

13. 血液・安全性研究部

部長 山口 一成

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（毒性試験など）に関わる業務を担当している。

2008年度の国家検定関連試験実施数はのべ1400検体であり、前年比ほぼ横ばいであるが、新規ワクチンの承認に関連した試験実施数が増加している。新規ワクチンには新しい製法が取り入れられているため、様々な試験の対応が要求される。試験を担当する側には、腕の見せ所であるが、試験の持つ意義を明確にしつつ、試験精度のさらなる向上を追求する姿勢が必要とされる。一方でこのような状況下では国家検定のスリム化は喫緊の課題である。当部ではその対策の一つとして、国家検定実施における問題点の検討や新しい技術を導入した安全性試験の開発・導入にむけた開発研究を行っている。とくに後者のもたらすメリットとして、既存の試験項目の集約化が見込めることである。また、血液製剤についても、これまでの動物を用いる安全性試験から試験管内試験に置き換えが可能な製剤については、積極的に試験法の代替を検討し実施している。

また血液の安全性に関連して、これまで当部において血液製剤に関するウイルス検査のための標準品の整備を進めてきたが、新しい試みとして、血液製剤に関連する病原体検出法の新規開発、血液製剤に含まれるウイルスの不活化法開発、血液製剤の副反応に関するモニタリングの基盤整備も行っている。いずれも血液製剤の安全性に非常に重要な項目ではあるものの、改良、改善の余地は残されていることから、今後とくに力を入れていきたい。なお、これら血液の安全性に関する研究の他に、ワクチンの品質管理および開発に関する研究も厚生労働省

科学研究費および文部科学省科学研究費により着実に遂行されている。

平成20年度は当部において、大きな変化があった。平成16年より部長として国家検定業務、研究の指揮を執ってこられた山口一成先生が平成21年3月31日で、定年退官された。同4月1日に第4室室長であった浜口功が部長に昇任した。この他に、平成20年7月1日に琉球大学准教授、大隈和が第三室室長に着任した。平成20年9月に第二室、大坪寛子研究員が東京慈恵会医科大学に転出した。また平成21年2月より水上拓郎主任研究官が英国オックスフォード大学に海外長期出張している。さらに平成19年より当部に在籍していたリサーチレジデントの伊藤昌彦は平成21年4月、山口大学医学部に転出した。

山口一成前部長の在任期間は5年間であったが、血液・安全性研究部の国家検定業務および科学的研究の両者において卓越した指導力を発揮された。とくに研究活動においては目覚ましい発展がみられた。今後新しい体制での更なる発展を目指す。

業績 調査・研究

I. 血液製剤の安全性に関する研究

1. プリオンに関する研究

血液を介したプリオン病の感染を防止するために除去法が検討されているが、血液に類似した適当な評価系がないことである。我々が作製したBSE感染ウシ脳乳剤を用いて感染させたヒト細胞株は培養上清中に異常プリオンを産生する。しかし、定量性に問題があり安定した評価系ではなかった。脳乳剤では凝集が生じ易いことから培養液中でも同様な凝集が起こっていると推定し、培養液にキレート剤を添加した。その結果、定量性が安定化し、除去法の評価に有用な系になったと考えられる。

[岡田義昭、水澤左衛子、野島清子、山口一成]

2. HCV 感染と B 細胞リンパ腫との関連に関する研究

(1) AID、cyclin D の関与

HCV 感染と非ホジキン型 B 細胞リンパ腫発症との関連が強く示唆されている。しかし B 細胞に HCV が感染し、さらには増殖するかについては不明である。本研究では HCV 慢性感染患者末梢血 B 細胞における HCV 感染・増殖を検討し、さらに HCV 感染と B 細胞リンパ腫発症との関連を検討した。その結果、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。HCV 慢性感染患者の末梢血 B 細胞では、DNA に変異を誘導することで知られている AID や、cyclin D などの腫瘍化関連遺伝子の発現に変動が起きており、B 細胞リンパ腫の発症との関連が強く示唆された。

[伊藤昌彦、村上恭子（ウイルス第 2 部）、鈴木哲朗（ウイルス第 2 部）、益見厚子、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）、山口一成、水落利明]

(2) IRF、RIG-I の関与

日赤から得た正常血液と病院から得た感染者由来末梢血から CD19+細胞を採取した。CD19+細胞における核酸及びタンパクレベルで HCV 感染により変動するいくつかの宿主因子を比較して、RNA センサーとして知られる RIG-I が上昇していることを見いだした。さらに CD19+細胞において IFN 制御転写因子 (IRF) の上昇がタンパクレベルで顕著に認められ、この因子と RIG-I 上昇との関連を調べている。

[益見厚子、伊藤昌彦、水落利明、浜口 功、百瀬暖佳、水上拓郎、滝澤和也、持田恵子（細菌第二部）、山口一成]

(3) マウスモデルを用いた HCV 感染による B 細胞リンパ腫発症機序の解析

近年、肝臓の慢性疾患を惹起するウイルスである HCV が、B 細胞リンパ腫発症にも関与することが示唆されているが、その機序は明らかでない。我々は、ヒト、チンパンジーにしか感受性のない HCV の感染病態解析モデルとして、NOD/Scid/Jak3KO マウスにヒト細胞を移植し、免疫細胞ヒト化マウスによる *in vivo* 評価系を構築した。現在、HCV 病原遺伝子を導入したヒト細胞を用いて免疫細胞ヒト化マウスを作出し、HCV 病原遺伝子の B 細胞リンパ腫発症機序への寄与を解析すべく、検討を行っている。[百瀬暖佳、浜口 功、滝澤和也、水落利明、岡田誠治（熊本大）、山口一成]

3. エイズの制御に向けた新規治療薬及びヒト化マウスモデルの開発

ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) 感染/エイズに対する多剤併用療法には、副作用や多剤耐性ウイルスの出現による治療効果の減弱等の問題点があるため、新規薬剤の開発が急務である。我々は、HIV-1 受容体及び OX40L 分子を発現する組換え水疱性口内炎ウイルスを作製し、この組換えウイルスの *in vitro* における治療効果を検討している。また、ヒトの免疫機構を構築したヒト化マウスを用いた感染実験動物モデルとして、ヒト IL-4 を産生するヒト化マウスを作製した。このマウスが X4 HIV-1 の優れた動物モデルであることが分かったので、その開発研究も進めている。

[大隈 和、田中勇悦（琉球大学）、山本直樹（エイズ研究センター）]

4. 血液を介するウイルス検出システムの開発

血液製剤検査の精度向上のため、病原体特異的なプライマーとミニアレイチップを組み合わせることによって、既存のシステムより簡便で高感度、かつ経済的に病原体のスクリーニングが行えるシステムを開発を行っている。昨年度作製した HIV、HBV、HCV の 3 種のウイルスを検出するためのアレイチップは、標準検体中のウイルスを NAT 検査と同程度、もしくはそれ以上の感度で個別に検出することが可能であることが確認された。また合成 DNA による評価から、このチップが各ウイルスの全ての遺伝子型を有効に検出することが可能であることも示唆された。現在、更に PvB19 と WNV を加えた 5 種のウイルスを同時に検出するためのアレイチップを作製し、ウイルス検出能力の検証を行っている。

