

7. 感染病理部

部長 佐多 徹太郎

概要

1. 人事等

感染病理部の現定員は16名で、戸山庁舎に3室12名、村山庁舎に1室4名が在籍している。平成17年4月1日に田中道子研究官と尾崎泰子研究官が主任研究官に昇格し、室長4名、主任研究官6名、研究官4名となった。非常勤職員の奥田薫が9月30日付、樋口好美は12月30日付けで都合により退職した。天野朱美子を非常勤職員として9月27日付で採用した。

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。

1. 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. エイズ関連リンパ腫における Epstein-Barr virus 感染に関する調査
3. 病理検体における起因ウイルスの分子生物学的検索
4. ヘルペスウイルス1型および2型の検出と型別
5. ウイルス肝炎に関する研究

・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. 成人T細胞白血病(ATL)モデル動物の作製
3. ウエストナイル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. HIV/SIVに関する研究

・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. ワクチン開発における BVDV 混入 FBS の検討
3. ウエストナイルウイルスワクチンの開発
4. おたふくかぜワクチンに関する研究
5. ポリオワクチンに関する研究

・プリオンに関する研究

1. プリオン検出法
2. 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

・厚生労働省共同利用機器

1. 高分解能走査電子顕微鏡 S-5200 の運用

・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. 村山庁舎透過及び走査電子顕微鏡の運用

・国際協力への参加状況

・検査業務等への参加状況

1. 検定検査
2. 行政検査

業績

調査・研究

・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感染症について病理学的に検索した。2005年度、人体由来の検体数は121例であった。検索の結果、EBウイルス感染12例、ヒトヘルペスウイルス8型感染7例、他に日本脳炎ウイルス、狂犬病ウイルス、肝炎ウイルス感染例、また国内1例目のvCJD症例についても免疫組織学的、あるいは分子病理学的に解析した。(佐藤由子、尾崎泰子、片野晴隆、中島典子、佐多徹太郎)

2. エイズ関連リンパ腫における Epstein-Barr virus 感染に関する病理学的調査

エイズ患者に合併するリンパ腫は、多くの場合、Epstein-Barr virus (EBV)陽性B細胞性リンパ腫であり、EBVに感染したB細胞が宿主の免疫不全に乗じて日和見的に増殖した結果発症するリンパ腫であると考えられてきた。東京地区の3つのエイズ拠点病院におけるエイズ関連リンパ腫について検討した結果、この数年でEBV陽性率の有意な減少が認められた。パーキットリンパ腫が増加しているなど、組織型の変化も認められ、エイズ関連リンパ腫の病態そのものが変化してきていることが示唆された。(片野晴隆、佐多徹太郎、比島恒和 [駒込病院]、小柳津直樹 [東大医科研]、藤井丈士 [国立国際医療センター] 等)

3. 病理検体における起因ウイルスの分子生物学的検索

ウイルス感染が疑われた様々な症例の患者病理検体から迅速かつ簡便に病原体ウイルスの核酸を検索する目的で、Real-time PCR によりウイルスゲノムを定量的に検出するシステムを作成した。本年度対象としたウイルスは、DNA ウイルス 11 種類 (HSV-1、HSV-2、VZV、EBV、CMV、HHV-6、HHV-7、HHV-8、Parvo B19、HBV、TTV)、RNA ウイルス 5 種類 (Enterovirus、HAV、HCV、JEV、WNV) とした。4 検体検索した。今後、検出するウイルスの種類を増やす予定である。

(尾崎泰子、片野晴隆、佐多徹太郎)

4. ヘルペスウイルス 1 型および 2 型の検出と型別

HSV 診断は、分離培養により検出後制限酵素切断パターンや MAbs を用いて型別を行うのが主だったが、検出・定量・型別をより迅速に行うために Real-time PCR による診断システムを作成した。本年度は、性器ヘルペス感染症が疑われる婦人科検体分離株 100 検体を Real-time PCR 法により調べ、分離培養および MAbs を用いた型別の成績と比較した。その結果、この Real-time PCR による診断システムは現在我が国で分離される 1 型と 2 型の株を特異的に判定することが出来、分離培養の感度と同等以上の診断方法であることがわかった。(尾崎泰子、塚越静香 [協力研究員]、川名 尚 [帝京大溝の口病院]、佐多徹太郎)

5. ウイルス肝炎に関する研究

HCV ゲノタイプと HCV 5'-UTR の IRES 活性に関する研究：HCV IRES は、HCV の翻訳開始に重要な役割を担っているが、各ゲノタイプとの関連は不明である。そこで 5 つの異なったゲノタイプ (1,2,3,4,6 型) 間での IRES 活性を検討した。その結果、6a 型は、他のどの型よりも高い IRES 活性を示した。シークエンス解析で 6a は、IRES secondary structure の loop IIIb に 2 個の塩基 (CA) 挿入を、また 1,3,6 型は loop IV に各型特有の塩基配列が観察された。さらに site mutagenesis にて、1b 型の loop IIIb へ 2 個の塩基 (CA) を挿入したところ、IRES 活性の増強をきたしたのに対し、6a 型での CA 塩基欠損は逆に活性下降を認めた。Loop IIIb の塩基配列変化と IRES 活性の関連が示唆された。(Huy Tran [協力研究員]、徳永研三、阿部賢治)

・ 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) ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)の新規検出法に関する研究

我々は、in vitro において GFP-PML 発現細胞株を用い

た HCMV の新規検出系を考案、確立した。本検出系は HCMV 前初期遺伝子産物 IE1 による核内 PML body の変化という HCMV 感染に特異的な現象を応用した定量的検出法である。本検出系を用いると迅速、簡便に薬剤感受性試験が可能となると予想されるため、臨床分離ウイルス株を用いて検討したところ、薬剤耐性株の判定が可能であり、迅速な薬剤感受性試験に有用であると考えられた。(後藤希代子 [協力研究員]、片野晴隆、佐多徹太郎)

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

単純ヘルペスウイルス(HSV-1)は、最近では遺伝子治療ベクターとしても注目され、簡便な HSV-1 遺伝子の改変法が望まれている。我々は近年報告されている、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 を用いて HSV-BAC vector を作製することを試みた。感染性 HSV-1 クローム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に実際に組換えウイルスの作製を行っている。さらにこの系を利用し、HSV 病原性関連因子の解析及び、ウイルス感染初期の持ち込みのウイルスタンパクの可視化も試みている。(田中道子、川口寧 [東大医科研・感染症国際研究センター感染制御部門]、佐多徹太郎)

(3) KSHV/HHV-8 の定量

KSHV 関連疾患の病変部におけるウイルス量と感染細胞数の把握を目的とし、1995 年から 2004 年に集めた KSHV 関連疾患の病変部組織等を材料として、real-time PCR によりウイルスゲノム量を測定した。さらに、病理組織切片上にて KSHV の潜伏感染タンパク LANA と前初期タンパク ORF50 を免疫組織化学にて検出し、画像解析により全細胞数に対する陽性細胞の比率を算出した。結果、real-time PCR では非感染細胞を含むカボジ肉腫病変部における KSHV のコピー数はおおむね 1 copy/cell であり、PEL や KSHV 関連固形リンパ腫では 10-50 copy/cell のウイルスゲノムが検出された。病理組織における LANA 陽性細胞数の検索では KSHV 関連固形リンパ腫の病変部で 8 割程度の細胞が陽性であった。real time PCR で得られるウイルスコピー数と画像解析から得られる LANA 陽性細胞数から推定される KS 1 細胞あたりの KSHV のコピー数は約 3 copies/cell であった。ウイルスゲノム量と LANA 陽性率は高い相関を示し、疾患、病態毎に一定の傾向を認めた。また画像解析の結果から、前初期タンパク ORF50 の発現は MCD 以外ではきわめてまれであることが確認され、病態の違いが改めて確認された。(尾崎泰子、片野晴隆、菅野隆行、佐多徹太郎)

