Yamanashi Y, Sata T, Kawaguchi Y: Construction of a self-excisable bacterial artificial chromosome containing a full-length infectious clone of HSV-1: Virus reconstituted from the infectious clone exhibits wild-type properties in vitro and in vivo. *27th International Herpes Virus Workshop*, Cairns, Australia, 2002.
- 3) Takahashi H: Cleavage of genomic RNA in HIV-1 virions. *U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program, 15th Joint Meeting of the AIDS Panels*, Okinawa, March 2003.
- 4) Hasegawa H, Hall WW: Processing of the HTLV-II envelope precursor glycoprotein, gp63 by furin is essential for cell fusion activity. *7th International HTLV Symposium*, Brazil, July 2002.
- 5) Iwaki Y, Aiba N, Ding X, Huy TT, Hayakawa E, Hayashi S, Arakawa Y, Sata T, Abe K: Simian TT virus (s-TTV) infection in patients with liver disease. *53rd Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases*, Boston, USA, November 2002.
- 6) Huy TT, Ushijima H, Naito H, Ding X, Iwaki Y, Hayakawa E, Hayashi S, Sata T, Abe K: Geographic characterization of HBV pre-S mutant-Comparison in 11 different countries. *53rd Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases*, Boston, USA, November 2002.
- 7) Ding X, Park YN, Taltavull TC, Thung SN, Jin X, Trung NS, Edamoto Y, Sata T, Abe K: Genotypic distribution of HBV and HCV and p53 mutation in hepatocellular carcinoma analyzed by in situ detection of viral genomes from carcinoma tissues: Comparison in six countries. *53rd Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases*, Boston, USA, November 2002.
- 8) Hayakawa E, Sminov AV, Uchaikin VF, Huy TT, Ding X, Sata T, Abe K: Molecular epidemiology of hepatitis viruses and GBV-C among children in Moscow, Russia. *53rd Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases*, Boston, USA, November 2002.
- 9) Iwasaki T, Nagata N, Shimizu H, Ami Y, Miyamura T, Sata T, Kurata T: Pathology of experimental infection of enterovirus 71 in cynomolgus monkeys in comparison with that of poliovirus. *37th joint working conference on viral diseases. The Japan-United states cooperative medical science program*. Matsumoto, Japan, August 2002.

2. 国内学会

- 1) 佐多徹太郎：BSE 病理検査。 *食品衛生技術講習会*。国立公衆衛生院。2002.1.21.

- 2) 佐多徹太郎: HIV 脳炎の病理. 長崎大学熱帯医学研究所. 長崎大学. 2002.2.8.
- 3) 佐多徹太郎: BSE. 東京都検査技術講習会. 2002.2.14.
- 4) 佐多徹太郎: BSE. 安全協議会. 感染研. 2002.3.25.
- 5) 岩崎琢也、長谷川秀樹、小林庸次、小川 晃、岡崎悦夫、中山雅弘、佐藤由子、熊坂利夫、中島典子、佐多徹太郎、倉田 毅: 小児のインフルエンザウイルス感染の病理像. 第 91 回日本病理学会 (横浜) 2002.3.
- 6) 長谷川秀樹、門脇信悦、高橋秀宗、岩崎琢也、田村慎一、倉田 毅、佐多徹太郎: 放射線照射とインフルエンザ感染によるマウスの感染免疫と肺病変の解析. 第 91 回日本病理学会 (横浜) 2002.3.
- 7) 島崎加恵、佐藤由子、長谷川秀樹、倉田 毅、佐多徹太郎: エボラ出血熱ウイルス実験感染サル感染病理-組み換え NP 蛋白単クローン抗体を用いた免疫組織化学. 第 91 回日本病理学会 (横浜) 2002.3.
- 8) Huy TT, Win KM, Quang VX, Nakai K, Ushijima H, Hayashi S, Xin D, Sata T, Abe K: Molecular epidemiological characterization of hepatitis B, C, D, E viruses and GBV-C infections in Vietnam and Myanmar. 第 76 回日本感染症学会総会 (東京) 2002.4.
