

1 2. 血液・安全性研究部

部長 濱口 功

概 要

血液・安全性研究部はワクチン、血液製剤、及び体外診断薬の品質に関する国家検定・検査および標準品の整備・交付、またこれらの業務に関連した科学的調査・研究を行っている。

検定業務においては、血液製剤・ワクチン製剤の試験及び総合判定を実施するとともに、新型コロナワクチンを含む新規製剤の承認前検査を担当した。併せて、試験法の改良・開発、試験の見直し、検定のあり方についての検討を行っている。試験のダブルチェックの必要性の見直しを行い、肺炎球菌ワクチンのフェノール含量試験、X因子加活性化第Ⅶ因子製剤、プロトンピン複合製剤の各力価試験、HPV ワクチンの MPL 含量試験の国家検定からの試験削除に関する検証を行った。さらに異常毒性否定試験の生物学的製剤基準からの削除について、適用できる製剤の検討を行い、削除の範囲を拡大した。こうした活動は WHO が中心となって進める動物を用いる試験を減らす取り組みとも合致している。一方で、SLP(サマリローットプロトコール)審査が令和3年7月に本格施行された。今後は SLP 審査をより精度高く着実に実施することにより、ダブルチェックを徐々に減らす方向性を模索したい。今回の SLP 審査導入を契機に各自の業務負担を見直し、偏りのない適切な業務分担で品質管理業務が遂行できる体制の構築が重要である。また、体外診断用医薬品においては、B 型肝炎ウイルス表面抗原キットの承認前検査を担当した。

検査業務においては、令和3年度も SARS-CoV-2 の感染拡大が見られ、当部においても核酸検査業務、抗体検査業務に多くの部員が参加した。また、血液の安全性確保の観点から、微量の SARS-CoV-2 を検出できる高感度核酸検査法の開発を進めると共に、国立国際医療センターや慶應義塾大学の回復者血漿療法における SARS-CoV-2 ウイルス検査に協力している。

国際協力業務については、生物学的製剤の品質の標準化に関する Web による WHO の専門家会議に出席し、国際標準品制定に携わった。また、第 5 回日中韓の品質管理業務及び研究に関するミーティングに参加し、ワクチンに関する研究や

品質管理試験の抱える課題について情報の共有とディスカッションを行った。

研究業務においては、「感染症」、「血液製剤・体外診断薬」、「ワクチン」の大きく3つのテーマでプロジェクトを進めている。「感染症」においては、血液製剤の安全性確保の観点から、新興・再興感染症に対する高感度核酸検査法の開発、HTLV-1 診断のための検査法の開発及び体制整備に関する研究を行っている。この他にも、HTLV-1 感染の疫学調査、感染予防や感染治療薬に関する研究を重点的に推進している。また「血液製剤・体外診断薬」については、血液製剤の副作用サーベイランス体制の確立、体外診断薬に関連する調査・研究を行っている。さらに「ワクチン」に関して、村山医療センターと共同で新型コロナワクチンの有効性と安全性に関する研究を実施した。また、新規アジュバント候補品の開発、ワクチンの品質管理試験法の開発・改良、アジュバント含有ワクチンの有効性、ワクチンの安全性に関するメカニズム解析等を行っている。こうした当部の研究業務は、日本医療研究開発機構、厚生労働省科学研究費および文部科学省科学研究費等の補助により行われている。

令和3年度も SARS-CoV-2 の蔓延が拡大する中、学会活動等は著しく制限された。部内においては検定・検査及び研究業務の継続と各部員の健康維持に向けて、引き続き適切な感染防止対策を講ずるとともに、テレワーク等の新しい働き方にも柔軟に対応している。

人事の面では、令和4年3月に平賀孔(安全実験管理部・研究員)氏が、が第四室に併任として着任した。活躍を大いに期待している。また、令和4年4月に第四室の佐々木永太主任研究官が治療薬・ワクチン開発研究センターに配置換えとなった。当部の研究及び品質管理業務に多大な貢献をいただいた。お礼を申し上げるとともに、新天地での活躍を祈っている。また、令和3年10月より長崎大学産婦人科教室の永田幸先生が協力研究員として、当部で研究を開始した。活躍を期待している。

業績

調査・研究

I. 血液製剤のウイルス安全性に関する研究

1. 病原体検出法に関する研究

1) 感染症安全対策体制整備事業

平成 26 年に約 70 年ぶりにデング熱が国内発生し、チクングニア熱、ウエストナイル熱等の世界の一部の地域に発生する新たな感染症の日本国内への移入が益々懸念されるようになった。新たな病原体が移入した場合に迅速に対応できるように備えるため、厚生労働省血液対策課、日本赤十字社と連携し、血液製剤の感染症リスク管理体制の構築を行うとともに、新たなリスクの早期把握と評価を行っている。近年では海外からの新たな病原体の輸入例が増加してきており、万一国内に定着した場合の血液製剤の安全性確保のため、優れた特異性および感度を有する核酸検査法を事前に準備しておく必要がある。令和3年度は、世界的に大流行している新型コロナウイルスに対する高感度核酸検出系を開発し、流行前の関東地域の平成 30 年・令和元年夏季以降の献血検体のうち、肝機能検査等で検査落ちとなった血漿の 20 人プール血漿 100 検体(合計 2,000 人分)について核酸検査を実施した。血漿検体において新型コロナウイルスのウイルス核酸が陰性であることを確認した。

[手塚健太、倉光球、野島清子、石井美恵子、松山州徳(ウイルス第三部)、大隈和、水上拓郎、濱口功]

2) HTLV-1 簡易迅速抗体検査法の性能評価

HTLV-1 感染の検査は、献血スクリーニング検査や妊婦健診等で主に抗体検査が実施されるが、HBV、HCV、HIV などと違い迅速抗体検査法(即日検査キット)がないため、検査が普及しにくい状況があることが課題となっている。そこで、抗体検査キット開発メーカーが開発した簡易迅速 HTLV 抗体検査キットについて、国内の大学や日本赤十字社が参加する多施設共同研究にて、HTLV-1 陽性検体や判定困難例、陰性例等を用いて、キットの性能を評価し、HTLV-1 抗体検査の速やかな普及に向けた取り組みをはじめた。国内 10 施設から協力が得られ、陽性・判定困難例 1375 検体、陰性 1100 検体を収集でき、これまでの結果では、高い感度と特異性を示す事が確かめられた。

[倉光球、百瀬暖佳、手塚健太、濱口功、他国内 10 施設]

3) 血液製剤のウイルス安全性確保を目的とした核酸増幅検査(NAT)のコントロールサーベイ事業

「血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査(NAT)の実施に関するガイドライン」(NAT ガイドライン)に基づいて、血漿分画製剤製造所と献血血液のスクリーニング実施施設は HBV、HCV 及び HIV の 3 ウイルスの NAT を実施してきた。当該施設において実施する NAT のバリディションと精度管理が NAT ガイドラインによって求められていることから、血液事業部会安全技術調査会の指示に基づき、2006 年以来 NAT の精度管理の実情を把握するためにコントロールサーベイを継続的に実施している。2020 年 8 月より日本赤十字社は輸血用血液製剤の安全性向上のため、新たに個別検体による HEV-NAT を導入したスクリーニングを開始した。2021 年度は新検査法を導入した日本赤十字社を対象に新試験法でのウイルスの検出能について NAT サーベイを実施し、全ての対象施設において、4種のウイルス検体を問題なく検出できることを確認した。

[松岡佐保子、佐藤結子、池辺詠美、手塚健太、倉光球、濱口功]

