

## 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、第一室(診断病理室)、第二室(感染病理室)、第三室(実験病理室)、第四室(分子病理室)と改称され、4室体制で現在に至っている。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が、相互に密接な関係をもって活動している。

長谷川秀樹主任研究官は平成15年4月1日に第二室長に昇任した。ケースウエスタン・リザーブ大から飛梅実を第三室研究員として平成15年7月1日付けで採用した。片野晴隆第一室室長は平成15年8月31日に米国NIHから帰国し、同年9月1日より復職した。

本年度の特徴として、平成15年の3月から東南アジアを中心に問題となったSARSについて、部内はもとより所内各部で共同して迅速に対応できた。これらの成果は翌年度にはまともに行くであろう。また行政検査として行っているBSE確認検査で3例の陽性例を確認したが、病理免疫組織化学では1例のみ陽性となった。

#### 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. ヒト病理検体におけるウイルス感染症に関する研究
2. 原発性肺高血圧症とヒトヘルペスウイルス8の関連
3. BCL-6陽性ヒトヘルペス8型関連固形リンパ腫の病理学的研究
4. SARSコロナウイルスに関する研究
5. 脳炎および心筋炎疾患由来の病理検体における起因ウイルスの分子生物学的検索
6. ウイルス肝炎に関する研究

##### 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. ピコルナウイルスに関する研究
3. インフルエンザウイルスに関する研究
4. HIV/SIVに関する研究
5. HIV-1 Nefのウイルス感染性増強能に関する解析

##### 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
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

##### IV. プリオンに関する研究

1. プリオン検出法
2. BSEプリオン接種サル病理学的検索
3. わが国のBSE牛3頭の諸臓器におけるプリオン局在についての検索
4. BSEモデル動物を用いた病理学的解析
5. 異常型プリオン蛋白質の迅速な病原性解析法の開発
6. 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

##### 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. ヒト病理検体におけるウイルス感染症に関する研究

国内外の医療並びに医学教育施設との共同研究として生検、手術、剖検組織材料におけるウイルス感染症について病理学的に検討している。2003年度、人体由来の検体数は103例であった。現在までにSARS9例ほか、ヒトヘルペスウイルス1型及び8型、水痘、帯状疱疹ウイルス、アデノウイルス、パルボウイルス、日本脳炎ウイ

ルス等、またウイルス以外ではトキソプラズマやクロイツフェルト・ヤコブ病についても免疫組織化学的ないし分子病理学的に解析した。

(佐藤由子、片野晴隆、長谷川秀樹、飛梅 実、尾崎泰子、佐多徹太郎)

## 2. 原発性肺高血圧症とヒトヘルペスウイルス 8 の関連

米国のグループが原発性肺高血圧症 (PPH) にカポジ肉腫の原因ウイルスとして知られるヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8) を検出し、本疾患との関連が示唆された。われわれは日本人 PPH 症例 10 例について HHV-8 の検索を行った。その結果、免疫染色、PCR ともすべての検体において HHV-8 は陰性であった。これらの結果から、日本人 PPH 症例では HHV-8 の関与はあってもまれであることが推察された。

(片野晴隆、伊藤金次[東邦大・病理]、渋谷和俊[東邦大・病理]、佐地 勉[東邦大・小児科]、佐藤由子、佐多徹太郎)

## 3. BCL-6 陽性ヒトヘルペス 8 型関連固形リンパ腫の病理学的研究

ヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV-8) 感染 BCL-6 陽性 B 細胞リンパ腫の病理学的な検索を行った。リンパ腫細胞は CD20, CD45, BCL-6 陽性であり epithelial cell membrane antigen, CD30, CD45RO, CD138/syndecan-1 が陰性で germinal center B 細胞起源であることが示唆された。患者は血清学的に HHV-8 陽性で、肝臓の生検材料において PCR 法で HHV-8 陽性、免疫組織染色により HHV-8 の LANA 抗原が陽性であった。本症例は濾胞中心 B 細胞由来の HHV-8 関連リンパ腫としては初めての症例である。(長谷川秀樹、片野晴隆、丹野正隆[JR 東京病院]、増尾茂[JR 東京病院]、阿江孝子[JR 東京病院]、佐藤由子、高橋秀宗、岩崎琢也[長崎大・熱医研]、倉田 毅、佐多徹太郎)

## 4. SARS コロナウイルスに関する研究

### (1) SARS コロナウイルス感染動物モデルの作製

重症急性呼吸器症候群 (SARS) の原因である SARS コロナウイルス (SARS-CoV) の感受性動物を検討し動物モデル系を確立することを目的として、カニクイザル、マウス、ラットの SARS-CoV (HKU39849 株) 感染実験を実施し、病理学的解析を行った。まずカニクイザルに経鼻、気管内、胃内、静脈内接種を試みたところ気管内接種が最も効果的で、接種 7 日目の肺で肺胞上皮にウイルス抗原が検出され、マクロファージを主体とする炎症性反応がみられた。次にマウス、ラットに経鼻接種した結果、接種 3 日目の肺、鼻腔内の上皮にウイルス抗原が検出された。ウイルスは早期に排除され、いずれの動物も SARS 発症には至らなかった。病変は肺と鼻腔内に局在したが、サルとマウスは肺胞上皮、ラットは細気管支上皮が主なウイルス抗原陽性細胞で、感染の組織内局在に相違があった。これらの動物は SARS-CoV に感受性で、

種々の薬剤、ワクチンの感染阻止効果の検討が可能であり、SARS 発症機序の解明への応用が期待できる。

(永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐藤由子、佐多徹太郎、森川 茂[ウイルス第一部]、西條政幸[ウイルス第一部]、板村繁之[ウイルス第三部]、西藤岳彦[ウイルス第三部]、網 康至[動物管理室])

### (2) SARS患者病理組織標本におけるウイルス核酸の局在

新興感染症である SARS において原因ウイルスである SARS-CoV 核酸の塩基配列は速やかに決定されたので、我々は新しい *in situ* Hybr AT-CSA 法を用いて SARS 患者病理組織標本における SARS ウイルスの局在を SARS-CoV 特異抗体を作製する前に明らかにすることができた。この結果は後日、SARS-CoV 特異抗体を用いた免疫組織学的方法で得られたものと一致した。

(中島典子、樋口好美[非常勤職員]、佐藤由子、佐多徹太郎)

## 5. 脳炎および心筋炎疾患由来の病理検体における起因ウイルスの分子生物学的検索

脳幹脳炎または心筋炎例の起因ウイルスは不明なことが多い。本年度、同症例の患者病理検体から病原体ウイルスを検索した。計 7 名の剖検例病理組織から核酸を抽出し、RT-PCR および nested-PCR 法によりウイルスゲノムを検出した。対象は、エンテロ、インフルエンザ A・B 型、C 型肝炎、パルボ B19、EB、アデノ、サイトメガロウイルスとした。その結果、1 症例 (心筋) から EB およびパルボ B19 ウイルスが、1 症例 (腰髄・延髄) からパルボ B19 ウイルスが、両者とも nested-PCR にて陽性であった。両者ともウイルスコピー数は極めて少なく、組織標本の免疫染色法ではウイルス抗原は検出されないことから起因ウイルスと断定はできなかった。

(尾崎泰子、笠井恵美[実習生]、中島典子、永田典代、佐藤由子、佐多徹太郎)

## 6. ウイルス肝炎に関する研究

### (1) 世界における HBV preS 変異株の流行様式と肝疾患進展との関連

アジアを主とする世界 12 ケ国との共同研究から、HBV preS gene 変異株の地域流行様式を分子疫学的に検討した。その結果、ベトナムでの検出率が 36% と最も高く、次いでネパール (27.3%)、ミャンマー (23.3%)、中国 (22.4%)、韓国 (14.3%)、タイ (10.5%)、日本 (7.7%) であった。高い検出率を示したのは、いずれも HBV 浸淫地域であった。興味あるのは、これらの変異が肝疾患の進展と共に高頻度に出現する傾向が認められたことである。特に肝癌発生の関連が注目された。これらの HBV 変異株の出現は、免疫応答逃避株として宿主と共存を図っているものと思われる。

(Huy TT Tran [協力研究員]、阿部賢治)

### (2) HBV ゲノタイプ C の新しい分類

アジアに流行する HBV ゲノタイプ C は、他のゲノタ

イブに属す HBV に比べて病原性が強いことが分っている。そこでアジア各国の協力を得て、ゲノタイプ C に属す HBV を分離して、その分子ウイルス学的特徴を詳細に解析した。その結果、東南アジア型と日本・韓国・中国（北部）型に大きく二つに大別できることが分った。前者を HBV C1、後者を HBV C2 と命名した。沖縄由来 HBV は、この中間に位置した。この新所見は、HBV アジア株の起源や病態・治療抵抗性との関連を考える上で重要である。

(Huy TT Tran[協力研究員]、阿部賢治)

### (3) ベトナムにおける HCV variant の流行

東南アジア地域では、通常のゲノタイピング法では検出できない HCV variant がしばしば存在することが知られている。そこで 29 例のベトナム人肝疾患患者から PCR 法にて HCV の 5'-UTR~core 領域と NS5b 領域を各々分離して、塩基配列決定後、分子系統樹解析を行った。その結果、ゲノタイプ 6 (或いは clade 6) に属すバリエーションが 17 例 (59%) に存在した。今ある多くの HCV ゲノタイピング法は、1~5 型は検出できるが、6 型はカバーしておらず、今後簡便な同定法を確立したい。

(阿部賢治、Huy TT Tran[協力研究員])

