

7. 感染病理部

部長 佐多徹太郎

概要

1. 人事等

感染病理部の職員数は現在 13 名で、内訳は、部長 1 名、室長 3 名、主任研究官 7 名、研究官 2 名である。戸山庁舎に 10 名、村山庁舎に 3 名の職員と再任用職員各 1 名が在籍している。小島朝人と原嶋綾子には平成 22 年度も引き続き時間給再任用職員として部の業務等に貢献していただいた。インフルエンザウイルス研究センターに配置換えとなった長谷川秀樹と研究員の相内章も引き続き感染病理部に併任している。6 月 30 日には第二室の辻隆裕研究員が札幌市立病院に転出した。また非常勤職員として、戸山庁舎の電子顕微鏡室に齋藤典子、金子（田中）恵子が、村山庁舎の電子顕微鏡室に片岡紀代と藤野美穂子が所全体の業務に対応した。戸山では奥田薫、天野朱実子、矢野辰江が業務を補助していたが、矢野辰江は 4 月に、天野朱実子は 5 月に自己都合で退職し、茂住あゆみが 6 月から業務補助に加わった。BSE 検査補助を担当していた黒澤明日香は都合により平成 23 年 3 月末で退職した。

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。

調査・研究

I. 感染病理に関する研究

1. ヒト病理検体におけるレファレンスとしての感染症に関する研究
2. ウイルス感染症の診断に関する研究
3. ヘルペスウイルス感染症に関する研究
4. インフルエンザ感染症に関する研究
5. ウイルス肝炎に関する研究
6. 野兔病菌感染症に関する研究

II. ウイルス感染の発生機序に関する研究

1. ヘルペスウイルスに関する研究
2. ATL (HTLV-1) 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. SARS コロナウイルスに関する研究
5. 海外からの侵入が危惧される野生鳥獣媒介性感染

症の疫学、診断・予防法に関する研究

6. 痘瘡ワクチンの細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性評価における病理学的研究
7. 新規カルジオウイルスの病理学的診断法に関する研究
8. HIV に関する研究
9. JC ポリオーマウイルスに関する研究
10. 狂犬病に関する研究

III. ワクチンに関する研究

1. ウェストナイルウイルスワクチンの開発研究
2. HIV-1 ワクチンの開発研究
3. SARS-CoV のワクチンに関する研究

IV. プリオンに関する研究

1. BSE 由来プリオンの感染性を評価する新規トランスジェニックマウスの開発
2. ヒトプリオン病の早期診断系の開発

V. 厚生労働省共同利用機器の運用

1. SU6600 形低真空分析走査電子顕微鏡の運用

VI. 機器管理運営委員会機器の運用

1. 戸山庁舎透過型電子顕微鏡
2. 村山庁舎透過及び走査電子顕微鏡

品質管理に関する業務

1. 検定検査
2. 行政検査

国際協力関係業務

業績

調査・研究

I. 感染病理に関する研究

1. ヒト病理検体におけるレファレンスとしての感染症に関する研究

国内外の医療なら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等の感染症について病理学的に検索している。2010 年度、人体由来検体数は 160 症例であった。検索の結果、インフルエンザウイルス感染症 7 例、メルケル細胞癌 4 例、EB ウイルス感染症 5 例、JC ウイルス感染症 3 例他サイトメガ

ロウイルス、ヘルペスウイルス、日本脳炎ウイルス感染症例のほか野兔病菌やヒストプラズマ感染症例においても分子生物学的、免疫組織化学的に検索し、共同研究レファレンスとして結果を依頼者に報告した。[佐藤由子、片野晴隆、中島典子、菅野隆行、佐多徹太郎]

2. ウイルス感染症の診断に関する研究

(1) 携帯用使い捨てカイロを用いた RT-LAMP 法による新型インフルエンザウイルスの検出

ベットサイドで簡便にしかも確実に新型インフルエンザウイルスの検出ができる診断法の確立を目指し、携帯用使い捨てカイロを用いた RT-LAMP 法の開発を行った。反応液を含んだ PCR チューブを携帯用使い捨てカイロではさみ、発泡スチロール箱中で保温することで LAMP 反応を行った。RT-PCR で陽性であった 27 例の患者検体のうち 26 例が陽性となり、RT-PCR とほぼ同様の感度が得られた。本法は、ベットサイドで簡便な病原体検出法になりうると思われる。[波多野 弁 (協力研究員)、福本 瞳 (協力研究員)、長谷川秀樹、佐多徹太郎、片野晴隆、自衛隊中央病院との共同研究]

(2) ヒトヘルペスウイルス 8 がコードする miRNA の血清診断への応用

HIV 感染者の血清および健常者の血清において、miR-K12-3 の発現を stem loop real time PCR で検討した。HIV 患者 354 例中 128 例 (36.2%) が陽性であり、同一の検体を用いた DNA の PCR では 14 例 (4.0%) が、ELISA では 23 例 (6.5%) が陽性であり、miR-K12-3 検査は他の方法よりも陽性率が高かった。健常者の血清では全て miR-K12-3 は陰性であった。HHV-8 の miRNA を標的とした検査法はカポジ肉腫の発症予知法として有用であることが示唆された。[福本 瞳 (協力研究員)、坂本康太 (研究生)、佐多徹太郎、片野晴隆]

3. ヘルペスウイルス感染症に関する研究

(1) ヒトヘルペスウイルス 8 関連疾患におけるウイルス micro RNA の発現

カポジ肉腫などの HHV-8 関連疾患の病変部において HHV-8 がコードする micro RNA (miRNA) の発現について検討した。HHV-8 持続感染細胞株では、miR-K12-3 が潜伏感染状態において高発現しており、miR-K12-10 は溶解感染状態において発現の亢進が見られた。HHV-8 関連疾患の病変部では miR-K12-3 が高頻度に検出された。これまでウイルスがコードする miRNA を標的としたウイルス検査法は報告がなく、miRNA はウイルス感染の新しい

バイオマーカーとなりうるものと考えられる。[坂本康太 (研究生)、福本 瞳 (協力研究員)、佐藤由子、佐多徹太郎、片野晴隆]

4. インフルエンザ感染症に関する研究

(1) 2009H1N1 新型インフルエンザウイルス感染症の病理に関する研究

15 医療機関から依頼された 2009H1N1 剖検組織 20 例の病理学的検索を行った。ウイルス抗原が検出された 10 例のうち、5 例は季節性インフルエンザと同様に上部呼吸器の気管・気管支・気管支腺のみから検出された。20 例の死亡原因は原因不明 (臨床的には心筋炎・心筋症などの疑い) が 5 例、ウイルス性肺炎が 4 例、2 次性細菌性肺炎が 4 例、基礎疾患の増悪が 3 例、脳症が 2 例、脳出血が 2 例であった。ウイルス性肺炎で亡くなった例の肺組織は硝子膜を形成し、H5N1 鳥インフルエンザヒト感染例と類似していた。特に肺胞上皮細胞でのウイルスの増殖が顕著であった症例の肺から回収したウイルスのヘマグルチニン (HA) のレセプター結合部位の塩基配列を解析すると、肺胞上皮細胞に強く発現している $\alpha 2,3$ 鳥型レセプターに親和性の高い配列を示すクローンがメジャーであった。[中島典子、佐藤由子、片野晴隆、佐多徹太郎]

(2) 鳥インフルエンザウイルス (H5N1) 感染症の病理学的解析

ベトナムハノイ国立小児病院 (NHP) との共同研究により、H5N1 感染症の剖検組織について 2003-2008 年に死亡した 5 例のホルマリン固定パラフィン包埋肺組織についてさらに解析した。In vitro で H5N1 インフルエンザウイルスがアポトーシスを誘導することが報告されているが、これをヒト感染肺組織で Caspase III, TNF- α , COX2, 3 NT などを免疫組織化学で解析し、マクロファージおよび肺胞上皮細胞で TNF- α が陽性であり、細気管支上皮細胞で COX2、好中球で 3 NT が陽性であることがわかった。パラフィン包埋組織中の各種サイトカイン・ケモカインなどの炎症に関連する因子の mRNA を定量 RT-PCR で解析した結果、H5N1 感染肺で IL-6, TNF α , IL-8, IP-10, Cox2 が陽性であった。[中島典子、佐藤由子、佐多徹太郎]

5. ウイルス肝炎に関する研究

(1) HCV 長期持続感染チンパンジーに発症した前癌病変を伴った肝硬変

29 年前に HCV を接種し、その後キャリアに移行した

チンパンジー1例(34歳、雄)が突然自然死したので、その剖検所見を観察した。その結果、主な病変は肝臓で認められ、肉眼的に肝硬変が存在した。興味あるのは、組織学的に肝硬変に加えて、前癌病変を示唆する過形成増殖を伴った肝細胞がびまん性に観察されたことである。PCRにて肝内HCV RNA陽性を示した。本症例は、ウイルス接種後、肝機能異常をほとんど示さないままキャリアへ移行している。死亡する14年前頃から血清ALTと γ -GTP値が序々に上昇し、その後特に γ -GTPの上昇が顕著であった。死亡時の血中 α -フェトプロテインは144 ng/mlと高値を示した。チンパンジー実験で見たC型肝炎の特徴は、病像は軽度であるが、高率にキャリアへ移行することである。本症例は、感染後29年という長期経過後に、healthy carrierもしくは軽度の慢性肝炎であっても、前癌病変を伴った肝硬変が出現するという極めて貴重な動物モデル症例である。ヒトC型肝炎の臨床上的問題を提起したい。[阿部賢治、Swan N. Thung(マウントサイナイ医大病理：米国)]

