

7. 感染病理部

部長 佐多 徹太郎

概要

1. 人事等

平成 19 年度末の感染病理部の現員は 15 名で、戸山庁舎に 3 室 11 名、村山庁舎に 1 室 4 名が在籍している。平成 19 年 5 月 1 日にダブリン大学から辻 隆裕を研究員として採用し第二室に配属した。平成 20 年 3 月 31 日に第四室の小島朝人室長が定年退職となり、平成 20 年度の感染病理部の定員は 14 名で現員も 14 名である。内訳は、部長 1 名、室長 3 名、主任研究官 7 名、研究官 3 名である。定員削減のため第四室の後補充はない。平成 19 年 4 月に、岩田奈織子研究員および菅野隆行研究員が主任研究官に昇任した。非常勤職員の盛 公江は平成 19 年 6 月 30 日付けで都合により退職した。また、現在の非常勤職員としては、戸山庁舎の電子顕微鏡室に斉藤典子、田中恵子、村山庁舎の電子顕微鏡室に波多野煜持、片岡紀代が所全体の業務に対応し、戸山では、ほかに松石みゆき、奥田 薫、天野朱実子、矢野辰江、村山では藤野美穂子が業務を補助している。

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。

・ 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. ウイルス感染症の診断に関する研究
 3. 輸入狂犬病剖検症例の解析
 4. 鳥インフルエンザ剖検肺の病理学的解析
- ###### ・ 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. HTLV-1 に関する研究
 3. マウス継代 SARS-CoV を用いた SARS 発症動物モデルの作製
 4. ウエストナイルウイルスに対する治療法開発のためのウイルス高病原性機序の解明
 5. 狂犬病に関する研究
 6. ウイルス肝炎・肝癌に関する研究
 7. HIV/SIV に関する研究

・ ワクチンに関する研究

1. 経鼻粘膜投与型新型インフルエンザ対応ワクチンの開発
2. ウエストナイルウイルスワクチンの開発
3. 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチンの神経毒力試験における問題点
4. 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(IPV)の免疫効果に関する研究
5. 種痘後の副反応評価動物モデルの構築のための病理学的研究
6. JEV のウイルス様粒子(VLP)持続産生細胞の樹立
7. ワクチン開発における BVDV 混入 FBS の検討
8. SARS-CoV の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
3. ヒトプリオン病の早期診断系の開発

・ 厚生労働省共同利用機器の運用

1. 高分解能走査電子顕微鏡 S-5200

・ 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. 村山透過及び走査電子顕微鏡

・ 国際協力関係業務への参加状況

・ 品質管理に関する業務

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ている。2007 年度、人体由来の検体数は 83 例であった。検索の結果、EB ウイルス感染 7 例、ヒトヘルペスウイルス 8 型感染 5 例、パルボウイ

ルス感染、水痘ウイルス感染、JC ウイルス感染などを分子生物学的、免疫組織化学的に検索した。またロタウイルス感染では国内例では初めて組織上でウイルス抗原を証明することができた。(佐藤由子、片野晴隆、佐多徹太郎)

2. ウイルス感染症の診断に関する研究

定量的 PCR による網羅的ウイルス検出法の開発とエイズ剖検例の各臓器におけるウイルス感染プロファイル

定量的 PCR は現在では最も感度の高いウイルス核酸検出法であり、多くのウイルスの検出や定量に用いられている。本研究では臨床検体においてヒトに病原性のある 163 種類のウイルスを同時に、かつ高感度に検出できる定量的 PCR を開発し、エイズ剖検 20 例の各臓器におけるウイルスの定量を行った。その結果、CMV, EBV, HHV-6 などのヘルペスウイルスが高頻度に検出され、他には JCV, BKV, HBV, パルボウイルス B19 などの DNA ウイルスが検出された。一方、HIV を除く RNA ウイルスの検出はまれであった。この結果は健常者の臓器における潜伏感染ウイルス量を考える上で参考になろう。ウイルスを網羅的に検出する定量的 PCR は不明疾患の原因究明に有用なツールとなるものと期待される。(片野晴隆、菅野隆行、佐多徹太郎、加納基史[研究生]、中村智之[実習生])

3. 輸入狂犬病剖検症例の解析

2006 年 11 月に国内で発症した 2 例のフィリピンに由来する狂犬病患者剖検例において、体内での狂犬病ウイルス分布を RT-PCR 法および免疫組織学的方法を用いて検討した。結果、感染者体内のほぼすべての臓器より狂犬病ウイルス遺伝子を検出した。免疫組織化学的検討では、ウイルス抗原は各種臓器の神経組織に存在することが明らかとなった。また、中枢神経系ではほぼ全域に多量にウイルス抗原が存在するにも関わらず、炎症反応等の所見は非常に乏しかった。(飛梅 実、長谷川秀樹、佐藤由子、片野晴隆、中島典子、佐多徹太郎[感染病理部]、井上 智、山田章雄 [獣医科学部]、中嶋健介[国際協力室]、山本舜悟、岩崎千尋、大野博司、二宮 清[洛和会音羽病院]、高橋-倉井華子、相楽裕子、藤田せつ子、林宏行、吉田幸子[横浜市立市民病院])

4. 鳥インフルエンザ剖検肺の病理学的解析

昨年度から引き続いて、ホルマリン固定パラフィン包埋したベトナム高病原性 H5N1 型鳥インフルエンザ感染症の肺標本の一部(下気道)を病理学的手法により解析

した。蛍光二重染色法によりインフルエンザ抗原陽性細胞の多くは肺胞上皮細胞であり、細気管支上皮細胞の一部においても抗原が検出されることがわかった。また肺胞マクロファージ、CD34 陽性の血管内皮細胞にも感染する可能性があることが示唆された。鳥型インフルエンザのレセプターの 1 つである -2,3 シアル酸の局在を調べたところ、肺胞上皮細胞に検出されたが、インフルエンザ A 型抗原陽性の細胞では検出感度以下であった。(中島典子、佐藤由子、佐多徹太郎)

・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) 独自の大腸菌内ウイルスゲノム改変系を駆使した HSV 病原性因子の解析

近年、単純ヘルペスウイルス(HSV)は基礎分野のみでなく、遺伝子治療ベクターとしても注目されている。いずれにおいても組換え HSV の作製が必須である。しかし、従来のその過程は煩雑であり、HSV 研究の大きな壁となっていた。我々はこの壁を打破するべく、感染性 HSV 遺伝子全長の大腸菌への保持を試み、成功した。更に、あらゆる変異がより確実に導入可能な大腸菌内での組換え系もいくつか考案し、現在も試行中である。この大腸菌を元に、我々はいくつかの HSV 制御因子をターゲットとして様々な組換えウイルスを作製し解析中である。また、蛍光蛋白を融合した組換えウイルスを用いた生細胞の観察も試みている。(田中道子、川口寧[東大医科研・感染症国際研究センター]、佐多徹太郎)