[滝澤和也、水上拓郎、倉光 球、水谷哲也（ウイルス 1 部）、遠藤大二（北海道大学）、古田里佳（日赤）、中島龍生（日本パーカーライジング）、半田 誠（慶大）、浜口 功、山口一成]

5. 血液製剤製造所が実施している肝炎等ウイルスの核酸増幅試験の実状把握のための研究

(1) 血液製剤の C 型肝炎ウイルス核酸増幅試験 (HCV-NAT) の感度に関するコントロールサーベイの実施
血漿分画製剤製造販売業者等（分画メーカー）においては、原料血漿を製造した際の検査として HBV、HCV 及び HIV の NAT の検出感度の目標を 4 課長通知に基づき 100IU/mL とし、その精度管理が求められている。各施設が実施している試験が目標を達成していることの確認と

実状を明らかにすることを目的として昨年度の厚労科研費研究班で HCV-NAT と HIV-NAT のコントロールサーベイを実施した。HCV-NAT の結果を今年度に解析した。分画メーカー、衛生検査所、試薬メーカー及び公的機関の合計 15 機関 18 施設が参加して延べ 23 セットの測定を実施した。分画メーカーの全施設において HCV-NAT は目標とする感度 100IU/mL を達成していることが確認された。

[水澤左衛子、水落利明、岡田義昭、種市麻衣子、野島清子、齋賀菊江、山口一成]

(2) 血液製剤のエイズウイルス核酸増幅試験(HIV-NAT)の感度に関するコントロールサーベイの実施

昨年度実施した HIV- NAT コントロールサーベイの結果を今年度解析した。合計 8 機関 11 施設が参加し、のべ 15 セットの測定を実施した。NAT ガイドラインでは目的とする感度の 3 倍濃度の陽性コントロールを用いて試験法の精度管理を行うことを推奨している。本サーベイの結果、目的とする検出感度の 3 倍濃度に相当する 300IU/mL の検体の検出率は全体で 44/45 (98%) であった。一回だけ陰性となった当該施設の 300IU/mL と 100IU/mL の検体の検出率はいずれも 2/3 検出だった。よって、全施設において NAT の感度の精度管理が適正に実施されていることが確認できた。

[水澤左衛子、水落利明、岡田義昭、種市麻衣子、野島清子、齋賀菊江、山口一成]

6. 病原体不活化に関する研究

日本の血液製剤の安全性は格段と向上したが、輸血による感染症は未だ根絶出来ない。新興再興感染症のアウトブレイクや未知の病原体による血液汚染に対し病原体特異的なスクリーニングのみで安全性を担保するには限界があり、広範囲な病原体を不活化出来る不活化法の開発が期待されている。そこで食品の無菌化に応用されている加圧処理に着目し、血液製剤を汚染し得る病原体不活化への応用を検討している。

(1) 加圧処理における血漿分画製剤の機能維持の検討

血漿中の病原体を不活化するためには、300MPa の加圧処理が必要である。そこで、様々な血液製剤に 300MPa の加圧処理を行い、その機能維持を検討した。第 8 因子は加圧処理により機能が低下し、特にフォンビルブランド因子を含む製剤では著しい活性低下が認められた。ATIII は病原体が不活化される 300MPa の加圧処理でも活性を十分に保っていた。グロブリン製剤は 400MPa を超えると凝集体が産生されることが確認された。これまでの結果よ

り、加圧処理で病原体を不活化した血漿を原料とした場合、第Ⅷ因子製剤以外の血液製剤の製造に応用可能であることが示された。

[野島清子、岡田義昭、種市麻衣子、水澤左衛子、山口一成、笹川秋彦(越後製菓総合研究所)]

(2) 加圧処理における病原体不活化「増強法」の検討

これまで検討したウイルスの多くは 3000 気圧の加圧処理によって有効な不活化効果を得ることができたが、血漿タンパク質や血球への影響を考慮すると低圧で同等の不活化効率が得られる「増強法」を開発する必要がある。今回、酸性条件下に加圧処理を行なったところ、これまで不活化効果が認められなかった 2000 気圧の加圧処理によっても中性 3000 気圧と同等の不活化効果が得られた。酸性での加圧によって血液製剤へどのような影響が出るのか検討中であるが、これまで加圧効果を増強するような方法の報告はない。

[野島清子、岡田義昭、山口一成 笹川秋彦(越後製菓総合研究所)]

7. 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 月に輸血製剤による副作用全数把握に向けてのサーベイランスシステムを構築し、オンライン登録による副作用収集の体制づくりの検討を行っている。7 つの大学病院によるパイロットスタディは順調に進行し、2007 年と 2008 年の各年の結果を「輸血製剤副反応動向」として報告した。そして、これらのまとめを 2009 年 6 月に日本輸血・細胞治療学会のホームページに掲載した。今後全国網羅のシステムの構築を目指すための基盤作りとして、300 床以下の 6 病院が 2009 年度よりパイロットスタディに参加することとなった。

[浜口 功、大坪寛子、岡田義昭、種市麻衣子、小高千加子、大隈 和、山口一成]

8. 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

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1)は、難治性疾患である成人 T 細胞白血病の他に、HTLV-1 関連脊髄症、HTLV-1 関連ブドウ膜炎等を引き起こし、本邦では今でもその感染率が高いため、系統的な対策が必要である。しかし、2000 年代に入ってからこれらの疾患やキャリア数の把握のための全国的な実態調査は行われていなかった。そこで、日本赤十字社の協力を得て平成 18、19 年の全国の HTLV-1 キャリア数の把握を行ったところ、約 108 万人

であることが明らかとなり、20年以上前に報告された約120万人に比べ、減少はみられるものの、引き続き多くの感染者が存在していることがわかった。またこれについては、地域別割合を解析し、以前の報告と比較したところ、感染者が九州から全国へ拡散している可能性が示唆された。

[大隈 和、山口一成]

II. 品質管理に関する業務、研究

1. WHO による第八世代人血液凝固第 VIII 因子国際標準品制定のための collaborative study への参加

第八世代の人血液凝固第 VIII 因子国際標準品制定のための collaborative study に参加し、候補品の力価測定を行った。17カ国 38 研究機関のデータを集積し NIBSC が解析を行い、今後第八世代人血液凝固第 VIII 因子国際標準品の力価が決定されることになっている。

[種市麻衣子]

2. 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

昨年度に引き続き国立感染症研究所国内標準パネルの整備を行った。本年度においては HIVAg 検体パネルに引き続き HBsAg, HCVAb, HCV RNA, HBV DNA, HAVAb の国内標準パネル整備が完了した。また国立感染症研究所国内標準パネル運営委員会規程(案)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を置くこととなった。

[水落利明、鈴木哲朗(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) 山口一成]

3. 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

重合物否定試験は、静注用グロブリン中の二量体を超える重合物含量が 1.0% 以下であることを確認する試験である。分析技術の進歩により、今まで分離できなかった三量体が分離できるようになった。一定量の三量体を含む分析参照品を定めて分画製造メーカーへ配布して分析を依頼した結果、メーカー間で検出感度に差があることが明らかとなった。検出感度を統一し、三量体が検出できるように試験法を標準化する必要がある。グロブリン製剤製造メーカー6社と共同研究を開始した。

[野島清子、岡田義昭、山口一成]