2. 国際・国内標準品整備に関する研究

1) WHO の抗 SARS-CoV-2 ヒト免疫グロブリン第二次国際標準品及びの SARS-CoV-2 変異株参照品パネル作製

2020 年 12 月、WHO は抗 SARS-CoV-2 ヒト免疫グロブリン第一次国際標準品を制定し、抗体価の国際比較が可能となった。しかし、パンデミック下での希望も多く、8ヶ月間で枯渇した。またこの間、さまざまな懸念される変異株 Variants of Concern (VOC)も発生したこともあり、VOC に感染した患者の回復者血漿由来の参照品パネルを構築することとなった。そこで、NIBSC 主導で世界 28 試験機関の共同測定を実施することとなり、国立感染症研究所も治療薬・ワクチン開発研究センターの高橋センター長が中心となり、各部の抗体チームが参加して第二次国際標準品及び SARS-CoV-2 変異株参照品パネル作製に関する共同測定を行った。血液・安全性研究部も中和活性の評価で microneutralization 法 (MNA) による測定に参加した。これらの結果に基づき、第二次国際標準品 (NIBSC code 21/340) が制定された。

[関洋平、野島清子、水上拓郎、感染研・抗体チーム]

2) SARS-CoV-2 核酸検査のための国内参照パネル作製と参

考値 付与のための共同測定

SARS-CoV-2 の核酸増幅検査のための、広く使用が可能で、力価が既知の生ウイルス由来の変異株パネルとして、SARS-CoV-2 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron 変異株パネルを整備した。各ウイルス液を 60°C で 60 分の加熱処理後、酢酸による酸処理を実施し、中和処理後の検体をアミコンで処理し分注後凍結保管した。これらの検体に感染性がないことを 3 代の培養および培養による核酸増加がないことで確認した。国立感染症研究所、日本赤十字社、タカラバイオ及び一般財団法人 北里環境科学センターの 4 施設で核酸量及び日を変えて 3 回定量測定し、同時に測定した国内参照品と国際参照品の核酸量を元に平行線定量法により相対的に算出し、参照品パネルを構築した。

[野島清子、落合雅樹(品質保証・管理部)、石井美枝子、今井恵子、関洋平、水上拓郎、濱口功]

3) 国内検体を用いた HCV 陽性感染症検体パネルの整備と評価

HCV 検出/測定用の感染症検体パネルについて、HCV 陽性 20 検体の整備を行った。HCV 抗体価、HCV RNA 値、および HCV コア抗原値の分布を評価したところ、RNA およびコア抗原は測定値が広く分布していたが、抗体は中力価から高力価に偏在していた。遺伝子型については HCV 部分配列のシーケンス解析を行って検討し、日本で見られる 1b 型、2a 型、2b 型を多く含んでいることを確認した。20 検体中 4 検体でコア抗原が低値となりうるアミノ酸変異を認め、うち 1 検体が実際にコア抗原低値例となった。

[百瀬暖佳、加藤孝宣(ウイルス第二部)、濱口功]

4) ウイルスに関する体外診断薬の国際標準品に関する動向調査

2021 年度の SoGAT workshop では SARS-CoV-2 を中心に、感染症の流行初期から標準品が制定されるまでの期間の臨床検査の精度評価や標準化について議論がなされた。標準品の動向に関しては、2022 年に制定予定の SARS-CoV-2 抗原検査用の国際標準品の進捗が報告された。また、必要量が確保しにくいウイルスや輸送制限のあるウイルスの標準品について、合成ウイルス/キメラウイルスを活用することの有用性が議論された。

[百瀬暖佳、濱口功]

5) 体外診断薬の性能評価に係る調査

体外診断薬は製造販売前に規制当局による審査と評価が要求される。体外診断薬の審査体制は国際調和が進められており、EU では 2022 年 5 月より新しい体外診断用医療機器規則に移行する。クラス分類が変更となる体外診断薬もあり、性能担保への規制当局の関与が強化されている。多くの国や地域では、実地試験によっても体外診断薬の性能を評価している。日本では一部の体外診断薬について審査の過程で性能評価試験が実施されているが、国や地域によっては市販後の体外診断薬も評価対象となるなど、評価体制には違いが見られた。

[百瀬暖佳、濱口功]

3. 輸血・細胞治療を介する病原体に関する研究

1) キャリア妊婦における HTLV-1 経胎盤感染の実態解明の試み

HTLV-1 の主要な感染経路は母乳を介した垂直(母子)感染、あるいは性交渉を介した水平感染であることが知られている。母子感染については母乳栄養ではなく人工栄養を選択することで母子感染率が著減することが明らかになっているが、人工栄養でも 2~3%の割合で母子感染が成立することから、母乳以外の母子感染経路の可能性が示唆されている。キャリア妊婦の母体血、胎盤組織、臍帯血を対象に検討したところ、現在までに 254 例中 約 55%にあたる 140 例の胎盤絨毛組織から HTLV-1 プロウイルスを検出した。この 140 例のうち、臍帯血中にも HTLV-1 プロウイルスを検出したのは約 4%にあたる 6 例であった。母子感染が成立しなかった児の母親の胎盤にはプロウイルスが検出されないのに対し、母子感染が成立した児の母親の胎盤では全例で HTLV-1 プロウイルスが検出された。母乳以外の母子感染経路として子宮内や産道感染が考えられているが、本研究においては胎盤組織を介した経胎盤感染の可能性について検討を進めている。

[手塚健太、淵直樹(長崎大)、永田幸、三浦清徳(長崎大)、大隈和、倉光球、水上拓郎、佐々木永太、松岡佐保子、濱口功]

2) HTLV-1 感染による血液胎盤バリア破綻機序の解析

HTLV-1 キャリアの臨床的な知見から、妊娠中の胎盤を介した胎内感染経路の存在が示唆されている。母体と胎児は胎盤内の血液胎盤関門によって隔てられ、栄養素以外の生体物

質の移動は厳密に制限されている。一方で種々のウイルス感染によって血液胎盤関門のバリア機構が破綻することが知られている。胎盤内の血液胎盤関門を構成する細胞群(栄養膜細胞、間葉系細胞、血管内皮細胞)のHTLV-1感受性を検討したところ、他の細胞と比較して、栄養膜細胞において極めて高い感受性が確認された。この感受性は受容体分子の発現量に依存すると考えられた。さらに HTLV-1 感染栄養膜細胞はウイルス抗原を高発現しており、HTLV-1 感染栄養膜細胞を投与したヒト化マウスでは全例で HTLV-1 感染が成立した。栄養膜細胞は胎盤における HTLV-1 の主要な標的であり、経胎盤感染に関与する可能性が示唆された。現在、HTLV-1 感染栄養膜細胞のシングルセル解析を通じて経胎盤感染機序の解明を試みている。

[手塚健太、淵直樹(長崎大)、永田幸、三浦清徳(長崎大)、大隈和、倉光球、松岡佐保子、濱口功]