(2) サイトカインによる HHV-8 遺伝子の誘導

カポジ肉腫などの HHV-8 関連疾患の発症・維持にサイトカインが深く関わっていると考えられている。本研究ではサイトカインによる HHV-8 遺伝子の誘導について検討した。HHV-8 感染リンパ腫細胞株を各種サイトカインで刺激したところ、IFN- γ は単独で、HHV-8 前初期遺伝子の発現を誘導しうることが明らかになった。この遺伝子発現誘導は IFN シグナルの特異的阻害剤である Jak 阻害剤 (25-125nM) により抑制され、HHV-8 の再活性化が阻害されることを見いだした。現段階で、Jak 阻害剤は HHV-8 再活性化の阻害剤として、HHV-8 関連疾患の治療薬の候補に挙げられる。(片野晴隆、菅野隆行、佐多徹太郎)

(3) HHV-8 再活性化機構についての研究

HHV-8 の再活性化を制御することはカポジ肉腫など疾患の予防や治療に重要と考えられるが、その再活性化

機構には不明な点が多い。HHV-8 感染 PEL 細胞株 TY-1 は、HHV-8 関連疾患の腫瘍細胞と同様にほとんど再活性化をおこなないが、われわれは HHV-8 の前初期タンパク RTA の発現細胞数を蛍光免疫染色でモニターすることにより、TY-1 から再活性化率の異なるクローンを樹立した。RTA 高発現細胞、低発現細胞は継代を繰り返しても、通常の TY-1 よりも高いあるいは低い RTA 陽性細胞率が保たれる。これらのクローンは HHV-8 の再活性化機序の解明に有用なツールとなることが期待される。(菅野隆行、佐藤由子、片野晴隆、佐多徹太郎)

2. HTLV-1 に関する研究

(1) 成人 T 細胞白血病 (ATL) モデル動物を用いた新規治療法の開発

ヒト ATL 細胞は TARC、MIP-1、MIP-1 α などのケモカインに対して走化性を示す。マウスのモデルを用いて浸潤と走化の関係を調べた。我々の研究室で開発された ATL モデル動物である Tax-transgenic mouse 由来の腫瘍細胞を用いて調べると SDF-1 に対して濃度依存的に非常に強い応答を示した。マウス ATL 細胞で発現している CXCR4 が機能的であるかを調べるため、SDF-1 の刺激時に働く主要なシグナル経路の解析を行った。マウス ATL 細胞では恒常的に ERK1/2 の活性化が認められた。マウス ATL 細胞の ERK1/2 活性化のメカニズムを明らかにするため MEK 阻害剤 (U0126) を用い ERK1/2 のリン酸化に与える影響を調べた。すると SDF-1 により入る ERK1/2 のリン酸化は抑えられた。このことから SDF-1

による ERK1/2 のリン酸化の上流には MEK が関与し、マウス ATL 細胞内においても MEK-ERK 経路が働いている事が示唆された。また、U0126 での処理後の走化性の変化を調べた。すると 100 μ M の薬剤で 40% まで走化性を抑制しアポトーシスを誘導した。これらから MEK 阻害剤が ATL の新たな治療薬の候補となりうる事が示唆された。(長谷川秀樹、川口晶 [研究生]、澤洋文 [北海道大学]、辻隆裕、佐多徹太郎)

(2) HTLV-I Tax の核内移行メカニズムの解明

HTLV-I の Tax タンパク質は種々の遺伝子を転写活性化するが、そのためには Tax が感染細胞の核内、細胞質の両方に局在することが必要であると考えられている。我々は本研究で Tax の核局在と核移行に関わるメカニズムについて検討した。GFP 融合タンパク質を用いた解析では、TaxN 末の 60 アミノ酸とその領域に含まれる zinc finger motif が Tax の核局在に重要であった。in vitro nuclear transport assay では Tax の核移行にはエネルギー

もキャリアも必要としないことが明らかとなった。核膜孔複合体の構成成分のひとつであり、Importin family タンパク質が結合することで知られる p62 と Tax の間には特異的かつ直接的な結合がみられた。野生型と変異型 Tax を用いて、それぞれの p62 に対する結合能と核内移行活性を調べたところ、それらの間に明らかな相関がみられたため、Tax は核膜孔複合体と相互作用して核移行しているものと考えられた。また Tax の核外移行もエネルギーとキャリアタンパク質非依存性であった。これまで示した Tax の性質は、Importin 等がキャリアとして機能するために必要な性質と重複するが、実際 in vitro では Tax がキャリアとなり NF- κ B の p65 サブユニットを核内に輸送することが確認された。以上の結果から、Tax が外来性キャリア蛋白質として機能して、細胞本来の核/細胞質タンパク質分布をかく乱し、HTLV-I による細胞機能の異常に関与している可能性が示唆された。(辻 隆裕、長谷川秀樹、佐多徹太郎、WW.Hall)

3. マウス継代 SARS-CoV を用いた SARS 発症動物モデルの作製

昨年度はラットを用いたが、より使いやすい動物モデルを作製する目的で、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) の病原性発症機構を解明するために、マウス継代ウイルスを用いて SARS 発症動物モデルの作出を試みた。半年齢と 4 週齢の動物を用いて感染実験を行ったところ、半年齢動物で SARS 類似の呼吸器症状、病理像を確認し、10 日以内に 30-50% の動物が致死性となった。このことから病原性発症の宿主因子として加齢が関与することがラットと同様、マウスにおいても明らかとなった。さらに、肺乳剤中の TNF- α と IFN- γ の発現量に相違がみられ、感染後早期の免疫反応の相違がみられた。(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 [ウイルス第三部])

4. ウエストナイルウイルスに対する治療法開発のためのウイルス高病原性機序の解明

ウエストナイルウイルスの感染病態と開発中のワクチン、治療薬の効果を評価するための動物モデル系の作製を BALB/c マウスで試みた。BALB/c に NY99/6922 株を静脈内あるいは皮下に接種すると、弛緩性麻痺、脳炎症状、腹部膨満を伴う食欲低下あるいは一過性の体重減少、と種々の病態を示した。一過性の体重減少と神経症状を示した個体において、ウイルス感染に伴う軽度～重度の

脳炎あるいは脊髄炎、髄膜炎所見を病理学的に確認した。腹部膨満を示した個体では、腸管の神経叢に壊死とそれに伴う軽度な炎症所見が得られたが、ウイルス感染との関連は不明であった。さらに、リンパ系組織において感染性のウイルスの存在とアポトーシスの所見が得られ、感染に伴うリンパ系への病原性が示唆された。本モデルにおいてワクチン、治療薬の効果を評価するためには、経日的な体重、臨床症状の観察あるいは最終的な病理学的解析は有用な判定方法である。(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)

5. 狂犬病に関する研究

狂犬病ウイルスの病態を病理学的手法で解析している。ウイルス由来蛋白である、P 蛋白と N 蛋白の発現様式が異なることが免疫組織化学により明らかになったので、それぞれの mRNA およびゲノム RNA の病理組織上での局在を解析することにした。in situ hybridization AT tailing 法で検出を試みるために、両者の塩基配列結果をもとに、特異的なプローブを作製した。(中島典子、飛梅実、佐藤由子、片野晴隆、佐多徹太郎)