- 9) 丁 欣、朴 永年、Taltavull TC、金 毅、金 曉明、Trung NS、Thung SN、枝元良広、佐多徹太郎、阿部賢治: 地理病理学的観点からみた肝発癌と HBV、HCV の感染および p53 遺伝子変異の関連. 第 76 回日本感染症学会総会 (東京) 2002.4.
- 10) 岩城陽子、相羽直人、丁 欣、Huy TT Tran、佐多徹太郎、荒川泰行、林 茂樹、阿部賢治: ヒトにおける simian-TTV (s-TTV) の感染. 第 76 回日本感染症学会総会 (東京) 2002.4.
- 11) 早川依里子、枝元良広、岩城陽子、丁 欣、Huy Tran、佐多徹太郎、阿部賢治: ヒト胆汁中からの TTV DNA の検出とウイルス様粒子の観察. 第 76 回日本感染症学会総会 (東京) 2002.4.
- 12) 早川依里子、Andrei V. Smirnov、Vasily F. Uchaikin、Huy TT Tran、岩城陽子、丁 欣、佐多徹太郎、阿部賢治: モスクワの小児における HBV、HCV および GBV-C 感染の実態 分子疫学的解析. 第 76 回日本感染症学会総会 (東京) 2002.4.
- 13) 佐多徹太郎: BSE. 科学技術週間講演. 感染研. 2002.5.23.
- 14) 五十嵐康弘、飯田貴子、佐々木智満、小川美緒、斎藤典子、尾仲宏康、葎田隆治、古米 保 (富山県立大学、*国立感染症研究所): 植物由来放線菌からの新規生理活性物質の探索. 2002 年度日本放線菌学会大会 (つくば) 2002.5. (ポスター発表) 平成 14 年度日本放線菌学会ポスター受賞
- 15) 佐多徹太郎: エボラ出血熱. 長崎大学熱帯医学研修講演. 長崎大学. 2002.6.19.
- 16) 佐多徹太郎: 脳炎と脳症. 神奈川神経セミナー. 北里大学医学部. 2002.6.29.
- 17) 小林睦生、佐々木年則、斎藤典子、倉橋 弘、安居院宣昭 (国立感染症研究所・昆虫医科学部、*感染病理部): 人親和性の高いイエバエにおける腸管出血性大腸菌 O157:H7 の播種能について. 第 6 回腸管出血性大腸菌感染症シンポジウム (東京) 2002.6.
- 18) Huy TT Tran、内藤秀夫、丁 欣、佐多徹太郎、牛島廣治、阿部賢治: HBV 変異株出現様式の国際間比較 - 第一報: HBV pre-S 変異株の流行. 第 38 回日本肝臓学会総会 (大阪) 2002.6.
- 19) 丁 欣、朴 永年、Teresa C. Taltavull、金 曉明、Nguyen S. Trung、Swan N. Thung、佐多徹太郎、阿部賢治: 肝発癌と HBV、HCV の感染および p53 ゲノム変異の関連 各国由来肝臓組織を用いた民族疫学、地理病理学的解析. 第 38 回日本肝臓学会総会 (大阪) 2002.6.
- 20) 岩城陽子、相羽直人、林 茂樹、荒川泰行、佐多徹太郎、阿部賢治: Simian-TTV (s-TTV) の人体感染と臨床的意義. 第 38 回日本肝臓学会総会 (大阪) 2002.6.
- 21) 早川依里子、Andrei V. Smirnov、Vasily F. Uchaikin、丁 欣、Huy TT Tran、佐多徹太郎、阿部賢治: モスクワの小児における肝炎ウイルスおよび GBV-C 感染の分子疫学. 第 38 回日本肝臓学会総会 (大阪) 2002.6.