3) ヒト化マウスを用いた HTLV-1 母子感染モデルの構築

妊娠中のヒト化マウスに PBMCs を事前に移植し、さらに HTLV-1 感染細胞である MT-2 (MMC 処理済)を移植することで、感染細胞が新生仔マウスにおいて検出可能な HTLV-1 母子感染モデルの開発に成功した。出生前の胎仔および胎盤のウイルスの PCR および感染細胞の局在解析から、HTLV-1 感染細胞が胎盤および胎仔の肝臓に分布している一方、血中には検出されないことが明らかとなった。また、出生前の胎仔における HTLV-1 の感染率から、出生前および出生後の母乳感染のリスクを推定できることが明らかとなり、この方法を用いることで HTLV-IG 投与による胎盤感染、経胎盤感染のリスク軽減が可能であることが確認された。そこで HTLV-IG を生後に接種したところ、感染率の低下が認められ HTLV-IG の新生児投与により感染予防が可能であることが示唆された。しかし現時点では 100%の母子感染予防は出来ず、HTLV-IG の投与時期・投与量などを詳細に検討する必要があることがわかった。また母乳、母体血液、新生仔での感染細胞のクローナリティを調べた結果、それぞれのドミナントクローンが違うことが明らかとなり、母子感染機構の解明につながると考えられた。

[野島清子、明里宏文(京都大)、佐竹正博(日本赤十字)、蕎麦田理英子(日本赤十字社)、森内浩幸(長崎大)、斉藤滋(富山大)、内丸薫(東京大)、濱口功、水上拓郎]

4) サル組織を用いた HTLV-1 水平感染様式の解明

HTLV-1 の水平感染様式解明に向け、ヒト由来の生殖組織検体を用いて解析を行うことは困難であるため、HTLV-1 と類似した特徴を有する STLV-1 自然感染ニホンザルを用いて解析を進めている。感染サルの生殖組織におけるプロウイルス DNA 量を各部位ごとに測定したところ、子宮頸部や膣において高い PVL が検出された。特に閉経後の個体では膣下部に比べ膣上部から中央部で PVL が高くなる傾向にあることが分かった。HTLV-1 の主なレセプターである GLUT1 発現について解析を行った結果、若年個体では膣上皮の基底細胞に GLUT1 陽性細胞が局在しているのに対し、高齢個体では陽性細胞の分布が膣上皮全体に広がっていた。さらに、RNA in situ ハイブリダイゼーション (ISH) 法を用いた解析により、STLV-1 mRNA 陽性細胞が膣上皮に存在すること、および当該細胞の分布が GLUT1 発現細胞の分布と相関することが示唆された。今後頭数を増やして解析を進めると共に、感染細胞種の同定や、年齢とともに水平感染を促進させる要因の特定に向け解析を進める。

[関洋平、水上拓郎、野島清子、手塚健太、永田幸、長谷川ゆり(長崎大)、三浦清徳(長崎大)、明里宏文(京都大)、濱口功]

5) HTLV-1 水平感染者に特異的な抗体の性状解析

HTLV-1 の水平感染と考えられる HTLV-1 キャリア (抗体陽転者) では血中ウイルス量が母子感染と考えられる HTLV-1 キャリア (持続感染者) よりも低値を示し、HTLV-1 関連疾患の発症リスクも低い可能性が示唆されている。HTLV-1 キャリア血中における HTLV-1 特異的な抗体の抗原認識部位を検討したところ、持続感染者ではほとんど検出されないが、抗体陽転者が全例で保有する特徴的な抗体が存在することが明らかになった。このような抗体は HTLV-1 エンベロープタンパク質の主要な中和ドメインを認識し、in vitro で高い中和活性を有することが示されているが、生物・物理的な特性は未解明な部分が多い。本研究では水平感染者より目標の抗体を単離・精製し、詳細に性状解析することによって、HTLV-1 感染制御における抗 HTLV-1 抗体の生理的意義の解明や将来の感染予防法開発への応用を目指し検討している。

[手塚健太、倉光球、相良康子(日本赤十字社)、高起良(大阪鉄道病院)、高橋宜聖(治療薬・ワクチン開発研究センター)、多田稔(国衛研)、池辺詠美、大隈和、松岡佐保子、濱口功]

6) 臨床応用を目指した抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリン製剤の開発に関する研究

日本赤十字社と協力し、抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンに HTLV-1 感染予防効果があることを、*in vitro* 及びヒト化マウスを用いて明らかにしてきた。また、製剤のウイルス安全性について評価した。スパイク実験によりウイルスの各分画中の核酸量・感染価を検討し、IVIG 製剤の製造過程でウイルスが完全に除去・不活化され、最終製品においても感染性は認められないことが明らかとなった。更に、京都大学の霊長類研究所と共同で、ニホンザル STLV-1 をモデルとして感染防御能を検証するための疫学調査、投与実験に薬理試験に関する背景データを取得し、その安全性・有効性について検証した。その結果、HTLV-IG の投与による副反応や安全性に関し、懸念となることは発生しなかった。また有効性に関し、一過性に PVL を減少させることが明らかとなった。現在、さらに頭数を増やし検討中である。

[野島清子、明里宏文(京都大)、佐竹正博(日本赤十字社)、蕎麦田理英子(日本赤十字社)、森内浩幸(長崎大)、斉藤滋(富山大)、内丸薫(東京大)、濱口功、水上拓郎]

7) 次世代 HTLV-1 感染ヒト化モデルの開発

生体内での HTLV-1 感染細胞の制御には HTLV-1 特異的 CTL が重要な役割を演じているものの、従来型のヒト化マウスモデルでは個体内での CTL を含むウイルス特異的免疫応答は限定的であり、感染細胞の増殖制御は極めて困難であった。近年、HLA 分子を導入することでヒト化マウス個体内にヒト型免疫応答を誘導可能であることが実証され感染症研究においてもその応用が期待されている。研究課題では、HLA 分子を導入した次世代ヒト化マウスを用いて、ヒト型免疫応答能を再現する革新的な HTLV-1 感染ヒト化マウスモデルの確立を目的とする。令和3年度までに HTLV-1 を感染させた一部の個体では HLA 拘束性の抗 HTLV-1 ヒト型免疫が誘導されることを確認した。実験動物中央研究所と共同研究契約を締結し、個体の産生・表現系解析・知財管理を実施している。

[手塚健太、大隈和、松岡佐保子、伊藤守(実中研)、濱口功]

8) 小胞体ストレス誘導を標的とした新規 HTLV-1 感染症治療薬の開発

HTLV-1 感染症に対する新規治療薬の開発から、HIV インテグラーゼ阻害剤 MK-2048 が HTLV-1 感染細胞特異的に

Unfolded Protein Response(UPR)の PERK 経路を活性化し、小胞体ストレス依存性細胞死を誘導することを見出した。さらに、HTLV-1 キャリア検体を用いた解析から HTLV-1 感染細胞では、UPR の制御因子である小胞体シャペロン GRP78 の発現低下が認められ、小胞体ストレスに対して脆弱である事が示唆された。そこで、小胞体ストレス誘導を標的として、PERK 経路活性化剤を中心に抗 HTLV-1 効果を示す薬剤について検討を進め、nM オーダーで感染細胞の増殖を抑制する低分子加化合物 TU-A を見出した。現在は TU-A の抗 HTLV-1 効果について、臨床検体を用いた検証を進めている。

[池辺詠美、松岡佐保子、手塚健太、倉光球、佐藤結子、山岸誠(東京大)、親泊政一(徳島大)、内丸薫(東京大)、濱口功]