6. ウイルス肝炎・肝癌に関する研究

(1) 東南アジアに流行する HCV バリエントに関する分子疫学と病態解明に関する研究

タイ南部からカンボジア、ベトナム一帯にかけて、HCV のゲノタイプ 6 に属すバリエントが流行していることが知られている。世界的に見ても、この地域特有の分布を示す。そこで、ベトナム南部地域を中心として、HCV の分離とその分子疫学、臨床、感染病理学的特徴の解明を行っている。今年度は、150 例の HCV 持続感染患者から、5'UTR-core 領域の HCV ゲノムを分離して、更に分子系統樹解析を行ない、その結果からゲノタイプを同定した。6 型に属すバリエントは、70%にも及んだ。今年度は、ゲノタイプ 6c, 6l, 6o, 6p, 6q バリエントに属す HCV ベトナム株の全長スークエンスを得た。得られた HCV の塩基配列情報は、データベースに登録・公開した。現在、ゲノタイプ 6 感染患者の病態と治療効果について、長期追跡調査を行っている。(阿部賢治、Phiet Hoang Pham [ホーチミン医科薬科大学病院消化器科:ベトナム]、Trinh Thi Ngoc[バックマイ病院熱帯医学臨床研究所消化器科:ベトナム]、Xuan Lien [パスツール研究所ホーチミン:ベトナム]、Ling Lu [ユタ大学医学部消化器病センター:米国])

(2) ベトナム小児における各種感染症および肝疾患に

関する研究

ベトナムにおける各種感染症および肝疾患の特徴解明を目的に、同国南部地域最大の病院であるホーチミン第一小児病院と共同研究を実施している。各種ウイルス肝炎、新生児肝炎、胆汁うっ滞、肝腫瘍、Wilson 病、成因不明脳炎、デング熱などの症例を、病理・ウイルスの観点から検討している。(阿部賢治、Phuc Le Hoang [ホーチミン第一小児病院消化器科:ベトナム]、Khanh Huu Truong [ホーチミン第一小児病院感染症科:ベトナム]、Tung Thanh Tran [ホーチミン第一小児病院病理科:ベトナム])

(3) HBV pre-S 変異と肝発癌との関連に関する研究

HBV 発癌機構に関しては、諸説があるが、未だ不明な点が多い。我々は、HBV pre-S 領域の部分欠損と肝発癌との関連に注目して、研究を進めている。ウイルスゲノタイプ B と C 関連肝癌で変異が有意に高いこと、細胞 ER 関連ストレスシグナルや発癌関連シグナルが変異により活性化されていることなどの成績が得られている。特に小児肝癌の発生要因として、HBV pre-S 変異と signal pathway 変化との関連を現在検討中である。(阿部賢治、Ih-Jen Su [国立台湾衛生研究院臨床研究部、国立成功大学医学部:台湾])

7. HIV/SIV に関する研究

(1) in vitro 培養系での SIV 脳症の病態解明

サル胎仔脳より神経・グリア細胞培養系および神経・グリア・ミクログリア培養系を確立し実験に用いた。昨年度、SIV Δ E/vsvg を感染させると p53 蛋白が神経・グリア細胞に有意に誘導されることを示した。p53 発現量はウイルス接種量に相関し、主に感染細胞の核に発現していることがわかった。SIV/17E-Fr を感染させた神経・グリア細胞培養系および神経・グリア・ミクログリア細胞培養系の培養上清中の SIVp27 抗原量、MCP-1、IP-10、IL-8、IL-6 を経時的に測定し、感染 41 日目の細胞中に発現している p53 関連蛋白、ERK シグナル伝達蛋白をウエスタンブロッティング法で検出し、非感染培養系と比較した。SIV 感染神経・グリア細胞培養系ではリン酸化 ERK、リン酸化 p53 の発現が高く、Bcl-2/Bax 比が低かった。一方培養上清中の SIVp27 抗原量、MCP-1、IP-10、IL-8、IL-6 が高値をとった神経・グリア・ミクログリア培養系では SIV(+)でリン酸化 ERK、リン酸化 p53 の発現が高かった。また、Bcl-2 /Bax 比の差はなかったが、リン酸化 pCREB/CREB が低かった。今後さらに詳細に解析する予定である。(中島典子、佐多徹太郎)

(2) HIV-1 粒子成熟の解析

HIV-1 の出芽後、酸化により結びつき多量体を形成する Gag 蛋白が粒子成熟を通じてどのように成熟コアを形成していくか調べることを目的とした。精製度を上げてコアを調べると、成熟の前後において構成成分が変わっていないことが判明した。P17, P24 のシスチン残基にランダムなジスルフィド結合が形成され Gag 多量体が一体となっていること、免疫電顕上、外層の P17 は成熟により中心に移動し成熟したコアに含まれていたことから、成熟コアは Gag 多量体の収縮により形成されていると考えた。HIV-1 ワクチン開発のためにウイルス粒子抗原と免疫機構の関係を考える上で有用な情報である。(高橋秀宗、田中恵子、飛梅実)

(3) HIV-1 Vif のサブタイプ依存的抗 APOBEC3G 活性に関わる責任領域の決定

抗レトロウイルス宿主因子 APOBEC3G の活性を相殺する HIV-1 Vif は、サブタイプにより遺伝子多様性があることから、昨年、我々がその生物学的活性の違いを検討した結果、Vif の抗 APOBEC3G 活性はサブタイプ依存的で、特にサブタイプ C 由来 Vif 蛋白でその活性が顕著であった。本年度、他のサブタイプ由来 Vif より高い抗 APOBEC3G 活性を示す C Vif の高活性規定領域を検討するため、サブタイプ間で vif 遺伝子の組換えを行い、更に Mutational analysis により絞り込んで解析した結果、責任部位として N 末の 2 アミノ酸が同定され、そのうちの一つは APOBEC3G との直接結合に関わることが示唆されている領域であることが明らかになった。(徳永研三、岩部幸枝[流動研究員]、木ノ本正信 [流動研究員]、巽正志[エイズ研究セ]、石坂幸人[国立国際医療セ]、佐多徹太郎)

(4) HIV-1 Vpu と相互作用する宿主因子の検索

HIV-1 Vpu 蛋白は、Gag p6 同様、ウイルス粒子の放出促進機能を有するが、細胞種によってその要求性が異なる。Vpu 要求性細胞では、ウイルス粒子の放出抑制機能をもつ未知の宿主因子を Vpu が阻害している可能性が考えられ、また Gag p6 との機能的類似点から細胞内小胞輸送関連因子との相互作用が予想される。今回、Vpu 要求性細胞に、細胞内小胞輸送関連宿主因子群 (Tsg101、Hrs、SKD1-binding protein [SBP]1、SBP2、または SBP3) を過剰発現させ、Vpu 発現の有無でウイルス粒子放出にどの程度影響を与えるかを検討した結果、Vpu の有無に関わらずこれら宿主因子はウイルス粒子放出には影響を及ぼ

さなかった。少なくとも今回用いた細胞内小胞輸送関連宿主因子群は、HIV-1 複製における Vpu 要求性には関係しないことが分かった。(岩部幸枝[流動研究員]、木ノ本正信[流動研究員]、徳永研三、石坂幸人[国立国際医療セ]、藤本景子[九大院・薬・細胞生物]、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)