(4) KSHV のコードするヒト Interferon regulatory factor (IRF)

ホモログに関する研究

KSHV 関連疾患はいずれもサイトカインとの関わりが深く、ウイルスゲノム中にヒトサイトカイン関連遺伝子ホモログを多数コードしている。クラスターとして存在する IRF ホモログの中で機能のわかっていない K10 について発現様式、局在を明らかにし、さらに poly(A)-binding protein と特異的に結合することを見いだした。感染細胞における mRNA の安定性、翻訳調節への関与が示唆された。(菅野隆行、佐藤由子、加納基史[研究生]、片野晴隆、佐多徹太郎)

2. 成人 T 細胞白血病 (ATL) モデル動物の作製

成人 T 細胞性白血病 (ATL) 発症モデルマウスの作成を目的として HTLV-1 の tax 遺伝子を T 細胞に発現するトランスジェニックマウスを作成した。独立した 3 系統で T 細胞性白血病、リンパ腫の発症がみられた。発症した白血病細胞は T 細胞由来で IL-2R 等の ATL と共通した表面抗原を発現しその特徴はヒトの ATL と多くの類似性があり ATLL の病態解明及び発症予防、治療法の開発に有用であることが期待される。

(長谷川秀樹、一戸猛志[研究生]、澤 洋文[北大・病理]、長嶋和郎[北大・病理]、山本美江[獣医科学部]、松田潤一郎[国立医薬基盤研]、倉田 毅、佐多徹太郎)

3. ウエストナイルウイルス(WNV)に関する研究

(1) WNV 抗原・抗体特異的検出 ELISA 法の検討

WNV は日本脳炎ウイルス(JEV)と同一血清型に属する極近縁ウイルスであるため、WNV と JEV の血清診断は極めて難しい。そこで、樹立単クローン抗体を用いた WNV 特異的 ELISA の確立を試みた。その結果、JEV とは全く反応せず WNV のみビリオン蛋白 1ng/ml・感染価 3×10^4 pfu/ml の感度で検出できる抗原 ELISA の樹立に成功した。本抗体は 20 万倍以上の WNV 中和活性を示した。現在、WNV 抗体 ELISA への活用と一層の高感度化を追求している。

(小島朝人、石川豊数[阪大微研]、佐多徹太郎)

(2) 治療法開発のためのウイルス高病原性機序の解明

ウエストナイル熱・脳炎が日本に侵入した場合に備え、臨床検体の病理学的診断法の確立、およびウエストナイル熱・脳炎の病態解明のための動物モデルの作製を行った。病理学的診断法を目的とした各種抗体の免疫組織化学法は、抗 JEV 抗体は WNV と交差反応を示したが、抗 WNV 抗体は JEV の症例と交差反応性を示さず、WNV に特異的な抗体であることが確認された。また、JEV 動物モデル作製のため、6-8 週齢のマウスを用いて JEV(Beijing または JaTH160 株)を腹腔内、静脈内、皮下接種し、21 日間経過観察した。マウスの JEV 感染実験では、脳、脊髄に神経の急性壊死、グリオシスおよび単核系細胞を中心とする血管周囲性細胞浸潤がみられた。

また神経細胞細胞質に JEV 抗原を検出した。(岩田奈織子、永田典代、佐藤由子、長谷川秀樹、小島朝人、佐多徹太郎)

4. SARS コロナウイルスに関する研究

マウス、ラットを用いた継代による SARS-CoV の病原性の変化

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) の病原性発揮機構を解明するために、マウス、ラットを用いて継代ウイルスの性状と病原性の変化について検索した。F 株には quasispecies が存在したが、継代によってマウスでは欠損型が、ラットでは非欠損型が選択され増殖した。また、ラット継代株では S 領域内のレセプター結合領域の 1325 番目の塩基の変異(A C)とアミノ酸置換 (チロシン セリン) がみられ一方、マウスでは同領域の 1233 番目の塩基の変異(A G)が存在したが、アミノ酸置換はなかった。継代によって肺、上顎でのウイルス抗原陽性細胞の増加と検出期間の延長が認められ、それに伴う炎症反応は増強し広範囲になった。(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. HIV/SIV に関する研究

(1) サル胎児 BPCs 培養系を用いた SIV 脳症の解析

サル胎児脳由来マイクログリア培養系と BPC (brain derived progenitor cells) 由来ニューロン・グリア培養系における SIV の感染性を比較した。マイクログリアを SIV 感染 BPC 由来ニューロン・グリア培養系に添加することで、ニューロン or/and グリア細胞に潜伏感染していた SIV がマイクログリアに感染し、増幅産出されることがわかった。すなわちニューロン・グリア細胞が SIV のリザーバーとなっていることが示唆された。SIV 感染によってマイクログリアに誘導されるケモカイン (IL-10、MIP-1 α 、MIP1- β) について解析した。

(中島典子、吉田洋明[研究生]、増田圭一郎[実習生])

(2) HIV-1 ゲノム組換え機構の解析

HIV-1 が宿主免疫系の駆逐から逃れる大きな要因はゲノム RNA の高変異率と高組換え率にある。そこで組換えを *in vitro* で再現すると共に感染系で組換え効率を測定することにより、組換え機構に影響を及ぼす因子群を明らかにすることを目的とした。宿主 topoisomerase I は *in vitro* 逆転写アッセイ系において組換えを抑制し完全長 cDNA の合成を促進することが判明した。感染による系で組換えは同一粒子中の RNA ゲノム間で生じ、組換え効率は cDNA 伸長に比例すること、相同なテンプレート間の組換えが主であることが見出された。(高橋秀宗、前田才恵 [慶応大]、飛梅実)

(3) HIV-1 のゲノム RNA 核外輸送機構の解析

HIV-1 のゲノム RNA の核外輸送を含む複製を蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) を応用した分子プローブを使って観察し、新規抗ウイルス薬開発の標的としていくことを目的とした。FRET を応用しウイルス Rev、Gag、宿主 Crm1、topoisomerase I のプローブを作成し、FRET を観察することができた。Rev、Crm1 は新しく国産蛍光蛋白質を用いることにより、多細胞数を同時に扱えるフローサイトメトリーで解析する系を確立することができ、さらにレプトマイシン B による阻害を詳細に解析することができ、薬剤のスクリーニングに用いることが可能であると考えられた。(飛梅実、北川善紀[HS 財団 RR]、松田道行 [大阪大学微生物学研究所]、高橋秀宗)

(4) 宿主因子 APOBEC3G に対する HIV-1 Vif の抑制活性の多様性

宿主因子 APOBEC3G (A3G) は、HIV-1 の感染性を消失させる強力な自然免疫の役割を担っている。この活性を抹殺する HIV-1 側因子 Vif がウイルス複製の鍵となっているが、Vif 蛋白にはサブタイプ間での遺伝子多様性がある。このことから Vif の A3G に対する抑制活性及びその結果としての感染増強能においてサブタイプ間で異なる可能性が考えられる。この仮説をもとに我々は、各 HIV-1 サブタイプ由来の Vif について比較検討を行ったところ、明らかに HIV-1 サブタイプ間で感染性の違い、即ち Vif の抗 A3G 活性の違いが認められた。またこの違いは Vif による A3G のプロテアソーム分解能の違いに起因することが示唆された。更に G→A 変異出現頻度は Vif の抗 A3G 活性と完全に逆相関していることが明らかになった。(徳永研三、木ノ本正信 [協力研究員]、坂本優子[エイズ研究セ]、巽正志[エイズ研究セ]、志村まり[国立国際医療セ]、石坂幸人[国立国際医療セ]、佐多徹太郎)