4. インフルエンザワクチンの新しい性状解析法

エーテル処理、ホルムアルデヒドによる不活化等のワクチン製造工程での性状の変化と、その免疫原性について、実験室レベルで解析するとともに、市販品についても検討した。不活化後も、ウイルス核酸の PCR による増幅は可能であったが、効率は不活化期間が長いほど低下した。NF- κ B の活性化の程度も同様に低下した。HA ワクチン製剤では、たんぱく量当り、精製ウイルス液と同程度の核酸の増幅が可能な製品がある一方、ほとんど増幅が観察できない製品もあり、製造所間での差が大きかった。増幅効率と光散乱装置による粒子径の分布には関連があり、ウイルス成分の性状の差が示唆された。

[田中明子、笠井道之、矢野茂生]

5. 粘膜投与等の新投与経路ワクチン研究における品質管理に関する研究

粘膜投与等の新投与経路ワクチンは不活化全粒子型ウイルスまたはウイルスコンポーネントに TLR リガンドをアジュバントとして加え、免疫原性を高めた製剤である。転写因子(NF- κ B)の下流にレポーター遺伝子を組み込んだ人由来モノサイト細胞株(THP 細胞)を用いて不活化型全粒子と TLR リガンドの自然免疫誘導能力の評価をおこなった。THP 細胞をマクロファージ細胞に分化させることにより、不活化型全粒子や TLR リガンドで細胞に誘導される自然免疫誘導能力を NF- κ B 活性発現を指標にして測定する系を構築した。

[笠井道之]

6. 新規ワクチン承認前試験における物理化学試験

(1) 沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PREVNAR : ワイス社)

NMR(ポリサッカライド定量)、サッカライド含量試験、たんぱく質含量試験、遊離たんぱく質定量、遊離サッカライド定量、残留シアン定量、アルミニウム含量試験(ICP:誘導結合プラズマ原子発光法)の計7試験を行った。遊離たんぱく質定量試験において、試験が成立しない血清型(19F)があり、また、同血清型は、遊離サッカライド試験においては、結果が一定しなかった。残留シアン定量においては、血清型4と9Vは試験値の、自家試験値との乖離が大きかった。

[矢野茂生、田中明子、笠井道之]

(2) ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン (CERVARIX : グラクソ・スミスクライン社)

たんぱく窒素含量試験、アルミニウム含量試験(ICP)、新規アジュバントである MPL のガスクロマトグラフィーによる定量の計 3 試験を行った。申請書に記載された機器とは異なる機器を用いて行った試験もあったが、結果は基準値を満たし、自家試験値との乖離も小さかった。

[矢野茂生、田中明子、笠井道之]

7. 平成 20 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。

(1) 日本薬局法注射用セフピロム硫酸塩(静注用、8社、8ロット)の結果

検体は $1400\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ および 880 cm^{-1} の領域(炭酸ナトリウムに由来する)を除いていずれも標準品と同じ波数に吸収を認めた。これらの検体はいずれも標準品と同等の成分を含有すると推定された。

[笠井道之]

(2) 日本薬局法セフテラムピボキシル錠(錠剤：2社、2ロット、細粒：6社、6ロット)の結果

いずれの検体も一部の領域で標準品と同じ波数に吸収を認めた。しかし、その他の領域では異なる波数に吸収を認めた。本試験法では標準品と同一製剤であるかを判定できなかった。

[笠井道之]

8. 平成 20 年医薬品製造業一斉監視指導抜き取り試験検査品(抗生物質)の核磁気共鳴(NMR)スペクトル法による確認試験

(1) セフピロム硫酸塩 [注射用、4社、8ロット]の結果

標準品、検体ともに ^1H スペクトルはシグナルがほぼ分離され、一次解析ができた。検体は純度が高く、表示成分のみと考えられた。検体スペクトルはメーカー、ロットに関わらず、いずれも類似した結果を与えた。 ^1H と ^{13}C スペクトルの標準スペクトルと検体スペクトルはパターンは類似していたが、大きなシフトの相違があり同定には不適であった。等量混合スペクトルは全てのシグナルが一致し、検体の同定確認が完了した。

[矢野茂生]

(2) セフテラムピボキシル(錠：2社、2ロット、細粒：6社、6ロット)の結果

標準品を弱アルカリ重水/重クロロホルムで抽出し、標

準スペクトルを得た。検体(特に細粒)は添加物を含むため重水/重クロロホルムで抽出し、検体スペクトルを得た。検体の ^1H スペクトルはメーカーや形状に関わらず、添加物由来のシグナルを除けば、標準スペクトルと類似のスペクトルを与え、等量混合スペクトルは全てのシグナルが標準品と一致した。錠剤は細粒よりも添加物由来のシグナル(特に 1.2 ppm 付近)が少なかった。検体の ^{13}C スペクトルは標準スペクトルと類似の 19 本の分離ピーク(重複を含む)を観測し、等量混合スペクトルは全てのピークが標準品と一致した。

[矢野茂生]

III. ワクチン開発および接種に関する研究

1. 抗原ペプチドとリポソームとの最適結合方法の検討

ペプチド結合リポソームによる CTL の誘導・維持に関して、抗原として卵白アルブミン(OVA)を用いた基礎検討を行った。本年度はワクチンの持続効果を考える上で重要な CTL の維持についての検討を行った。その結果、CTL エピトープペプチドのみを結合したリポソームで免疫することにより誘導される CTL は免疫後 20 週でも確認でき、通常では CTL 反応を誘導しない濃度の抗原単独溶液の投与により速やかに CTL 反応の増強が認められた。同様のことは CD4 陽性 T 細胞に対する抗体を投与して CD4 陽性 T 細胞を除去したマウスにおいても再現された。以上の結果からペプチド結合リポソームによる免疫においては、CTL が長期にわたって維持され 2 次刺激によって速やかに CTL 反応が増強されること、またその維持は CD4 陽性 T 細胞によるヘルプを必要としないことが示唆された。

[内田哲也、種市麻衣子]

2. リポソームワクチンの投与経路と CTL 誘導との関係の検討

リポソーム結合抗原が外来性抗原であるにもかかわらず抗原提供細胞において MHC クラス-I を介して CD8 陽性 T 細胞に呈示され、その結果、細胞性免疫が誘導される機序の詳細を明らかにすることを目的として、マクロファージ細胞株の培養中に蛍光標識したリポソーム結合抗原を添加し、抗原の細胞内動態を検討した。マクロファージの抗原貪食に対する阻害剤はリポソーム結合抗原の取り込みに影響を与えなかったが、リポソーム結合抗原の取り込みはピノサイトーシス阻害剤によって顕著に抑制された。このことから、リポソーム結合抗原が細胞性免

疫の誘導を可能にする原因として、抗原提供細胞による抗原認識・取り込みの段階で、リポソーム結合抗原の挙動が一般の外來性抗原とは異なることが示唆された。

[内田哲也、種市麻衣子]

3. 獲得性免疫賦活化方法の開発とその効果の検証および副作用評価法の確立

培養胸腺上皮細胞内のMHCクラスII拘束性細胞質抗原提示の分子機構について調べ、細胞質抗原提示にmacroautophagyが関与することを明らかにした。さらに、新生児胸腺凍結切片を用いて、胸腺内においても細胞質抗原提示にmacroautophagyの関与があることを示した。

[笠井道之]