9) 新規 HTLV-1 感染モデルを用いた HAM の発症予防法・治療法の開発

HTLV-1 関連脊髄症(HAM)は、HTLV-1 感染者の約 0.3% に発症する脊髄の慢性炎症による進行性の脊髄障害を特徴とする疾患で、未だ有効な治療法のない難治性疾患である。近年山野らは HTLV-1 感染ドナーからの腎移植により、新規に HTLV-1 に感染したレシピエントの 40%の患者が移植後短期間に HAM を発症したことを報告し、臓器移植により形成される環境モデルを用いることで、HAM 発症機序が解明できると考えた。また、抗ヒトHTLV-1免疫グロブリンがHTLV-1感染阻害効果およびHAMに対する治療効果を有するかを検討し、HAM の発症予防ならびに治療へつなげることを目的とした。本年度は、昨年度の *in vitro* での感染防御効果の検証に続いて、サルを用いた投与実験の為の大量の免疫グロブリン製剤の精製・製造を実施した。製造した製剤は品質規格の確認のため、感染予防の検討、各種品質管理試験(重合物含量・エンドトキシン)を行い、来年度のカニクイザルHTLV-1感染モデルにおいて投与実験に使用する。

[野島清子、水上拓郎、田中勇悦(琉球大)、保富康宏(医薬基盤・健康・栄養研)、湯沢賢治(国立病院機構水戸医療センター)、山野嘉久(聖マリアンナ医大)]

10) HTLV-1 感染伝播における細胞内因子 M-Sec の機能解明

HTLV-1 の感染様式は主に細胞間感染である。細胞間感染は細胞同士が物理的に接触して感染するため、抗体や抗ウイルス剤のアクセスが困難となり、ウイルスの潜伏化の一因と考

えられる。しかし、HTLV-1 の細胞間感染について詳細な分子メカニズムは不明である。本研究において、細胞内因子 M-Sec は、HTLV-1 の細胞間感染に重要な因子であることを明らかにした。このことから、独自に同定している M-Sec 阻害剤 NPD3064 は、細胞内因子を標的とするため、ウイルス変異による薬剤耐性株の出現を軽減できる抗 HTLV-1 剤の候補として期待される。

[日吉真照、高橋尚史(熊本大)、野依修(立命館)、鈴木忠樹(感染病理部)、大野博司(理化学研究所)、佐藤賢文(熊本大)、安永純一郎(熊本大)、松岡雅雄(熊本大)、宇都宮興(今村総合病院)、鈴伸也(熊本大)]

11) B 型肝炎ウイルス X 蛋白質(HBx) BH3 様モチーフの C 末端欠失ペプチドと Bcl-xL の分子間相互作用解析

HBx はアミノ酸 154 残基からなり、Bcl-xL と直接相互作用することが知られている。一方、C 末側が欠失した HBx は、しばしば肝がん組織で確認され、実際にインタクトな HBx より腫瘍を引き起しやすいことが報告されている。そこで、HBx BH3 様モチーフの C 末端欠失ペプチド [(残基 101-120, HBx(101-120)] を 1 つのモデルとして、Bcl-xL に結合した HBx(101-120) の立体構造解析を実施した。その結果、HBx(101-120) は Bcl-xL に結合した時、Thr106-Val116 で α ヘリックスを形成していることが明らかになった。現在、詳細な複合体構造解析を進めている。

[楠英樹、濱口功]

12) B 型肝炎ウイルス X 蛋白質(HBx) と LC3B の分子間相互作用解析

HBx は LC3B と直接相互作用し、選択的オートファジー機構を利用して細胞死シグナルに関わる TNFRSF10B を分解することが知られている。前年度までに、HBx の BH3 様モチーフにある LIR 配列の Trp120 と Leu123 を介して LC3B と結合することを明らかにした。本年度は、この結合様式を詳細に解明するため、NMR 複合体構造解析を実施した。現在、詳細な複合体構造解析を進めている。

[楠英樹、濱口功]

4. 血液製剤の安全性確保に関する研究

1) オンライン輸血製剤副反応情報収集システムを用いたヘモビジランス(血液安全監視)研究

輸血製剤の副反応把握システムの確立は、安全性の確保や、製剤を導入している様々な国の施策を評価する上で極めて重要である。そこで 2007 年より輸血製剤による副反応情報を収集するオンラインシステムを立ち上げ、全国の医療機関に参加協力を依頼している。参加機関は、2ヶ月ごとに、赤血球、血小板、血漿の 3 製剤の製剤別使用数、副反応件数とその症状・診断を報告し、感染研にて解析を実施している。本年度は、2019 年 1 月から 12 月までの 35 病院のデータを集計し解析結果を日本輸血・細胞治療学会 HP にて報告した。血小板製剤の副反応発生率は 1.79% と高率であったものの、例年 (2%~3%) と比較すると低い数字であり日赤の洗浄血小板製剤の販売開始による洗浄血小板製剤使用率増加の効果である可能性が示唆された。

[池辺詠美、松岡佐保子、濱口功]

2) 輸血の安全性向上を目指したトレーサビリティの確保された新規血液製剤情報収集システムの開発

本研究では日本における輸血副反応の全容を可能な限り正確に把握することを目指し、日本赤十字社における供血者の選択から医療機関における受血者の転帰までの Blood transfusion chain を全てトレース可能なヘモビジランスシステムの構築を進めている。新システムの普及拡大には輸血を実施している各医療機関が簡易なシステムでデータを提供できる環境の構築が重要と考え、各医療機関と日本赤十字社からの輸血データ収集ならびに集計情報作成を容易に行う集積環境を新規に構築し、パイロットスタディを繰り返し実施し改良を重ねた。全国の医療機関を対象に新システムを用いた輸血情報収集を開始する環境を整備し、医療機関がデータを提出する窓口となるホームページを開設し、データを保管するサーバを感染研内に設置した。

[松岡佐保子、池辺詠美、濱口功]

3) 安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築のための研究

2019 年 12 月の安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律(血液法)の改正に伴い、採血業許可基準の検討、問診や体温、血圧などの献血者への健康診断基準の見直しなどが求められることとなった。国内外の状況を調査し、献血者の保護を図り、血液からの病原体の伝播のリスクを低減させるための健康診断基準や問診項目作成に関する研究を行っ

た。①COVID19ワクチン接種者からの献血制限期間の見直しの検討、②COVID19回復者の献血制限期間の検討、③血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの改訂について、海外からの研究報告、ガイドライン等を参考に、国内での対応の可能性を多角的に検討した。検討案は厚生労働省血液事業部会安全技術調査会に報告した。

[大隈和(関西医大)、山口照英(金沢工大)、岡田義昭(埼玉医大)、田野崎隆二(慶応大)、水上拓郎、濱口功]

4) 新型コロナウイルスの不活化に関する研究

新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の無症候感染者が存在することから、健常な感染者が献血する可能性がある。また血液検体から SARS-CoV-2 RNA が検出される RNAemia の存在や中国および米国の献血者からの SARS-CoV-2 RNA 陽性者が報告されていることから、原料血漿にウイルスが混入するリスクは否定できない。そこで原料血中にウイルスが混入した場合を想定し、血漿分画製剤の不活化法と同様な 60℃の液状加熱処理(キャップ裏側に残存するウイルスの影響をなくすために 60℃の温浴に沈めた)の影響を検討した結果、60℃30分処理でウイルスは検出限界以下となることが分かり、2021 年末以降市中で流行したオミクロン株についても同様であった。

[野島清子、水上拓郎、関洋平、今井恵子、石井美枝子、濱口功、岡田義昭(埼玉医大)]

5. SARS-CoV-2 に関する検査業務

1) 新型コロナウイルス感染者における中和活性の評価に関する研究(全所対応)

厚生労働省および国立感染症研究所では、SARS-CoV-2 の感染動態を調査するため大規模血清疫学調査を開始した。当部も本調査に参加・協力し、各種検体を収集し、SARS-CoV-2 の N 抗体を測定した後に、Microneutralization 法により中和活性を測定している。また、英国株、南アフリカ株、ブラジル株、デルタ株及びオミクロン株等の新規変異株に対する中和能の変化についても随時検証している。引き続き、大規模血清疫学調査に協力している。