(5) HIV-1 Vpr のゲノム DNA 二重鎖切断によるマクロファージでの HIV-1 感染効率促進

HIV-1 Vpr 蛋白が培養細胞に対して DNA 二重鎖切断 (DSB) を誘導し、DNA 修復酵素である ATM に依存的に細胞シグナルを活性化することを昨年報告したが、今回我々は、Vpr 要求性であるマクロファージ (Mφ) において、Vpr 誘導性 DSB が HIV-1 感染に影響するか否かを検討した。その結果、HIV-1 の Mφ への感染には Vpr による DSB が ATM 依存的に感染効率の律速因子となっていることが明らかになった。(孫寶蓮[国立国際医療セ]、星野重樹[国立国際医療セ]、中井智嘉子[国立国際医療セ]、佐多徹太郎、徳永研三、石坂幸人[国立国際医療セ])

(6) HIV-1 感染細胞の Vpr による核膜異常

HIV-1 は非分裂細胞でも感染・増殖が可能であるが、核膜崩壊の無い非分裂細胞における、HIV-1 の巨大な前核移行複合体 (PIC) の核移行メカニズムについては未だ不明である。この点について、先頃報告された HIV-1 感染細胞核の異常 (核膜ヘルニア) との関連を検討したところ、Vpr が核膜内膜に局在することでラミン B1 等の喪失を伴う核膜の脆弱化を誘導し、結果として核ヘルニアが起きる可能性が示唆された。(志村まり[国立国際医療セ]、前島一博[理研・細胞核機能]、宮澤雅之[国立国際医療セ]、森美貴[日本医大・分子解剖]、徳永研三、今本尚子[理研・細胞核機能]、佐多徹太郎、瀧澤俊広[日本医大・分子解剖]、石坂幸人[国立国際医療セ])

(7) HPV 感染による尖圭コンジローマ及びポーエン様丘疹症における anti-apoptosis 遺伝子 IAP family の発現の検討

尖圭コンジローマは性行為による HPV6/11 型の感染で生じるが癌化することは通常ない。一方、HPV 16 型の感染によるポーエン様丘疹症は時に進行癌に移行する。これら皮膚疾患の癌化または自然消褪の可能性について、分子レベルでの診断の可否を検討した。その結果、anti-apoptosis 遺伝子である IAP ファミリーのいくつかの遺伝子の発現レベルが、ポーエン様丘疹症において有意

に高かったことから、この定量解析系が皮膚疾患の病態把握に役立つ可能性が示唆された。(鶴岡朝美[日本医大・皮膚科]、岩部幸枝[流動研究員]、徳永研三、佐多徹太郎、三石剛[日本医大・皮膚科])

・ ワクチンに関する研究

1. 経鼻粘膜投与型新型インフルエンザ対応ワクチンの開発

抗原型の予測が不可能な新型インフルエンザの出現が危惧されており、それらに対応できる交叉防御能のあるワクチンの開発が急務である。本研究では感染防御及び変異株に対応できる交叉防御能を有するワクチンの開発を目的に高病原性鳥インフルエンザウイルス H5N1 に対する経鼻ワクチンの開発を行った。アジュバントとしてヒトでの安全性が確認されている合成二本鎖 RNA である poly(I):poly(C12U) (Ampligen[®]) を用いた。皮下接種群ではワクチン特異的な血液中の IgG 抗体応答が、経鼻ワクチン接種群ではワクチン特異的な血清中の IgG 抗体に加え鼻腔洗浄液中の IgA 抗体応答が誘導された。高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)による攻撃感染に対しワクチン株と異なるウイルス株に対しても防御効果が認められた。流行株の予測が不可能な新型インフルエンザに対応したワクチンとして期待される。(長谷川秀樹、一戸猛志 [研究生]、相内章(協力研究員)、川口晶(研究生)、千葉丈(東京理科大学)、田村慎一、倉田毅、佐多徹太郎)

2. 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)サブユニットワクチン開発のため、WNV 中和抗体誘導能を保持したウイルス様粒子(VLP)抗原を、大量に、かつ、持続的に産生する安定な細胞クローンの樹立を目的とした。ATCC より購入した CHO-K1 細胞に、最適な発現効率を示した WNV prM-E cDNA を導入し、薬剤選択と限界希釈法を組み合わせ、VLP を恒常的かつ高効率に産生するクローンを樹立した。VLP は、成熟した E、M 抗原から構成され、比重が 1.15g/mL であり、直径約 25 ~ 30 nm の球形粒子であることを確認した。中和抗体誘導サブユニットワクチンの構成抗原として有望であると思われる。(高橋秀宗、大滝尚広[HS 財団 RR]、田中恵子、田中道子、小島朝人、佐多徹太郎、高崎智彦[ウイルス 1 部])

3. 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチンの神経毒力試験における問題点—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—

マーモセット科サルに対し、ムンプスウイルス野外分離株の、Odate-C 株と 02-49 株および国内あるいは海外で使用している弱毒乾燥おたふくかぜワクチン株 2 種を脳内接種した。10 日目のウイルス感染・増殖部位とそれに伴う組織病変について病理学的に比較解析したところ、いずれの動物においても脳室と脈絡叢の上皮細胞とその周囲の神経膠細胞にウイルス抗原陽性細胞が存在し、これに伴う脳室周囲炎と脈絡膜炎、髄膜炎を組織学的に確認した。これらの炎症の程度は弱毒株二種で非常に弱く、02-49 株は中程度であり、Odate-C 株は最も強かった。今回、試みた試験法は、ムンプスウイルス感染・増殖後に引き起こされる炎症反応を主体とした、病原性を確認するための有用な感染モデル系と考える。(永田典代、原嶋綾子、佐多徹太郎、木所 稔 [ウイルス第三部]、加藤 篤 [ウイルス第三部]、齊加志津子 [千葉県衛生研究所])

4. 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(IPV)の免疫効果に関する研究

不活化ポリオワクチン(IPV)の皮下接種では、ワクチン由来変異株に対する十分な防御免疫が得られない可能性がある。今年度は、現在開発中の Sabin 株由来 IPV の経粘膜ワクチンへの応用の可能性について基礎検討を行った。その結果、TgPVR21 において CTB アジュバントを加えた Sabin 由来 IPV の経鼻免疫によって強毒 Mahoney 株の経粘膜感染防御に十分な免疫が得られることが明らかとなった。経粘膜ワクチンへの応用も期待できる。(永田典代、清水博之、武田直和、小西恭子 [ウイルス第二部]、安部忍 [(財)日本ポリオ研究所])

5. 種痘後の副反応評価動物モデルの構築のための病理学的研究

乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16m8 の安全性リスク評価の一環として、本来は接種禁忌または要注意対象である湿疹またはアトピー性皮膚炎患者およびその既往歴者に対する安全性リスク評価を想定した種痘性湿疹リスク評価動物モデルの構築を試みた。化学及血清療法研究所との共同研究として、アトピー性様皮膚炎発症動物である NC/Nga マウスの本モデルへの有用性について病理学的基礎検討を行っているところである。(永田典代、佐多徹太郎)