4. TLR制御を取り入れた新規DNAアジュバントの開発

(1) CpG-DNAの粘膜アジュバント作用

ジフテリアトキソイド(DT)を用い、新たに開発したA型CpG-DNAであるG9.1の粘膜アジュバント効果を検討しており、今回は、特に粘膜局所について検討したが、鼻・肺洗液、唾液、糞便中の粘膜IgA抗体価を測定したところ、抗DT血清IgG、IgA、及び抗毒素価と同様に、DTとCpG-DNAを同時経鼻投与したときに、DTのみで経鼻投与した場合に比べ、BALB/c及びC57BL/6マウスのいずれの系統においても有意な増強が認められた。

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

(2) 急性リンパ性白血病(ALL)細胞のDEX感受性に対するG9.1の影響

新規DNAアジュバントG91の適応症の設定のため、TLR9を発現するALL細胞に及ぼすG91の影響を検討した。G9.1にはALL細胞のデキサメサゾン感受性をp38 MAPKリン酸化を介して増強する可能性がある一方、Bcl-3発現を介して抑制する可能性もあった。これには実験的にはNF- κ B抑制剤の併用で回避し得ると思われるが、ALL患者に対するG91投与の可否には詳細な検討が必要と思われる。

[前山順一、伊保澄子(福井大学・医)、山本三郎(日本BCG研究所)]

5. 細菌性感染症の粘膜ワクチン開発

劇症型A群連鎖球菌感染症患者の炎症部位は、菌体が観察されるが、白血球浸潤が観察できない。その原因および発症機序を明らかにするため、マウスの血中または腹腔好中球に対する浸潤抑制作用を調べ、抵抗性を示す原因因子を検討した。Nga等の劇症型A群連鎖球菌由

来の毒素が、好中球の浸潤を阻害し、免疫細胞の誘導を抑制していると考えられた。またNga以外の新たな毒性因子も存在し、糖成分の関与も示された。

[前山順一、井坂雅徳(名古屋大・医)]

6. BCGベクターの開発と応用

(1) エイズワクチン

組換えBCGベクター系を用いたエイズワクチンについては、b1aFシグナルに改変型Env(gp140)遺伝子を繋ぐことにより、BCGでEnv高発現株を取得できたが、菌体外への分泌は確認できなかった。従来用いているpS0246の約4-5倍程度コピー数が増加したpS0246Rを構築することができた。さらに、rBCG-SIVGagとrDIs-SIVGagによる細胞性免疫誘導を目的としたプライム-ブースト型HIVワクチンについて検討したところ、SIVmac239による攻撃試験で対照群に比べて血漿中のウイルス量を有意に低減させ、かつ長期間に渡りその免疫を持続させることが可能であった。

[前山順一、松尾和浩(エイズ研究センター)、網康至(動物管理室)、矢野郁也(日本BCG研究所)、山本三郎(日本BCG研究所)]

(2) 結核ワクチン

組換えワクチンBCG Tokyo[Ag85A]は、アカゲサル結核に対して、強い防御効果を示した。さらにrBCGの安定性を検討したところ、凍結乾燥したrBCGは、*in vivo*ではプラスミドが脱落しやすく、導入遺伝子に特異的な細胞性免疫の誘導も弱いことがわかった。

[前山順一、菅原勇((財)結核予防会結核研究所)、大原直也(免疫部)、矢野郁也(日本BCG研究所)、山本三郎(日本BCG研究所)]

7. BCGの多様性に関する研究

(1) BCG亜株の比較

BCGには多くの亜株が派生しており、それらの比較検討を行った。BCG亜株においては、cord factor (trehalose 6,6'-dimycolate)に着目し、亜株間におけるミコール酸の偏在性が宿主免疫応答に与える影響を比較検討した。更に培養細胞に対する炎症性メディエーター誘導能等の解析を行った。cord factorはマウスモデルにおいて結核類似の肺肉芽腫炎症病変を誘導し、その程度は菌種特異的

なミコール酸組成を反映していた。代表的なミコール酸サブクラスを持つ BCG 亜株 Russia, Japan, Connaught を比較すると、methoxy-ミコール酸が欠損した Connaught 株が最も顕著な肉芽腫誘導能を示した。また、宿主細胞からの NO の産生と炎症性サイトカインの産生は初期分与株の方が後期分与株と比べて高い傾向が見られた。

[前山順一、藤原永年 (大阪大・医)、瀧井猛将(名古屋市大・薬)、矢野郁也(日本BCG研究所)、山本三郎(日本BCG研究所)]

(2) BCG-I と BCG-II の遺伝子発現および脂質の比較

日本(Japan)株 BCG である BCG Tokyo172 の遺伝子領域 RD16 が異なっているサブポピュレーション I 型 (BCG-I) と II 型 (BCG-II) について脂質生化学的、分子生物学的検討を加え、構成脂質や遺伝子発現の差異を明らかにした。遺伝子発現パターンを検討し、BCG-I で発現の高い遺伝子 24 遺伝子を、BCG-II では 21 遺伝子を抽出した。BCG-I で発現量が最も高くなっている遺伝子領域は、BCG 3475c - BCG 3478、細胞壁糖脂質 PDIM の合成に関与する遺伝子群 *ppsA-E* (BCG 2953 - BCG 2957) と *drrA-C* (BCG 2958 - BCG 2960) であった。BCG-II で発現の高い遺伝子には *ahpCD* とともに DevRS に支配される遺伝子群が多く存在した。また、脂質については BCG-I には BCG-II に無い PDIM が存在することを明らかにした。

[前山順一、大原直也(免疫部)、藤原永年 (大阪大・医)、山本三郎(日本BCG研究所)]

(3) BCG-I と BCG-II の宿主の反応での比較

遅延型過敏反応 (DTH) を比較すると、モルモットおよびマウスにおいて BCG-II に比べ BCG-I が強い DTH を示し、PPD 刺激による細胞増殖や IFN γ ・TNF- α などのサイトカイン産生などの脾臓細胞反応も同様であった。

[前山順一、網康至(動物管理室)、須崎百合子(動物管理室)、山本三郎(日本BCG研究所)]

8. 肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築

これまでは主として母子感染防御の目的で、およびハイリスクグループを対象に行われてきたHBワクチン接種であるが、本研究では今後増大が懸念される性感染を中心とした水平感染防御を視野に入れての新たな施策、つまり HBV キャリアの新生児や医療従事者のみならず、広く若年層への HB ワクチン投与(universal vaccination)の必要性についての科学的考察を目的に、現時点におけ

る母子感染の実態調査、HB ワクチン接種後の免疫獲得能についての検討、保育施設の実態と、保育担当者における B 型肝炎に対する意識および水平感染のリスクについての調査、動物実験モデルによる HBV 感染防御に必要な抗体価の検証、国内の急性 B 型肝炎患者での HBV mutant 発生頻度の検討等を行った。

[水落利明、田中憲一 (新潟大学)、小方則夫 (燕労災病院)、岡部信彦 (感染症情報センター)、多屋馨子 (感染症情報センター)、片山恵子 (広島大学)、菅内文中 (名古屋市大)]