- 22) 田中道子、佐多徹太郎、川口 寧: 野生株と同等の増殖性・病原性を保持した完全長感染性 HSV-1 クローンの作製とそれを用いた大腸菌内での HSV-1 組み換え系の確立. 第 17 回ヘルペスウイルス研究会 (東京) 2002.6.
- 23) 田中道子、小平 浩、佐多徹太郎、川口 寧: 迅速で簡便な抗 HSV 薬スクリーニングを目指した HSV 増殖モニター系の確立. 第 17 回ヘルペスウイルス研究会 (東京) 2002.6.
- 24) 後藤希代子、松尾恵子、三浦洋子、倉田 毅、入江伸吉、佐多徹太郎: ヒトサイトメガロウイルスの細胞侵入後の核膜への移行は微小管依存的である. 第 17 回ヘルペスウイルス研究会 (東京) 2002.6.
- 25) 佐多徹太郎: 感染症の病理学. 浜松医科大学病理学講義. 浜松医科大学. 2002.7.2.
- 26) 徐聖旭、神山恒夫、佐多徹太郎、松田潤一郎、山田章雄、桑原正貴、局 博一、遠藤秀紀、糸原重美、佐伯圭一、松本芳嗣、小野寺節: シロオリックス PrP 遺伝子を有する Tg マウスにおけるプリオン高感受性及び過発現による心臓異常. 日本神経ウイルス学会 (三島) 2002.7.
- 27) 佐多徹太郎: ウシ海綿状脳症を知る. 伊勢原市講演会. 伊勢原市役所. 2002.9.10.
- 28) 佐多徹太郎: 新興・再興感染症. 日本獣医畜産大学公衆衛生学講義. 日本獣医畜産大学. 2002.10.11.
- 29) 片野晴隆: ヒトヘルペスウイルス 8 の感染病理. 杉浦賞受賞講演. 第 50 回日本ウイルス学会総会 (札幌) 2002.10.
- 30) 後藤希代子、松尾恵子、横田洋子、倉田 毅、入江伸吉、佐多徹太郎: ヒトサイトメガロウイルスの核膜へのカプシド移行は微小管ネットワークに依存する. 第 50 回日本ウイルス学会総会 (札幌) 2002.10.
- 31) 田中道子、小平 浩、佐多徹太郎、川口 寧: GFP 発現組み換え HSV を用いた抗 HSV 薬スクリーニング系確立の試み. 第 50 回日本ウイルス学会総会 (札幌) 2002.10.
- 32) 高橋秀宗、前田才恵、倉田 毅、佐多徹太郎: HIV-1 ゲノム RNA 安定性調節と複製機構. 第 50 回日本ウイルス学会総会 (札幌) 2002.10.
- 33) 長谷川秀樹、門脇信悦、田村慎一、岩崎琢也、高橋秀宗、倉田 毅、佐多徹太郎: 放射線照射とインフルエンザ感染により起こるマウスの alveolar tumor の解析. 第 50 回日本ウイルス学会学術集会 (札幌) 2002.10.

- 34) 渡邊 泉、長谷川秀樹、田村慎一、倉田 毅、千葉丈、佐多徹太郎：C3d 融合 sHA 経鼻ワクチンによるインフルエンザウイルス感染防御の検討．第 50 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2002.10.
- 35) 尾崎泰子、吉河智城、佐多徹太郎、倉田 毅、田村慎一、南野昌信、岩倉洋一郎、鈴木雄次郎、相沢主税：B 型インフルエンザワクチンを経鼻免疫した pIgR 欠損マウスを用いた分泌型 IgA 抗体の感染防御上の役割の検討．第 50 回日本ウイルス学会（札幌）2002.10.
- 36) 吉河智城、田村慎一、野本明男、倉田 毅、佐多徹太郎：リアルタイム定量 PCR 法を用いたインフルエンザウイルス - 抗体複合体の検出．第 50 回日本ウイルス学会（札幌）2002.10.