### (4) 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

モスクワの小児における肝炎ウイルスおよび GBV-C の疫学的特徴を分子レベルで明らかにすることを目的とした。モスクワ市内およびその近郊に在住し、ロシア州立医大小児病院を受診した小児 183 例を対象とした。肝疾患群では、急性肝炎 90 例中 HBV 50 例 (55.5%)、HCV 19 例 (21%)、GBV-C 1 例 (1.1%) が陽性であった。また慢性肝炎では 93 例中、HBV 72 例 (77.4%)、HCV 12 例 (12.9%)、GBV-C 18 例 (19.4%) が陽性であった。これに対し非肝疾患群では、HBV 11 例 (10.3%)、HCV 1 例 (0.9%)、GBV-C 3 例 (2.8%) が陽性であった。Double infection が 17 例 (9.3%)、Triple infection が 2 例 (1.1%) で観察された。ウイルスゲノタイプは、HBV はタイプ D が 85% と最も多く、次いでタイプ A4% と E0.8% であった。モスクワ在住の小児は、高率に血液媒介性ウイルスに感染している実態が明らかとなった。特に HBV は小児肝疾患の主要な要因であることが示された。

(早川依里子[協力研究員]、Andrei V. Smirnov [ロシア州立医大・小児感染症]、Vasily F. Uchaikin [ロシア州立医大・小児感染症]、丁 欣 [協力研究員]、Huy TT Tran [協力研究員]、阿部賢治)

### (5) 国内の小児における HEV 感染の実態調査

小児における原因不明の急性肝炎例の中に、HEV が原因と考えられる症例が存在するかどうかを検討した。2000 年 6 月から 2002 年 5 月までに当院小児科を受診し、下痢、嘔吐などの消化器症状と肝障害が認められた症例のうち、肝障害の原因が判明している症例を除いた 47

例を対象とした。男児 21 例、女児 26 例で、採血時年齢は生後 1 か月から 15 歳までであった。GPT は 78 IU/l から 292 IU/l まで、全例 HAV、HBV、HCV、CMV、EBV の関与は否定的であった。その結果、HEV IgM 抗体が 47 例中 1 例 (2.1%) で陽性であった。本症例は 2 歳 8 か月の男児で、発熱、下痢を主訴に 2002 年 2 月に当科に入院し、発熱が 3 日間、下痢が 1 週間、嘔吐が 2 日間持続し、喘息性気管支炎も合併していた。

(伊藤玲子[協力研究員]、寺澤総介[松波総合病院・小児科]、丁 欣[協力研究員]、李 天成[ウイルス第二部]、阿部賢治)

### (6) 沖縄県の肝疾患患者における HEV 感染の血清疫学調査

従来まれと考えられていた E 型肝炎ウイルス (HEV) 感染が本邦でも多く見られる可能性が報告されている。今回、沖縄県における肝疾患例での HEV 重感染の頻度を検討した。1993 年から 1998 年までに当院で採血された肝疾患患者の保存血清 87 例 (HBV 陽性 23 例、HCV 陽性 47 例、両者陽性 9 例、NANBNC 慢性肝疾患 6 例、NANBNC 急性肝疾患 2 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 法により行なった。結果は 87 例中 33 例 (38%) で IgG HEV 抗体が陽性であった。うち 2 例 (2.3%) は IgG および IgM HEV 抗体の両者が陽性であった。IgG HEV 抗体陽性率は HBV 陽性肝疾患では 9 例 (39.1%)、HCV 陽性では 14 例 (29.8%)、HBV、HCV 両者陽性では 3 例 (33.3%)、NANBNC 慢性肝疾患では 3 例 (50%)、NANBNC 急性肝疾患では 1 例 (50%) であった。HEV 重感染率は全体で 38% と高率に見られた。

(菊地 馨[沖縄県立中部病院・消化器科]、丁 欣[協力研究員]、李 天成[ウイルス第二部]、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) 免疫不全型エプスタイン・バーウイルス (EBV) 関連リンパ腫の治療法に関する研究

高コレステロール血症治療薬であるスタチンが EBV で形質転換したヒト B 細胞の増殖を抑制し、細胞死を誘導することを見いだした。スタチンは細胞接着因子である LFA-1 に結合し、EBV の癌蛋白である LMP-1 の働きを阻害することにより EBV リンパ腫細胞にアポトーシスを誘導する。スタチンの抗リンパ腫作用は免疫不全型 EBV 関連リンパ腫の動物モデルでも実証された。これによりスタチンはエイズ合併 EBV 関連リンパ腫の新たな治療薬となる可能性が示された。

(片野晴隆、Jeffrey Cohen [NIH, U.S.A.] )

#### (2) HCMV 粒子の細胞内輸送に関する研究

ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) の細胞内輸送のメカニズムは全く不明であった。本研究では HCMV の細胞内輸送に関わる宿主細胞の細胞骨格系を同定するため解析を行い、HCMV の細胞質内侵入後の核膜への移行が微小管に依存する過程であること、さらに HCMV カプシドが微小管に沿って局在することを蛍光抗体法および TEM 観察により初めて示した。

(後藤希代子[協力研究員]、田中恵子[流動研究員]、倉田毅、佐多徹太郎)

(3)より簡便で迅速な大腸菌内での組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が大腸菌にクローニングする BAC system が開発された。我々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ると同時に、いくつかの遺伝子をターゲットとして、実際に組換えウイルスの作製を行っている。

(田中道子、川口 寧[名大・医]、西山幸廣[名大・医]、佐多徹太郎)

## 2. ピコルナウイルスに関する研究

(1)ピコルナウイルスの神経病原性に関する研究

ピコルナウイルスの神経病原性機構を調べる目的で、エンテロウイルス 71 (EV71) と同様に手足口病の原因となるコクサッキーA16 (CA16) をカニクイザルの脊髄内及び静脈内に接種した(一群3頭)。その結果、脊髄内接種群の全頭で弛緩性麻痺を発症し致死的となり、病理学組織的に脊髄、脳幹部、大脳の神経細胞におけるウイルス感染が認められた。静脈内接種群では2頭で弛緩性麻痺を発症し、脊髄の神経細胞にウイルスの感染とそれに伴う炎症が認められた。CA16 の流行は髄膜炎と関連しないことが知られており、神経病原性は無いと考えられていたが、神経に侵入した場合は神経細胞でウイルスが増殖し神経病原性を発揮することが病理学的に明らかとなった。

(永田典代、佐藤由子、原嶋綾子、岩崎琢也 [長崎大・熱医研]、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

ヒトポリオウイルスレセプターを導入したトランスジェニックマウス TgPVR21 鼻粘膜感染モデルを用いてポリオウイルス 1 型強毒 Mahoney 株に対する弱毒 Sabin 1 株の免疫効果を調べた。 $10^6$ CCID<sub>50</sub>/2 $\mu$ l/mouse の Sabin 1 弱毒株を 3 週間隔で 3 回、経鼻接種し、その後  $10^6$  および  $10^7$ CCID<sub>50</sub>/2 $\mu$ l/mouse の Mahoney 株の経鼻的接種による攻

撃実験を試みた。免疫群と非免疫群の強毒株接種後の糞便中のウイルス排泄は免疫群であきらかに 2、3 日目のウイルス陽性便が減少した。また、麻痺の発症率は免疫群で有意に低かった。免疫群の感染鼻粘膜上皮では感染初期で単核細胞による強い炎症性反応が観察されることより、鼻粘膜部位におけるウイルス増殖に対する防御効果が示唆された。TgPVR21 の経鼻粘膜免疫によって局所のウイルス増殖に対する防御効果が示された。この動物モデルを用いて強毒のワクチン由来ポリオウイルスに対する Sabin 1 ワクチンの効果を調べることが可能である。

(永田典代、波多野焯持[非常勤職員]、原嶋綾子、佐藤由子、吉河智城[協力研究員・東大・院]、佐多徹太郎、倉田 毅、清水博之[ウイルス第二部]、網 康至[動物管理室]、須崎百合子[動物管理室]、岩崎琢也[長大・熱医研]、野本明男[東大])

## 3. 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 HA タンパク質に特異的に結合する合成ペプチドの感染阻害剤としての有用性を上気道感染のマウスモデルを用いて検討した。in vitro の実験において強い感染阻害効果を示した 2 種類の合成ペプチドを含有したリポソームを様々な濃度と投与回数とでウイルス感染後 3 日間経鼻投与し、上気道のウイルスの増殖阻害効果を測定したが、有意な効果は認められなかった。今後ペプチドのドラッグデリバリーシステムや中和能の向上等の基礎的な研究が必要である。

(呉培星[協力研究員・慶応大]、尾崎泰子、長谷川秀樹、佐多徹太郎)

(2)老齢マウスにおけるインフルエンザ感染後の免疫動態の研究

老齢マウスの気道粘膜免疫応答低下の背景の解明を目的とし、インフルエンザ感染もしくはワクチン経鼻接種後の粘膜局所のサイトカイン産生能について検討している。各サイトカイン (IL-2, -4, -5, -6, -10, IFN-g, TGF-b) の mRNA の発現は、TaqMan real-time PCR 法により定量するため、各々のプライマーとプローブを構築し、予備実験として非感染マウスの NALT のリンパ球のサイトカインの発現を測定した。今後、本手法を用いて老齢マウスの NALT のリンパ球について検討を行う。

(浅沼秀樹[協力研究員・東海大]、尾崎泰子、佐多徹太郎)

(3)マウス鼻腔中に含まれるインフルエンザウイルス感染阻害物質の同定

感染性を持つウイルスを定量するプラークアッセイ法とウイルスゲノムコピー数を定量する real-time PCR 法でストックウイルスを定量すると、約 50 ゲノムコピーあたり 1 PFU の感染性ウイルスが存在するが、同じウイルスをマウス鼻腔に投与し鼻腔洗浄液を測定すると感染性を持つウイルスは 500 ゲノムコピーあたり 1 PFU と減少し

た。そこで鼻腔の感染阻害物質の同定を試みた。ゲル濾過クロマトグラフィーでは非常に高分子のフラクションに阻害活性が集中し、さらにレクチン染色により糖鎖組成を調べた結果、シアル糖鎖と O-グリカンを持つ物質であった。マウス鼻腔中に含まれる感染阻害物質はムチンなどの高分子糖蛋白であることが示唆された。