6. JEV のウイルス様粒子(VLP)持続産生細胞の樹立

ウイルス大量培養不要で製造上安全な次世代 JE-VLP ワクチン開発のため、治療用バイオ医薬品製造に用いら

れる培養細胞株をベースに VLP 持続産生細胞の樹立を試みた。JEV の PrM-E cDNA を導入した CHO 細胞を薬剤選択と限界希釈法でクローニングし、中和エピトープ 503-ELISA・細胞増殖速度・細胞形態を指標に高産生クローンを選別した。最終的なクローン#13、#16 は共に抗原発現 100%陽性で、培養上清中に比重 1.15 の JEV 抗原を産生し、粗精製抗原中には直径 25~30nm の球形粒子が観察された。(小島朝人、大滝尚広[HS 財団-RR]、石川豊数[阪大微研]、田中恵子、高橋秀宗、佐多徹太郎)

7. ワクチン開発における BVDV 混入 FBS の検討

培養細胞を用いたワクチン開発では、培地添加牛胎児血清(FBS)由来の牛ウイルス性下痢症ウイルス(BVDV)否定試験が必須なため、BVDV RNA 検出法を継続して検討した。本年度は簡便なリアルタイム PCR 法の確立を試みた。BVDV 特異的プライマーで非翻訳領域 cDNA を合成後、BVDV 及びペスチウイルス特異的プライマーと BVDV/ペスチウイルスプロベの組合せで、標的ウイルス RNA を網羅的に検出する TaqMan PCR 法を樹立した。(勇史行[協力研究員]、小島朝人、佐多徹太郎)

8. SARS-CoV のワクチンに関する研究

SARS-CoV の S 蛋白と Mouse hepatic virus の E, M, N 蛋白を組み合わせたキメラのウイルス様粒子(Chimeric VLP)を作製し、それを免疫原としてマウスに免疫をした。二回免疫を行った後、SARS-CoV を感染させると Chimeric VLP で免疫したマウスは SARS-CoV に対し、高い中和抗体を産生し、肺で感染性ウイルスは検出されなかった。また肺の病理学的検索では、Chimeric VLP で免疫を行ったマウスには病変を認めなかった。これらの結果から Chimeric VLP は SARS-CoV 感染に対して効果的なワクチンであることが示された。(岩田奈織子、Lokugamage KG [University of Texas Medical Branch;UTMB]、Ito N. [UTMB]、Wyde P. [Baylor College of Medicine]、Watts DM. [UTMB]、Tseng CTK [UTMB]、Peters CJ. [UTMB]、Makino S. [UTMB])

・プリオンに関する研究

1. プリオン検出法

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異常型プリオン蛋白質を検出するために、免疫組織化学の高感度化を目的とする immunoAT-tailing (IAT) 法を開発中である。今年度は AT 化した 2 次抗体 (IgG、Fab') をマウスモノクローナル一次抗体、ラビットポリクローナル一次抗体用にそれぞれ

作製した。抗プリオン抗体に限らず、通常の LSAB 法では検出できない場合に AT 化 2 次抗体を使用することを考えている。(中島典子、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。プリオン遺伝子上流 3.5kb のプロモーター領域において、最も発現効率がよく、神経細胞特異的発現を誘導できることが明らかとなった。(飛梅実、高橋秀宗、佐多徹太郎)

3. ヒトプリオン病の早期診断系の開発

クロイツトフェルトヤコブ病 (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分かっており、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。またこの検査法をさらに簡便かつ迅速、高精度にするためエライザ法を用いた系の開発を現在行っている。(飛梅実、高橋秀宗、佐藤由子、佐多徹太郎)

・厚生労働省共同利用機器の運用

1. 高分解能走査電子顕微鏡 S-5200

平成 19 年度も順調に運用された。本年度中に対応した検体数は 191 検体で、その内訳は感染研内部 108 検体、外部との共同研究 16 検体、外部のみ 67 検体であった。そのうち免疫電顕は 15 検体であった。試料調整に使用する臨界点乾燥装置が壊れたため、11月に新たに BAL-TEC 社製 CPD 030 を導入した。また、見学者の対応は 3 回、

6名であった。(齋藤典子[臨時職員])

・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

総依頼件数15件、EPON 包埋検体数46検体(181ブロック)、ネガティブ染色検体数32検体であった。ネガティブ染色としては主に HCV 粒子、HPV - VLP、WNV - VLP について行った。細菌では *Nocardia farcinica* が感染細胞で観察され、今後は細菌の経時変化を調べる予定である。PML 及び AIDS 患者の脳 JCV, HIV が観察された。HIV 粒子中におけるコア、*gag* 及び *env* 蛋白の局在の観察(免疫電顕)を引き続き行った。(田中恵子[臨時職員]、佐多徹太郎)

2. 村山透過及び走査電子顕微鏡

本年度の総依頼件数は17件であり、透過電子顕微鏡利用は14件、走査電子顕微鏡は3件であった(3件重複)。うち、一件の行政検査の電子顕微鏡学的検査を含む。依頼者は感染病理部の他、ウイルス第一部、ウイルス第二部、ウイルス第三部、エイズセンター、獣医科学部であり、昨年度と件数はほぼ変わらない。(片岡紀代[臨時職員]、波多野煜持[臨時職員]、永田典代、佐多徹太郎)

・国際協力関係業務への参加状況

- (1) 阿部賢治：ベトナムとタイの医療機関における病理、血清、ウイルス、遺伝子診断技術・研究指導およびセミナー開催、平成19年8月15日から平成19年8月31日、平成20年3月15日から平成20年3月31日
- (2) 長谷川秀樹、永田典代：Global Health Security Action Group Laboratory-Network 主催の Rapid Diagnostic EM in Suspected Bioterrorist Attacks and Infectious Diseases に関するワークショップ、2007年4月26-27日 Robert Koch-Institute, ドイツ、ベルリン

・品質管理に関する業務

(1) 検定検査

1) 経口生ポリオワクチン神経毒力試験の病理試験を1ロット行い合格と判定した。(辻隆裕、永田典代、長谷川秀樹、原嶋綾子、佐藤由子、佐多徹太郎、ほか感染病理部員全員)

(2) 行政検査

1) 痘そうウイルス及び炭疽菌にかかる検査のうち、電子顕微鏡学的検査の行政検査依頼が一件あり、実施した。(辻隆裕、永田典代、長谷川秀樹、片岡

紀代、佐多徹太郎)

2) 7例のBSE擬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。(佐藤由子、飛梅実、佐多徹太郎)