(5) APOBEC3 ファミリーによる LINE-1 レトロトランスポゾン抑制効果

ヒト全遺伝子の 45% 近くを占めるレトロトランスポゾンの中で、非 LTR 型である LINE-1 (L1) レトロトランスポゾンが最も多く、総計 50 万コピーの L1 のうち、レトロ転移可能なものは 100 コピーあると言われる。この L1 のレトロ転移と、各種遺伝子疾患との関連性が示唆されており大きな注目が集まっている。抗レトロウイルス宿主因子として知られる APOBEC3G (A3G) が、LTR 型マウスレトロトランスポゾン IAP に対しても抗レトロ転移活性を示すことが先頃報告されたが、今回我々はヒト APOBEC3 (A3) ファミリー (A3A ~ A3G) 蛋白がヒト L1 に対しても自然免疫活性を示すか否かを検討した。その結果、ヒト A3 ファミリー蛋白はいずれも、程度は異なるものの L1 レトロ転移抑制効果を示すことが明らかになった。(徳永研三、木ノ本正信 [協力

研究員]、志村まり [国立国際医療セ]、石坂幸人 [国立国際医療セ]、佐多徹太郎)

(6) G 型肝炎ウイルス産生系の樹立

G 型肝炎ウイルス (GBV-C/HGV ; 以下 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、昨年度までに HGV 遺伝子の全長クローニングを行った。本年度、Real-time RT PCR の系を確立して、ウイルスの増殖性を検討した。T7RNA ポリメラーゼアデノベクター感染と HGV cDNA のトランスフェクション後の HGV RNA を定量した結果、殆ど増殖が認められないことから、アデノウイルスベクターによる細胞毒性が考えられた。この問題を回避するため T7RNA ポリメラーゼ発現ベクター DNA を構築して、HGV 全長 cDNA と共に細胞株にトランスフェクトした結果、ウイルス RNA の経時的な細胞内増殖が認められ、また培養上清中にもウイルスが産生されていることが明らかになった。(木ノ本正信[協力研究員]、阿部賢治、鈴木哲朗[ウイルス 2 部]、佐多徹太郎、徳永研三)

(7) KSHV と HIV-1 の重感染における分子機構の解明

カポジ肉腫の原因ウイルスである KSHV と HIV-1 の両ウイルス間の相互作用については不明な点が多い。本研究では、KSHV と HIV-1 の重感染メカニズムを明らかにすべく解析を行った。KSHV 持続感染 B 細胞株での KSHV ORF50 蛋白発現により CD4 と CXCR4 の発現が上昇するという米国のグループの報告をもとに、B 細胞株において ORF50 発現を試みたが、HIV-1 感染性の増強は認められなかった。したがって B 細胞に HIV-1 感受性を獲得させるには、他のウイルスタンパクあるいは KSHV 感染により影響を受ける宿主因子が必要である可能性が考えられた。また先頃 KSHV レセプターとして同定された xCT を細胞株において強制発現させたが、KSHV 感染の増強は全く認められず、xCT が KSHV のレセプターとして機能していない可能性が考えられた。(木ノ本正信[協力研究員]、岸上哲士[理化学研究所発生再生科学総合研究セ]、佐多徹太郎、片野晴隆、徳永研三)

(8) CD4+CD38+ T リンパ球における IL-4 の T 細胞指向性 HIV-1 転写制御

AIDS 病態進行に伴う CD4+T 細胞の CD38+/CD38- 比の上昇傾向は、病態進行のマーカーとして注目されており、我々はこれまでに CD38+ T 細胞画分は CD38- T 細胞画分に比べ、T-tropic HIV-1 に対して感受性が高いことを報告した。今回その原因として、CD4+T 細胞より産生される IL-4 が、CD38+ T 細胞での T 細胞指向性 HIV-1 感染を転写レベルで促進していることを明らかにし、更に転写因子 AP-1 が IL-4 処理後の CD38+ T 細胞

において発現が高まっていることから、IL-4 依存的な T 細胞指向性 HIV-1 の転写活性上昇においては、AP-1 が必要因子として機能している可能性が示唆された。(李永剛 [阪大微研]、岩部幸枝 [阪大微研]、Jiranan Warachit [阪大微研]、木ノ本正信 [協力研究員]、Madiha S. Ibrahim [阪大微研]、辻祥太郎 [阪大微研]、向井徹 [ハンセン研セ]、亀岡正典 [奈良医大生化学]、徳永研三、佐多徹太郎、生田和良 [阪大微研])

(9) HIV-1 の細胞侵入過程の検討

HIV は Env とレセプタ - との結合・膜融合・脱殻を経て感染が成立するが、侵入の分子機構は未だ不明である。これまでの解析から、HIV-1 のアクセサリ-遺伝子産物 Nef がウイルスの標的細胞への侵入過程に影響を与え、結果としてウイルスの感染性を増強させていることが示唆された。Nef+/- の HIV-1 と各種ウイルスエンベロープを用いて、異なる侵入経路における Nef の影響を検討した。その結果、吸着・膜融合過程には Nef+/- の差が認められず、侵入過程をバイパスした VSV-G/HIV の逆転写以降は Nef+/- で同等であった。これらのことから、吸着/融合以降・逆転写前、即ち、脱殻過程に何らかの侵入拘束因子の介在が示唆された。また、Nef によるウイルスの感染性増強効果は HIV-1 粒子特異的であり、HIV-1 の Gag および Pol が必須であった。(飛梅 実、小島朝人)

・ 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) 経鼻不活化全粒子ワクチンの有効性の検討

ヒトでの実用化に向けた経鼻不活化ワクチンの有効な候補として、現行のスプリットワクチンにアジュバントを併用すること、アジュバント不要の不活化全粒子ワクチンがあげられている。昨年度より発育鶏卵で増殖したウイルスを様々な処理条件にて不活化した全粒子ワクチンを作成し、アジュバント併用 Split ワクチンとの免疫原性の比較検討をおこなっている。その結果、0.2% ホルマリン固定と 56 加熱を組み合わせた不活化処理方法がコレラトキシンをアジュバントとしたスプリットワクチンに準ずる免疫効果を示すことがわかった。本年度は、免疫誘導のメカニズムとして TLR7 の発現量の増加が観察された。(田村慎一 [客員研究員]、尾崎泰子、長谷川秀樹、佐多徹太郎)

(2) 合成二本鎖 RNA[poly(I:C)]をアジュバントに用いた経鼻インフルエンザワクチンの開発

Toll like receptor 3 (TLR3)のリガンドである合成二重鎖 RNA をアジュバントとして用いたインフルエンザワクチン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。接種後に鼻咽頭関連リンパ装置 (NALT)での TLR3 の発

現誘導が見られ、また IFN- α - β - γ の発現がみられ免疫力を増強している事が示唆された。ヒトで安全性が確認されている合成二本鎖 RNA, poly(I:C₁₂U)を用いて実用化を念頭に置いた粘膜ワクチンのアジュバント効果が証明された。(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 [東京理科大学]、田村慎一 [大阪大学微生物学研究所]、倉田毅、佐多徹太郎)

2. ワクチン開発における BVDV 混入 FBS の検討

遺伝子導入細胞を活用する組換えワクチン開発では、培養液の牛胎児血清(FBS)に混入する牛ウイルス性下痢症ウイルス(BVDV)の問題をクリアーする必要がある。そこで、培地 100 μ l から抽出した核酸の RT-PCR でウイルス RNA を同定できる高感度検出法を確立して、市販 FBS を調査した。現在までのところ、ウイルス RNA 陰性 FBS は 2 ロットのみであった。塩基配列解析の結果、報告されている生ワクチン株と同一の配列は見出せなかった。ウイルスゲノム陽性 FBS 中の感染性ウイルスの有無を、継続して調査している。(勇 史行 [協力研究員]、小島朝人、佐多徹太郎)