(吉河智城[協力研究員・東大・院]、田村慎一[阪大・微研]、佐多徹太郎)

#### (4) イソロイシン経鼻接種によるインフルエンザ感染予防の研究

インフルエンザに対し安全でしかも低コストで感染を防御する方法が望まれている。その方法の一つに自然免疫を増強させ、ウイルス感染を防御する方法が考えられる。一方、leucin, isoleucine, valine 等の側鎖を持つアミノ酸は哺乳類の上皮細胞で antimicrobial peptide を誘導する事が知られている。今回我々はマウスインフルエンザモデルを用いて isoleucine, leucine を経鼻接種したときのインフルエンザ感染の予防効果について調べた。必須アミノ酸であるイソロイシンの経鼻接種によるインフルエンザウイルスの感染予防が示された。この効果は感染価が低いほど高く antimicrobial peptide 等の自然免疫の誘導が考えられた。

(長谷川秀樹、渡邊 泉[研究生]、森山雅美[慶応大・医]、一戸猛志[研究生]、伊藤智史[研究生]、田村慎一[阪大・微研]、千葉 丈[東京理科大]、倉田 毅、佐多徹太郎)

### 4. HIV/SIV に関する研究

#### (1) SIV 脳症の *in vitro* 実験系の開発

HIV 脳症のモデルである SIV 脳症の病態を解析するために、サル神経幹細胞を用いた培養系で、アストロサイトやニューロンにおける SIV の感染動態を解析した。T 細胞向性である SIVmac239 は感染増殖しなかったが、マクロファージ向性である SIV17E-Fr は SIVmac239/316E と比べ、はるかに培養上清中の SIV p27 産生量が多く、*in vivo* での Neurovirulence がこの培養系で追試・確認できた。SIV17E-FrΔnef-GFP の感染では GFP 陽性細胞は培養上清中の SIV p27 量の増加と並行して増加していった。感染による明らかな細胞変性や細胞融解は観察されなかった。

(中島典子、岩田奈織子、高橋秀宗、佐多徹太郎)

#### (2) HIV-1 ゲノム RNA の発芽前後における性状変化と宿主因子の解析

発芽後の HIV-1 粒子において、ゲノム RNA に大量のニックが生じることを見出した。サイトカイン mRNA 等の短命な mRNA 制御に共通していると推測し、RNA フラグメント化機構を調べた。双方ともに AU 配列に富む部分を中心にニックが入ることが判明し、topoisomerase I など共通する因子の制御を受けていた。さらに、フラグメント化のゲノム組換えへの影響を調べ、フラグメント化の促進によってゲノム組換えが亢進する

ことが判明した。本研究の結果は、宿主因子による HIV-1 複製制御の解明につながると考えられた。

(高橋秀宗、前田才恵[科技団 CREST・技術員])

#### (3) HIV 侵入の無細胞解析系における感染阻害剤の効果判定

HIV は Env とリセプター・コリセプターの結合・膜融合・脱殻を経て感染する。この HIV 侵入を反映する *in vitro* 無細胞反応解析系をこれまでに確立した。この解析系を用いて、X4 HIV の侵入阻害剤 SDF-1 $\alpha$ 、R5 HIV の侵入阻害剤 MIP-1 $\beta$  の効果を検討した。その結果、endocytosis による非特異的侵入ではなく、Env とリセプター・コリセプターの結合を介する特異的侵入を、X4 HIV/R5 HIV 特異的に、侵入阻止剤 SDF-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  の阻害効果を細胞感染系と一致した強弱で識別できる、ことを示した。

(小島朝人、原田貴之[協力研究員・現阪大・医]、佐多徹太郎)

#### (4) HIV-1 の逆転写酵素を阻害する抗体の遺伝子を使った治療技術の開発

HIV-1 の逆転写酵素 (RT) を阻害する新たなモノクローナル抗体を作製した。RT の p66 サブユニットを発現するプラスミドをマウスに投与し DNA 免疫した。その結果、誘導された RT 特異的な血清抗体中に、既に報告した RT 阻害モノクローナル抗体 7C4 と競合的に結合する抗-RT 抗体の存在が判明したことから、抗血清による RT 阻害可能性を示した。そこで、この競合的 RT 結合性をもつモノクローナル抗体を作製した。現在、特異性、RT 阻害活性を解析している。DNA 免疫法は抗原蛋白免疫法と比べ阻害抗体が高い効率で誘導できると考えられる。(大場浩美[協力研究員]、千葉 丈[東京理科大]、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

HIV-1 はスフィンゴミエリン (SM)・コレステロール含量が細胞膜より高く、膜の特定部位から発芽する。一方、HIV-1 Nef は膜の脂質ラフト微小領域でチロシンリン酸化を正に制御すること、HIV-1 感染のコレステロール要求性等を報告してきた。そこで、脂質ラフト主成分 SM の無毒化プローブを開発した。これを用い細胞膜 SM を集合させると、7 回膜貫通受容体下流に位置する GTP 結合蛋白質を経由して細胞は活性化されることが示唆された。HIV-1 感染がこれらプローブで制御可能か否か検討したところ、プローブの脂質親和性が無毒化で低下する事が判明した。親和性を保持した無毒プローブの開発が必要であろう。

(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

これまでに我々は系統樹解析によりガーナ株 HIV-1 プ

ロテアーゼ遺伝子 (PR) がサブタイプ B・D・F 及び C から離れたところにクラスターを形成し、A・G または A/G のグループに属することを明らかにした。さらに、サブタイプ B 用にデザインされ臨床応用されてきたプロテアーゼ阻害剤 (PI) に対して、ガーナ型 PR が低感受性を示す可能性を示唆した。今回実際に、患者由来 PR 組換え型 HIV-1 の薬剤感受性試験を 6 種類の PI を用いて行った結果、程度の差はあるものの薬剤によっては、ほぼ全てのガーナ株 PR で薬剤感受性が低下していることが明らかになった。このガーナ株 PR の PI 低感受性は、サブタイプ B との PR 立体構造の違い及び PR-PI 結合様式の違いからも示唆された。

(徳永研三、木ノ本正信[研究生]、Regina Appiah-Opong、Nicholas Nii-Trebi[ガーナ野口研]、横山 勝[遺伝子解析室]、佐藤裕徳[遺伝子解析室]、佐多徹太郎)

(7) 高いシンシチウム形成能を規定する HIV-1 Env 領域の同定

HIV-1 持続感染 L-2 細胞株は融合活性の高い HIV-1 を産生する。我々は、この L-2 細胞株より得られたプロウイルス DNA クローン pL2 及びその親株である pLAI と pNL4-3 との組換えまたは点変異導入によって、Env gp41 の 36 番目のアミノ酸が高融合活性の決定部位 (NL 型: G、L2/LAI 型: D) であることを明らかにした。定量的ウイルス結合テスト及び融合テストを行ったところ、36 番目のアミノ酸が L2/LAI 型である D に変わった場合、結合能でなく融合能が高まることが明らかになった。また、立体構造解析により、36 番目のアミノ酸の違いによる融合効率の違いの原因を予測することができた。

(木ノ本正信[研究生]、横山 勝[遺伝子解析室]、佐藤裕徳[遺伝子解析室]、生田和良[阪大・微研]、佐多徹太郎、徳永研三)

(8) HGV のエイズ発症遅延機構の解明に関する研究

G 型肝炎ウイルス (HGV) 感染 HIV/AIDS 患者における AIDS 発症遅延の原因を探るため、*in vitro* での HGV 感染実験系の確立を目指して、HGV 遺伝子のクローニングを行った。血清中ウイルス RNA の RT-PCR により得られた PCR 産物 12 断片を乗換え PCR で連結させる手法を取り、T7 プロモーターを有する発現ベクターに挿入して全長 HGV DNA を構築した。各断片増幅時の PCR エラーによる変異部分は点変異導入法により全修復した。*In vitro* 転写による RNA レプリコンの 293T 細胞への導入によってウイルス産生を試みた。RT-PCR によるウイルス RNA の検出は可能であったが、蛋白レベルでの確認はできなかったことから今後更に遺伝子発現を増強すべく発現系の改良を行う必要性が求められた。

(徳永研三、阿部賢治、佐多徹太郎)

(9) APOBEC3F による HIV-1 の複製阻害

細胞性因子 APOBEC3G が HIV-1 の逆転写時に G→A 高頻度変異を誘導することにより感染性を低下させ、そ

の活性は HIV-1 Vif 蛋白によって阻害されることが先頃報告されたが、今回我々は他の APOBEC ファミリー (3A から 3F まで) の機能検索を行った。その結果、APOBEC3F も同様の活性を有し、3G 同様に Vif によるプロテオソーム分解促進によって不活化され、ウイルス粒子中への APOBEC3F の取り込みが減少することを見出した。

(Yong-Hui Zheng [UCSF, USA]、徳永研三、佐多徹太郎、B Matija Paterlin [UCSF, USA])

5. HIV-1 Nef のウイルス感染性増強能に関する解析

HIV-1Nef によるウイルス感染性増強機序を解明するため、ウイルス粒子の標的細胞上での融合部位の感染価に与える影響について解析した。VSV-G を持ったシュードタイプウイルスでは Nef によるウイルスの感染性増強は認められない。また、酸性条件下で VSV-G シュードタイプウイルスを細胞膜上で融合させた場合でも Nef によるウイルスの感染性増強は認められなかった。さらに数種のエンドサイトーシスの経路を経由する他ウイルスの Env について検討したところ、Nef によるウイルス感染性増強を示すものが認められた。これらより、Nef によるウイルス感染性増強能は膜融合部位に規定されないことが明らかとなった。(飛梅 実、佐多徹太郎)