発表業績一覧

・誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Dewan MZ, Terunuma H, Takada M, Tanaka Y, Abe H, Sata T, Toi M, Yamamoto N.: Role of natural killer cells in hormone-independent rapid tumor formation and spontaneous metastasis of breast cancer cells in vivo. *Breast Cancer Res Treat.* 2007, 104:267-75.
- 2) Furuoka H, Yabuzoe A, Horiuchi M, Tagawa Y, Yokoyama T, Yamakawa Y, Shinagawa M, Sata T.: Species-specificity of a Panel of Prion Protein Antibodies for the Immunohistochemical Study of Animal and Human Prion Diseases. *J Comp Pathol.* 2007, 136:9-17.
- 3) Watanabe M, Dewan MZ, Taira M, Shoda M, Honda M, Sata T, Higashihara M, Kadin ME, Watanabe T, Yamamoto N, Umezawa K, Horie R.: IkappaBalpha independent induction of NF-kappaB and its inhibition by DHMEQ in Hodgkin/Reed-Sternberg cells. *Lab Invest.* 2007, 87:372-82.
- 4) Ishii K, Iijima S, Kimura N, Lee YJ, Ageyama N, Yagi S, Yamaguchi K, Maki N, Mori KI, Yoshizaki S, Machida S, Suzuki T, Iwata N, Sata T, Terao K, Miyamura T, Akari H.: GBV-B as a pleiotropic virus: distribution of GBV-B in extrahepatic tissues in vivo. *Microbes Infect.* 2007, 9:515-21.
- 5) Iwata N, Yoshida H, Tobiume M, Ono F, Shimazaki T, Sata T, Nakajima N.: Simian fetal brain progenitor cells for studying viral neuropathogenesis. *J Neurovirol.* 2007, 13:11-22.
- 6) Ogawa-Goto K, Tanaka K, Ueno T, Tanaka K, Kurata T, Sata T, Irie S.: p180 is involved in the interaction between the endoplasmic reticulum and microtubules through a novel microtubule-binding and bundling domain. *Mol Biol Cell.* 2007, 18:3741-51.
- 7) Asanuma H, Fujihashi K, Miyakoshi T, Yoshikawa T, Fujita-Yamaguchi Y, Kojima N, Nakata M, Suzuki Y, Tamura SI, Kurata T, Sata T.: Long- and short-time immunological memory in different strains of mice given nasally an adjuvant-combined nasal influenza vaccine. *Vaccine.* 2007, 25:6975-80.

- 8) Kanai K, Satoh Y, Yamanaka H, Kawaguchi A, Horie K, Sugata K, Hoshikawa Y, Sata T, Sairenji T.: The vIL-10 gene of the Epstein-Barr virus (EBV) is conserved in a stable manner except for a few point mutations in various EBV isolates. *Virus Genes*. 2007, 35:563-9.
- 9) Yokoyama T, Masujin K, Yamakawa Y, Sata T, Murayama Y, Shu Y, Okada H, Mohri S, Shinagawa M.: Experimental transmission of two young and one suspended bovine spongiform encephalopathy (BSE) cases to bovinized transgenic mice. *Jpn. J Infect Dis*. 2007, 60:317-20.
- 10) Ichinohe T, Kawaguchi A, Tamura SI, Takahashi H, Sawa H, Ninomiya A, Imai M, Itamura S, Odagiri T, Tashiro M, Chiba J, Sata T, Kurata T, Hasegawa H.: Intranasal immunization with H5N1 vaccine plus Poly I:Poly C(12)U, a Toll-like receptor agonist, protects mice against homologous and heterologous virus challenge. *Microbes Infect*. 2007, 9:1333-40.
- 11) Abe K, Kiuchi T, Tanaka K, Edamoto Y, Aiba N, Sata T.: Characterization of erythrovirus B19 genomes isolated in liver tissues from patients with fulminant hepatitis and biliary atresia who underwent liver transplantation. *Int J Med Sci*. 2007, 4:105-9.
- 12) Lu L, Li C, Gao F, Abe K.: Complete genomes of hepatitis C virus (HCV) subtypes 6c, 6l, 6o, 6p and 6q: completion of a full panel of genomes for HCV genotype 6. *J Gen Virol*. 2007, 88: 1519-25.
- 13) Inui A, Komatsu H, Sogo T, Nagai T, Abe K, Fujisawa T.: Hepatitis B virus genotypes in children and adolescents in Japan: before and after immunization for the prevention of mother to infant transmission of hepatitis B virus. *J Med Virol*. 2007, 79:670-5.
- 14) Hara M, Kikuchi T, Sata T, Nakajima N, Ami Y, Sato Y, Tanaka K, Narita T, Ono F, Akari H, Terao K, Mukai R.: Detection of SRV/D shedding in body fluids of cynomolgus macaques and comparison of partial gp70 sequences in SRV/D-T isolates. *Virus Genes*. 2007, 35:281-8.
- 15) Hasegawa H, Ichinohe T, Tamura S, Kurata T.: Development of a mucosal vaccine for influenza viruses: preparation for a potential influenza pandemic. *Expert Rev Vaccines*. 2007, 6:193-201.
- 16) Ichinohe T, Nagata N, Strong P, Tamura S, Takahashi H, Ninomiya A, Imai M, Odagiri T, Tashiro M, Sawa H, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H.: Prophylactic effects of chitin microparticles on highly pathogenic H5N1 influenza virus. *J Med Virol*. 2007, 79:811-9.
- 17) Ichinohe T, Kawaguchi A, Tamura S, Takahashi H, Sawa H, Ninomiya A, Imai M, Itamura S, Odagiri T, Tashiro M, Chiba J, Sata T, Kurata T, Hasegawa H.: Intranasal immunization with H5N1 vaccine plus Poly I:Poly C12U, a Toll-like receptor agonist, protects mice against homologous and heterologous virus challenge. *Microbes Infect*. 2007, 9:1333-40.
- 18) Ishak Mde O, Martins RN, Machado PR, de Souza LL, Machado LF, Azevedo VN, Katano H, Sata T, Hasegawa H, Vallinoto AC, Ishak R.: High diversity of HHV-8 molecular subtypes in the Amazon region of Brazil: evidence of an ancient human infection. *J Med Virol*. 2007, 79:1537-44.
- 19) Ichinohe T, Tamura S, Kawaguchi A, Ninomiya A, Imai M, Itamura S, Odagiri T, Tashiro M, Takahashi H, Sawa H, Mitchell WM, Strayer DR, Carter WA, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H.: Cross-protection against H5N1 influenza virus infection is afforded by intranasal inoculation with seasonal trivalent inactivated influenza vaccine. *J Infect Dis*. 2007, 196:1313-20.
- 20) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Sato Y, Morikawa S, Saijo M, Itamura S, Saito T, Ami Y, Odagiri T, Tashiro M, Sata T.: Pathology and virus dispersion in cynomolgus monkeys experimentally infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus via different inoculation routes. *Int J Exp Pathol*. 2007, 88:403-14.
- 21) Nakai-Murakami C, Shimura M, Kinomoto M, Takizawa Y, Tokunaga K, Taguchi T, Hoshino S, Miyagawa K, Sata T, Kurumizaka H, Yuo A, Ishizaka Y.: HIV-1 Vpr induces ATM-dependent cellular signal with enhanced homologous recombination. *Oncogene*. 2007, 26:477-86.
- 22) Kishigami S, Bui HT, Wakayama S, Tokunaga K, Van Thuan N, Hikichi T, Mizutani E, Ohta H, Suetsugu R, Sata T, Wakayama T.: Successful mouse cloning of an outbred strain by trichostatin A treatment after somatic nuclear transfer. *J Reprod Dev*. 2007, 53:165-70.
- 23) Kinomoto M, Kanno T, Shimura M, Ishizaka Y, Kojima A, Kurata T, Sata T, Tokunaga K.: All APOBEC3 family proteins differentially inhibit LINE-1 retrotransposition. *Nucleic Acids Res*. 2007, 35:2955-64.
- 24) Kameoka M, Kitagawa Y, Utachee P, Jinnopat P, Dhepakson P, Isarangkura-na-ayuthaya P, Tokunaga K, Sato H, Komano J, Yamamoto N, Oguchi S, Natori Y, Ikuta K.: Identification of the suppressive factors for human immunodeficiency virus type-1 replication using the siRNA mini-library directed against host cellular genes. *Biochem*