3. ウエストナイルウイルスワクチンの開発

ウエストナイルウイルス (WNV) ワクチン抗原開発のために、中和抗体を誘導するウイルス様粒子(VLP)抗原産生細胞作製を目的とした。日本脳炎ウイルス(JEV)及び JEV VLP の研究より、VLP の産生には E と PrM 蛋白、さらに C 蛋白 C 末端のシグナルシーケンスが不可欠であることが判明している。WNV PrM の上流に配置するシグナルシーケンスについて、粒子産生の効率化という観点から解析した。その結果、シグナルシーケンスが粒子産生効率に大きな影響を与えること、かつ、そのアミノ酸配列長には規則性のあることが判明した。構築された PrM-E cDNA の中で最も発現効率の高い cDNA から産生された WNV VLP は、平衡蔗糖密度勾配遠心法で比重 1.17 の画分にピークを示した。VLP 抗原産生細胞株樹立の基盤を確立できたものと思われる。(高橋秀宗、前田才恵 [慶応大]、田中道子、小島朝人、佐多徹太郎、高崎智彦 [ウイルス 1 部])

4. おたふくかぜワクチンに関する研究

カニクイザルを用いた神経毒力試験の改良あるいは代替法を作製する目的で育成カニクイザル、ミドリザル、リスザル、乳のみラットにムンプスウイルス野外株の脳内接種を行い、その感受性を病理学的に比較検討した。サル類においてはいずれも、脳内接種後 10 日目の脳においてムンプスウイルスの増殖による髄膜炎や脈絡膜炎が認められた。ウイルス抗原陽性細胞はリスザルでのみ認められ、その細胞は形態的に上皮細胞、脈絡上皮細胞および神経細胞であった。一方、乳のみラットにおいては接種後 6 日目をピークとして上皮細胞、脈絡上皮細胞

が抗原陽性であり、接種後 4 週間では水頭症を発症した。今後は他のワクチン株との比較を検討し、試験に適当な動物と接種方法、Lesion Score 法を構築していきたい。(永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、原嶋綾子、佐多徹太郎、加藤 篤 [ウイルス第三部]、田代 真人 [ウイルス第三部]、網康至 [動物管理室])

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

現在開発中の Sabin 株由来 IPV の免疫原性を明らかにするため、TgPVR21 にこれを皮下免疫し、感染防御への有効性について検討している。今回は、3 価混合 sIPV (#05J) (Sabin 1, 2, 3 株由来) を免疫し、中和抗体価を経時的に測定した。その結果、2 回免疫で 1 型は 1 匹、2 型 4 匹、3 型 6 匹で 2⁴ 以上の中和抗体の上昇がみられ、3 回では 1 型は 7 匹、2、3 型は全頭であった。3 価混合 sIPV 免疫後の感染防御について今後検討する。(永田典代、清水博之 [ウイルス第二部]、武田直和 [ウイルス第二部]、小西恭子 [ウイルス第二部]、安部忍 [(財) 日本ポリオ研究所])

・プリオンに関する研究

1. プリオン検出法

(1) 免疫組織化学染色法においてプリオン抗原を検出する方法に化学反応を用いた前処理を行うことで従来の方法よりさらに短時間で結果を出すことができた。またヒト CJD 症例にもこの方法が応用でき、かつ背景の非特異シグナルが減少することがわかった。(佐藤由子、樋口好美[非常勤職員]、佐多徹太郎)

(2) Immuno-AT tailing 法を用いたプリオン蛋白の検出法の開発：ウシ海綿状脳症(BSE) のホルマリン固定ギ酸処理パラフィン包埋脳組織切片から Envision 法 (DAKO 社)を用いて異常型プリオン蛋白質を検出しているが、ウエスタンブロッティング法と比較して検出感度が劣る。そこでより高感度の免疫組織学的手法を開発するために、高感度 *in situ* 核酸検出法である *in situ* hybridization AT tailing (ISH-AT) 法の原理を抗原検出法に適用した Immuno-AT tailing 法を開発した。この方法では Oligo(dA-dT)標識した 1 次抗体あるいは 2 次抗体を作製使用する。今年度は抗体の AT 修飾効率の改良、AT 修飾した抗体の精製法の改良、酵素および反応温度の再検討、CSA 法などシグナル増幅法の併用、Immuno-AT(直接法) Immuno-(AT) 2 他、3 次抗体-AT の使用などを試みた。(中島典子、樋口好美[非常勤職員]、佐藤由子、花木賢一[東大・疾患生命工学センター研究基盤部門]、佐多徹太郎)

2. 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

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用いて BSE 由来サンプルの病原性を迅速にバイオアッセイできる系を開発し、さらに BSE 病態病理を解析することを目的とした。前回作製したウシ型プリオン・トランスジェニックマウスではプリオンの発現に CAG プロモーターを用いていた。この系では、ウシ型プリオンはマウスのほぼすべての細胞に発現する。しかし生体でのプリオン蛋白の発現には臓器間に差異が存在する。このため新規のトランスジェニックマウスでは、マウスのプリオン遺伝子のプロモーター領域を用いた。クローニングしたマウス由来のプリオンプロモーターの活性は、ヒト・サイトメガロウイルスのプロモーター活性と比較しても、遜色無く蛋白の発現誘導を行えることを確認した。(飛梅 実、高橋秀宗、佐多徹太郎)

・厚生労働省共同利用機器の運営

1. 高分解能走査電子顕微鏡 S-5200 の運用

平成 17 年度も順調に運用された。本年度中に処理した検体数は 237 検体で、その内訳は感染研内部 173 検体、外部との共同研究 50 検体、外部のみ 14 検体であった。そのうち元素分析 2 検体、免疫電顕 36 検体であった。

また、見学者の対応も 19 日、総勢 95 名にのぼった。内訳は外国 40 名、厚生労働省 46 名、財務省 1 名、会計検査院 3 名、議員 3 名、村山市市長ら 2 名となっている。(齋藤典子[臨時職員])

・機器管理運営委員会機器の運営

1. 戸山庁舎の透過型電子顕微鏡の運用

総受付件数は 11 件で、ネガティブ染色サンプルは 35 で、Epon 包埋検体は 14、ブロック数は 50 となった。ネガティブ染色サンプルとしては主に HCV 粒子、WNV-VLP、HIV-VLP、P. gingivalis で、エポン包埋検体には B. quintana 感染コロモジラミがあった。前述したように、多くの見学者があった。(田中恵子[非常勤職員]、佐多徹太郎)

2. 村山庁舎の透過及び走査電子顕微鏡の運用

本年度の総依頼件数は 18 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(2 件重複)。依頼者は感染病理部の他、細菌二部、ウイルス一部、ウイルス二部、エイズ研究センター、血液安全性研究部であり、昨年度と件数はほぼ変わらない。論文掲載件数は 3 件であった。(波多野焔持[非常勤職員]、永田典代、佐多徹太郎)

・国際協力への参加状況

参加者	種別	項目	期間
佐多徹太郎	研修	BSEの病理診断(動物衛生研究所、OIE)	2005.12
長谷川秀樹	研修	平成17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)	2006.2
阿部賢治	研修生	ベトナムからの研修生(Huy TT Tran 医師)受け入れ	2005.4 - 2006.3

・検査業務等への参加状況

1. 検定検査

(1) 沈降ジフテリア・破傷風トキソイドのジフテリアトキソイド無毒化試験で認められた異常反応の病理組織学的検索を1件依頼された。(永田典代、長谷川秀樹、岩田奈織子、原嶋綾子、佐藤由子、佐多徹太郎)

(2) 沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチンの異常毒性否定試験の病理解剖において異常所見の認められた動物の病理組織学的検索を1件依頼された。(永田典代、長谷川秀樹、岩田奈織子、原嶋綾子、佐藤由子、佐多徹太郎)

2. 行政検査

2005年度には7例のBSE疑陽性例について病理免疫組織化学による確定診断を行った。その結果、国内初の和肉牛BSE陽性牛を摘発し、しかも非定型例であった。佐世保食肉衛生検査所の協力で諸臓器の検索を行うことができた。(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、菅野隆行、永田典代、佐多徹太郎)

発表業績一覧

・誌上発表

1. 欧文発表

1) Usui Y, Imai S, Saito N, Hanada N, Umematsu H.: Effect of 3.8% Ag(NH₃)₂F Solution as an Anti-caries Agent on Dentin in Artificial Mouth Model System using Actinomyces naeslundii. J. Dental Health 55; 186-193, 2005.