### 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 H5N1 インフルエンザ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アジュバントと共に BALB/c マウスに経鼻または皮下投与し、免疫応答性を検討した。その結果、経鼻免疫では鼻腔洗浄液中に IgA が、血清中に IgG が誘導された。一方、皮下接種では IgA は誘導されないが、血中および鼻腔洗浄液に IgG が検出された。そこで、様々なアジュバントと共に免疫したマウスに致死量の強毒型 H5N1 ウイルス株のチャレンジ感染をおこない防御効果の比較を行っている。さらに、そのメカニズムの違いについても検討を加える予定である。

(尾崎泰子、長谷川秀樹、板村繁之[ウイルス第三部]、佐多徹太郎)

(2) 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 の粘膜輸送能に欠損のある pIgR 欠損マウスと野生型マウスを用いて、異なる抗原性 (B/Victoria および B/Yamagata 系統) を持つ 5 株の B 型インフルエンザウイルスの感染免疫、または各ワクチンの経鼻免疫を行い、両系統株に対する交叉防御効果を比較した。野

生型マウスでは、感染・ワクチン免疫とも同じ系統株に対してのみならず別系統の株に対しても交叉性のある IgA が鼻腔に誘導された。野生マウスでみられた交叉感染防御能は plgR 欠損マウスでは著しく低下し、鼻腔の IgA 抗体価とウイルス価には強い負の相関がみられた。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 が重要であることが示唆された。

(尾崎泰子、田村慎一[阪大・微研]、佐多徹太郎)

### (3) 新しい粘膜ワクチンアジュバントを用いた経鼻インフルエンザワクチンの開発

自然免疫系を刺激する TLR のリガンドを用いた新しい粘膜ワクチンアジュバントの開発を行った。HA ワクチンと共に TLR のリガンドである合成二重鎖 RNA を経鼻免疫することにより気道粘膜に交叉反応性の高い分泌型 IgA 抗体を誘導できることが明らかとなった。このリガンドはマウスへの脳内接種の実験から安全性にも優れていることが示され、ヒトでの実用化を念頭に置いた粘膜ワクチンの強力なアジュバントに成りえる可能性があると考えられる。

(長谷川秀樹、一戸猛志[研究生]、渡邊 泉[研究生]、伊藤智史[研究生]、千葉 丈[東京理科大]、田村慎一[阪大・微研]、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

我が国の LC16m8 ワクチン株 (m8) を分子遺伝学的に検討した。m8 株が WHO 痘瘡根絶採用株 (Lister 株:LO) から弱毒 LC16mO 株 (mO) を経て樹立された過程を 3 株全ゲノム塩基配列で比較した。LO 株は 50 塩基に 1 箇所頻度で多型が観察され、多様なウイルス混合株であることが示された。mO 株は、LO 遺伝子型型の 1 つから派生した可能性が示された。一方、mO 株と m8 株は相同性が高く、約 190 kbp 全ゲノムの僅か 6 箇所の 1 塩基置換しか差異は検出されず、アミノ酸置換を伴う変異は 3 箇所に過ぎなかった。唯一、終止コドン生成による遺伝子欠失が B5R エンベロップ遺伝子にマップされた。(国立ガンセンター研:崎山博士、吉田博士との共同実験)(小島朝人、長谷川秀樹、尾崎泰子)

## 3. 日本脳炎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

製造上も安全なウイルス不使用次世代ワクチン開発のため、昨年度 JEV cDNA 高発現 J12#26 細胞株の無血清培地馴化細胞 J12#26SF の樹立に成功し、その性状・抗原産生量は親細胞と同等である事を示した。そこでゲノムに挿入された JEV cDNA をサザンハイブリダイゼーションで検討したところ、馴化前後あるいは継代に拘わらず同等に検出され、本細胞株安定性の遺伝子的背景を示した。精製 J12#26 抗原を不活化処理等せず、現行ワクチン検定法に準じ抗原性・免疫原性を検討した結果、現行ワ

クチンと同等或いは高い中和抗体価を誘導し、JEV 北京株の腹腔内感染攻撃に対して抗原免疫マウスは 100% の感染防御効果を示した。

(小島朝人、武藤栄次[研究生]、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)

## 4. 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

昨年度にひきつづき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検討した。海外で用いられているワクチン 1 株と日本のワクチン 2 株およびワクチン由来の継代株、そして患者由来の臨床分離株 2 株の合計 6 株の神経毒力をラットで比較した。乳のみラット一匹あたり  $10^2$  PFU/10 $\mu$ l を脳内接種し、接種後 3、6、9 日目の脳乳剤におけるウイルス量測定と 3、6、9、30 日目に病理組織学的検索を実施した。その結果、患者由来の 2 株およびワクチン株を数代継代したワクチン由来株を接種した群のラット脳組織において有意なウイルス増殖と病変の発現がみられた。ウイルスの感染は、接種後 6 日目の脳室上衣細胞と脈絡膜細胞におけるウイルス抗原の検出によって確認され、病変部に一致して炎症が惹起されていた。接種後 30 日目には野外株を接種した群において重度の脳室拡張がみられた。以上から弱毒生ワクチン株と患者分離株および継代を重ねたワクチン由来株との間で病理学的な差がみられた。また、海外で用いられているワクチン株と日本で使われているワクチン株の弱毒化は乳のみラットにおいて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 [ウイルス第三部]、荻野倫子[ウイルス第三部])

## 5. 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 Sabin 1 株の *in vivo* における免疫原性を明らかにするためにヒトポリオウイルスレセプター hPVR 導入トランスジェニックマウス TgPVR21 を用いて免疫—攻撃実験を実施した。今回は、不活化ポリオワクチン (IPV) の皮下接種による免疫の他に、経鼻接種による粘膜免疫の誘導を試み、抗体誘導と発症防御について比較した。TgPVR21 において IPV の 3 回皮下接種により血清中のポリオウイルス特異 IgG 抗体と中和抗体が誘導されたが、IgA の誘導は見られなかった。一方、IPV の経鼻接種では 40% で IgA の誘導が認められ、IPV にアジュバントとして CTB\* を加えた場合では 60% で IgA の誘導があった。また鼻腔分泌液中に IgA の誘導が経鼻免疫によって認められた。さらに強毒株の経鼻感染をおこない麻痺発症の防御効果を検討したところ、IPV 皮下免疫群および CTB\* 添加 IPV 経鼻免疫群で

十分な防御効果が認められた。

(永田典代、波多野焜持[非常勤職員]、原嶋綾子、岩崎琢也[長崎大・熱医研])

#### IV. プリオンに関する研究

##### 1. プリオン検出法

2003 年度には 3 例の BSE 陽性例があり、食肉衛生検査所の協力で 1 例のほぼ全身の臓器組織について検討できた。また確認試験にかかる時間を短縮することを目的に、MW 装置を使用しての標本作製、染色条件などを検討した。現在は 1 日半かかるが、この方法だと検査受付日の夕方には結果が判明し、検出感度も同様であった。正式な確認検査法とするべく、検討をつづけている。(佐藤由子、佐多徹太郎)

##### 2. BSE プリオン接種サル病理学的検索

vCJD の動物モデル作成を目的として、国内 BSE 牛の脳乳剤をカニクイザルに経胃あるいは腹腔内投与した。サルは接種後 3、6、12~24、24 ヶ月以降で解剖し全身諸臓器の組織病理、プリオンの局在を検索する予定で、現在まで接種後 3、6 ヶ月のサルを解剖した。これらのサルの諸臓器には肉眼的、組織学的変化は認められず、免疫染色でもプリオンも検出されなかった。(岩田奈織子、佐藤由子、樋口好美[非常勤職員]、小野文子[予防衛生協会]、佐多徹太郎)

##### 3. わが国の BSE 牛 3 頭の諸臓器におけるプリオン局在についての検索

日本国内で BSE と診断された牛 3 頭の中樞神経系を含む諸臓器を病理学的に検索し、プリオンの局在を調べ BSE の病理像について検討を行った。3 頭の脳では神経細胞の空胞変性、神経網の海綿状変化は認められなかった。3 頭とも線条体、視床、延髄迷走神経背側核等の神経細胞にプリオンが免疫染色により検出された。また脊髄でも 3 頭ともほぼ全長にわたって腹角、背角の神経細胞、神経線維および脊髄背根神経節の衛星細胞にプリオンが検出された。中樞神経系以外の組織では 1 頭のみ回腸遠位端のアウエルバッハ神経叢の神経細胞にプリオンが検出された。パイエル板やリンパ節、リンパ装置には検出されなかった。日本で発見された BSE 牛も回腸末端の特定危険部位にプリオンが局在していることが確認された。(岩田奈織子、佐藤由子、樋口好美[非常勤職員]、佐多徹太郎)

##### 4. BSE モデル動物を用いた病理学的解析

ウシプリオンの大量発現による診断技術の高感度化、病態病理の解析を最終目的としてウシプリオン発現マウスプリオンノックアウトマウスを作成し解析した。BSE 脳を含む複数サンプルのプリオン遺伝子シーケンスを

行い、ホルスタインプリオン cDNA を選出した。発現ベクターによって培養細胞での発現を確認したため、マウスプリオンノックアウトマウスを作成した。ウシプリオン発現マウスプリオンノックアウトマウスのウシプリオン蛋白発現は免疫染色によって確認した。大脳および、脊髄の神経細胞、脾臓の 2 次濾胞中心部に特に強い発現を認めた。

一方プリオン病の患者脊髄液中において 14-3-3 蛋白のガンマアイソタイプが 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 蛋白をウエスタンブロットによって定量し、脳細胞の破壊状況を推測した。

(高橋秀宗、飛梅 実、前田才恵[科技団 CREST・技術員]、松田潤一郎[獣医科学部]、佐多徹太郎)