(2) 台湾アボリジンにおけるHBVゲノタイプ分布の特徴

アジアにおけるHBVの起源を探索する目的で、台湾アボリジンにおけるHBVのゲノタイプ同定を行った。方法は、HBV陽性27人から得られた血清から、PCR法にてHBV pre-S1/pre-S2領域を増幅し、direct sequenceにより塩基配列を決定した後、分子系統樹を近隣結合法にて作成し、ゲノタイプ分類を行った。結果は、21例(77.8%)がゲノタイプB、6例(22.2%)がゲノタイプDに属した。サブゲノタイプ分類では、ゲノタイプBでは全例サブゲノタイプB2であったが、ゲノタイプDの6例は、サブゲノタイプD1、D2に近縁ではあるが、分類不能であった。更に、ゲノタイプBの2例とゲノタイプDの4例を用いて全長ゲノムを同定したところ、前者の2例は各々ゲノタイプB/GとB/Cのレコンビナントを示した。後者の4例は、サブゲノタイプD2により近縁であったが、やはり分類不能であった。以上の結果から、サブゲノタイプB2は東南アジアから中国南部地域に広く分布するHBV株であるが、ゲノタイプDは主に中央アジア、インド、ネパール、中近東、ロシアに分布し、台湾近辺では通常見られない株である。アジア人の起源を考える上で、興味深い所見と言える。[阿部賢治、Ming-Lung Yu、Chia-Yen Dai(高雄医大消化器内科：台湾)]

(3) 東南アジアに流行するHBV/HCVバリエーションに関する分子疫学と病態解明に関する研究

ベトナム南部地域を中心として、HBV/HCVの分離とその分子疫学、臨床、感染病理学的特徴を継続して検討した。今年度は、120例のHCV持続感染患者から、5' UTR-coreとNS5B領域のHCVゲノムを分離して、その特徴を解析した。ゲノタイプ6感染患者の病態と治療効果、宿主要因としてのIL28B SNP genotypeとの関連について、現在長期追跡調査を行っている。[阿部賢治、Pham Hung Van(ホーチミン医薬大医学部バイオメディカルラボ)、Banh Vu Dien(チョーライ病院肝炎治療)、Pham Thi Le Hoa(国立熱帯病病院肝臓病)、Xuan Lien(パスツール研ホーチミン：ベトナム)、Ling Lu(カンサス大医・腫瘍ウイルスセ)、Mindie H. Nguyen(スタンフォード大医・消化器：米国)]

(4) ベトナム・タイにおける各種感染症および肝病理に関する研究

ベトナム・タイにおけるエマージング感染症を含む各種感染症および肝病理の特徴解明を目的に、共同調査研究を継続的に実施した。各種ウイルス肝炎、巨細胞性新生児肝炎、先天性胆道閉鎖による重症胆汁うっ滞症、肝腫瘍、Wilson病、慢性胃炎、リンパ節炎、結核、ホジキン・非ホジキンリンパ腫、成因不明脳炎、デング熱、人獣共通感染症などの症例を、臨床・病理・ウイルスの観点から検討した。[阿部賢治、佐藤由子、Pham Hung Van(ホーチミン医薬大)、Banh Vu Dien(チョーライ病院)、Pham Thi Le Hoa(国立熱帯病病院)、Tung Thanh Tran、Phuc Le Hoang(ホーチミン第一小児病院)、Pham Thi Ngoc Tuyet(ホーチミン第二小児病院消化器：ベトナム)、Yong Poovorawan(チュラロンコン大医・臨床ウイルス研究セ：タイ)、Roongroje Thanawongnuwech、Thaweesak Songserm(同獣医学部病理)]

6. 野兎病菌感染症に関する研究

(1) 日本国内における野兎病の組織診断と病態の解析

野兎病菌(*Francisella tularensis*)は米国CDCのバイオテロに利用されうる病原体等として最も危険なカテゴリーAに分類される。北米に分布する強毒型 *subsp. tularensis* と異なり、日本の亜種 *subsp. holarctica* は多くの場合ヒトにとって致死的ではない。テロが疑われる際の診断に役立てるため、大原研究所に保管されていた1951年から63年に採取された標本について病理組織学的ならびに免疫組織化学による菌抗原の検出を行った。日本における野兎病の病理組織学的な情報が得られた。(菅野隆行、佐藤由子、片野晴隆、佐多徹太郎、浅野重之[いわき市立総合磐城共立病院病理科]、棚林清[獣医科学]、堀田明豊[獣医科学]、藤田修[獣医科学]、黒田誠[病原体ゲノム解析研究セ])

II. ウイルス感染の発生機序に関する研究

1. ヘルペスウイルスに関する研究

(1) 大腸菌内ウイルスゲノム改変系を利用した HSV ウイルス制御因子の解析

我々は、BAC system を利用し、感染性 HSV full genome の大腸菌保持に世界で初めて成功し、この大腸菌をもとに、様々な大腸菌内での巨大 HSV genome の改変を試みてきた。現在、あらゆる組換えをかなり効率よく導入できる組換え法の確立も樹立中である。この手法を用いて様々な HSV 病原性因子の解析を行っている。又、分子生物学的実験に留まらず、そこからマウスを用いた病原性の解析にも力を入れていくつもりである。更に、感染病理に保管している貴重なヘルペス脳炎等のパラフィンブロックを用いた解析等、より幅広く HSV 感染症を解析していく予定である。

[田中道子、川口 寧(客員研究員)、佐多徹太郎]

(2) 自発的再活性化が亢進した KSHV 感染細胞株の解析

KSHV は通常潜伏感染しているが、再活性化して溶解感染状態へと移行する。この再活性化は腫瘍の発生や病原性に関わっているとされる。KSHV 持続感染細胞株 TY-1 から、ウイルス再活性化細胞と考えられる溶解感染スイッチ蛋白 RTA 発現細胞数の割合が、通常の 5-10 倍高い細胞株を樹立した。PCR やサザンブロットの結果から、この細胞株は RTA 遺伝子とは異なる領域の欠損変異を伴うウイルスゲノムを保持していることが示唆された。再活性化亢進は変異ウイルスゲノムによって引き起こされている可能性が考えられる。[菅野隆行、片野晴隆、佐多徹太郎]

2. ATL (HTLV-1)に関する研究

(1) 質量分析計を用いたマウス ATL 幹細胞特異的分子の同定

HTLV-I の調節遺伝子である Tax を lck promoter 下で強制発現させた Tax トランスジェニックマウスを作成した。このマウスはヒト ATL と同様に白血病を発症し、多くの臓器で血管周囲性に腫瘍細胞浸潤を示した。この白血病細胞を免疫不全マウス (SCID マウス) へ移植すると、SCID マウスは 1 ヶ月程度で白血病を発症する。最近、この白血病細胞中に癌幹細胞(CSC)が存在していることが報告され、新たな治療標的として有望視されている。我々は癌幹細胞で特異的に発現している分子を同定するために白血病細胞の中から癌幹細胞を集め質量分析計による定量解析を行った。その結果、細胞間接着分子

であるカドヘリンファミリーのある分子を癌幹細胞特異的分子として同定する事に成功した。[鈴木忠樹、辻 隆裕、梁 明秀 (横浜市立大学)、岡山明子(横浜市立大学)、平野 久(横浜市立大学)、佐多徹太郎、長谷川秀樹]

3. インフルエンザウイルスに関する研究

(1) 気管支喘息モデル動物における新型インフルエンザウイルス感染の病態解析

新型インフルエンザ H1N1 のウイルスの病原性及び重症化要因に関する基礎研究の一環として、気管支喘息モデル動物における新型インフルエンザウイルス感染の病理学的検討を行った。BALB/c マウスおよび NC/Nga マウスに PR8 株、Narita 株を経鼻接種し、病理学的検索を行った。BALB/c マウスでは、肺胞上皮に PR8 株、Narita 株のウイルス抗原が検出され、軽度の好酸球を混じる炎症細胞浸潤を伴った。NC/Nga マウスでは、Narita 株でのみ軽度の好酸球浸潤を伴う炎症細胞浸潤が認められた。しかしながら、明らかな喘息の病態は観察されず、新型インフルエンザウイルス感染のみでは気管支喘息は惹起されないと考えられた。[鈴木忠樹、相内 章(インフルエンザウイルス研究センター)、佐藤由子、小杉恒裕(東京理科大学)、千葉 丈(東京理科大学)、佐多徹太郎、長谷川秀樹]