IV. 血液学, 細胞治療に関する研究

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 における Tie2 とリガンド Ang1 との相互作用が重要であることが示唆されているが、その細胞生物学的機構は未解明な点が多い。これまでに血液細胞株を用い、Tie2シグナルの活性化によって発現亢進した Ang1 が Tie2 の活性を増強させることを見出した。さらに、造血幹細胞における Ang1 のノックダウンによって、フィーダー依存性の増殖が抑制されることを明らかにしている。現在、Tie2/Ang1シグナルを介した造血幹細胞の自己制御機構について、さらに詳細な検討を進めている。

[百瀬暖佳、滝澤和也、浜口 功]

2. 造血幹細胞における IRF-2 の機能に関する研究

これまで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をリアルタイム PCR および in situ hybridization により明らかにした。そこで今回は IRF-2 欠損マウスを用いて骨髄由来の造血幹細胞について解析した。マウスの骨髄細胞からセルソーターを用いて KSL (c-kit+, Sca-1+, Lin-) を分画した。IRF-2 欠損マウスの KSL 分画が野生型のそれと比較して 3 倍程度細胞の割合が増加していることが見いだされた。この KSL の HSC 活性を調べるため、別のマウスに移植して骨髄への生着率を見たところ、移植後 3 ヶ月たってもほとんど生着していなかった。IRF-2 欠損マウスにおいて増加が認められる KSL 細胞は造血幹細胞としての正常な機能を担っていないと考えられた。そこで野生型と IRF-2 欠損マウスにおける KSL 細胞の遺伝子等の違いについて検討している。

[益見厚子]

[滝澤和也、山崎淳平、水上拓郎、長谷川秀樹、浜口 功、山口一成]

3. Mycobacterium Avium 感染における造血幹細胞に及ぼす影響について

エイズの日和見感染等で問題となっている抗酸菌の一種 Mycobacterium Avium 感染の造血幹細胞に及ぼす影響についてはほとんど知られていない。マウスに Mycobacterium Avium を感染させると IFN- γ の産生が顕著にみられ、一ヶ月めにピークに達した。同時期に骨髄と脾臓において KSL 分画の著名な増加が認められた。感染後 3 ヶ月めにはこの減少は治まる傾向にあった。一方、菌の増殖に関しては肺、脾臓、骨髄において 1 ヶ月から 3 ヶ月と上昇していった。以上より造血幹細胞の細菌感染に対する生体防御的な役割について解析をすすめている。

[益見厚子、浜口 功、持田恵子（細菌第二部）、柴山恵吾（細菌第二部）、森茂太郎（細菌第二部）]

4. 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。近年、RPS19、RPS17、RPS24、RPL5、RPL11、RPL35A が原因遺伝子として同定され、これらの遺伝子の機能解析を行うことにより、病態解明につながると思われる。現在、RPS19 と始め原因遺伝子を shRNA で発現抑制することにより、細胞増殖異常が観られること、このとき細胞周期抑制タンパク質の p21 の発現が上昇することを見出した。今後、細胞増殖停止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]

5. ATL モデルマウスにおける腫瘍幹細胞の同定

ATL モデルマウス (HTLV-1 Tax トランスジェニックマウス) の腫瘍細胞中には高い腫瘍再構築能を持った腫瘍幹細胞 (CSC) が存在していることを、SP (Side population) 解析と発現マーカー解析により明らかにした。更に、追加の移植実験の結果から CSCs が腫瘍化した脾臓だけでなく、骨髄においても存在していることが示唆された。そこで現在、骨髄における CSCs の存在を検証するため、100個の細胞による再構築能力を検証している。また同時に、マイクロアレイ解析を用いて脾臓及び骨髄の CSCs における発現遺伝子を解析し、CSCs の維持機構、腫瘍細胞が増殖していくメカニズムについて解明を試みている。

6. 胸腺における間葉系細胞の局在に関する研究

胸腺は、分化途上の T 系列細胞である胸腺細胞と、それを取り巻く上皮細胞、間葉系細胞などで構成されている。間葉系細胞は胎生期の上皮細胞の形成に関与していることが明らかになっているが、間葉系細胞について不明な点が多い。本研究で 6-7 週齢の正常マウス胸腺を免疫組織学的解析し、間葉系細胞マーカーの発現と局在を明らかにした。さらに、自己免疫症状を呈し上皮細胞の異常を認めるリンフォトキシンレセプター欠損マウスやケモカイン欠損マウス plt/plt では、異常な間葉系細胞の髄質部での存在が認められた。以上の結果から、胸腺の上皮細胞と間葉系細胞の細胞間で何らかの相互作用が働いていることが示唆された。

[小高千加子]

V. 国家検定、収去試験、抜き取り検査、依頼試験、承認前試験等の実績

1. 国家検定

血液製剤力価試験：92 ロット
 免疫グロブリン G 重合物否定試験：88 ロット
 抗補体性否定試験：67 ロット
 含湿度試験：153 ロット
 ホルムアルデヒド定量試験：132 ロット
 たん白質定量試験：98 ロット
 たん白窒素定量試験：110 ロット
 凝固性たん白窒素定量試験：53 ロット
 アルミニウム定量試験：3 ロット
 フェノール定量試験：8 ロット
 ヘモグロビン定量試験：6 ロット
 クエン酸ナトリウム定量試験：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
 特殊免疫グロブリン力価試験：10 ロット
 異常毒性否定試験：168 ロット
 発熱試験：279 ロット

2. 収去検査

赤外線吸収：16 ロット
 NMR：16 ロット
 血液型判定用抗体特異性試験：22 ロット

[水落利明、小高千加子、岡田義昭、浜口 功、山口一成]

3. 抜き取り検査

力価試験：6ロット
活性化凝固因子否定試験：6ロット
免疫グロブリンG含量試験：2ロット
同定試験：2ロット
異種たん白質否定試験：2ロット
異常毒性否定試験：8ロット
発熱試験：8ロット

4. 依頼検査

含湿度試験（水分定量法）：13ロット
含湿度試験（乾燥重量法）：4ロット
ホルムアルデヒド定量試験：2ロット
たん白質定量試験：16ロット
チメロサル定量試験：2ロット

5. 承認前試験

ポリサッカライド確認、定量（NMR）：14サンプル
たん白質定量試験：21サンプル
たん白窒素定量試験：1サンプル
サッカライド定量試験：7サンプル
遊離サッカライド定量試験：12サンプル
残留シアン定量試験：7サンプル
遊離たん白質定量試験：14サンプル
アルミニウム定量試験(プラズマ発光)：14サンプル
異常毒性否定試験：1サンプル
発熱試験：5サンプル

VI. 国際協力関係業務

1. ACIH ワクチン予防可能疾患の疫学及び対策セミナー、平成20年7月4日、財団法人国際保健医療交流センター（熊本市）において、浜口が「新しいワクチン開発」の講義を行った。

[浜口 功]

2. JICA 集団研修コース、平成20年度第3回「血液スクリーニング検査向上（中米地域）」研修を行った。（山口一成：コースリーダー）

平成21年1月28日～2月3日まで戸山庁舎と村山庁舎において、山口、小高、浜口、水落、岡田の5名が講義を行なった。講義内容は「B型とC型肝炎ウイルス検査」（水落）、「ヘモビジランス」（小高）、「ウイルスの不活化、除去」（岡田）、「輸血と細菌感染症」（浜口）、「HTLV」（山口）。

3. JICA 集団研修コース、平成20年度第2回「AIDSの予防及び対策」の中で、平成21年3月3日～4日まで戸山庁舎及び村山庁舎において大隈、益見、水落、水澤の4名が講義を行った。講義内容は「HIVの感染機構 Mechanism of HIV infection」（大隈）、「The role for interferon regulatory factor on mouse hematopoietic differentiation」（益見）「B型とC型肝炎ウイルス検査」（水落）、「血液製剤の安全性確保のために実施している HCV,HBV,HIV 核酸増幅試験の標準化」（水澤）。

[大隈 和、益見厚子、水落利明、水澤左衛子]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Uchimaru K, Nakamura Y, Tojo A, Watanabe T, Yamaguchi K: Factors predisposing to HTLV-1 infection in residents of the greater Tokyo area.