##### 5. 異常型プリオン蛋白質の迅速な病原性解析法の開発

BSE 等を引き起こす異常型プリオン蛋白質の病原性を迅速に診断するため、プリオンノックアウトマウスより神経幹細胞を分離、樹立した。また、さまざまな動物種由来の異常型プリオン蛋白質に対応するため、レンチウイルスベクターを用いてプリオン遺伝子を導入する系を確立した。レンチウイルスによりプリオン遺伝子を導入された神経幹細胞は成長因子添加によりニューロン等に分化することが確認された。試験管内で今回樹立した細胞を用いて異常型プリオン蛋白質を増幅後、マウスに導入することで迅速に病原性を評価できると期待される。(飛梅 実、高橋秀宗、佐多徹太郎)

##### 6. 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し、マウスを用いたプリオン病発症実験を行い、脳と脾の PrP<sup>Sc</sup> の局在を観察した。その結果、BSE 乳剤を脳内接種後、プリオン病を発症した B6 マウスの脳幹白質の神経線維と大脳皮質および B 細胞領域の濾胞中心に PrP<sup>Sc</sup> の存在を認めた。T 細胞領域あるいは赤脾髄では陰性であった。これらの結果は前年度に検索した PrP<sup>C</sup> の局在と相関した。また、脾における PrP<sup>Sc</sup> 陽性細胞の CD 分類を試みたが、蟻酸処理済みパラフィン切片では抗体の使用は不可能であった。(永田典代、原嶋綾子、佐藤由子、長谷川秀樹、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 15 年度も順調に運用された。今年度はプロジェクトが開始されてから丸 10 年を迎え、電子顕微鏡を入れ替えることになった。8 月に S-5000 を撤去、9 月に S-5200 を設置した。今までより低培率での観察範囲が 250 倍か



感 染 病 理 部

らが 60 倍からに広がった。また、元素分析装置も KeveX から堀場製に入れ替えた。今まではドライタイプであったが、新装置は測定時にのみ液体窒素を使用する。本年度中に処理した検体数は 104 検体で、その内訳は感染研内部 55 検体、外部との共同研究 35 検体、外部のみ 14 検体であった。(齋藤典子[臨時職員])

了し写真を依頼者に返した。うち 1 枚の写真が J Virol の表紙に採用された。本年度から各利用者に消耗品代を請求した。

(田中恵子[流動研究員]、佐多徹太郎)

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 15 年度は 24 件の申請を受け付けた。うちネガタイプ染色は 49 検体で、Sapo virus や HPV の VLP、培養上清中の HCV 等であった。エポン包埋は 26 検体でブロック数は 169 個となり、SRV Type D や HPV 感染細胞等である。感染病理部、ウイルス第一部、第二部、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

2. 村山分室透過及び走査電子顕微鏡の運用

平成 15 年度の総依頼件数は 19 件であり、透過電子顕微鏡利用は 16 件、走査電子顕微鏡は 4 件であった。依頼者は感染病理部の他、細菌第二部、ウイルス第一部、ウイルス第二部、ウイルス第三部、エイズ研究センターであった。昨年度に比べてさらに増加し、電子顕微鏡写真の利用率(投稿論文、写真提供など)も増加した。11 月からより解像度の高い新しい走査電子顕微鏡の利用も可能となった。透過電子顕微鏡標本作製の技術は利用者の協力もあり向上した。また、今年度から戸山庁舎と同様に消耗品にかかる費用の請求を行うようになった。

(波多野焯持[非常勤職員]、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 感染予防に関する研究	佐多徹太郎
	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	ウイルス感染によるヒトがん発病機構の解明と予防・治療に関する研究	佐多徹太郎
	厚生労働科学研究費 エイズ対策研究事業	HAART 時代の日和見合併症に関する研究	安岡 彰 (富山医科薬科大学)
	厚生労働科学研究費 新興再興感染症研究事業	インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療及び予防方法の確立に関する研究	森島恒雄 (岡山大学)
	厚生労働科学研究費 医薬品等医療技術リスク評価研究事業	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	国内での発生が稀少のため知見が乏しい感染症対応のための技術的基盤整備に関する研究	山本保博 (日本医大)
	創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業	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
	創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業	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
	厚生労働科学研究費 難治性疾患対策研究事業	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 食品安全確保研究事業	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
	厚生労働省 国際医療協力研究委託費	HIV-1 ガーナ株の薬剤感受性試験とモニタリング法の構築	岡 慎一 (国立国際医療センター)
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

感 染 病 理 部

	厚生労働科学研究費 エイズ医薬品 等開発研究事業 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業	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 ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチン の開発	本多三男 小島朝人
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 厚生労働科学研究費 食品安全確保 研究事業 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業	HIV-1 感染成立に関与する宿主因子の解析 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 細胞内情報伝達分子を標的とした抗ウイルス剤 および抗癌剤の開発	佐藤裕徳 佐多徹太郎 松田道行 (併任研究員)
長谷川秀樹	文部科学省 原子力試験研究費 厚生労働科学研究費 特別研究事業 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業	放射線に対する細胞内センサーと生体防御に関 する研究 細胞培養痘瘡ワクチンの有効性に関する研究	長谷川秀樹 倉根一郎
阿部賢治	文部科学省科学研究費 基盤研究 (C)(2) 厚生労働科学研究費 特別研究事業 厚生労働省 国際医療協力研究委託 費 文部科学省科学研究費 基盤研究(B) 海外学術調査	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 食肉に由来する E 型肝炎ウイルスのリスク評価 に関する研究 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 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)	阿部賢治 宮村達男 林 茂樹 (国立国際医療センター) 牛島廣治 (東京大学)
徳永研三	文部科学省科学研究費 基盤研究 (C)(2)	HIV-1 ガーナ株のプロテアーゼ阻害剤に対する感 受性の検索	徳永研三
中島典子	厚生労働科学研究費 エイズ対策研 究事業	HIV 感染予防に関する研究	佐多徹太郎
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 文部科学省科学研究費 基盤研究(B)	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 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	岡田義昭 清水博之
田中道子	文部科学省科学研究費 若手研究(B)	より迅速で簡便な大腸菌内での組換え単純ヘル ペスウイルス作製法の確立	田中道子

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
	調査	JICA ガーナ野口研感染症プロジェクト終了時調査団長	2003.7.17-7.31
	共同研究	HS 日本-タイ共同 HIV ワクチンプロジェクト研究	2003.11.14-11.17
	研修	第 10 回エイズ国際研修講師 (国立感染研・JICA)	2003.12.1
片野晴隆	研修	第 10 回エイズ国際研修講師 (国立感染研・JICA)	2003.12.1
高橋秀宗	研修	第 10 回エイズ国際研修講師 (国立感染研・JICA)	2003.12.1
徳永研三	研修	第 10 回エイズ国際研修講師 (国立感染研・JICA)	2003.12.1
長谷川秀樹	研修	第 10 回エイズ国際研修講師 (国立感染研・JICA)	2003.12.1
	研修	平成 15 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)	2004.2.17
中島典子	研修	第 10 回エイズ国際研修講師 (国立感染研・JICA)	2003.12.1
田中道子	研修	第 10 回エイズ国際研修講師 (国立感染研・JICA)	2003.12.1

感 染 病 理 部

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	後藤希代子	ヒトヘルペスウイルスの研究
	流動研究員	田中恵子	ウイルス感染の電子顕微鏡による解析
	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	加藤敏彦	ヒトパピローマウイルスの病理学的研究
	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	柏瀬光寿	ヘルペスウイルスの眼疾患のウイルス病理学的研究
	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
	協力研究員	澤田 靖	BSE 確認検査技術向上のため
	協力研究員	加藤啓子	BSE 確認検査技術向上のため
	協力研究員	岩本百合子	BSE 確認検査技術向上のため
	協力研究員	服部俊治	プリオン病診断に関する研究
	協力研究員	牛木祐子	プリオン病診断に関する研究
	協力研究員	山本卓司	プリオン病診断に関する研究
	実習生	笠井恵美	ヒト感染症の病理学的検討
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関する研究
	協力研究員	千川就可	組換えワクチン抗原の電子顕微鏡解析に関する研究
	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関する研究
	協力研究員	清川悦子	HIV 感染における膜脂質の役割に関する研究
	協力研究員	勇 史行	ウイルス遺伝子機能解析に関する研究
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
	協力研究員	庄谷祐子	HIV-1 の複製過程の解析
	研究生	高山三和	抗プリオン抗体の開発
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
徳永研三	研究生	木ノ本正信	高いシンチウム形成能を規定する Env 領域の同定
	協力研究員	Nicholas Nii-Trebi	HIV 薬剤耐性試験法の開発
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	枝元良広	肝炎ウイルスと肝癌発生の関連に関する研究
	協力研究員	中島 旭	感染症領域における新しい遺伝子診断法の開発と応用
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	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
	協力研究員	呉 培星	インフルエンザウイルス感染阻害剤の開発

X. 検査業務等への参加状況

1. 検定検査

神経毒力試験

本年度は依頼がなく実施しなかった。

2. 行政検査

本年度も引き続き BSE 確認試験（病理、免疫組織化学染色）を行った。ホルマリン固定されたウシ延髄組織計 11 検体を受付けた。うち 2 例の陽性例（1 例はウエストンプロット法のみ）がみつかった。