4. SARS コロナウイルスに関する研究

(1) SARS 発症マウスモデルにおける IFN- γ の投与効果

SARS-CoV のマウス馴化株の経鼻感染によって、半年齢 BALB/c は SARS 様症状を示し、び慢性肺胞傷害と重度な肺水腫を発症する。このモデルにおける IFN- γ の投与効果について検討した。SARS-CoV の経鼻感染 3, 6 時間までの IFN- γ 投与によって、3 日目以降の症状が改善され、SARS 発症による致死は 100%阻止された。IFN- γ 投与による発症阻止について検討を続けている。[永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐藤由子、佐多徹太郎、福士秀悦(ウイルス第一部)、西條政幸(ウイルス第一部)、森川 茂(ウイルス第一部)]

5. 海外からの侵入が危惧される野生鳥獣媒介性感染症の疫学、診断・予防法に関する研究

ハンタウイルスとフラビウイルスの病原性に関する共同研究を行っている。①Puumala 株を皮下接種したシリアンハムスターを解析し、4 週齢動物の腎、副腎組織でウイルス抗原が長期に検出されることを示した。②日本脳炎、ダニ媒介性脳炎あるいはウエストナイルウイルス

感染 BALB/c マウスの病理標本を作製し、各ウイルスの神経向性を比較解析した。[永田典代、岩田奈織子、原嶋綾子、佐藤由子、長谷川秀樹、早坂大輔(長崎大学熱帯医学研究所)、好井健太郎(北海道大学大学院)、荻和宏明(北海道大学大学院)]

6. 痘瘡ワクチンの細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性評価における病理学的研究

サル痘ウイルス感染カニクイザルを用いて、ポックスウイルス感染後の重症化、劇症化の病理を明らかにすることを目的とした。サル痘ウイルスを経鼻感染後に重症化、劇症化した個体の病変を組織学的に評価した結果、劇症例では脾などのリンパ系組織において強いリンパ球の壊死、脱落が存在することがわかった。劇症例となった個体は共通して組織学的に免疫不全状態に陥っていることが明らかとなった。ただし、その原因については現在のところ不明である。[永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐藤由子、佐多徹太郎、西條政幸(ウイルス第一部)、森川 茂(ウイルス第一部)]

7. 新規カルジオウイルスの病理学的診断法に関する研究

新規ヒトカルジオウイルスの病理学的診断法を確立することを目的とした。本年度は、陽性参照標本の作製とウイルス抗原検出のための免疫組織化学法に用いる抗体の検討を行った。その結果、ヒトカルジオウイルス脳内接種後の乳のみマウス脳組織標本では、抗脳心筋炎ウイルス抗体を用いて抗原検出が可能であることが判明した。[永田典代、鈴木忠樹、佐藤由子、清水博之(ウイルス第二部)]

8. HIV に関する研究

(1) HIV-1 Vpu による BST-2/tetherin の機能阻害に関与する cofactor の検索

HIV-1 Vpu 蛋白は、ウイルス粒子放出を抑制する宿主因子 BST-2/tetherin (以下 BST-2) を不活化する。我々は昨年度、Vpu による BST-2 の機能阻害に β TrCP が部分的に関与することを報告したが、本研究ではそれ以外の Vpu の cofactor を検索・同定することを目的とした。 β TrCP 結合不全変異体 Vpu 及び BST-2 共発現細胞における免疫沈降後、プロテオーム解析を行った結果、4 種類の候補蛋白が得られた。各候補蛋白について shRNA を作製した結果、いずれの蛋白のノックダウンでも Vpu の抗 BST-2 活性において変化が認められないことから、得られた候補蛋白は何れも BST-2 機能阻害には関与しないこ

とが明らかになった。が、少なくともその内の一つは Vpu との相互作用を示すことから、Vpu の他の機能においてこの蛋白が関与する可能性が考えられた。[岩部幸枝(協力研究員)、藤田英明(九大院・薬・細胞生物)、田中嘉孝(九大院・薬・細胞生物)、佐多徹太郎、徳永研三]

(2) HIV-1 Vpu による細胞表面 BST-2/tetherin の直接的な internalization

我々は昨年度、Vpu が細胞表面 BST-2 を標的とすることを報告したが直接的な証明に至っていない。本研究では、antibody internalization assay により、Vpu が BST-2 を細胞表面から直接 downregulation するか否かを検討することを目的とした。野生型 Vpu と Myc タグ付加 BST-2 の共発現では、抗 Myc 抗体を 4°C で反応させた場合に BST-2 は検出されないのに対し 37°C で反応させると BST-2 が細胞表面で検出された。更にライソゾーム阻害剤存在下での経時的な培養により、野生型 Vpu 発現下では BST-2 が細胞内に取込まれ、最終的に Vpu 及びライソゾームと共局在することが判った。以上より、Vpu が細胞表面の BST-2 を標的とし、生理的なエンドサイトーシスとは異なる経路で直接的にエンドサイトーシスを誘導した後に、BST-2 をライソゾーム分解へと導くことが明らかになった。[徳永研三、岩部幸枝(協力研究員)、藤田英明(九大院・薬・細胞生物)、田中嘉孝(九大院・薬・細胞生物)、佐多徹太郎]

(3) APOBEC3G の抗 Alu レトロ転移活性に関わる責任領域の同定

Alu は non-LTR 型レトロトランスポゾンの一つでヒトゲノムの約 11% を占める。Alu レトロ転移は生殖細胞のみならず体細胞でも起こることが示唆されている。本研究では Alu レトロ転移に対する抗レトロウイルス宿主蛋白 APOBEC3 (A3) ファミリーの抑制活性の有無を検証し、その機序を分子レベルで解明することを目的とした。Alu レトロ転移アッセイの結果、全ての A3 ファミリー蛋白は Alu レトロ転移を抑制した。この結果は別のレトロトランスポゾンである LINE-1 に対する抑制活性と一致したことから、A3 ファミリー蛋白、Alu 及び LINE-1 が相互作用する可能性が考えられた。また A3G の抗 Alu 活性に関わる責任領域を検討したところ、N 末 30 アミノ酸欠失変異体では消失していた。更にこの結果は A3G 二量体化能と一致したことから、N 末 30 アミノ酸が二量体化能に関与する可能性があること、また A3G の抗 Alu 活性は二量体化能に依存するものであることが明らかになった。[岩部幸枝(協力研究員)、佐多徹太郎、徳永研三]

(4) HIV-1 CRF01_AE Gag がプロテアーゼ (PR) 阻害剤に対する感受性を低下させる分子機構

CRF01_AE 株の Gag (AE-Gag) が PR 阻害剤に対する感受性を低下させる現象に、AE-Gag 165 番目のリジン残基 (K165) が関与していることを以前報告したが、今回、K165 が薬剤感受性に影響をおよぼす分子機構について解析した。K165 は *in vitro* の Gag 切断効率や RTV による Gag 切断の阻害効果には影響しなかったが、AE-Gag62 組換え型ウイルスへの Gag-Pol 前駆体 p160 の取り込み量を上昇させた。これらの結果より、K165 はウイルス粒子内の PR 分子数を増加させる役割を担い、それに伴う Gag の切断効率上昇により PR 阻害剤に対する感受性が相対的に低下する可能性が示唆された。[亀岡正典(阪大微研・タイ感染症共同研究セ)、徳永研三、生田和良(阪大微研・ウイルス免疫)]

9. ポリオーマウイルス (JC ウイルス) に関する研究

(1) JC ウイルス Agnoprotein の機能制御に関わる宿主因子とウイルス因子の相互作用

JC ウイルス (JCV) は、ヒトの脱髄性疾患である進行性多巣性白質脳症の原因ウイルスである。我々は、JCV のコードする Agnoprotein (Agno) が viroporin であることを報告してきた。Agno の持つ viroporin 活性の制御機構を明らかにするために Viroporin 活性を持たない Agno 変異体を作成したところ Agno のグリア細胞内での viroporin 活性が、哺乳類細胞の宿主因子との相互作用により制御されていることが予想される結果が得られた。そこで本研究は、Agno に結合し、viroporin 活性に必須である宿主因子の同定を試みた。その結果、Agno の結合宿主因子として細胞内小胞輸送関連タンパク質を同定する事に成功した。[鈴木忠樹、大場靖子(北海道大学)、牧野吉倫(京都大学)、岡田由紀(京都大学)、寸田裕嗣(北海道大学)、木村享史(北海道大学)、佐多徹太郎、長谷川秀樹、澤洋文(北海道大学)]

(2) Natalizumab の JC virus 感染への影響の検討

抗 VLA-4 抗体である Natalizumab は、VLA-4 と VCAM-1 の結合を阻害し、多発性硬化症等の慢性炎症性疾患に効果が認められている。最近、Natalizumab を投与した多発性硬化症患者の 0.1% に PML の発症が認められることが報告され、重大な合併症として注目されている。これまで多発性硬化症に対して PML 合併例の報告はされていないことから、Natalizumab が JCV 増殖に関与している可能性が示唆された。そこで本研究では、JCV 許容培養

細胞株を用いて Natalizumab による JCV 感染に対する影響を検討した。その結果、Natalizumab は JCV 増殖に対して直接的な作用は持っていない事を明らかにした。[鈴木忠樹、山内聡子(北海道大学)、寸田祐嗣(北海道大学)、大場靖子(北海道大学)、木村享史(北海道大学)、佐多徹太郎、澤洋文(北海道大学)]