- Biophys Res Commun. 2007, 359:729-34.
- 25) Hagiwara K, Yamakawa Y, Sato Y, Nakamura Y, Tobiume M, Shinagawa M, Sata T.: Accumulation of mono-glycosylated form-rich, plaque-forming PrPSc in the second atypical bovine spongiform encephalopathy case in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2007, 60:305-8.
- 26) Arita M, Nagata N, Iwata N, Ami Y, Suzaki Y, Mizuta K, Iwasaki T, Sata T, Wakita T, Shimizu H.: An attenuated strain of enterovirus 71 belonging to genotype a showed a broad spectrum of antigenicity with attenuated neurovirulence in cynomolgus monkeys. *J Virol.* 2007, 81:9386-95.
- 27) Ohka S, Igarashi H, Nagata N, Sakai M, Koike S, Nochi T, Kiyono H, Nomoto A.: Establishment of a poliovirus oral infection system in human poliovirus receptor-expressing transgenic mice that are deficient in alpha/beta interferon receptor. *J Virol.* 2007, 81:7902-12.
- 28) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Yokoyama M, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Morikawa S, Sata T.: Participation of both host and virus factors in induction of severe acute respiratory syndrome (SARS) in F344 rats infected with SARS coronavirus. *J Virol.* 2007, 81:1848-57.
- 29) Katano H, Sato Y, Hoshino S, Tachikawa N, Oka S, Morishita Y, Ishida T, Watanabe T, Rom WN, Mori S, Sata T, Weiden MD, Hoshino Y.: Integration of HIV-1 caused STAT3-associated B cell lymphoma in an AIDS patient. *Microbes Infect.* 2007, 9:1581-9.
- 30) Katano H, Sato Y, Tsutsui Y, Sata T, Maeda A, Nozawa N, Inoue N, Nomura Y, Kurata T.: Pathogenesis of cytomegalovirus-associated labyrinthitis in a guinea pig model. *Microbes Infect.* 2007, 9:183-91.
- 31) Kuhara T, Yoshikawa T, Ihira M, Watanabe D, Tamada Y, Katano H, Asano Y, Matsumoto Y.: Rapid detection of human herpesvirus 8 DNA using loop-mediated isothermal amplification. *J Virol Methods.* 2007, 144:79-85.
- 32) Ueno T, Mitsuishi T, Kimura Y, Kato T, Hasegawa H, Katano H, Sata T, Kurane S, Kawana S.: Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma: successful treatment with interferon-alpha. *Eur J Dermatol.* 2007, 17:539-40.
- 33) Roychoudhury S, Isawa H, Hoshino K, Sasaki T, Saito N, Sawabe K, Kobayashi M.: Comparison of the morphology of oocysts and the phylogenetic analysis of four *Ascogregarina* species (Eugregarinidae: Lecudinidae) as inferred from small subunit ribosomal DNA sequences. *Parasitol Int.* 2007, 56:113-8.
- 34) Kasai N, Saito N, Komagata O, Mihara M, Sasaki T, Tomita T, Sasaki T, Kobayashi M.: Quantitative analysis of proliferation and excretion of *Bartonella quintana* in body lice, *Pediculus humanus* L. *Am J Trop Med Hyg.* 2007, 77:562-6.

2. 和文発表

- 1) 菅野隆行、片野晴隆 :カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス - ミニ解説 話題のウイルス - Drug Delivery System 22: 476-7, 2007
- 2) 佐多徹太郎、長谷川秀樹、飛梅 実、佐藤由子、片野晴隆、中島典子 : 狂犬病の病理と病態 免疫組織化学の必要性 。IASR 28:73-74, 2007
- 3) 佐多徹太郎 国立感染症研究所病原体等安全管理規程の改訂。IASR 28: 192-195, 2007.
- 4) 片野晴隆、佐多徹太郎 :急性脳炎ないし脳症における病理診断の必要性と検体採取の注意点。IASR 28: 341-342, 2007.

.学会発表

1. 国際学会

- 1) Yoshikawa-Iwata N, Lokugamage KG, Ito N, Wyde P, Watts DM, Chien-Te K Tseng, Peters CJ, and Makino S.: Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protects mice against challenge with SCoV. American Society for Virology 26th annual meeting, July 2007, Oregon, USA.
- 2) Iha H, Taguchi S, Kawaguchi A, Kawashima T, Tanaka Y, Sawa H, Nishizono A, Sata T, Hall WW, Jeang, KT, Hasegawa H.: A water-soluble Hsp90 inhibitor 17-DMAG suppresses Tax-mediated oncogenic signaling both in vitro and in vivo. The 13th International Conference on Human Retrovirology HTLV and related Viruses, 2007, Hakone, Japan
- 3) Kawaguchi A, Orba Y, Sawa H, Sata T, Hall WW, Hasegawa H.:Adult T cell leukemia/lymphoma(ATLL): Exploitation of transgenic mouse model to understand disease pathogenesis and for the development of rational therapeutics. 13th International Conference on Human Retrovirology 21th-25h, May 2008, Hakone.