（樋口好美[非常勤職員]、佐藤由子、長谷川秀樹、岩田奈緒子、田中道子、中島典子、飛梅 実、高橋秀宗、片野晴隆、永田典代、佐多徹太郎）

## 発表業績一覧

## I. 誌上发表

## 1. 欧文発表

- 1) Sugimoto C, Tadakuma K, Otani I, Moritoyo T, Akari H, Ono F, Yoshikawa Y, Sata T, Izumo S, Mori K: nef gene is required for robust productive infection by simian immunodeficiency virus of T-cell-rich paracortex in lymph nodes. *J Virol* 77: 4169-4180, 2003.
- 2) Takakuwa H, Goshima F, Nozawa N, Yoshikawa T, Kimata H, Nakao A, Nawa A, Kurata T, Sata T, Nishiyama Y: Oncolytic viral therapy using a spontaneously generated herpes simplex virus type 1 variant for disseminated peritoneal tumor in immunocompetent mice. *Arch Virol* 148: 813-825, 2003.
- 3) Dewan MZ, Terashima K, Taruishi M, Hasegawa H, Ito M, Tanaka Y, Mori N, Sata T, Koyanagi Y, Maeda M, Kubuki Y, Okayama A, Fujii M, Yamamoto N: Rapid Tumor Formation of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Infected Cell Lines in Novel NOD-SCID/gammac(null) Mice: Suppression by an Inhibitor against NF-kappaB. *J Virol* 77: 5286-5294, 2003.
- 4) Kimata H, Takakuwa H, Goshima F, Teshigawara O, Nakao A, Kurata T, Sata T, Nishiyama Y: Effective treatment of disseminated peritoneal colon cancer with new replication-competent herpes simplex viruses. *Hepato-Gastroenterology* 50: 961-966, 2003.
- 5) Ogawa-Goto K, Tanaka K, Gibson W, Morisih E, Miura Y, Kurata T, Irie S, Sata T: Microtubule network facilitates nuclear targeting of human cytomegalovirus capsid. *J Virol* 77: 8541-8547, 2003.
- 6) Izumi Y, Ami Y, Matsuo K, Someya K, Sata T, Yamamoto N, Honda M: Intravenous inoculation of replication-deficient recombinant vaccinia virus DIs expressing simian immunodeficiency virus gag controls highly pathogenic simian-human immunodeficiency virus in monkeys. *J Virol* 77: 13248-13256, 2003.
- 7) Yamakawa Y, Hagiwara K, Nohtomi K, Nakamura Y, Nishijima M, Higuchi Y, Sato Y, Sata T, the Expert Committee for BSE Diagnosis, Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan: Atypical protease resistant prion protein (PrPres) observed in an apparently healthy 23 month old Holstein steer. *Jpn J Infect Dis* 56: 221-222, 2003.
- 8) Takeuchi K, Miyajima N, Nagata N, Takeda M, Tashiro M: Wild-type measles virus induces large syncytium formation in primary human small airway epithelial cells by a SLAM(CD150)-independent mechanism. *Virus Res* 94: 11-16, 2003.
- 9) Shibayama K, Kamachi K, Nagata N, Yagi T, Nada T, Doi Y, Shibata N, Yokoyama K, Yamane K, Kato H, Iinuma Y, Arakawa Y: A novel apoptosis-inducing protein from *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol* 47: 443-451, 2003.
- 10) Nakajima N, Ionescu P, Sato Y, Hashimoto M, Kuroita T, Takahashi H, Yoshikura H, Sata T: in situ hybridization AT-tailing with catalyzed signal amplification and specific in situ detection of human immunodeficiency virus-1 mRNA in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues. *Am J Pathol* 162: 381-389, 2003.
- 11) Nakajima N, Asahi-Ozaki Y, Nagata N, Sata Y, Dizon F, Paladin FJ, Olveda RM, Odagiri T, Tashiro M, Sata T: SARS Coronavirus-infected cells in lung detected by new in situ hybridization technique. *Jpn J Infect Dis* 56: 139-141, 2003.
- 12) Ito R, Asahi-Ozaki Y, Yoshikawa T, Hasegawa H, Sato Y, Suzuki Y, Inoue R, Morishima T, Kondo N, Sata T, Kurata T, Tamura S: Roles of anti-hemagglutinin IgA and IgG antibodies in different sites of the respiratory tract of vaccinated mice in preventing lethal influenza pneumonia. *Vaccine* 21: 2362-2371, 2003.
- 13) Yamamoto Y, Teruya K, Katano H, Niino H, Yasuoka A, Kimura S, Oka S: Rapidly progressive human herpesvirus 8-associated solid anaplastic lymphoma in a patient with AIDS--associated Kaposi sarcoma. *Leuk Lymphoma* 44: 1631-1633, 2003.
- 14) Fukushi M, Higuchi M, Oie M, Tetsuka T, Kasolo F, Ichiyama K, Yamamoto N, Katano H, Sata T and Fujii M: Latency-Associated Nuclear Antigen of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Interacts with Human Myeloid Cell Nuclear Differentiation Antigen Induced by Interferon alpha. *Virus Genes* 27: 237-247, 2003.
- 15) Tanaka M, Kagawa H, Yamanashi Y, Sata T, and Kawaguchi Y: Construction of an excisable bacterial artificial chromosome containing a full-length infectious clone of herpes simplex virus type I: viruses reconstituted from the clone exhibit wild-type properties in vitro and in vivo. *J Virol* 77: 1382-1391, 2003.
- 16) Kawaguchi Y, Kato K, Tanaka M, Kanamori M, Nishiyama Y, and Yamanashi Y: Conserved protein kinases encoded by herpesviruses and cellular protein kinase cdc2 target the same phosphorylation site in eukaryotic elongation factor 1δ. *J Virol* 77: 2359-2368, 2003.
- 17) Inoue S, Sato Y, Hasegawa H, Noguchi A, Yamada A, Kurata T, Iwasaki T. Cross-reactive antigenicity of nucleoproteins of lyssaviruses recognized by a monospecific antirabies virus nucleoprotein antiserum on paraffin sections of formalin-fixed tissues. *Pathol Int* 53: 525-33, 2003.
- 18) Watanabe I, Ross TM, Tamura S, Ichinohe T, Ito S, Takahashi H, Sawa H, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H\* Protection against influenza virus infection by intranasal administration of C3d-fused hemagglutinin. *Vaccine* 21: 4532-4538, 2003.
- 19) Richardson RM, Tokunaga K, Marjoram R, Sata T, and Snyderman R: Interleukin-8 cross-desensitizes cellular responses to both CCR5 and CXCR4 but inhibits HIV-1 infection only to CCR5: role of receptor cross-internalization and signal strength. *J Biol Chem* 278: 15867-15873, 2003.

- 20) Kojima A, Yasuda A, Asanuma H, Ishikawa T, Takamizawa A, Yasui K, Kurata T: Stable high-producer cell clone expressing virus-like particles of the Japanese encephalitis virus E protein for a second-generation subunit vaccine. *J Virol* 77: 8745-8755, 2003.
- 21) Yokomaku Y, Miura H, Tomiyama H, Kawana-Tachikawa A, Takiguchi M, Kojima A, Nagai Y, Iwamoto A, Matsuda Z, Ariyoshi K: Impaired processing and presentation of cytotoxic T-lymphocyte (CTL) epitopes are major escape mechanisms from CTL immune pressure in human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 78: 1324-1332, 2004.
- 22) Matsuoka T, Katoh K, Hoshino N, Matsunaga T, Saito N, Suzuki K, Yamada M, Shimojo N, Kono Y, Arai T, Suzuki K: Disorganization of actin polymerization in neutrophils of a patient with leukocyte adhesion dysfunction: A bioimaging analysis using a polarized microscopic system LC-Pol scope. *Bioimages* 11: 105-114, 2003.
- 23) Hirano M, Ding X, Huy T-T Tran, Li T-C, Takeda N, Sata T, Nakamura S, Abe K: Prevalence of antibody against hepatitis E virus in various species of non-human primates: evidence of widespread infection in Japanese monkeys (*Macaca fuscata*). *Jpn J Infec Dis* 56: 8-11, 2003.
- 24) Hirano M, Ding X, Li T-C, Takeda N, Kawabata H, Koizumi N, Kadosaka T, Goto I, Masuzawa T, Nakamura M, Taira K, Kuroki T, Tanikawa T, Sata T, Watanabe H, Abe K: Evidence for widespread infection of hepatitis E virus among wild rats in Japan. *Hepatol Res* 27: 1-5, 2003.
- 25) Ding X, Gu H, Zhong Z-H, Zilong X, Huy T-T Tran, Iwaki Y, Li T-C, Sata T, Abe K: Molecular epidemiology of hepatitis viruses and genotypic distribution of hepatitis B and C viruses in Harbin, China. *Jpn J Infec Dis* 56: 19-22, 2003.
- 26) Huy T-T Tran, Ushijima H, Trinh Thi Ngoc, Hayashi S, Sata T, Abe K: Recombination of genotypes B and C in hepatitis B virus isolated from a Vietnamese patient with fulminant hepatitis. *Jpn J Infec Dis* 56: 35-37, 2003.
- 27) Abe K, Kiuchi T, Aiba N, Huy T-T Tran, Ding X, Yamaguchi M, Sata T, Tanaka K: Complete nucleotide sequence of hepatitis B virus isolated from two infants with fulminant hepatitis. *Jpn J Infec Dis* 56: 38-39, 2003.
- 28) Aiba N, Nishimura H, Arakawa Y, Abe K: Complete nucleotide sequence and phylogenetic analyses of hepatitis B virus isolated from two pileated gibbons. *Virus Genes* 27: 219-226, 2003.
- 29) Ding X, Li T-C, Hayashi S, Masaki N, Tran TT Huy, Hirano M, Yamaguchi M, Usui M, Takeda N, Abe K: Present state of hepatitis E virus epidemiology in Tokyo, Japan. *Hepatol Res* 27: 169-173, 2003.
- 30) Moriyama M, Mikuni M, Longren W, Zi-Yi Z, Xueqing W, Oshiro S, Matsumura H, Aoki H, Ichijima S, Iwasaki H, Tanaka N, Abe K, Arakawa Y: Epidemiology of SEN virus infection among patients with hepatitis B and C in China. *Hepatol Res* 27: 174-180, 2003.
- 31) Tran TT Huy, Ushijima H, Khin Maung Win, Pairoj Luengrojanakul, Pradeep Krishna Shrestha, Gu H, Smirnov AV, Taltavull TC, Sata T, Abe K: High prevalence of the hepatitis B virus pre-S mutant in countries where it is endemic and its relationship with genotypes and chronicity. *J Clin Microbiol* 41: 5449-5455, 2003.
- 32) Shoya Y, Tokunaga K, Sawa H, Maeda M, Ueno T, Yoshikawa T, Hasegawa H, Sata T, Kurata T, Hall WW, Cullen BR, Takahashi H: Human topoisomerase I promotes HIV-1 proviral DNA synthesis: implications for the species specificity and cellular tropism of HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 8442-8447, 2003.
- 33) Abe K: Direct PCR from serum - application to viral genome detection. In: JMS Bartlett and D Stirling eds. "PCR protocols", New Jersey, USA, Humana press, 2003, pp161-166.
- 34) Tobiume M, Lineberger JE, Lundquist CA, Miller MD, Aiken C: Nef does not affect the efficiency of human immunodeficiency virus type 1 fusion with target cells. *J Virol* 77: 10645-10650, 2003.