10. 狂犬病に関する研究

固定毒狂犬病ウイルス及び街上毒狂犬病ウイルスの生体内感染細胞中での抗原局在について解析した。街上毒狂犬病ウイルス感染細胞では、抗原は細胞質中で小さなドット状に分布するが固定毒狂犬病ウイルス感染細胞では細胞質中全域に存在する事が分かった。個々の抗原発現ベクターを構築し解析した結果、街上毒狂犬病ウイルス N 抗原依存性に感染細胞中でのウイルス抗原局在が決定されることが明らかとなった。現在、N 抗原と相互作用する宿主因子の同定及び局在決定機序について解析を行っている。[飛梅実、佐藤由子]

III. ワクチンに関する研究

1. ウェストナイルウイルスワクチンの開発

フラビウイルスのうち、警戒が必要なウェストナイルウイルス (WNV)、日本脳炎ウイルス (JEV)、輸入症例が急激に増加しているデングウイルス (DENV) について、ウイルス様粒子 (VLP) ワクチン開発研究を実施、または新規に開始した。VLP ワクチンを目指し、フラビウイルス VLP 抗原の安定化・アジュバント効果・誘導抗体のアイソタイプ活性の検討を行った。その結果、1) VLP 抗原保存安定化剤に蔗糖が有効であること、2) 免疫マウス血清の IgG2a 画分にウイルス特異抗体価が高く誘導されること、3) アラムアジュバントの添加で IgG1 アイソタイプの特異抗体価が増強されること、を示すことができた。[大滝尚広(HS 財団 RR)、高橋秀宗、金子恵子(臨時職員)、小島朝人(再任用職員)、五味康行(阪大微研)、鈴木忠樹]

2. HIV-1 ワクチンの開発

HIV-1 中和抗体をマウスにおいて誘導する抗原の開発を目的とした。小実験動物での抗体誘導は、ワクチン開発における意義があると考えた。広域中和エピトープとして知られている gp41 の脂質膜に近い領域 (MPER) を標的とするために、HIV-1 様粒子から脂質膜を取り除いた Core-Env を抗原とした。さらに中和能をエンハンスさせる目的で標的細胞へ Fc レセプターを発現させ中和能を調べた。誘導したモノクローナル抗体の中には、サブ

タイプ A, AE, AG, B, C, D の env を有するシュードウイルスに対し、1 µg/mL で中和能を示すものがあった。Core-Env 抗原は、広域中和抗体誘導抗原として有効な可能性がある。[高橋秀宗、金子恵子(臨時職員)、飛梅 実、巽 正志(エイズ研究センター)]

3. SARS-CoV のワクチンに関する研究

(1) SARS-CoV 感染動物モデルを用いた UV 不活化 SARS-CoV の副反応について

重症急性呼吸器症候群 (SARS) 発症マウスモデルを用いて、SARS コロナウイルス (SARS-CoV) 不活化ワクチンの免疫効果と副反応について検討している。これまでに UV 不活化 SARS-CoV (UV-V) の皮下免疫マウスではウイルス感染後に肺に高度な好酸球浸潤が引き起こされるが、それは TLR リガンドをアジュバントとして加えることで軽減されることを明らかにした。今回は UV-V 群と TLR リガンドをアジュバントにした UV-V+TLR 群のウイルス攻撃 1 日目の肺での発現遺伝子を調べた。UV-V 免疫群、UV-V+TLR 免疫群も感染後 1 日では、非免疫群と比較して Th2 サイトカインの遺伝子発現が高かったが、UV-V では IL4 が、UV-V+TLR 免疫群では IL10 の発現がより高かった。肺局所の好酸球浸潤軽減は、Th2 サイトカインの中でも IL4 の発現を抑えることで可能となることが推測された。 [岩田奈織子、永田典代、辻 隆裕、長谷川秀樹、佐藤由子、横田恭子(免疫部)、宇田晶彦(獣医学部)、水谷哲也(ウイルス第一部)、西條政幸(ウイルス第一部)、森川 茂(ウイルス第一部)、佐多徹太郎]

IV. プリオンに関する研究

1. BSE 由来プリオンの感染性を評価する新規トランスジェニックマウスの開発

プリオンが持続感染可能な神経芽細胞腫由来細胞株 N2a から再クローニングにより樹立されたプリオン高感受性細胞 N2a-5 と低感受性の N2a-1 の比較 2 次元電気泳動法から、プリオン感染成立に関与すると考えられる生体側因子 peripherin を同定した。この分子を過剰発現するトランスジェニックマウスを作成し BSE 由来プリオン (和歌山株をマウスで 3 代経代したもの) を脳内接種したところ、0.02% 脳乳剤接種群では peripherin 過剰発現トランスジェニックでは病期の短縮が認められた。試験管内での解析では、peripherin 過剰発現細胞ではプリオンの細胞内への取り込み効率が增强されることが示唆されており、peripherin トランスジェニックマウスは微量プリオンの病原性評価に有用なマウスと成り得ることが示唆された。現在、peripherin の細胞内へのプリオン取り込み

に関する作用機序について解析を行っている。[飛梅 実、佐藤由子、松田潤一郎(基盤研)、佐多徹太郎]

2. ヒトプリオン病の早期診断系の開発

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) に代表されるプリオン病の診断は、脳組織中よりの異常型プリオンの検出により確定されるが、生検は患者への負担が大きい。CJD では髄液中へ細胞内のシグナル伝達分子である 14-3-3 蛋白質が特異的に放出されることが報告されている。我々はウエスタンブロット法を用いた髄液中 14-3-3 蛋白質濃度測定法を開発し、各病院からの検査依頼に応じている。また、同時に国内での濃度基準の統一を図るため、ヒト由来細胞株を用いて作成した 14-3-3 蛋白質を標準標品として作成し、国内の検査機関に配布している。加えて、BSE 由来プリオンの感染により引き起こされるヒトプリオン病 (vCJD) のモデルである BSE 接種サル の経時的な髄液検査から BSE 感染サルモデルにおいても病態の進行に付随し髄液中 14-3-3 蛋白質濃度の上昇が認められることを明らかにしている。[飛梅 実、高橋秀宗、佐藤由子、佐多徹太郎]

V. 厚生労働省共同利用機器の運用

1. SU6600 形低真空分析走査電子顕微鏡の運用

平成 22 年度も順調に運用された。本年度中に処理した検体数は 140 検体で、その内訳は感染研内部 84 検体、外部のみ 56 検体であった。

また、見学者の対応は 15 回、86 名であった。公務員が 16 名、学生ら 28 名、外国人 8 名、一般 34 名であった。これは一般公開の折の電顕ツアー (3 回) 対応である。東日本大震災の折にはターボポンプ異常により緊急停止したが、特に大きな異常は無く、その後無事に稼働している。[齋藤典子(臨時職員)]

VI. 機器管理運営委員会機器の運用

1. 戸山庁舎透過型電子顕微鏡

総依頼数 8 件、樹脂包埋検体数 34 検体 (190 ブロック)、ネガティブ染色数 3 検体、ネガティブ免疫染色数 1 検体であった。ネガティブ染色は HIV-1 core について行い継続中である。HPV 感染中和抗体の機能を擬似ウイルス接種細胞で解析することが出来た。

つつが虫病リケッチアの細胞侵入、増殖から脂肪滴形成にいたるまでの細胞の形態変化を解析中である。CMV 感染機構 (上皮細胞への細胞-細胞間感染) の解析中である。炭疽菌の増殖ステージ (芽胞→栄養型細胞→莢膜発現細胞) 毎の菌体構造の観察において栄養型細胞、莢

膜発現細胞の菌体構造の観察が出来た。試料が出来次第、芽胞の観察も行う予定である [金子恵子 (臨時職員)、佐多徹太郎]。

2. 村山庁舎透過及び走査電子顕微鏡

本年度の総依頼件数は 32 件であり、透過電子顕微鏡利用は 30 件、走査電子顕微鏡は 2 件であった。うち 1 件は検定業務関連の検索依頼であった。依頼者は感染病理部の他、ウイルス一部、ウイルス二部、ウイルス三部、エイズ研究センター、インフルエンザセンター、ゲノムセンター、昆虫科学部、動物管理室、バイオセーフティ管理室、細菌第二部、血液・安全性研究部であった。[片岡紀代(臨時職員)、藤野美穂子(臨時職員)、鈴木忠樹、永田典代、佐多徹太郎]

品質管理に関する業務

1. 検定検査

経口生ポリオワクチン (3 型) の神経毒力試験 (病理試験) を 1 件実施した。また、検定業務に関わる病理あるいは電子顕微鏡検査依頼は合計 3 件で、依頼者は血液安全性研究部 (1 件)、インフルエンザ研究センター (2 件) であった。[辻 隆裕、鈴木忠樹、岩田奈織子、永田典代、藤野美穂子(臨時職員)、片岡紀代(臨時職員)、原嶋綾子(再任用職員)、佐多徹太郎]