Int J Hematol. 88:565-570,2008

2) Otsubo H Yamaguchi K: Current risks in blood transfusion in Japan.

Jpn J Infect Dis. 61:427-433,2008

3) Okuma K, Tanaka R, Ogura T, Ito M, Kumakura S, Yanaka M, Nishizawa M, Sugiura W, Yamamoto N, Tanaka Y: Interleukin -4-transgenic hu-PBL-SCID mice: a model for the screening of antiviral drugs and immunotherapeutic agents against X4 HIV-1 viruses.

J. Infect. Dis. 197: 134-141, 2008

4) Zhang LF, Okuma K, Tanaka R, Kodama A, Kondo K, Ansari AA, Tanaka Y: Generation of mature dendritic cells with unique phenotype and function by in vitro short-term culture of human monocytes in the presence of interleukin-4 and interferon-beta.

Exp. Biol. Med. (Maywood), 233: 721-731, 2008

5) Kondo K, Okuma K, Tanaka R, Matsuzaki G, Ansari AA, Tanaka Y: Rapid induction of OX40 ligand on primary T cells activated under DNA-damaging conditions.

Human Immunol. 69: 533-542, 2008

6) Ohmura M, Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Shugo H, Tamase A, Uema N, Ooshio T, Arai F, Takubo K, Nagamatsu G, Hamaguchi I, Takagi M, Ishihara M, Sakurada K, Miyaji H, Suda T, Hirao A, Identification of stem cells during

prepubertal spermatogenesis via monitoring of nucleostemin promoter activity

Stem Cells. 12: 3237-3246, 2008

7) Hamaguchi I, Imai J, Momose H, Kawamura M, Mizukami T, Naito S, Maeyama J, Masumi A, Kuramitsu M, Takizawa K, Kato H, Mizutani T, Horiuchi Y, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K: Application of quantitative gene expression analysis for pertussis vaccine safety control.

Vaccine. 26: 4686-4696, 2008.

8) Mizukami T, Imai J, Hamaguchi I, Kawamura M, Momose H, Naito S, Maeyama J, Masumi A, Kuramitsu M, Takizawa K, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K: Application of DNA microarray technology to influenza /Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine safety evaluation.

Vaccine. 26(18):2270-2283, 2008

9) Mizukami T, Kuramitsu M, Takizawa K, Momose H, Masumi A, Naito S, Iwama A, Ogawa T, Noce T, Hamaguchi I, and Yamaguchi K: Identification of transcripts commonly expressed in both hematopoietic and germline stem cells.

Stem Cell & Dev. 17: 67-80, 2008

10) Miyake K, Utsugisawa T, Flygare J, Kiefer T, Hamaguchi I, Richiter J, Karlsson S: RPS19 deficiency leads to reduced proliferation and increased apoptosis but does not affect terminal erythroid differentiation in a cell line model of Diamond-Blackfan anemia.

Stem Cells. 26: 323-329, 2008

11) Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos J, Harrington W, O'Mahony D, Janik J, Bittencourt A, Taylor G, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T: Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting.

J Clin Oncol. 27:453-459,2009

12) Shimazaki N, Kiyohara T, Totsuka A, Nozima K, Okada Y et.al.: Inactivation of hepatitis A virus by heat and high hydrostatic pressure:variation among laboratory strains.

Vox Sanguinis. 96.14-19, 2009

13) Uchida T, Taneichi M: Clinical application of surface-linked liposomal antigens.

Mini-Reviews in Medical Chemistry. 8:184-192, 2008

14) Ohno S, Kohyama S, Taneichi M, Moriya O, Hayashi H, Oda H, Mori M, Kobayashi A, Akatsuka T, Uchida T, Matsui M: Synthetic peptides coupled to the surface of liposomes effectively induces SARS coronavirus-specific cytotoxic T

lymphocytes and viral clearance in HLA-A*0201 transgenic mice.

Vaccine. 27:3912-3920, 2009

15) Odaka C: Localization of mesenchymal cells in adult mouse thymus: their abnormal distribution in mice with disorganization of thymic medullary epithelium.

J.Histochem. Cytochem. 57:373-82, 2009

16) Tanemura S, Momose H, Shimizu N, Kitagawa D, Seo J, Yamasaki T, Nakagawa K, Kajihio H, Penninger JM, Katada T, Nishina H: Blockage by SP600125 of Fcε Receptor-induced degranulation and cytokine gene expression in mast cells is mediated through inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway.

J Biochem. 145:345-354, 2009

17) Mizukami T, Masumi A, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Naito S, Maeyama J, Furuhashi K, Tsuruhara M, Hamaguchi I, Yamaguchi K: An improved abnormal toxicity test by using reference vaccine-specific body weight curves and histopathological data for monitoring vaccine quality and safety in Japan.

Biologicals. 37:8-17, 2009

18) Maeyama, J., Komiya, T., Takahashi, M., Isaka, M., Goto, M., Yamamoto, S.: The mucosal adjuvanticity of the oligodeoxynucleotides containing a non-methylated CpG motif on BCG and diphtheria toxoid.

Vaccine. 27: 1166-1173, 2009

19) 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. in press

20) Yamazaki J, Mizukami T, Takizawa K, Kuramitsu M, Momose H, Masumi A, Ami Y, Hasegawa H, Hall WW, Tsujimoto H, Hamaguchi I, Yamaguchi K Identification of cancer stem cells in a Tax-transgenic (Tax-Tg) mouse model of adult T- cell leukemia / lymphoma (ATL)

Blood, in press.

2. 欧文学著書

Atsuko Masumi, Nucleolin, Encyclopedia of Cancer, 2nd Edition Springer, 2008

3. 和文発表

- 1) 種市麻衣子、岡田 義昭、上村晃一郎、福永 信人、高橋政純、勝林祥郎、猿渡千尋、滝本正敏、佐々木祐子、堀内善信、山口一成：血液凝固Ⅷ因子国内標準品の力価制定。日本血栓止血学会誌、19(6)：822-825、2008
- 2) 内田哲也、種市麻衣子：リボソーム表面結合抗原を用いたワクチン創製。日本臨床、第66巻10号、1894-1902、2008
- 3) 内田哲也、種市麻衣子：万能インフルエンザワクチン。化学と生物、第46巻12号、812-814、2008
- 4) 内田哲也、種市麻衣子：万能インフルエンザワクチン実現へ繋がる CTL 誘導型リボソームワクチンの開発。BIO INDUSTRY、第25巻11号、95-103、2008
- 5) 水落利明：「免疫機能の測定」イラストレイテッド免疫学。丸善書店、pp. 319-335、2009
- 6) 大隈 和、HIV-1 感染に対する新規治療法及び感染実験小動物モデルの開発。琉球医学会誌、27(1, 2)：1-9、2008
- 7) 浜口功、山口一成：血液製剤の安全性と新規病原体不活化法の開発。バイオインダストリー、26：23-28、2009
- 8) 大坪寛子、浜口功、山口一成：ヘモビジュランスシステムと輸血安全管理。臨床検査、52：157-161、2008
- 9) 水上拓郎、浜口功、山口一成：献血血液における新興・再興感染症対策。臨床検査、52：215-219、2008
- 10) 浜口功、山口一成：新しいワクチン安全性評価法。日本臨床、66：1922-1931、2008
- 11) 百瀬暖佳、山口一成：HIV、HTLV バイオセーフティの事典—病原微生物とハザード対策の実際—。バイオメディカルサイエンス研究会編集、みみずく舎/医学評論社、269-271、2008