## 2. 和文発表

- 1) 佐多徹太郎、島崎加恵、佐藤由子、倉田 毅：ウイルス性出血熱。日本臨床 61(spl)：281-287, 2003.
- 2) 島崎加恵、佐藤由子、倉田 毅、佐多徹太郎：ウイルス性出血熱の病理。病理と臨床 21: 94-101, 2003.
- 3) 片野晴隆、佐藤由子、佐多徹太郎：ヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8)。病理と臨床 21: 102-109, 2003.
- 4) 佐多徹太郎、倉田 毅：新興・再興感染症。病理と臨床 21: 2-8, 2003.
- 5) 佐多徹太郎：ウイルス感染症の病理診断。眼科診療プラクティス。文光堂、6: 110-112, 2003.
- 6) 佐多徹太郎：エボラ出血熱。総合臨床 52: 1236-1240, 2003.
- 7) 中島典子、佐藤由子、佐多徹太郎：ウイルス感染症の診断。ビジュアル皮膚科学 2: 167-173, 2003.
- 8) 永田典代、佐多徹太郎：ウマ脳炎。動物由来感染症—その診断と対策—。真興交易医書出版, 2003, pp83-87.
- 9) 佐多徹太郎：鼻疽、類鼻疽。動物由来感染症—その診断と対策—。真興交易医書出版, 2003, pp196-198.
- 10) 高橋秀宗、佐多徹太郎：プリオン病。化学療法の領域 19: 778-783, 2003.
- 11) 高橋秀宗、佐多徹太郎：クロイツフェルド-ヤコブ病。検査と技術 31: 392-3396, 2003.
- 12) 佐多徹太郎、森石永子：アデノウイルス。電子顕微鏡ウイルス学、畑中正一編、朝倉書店、2003, pp48-55.
- 13) 片野晴隆、佐多徹太郎：ヒトヘルペスウイルス 8：腫瘍性疾患との関連。Molecular Medicine 40: 896-903, 2003.
- 14) 佐多徹太郎：エボラ出血熱。Molecular Medicine 40: 912-917, 2003.
- 15) 佐多徹太郎、永田典代：重症急性呼吸器症候群 (SARS)。診断病理 20: 197-204, 2003.
- 16) 高橋秀宗、佐多徹太郎：プリオン病。感染症字典。感染研学会編、朝倉書店、2003.
- 17) 佐多徹太郎：エボラ出血熱。感染症字典。感染研学会編、朝倉書店、2003.

- 18) 佐多徹太郎、永田典代、中島典子、佐藤由子、長谷川秀樹、熊坂利夫：SARS ウイルスと SARS の病理。日本胸部臨床 62: 796-803, 2003.
  - 19) 高橋秀宗、佐多徹太郎：プリオン病、狂牛病、医原性クロイツフェルト・ヤコブ病の教えるもの。日本内科学会誌 92: 123-129, 2003.
  - 20) 岩崎琢也、清水博之、永田典代：エンテロウイルス 71. 病理と臨床臨時増刊号、感染症—病態と病理診断へのアプローチ 21: 110-114, 2003.
  - 21) 片野晴隆、佐藤由子、佐多徹太郎：ヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8). 新興・再興感染症、輸入感染症の臨床と病理、病理と臨床 (増刊号)、感染症 21: 44-54, 2003.
  - 22) 片野晴隆：ヒトヘルペスウイルス 8 の感染病理。ウイルス 53: 95-102, 2003.
  - 23) 中島典子：グラム染色。小児科研修医ノート、診断と治療社, 2003, pp316-318.
  - 24) 中島典子：ΔTth polymerase を用いた新しい in situ 核酸検出法—in situ hybridization AT-tailing (ISH-AT)法—によるホルマリン固定パラフィン包埋組織標本からの HIV-RNA の検出。TOYOBO BIOCHEMICALS Upload 72, July 2003.
  - 25) 阿部賢治：新世紀の感染症学 (上)。TT ウイルス感染症。日本臨床 61 巻 増刊号 2: 254-260, 2003.
  - 26) 阿部賢治：E 型肝炎の国内発生とウイルスの潜伏先。医学のあゆみ 206: 993-994, 2003.
- II. 学会発表
1. 国際学会
    - 1) 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.
    - 2) Sugitani M, Sheikh I A, Abe K, Shikata T, Nishimura S, Mizuno K: Analysis of nucleic and amino acids sequence in HVR-1 of HCV in chimpanzee reinfection experiments. 11th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Diseases, Sydney, Australia, April 2003.
    - 3) Katano H, Ali MA, Patera AC, Catalfamo M, Jaffe ES, Kimura H, Dale JK, Straus SE, Cohen JI: Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection Associated with Mutations in Perforin that Impair Its Maturation. 28th International Herpesvirus Workshop, Madison, Wisconsin, USA, July 2003.
    - 4) Sugitani M, Abe K, Shikata T, Nishimura S, Mizuno K: Immune response against non-structure, core and hypervariable region 1 of HCV in chimpanzees - twice reinfected with the same strain of HCV. 10th International meeting on hepatitis C virus and related viruses, Kyoto, Japan, December 2003.
    - 5) Abe K: Current topics on HBV. Meeting of liver transplantation and viral hepatitis, Nagoya, Japan, December 2003.
  2. 国内学会等
    - 1) 佐多徹太郎：BSE 検査について。岡山獣医師研修会 (岡山) 2003. 1. 24.
    - 2) 佐多徹太郎：ウシ海綿状脳症(BSE). 日本臨床微生物学会講演 (名古屋) 2003. 2. 2.
    - 3) 佐多徹太郎：サル CJD 動物モデル. 予防衛生協会セミナー (筑波) 2003. 2. 14.
    - 4) 佐多徹太郎：エイズの感染病理. 第 10 回エイズ国際研修 (感染研) 2003. 2. 17.
    - 5) 佐多徹太郎：新興再興感染症. 日赤中央血液問診者研修会 (日赤本社) 2003. 2. 18.
    - 6) 佐多徹太郎：BSE 検査と BSE 陽性例. 神奈川食肉衛生検査所 (厚木) 2003. 2. 21.
    - 7) 佐多徹太郎：ポリオの病理. 国際ポリオ研修 (感染研 村山庁舎) 2003. 2. 28.
    - 8) 佐多徹太郎：BSE 検査. 食品衛生協会研修会 (札幌) 2003. 3. 4.
    - 9) 佐多徹太郎：エボラ出血熱. 臨床感染症研修 (国立国際医療センター) 2003. 3. 7.
    - 10) 佐多徹太郎：エボラ出血熱. 日本医学会総会新興再興感染症シンポジウム (福岡) 2003. 4. 6.
    - 11) 藪添敦史、古岡秀文、堀内基広、横山 隆、品川森一、佐多徹太郎：動物プリオン病の免疫組織化学的染色における抗原賦活化法の検討。日本獣医学会総会 (東京) 2003. 4.
    - 12) 佐多徹太郎：SARS と原因ウイルス—感染病理学の立場から。第 92 回日本病理学会総会特別企画・教育セミナー「新型肺炎～重症急性呼吸器症候群(SARS)について」(福岡) 2003. 4.
    - 13) 高橋秀宗：剖検から学ぶ感染症, クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的診断。第 92 回日本病理学会総会 (福岡) 2003. 4.
    - 14) 長谷川秀樹、丹野正隆、早川欽也、佐藤由子、片野晴隆、倉田 毅、佐多徹太郎：Human herpesvirus 8-associated solid lymphoma arising from liver and spleen. 第 92 回日本病理学会総会 (福岡) 2003. 4.
    - 15) 岩田奈織子、中島典子、佐藤由子、秋山ひと美、佐多徹太郎：レーザーマイクロダイセクション(LMD)法を用いた SIV 感染サルリンパ節における SIV 感染動態の解析。第 92 回日本病理学会総会 (福岡) 2003. 4.
    - 16) 久米佳子、堀内 啓、佐多徹太郎、松谷章司：多臓器に HSV-2 型感染症を認めた三重癌成人男性の一剖検例。第 92 回日本病理学会総会 (福岡) 2003. 4.
    - 17) 佐多徹太郎：SARS coronavirus と感染病理. 特別講演. 第 44 回日本臨床細胞学会総会 (東京) 2003. 4.
    - 18) 阿部賢治、平野 真、丁 欣、Tran TT Huy、佐多徹太郎、李 天成、武田直和、川端寛樹、小泉信夫、渡辺治雄、角坂照貴、後藤郁夫、増沢俊幸、中村正治、平良勝也、黒木俊郎、谷川 力：E 型肝炎ウイルスの動物宿主を探る (1) 日本に生息する野ネズミ類における疫学調査と感染流行の実態。第 39 回日本肝臓学会総会 (福