2. 行政検査

ウイルス行政検査の依頼：大阪市立環境科学研究所から麻疹・風しん疑似患者の病原ウイルス遺伝子検出検査として血清 4 件、咽頭ぬぐい液 4 件が送られ、検査を行った。[中島典子、片野晴隆]

国際協力関係業務

(1) 中島典子：ベトナムハノイ小児病院、熱帯感染症研究所附属病院におけるインフルエンザ診断に関する研究・技術指導。

(2) 阿部賢治：ベトナム、タイ、ミャンマー、韓国、中国の大学および医療機関における病理、血清、ウイルス、遺伝子診断に関する研究・技術指導、現地セミナーを実施した。

(3) 永田典代、鈴木忠樹：Global Health Security Action Group Laboratory-Network の活動の一環である、第三回目のワークショップ Wet Lab: Rapid Diagnostic EM in Suspected Bioterrorist Attacks and Infectious diseases 2010 (平成 22 年 12 月 1、2 日 Robert Koch 研究所主催、ベルリン、ドイツ) に参加した。バイオテロリストによるバ

イオ攻撃や感染症の病原体の電子顕微鏡的迅速診断法に携わる専門家の技術訓練、技術の向上等を目的としている。日本では扱うことの困難な病原体がサンプルとして提供され、実際に観察したことは非常に有意義であった。

(4) 徳永研三：2010 年度 JICA 集団研修「HIV/AIDS の診断・予防・対策モデル」における講義“Viral properties of African HIV-1”、JICA 大阪、平成 22 年 5 月 28 日

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Nakamura T, Sato Y, Watanabe D, Ito H, Shimonohara N, Tsuji T, Nakajima N, Suzuki Y, Matsuo K, Nakagawa H, Sata T, Katano H. Nuclear localization of Merkel cell polyomavirus large T antigen in Merkel cell carcinoma. *Virology*. 2010. 398:273-9.
- 2) Ohno H, Ogata Y, Suguro H, Yokota S, Watanabe A, Kamei K, Yamagoe S, Ishida-Okawara A, Kaneko Y, Horino A, Yamane K, Tsuji T, Nagata N, Hasegawa H, Arakawa Y, Sata T, Miyazaki Y. An outbreak of histoplasmosis among healthy young Japanese women after traveling to Southeast Asia. *Intern Med*. 2010. 49:491-5.
- 3) Kanno T, Sato Y, Nakamura T, Sakamoto K, Sata T, Katano H. Genotypic and clinicopathological characterization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in Japan. *J Med Virol*. 2010. 82(3):400-6.
- 4) Ainai A, Ichinohe T, Tamura SI, Kurata T, Sata T, Tashiro M, Hasegawa H. Zymosan enhances the mucosal adjuvant activity of poly(I:C) in a nasal influenza vaccine. *J Med Virol*. 2010. 82(3):476-84.
- 5) Hatano B, Kojima A, Sata T, Katano H. Virus detection using viro-ademebeads, a rapid capture system for viruses, and plaque assay in intentionally virus-contaminated beverages. *Jpn J Infect Dis*. 2010. 63(1):52-4.
- 6) Hatano B, Maki T, Obara T, Fukumoto H, Hagsisawa K, Matsushita Y, Okutani A, Bazartseren B, Inoue S, Sata T, Katano H. LAMP Using a Disposable Pocket Warmer for Anthrax Detection, a Highly Mobile and Reliable Method for Anti-Bioterrorism. *Jpn J Infect Dis*. 2010. 63(1):36-40.
- 7) Nakajima N, Hata S, Sato Y, Tobiume M, Katano H, Kaneko K, Nagata N, Kataoka M, Ainai A, Hasegawa H,

- Tashiro M, Kuroda M, Odai T, Urasawa N, Ogino T, Hanaoka H, Watanabe M, Sata T. The First Autopsy Case of Pandemic Influenza (A/H1N1pdm) Virus Infection in Japan: Detection of a High Copy Number of the Virus in Type II Alveolar Epithelial Cells by Pathological and Virological Examination. *Jpn J Infect Dis.* 2010. 63(1):67-71.
- 8) Takiyama A, Wang L, Tanino M, Kimura T, Kawagishi N, Kunieda Y, Katano H, Nakajima N, Hasegawa H, Takagi T, Nishihara H, Sata T, Tanaka S. Sudden Death of a Patient with Pandemic Influenza (A/H1N1pdm) Virus Infection by Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jpn J Infect Dis.* 2010. 63(1):72-4.
- 9) Sato Y, Shimonohara N, Hanaki KI, Goto M, Yamakawa Y, Horiuchi M, Takahashi H, Sata T, Nakajima N. ImmunoAT method: An initial assessment for the detection of abnormal isoforms of prion protein in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues. *J Virol Methods.* 2010. 165(2):261-7. Epub 2010 Feb 10.
- 10) Kimura T, Ishikawa K, Sakasegawa Y, Teruya K, Sata T, Schätzl H, Doh-Ura K.: GABAA receptor subunit beta1 is involved in the formation of protease-resistant prion protein in prion-infected neuroblastoma cells. *FEBS Lett.* 2010. 584:1193-8. Epub 2010 Feb 14.
- 11) Sakamoto K, Asanuma H, Nakamura T, Kanno T, Sata T, Katano H. Immune response to intranasal and intraperitoneal immunization with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in mice. *Vaccine.* 2010. 28:3325-32.
- 12) Ikebe T, Ato M, Matsumura T, Hasegawa H, Sata T, Kobayashi K, Watanabe H. Highly frequent mutations in negative regulators of multiple virulence genes in group A streptococcal toxic shock syndrome isolates. *PLoS Pathog.* 2010. 6:e1000832.
- 13) Tatemichi Y, Oikawa H, Maesawa C, Ambo J, Sato M, Koike H, Sata T, Fujioka T, Masuda T. Detection of human papillomavirus in a urothelial carcinoma mimicking urethral caruncle. *Int J Urol.* 2010. 17:189-91.
- 14) Serizawa M, Sekizuka T, Okutani A, Banno S, Sata T, Inoue S, Kuroda M. Genomewide screening for novel genetic variations associated with ciprofloxacin resistance in *Bacillus anthracis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010. 54:2787-92.
- 15) Takahashi H, Akazawa D, Kato T, Date T, Shirakura M, Nakamura N, Mochizuki H, Tanaka-Kaneko K, Sata T, Tanaka Y, Mizokami M, Suzuki T, Wakita T. Biological properties of purified recombinant HCV particles with an epitope-tagged envelope. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010. 395:565-71.
- 16) Kuroda M, Katano H, Nakajima N, Tobiume M, Ainai A, Sekizuka T, Hasegawa H, Tashiro M, Sasaki Y, Arakawa Y, Hata S, Watanabe M, Sata T. Characterization of quasispecies of pandemic 2009 influenza A virus (A/H1N1/2009) by de novo sequencing using a next-generation DNA sequencer. *PLoS One.* 2010. 5(4):e10256.
- 17) Iwamaru Y, Imamura M, Matsuura Y, Masujin K, Shimizu Y, Shu Y, Kurachi M, Kasai K, Murayama Y, Fukuda S, Onoe S, Hagiwara K, Yamakawa Y, Sata T, Mohri S, Okada H, Yokoyama T. Accumulation of L-type bovine prions in peripheral nerve tissues. *Emerg Infect Dis.* 2010. 16:1151-4.
- 18) Ueno T, Tanaka K, Kaneko K, Taga Y, Sata T, Irie S, Hattori S, Ogawa-Goto K. Enhancement of procollagen biosynthesis by p180 through augmented ribosome association on the endoplasmic reticulum in response to stimulated secretion. *J Biol Chem.* 2010. 285:29941-50.
- 19) Ohtaki N, Takahashi H, Kaneko K, Gomi Y, Ishikawa T, Higashi Y, Kurata T, Sata T, Kojima A. Immunogenicity and efficacy of two types of West Nile virus-like particles different in size and maturation as a second-generation vaccine candidate. *Vaccine.* 2010. 28:6588-96.
- 20) Satoh K, Tobiume M, Matsui Y, Mutsukura K, Nishida N, Shiga Y, Eguchi K, Shirabe S, Sata T. Establishment of a standard 14-3-3 protein assay of cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for Creutzfeldt-Jakob disease. *Lab Invest.* 2010. 90:1637-44.
- 21) Ichinohe T, Ainai A, Ami Y, Nagata N, Iwata N, Kawaguchi A, Suzaki Y, Odagiri T, Tashiro M, Takahashi H, Strayer DR, Carter WA, Chiba J, Tamura S, Sata T, Kurata T, Hasegawa H. Intranasal administration of adjuvant-combined vaccine protects monkeys from challenge with the highly pathogenic influenza A H5N1 virus. *J Med Virol.* 2010. 82:1754-61.
- 22) Yamada S, Kosugi I, Katano H, Fukui Y, Kawasaki H, Arai Y, Kurane I, Inoue N. In vivo imaging assay for the convenient evaluation of antiviral compounds against cytomegalovirus in mice. *Antiviral Res.* 2010. 88:45-52.
- 23) Ueno T, Kaneko K, Katano H, Sato Y, Mazitschek R,