2) Oka T, Hansman GS, Katayama K, Ogawa S, Nagata N, Miyamura T, Takeda N. Expression of sapovirus virus-like particles in mammalian cells. Arch Virol 2005.

3) Saijo M, Morikawa S, Fukushi S, Mizutani T, Hasegawa H, Nagata N, Iwata N, Kurane I. Inhibitory effect of mizoribine and ribavirin on the replication of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus. Antiviral Res. 66:159-163, 2005.

4) Arita M, Shimizu H, Nagata N, Ami Y, Suzaki Y, Sata T, Iwasaki T, Miyamura T. Temperature-sensitive mutants of enterovirus 71 show attenuation in cynomolgus monkeys. J Gen Virol, 86:1391-401, 2005.

5) Takeuchi K, Takeda M, Miyajima N, Ami Y, Nagata N, Suzaki Y, Shahnewaz J, Kadota S, Nagata K.: Stringent requirement for the C protein of wild-type measles virus for growth both in vitro and in Macaques. J Virol. 79:7838-7844, 2005.

6) Ida-Hosonuma M, Iwasaki T, Yoshikawa T, Nagata N, Sato Y, Sata T, Yoneyama M, Fujita T, Taya C, Yonekawa H, Koike S.: The alpha/beta interferon response controls tissue tropism and pathogenicity of poliovirus. J Virol. 79:4460-9, 2005.

7) Hansman GS, Natori K, Oka T, Ogawa S, Tanaka K, Nagata N, Ushijima H, Takeda N, Katayama K.: Cross-reactivity among sapovirus recombinant capsid proteins. Arch Virol. 150:21-36, 2005.

8) Nakajima A, Usui M, Huy TTT, Hlaing NKT, Masaki N, Sata T, Abe K: Full length sequence of hepatitis B virus belonging to genotype H identified in a Japanese patient with chronic hepatitis. Jap J Infect Dis 58: 244-246, 2005.

9) Suwannakarn K, Tangkijavanich P, Theamboonlers A, Abe K, Poovorawan Y.: A novel recombinant of hepatitis B virus genotype G and C isolated from a Thai patient with hepatocellular carcinoma. J Gen Virol 86: 3027-3030, 2005.

10) Okada Y, Suzuki T, Sunden Y, Orba Y, Kose S, Imamoto N, Takahashi H, Tanaka S, Hall WW, Nagashima K, Sawa H. : Dissociation of heterochromatin protein 1 from lamin B receptor induced by human polyomavirus agnoprotein: role in nuclear egress of viral particles. EMBO Rep. 6:452-457, 2005.

11) Katano H, Ito K, Shibuya K, Saji T, Sato Y, Sata T.: Lack of human herpesvirus 8 infection in lungs of Japanese patients with primary pulmonary hypertension. J Infect Dis 191: 743-745, 2005.

12) Morikawa S, Sakiyama T, Hasegawa H, Saijo M, Maeda A, Kurane I, Maeno G, Kimura J, Hirama C, Yoshida T, Asahi-Ozaki Y, Sata T, Kurata T and Kojima A: An attenuated LC16m8 smallpox vaccine: Analysis of full-genome sequence and induction of immune protection. J Virol 79: 11873-11891, 2005.

- 13) Katano H, Hogaboam CM. Herpesvirus-associated pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med.* 172:1485-1486, 2005.
- 14) Katano H, Cohen JI. Perforin and lymphohistiocytic proliferative disorders. *Br J Haematol.* 128:739-750, 2005.
- 15) Hara M, Sata T, Kikuchi T, Nakajima N, Uda A, Fujimoto K, Baba T, Mukai R.: Isolation and characterization of a new simian retrovirus type D subtype from monkeys at the Tsukuba Primate Center, Japan. *Microbes and Infection* 7: 126-131, 2005.
- 16) Hasegawa H, Ichinohe T, Strong P, Watanabe I, Ito S, Tamura S, Takahashi H, Sawa H, Chiba J, Kurata T, Sata T.: Protection against influenza virus infection by intranasal administration of HA vaccine with chitin microparticles as an adjuvant. *J Med Virol*, 75:130-136, 2005.
- 17) Ichinohe T, Watanabe I, Ito S, Fujii H, Moriyama M, Tamura S, Takahashi H, Sawa H, Chiba J, Kurata T, Sata T, and Hasegawa H: Synthetic double-stranded RNA [poly (I:C)] combined with mucosal vaccine protects against influenza virus infection. *J Virol*, 79:2910-2919, 2005.
- 18) Tanaka M, Nishiyama Y, Sata T, Kawaguchi Y.: The role of protein kinase activity expressed by the UL13 gene of herpes simplex virus 1: The activity is not essential for optimal expression of UL41 and ICP0. *Virology* 341: 301-312, 2005.
- 19) Nozawa N, Kawaguchi Y, Tanaka M, Kato A, Kato A, Kimura H, Nisiyama Y.: Herpes simplex virus type 1 UL51 protein is involved in maturation and egress of virus particles. *J Virol* 79: 6947-6956, 2005.
- 20) Kinomoto M, Appiah-Opong R, Brandful JAM, Yokoyama M, Nii-Trebi N, Ugly-Kwame E, Sato H, Ofori-Adjei D, Kurata T, Barre-Sinoussi F, Sata T, Tokunaga K.: HIV-1 proteases from drug-naive West African patients are differentially less susceptible to protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 41:243-51, 2005.
- 21) Kinomoto M, Yokoyama M, Sato H, Kojima A, Kurata T, Ikuta K, Sata T, Tokunaga K.: Amino acid 36 in the human immunodeficiency virus type 1 gp41 ectodomain controls fusogenic activity: implications for the molecular mechanism of viral escape from a fusion inhibitor. *J Virol* 79:5996-6004. 2005.
- 22) Li YG, Iwabu Y, Warachit J, Kinomoto M, Ibrahim MS, Tsuji S, Mukai T, Kameoka M, Tokunaga K, Sata T, Ikuta K.: Interleukin-4 up-regulates T-tropic human immunodeficiency virus type 1 transcription in primary CD4(+) CD38(+) T-lymphocyte subset. *Microbiol Immunol* 49:155-65. 2005.
- 23) Shimura M, Tokunaga K, Konishi M, Sato Y, Kobayashi C, Sata T, Ishizaka Y.: Premature sister chromatid separation in HIV-1-infected peripheral blood lymphocytes. *AIDS* 19:1434-38. 2005.
- 24) Watanabe M, Dewan MZ, Okamura T, Sasaki M, Itoh K, Higashihara M, Mizoguchi H, Honda M, Sata T, Watanabe T, Yamamoto N, Umezawa K, Horie R.: A novel NF-kappaB inhibitor DHMEQ selectively targets constitutive NF-kappaB activity and induces apoptosis of multiple myeloma cells in vitro and in vivo. *Int J Cancer.* 114:32-8, 2005.
- 25) Furuoka H, Yabuzoe A, Horiuchi M, Tagawa Y, Yokoyama T, Yamakawa Y, Shinagawa M, Sata T. : Effective antigen-retrieval method for immunohistochemical detection of abnormal isoform of prion proteins in animals. *Acta Neuropathol (Berl).* 109:263-71, 2005.
- 26) Ueda M, Ashida M, Kunisada M, Ichihashi M, Sata T, Matsukura T.: Bowen's carcinoma of the scrotal skin associated with human papillomavirus type 82. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 19:232-5, 2005.
- 27) Saijo M, Niikura M, Maeda A, Kurane I, Sata T, Kurata T, Morikawa S.: Characterization of monoclonal antibodies to Marburg virus nucleoprotein (NP) that can be used for NP-capture enzyme-linked immunosorbent assay *J Med Virol* 76: 111-118, 2005.
- 28) Kato M, Igarashi H, Takeda A, Sasaki Y, Nakamura H, Kano M, Sata T, Iida A, Hasegawa M, Horie S, Higashihara E, Nagai Y, Matano T.: Induction of Gag-specific T-cell responses by therapeutic immunization with a Gag-expressing Sendai virus vector in macaques chronically infected with simian-human immunodeficiency virus. *Vaccine.* 23: 3166-73, 2005.
- 29) Ohnishi K, Sakaguchi M, Kaji T, Akagawa K, Taniyama T, Kasai M, Tsunetsugu-Yokota Y, Oshima M, Yamamoto K, Takasuka N, Hashimoto S, Ato M, Fujii H, Takahashi Y, Morikawa S, Ishii K, Sata T, Takagi H, Itamura S, Odagiri T, Miyamura T, Kurane I, Tashiro M, Kurata T, Yoshikura H, Takemori T.: Immunological detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus by monoclonal antibodies. *Jpn J Infect Dis.* 58: 88-94, 2005.
- 30) Dewan MZ, Watanabe M, Ahmed S, Terashima K, Horiuchi S, Sata T, Honda M, Ito M, Watanabe T, Horie R, Yamamoto N.: Hodgkin's lymphoma cells are efficiently engrafted and tumor marker CD30 is expressed with constitutive nuclear factor-kB activity in unconditioned NOD/SCID/gamma null mice. *Cancer Sci* 96: 466-473, 2005.
- 31) Kohno S, Luo C, Goshima F, Nishiyama Y, Sata T, Ono Y.: Herpes simplex virus type 1 mutant HF10 oncolytic virotherapy for bladder cancer. *Urology* 66:1116-1121, 2005.
- 32) Yano A, Onozuka A, Asahi-Ozaki Y, Imai S, Hanada N, Miwa Y, Nisizawa T: An ingenious design for peptide vaccines. *Vaccine* 23:2322-2326, 2005.