- 岡) 2003. 5.
- 19) 平野 真、丁 欣、Tran TT Huy、岩城陽子、佐多徹太郎、李 天成、武田直和、中村 伸、阿部賢治：E型肝炎ウイルスの動物宿主を探る(2) 各種霊長類における疫学調査とニホンザルにおける感染流行. 第39回日本肝臓学会総会(福岡) 2003. 5.
  - 20) 丁 欣、平野 真、Tran TT Huy、伊藤玲子、早川依里子、佐多徹太郎、李 天成、武田直和、山口真理、薄井 貢、正木尚彦、林 茂樹、阿部賢治：東京地域におけるHEV感染の実態と予防対策の必要性. 第39回日本肝臓学会総会(福岡) 2003. 5.
  - 21) 岩城陽子、丁 欣、Huy TT Tran、佐多徹太郎、荒川泰行、阿部賢治：日本人肝臓組織からの新種 *Helicobacter* 遺伝子の分離. 第39回日本肝臓学会総会(福岡) 2003. 5.
  - 22) Huy TT Tran, Ding X, Hayakawa E, Sata T, Ushijima H, Abe K: Geographic distribution of HBV genotypes A through G in 13 countries: International collaborative survey. 第39回日本肝臓学会総会(福岡) 2003. 5.
  - 23) Huy TT Tran, Ushijima H, Hirano M, Ding X, Iwaki Y, Trinh Thi Ngoc, Hayashi S, Abe K: Characteristic of basal core promoter and pre-core stop codon mutation of HBV isolated in Vietnam. 第39回日本肝臓学会総会(福岡) 2003. 5.
  - 24) 菊地 馨、島袋容司樹、宮城政剛、慶田喜秀、丁 欣、阿部賢治：沖縄県における肝炎患例のE型肝炎ウイルス感染の血清疫学的検討. 第39回日本肝臓学会総会(福岡) 2003. 5.
  - 25) 寺澤総介、伊藤玲子、丁 欣、阿部賢治：消化器症状と原因不明の急性肝炎と診断された小児におけるE型肝炎ウイルスの関わり. 第39回日本肝臓学会総会(福岡) 2003. 5.
  - 26) 小松陽樹、十河 剛、野崎昌俊、乾 あやの、藤澤知雄、李 天成、丁 欣、阿部賢治：小児におけるE型肝炎ウイルス抗体保有率の検討. 第39回日本肝臓学会総会(福岡) 2003. 5.
  - 27) 上野智規、後藤希代子、佐多徹太郎、入江伸吉：GFP-PML発現細胞株を用いたHCMV IE1タンパク質の新規検出法の開発. 第18回ヘルペスウイルス研究会(香川) 2003. 6.
  - 28) 後藤希代子、上野智規、片野晴隆、入江伸吉、佐多徹太郎：PML/p180発現細胞を用いたヒトサイトメガロウイルス感染過程の解析. 第18回ヘルペスウイルス研究会(香川) 2003. 6.
  - 29) 田中道子、佐多徹太郎、川口 寧：HSV遺伝子全長を保持する大腸菌を利用した様々な変異ウイルス作製法の試み. 第18回ヘルペスウイルス研究会(香川) 2003. 6.
  - 30) 佐多徹太郎：新興再興感染症とSARS. 福島医大講演(福島) 2003. 9. 12.
  - 31) 飛梅 実、高橋秀宗、佐多徹太郎、Michael Miller, Chris Aiken：HIV-1 Nefの融合、進入過程における影響、第4回熊本エイズセミナー(熊本) 2003. 9.
  - 32) Yamakawa Y, Hagiwara K, Nishijima M, Nohtomi K, Sata T: Tissue distribution of proteinase resistant prion protein in bovine spongiform encephalopathy (BSE) using Western blotting assay. 日本生化学会(横浜) 2003. 10.
  - 33) 鹿島真人、佐多徹太郎：水疱に乏しい紅色扁平隆起を呈した顔面の帯状疱疹の1例—組織、免疫組織化学的所見—. 日本皮膚科学会東京支部地方会(東京) 2003. 10.
  - 34) 山中新也、小田真喜子、清島真理子、佐多徹太郎：カポジ肉腫より診断に至ったAIDSの一例. 第55回日本皮膚科学会西部支部学術大会(松山) 2003. 10.
  - 35) 原 正幸、佐多徹太郎、棚林 清、明里宏文、山田章雄、向井鎌三郎：新型SRV/Dの分離・同定とウイルス検出法の確立. 第51回日本ウイルス学会総会(京都) 2003. 10.
  - 36) 一戸猛志、渡邊 泉、伊藤智史、千葉 丈、森山雅美、田村慎一、倉田 毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹：新しい粘膜ワクチンアジュバントを用いた経鼻インフルエンザワクチンの作製. 第51回日本ウイルス学会総会(京都) 2003. 10.
  - 37) 高橋秀宗、前田才恵、佐多徹太郎：HIV-1 RNAの安定性制御機構の解析. 第51回日本ウイルス学会総会(京都) 2003. 10.
  - 38) 田中道子、田中恵子、佐多徹太郎、川口 寧：UL13欠損HSV-1感染細胞における宿主細胞依存的な核膜構造の変化. 第51回日本ウイルス学会総会(京都) 2003. 10.
  - 39) 川口 寧、田中道子、野沢直樹、佐多徹太郎、西山幸廣：大腸菌遺伝学とウイルス学の融合；ヘルペスウイルスの新しいリバーシジェネティクス. 第51回日本ウイルス学会総会(京都) 2003. 10.
  - 40) 神田忠仁、森清一郎、竹内隆正、佐多徹太郎：アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターの体内動態. 第51回日本ウイルス学会総会(京都) 2003. 10.
  - 41) 中島典子、尾崎泰子、永田典代、佐藤由子、樋口好美、小田切孝人、田代真人、佐多徹太郎：ホルマリン固定パラフィン包埋剖検肺組織標本におけるSARSコロナウイルス感染細胞の同定. 第51回日本ウイルス学会総会(京都) 2003. 10.
  - 42) 長谷川秀樹、渡邊 泉、森山雅美、一戸猛志、伊藤智史、田村慎一、千葉 丈、倉田 毅、佐多徹太郎：イソロイシン経鼻接種によるインフルエンザウイルスの感染予防の検討. 第51回日本ウイルス学会総会(京都) 2003. 10.
  - 43) 伊藤智史、一戸猛志、渡邊 泉、田村慎一、千葉 丈、倉田 毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹：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. 第51回日本ウイルス学会総会(京都) 2003. 10.
  - 44) 徳永研三、木ノ本正信、生田和良、倉田 毅、佐多徹太郎：HIV-1西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. 第51回日本ウイルス学会総会(京都) 2003. 10.

## 感 染 病 理 部

- 45) 永田典代、清水博之、吉河智城、波多野焯持、原嶋綾子、佐藤由子、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 51 回日本ウイルス学会総会（京都）2003. 10. 発明の名称：ヘルペスウイルス前初期遺伝子産物の検出方法  
発明者：上野智規、後藤希代子、入江伸吉、片野晴隆、佐多徹太郎  
出願日：平成 15 年 5 月
- 46) 上野智規、入江伸吉、片野晴隆、倉田 毅、佐多徹太郎、後藤希代子：GFP-PML 発現細胞株を用いた HCMV 感染細胞の新規検出法. 第 51 回日本ウイルス学会総会（京都）2003. 10.
- 47) 一戸猛志、渡邊 泉、伊藤智史、田村慎一、千葉 丈、倉田 毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹：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. 第 7 回日本ワクチン学会（名古屋）2003. 10.
- 48) 木ノ本正信、向井 徹、李 永剛、辻祥太郎、徳永研三、佐多徹太郎、後藤俊幸、生田和良：シンシチウム形成能の高い非感染性 HIV-1 粒子の Env 機能検索. 第 51 回日本ウイルス学会総会（京都）2003. 10.
- 49) 高橋秀宗、前田才恵、佐多徹太郎：HIV-1 RNA の安定性制御機構の解析. 第 51 回日本ウイルス学会総会（京都）2003. 10.
- 50) 大城戸健二、福島暁子、中村仁美、森山光彦、荒川泰行、阿部賢治：当院に入院した非 A-C 型肝炎症例における HEV 感染の現状. 第 7 回日本肝臓学会大会（大阪）2003. 10.
- 51) 木ノ本正信、向井 徹、李 永剛、辻祥太郎、徳永研三、佐多徹太郎、後藤俊幸、生田和良：高いシンシチウム形成能を規定する Env 領域の同定. 第 17 回日本エイズ学会総会（神戸）2003. 11.
- 52) 後藤希代子、佐多徹太郎、田中恵子、田中啓友、上野智規、倉田 毅、入江伸吉：小胞体膜 coiled-coil 蛋白質 p180 は微小管関連蛋白質(MAP)である. 日本分子生物学会（神戸）2003. 12.
- 53) 飛梅 実、高橋秀宗、徳永研三、佐多徹太郎、Michael Miller, Chris Aiken : HIV-1 Nef の融合、進入過程における影響. 第 17 回日本エイズ学会総会（神戸）2003. 12.
- 54) 飛梅 実、高橋秀宗、倉田 毅、佐多徹太郎：長期未発症者における HIV-1 Nef の機能、長崎大学熱帯医学研究所平成 15 年度研究集会（長崎）2004. 2.

### 特許等

長谷川秀樹、佐多徹太郎

1. 感職第 79 号 平成 15 年 4 月 15 日  
発明の名称：インフルエンザウイルス感染予防剤
2. 感染研発第 398 号 平成 15 年 7 月 23 日  
発明の名称：異常プリオン蛋白質の増殖の抑制方法
3. 感染研発第 491 号 平成 15 年 9 月 18 日  
発明の名称：粘膜免疫誘導アジュバントを含む新規ワクチン

後藤希代子、片野晴隆、佐多徹太郎

特願 2003-138932