- Tanaka K, Hattori S, Irie S, Sata T, Ogawa-Goto K. Expansion of the trans-Golgi network following activated collagen secretion is supported by a coiled-coil microtubule-bundling protein, p180, on the ER. *Exp Cell Res*. 2010. 316:329-40.
- 24) Shintaku M, Kaneda D, Tada K, Katano H, Sata T. Human herpes virus 6 encephalomyelitis after bone marrow transplantation: Report of an autopsy case. *Neuropathology*. 2010. 30:50-5.
- 25) Utachee P, Nakamura S, Isarangkura-na-ayuthaya P, Tokunaga K, Sawanpanyalert P, Ikuta K, Auwanit W, Kameoka M. Two N-linked glycosylation sites in V2 and C2 regions of human immunodeficiency virus type 1 CRF01_AE envelope glycoprotein gp120 regulate viral neutralization susceptibility to the human monoclonal antibody specific for CD4 binding domain. *J Virol*. 2010. 84:4311-20.
- 26) Mitsuishi T, Iwabu Y, Tokunaga K, Sata T, Kaneko T, Ohara K, Ohsawa I, Oda F, Yamada Y, Kawana S, Ozaki K, Nakatake M, Yamada O. Combined analysis of cell growth and apoptosis-regulating proteins in HPVs associated anogenital tumors. *BMC Cancer*. 2010. 10:118.
- 27) Iwabu Y, Fujita H, Tanaka Y, Sata T, Tokunaga K. Direct internalization of cell-surface BST-2/tetherin by the HIV-1 accessory protein Vpu. *Commun Integr Biol*. 2010. 3(4):366-9.
- 28) Kameoka M, Isarangkura-na-Ayuthaya P, Kameoka Y, Sapsutthipas S, Soonthornsata B, Nakamura S, Tokunaga K, Sawanpanyalert P, Ikuta K, Auwanit W. The role of lysine residue at amino acid position 165 of human immunodeficiency virus type 1 CRF01_AE Gag in reducing viral drug susceptibility to protease inhibitors. *Virology*. 2010. 405(1):129-38.
- 29) Iwabu Y, Kinomoto M, Tatsumi M, Fujita H, Shimura M, Tanaka Y, Ishizaka Y, Nolan D, Mallal S, Sata T, Tokunaga K. Differential anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif proteins derived from different subtypes. *J Biol Chem*. 2010. 285(46):35350-8.
- 30) Ward SC, Thung SN, Lim KH, Tran TT, Hong KB, Hoang PL, Jang JJ, Park YN, Abe K: Hepatic progenitor cells in liver cancers from Asian children. *Liver Int*. 2010. 30:102-11.
- 31) Htun MM, Kyi KP, Oo KM, Khin M, Tun WM, Oo SS, Lwin KO, Abe K: Presence of hepatitis C virus RNA by nested polymerase chain reaction in plasma-derived hepatitis B vaccine non-responders. *Myanmar Health Sciences Research Journal*. 2010. 22:101-4.
- 32) Abe K. Chapter 76: Hepatitis B virus. In: Don Liu eds. *Molecular detection of human viral pathogens*. Florida, USA, Taylor & Francis CRC Press, pp 847-59, 2010.
- 33) Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Taguchi F. Studies of severe acute respiratory syndrome coronavirus pathology in human cases and animal models. *Vet Pathol*. 2010. 47:881-92.
- 34) Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol*. 2010. 84:12658-64.
- 35) Watanabe S, Masangkay JS, Nagata N, Morikawa S, Mizutani T, Fukushi S, Alviola P, Omatsu T, Ueda N, Iha K, Taniguchi S, Fujii H, Tsuda S, Endoh M, Kato K, Tohya Y, Kyuwa S, Yoshikawa Y, Akashi H. Bat coronaviruses and experimental infection of bats, the Philippines. *Emerg Infect Dis*. 2010. 16:1217-23.
- 36) Iwaki M, Komiya T, Yamamoto A, Ishiwa A, Nagata N, Arakawa Y, Takahashi M. Genome organization and pathogenicity of *Corynebacterium diphtheriae* C7(-) and PW8 strains. *Infect Immun*. 2010. 78:3791-800.
- 37) Hayasaka D, Nagata N, Hasegawa H, Sata T, Takashima I, Koike S. Early mortality following intracerebral infection with the Oshima strain of tick-borne encephalitis virus in a mouse model. *J Vet Med Sci*. 2010. 72:391-396.
- 38) Haga S, Nagata N, Okamura T, Yamamoto N, Sata T, Yamamoto N, Sasazuki T, Ishizaka Y. TACE antagonists blocking ACE2 shedding caused by the spike protein of SARS-CoV are candidate antiviral compounds. *Antiviral Res*. 2010. 85:551-5.
- 39) Yoshikawa T, Hill TE, Yoshikawa N, Popov VL, Galindo CL, Garner HR, Peters CJ, Tseng CT. Dynamic innate immune responses of human bronchial epithelial cells to severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *PLoS One*. 2010. 5(1):e8729.
- 40) Morrill JC, Ikegami T, Yoshikawa-Iwata N, Lokugamage N, Won S, Terasaki K, Zamoto-Niikura A, Peters CJ, Makino S. Rapid accumulation of virulent rift valley Fever virus in mice from an attenuated virus carrying a single nucleotide substitution in the m RNA. *PLoS One*.

2010. 5(4):e9986
- 41) Orba Y, Suzuki T, Makino Y, Kubota K, Tanaka S, Kimura T, Sawa H. Large T antigen promotes JC virus replication in G2-arrested cells by inducing ATM- and ATR-mediated G2 checkpoint signaling. *J Biol Chem.* 2010. 285(2):1544-54.
- 42) Suzuki T, Orba Y, Okada Y, Sunden Y, Kimura T, Tanaka S, Nagashima K, Hall WW, Sawa H. The human polyoma JC virus agnoprotein acts as a viroporin. *PLoS Pathog.* 2010. 6(3):e1000801.
- 43) Ohtake N, Niikura K, Suzuki T, Nagakawa K, Mikuni S, Matsuo Y, Kinjo M, Sawa H, Ijiro K. Low pH-Triggered Model Drug Molecule Release from Virus-Like Particles. *Chembiochem.* 2010. 11(7):959-62.
- 44) Suzuki T, Yamanouchi S, Sunden Y, Orba Y, Kimura T, Sawa H. Natalizumab has no direct biological effect on JC virus infectivity in permissive human neural cell lines. *J Med Virol.* 2010. 82(7):1229-35.
- 45) Hasebe R, Suzuki T, Makino Y, Igarashi M, Yamanouchi S, Maeda A, Horiuchi M, Sawa H, Kimura T. Transcellular transport of West Nile virus-like particles across human endothelial cells depends on residues 156 and 159 of envelope protein. *BMC Microbiol.* 2010. 10:165.
- 46) Kawaguchi A, Suzuki T, Kimura T, Sakai N, Ayabe T, Sawa H, Hasegawa H. Functional analysis of an alpha-helical antimicrobial peptide derived from a novel mouse defensin-like gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010. 398(4):778-84.
- 47) Ishii Y, Tanaka K, Kondo K, Takeuchi T, Mori S, Kanda T. Inhibition of nucleareentry of HPV16 pseudovirus-packaged DNA by an anti-HPV16 L2 neutralizing antibody. *Virology.* 2010. 406(2):181-8.
- 48) Hajj E H, El-Sabban M, Hasegawa H, Zaatari G, Ablain J, Saab TS, Janin A, Mahfouz R, Nasr R, Kfoury Y, Nicot C, Hermine O, Hall WW, de The H, Bazarbachi A. Therapy-induced selective loss of leukemia-initiating cell activity in murine ATL. *J Exp Med.* 2010 Dec 20;207(13):2785-92.
- 49) Isawa H, Kuwata R, Hoshino K, Tsuda Y, Sakai K, Watanabe S, Nishimura M, Satho T, Kataoka M, Nagata N, Hasegawa H, Bando H, Yano K, Sasaki T, Kobayashi M, Mizutani T, Sawabe K. Identification and molecular characterization of a new nonsegmented double-stranded RNA virus isolated from *Culex* mosquitoes in Japan. *Virus Res* 2010 Sep 25. [Epub ahead of print]
- 50) Watters KM, Dean J, Hasegawa H, Sawa H, Hall W, Sheehy N. Cytokine and growth factor expression by HTLV-1 Lck-tax transgenic cells in SCID mice. *AIDS Res Human Retrovir* 2010 May;26(5):593-603
- 51) Tamura S, Hasegawa H, Kurata T. Estimation of the effective doses of nasal-inactivated influenza vaccine in humans from mouse-model experiments. *Jpn J Infect Dis* 2010 Jan;63(1):8-15
2. 和文発表
- 1) 片野晴隆、佐多徹太郎：Primary effusion lymphoma 原発性滲出液リンパ腫。癌診療指針のための病理診断プラクティス、リンパ球増殖疾患。中山書店、大阪、2010. 11
- 2) 片野晴隆：ポリオーマウイルス感染と病態 —メルケル細胞ポリオーマウイルスを中心に。化学療法の領域 26:1251-1258, 2010
- 3) 岡本 尚、木村 宏、片野晴隆、塚田訓久、今井健一、高折晃史：エイズ発症の危険因子としての微生物間相互作用。日本エイズ学会誌 12:59-66, 2010
- 4) 岡田誠治、片野晴隆、萩原将太郎、永田安伸、安岡彰：HIV-1 感染と悪性腫瘍。日本エイズ学会誌 12: 81-88, 2010
- 5) 佐多徹太郎、中島典子、永田典代、佐藤由子：新興・再興感染症の病理。病理と臨床 28:381-387, 2010
- 6) 中島典子、佐多徹太郎、羽田 悟：新型インフルエンザウイルスの病理組織像。Medical Technology 38: 535-536, 2010
- 7) 中島典子、佐藤由子、佐多徹太郎：2009年 H1N1 新型インフルエンザウイルス感染症の病理学的特徴。医学と薬学 63:845-851, 2010
- 8) 中島典子、佐藤由子、佐多徹太郎：インフルエンザの病理。臨床と微生物 37:577-583, 2010
- 9) Ota I, Katsura Y, Yoshida C, Yoshizawa K, Ohtani H, Sata T, Komeno T. [Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in a patient with mantle cell lymphoma]. *Rinsho Ketsueki.* 2010 Dec;51(12):1786-8. Japanese
- II. 学会発表
1. 国際学会
- 1) Yukie Iwabu, Hideaki Fujita, Yoshitaka Tanaka, Tetsutaro Sata, Kenzo Tokunaga (presenter): Direct internalization of cell-surface BST-2/tetherin by HIV-1 Vpu. Centennial