- 37) 徐聖旭、神山恒夫、佐多徹太郎、松田潤一郎、山田章雄、桑原正貴、局 博一、遠藤秀紀、糸原重美、佐伯圭一、松本芳嗣、小野寺節：シロオリックス PrP 遺伝子を有する Tg マウスにおけるプリオン高感受性及び過発現による心臓異常．第 50 回日本ウイルス学会総会（札幌）2002.10.
- 38) 倫文輝、狩野宗英、中村浩美、武田明子、森 一泰、佐多徹太郎、永井美之、俣野哲朗：Loss of AIDS vaccine-based viremia-control without loss of virus-specific CD8+ T cells in macaque preclinical trials. 第 50 回日本ウイルス学会総会（札幌）2002.10.
- 39) 永田典代、清水博之、網 康至、波多野煜持、原嶋綾子、佐藤由子、須崎百合子、佐多徹太郎、倉田毅、野本明男、岩崎琢也：ポリオウイルスレセプター導入トランスジェニックマウス TgPVR21 の粘膜感染モデル．第 50 回日本ウイルス学会総会（札幌）2002.10.
- 40) 永田典代、清水博之、網 康至、波多野煜持、原嶋綾子、佐藤由子、須崎百合子、倉田 毅、野本明男、岩崎琢也：ポリオウイルスレセプター導入トランスジェニックマウス（TgPVR21）を用いた経鼻接種によるポリオウイルスの病原性について．第 50 回日本ウイルス学会総会（札幌）2002.10.
- 41) 杉本智恵、佐多徹太郎、吉川泰弘、森 一泰：Nef 遺伝子欠損変異株 SIV はリンパ節において B 細胞領域であるリンパ濾胞の CD4+T 細胞に感染していた．第 50 回日本ウイルス学会総会（札幌）2002.10.
- 42) 浅沼秀樹、広川勝煜、鈴木雄次郎、小島直也、中田宗宏、倉田 毅、佐多徹太郎、田村慎一：老齢マウスにおけるインフルエンザウイルス再感染に対する交差防御能と免疫記憶誘導能の解析．第 50 回日本ウイルス学会総会（札幌）2002.10.
- 43) 原田貴之、横田恭子、小柳義夫、佐多徹太郎、倉田毅、小島朝人：HIV-1 R5 ウイルスの M-トロピズムにおける V3ヌクレオチド配列の役割．第 50 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2002.10.
- 44) 佐多徹太郎：プリオン病．日本獣医畜産大学公衆衛生学講義．日本獣医畜産大学．2002.10.24.
- 45) 佐多徹太郎：新興・再興感染症と HHV-8 関連疾患．IAP 国際病理アカデミーシンポジウム．岡山大学．2002.11.16.
- 46) 原田貴之、佐多徹太郎、倉田 毅、小島朝人：HIV 侵入の無細胞解析系におけるウイルス感染特異性．第 16 回日本エイズ学会学術集会（名古屋）2002. 11.
- 47) 武藤栄次、田中恵子、石川豊数、高見沢昭久、佐多徹太郎、倉田 毅、小島朝人：持続細胞株が大量に産生する日本脳炎ウイルス E 蛋白中和抗原粒子の精製と抗原性・免疫原性の解析．第 6 回日本ワクチン学会学術集会（千葉）2002.11.
- 48) 佐多徹太郎：新興・再興感染症．第一回ウイルス制御研究会．北里大学白金台キャンパス．2002.12.20.
- 49) 菊池俊彦、石川智美、宮崎 均、佐多徹太郎、向井録三郎：中枢神経脂向性 SIV (Simian immunodeficiency virus)の解析．第 25 回日本分子生物学会（横浜）2002.12.
- 50) 徳永研三：HIV-1 アフリカ分離株の抗レトロウイルス剤に対する感受性の検索．広島大学医歯薬学総合研究科・細胞分子生物学セミナー（広島）2003.3.
- 51) 徳永研三：HIV-1 アフリカ分離株の抗レトロウイルス剤に対する感受性の検索．大阪大学・微生物病研究所・微研セミナー（大阪）2003.3.