[野島清子、関洋平、水上拓郎、濱口功]

2) 回復者血漿の SARS-CoV-2 に対する安全性確認のための核酸検査

COVID-19 の治療法開発のため、国立国際医療研究センター(NCGM)、日本赤十字社、国立感染症研究所が協力する形で、COVID-19 回復者血漿療法の臨床研究がスタートした。2021 年 10 月末の血漿収集完了までの 18 カ月間に NCGM の回復者血漿に対して、当部にて全 155 回の SARS-CoV-2 核酸検査を実施し、約 1200 検体について SARS-CoV-2 に対する安全を確認した。また、慶應大学と日本赤十字社とも同様に COVID-19 回復者血漿療法の研究を開始し、同様に核酸検査を当部で実施し、30 検体の SARS-CoV-2 の安全性を確認した。

[倉光球、手塚健太、池辺詠美、佐々木永太、百瀬暖佳、忽那賢志(NCGM)、田野崎隆二(慶應大)、佐竹正博(日本赤十字社)、濱口功]

II. 品質管理に関する業務, 研究

1. 血液製剤

1) 血液製剤へのサマリーロットプロトコール(SLP)審査制度の導入に向けた検討

製造・試験記録要約書(サマリーロットプロトコール(SLP))審査制度の 2021 年 7 月からの施行を目指し、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課と血液製剤メーカーの協力を得て、法令上の運用について最終確認を行った。血液製剤は、中間体原薬(MF)を原料としてほぼすべて種類の小分製品が連産されるため、これまでに運用されているワクチン製剤の原薬とは状況が大きく異なることが分かり、MF の変更登録や軽微変更に係る MF 別冊の様式変更、小分製品の様式変更について整理した。また、施行期間中にはほぼすべての製剤において施行が実施出来る様に、適宜本省および血液製剤メーカーと会合を持った。

[野島清子、倉光球、池辺詠美、松岡佐保子、楠英樹、佐々木永太、斉藤益満、水上拓郎、石井孝司(品質保証・管理部)、落合雅樹(同)、内藤誠之郎(同)、藤田賢太郎(同)、手塚健太、濱口功]

2) 血液製剤へのサマリーロットプロトコール (SLP) 電子審査システムの開発

血液製剤への SLP 審査制度導入が 2021 年 7 月より施行されることとなった。血液製剤はその製造の特性上、複雑な製造工程に加え、原料血漿からすべての多くの製品が製造されることからワクチンに比べ SLP の審査項目が多い。また原材

料が複数の製品で用いられることから、原料や中間段階のトレーサビリティを確保することも必要である。これらの課題に対処するためには、SLP 審査の電子化を導入することが必要であると考え、各社 SLP 様式案を元に電子審査する方法・内容等について検討し、構築システム概要等について確定し、要件定義書を作成した。開発業者が決定し 2021 年 9 月に受け入れテストを実施、10 月に SLP 電子審査システムが導入された。SLP の様式は製造方法の一部変更や軽微変更等により適宜変更されるので、定期的な修正・改良が引き続き行われている。

[水上拓郎、野島清子、池辺詠美、手塚健太、松岡佐保子、佐々木永太、谷生道一、倉光球、濱口功]

3) 生物学的製剤基準の「抗 HBs 抗体価測定法」の改正

抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の抗体価測定法は生物学的製剤基準により「放射免疫測定法」及び「酵素免疫測定法」が定められている。一方、検査施設等の抗 HBs 抗体価の測定には、高感度の「化学発光免疫測定法」等が導入されている。そこで製剤製造所との共同測定を実施し、「化学発光免疫測定法」等が生物学的製剤基準に定められている測定法と同等以上の精度で抗 HBs 抗体価を測定可能であることを確認し、「化学発光免疫測定法」等での抗体価測定についても可能とするよう、生物学的製剤基準の改正を行った。

[池辺詠美、松岡佐保子、濱口功]

4) 国家検定における抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の力価試験法の変更についての検討

国家検定における抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の力価試験は、これまで「酵素免疫測定法」にて実施してきた。今般、生物学的製剤基準の改正に伴い「化学発光免疫測定法」等での抗体価測定についても可能となったことから、国家検定の試験法について検討し、現行法との乖離が小さかった「電気化学発光免疫測定法 (ECLIA 法)」についてバリデーションを実施した。バリデーション結果、及び現行法との比較結果より、ECLIA 法は国家検定における試験法として適切であると考えられた。

[池辺詠美、松岡佐保子、佐藤結子、濱口功]

5) 血液製剤における異常毒性否定試験の生物学的製剤基準(各条)からの削除

異常毒性否定試験は生物学的製剤基準の一般試験法に記載され、ワクチン等及び血液製剤の安全性試験、品質管理試験として長年にわたり実施されてきた。今般、血液製剤においても SLP 制度が導入されることをきっかけに、現状における各試験の実施の必要性について検討を行なったところ、血液製剤においては、異常毒性否定試験によって不適と判定される品質上の問題はなく、製造工程中に異物等が混入する可能性は極めて低いことから、SLP 制度の導入後に血液製剤については、生物学的製剤基準から異常毒性否定試験の削除が可能な状況であると考えられた。生物学的製剤基準における血液製剤の異常毒性否定試験は令和 3 年 10 月 21 日をもって削除された。

[池辺詠美、水上拓郎、松岡佐保子、大隈和、濱口功]

6) ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)製剤の酵素を用いたヒスタミン含量試験法の検討

抜き取り検査において、ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)製剤のヒスタミン含量試験は液体クロマトグラフ (HPLC) 法を用いて実施されている。HPLC 法は精度も高く、本製剤の試験方法として適しているが、機器の維持が高額であるという問題点がある。そこで、より安価に、より簡便に本製剤のヒスタミン含量を定量できるようにするため、酵素を用いた発色定量法の検討をしている。

[楠英樹、大島千夏、濱口功]

7) 国家検定における定量的試験結果の安定性および同等性の評価基準に関する研究

現在、国家検定等における試験結果の安定性および国家検定値と自家試験値との同等性の評価基準は無い。そこで、正規分布を仮定出来る試験を評価対象として、日本産業規格における工程能力指数の概念を基に、試験の規格値と平均値から許容あるいは目標とする標準偏差を定義し、許容標準偏差と実測の標準偏差の 95%信頼区間の下限値との比較により試験の安定性を評価する方法、また 2 施設間の平均値の差と目標標準偏差値との比較から同等性を評価する方法を開発した。複数の試験について、当該評価法を適用した結果、全ての試験に於いて現場感覚と合致した判定が客観的に得られた。今後、検証試験数を増やすとともに、正規分布を仮定出来ない試験結果に対する評価法の開発を進める。

[谷生道一、濱口功]

2. ワクチン製剤

1) SARS-CoV-2 ワクチン(ヤンセンファーマ社、武田薬品工業株式会社)の承認前検査

当該製剤(ヤンセンファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社)について、pH 試験を実施した。

[楠英樹、百瀬暖佳、谷生道一、濱口功]

2) 肺炎球菌ワクチンにおけるフェノール含量試験の削除に関して

肺炎球菌ワクチンの国家検定の1つとして、フェノール含量試験が実施されてきた。今回、本製剤において、過去10年間(2011年～2020年)に製造所が実施してきた自家試験成績と国家検定成績を比較したところ、両成績は良く一致していた。また、再現性・安定性の観点からも当該試験を国家検定としてダブルチェックする必要性は低いと考えられた。検定基準廃止案として業務運営委員会ならびに検定協議会に諮り、承認された。