2. 和文発表

- 1) 田中洋輔、長住留美、青柳恵美子、宮本豊一、二階亮、秋田博伸、和田昭仁、齋藤典子: アメーバ性大腸炎と *Brachyspira pilosicoli* による腸管スピロヘータ症を合併した1例 - アメーバ性大腸炎と腸管スピロヘータ症の合併例 - 日本臨床微生物学雑誌 5:187-195, 2005.
- 2) 佐多徹太郎、佐藤由子、中島典子: 肺感染症の病理ウイルス肺炎。病理と臨床 23:516-527, 2005.
- 3) 中島典子、佐多徹太郎: SARS (重症急性呼吸器症候群)(1) 肺病変と病態。遺伝 59:43-45, 2005.
- 4) 一戸猛志、長谷川秀樹: 二重鎖 RNA[poly(I:C)]をアジュバントとした経鼻インフルエンザワクチン 臨床免疫、43:647-651, 2005.
- 5) 田中道子、片野晴隆、佐多徹太郎: HHV-6,7,8 感染の実際。臨床と研究 82: 1525-1529, 2005.
- 6) 岩田奈織子、佐多徹太郎: BSE (牛海綿状脳症) と vCJD (変異型クロイツフェルト・ヤコブ病)。遺伝 59: 63-69, 2005.
- 7) 佐多徹太郎: B ウイルス病。感染症予防必携 第2版 日本公衆衛生協会。pp324-5, 2005.
- 8) 佐多徹太郎: SARS コロナウイルス検出の新たな手法と病理所見。メディカルトリビューン 2005年3月10日.
- 9) 岩田奈織子、佐多徹太郎: BSE と変異型 CJD。ネオエスカ「感染症・アレルギーと生体防御」同文書院 pp269-274, 2005.
- 10) 佐多徹太郎: バイオハザードの実例にみる問題点。臨床と微生物 32: 543-548, 2005.
- 11) 佐多徹太郎: 生物テロ。テロに対する法医学の対応。法医学 59:119-125, 2005.
- 12) 佐多徹太郎: 生物テロと医師の役割。日本皮膚科学会雑誌 115:2086-2089, 2005.

・学会発表

1. 国際学会

- 1) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Asahi-Ozaki Y, Sato Y, Harashima A, Morikawa S, Saijo M, Itamura S, Saito T, Odagiri T, Tashiro M, Ami Y, Sata T. Pathological and virological analyses of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infections in experimental animals. Xth International Nidovirus Symposium: Toward Control of SARS and Other Nidovirus Diseases (2005.6. Colorado, USA)
- 2) Fujisawa T, Inui A, Sogo T, Abe K: Hepatitis B virus genotype in Japanese children- present and future. 9th Congress of the Asian Pan-Pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. June 2005,

Kuala Lumpur, Malaysia

- 3) Nozawa N, Katano H, Nakamura K, Fukui Y, Yamamoto Y, Tsutsui Y, Kurane I, Inoue N: Construction and application of a recombinant guinea pig cytomegalovirus expressing green fluorescent protein for analyses of the mechanisms of congenital cytomegalovirus infection. 30th International Herpesvirus Workshop, Turku, Finland, July, 2005.
 - 4) Katano H, Sato Y, Kanno T, Kano M, Sata T. Inflammation increases susceptibility of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in the lung of patients with HIV-1 infection. 30th International Herpesvirus Workshop. (Turku, Finland) 2005.7.
 - 5) Kanno T, Sato Y, Sata T, Katano H. Expression of HHV-8 (KSHV)-encoded K10 and K11 proteins, homologues of interferon regulatory factors. 30th International Herpesvirus Workshop. (Turku, Finland) 2005.7.
 - 6) Katano H, Sato Y, Hoshino S, Mori S, Sata T, Weiden MD, Hoshino Y. Integration of HIV-1 caused STAT3-associated B cell lymphoma in an AIDS patient. 2005 Internatioal meeting of the Institute of Human Virology. (Baltimore, MD, USA) 2005.8.
 - 7) Hasegwa H, Sawa H., Lewis M., Orba Y., Sata T., Kurata T., Nagashima K., Sheehy N., Hall W.W.: Development of a Model of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATLL). 12th International Conference on Human Retrovirology Montego Bay, Jamaica June 22-25, 2005
 - 8) Tanaka M, Nishiyama Y, Sata T, Kawaguchi Y.: The role of protein kinase activity expressed by the UL13 gene of herpes simplex virus type 1: the activity is not essential for optimal expression of ICP0 and UL41. 30th International Herpesvirus Workshop, July-August 2005, Finland.
 - 9) Tokunaga K, Kinomoto M, Sakamoto Y, Tatsumi M, Shimura M, Ishizaka Y, Kurata T, and Sata T: Differential anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif in a subtype-dependent manner. 2nd Dominique Dormont International Conference on "Host pathogen interactions in chronic infections". Paris, France, December 2005.
 - 10) Ueno T, Ogawa-Goto K, Katano H, Kurata T, Sata T and Irie S 12th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infection "A novel real-time monitoring system of HCMV infected cells by using a GFP-PML expressing cell line" 2005/10/6-8, Osaka
 - 11) Ogawa-Goto K, Ueno T, Tanaka K, Tanaka K, Sata T and Irie S "A novel microtubule binding and bundling domain of a coiled-coil ER protein, p180/ribosome receptor" The American Society for Cell Biology 2005 Annual Meeting
2. 国内学会等
- 1) 永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐藤由子、佐多徹太郎: SARS コロナウイルスの病原性と発症機序の

解明. 第 94 回日本病理学会総会 (横浜) 2005.4.