- Retroviruses Meeting (CRM2010), May 2010, Prague, Czech Republic
- 2) Katano H, Sakamoto K, Asanuma H, Nakamura T, Kanno T, Sata T. Immune response to intranasal and intraperitoneal immunization with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in mice. 35th International Herpesvirus Workshop, July 2010, Salt Lake City, USA
 - 3) Takahashi H, Tobiume M, Sata T: Immunization with virus-like particles of human immunodeficiency virus type 1 produces neutralizing antibodies against subtype B pseudoviruses. AIDS vaccine 2010 conference, September 2010, Atlanta, USA
 - 4) Nakajima N, Sato Y, Katano H, Hasegawa H, Sata T. Pathological findings of autopsy cases infected with 2009 pandemic influenza A virus in Japan. Option for the Control of Influenza VII, September 2010, HongKong, China
 - 5) Hasegawa H, Ainai A, Nagata N, Iwata N, Ami Y, Tamura S, Tanimoto T, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Kurata T. Intranasal immunization of H5N1 vaccine with TLR3 agonist, promotes cynomolgus monkey against HPIV challenge. Options for the Control of Influenza VII, September 2010, HongKong, China
 - 6) Hideaki Fujita, Yukie Iwabu, Kenzo Tokunaga, Tetsutaro Sata, Keiko Fujimoto, Ryo Tachiyama, Daisuke Ishikawa, Masaki Matsumoto, Keiichi I Nakayama, and Yoshitaka Tanaka: Targeting of recycling endosomes to the cleavage furrow requires ubiquitylation of membrane proteins. Biochemistry and Cell Biology of ESCRTs in Health and Disease (ASBMB Special Meeting), October 2010, Utah, USA
 - 7) Abe K. Invited lecture: Hepatitis C in experimentally infected chimpanzees: comparison with hepatitis B. 4th Ditan International Conference on Infectious Diseases, July 2010, Beijing, China
 - 8) Abe K. Invited lecture: Molecular-based epidemiology and pathology of hepatitis B virus infection. The National Conference on Medical Molecular Biology and Biochemistry, September 2010, Hanoi, Vietnam
 - 9) Suzuki T, Orba Y, Makino Y, Okada Y, Sunden Y, Kimura T, Hasegawa H, Sata T, Hall WW, Sawa H. Disruption of Intracellular Vesicular Trafficking by Agnoprotein is Essential for Viroporin Activity and JC Virus Replication. The 10th International Symposium in NeuroVirology, October 2010, Italy
 - 10) Kenzo Tokunaga: Battles between Host and Viruses: Molecular Mechanisms of the Inactivation of Antiviral Host Factors by HIV-1 Accessory Proteins. Thai NIH Seminar, National Institute of Health Thailand. October 2010, Bangkok, Thailand (タイ NIH セミナー)
2. 国内学会
- 1) 片野晴隆、中島典子、辻 隆裕、鈴木良夫、佐多徹太郎：メルケル細胞ポリオーマウイルス large T 抗原の核発現。第 99 回日本病理学会（東京）2010 年 4 月
 - 2) 菅野隆行、佐多徹太郎、片野晴隆：日本における KSHV 関連疾患の臨床病理と KSHV サブタイプ解析。第 99 回日本病理学会総会（東京）2010 年 4 月
 - 3) 中島典子、羽田 悟、飛梅 実、片野晴隆、永田典代、相内 章、長谷川秀樹、岩田奈織子、辻 隆裕、渡辺正秀、佐多徹太郎：本邦初の新型インフルエンザウイルス (A/H1N1pdm) 肺炎の剖検例。第 99 回日本病理学会（東京）2010 年 4 月
 - 4) 岩田奈織子、永田典代、辻 隆裕、長谷川秀樹、佐藤由子、佐多徹太郎：SARS-CoV 感染動物モデルを用いた UV 不活化 SARS-CoV の免疫効果と副反応について。第 99 回日本病理学会（東京）2010 年 4 月
 - 5) 長谷川秀樹、永田典代、岩田奈緒子、辻 隆裕、佐多徹太郎：新型インフルエンザウイルス A/(H1N1)pdm のフェレットにおける病原性の検討。第 99 回日本病理学会総会（東京）2010 年 4 月
 - 6) 瀧山晃弘、王磊、谷野美智枝、木村太一、西原広史、川岸直樹、國枝保幸、片野晴隆、長谷川秀樹、高木知敬、佐多徹太郎、田中伸哉：新型インフルエンザ (A/H1N1pdm)肺炎によるびまん性肺障害により急死した 1 剖検例。第 99 回日本病理学会総会（東京）2010 年 4 月
 - 7) 片野晴隆、坂本康太、福本 瞳、菅野隆行、佐藤由子、佐多徹太郎：HHV-8 がコードする miRNA の発現とその診断への応用。第 25 回ヘルペスウイルス研究会（浜松）2010 年 6 月
 - 8) 片野晴隆、坂本康太、福本 瞳、菅野隆行、佐藤由子、佐多徹太郎：HHV-8 がコードする miRNA の発現とその診断への応用。第 7 回 EB ウイルス研究会（札幌）2010 年 7 月
 - 9) 田中道子、佐多徹太郎、井出隆広、箕輪敦子、川口 寧：HSV-1 VP22 の新規機能の解明。第 25 回ヘルペスウイルス研究会（静岡）2010 年 7 月
 - 10) 酒井宏治、永田典代、網 康至、岩田奈織子、鈴木忠樹、