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Okuma K., Tanaka R., Buonocore L., Rose J., Tanaka Y.: A novel potential anti-HIV-1 therapeutic based on a vesicular stomatitis virus expressing HIV-1 receptors and OX40 ligand. XVII International AIDS Conference, Mexico City, Mexico, Aug 2008
- 2) Masumi, A., Hamaguchi, I., Kuramitsu, T., Mizukami T., Momose, H., Takizawa, K., Yamaguchi, Y.: The role for Interferon regulatory factor-2 on hematopoiesis mediated by IFN- γ . 国際インターフェロン、サイトカイン学会、Canada, Oct 2008
- 3) Mizukami T., Hamaguchi I., Takizawa K., Kuramitsu M., Momose H., Naito S., Masumi A., Okada S., Yamaguchi K.:

Identification and Characterization of a Hematopoietic Stem Cell Niche in Spleen, 50th American Society of Hematology Annual Meeting, San Francisco, USA, Dec 2008

- 4) Maeyama J., Isaka M., Yamamoto S.: Mucosal immune adjuvants for intranasal administration of BCG. the Keystone Symposia.Tuberculosis: Biology, Pathology and Therapy Part of the Keystone Symposia Global Health Series, Keystone, Colorado, Jan 2009

2. 国内学会

- 1) 水上拓郎、浜口功、滝沢和也、倉光 球、百瀬暖佳、内藤誠之郎、益見厚子、岡田誠治、山口一成：髄外造血機構を用いた造血幹細胞ニッチの解析。第145回日本獣医学会総会。相模原、2008年3月
- 2) 米村雄士、藤井康彦、下平滋隆、大坪寛子、山口一成、高松純樹、大戸 斉、高橋孝喜：輸血副作用に関する調査。第56回日本輸血・細胞治療学会総会。福岡、2008年4月
- 3) 笠井道之、池田 通、関 幸子：胸腺上皮細胞における autophagy を介したによる細胞内抗原の提示。第18回 Kyoto T Cell Conference。京都、2008年6月
- 4) 吉松昌子、柴田恭明、笠井道之、関 幸子、池田 通：胸腺上皮細胞株及び胎仔胸腺期間培養を用いた AIRE 発現制御機構の検討。第18回 Kyoto T Cell Conference。京都、2008年6月
- 5) 岩永正子、渡邊俊樹、宇都宮與、上平 憲、岡山昭彦、山口一成、JSPFADグループ：ハイリスクキャリアの早期同定をめざしたHTLV-1キャリアの前向き研究 (JSPFAD) —ベースラインデータの特性と追跡状況。第48回日本リンパ網内系学会総会。札幌、2008年6月
- 6) 加賀美弥生、松原亜以子、正田桃子、渡辺慎哉、宇都宮與、山口一成、渡邊俊樹：発現アレイ解析に基づく RT-PCR-Arrayを用いたATL診断系の確立とHTLV-1キャリアのATL発症予測法の検討。第48回日本リンパ網内系学会総会。札幌、2008年6月
- 7) 中野和民、武藤早紀、松原亜以子、加藤元博、山本豪、宇都宮與、山口一成、山田恭暉、大島孝一、小川誠司、渡邊俊樹：SNPアレイによるゲノムワイドなコピー数異常の解析とこれに基づくATLの新たなゲノム分類の検討。第48回日本リンパ網内系学会総会。札幌、2008年6月
- 8) 岡田義昭、水沢左衛子：BSE由来プリオンの *in vitro* 感染系の確立とその応用 (第2報)。プリオンシンポジウム。新得 (北海道)、2008年8月
- 9) 加賀美弥生、松原亜以子、正田桃子、中野和民、岩永

- 正子、渡辺慎哉、宇都宮與、東條有伸、山口一成、渡邊俊樹：ATL型発現スコアによるATL発症ハイリスクHTLV-1キャリアの同定。第1回HTLV-1研究会。東京、2008年8月
- 10) 山口一成、上平 憲、岡山昭彦、渡邊俊樹、岩永正子、高 起良、内丸 薫、魚住公治、緒方正男：ATL発症高危険群の長期追跡と発病予防の検討Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development (JSPFAD)。第1回HTLV-1研究会。東京、2008年8月
- 11) 山口一成、山田恭暉、岡山昭彦、佐竹正博、出雲周二、望月 學、渡邊俊樹、徳留信寛、大坪寛子：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。第1回HTLV-1研究会。東京、2008年8月
- 12) 岩永正子、渡邊俊樹、宇都宮 與、上平 憲、岡山昭彦、山口一成、JSPFADグループ：ハイリスクキャリアの早期同定をめざしたHTLV-1キャリアの前向き研究 (JSPFAD)：登録時の特性と追跡状況。第1回HTLV-1研究会。東京、2008年8月
- 13) 内丸 薫、中村ゆかり、三宅在子、東條有伸、渡邊俊樹、山口一成：HTLV-1ウイルス夫婦間感染と母子感染における末梢血中プロウイルス量の比較。第1回HTLV-1研究会。東京、2008年8月
- 14) 水上拓郎、山崎淳平、滝澤和也、倉光 球、百瀬暖佳、益見厚子、長谷川秀樹、浜口 功、山口一成：HTLV-1 Taxトランスジェニックマウスを用いた腫瘍幹細胞の同定。第1回HTLV-1研究会。東京、2008年8月
- 15) 小川誠司、武藤早紀、松原亜以子、真田 昌、加藤元博、田村 梓、宇都宮與、山口一成、山田泰暉、大島孝一、上平憲、渡邊俊樹：ATLの網羅的ゲノム解析。第1回HTLV-1研究会。東京、2008年8月
- 16) 塚崎邦弘、Hermine Olivier、Bazarbachi Ali、Ratner Lee、Ramos Juan Carlos、Harrington Jr William、O Deirdre、Janik John、L. Bittencourt、L. Achilea、Taylor Graham P、山口一成、宇都宮與、飛内賢正、渡邊俊樹：ATL診療の国際的コンセンサス形成の試み。第1回HTLV-1研究会。東京、2008年8月
- 17) 大坪寛子、山口一成：日本における輸血副作用収集システムの確立。第32回日本血液事業学会総会。大阪、2008年10月
- 18) 中野顕彦、佐藤 研、小松博久、中島一格、清水 勝、山口一成、高橋孝喜、田山達也、佐竹正博、平山文也：献血者へのHIV検査結果要請通知に関するアンケート調査の報告。第32回日本血液事業学会総会。大阪、2008年10月
- 19) 岡田義昭：血小板製剤の病原体不活化。第15回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム。大阪、2008年10月
- 20) 水上拓郎、浜口功、山口一成：新型インフルエンザ、ウエストナイルウイルス等に対する対策の現状。第15回日本輸血・細胞治療学会秋期シンポジウム。大阪、2008年10月
- 21) 岡田義昭、水沢左衛子、野島清子、山口一成：BSE由来プリオンの *in vitro* 感染系の確立と培養上清中における存在様式の解析。第56回日本ウイルス学会学術集会。岡山、2008年10月
- 22) 野島清子、岡田義昭、水沢左衛子、嶋崎典子、山口一成：血液製剤の安全性向上をめざした新規ウイルス不活化法の開発。第56回日本ウイルス学会学術集会。岡山、2008年10月
- 23) 加賀美弥生、松原亜以子、正田桃子、渡辺慎哉、宇都宮與、東條有伸、山口一成、渡邊俊樹：遺伝子発現アレイ解析に基づくRT-PCR-ArrayによるATL診断系の確立と発症予測法への応用。第70回血液学会総会。京都、2008年10月
- 24) 武藤早紀、松原亜以子、中野和民、真田 昌、加藤元博、田村 梓、宇都宮與、山口一成、山田泰暉、大島孝一、小川誠司、渡邊俊樹：成人T細胞白血病 (ATL) における網羅的ゲノム解析。第70回血液学会総会。京都、2008年10月
- 25) 内丸 薫、中村ゆかり、三宅在子、東條有伸、渡邊俊樹、山口一成：HTLV-1ウイルス夫婦間感染と母子感染における末梢血中プロウイルス量の比較。第70回血液学会総会。京都、2008年10月
- 26) 加賀美弥生、松原亜以子、正田桃子、渡辺慎哉、宇都宮與、東條有伸、山口一成、渡邊俊樹：“ATL-type expressionscore” based on RT-PCR array for diagnosis and evaluation of the risk for ATL development RT-PCR Arrayに基づくATL-type expression scoreを用いた診断とATL発症リスク評価の検討。第67回癌学会学術総会。名古屋、2008年10月
- 26) 松原亜以子、加藤元博、武藤早紀、真田 昌、田村 梓、陳 玉彦、滝田順子、宇都宮與、山口一成、山田泰暉、大島孝一、渡邊俊樹、小川誠司：成人T細胞白血病における網羅的ゲノム解析。第67回癌学会学術総会。名古屋、2008年10月
- 27) 飯尾 揚、加藤元博、中村文彦、松原亜以子、武藤早紀、真田 昌、陳 玉彦、滝田順子、山口一成、渡邊俊樹、小川誠司：成人T細胞白血病の網羅的なエピゲノム解析。第67回癌学会学術総会。名古屋、2008年10月