2. 国内学会

- 1) 永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、佐多徹太郎：SARS 発症動物モデルにおける肺病変。第 96 回日本病理学会総会（大阪）2007 年 3 月
- 2) 長谷川秀樹、一戸猛史、倉田毅、佐多徹太郎：高病原性鳥インフルエンザの粘膜ワクチンによる感染制御。第 96 回日本病理学会総会（大阪）2007 年 3 月
- 3) 佐々木年則、齋藤典子、伊澤晴彦、星野啓太、澤邊京子、小林睦生：オオクロヤブカ *Armigeres subalbatus* におけるネズミマラリア原虫 *Plasmodium berghei* の感染。第 59 回日本衛生動物学会大会（大阪）2007 年 4 月
- 4) 片野晴隆、加納基史、菅野隆行、佐多徹太郎：エイズ剖検例の各臓器におけるヒトヘルペスウイルスの定量。第 22 回ヘルペスウイルス研究会（福岡）2007 年 6 月
- 5) 佐々木年則、星野啓太、齋藤典子、伊澤晴彦、澤邊京子、小林睦生：オオクロヤブカ *Armigeres subalbatus* のネズミマラリア *Plasmodium berghei* に対するメラニン化作用およびマラリア原虫の感染機構。日本比較免疫学会第 19 回学術集会（浜松）2007 年 8 月
- 6) 田中道子、川口寧、佐多徹太郎：HSV-1 UL7 の遺伝子と相互作用する新規宿主因子の同定。第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007 年 10 月
- 7) 辻 隆裕、長谷川 秀樹、佐多 徹太郎、W.W. Hall：HTLV-ITax タンパク質はキャリア非依存性に核移行する。第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007 年 10 月
- 8) 伊波 英克、川口 晶、田口 慎也、川嶋 太郎、廣瀬 仁志、池辺 詠美、村上 真弓、田中 勇悦、澤 洋文、佐多 徹太郎、後藤 和代、西園 晃、Jeang Kuan-Teh、Hall William、長谷川 秀樹：水溶性ゲルダマイシン 17 - DMAG による Tax 誘導性ガン化シグナルの遮断。第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007 年 10 月
- 9) 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：SARS-CoA 感染動物モデルにおける加齢による免疫応答の相違。第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007 年 10 月
- 10) 西條政幸、網康至、須崎百合子、永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、緒方もも子、福士秀悦、水谷哲也、飯塚愛恵、酒井宏治、佐多徹太郎、倉根一郎、森川茂：高病原性コンゴ盆地型サル痘ウイルス(MPXV)と低病原性西アフリカ型 MPXV の鑑別可能な定量的 PCR 法による MPXV 感染症の診断。第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007 年 10 月
- 11) 飛梅実、長谷川秀樹、片野晴隆、佐藤由子、中島典子、佐多徹太郎：狂犬病ウイルスのヒト生体内分布。第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007 年 10 月
- 12) 山本典生、一戸猛志、長谷川秀樹、佐藤由子、永田典代、市野瀬志津子、吉仲由之、若林一夫、山名英明、本池紘一、田中千春、佐藤人美、山本陽子、佐多徹太郎、小田切孝人、田代真人、伊藤壽啓、大槻公一、山本直樹：ドロマイトセラミックによる H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスと SARS コロナウイルスの不活性化。第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007 年 10 月
- 13) 石井孝司、横田恭子、長谷川秀樹、永田典代、森川茂、福士秀悦、水谷哲也、鈴木哲郎、田代真人、谷口文広：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 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007 年 10 月
- 14) 高橋秀宗、田中恵子、佐多徹太郎：HIV-1 粒子の酸化と成熟。第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007 年 10 月
- 15) 徳永研三、岩部幸枝、木ノ本正信、巽正志、石坂幸人、倉田毅、佐多徹太郎：HIV-1 Vif のサブタイプ依存的抗 APOBEC3G 活性に関わる責任領域の決定。第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007 年 10 月
- 16) 岩部幸枝、木ノ本正信、石坂幸人、藤本景子、藤田英明、田中嘉孝、佐多徹太郎、徳永研三：HIV-1 Vpu 蛋白に相互作用する宿主因子の検索。第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007 年 10 月
- 17) 孫賓蓮、星野重樹、中井智嘉子、佐多徹太郎、徳永研三、石坂幸人：Vpr によるゲノム DNA 二重鎖切断はマクロファージへの HIV-1 感染効率を上昇させる。第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007 年 10 月
- 18) 亀岡正典、北川友紀子、川下理日人、徳永研三、生田和良：タイ国サラブリー県の薬剤未治療 HIV-1 感染者から分離した HIV-1 プロテアーゼの遺伝子型および表現型の解析。第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007 年 10 月

感染病理部

- ス学会学術集会（札幌）2007年10月
- 19) 永田典代、岩田奈織子、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：SARS-CoV 感染動物モデルにおける加齢による免疫応答の相違。第55回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007年10月
 - 20) 片野晴隆、加納基史、菅野隆行、佐多徹太郎：エイズ剖検例の各臓器におけるDNAウイルスの感染プロファイル。第55回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007年10月
 - 21) 菅野隆行、佐多徹太郎、片野晴隆：サイトカインによるカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV)遺伝子の誘導。第55回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007年10月
 - 22) 中島典子、佐多徹太郎：ミクログリア細胞培養系および神経・グリア細胞培養系におけるサル免疫不全ウイルス(SIV)の感染動態。第55回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007年10月
 - 23) 岡本成史、吉井洋紀、小島朝人、石川豊数、明石 満、高橋理明、山西弘一、森 康子：アジュバントとの併用による効果的な日本脳炎ワクチンの1回接種法の検討。第55回日本ウイルス学会学術集会（札幌）2007年10月
 - 24) 孫賓蓮、星野重樹、中井智嘉子、佐多徹太郎、徳永研三、石坂幸人：VprによるゲノムDNA二重鎖切断はマクロファージへのHIV-1感染効率を上昇させる。第21回日本エイズ学会総会（広島）2007年11月
 - 25) 長谷川秀樹、一戸猛志、田村慎一、板村繁之、小田切孝人、田代真人、佐多徹太郎、倉田毅：2005/2006 シーズナルインフルエンザワクチンの経鼻接種による高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)感染の交叉防御効果の検討。第11回日本ワクチン学会学術集会（横浜）2007年12月
 - 26) 田村慎一、長谷川秀樹、佐多徹太郎、倉田毅：経鼻インフルエンザワクチン開発研究におけるモデルマウスの役割。第11回日本ワクチン学会学術集会（横浜）2007年12月
 - 27) 永田典代、清水博之、安部 忍、長谷川秀樹、佐多徹太郎、倉田 毅：Sabin 株由来不活化ポリオワクチンの経粘膜ワクチンへの応用の可能性。第11回日本ワクチン学会学術集会（横浜）2007年12月
 - 28) 岡本成史、吉井洋紀、小島朝人、石川豊数、明石 満、高橋理明、山西弘、森 康子：ポリ- -グルタミン酸ナノ粒子の日本脳炎ワクチンアジュバントとしての可能性。第11回日本ワクチン学会学術集会（横浜）2007年12月
 - 29) 大滝尚広、高橋秀宗、田中恵子、石川豊数、東 雍、佐多徹太郎、小島朝人：ウエストナイルウイルスサブユニットワクチンの開発。第11回日本ワクチン学会学術集会（横浜）2007年12月
 - 30) 片野晴隆：エイズ関連悪性腫瘍の感染病理に関する研究。第53回日本病理学会秋期特別総会（東京）2007年12月
 - 31) 志村まり、前島一博、宮澤雅之、森美樹、徳永研三、佐多徹太郎、今本尚子、瀧澤俊博、石坂幸人：HIV-1 Vpr による核膜異常。第30回日本分子生物学会（横浜）2007年12月
 - 32) 中井智嘉子、峯本 譲、孫 賓蓮、徳永 研三、佐多徹太郎、石坂 幸人：HIV-1 アクセサリー遺伝子産物 Vpr はウイルスのセントロメア近傍への挿入効率を上昇させる。第30回日本分子生物学会年会（横浜）2007年12月
 - 33) 天野富美夫、西真由美、田村愛、斎藤典子、高橋徹成：マクロファージのサルモネラ感染に及ぼすキシロオリゴ糖の阻害効果。日本薬学会第128年会（横浜）2008年3月