2) 片野晴隆、柳澤夕佳、渡辺慎哉、菅野隆行、佐藤由子、佐多徹太郎: Primary effusion lymphoma(PEL)の発症機構に関する研究. 第 94 回日本病理学会総会 (横浜) 2005.4

3) 菅野隆行、佐藤由子、樋口好美、佐多徹太郎、片野晴隆. ヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8)がコードする Interferon regulatory factor (IRF)のホモログ K10, K11 の発現様式とその意義. 第 94 回日本病理学会総会 (横浜) 2005.4

4) 中島典子、花木賢一、樋口好美、佐多徹太郎: 新しい免疫組織化学によるウシ脳切片からの BSE プリオンの検出. 第 94 回日本病理学会総会、2005 年 4 月、横浜.

5) 岩田奈織子、中島典子、吉田洋明、飛梅 実、佐多徹太郎: 分化誘導前後のサル神経幹細胞の特徴. 第 94 回日本病理学会(横浜) 2005.4.

6) 杉田暁大、南條博、高橋正人、吉田誠、川村公一、佐多徹太郎、新井信隆、増田弘毅: 慢性腎不全とスギヒラタケとの関連が疑われる急性脳症の一部検例. 第 94 回日本病理学会総会、2005 年 4 月、横浜.

7) 長谷川秀樹、澤洋文、大場靖子、片野晴隆、佐多徹太郎、倉田毅、長嶋和郎、William W Hall 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) 発症モデルマウスの作成 第 94 回日本病理学会 2005 年 4 月 横浜

8) 菅野隆行、佐藤由子、佐多徹太郎、片野晴隆. HHV-8 のコードする Interferon Regulatory Factor(IRF)ホモログ K10 の細胞内局在と結合蛋白の同定. 第 20 回ヘルペスウイルス研究会 (名古屋) 2005.6

9) 尾崎泰子、佐藤由子、菅野隆行、佐多徹太郎、片野晴隆. HHV-8 関連疾患におけるウイルス量と感染細胞数. 第 20 回ヘルペスウイルス研究会 (名古屋) 2005.6

10) 片野晴隆、佐藤由子、菅野隆行、加納基史、佐多徹太郎. エイズ患者肺における慢性炎症を基盤としたカボジ肉腫発症機構. 第 20 回ヘルペスウイルス研究会 (名古屋) 2005.6

11) 田中道子、佐多徹太郎、西山幸廣、川口 寧: HSV-1 細胞侵入過程におけるテグメントリリース可視化の試み. 第 20 回ヘルペスウイルス研究会、2005 年 6 月、名古屋

12) 上野智規、後藤希代子、片野晴隆、佐多徹太郎、入江伸吉. GFP-PML 発現細胞株を用いた HCMV、HSV-1 感染の検出系 - HSV-1 の新規検出系の開発を目指して - . 第 20 回ヘルペスウイルス研究会 (名古屋) 2005.6.

13) 森林敦子、栗原 毅、津田良夫、斎藤典子、土田耕三: チカイエカ幼虫、蛹、成虫に見られる緑青の着色物質について. 日本衛生動物学会大会 2005 年 6 月、北海道大学学術交流会館 (札幌)

14) 岩田奈織子、佐藤由子、樋口好美、飛梅 実、永田典代、長谷川秀樹、中村優子、萩原健一、山河芳夫、佐多徹太郎: 国内 BSE 牛 3 例の体内プリオン分布.

2005 年プリオン研究会 (山形) 2005.8.

15) 中島典子、佐多徹太郎: サル胎児脳由来の progenitor cells を用いた中枢神経系における SIV の感染動態の研究. 「サルを用いた感染症研究の現状と今後」会議 (京都) 2005 年 9 月

16) 長谷川秀樹、澤洋文、佐多徹太郎、長嶋和郎、ウィリアム・ホール: HTLV-1 tax トランスジェニックマウスにおける T 細胞性白血病/リンパ腫の発症. 第 64 回日本癌学会学術総会 2005 年 9 月 札幌 (シンポジウム・招待)

17) 一戸猛志、尾崎泰子、板村繁之、田村慎一、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹 アジュバント併用経鼻 H5N1 インフルエンザワクチンの有効性の検討 第 9 回日本ワクチン学会学術集会 平成 17 年 10 月 大阪

18) 田村慎一、尾崎泰子、長谷川秀樹、谷本武史、鈴木雄次郎、山本三郎、佐多徹太郎、倉田毅 経鼻不活化インフルエンザワクチンの開発 第 9 回日本ワクチン学会学術集会 平成 17 年 10 月 大阪

19) 石井孝司、横田恭子、大西和夫、竹森利忠、長谷川秀樹、永田典代、森川茂、水谷哲也、田口文広、田代真人、鈴木哲朗、宮村達男 高度弱毒化ワクチニアウイルス株 DI_s の組換え SARS ワクチンとしての検討 第 9 回日本ワクチン学会学術集会 平成 17 年 10 月 大阪

20) 永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、加藤篤、網康至、田代真人、小船富美夫、倉田毅、佐多徹太郎 弱毒生おたふくかぜワクチンの神経毒力試験に用いる動物モデルの開発 - 各種実験動物におけるムンプスウイルスの感受性についての病理学的検討 - 第 9 回日本ワクチン学会学術集会 平成 17 年 10 月 大阪

21) 乾あやの、藤澤知雄、阿部賢治: B 型肝炎母子感染防止事業前後における HBV genotype の変遷. 第 9 回日本肝臓学会大会ワークショップ、2005 年 10 月、神戸

22) Ueno T, Tanaka K, Tanaka K, Sata T, Irie S and Ogawa-Goto K, "p180/ribosome receptor could mediate a link between microtubules and the ER membrane" 第 77 回日本生化学会大会 10 月 19 日-22 日 神戸

23) 上野智規、片野晴隆、栄鶴義人、倉田毅、佐多徹太郎、入江伸吉、後藤希代子. GFP-PML 発現細胞株を用いた HCMV 薬剤感受性試験法の確立. 第 53 回日本ウイルス学会総会 (横浜) 2005.11.

24) 上野智規、片野晴隆、佐多徹太郎、入江伸吉、後藤希代子. GFP-PML 発現細胞株を用いた HSV 感染細胞の新規検出系の開発. 第 53 回日本ウイルス学会総会 (横浜) 2005.11.

25) 野沢直樹、片野晴隆、筒井祥博、倉根一郎、井上直樹. モルモットサイトメガロウイルス感染動物モデルを利用するための分子生物学的方法の構築と緑色蛍光蛋白質を発現する組換えウイルスの作製. 第 53 回日本ウイ

ルス学会総会（横浜）2005.11

26) 加納基史、菅野隆行、佐多徹太郎、片野晴隆. vIL-6欠損 KSHV 感染リンパ腫細胞株の解析. 第 53 回日本ウイルス学会学術集会（横浜）2005.11.