- 水谷哲也、福士秀悦、須崎百合子、緒方もも子、西條政幸、長谷川秀樹、山田靖子、倉根一郎、森川 茂：カニクイザルで致死的感染症を起こしたイヌジステンパーウイルスの性状と実験感染サルでの病原性の解析。第 150 回日本獣医学会学術集会（帯広）2010 年 9 月
- 11) 菅野隆行、佐多徹太郎、片野晴隆：自発的再活性化が亢進した KSHV 感染細胞株の解析。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
 - 12) 坂本康太、福本 瞳、佐藤由子、水谷隆太、佐多徹太郎、片野晴隆：ヒトヘルペスウイルス 8 関連疾患におけるウイルス micro RNA の発現。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
 - 13) 片野晴隆、坂本康太、武内恵梨香、菅野隆行、福本瞳、佐多徹太郎：HHV-8 がコードするマイクロ RNA miRK12-3 は RapGef2 の発現を抑制し潜伏感染維持に貢献する。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
 - 14) 福本 瞳、坂本康太、佐多徹太郎、片野晴隆：ヒトヘルペスウイルス 8 がコードする miRNA の血清診断への応用。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
 - 15) 高橋秀宗、飛梅 実、田中恵子、佐多徹太郎：ウエストナイルウイルス様粒子抗原の形態が免疫原性を与える影響。第 58 回ウイルス学会総会（徳島）2010 年 11 月
 - 16) 中島典子、佐藤由子、片野晴隆、長谷川秀樹、佐多徹太郎：日本の 2009 年 H1N1 新型インフルエンザウイルス感染症剖検例の病理。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
 - 17) 岩部幸枝、藤田英明、田中嘉孝、佐多徹太郎、徳永研三：HIV-1 Vpu による BST-2/tetherin の機能阻害に関与する cofactor の検索。第 58 回日本ウイルス学会総会（徳島）2010 年 11 月
 - 18) 徳永研三、岩部幸枝、藤田英明、田中嘉孝、佐多徹太郎：HIV-1 Vpu による細胞表面 BST-2/tetherin の直接的な internalization。第 58 回日本ウイルス学会総会（徳島）2010 年 11 月
 - 19) 亀岡正典、Panasda Isarangkura-na-ayuthaya、亀岡陽子、Sompong Sapsutthipas、Bongkot Soonthornsata、中村昇太、徳永研三、Pathom Sawanpanyalert、生田和良、Wattana Auwanit：CRF01_AE Gag 165 番目のリジン残基がプロテアーゼ阻害剤に対するウイルスの薬剤感受性を低下させる分子機構。第 58 回日本ウイルス学会総会（徳島）2010 年 11 月
 - 20) Piraporn Utachee、中村昇太、Panasda Isarangkura-na-ayuthaya、徳永研三、Pathom Sawanpanyalert、生田和良、Wattana Auwanit、亀岡正典：Two N-linked glycosylation sites in Env gp120 regulate the susceptibility of CRF01_AE viruses to the CD4 binding domain antibody, IgG1 b12。第 58 回日本ウイルス学会総会（徳島）2010 年 11 月
 - 21) 池田輝政、Abd El Galil Khaled Hussein、徳永研三、前田和彦、佐多徹太郎、阪口薫雄、Thierry Heidman、小糸 厚：哺乳類 APOBEC1 による内在性レトロエレメント制御機構の解析。第 58 回日本ウイルス学会総会（徳島）2010 年 11 月
 - 22) 岩部幸枝、佐多徹太郎、徳永研三：BST-2/tetherin。第 24 回日本エイズ学会シンポジウム[Restriction Factor]（東京）2010 年 11 月
 - 23) 真田崇弘、荻和宏明、永田典代、谷川洋一、Nur Hardy Abu Daud、瀬戸隆弘、吉松組子、有川二郎、好井健太郎、高島郁夫：Puumala ウイルスを感染させたシリアンハムスター（*Mesocricetus auratus*）の感染動態の解析。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
 - 24) 早坂大輔、藤井克樹、永田典代、ディン テュアン デュク、田中香苗、岩田奈緒子、北浦一孝、木下一美、佐多徹太郎、鈴木隆二、森田公一：日本脳炎ウイルス感染における重症化機序の解析。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
 - 25) 宇田晶彦、棚林 清、永田典代、藤田 修、堀田明豊、山本美江、山田章雄：SARS コロナウイルス感染 hACE2Tg マウスの肺における初期宿主応答の解析。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
 - 26) 永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐藤由子、森川茂、佐多徹太郎：SARS 発症マウスモデルにおける IFN- γ の投与効果。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
 - 27) 渡辺俊平、Masangkay Joseph S、永田典代、森川 茂、水谷哲也、福士秀悦、大松 勉、上田直也、伊波興一朗、谷口 怜、藤井ひかる、津田峻平、加藤健太郎、遠矢幸伸、久和 茂、吉川泰弘、明石博臣：フィリピンにおけるコウモリコロナウイルスの検出および飼育食果コウモリを用いたウイルス感染実験。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
 - 28) 酒井宏治、田丸精治、前田 健、永田典代、網 康至、岩田奈織子、鈴木忠樹、水谷哲也、福士秀悦、須崎百合子、緒方もも子、長谷川秀樹、西條政幸、山田

- 靖子、倉根一郎、森川 茂：カニクイザルで致死感染症を起こしたイヌジステンパーウイルスのサル及びイヌでの病原性の解析。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
- 29) 李 天成、方 荅、片岡紀代、宮村達男、脇田隆字：日本のブタから分離したブタエンテロウイルス 8 の解析。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
- 30) 岩田奈織子、永田典代、辻 隆裕、長谷川秀樹、佐藤由子、横田恭子、宇田晶彦、水谷哲也、西條政幸、森川 茂、佐多徹太郎：SARS-CoV 感染動物モデルを用いた UV 不活化 SARS-CoV の副反応について。第 58 回日本ウイルス学会（徳島）2010 年 11 月
- 31) 鈴木忠樹、山内聡子、寸田祐嗣、大場靖子、木村享史、佐多徹太郎、澤 洋文：In vitro における Natalizumab の JC virus 感染への影響の検討。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
- 32) 李 天成、方 荅、王 澤均、宋 士利、片岡紀代、鈴木哲朗、脇田隆字：ヒューマンボカウイルス様粒子の作製およびその応用。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
- 33) 長谷川秀樹、相内 章、網 康至、永田典代、田村慎一、谷本武史、真鍋貞夫、石川豊数、宮崎 隆、小田切孝人、田代真人、倉田 毅、佐多徹太郎：経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンによるブースター効果と高病原性 H5N1 ウイルスの感染防御の検討。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
- 34) 相内 章、伊藤 良、浅沼秀樹、鈴木忠樹、谷本武史、小田切孝人、田村慎一、佐多徹太郎、田代真人、長谷川秀樹：2009/10 季節性インフルエンザワクチンの経鼻投与による A/H1N1pdm ウイルスの感染阻害効果の検討。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
- 35) 山崎達也、二宮大輔、長島麻里亜、荒井由佳、手嶋保智、相内 章、長谷川秀樹、藤本 陽、千葉 丈：インフルエンザ中和抗体発現プラスミドを用いた遺伝子治療による感染と重症化の阻止。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
- 36) 伊藤 良、相内 章、浅沼秀樹、鈴木忠樹、千葉 丈、田村慎一、田代真人、佐多徹太郎、長谷川秀樹：経鼻インフルエンザワクチンにおける抗原性の異なる株による追加免疫時の免疫応答の解析。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
- 37) 池辺詠美、川口 晶、田口慎也、川嶋太郎、田中勇悦、堀光雄、澤 洋文、西園 晃、長谷川秀樹、伊波英克：分子シャペロン阻害剤による Tax と Tax 結合蛋白質の機能相関性に対する抑制的影響。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
- 38) 浅沼秀樹、信澤枝里、白倉雅之、許斐奈美、山本典生、中内美奈、網 康至、長谷川秀樹、相内 章、高下恵美、小淵正次、徐 紅、岸田典子、小田切孝人、田代真人：新型インフルエンザウイルス(H1N1pdm)の増殖性に関する検討。第 58 回日本ウイルス学会学術集会（徳島）2010 年 11 月
- 39) 高橋秀宗、飛梅 実、金子恵子、巽 正志、佐多徹太郎：HIV-1 広域中和抗体誘導抗原の開発。第 14 回ワクチン学会総会（東京）2010 年 12 月
- 40) 長谷川秀樹：経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンによる高病原性 H5N1 ウイルスの感染防御と交叉防御の検討。第 14 回日本ワクチン学会学術集会（東京）2010 年 12 月
- 41) 相内 章：インフルエンザワクチン経鼻接種による成人での血清および鼻腔洗浄液中のウイルス特異的中和抗体の評価。第 14 回日本ワクチン学会学術集会（東京）2010 年 12 月
- 42) 黒田 誠、片野晴隆、中島典子、飛梅 実、相内 章、長谷川秀樹、佐々木裕子、荒川宣親、佐多徹太郎：次世代シーケンサーによるパンデミック・インフルエンザウイルス A/H1N1/2009 の多様性解析。第 33 回日本分子生物学会年会（神戸）2010 年 12 月
- 43) 岩部幸枝、佐多徹太郎、徳永研三：APOBEC3G の抗 Alu レトロ転移活性に関わる責任領域の同定。第 33 回日本分子生物学会（神戸）2010 年 12 月
- 44) 岩部幸枝、藤田英明、田中嘉孝、佐多徹太郎、徳永研三：BST-2/tetherin の downregulation における HIV-1 Vpu の cofactor 要求性。第 33 回日本分子生物学会（神戸）2010 年 12 月
- 45) Hideaki Fujita, Yukie Iwabu, Kenzo Tokunaga, Tetsutaro Sata, Keiko Fujimoto, Ryo Tachiyama, Daisuke Ishikawa, Masaki Matsumoto, Keiichi I Nakayama, and Yoshitaka Tanaka: The endosomal vesicles carrying ubiquitylated cargos selectively localizes to the cleavage furrow during cytokinesis. 第 33 回日本分子生物学会（神戸）2010 年 12 月
- 46) Takayoshi Koyama, Kenzo Tokunaga, Tetsutaro Sata, Yukihito Ishizaka: Site-Specific Integration of a Lentiviral Vector in the Human Genome via DNA Double-Strand Breaks. 第 33 回日本分子生物学会（神戸）2010 年 12 月
- 47) 鈴木忠樹、大場靖子、牧野吉倫、岡田由紀、寸田裕嗣、

木村享史、長谷川秀樹、佐多徹太郎、William W. Hall、
澤 洋文：ウイルスタンパク質「Viroporin」の機能制
御に関わる宿主因子とウイルス因子の相互作用。

BMB2010 第33回日本分子生物学会年会・第83回日
本生化学会大会合同大会（神戸）2010年12月

- 48) 小林進太郎、鈴木忠樹、大竹範子、永川桂大、新倉
謙一、木村享史、澤 洋文：JC ウイルスの粒子形成
機構の解析。BMB2010 第33回日本分子生物学会年
会・第83回日本生化学会大会合同大会（神戸）2010
年12月