[谷生道一、楠英樹、濱口功]

3) 組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来)におけるMPL含量試験の削除に関して

組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来)の国家検定の1つとして、MPL含量試験が実施されてきた。今回、本製剤において、過去12年間(2009年～2020年)に製造所が実施してきた自家試験成績と国家検定成績を比較したところ、両成績は良く一致していた。また、再現性・安定性の観点からも当該試験を国家検定としてダブルチェックする必要性は低いと考えられた。検定基準廃止案として業務運営委員会ならびに検定協議会に諮り、承認された。

[谷生道一、楠英樹、濱口功]

4) ワクチン製剤における異常毒性否定試験の生物学的製剤基準からの削除

異常毒性否定試験は、長期に安定した結果を示す製剤については試験を省略できるよう取り組んで来たが、WHOで生物学的製剤からの異常毒性否定試験の削除が決定したことから、国際調和への協力のため全ての生物学的製剤から試験を削除するため、成績を精査して進めた。①全5製剤の生

ワクチン、精製ツベルクリン、水痘抗原、②組換え沈降B型肝炎ワクチン、③組換え沈降2価、4価、および9価HPVワクチン、組換え帯状疱疹ワクチンについて、製剤担当室、品質管理・保証部と協議し、削除可能と結論付けられた。それぞれ①2021年11月、②2021年12月、③2022年1月の検定検査業務委員会で生物基から試験の削除が承認された。

[水上拓郎、倉光球、佐々木永太、谷生道一、大槻紀之(ウイルス第三部)、加藤大志(同)、久保田耐(同)、森嘉生(同)、竹田誠(同)、福士秀悦(ウイルス第一部)、海老原秀喜(同)、森茂太郎(細菌第二部)、見理剛(同)、染谷健司(ウイルス第二部)、鈴木亮介(同)、村松正道(同)、終元巖(病原体ゲノム解析センター)、黒田誠(同)、落合雅樹(品質保証・管理部)、石井孝司(同)、濱口功]

III. ワクチン開発および評価法開発に関する研究

1) SARS-CoV-2 mRNA ワクチン (Pfizer) 接種者における有効性および安全性に関する研究

SARS-CoV-2は2019年末に中国で発生した後、瞬く間に世界に広がりパンデミックとなった。2021年11月末にはオミクロン株が発生し、スパイクタンパク質に多数の変異を有し免疫回避が示唆され、本邦においても3回目のワクチンブースター接種が、医療従事者やハイリスクグループから開始された。そこで計272名のPfizer社製ワクチンmRNAワクチン接種医療従事者由来の血清を用いてオミクロン変異株を含む懸念される変異株(VOC)に対する中和能の評価及びワクチンブースター接種に対する安全性について評価した。2回のワクチン接種は、強力な抗スパイク抗体(抗S抗体)およびWK-521株に対する中和力価(NTs)を誘導したが、VOCに対するNTsは有意に低下した。特にオミクロンに対しては2回目ワクチン接種後93～247日以内に約80%の人で完全に失われていた。一方、3回目のブースター接種は、いずれの変異株に対し強力なNTsを誘導した。ブースター接種後の各種サイトカイン産生レベルや有害事象の発生率に変化は見られないことから、3回目のワクチン接種は安全かつ変異株への交差防御能の幅を広げることが可能と示唆された。

[関洋平、吉原愛雄(村山医療センター)、野島清子、百瀬暖佳、水上拓郎、濱口功]

2) インフルエンザワクチンの *in vitro* 安全性評価法構築へ向けた試み

インフルエンザワクチンの簡便な *in vitro* 安全性評価系の構築を目指してマーカー遺伝子の絞り込みを行い、これまでマーカー遺伝子の一括定量に用いていた bDNA 法及び qRT-PCR (インターカレーター法) と、qRT-PCR (プローブ法) とのバリデーションを行った。ハウスキープ遺伝子との duplex PCR は一部のマーカー遺伝子で困難であり、発現定量は single plex で実施する必要があった。一方で、1 ステップ qRT-PCR 法の導入による手技の簡便化は可能であった。

[百瀬暖佳、佐々木永太、水上拓郎、濱口功]

3) オリゴ DNA アジュバントである G9.1 のマウスサロゲート開発

G9.1 は、ヒト型の CpG 配列を含むオリゴ DNA (CpG-ODN) である。これまで検討した 5 種類の G9.1 マウスサロゲートに、マウス型であるがヒト型配列も考慮した配列 5 種類を加え、計 10 種類について比較検討を進めている。これらの配列および活性を示さない対照配列について、チオール等の修飾の無い天然型のホスホジエステル結合の CpG-ODN として合成した。これらの活性について C57BL/6 マウスから採取した骨髄細胞を用い、ELISA 法によるインターフェロン α (INF α) 産生量を指標に評価した。その結果、2 種類の配列が G9.1 より有意に増大することが分かった。また INF α 産生には最適濃度が存在し、それぞれ異なっていると考えられる結果が得られた。サロゲート新規配列は、マウスでの感染防御実験に用いることに有用であると考えられるが、ヒト細胞での活性も高ければ、ヒトへの応用が期待出来ると考えられる。

[前山順一、伊保澄子((財)レイ・パストゥール医学研究センター)]

4) 新規アジュバント活性物質の作用機序解析

これまでに医薬品添加物に含まれる成分で、経鼻インフルエンザワクチンおよび新型コロナウイルスワクチンで強力な IgA 抗体産生誘導能を持つ新規アジュバント活性物質の同定に成功している。そのアジュバント作用機序として、スカベンジャー受容体を介した抗原取り込みと、IL-1 α 分泌を介した樹状細胞の活性化が重要であることを明らかにした。さらに、IFN の産生誘導能は低いことを明らかにした。

[佐々木永太、浅沼秀樹(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、百瀬暖佳、濱口功]

5) 新規アジュバント活性物質の SARS-CoV-2 ワクチンへの実用化を目指した開発研究

経鼻インフルエンザワクチンおよび新型コロナウイルスワクチンで強力な IgA 抗体産生誘導能を持つ化合物の同定に成功している。本年度は、このアジュバントを経鼻または筋注 SARS-CoV-2 ワクチンへの実用化を目指し、小動物を用いた免疫試験および SARS-CoV-2 感染実験を行い、当該アジュバント含有の有効性を解析した。その結果、多くの既存アジュバントよりも強いアジュバント活性を示すことが明らかになった。さらに、様々な構造類自体を作成し、アジュバントとしての構造最適化を行い、アジュバント活性が特に高い化合物を得ることに成功した。

[佐々木永太、浅沼秀樹(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、前山順一、百瀬暖佳、宮崎隆(東興薬品工業)、濱口功]

6) 水酸化アルミニウム (alum) 含有経鼻ワクチンにおける IL-33 の機能解析

Interleukin (IL)-33 は 2 型自然リンパ球 (ILC2) の活性化を介して Th2 細胞免疫を誘導し、IgE 等の抗体産生等に寄与することが知られている。古くからヒト用ワクチンに使用されている alum は、経鼻接種ワクチンに添加することで顕著な IgA 抗体産生を誘導することを見出したが、その作用機序として肺胞上皮細胞からの IL-33 分泌と、それによる樹状細胞の活性化が惹起されることを明らかにした。また、IL-33 および alum 自体に抗原取り込み増強作用はほとんどないことを見出した。