27) 片野晴隆、佐藤由子、星野聡美、立川夏夫、岡 慎一、森下保幸、William N Rom、森 茂郎、佐多徹太郎、Micheal D Weiden、星野仁彦. HIV のインテグレーションにより発症した STAT3 関連リンパ腫の一例. 第 53 回日本ウイルス学会学術集会（横浜）2005.11.

28) 菅野隆行、佐藤由子、佐多徹太郎、片野晴隆. KSHV(HHV-8)のコードする Interferon Regulatory Factor (IRF)ホモログ K10 の細胞内局在と結合蛋白の同定. 第 53 回日本ウイルス学会学術集会（横浜）2005.11.

29) 尾崎泰子、佐藤由子、菅野隆行、佐多徹太郎、片野晴隆. KSHV (HHV-8)関連疾患におけるウイルス量と感染細胞数. 第 53 回日本ウイルス学会学術集会（横浜）2005.11.

30) 田中道子、片野晴隆、佐多徹太郎、川口 寧:単純ヘルペスウイルス細胞侵入過程におけるテグメントリリース可視化の試み. 第 53 回日本ウイルス学会、2005 年 11 月、横浜。

31) 村上恭子、石井孝司、吉崎佐矢香、相崎英樹、田中恵子、小原道法、勝二郁夫、佐多徹太郎、宮村達男、鈴木哲朗:三次元肝細胞培養システムによる C 型肝炎ウイルス(HCV)粒子形成とその応用. 第 53 回日本ウイルス学会、2005 年 11 月、横浜。

32) 有田峰太郎、清水博之、永田典代、網 康至、須崎百合子、佐多徹太郎、岩崎琢也、宮村達男:エンテロウイルス 71 温度感受性弱毒株の神経毒性および抗原性に関する解析. 第 53 回日本ウイルス学会、2005 年 11 月、横浜。

33) 北川善紀、飛梅 実、前田才恵、高橋秀宗、佐多徹太郎:FRET による HIV-1 gag と topoisomerase I 相互作用の解析 第 53 回 日本ウイルス学会総会（横浜）2005.11.

34) 原正幸、中島典子、佐多徹太郎、向井鎌三郎:SRV/D の組織分布と感染源についての解析. 第 53 回日本ウイルス学会学術集会（横浜）2005 年 11 月

35) 中島典子、岩田奈織子、吉田洋明、佐多徹太郎:サル免疫不全ウイルス(SIV)の神経グリア細胞およびミクログリア細胞における感染動態. 第 53 回日本ウイルス学会学術集会（横浜）2005 年 11 月

36) 一戸猛志、田村慎一、千葉丈、小田切孝人、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹 NKT 細胞活性化による粘膜免疫応答の誘導と高病原性鳥インフルエンザウイルスに対するワクチンへの応用 第 53 回日本ウイルス学会学術集会 2005 年 11 月 20 - 22 日 横浜

37) 西條政幸、網康至、永田典代、須崎百合子、緒方ももこ、福士秀悦、水谷哲也、長谷川秀樹、岩田奈緒子、佐多徹太郎、倉根一郎、倉田毅、森川茂 LC16m8 株痘

そうワクチンによるカニクイザルにおけるサル痘発症予防効果 第 53 回日本ウイルス学会学術集会 2005 年 11 月 横浜

38) 山本典生、松本武久、森川茂、長谷川秀樹、永田典代、山本直樹 In silico screening による SARS コロナウイルス増殖抑制薬剤の同定 第 53 回日本ウイルス学会学術集会 2005 年 11 月 横浜

39) 永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、福士秀悦、西條政幸、森川茂、佐藤由子、佐多徹太郎 マウス、ラットを用いた継代による SARS-CoV の病原性の変化 第 53 回日本ウイルス学会学術集会 2005 年 11 月 横浜

40) 伊波英克、長谷川秀樹、川嶋太郎、田口慎也、山城哲、西園晃、田中勇悦、Jeang Kuan-The, Hall William W Hsp90 阻害剤によるヒト T 細胞白血病ウイルス癌遺伝子産物 Tax の機能抑制 第 53 回日本ウイルス学会学術集会 2005 年 11 月 20 - 22 日 横浜

41) 岩田奈緒子、佐藤由子、樋口好美、永田典代、長谷川秀樹、中村優子、萩原健一、山河芳夫、佐多徹太郎 国内で確認された BSE 牛 3 例の脳および全身諸臓器における異常型プリオンタンパク質(PrP^{Sc})の分布 第 53 回日本ウイルス学会学術集会 2005 年 11 月 20 - 22 日 横浜

42) 川口晶、一戸猛志、澤洋文、岡田義昭、千葉丈、倉田毅、佐多徹太郎、Hall William 長谷川秀樹 マウス ATL 細胞におけるケモカインの発現の解析 第 53 回日本ウイルス学会学術集会 2005 年 11 月 20 - 22 日 横浜

43) 長谷川秀樹、澤洋文、一戸猛志、川口晶、大場靖子、佐多徹太郎、倉田毅、長嶋和郎、William W Hall、SCID マウスを用いた T 細胞白血病発症マウスの解析 第 53 回日本ウイルス学会学術集会 2005 年 11 月 20 - 22 日 横浜

44) 石井孝司、横田恭子、長谷川秀樹、永田典代、水谷哲也、森川茂、田口文広、田代真人、鈴木哲朗、宮村達男 高度弱毒化ワクチニアウイルス株 DIs の組換え SARS ワクチンとしての検討 第 53 回日本ウイルス学会学術集会 2005 年 11 月 20 - 22 日 横浜

45) 浅沼秀樹、副岩達哉、田村慎一、倉田 毅、佐多徹太郎、清野 宏:pFL-CpG アジュバントを用いた経鼻接種インフルエンザワクチンの検討. 第 53 回日本ウイルス学会、2005 年 11 月、横浜。

46) 木ノ本正信、志村まり、石坂幸人、倉田毅、佐多徹太郎、徳永研三:Live cell imaging による HIV-1 粒子の細胞内動態解析. 第 53 回日本ウイルス学会総会(横浜)2005.11.

47) 飛梅 実、高橋秀宗、松田道行、佐多徹太郎、宿主細胞シャペロン蛋白質 Crml と HIV-1 遺伝子産物 Rev の細胞内での会合をモニターするプローブの開発 第 53 回ウイルス学会総会、横浜、2005 年 11 月

48) 片野晴隆、佐藤由子、星野聡美、立川夏夫、岡 慎

一、森下保幸、William N Rom、森 茂郎、佐多徹太郎、Micheal D Weiden、星野仁彦. HIV のインテグレーションにより発症した STAT3 関連リンパ腫. 第 19 回日本エイズ学会学術集会 (熊本) 2005.12.

49) 徳永研三、木ノ本正信、坂本優子、巽正志、志村まり、石坂幸人、倉田毅、佐多徹太郎: HIV-1 Vif の細胞性因子 APOBEC3G に対するサブタイプ依存的抑制活性の解析. 第 28 回日本分子生物学会 (福岡) 2005. 12.

50) 志村まり、立和名博昭、徳永研三、木村圭志、依田欣哉、胡桃坂仁志、佐多徹太郎、花岡文雄、石坂幸人: HIV-1 Vpr によるヘテロクロマチン蛋白消失と早期姉妹染色体分離. 第 28 回日本分子生物学会 (福岡) 2005. 12.

51) 田口崇、志村まり、木ノ本正信、徳永研三、佐多徹太郎、石坂幸人: HIV-1 アクセサリー遺伝子 vpr による M 期の異常. 第 28 回日本分子生物学会 (福岡) 2005.