- 28) 水上拓郎、山崎淳平、長谷川秀樹、浜口 功、山口一成：ATLLモデルマウスにおける腫瘍幹細胞の同定。第67回癌学会学術総会。名古屋、2008年10月
- 29) 山口一成：輸血感染症とその対策。第9回多摩臨床血液研究会。立川、2008年11月
- 30) 伊藤昌彦、村上恭子、鈴木哲朗、山口一成、水落利明：HCV慢性感染患者におけるB細胞リンパ腫発症機序の解明：末梢血B細胞でのHCV感染・増殖およびAID(Activation-induced cytidine deaminase)の発現上昇。第56回日本ウイルス学会学術集会。岡山、2008年10月
- 31) 益見厚子、浜口功、倉光球、水上拓郎、百瀬暖佳、滝沢和也、山口一成：インターフェロン制御転写因子IRF-2の造血幹細胞における役割。第70回日本血液学会。京都、2008年10月
- 32) 水上拓郎、浜口功、滝沢和也、倉光球、百瀬暖佳、益見厚子、岡田誠司、山口一成：脾臓における造血幹細胞ニッチ細胞の解析。第70回日本血液学会。京都、2008年10月
- 33) 百瀬暖佳、浜口 功、滝沢和也、倉光 球、水上拓郎、益見厚子、山口一成：造血幹細胞におけるTie2/Angiopoietin-1シグナルの解析。第70回日本血液学会。京都、2008年10月
- 34) 百瀬暖佳、今井順一、浜口功、河村未佳、水上拓郎、内藤誠之郎、益見厚子、前山順一、倉光球、滝沢和也、野村信夫、渡辺慎哉、山口一成：網羅的遺伝子発現解析を用いたVero細胞由来日本脳炎ワクチンの評価。第12回日本ワクチン学会学術集会。熊本、2008年11月
- 35) 前山順一、井坂雅徳、山本三郎：新規A型CpG-DNAであるG9.1の粘膜分泌型IgAの産生増強作用。第12回日本ワクチン学会総会。熊本、2008年11月
- 36) 大隈 和、田中礼子、田中勇悦：R5 HIV-1感染細胞を標的とし感染を制御する組換えウイルスVSV。第22回日本エイズ学会学術集会。大阪、2008年11月
- 37) 村上 努、大隈 和、田中礼子、仲宗根正、濱武牧子、駒野 淳、谷中幹郎、田中勇悦、山本直樹：KRH-3955は経口投与可能な高活性抗X4 HIV-1阻害剤である。第22回日本エイズ学会学術集会。大阪、2008年11月
- 38) 岡田義昭：血液製剤の現状と今後の課題。第22回エイズ学会ランチョンセミナー。大阪、2008年11月
- 39) 百瀬暖佳、浜口功、滝沢和也、水上拓郎、倉光球、益見厚子、山口一成：Tie2/Angiopoietin-1シグナルを介した造血幹細胞の増殖制御。第81回日本生化学会大会/第31回日本分子生物学会年会合同大会。神戸、2008年12月
- 40) 水落利明：Peripheral B cells are reservoirs for HCV infection/replication。第38回日本免疫学会学術集会。京都市、2008年12月
- 41) 種市麻衣子、田中ゆり子、垣内史堂、内田哲也：リポソーム結合CTLエピトープペプチドはCD4陽性ヘルパーT細胞に非依存的にCD8陽性メモリーT細胞を誘導する。第38回日本免疫学会学術集会。京都、2008年12月
- 42) 高木明、大野智、守谷治、松井政則、種市麻衣子、内田哲也、赤塚俊隆：ペプチド表面結合リポソームはCD4ヘルプなしに抗ウイルスCD8+メモリーT細胞を誘導する。第38回日本免疫学会学術集会。京都、2008年12月
- 43) 小高千加子：Macrophages express neovascularization factors: their direct or indirect actions on vascular vessels。第38回日本免疫学会学術集会。京都、2008年12月
- 44) 笠井道之：The involvement of macroautophagy in MHC class II-presentation of thymic self-antigens。第38回日本免疫学会学術集会。京都、2008年12月
- 45) 前山順一、井坂雅徳、伊保澄子、山本三郎：Enhancement of DTH by BCG intranasally administered with mucosal adjuvants。第38回日本免疫学会総会。京都、2008年12月
- 46) 前山順一、井坂雅徳、伊保澄子、山本三郎：経鼻投与による新規A型CpG-DNAであるG9.1の粘膜分泌型IgA産生増強作用。第82回日本細菌学会総会。名古屋、2009年3月