[佐々木永太、百瀬暖佳、水上拓郎、審良静男(大阪大)、濱口功]

7) アジュバント全身投与時の肺における形質細胞様樹状細胞 (pDC) の動態とその機能解明

これまでに全粒子不活化インフルエンザワクチンや、1 型 interferon (IFN) 誘導型アジュバントをマウスに全身投与 (腹腔内投与あるいは筋肉内投与) することで、肺に pDC を集簇させ、粘膜感作抗原に対してアジュバント作用を示すことを明らかにしている。本年度は、ヒト PBMC と肺胞上皮細胞を用いて、マウスで得られた現象がヒトにおいて再現されるのかを検証した。その結果、ヒト肺胞上皮細胞は 1 型 IFN 刺激により CXCL9/10/11 が発現上昇すること、ヒト pDC は CXCR3 を発現し、さらに 1 型 IFN 誘導アジュバントによって CD40, CD86,

HLA-DR などの抗原提示関連分子の発現を上昇させることが明らかになり、ヒトにおいても肺における pDC 集簇と活性化が起こることが推測された。

[佐々木永太、浅沼秀樹(インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター)、百瀬暖佳、水上拓郎、瀧口功]

IV. 国家検定, 収去試験, 抜き取り検査, 依頼試験, 承認前検査等の実績

1. 国家検定

血液製剤力価試験:80 試験

(血液凝固第Ⅷ因子力価試験:23、アンチトロンビンⅢ力価試験:13、活性化血液凝固第Ⅶ因子力価試験:2、血液凝固第Ⅹ因子力価試験(APTT 法):1、血液凝固第Ⅱ因子力価試験:5、血液凝固第Ⅶ因子力価試験:5、血液凝固第Ⅸ因子力価試験:6、血液凝固第Ⅹ因子力価試験(PT 法):5、プロテイン C 力価試験:5、抗 HBs 人免疫グロブリン:1、乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン:4、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン:1、乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリン:1、乾燥濃縮人 α 1-プロテインナーゼインヒビター:2、人ハプトグロビン力価試験:6)

免疫グロブリン G 重合体否定試験:108 ロット

抗補体性否定試験: 25 ロット

含湿度試験:110 ロット

たん白質含量試験(ローリー法):3 ロット

たん白窒素含量試験:2 ロット

凝固性たん白質含量及び純度試験:12 ロット

フェノール含量試験:7 ロット

MPL 含量試験(HPLC 法):3 ロット

QS-21 含量試験(HPLC 法):3 ロット

異常毒性否定試験:40 ロット

発熱試験:14 ロット

2. 抜き取り検査

血液凝固第Ⅸ因子力価試験:5 ロット

活性化凝固因子否定試験:5 ロット

たん白窒素含量試験:5 ロット

含湿度試験:2 ロット

pH 試験:2 ロット

ヒスタミン含量試験:2 ロット

3. 依頼検査

たん白質含量試験(ローリー法):2 ロット

異常毒性否定試験:4 ロット

4. 行政検査

異常毒性否定試験(黄熱ワクチン):2 ロット

5. 承認前検査

pH 試験:6 サンプル

6. 総合判定

(国家検定項目)

乾燥人フィブリノゲン:12 ロット

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子:23 ロット

乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ:13 ロット

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子:2 ロット

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体:6 ロット

筋注用人免疫グロブリン:2 ロット

乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン:4 ロット

乾燥スルホ化人免疫グロブリン:25 ロット

pH4処理酸性人免疫グロブリン:10 ロット

PEG 処理人免疫グロブリン:30 ロット

乾燥 PEG 処理人免疫グロブリン:44 ロット

pH4処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射):18 ロット

乾燥抗破傷風人免疫グロブリン:2 ロット

PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン:1 ロット

抗 HBs 人免疫グロブリン:1 ロット

乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン:4 ロット

PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン:1 ロット

乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリン: 1 ロット

乾燥濃縮人 α 1-プロテインナーゼインヒビター:2 ロット

人血清アルブミン:166 ロット

加熱人血漿たん白:5 ロット

人ハプトグロビン:6 ロット

(抜き取り検査)

ヒスタミン加人免疫グロブリン:2 ロット

血液凝固第Ⅸ因子製剤(複合体を含む):5 ロット

7. 承認前試験(体外診断薬用医薬品)

B 型肝炎ウイルス表面抗原キットの承認前試験:2キット

国際協力関係業務・研修業務

1) 2021年6月17日:新規者向け検定・検査教育講習会において、「血液製剤の検定」の講義を行った。

[水上拓郎]

2) 2021年9月16日:継続者向け検定・検査教育講習会において、「定量法の分析法バリデーションを経験して思うこと」の講義を行った。

[谷生道一]

3) 2022年1月11日:国立感染症研究所 市民公開講座において「血液製剤」の講義を行った。

[濱口功]

4) 2022年3月22日:部長会メンバーを対象とした検定・検査講習会において「異常毒性否定試験」の講義を行った。

[濱口功]

発表業績一覧

I. 誌上発表

欧文発表

1) Kamoi K, Horiguchi N, Kurozumi-Karube H, [Hamaguchi I](#), Yamano Y, Uchimarum K, Watanabe T. Horizontal transmission of HTLV-1 causing uveitis, 2021, *Lancet Infect Dis*, Apr;21(4):578. doi: 10.1016/S1473-3099 (21)00063-3.

2) Nomoto H, Kutsuna S, [Okuma K](#), [Tezuka K](#), [Ikebe E](#), Saito S, Terada M, Endo M, Suzuki T, Miyasato Y, Nakamoto T, Inada M, [Hamaguchi I](#), Ohmagari N. No SARS-CoV-2 RNA detection in the convalescent plasma of COVID-19 patients with different disease severity, 2021, *J Infect Chemother*, Apr;27(4):653-655. doi: 10.1016/j.jiac.2021.01.004.

3) [Maeyama JI](#), Iho S, Suzuki F, Hayashi D, Yamamoto T, Yamazaki T, Goto Y, Ozeki Y, Matsumoto S, Yamamoto S. Evaluation of a booster tuberculosis vaccine containing mycobacterial DNA-binding protein 1 and CpG oligodeoxynucleotide G9.1 using a Guinea pig model that elicits immunity to Bacillus Calmette-Guérin. 2021.

Tuberculosis (Edinb). 2021 May;128:102067. doi: 10.1016/j.tube.2021.102067. Epub 2021 Mar 4.

4) Terada M, Kutsuna S, Togano T, Saito S, Kinoshita N, Shimanishi Y, Suzuki T, Miyazato Y, Inada M, Nakamoto T, Nomoto H, Ide S, Sato M, Maeda K, Matsunaga A, Satake M, Matsubayashi K, Tsuno H, Kojima M, [Kuramistu M](#), [Tezuka K](#), [Ikebe E](#), [Okuma K](#), [Hamaguchi I](#), Shiratori K, Sato M, Kawakami Y, Inaba K, Igarashi S, Yamauchi R, Matsumura M, Ishimaru K, Cho H, Kuge C, Ishihara M, Gouda M, Tanaka K, Ishizaka Y, Ohmagari N. 2021, How we secured a COVID-19 Convalescent Plasma Procurement Scheme in Japan, *Transfusion*, Jun 7. doi: 10.1111/trf.16541.

5) Kusagawa S, Kawana-Tachikawa A, Matsubayashi K, Hoshi Y, Ishimaru K, [Hamaguchi I](#). Evaluation of Geenius HIV-1/2 Confirmatory Assay for the confirmatory and differential diagnosis of HIV-1/HIV-2 in Japan and reliability of the Geenius Reader in the diagnosis of HIV-2, 2021, *BMC Infectious Diseases*, Jun 14;21(1):569. doi: 10.1186/s12879-021-06291-5.

6) Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, [Nojima K](#), Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, [Okuma K](#), Matano T, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, Takahashi Y. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. *Immunity*. 2021 Aug 10;54(8):1841-1852.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2021.06.015. Epub 2021 Jul 2.

7) [Sasaki E](#), Asanuma H, [Momose H](#), [Furuhata K](#), [Mizukami T](#), [Hamaguchi I](#). Nasal alum-adjuvanted vaccine promotes IL-33 release from alveolar epithelial cells that elicits IgA production via type 2 immune responses, 2021, *PLoS Pathog*, Aug 30;17(8): e1009890. doi:10.1371/journal.ppat.1009890.

8) Washizaki A, Murata M, [Seki Y](#), Kikumori M, Tang Y, Tan W, Wardani NP, Irie K, Akari H. The Novel PKC Activator 10-Methyl-Aplog-1 Combined with JQ1 Induced Strong and Synergistic HIV Reactivation with Tolerable Global T Cell

- Activation. *Viruses*. 2021 Oct 9;13(10):2037. doi: 10.3390/v13102037.
- 9) Isaka M, Okamoto A, Miura Y, Tatsuno I, Maeyama J, Hasegawa T. Streptococcus pyogenes TrxSR Two-Component System Regulates Biofilm Production in Acidic Environments. *Infect Immun*. 2021 Oct 15;89(11):e0036021. doi: 10.1128/IAI.00360-21.
- 10) Kusunoki H, Tanaka T, Ohshima C, Sakamoto T, Wakamatsu K, Hamaguchi I. The N93D mutation of the HTLV-1 envelope glycoprotein found in symptomatic patients enhances neuropilin-1 b1 domain binding, 2021, *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, Nov; 1869(11):140708. doi: 10.1016/j.bbapap.2021.140708. Epub 2021 Jul 31.
- 11) Hiyoshi M, Takahashi N, Eltawkhawy YM, Noyori O, Lotfi S, Panaampon J, Okada S, Tanaka Y, Ueno T, Fujisawa JI, Sato Y, Suzuki T, Hasegawa H, Tokunaga M, Satou Y, Yasunaga JI, Matsuoka M, Utsunomiya A, Suzu S. M-Sec induced by HTLV-1 mediates an efficient viral transmission. *PLoS Pathog*. 2021 17(11): e1010126. doi: 10.1371/journal.ppat.1010126
- 12) Sasaki E, Momose H, Furuhata K, Mizukami T, Hamaguchi I. Impact of injection buffer volume to perform bronchoalveolar lavage fluid collection for isolating alveolar macrophages to investigate fine particle-induced IL-1 α secretion. *J Immunotoxicol*. 2021 Dec;18(1):163-172.
- 13) Ikebe E, Shimosaki S, Hasegawa H, Iha H, Tsukamoto Y, Wang Y, Sasaki D, Imaizumi Y, Miyazaki Y, Yanagihara K, Hamaguchi I, Morishita K. TAS-116 (pimitepsib), a heat shock protein 90 inhibitor, shows efficacy in preclinical models of adult T-cell leukemia. *Cancer Sci*. 2022 Feb;113(2):684-696.
- 14) Murayama A, Momose H, Yamada N, Matsubayashi K, Muramatsu M, Hamaguchi I, Kato T. Performance evaluation of in vitro screening and diagnostic kits for hepatitis C virus infection, 2021, *Front. Cell. Infect. Microbiol*, 03 February 2022. doi: 10.3389/fcimb.2021.793472.
- 15) Kutusuna S, Takamatsu Y, Terada M, Togano T, Kinoshita N, Maeda K, Matsunaga A, Satake M, Matsubayashi K, Tsuno NH, Kojima M, Kuramistu M, Tezuka K, Ikebe E, Okuma K, Hamaguchi I, Shimanishi Y, Hangaishi A, Ishizaka Y, Ohmagari N, Mitsuya H. Safety of convalescent plasma therapy for COVID-19 patients and analysis of viral kinetics: a single-center, open-label, single-arm, interventional study in Japan, 2022, *GHM Open*, doi: 10.35772/ghmo.2022.01002
- 16) Seki Y, Kitamura T, Tezuka K, Murata M, Akari H, Hamaguchi I, Okuma K. Cytolytic Recombinant Vesicular Stomatitis Viruses Expressing STLV-1 Receptor Specifically Eliminate STLV-1 Env-Expressing Cells in an HTLV-1 Surrogate Model In Vitro. *Viruses*. 2022 Mar 31;14(4):740. doi: 10.3390/v14040740.
- 17) Kamoi K, Watanabe T, Uchimaruk K, Okayama A, Kato S, Kawamata T, Kurozumi-Karube H, Horiguchi N, Yuan Z, Yamano Y, Hamaguchi I, Nannya Y, Tojo A, Ohno-Matsui K. Updates on HTLV-1 uveitis, 2022, *Viruses*, in press
- 18) Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, Moriyama S, Kinoshita H, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Kotaki R, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Ishijima K, Park ES, Inoue Y, Kaku Y, Tobiume M, Iwata- Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Tokunaga K, Ozono S, Hemmi T, Ueno A, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, Mizukami T, Hasegawa H, Ebihara H, Maeda K, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T. Vaccination- infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants. *Med (N Y)*. 2022 in press.
- 19) Seki Y, Yoshihara Y, Nojima K, Momose H, Fukushi S, Moriyama S, Wagatsuma A, Numata N, Sasaki K, Kuzuoka T, Yato Y, Takahashi Y, Maeda K, Suzuki T, Mizukami T, Hamaguchi I. Safety and immunogenicity of the Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 mRNA third booster vaccine dose against the BA.1 and BA.2 Omicron variants. *Med (N Y)*. 2022, in press.
- 20) Viviani L, Reid K, Gastineau T, Milne C, Smith D, Levis R, Lei D, Ooij MO, Gilbert PA, Vandeputte J, Xie J, Madhuri L, Shaid S, Kubiak V, Suri R, Mizukami T, Shirasaki Y, Li X, Zhou YY, Trapkova A, Goel A, Prakash J, Subagio AA, Suwarni E, Jung KJ, Sanyal G, Das P, Coppens E, Wright D, Peng Z, Northeved H, Jungbäck C, Kirpitchenok T, Pace LD,

Seo B, Poojary B, Ottoni A. Accelerating Global Deletion of the Abnormal Toxicity Test for vaccines and biologicals. Planning common next steps. A workshop Report. **Biologicals, in press**

- 21) Bentley EM, Atkinson E, Rigsby P, Elsley W, Bernasconi V, Kristiansen P, Harvala H, Turtle LCW, Dobson S, Wendel S, Anderson R, Kempster S, Duran J, Padley D, Almond N, Rose NJ, Page M, Mattiuzzo G, and the collaborative study participants (NIID: Moriyama, S Takahashi Y, Tokunaga K, Tobiume M, Iwata- Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Suzuki T, Kinoshita H, Yamada S, Fukushi S, Yamamoto T, Kuroda Y, Seki Y, Maeda K, Nojima K, Mizukami T, Kishida N, Watanabe S). Establishment of the 2nd WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin and Reference Panel for antibodies to SARS-CoV-2 variants of concern. **WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION. in press**

和文発表

- 1) 佐々木永太, 水上拓郎, 濱口功. 安全性研究からのワクチン・アジュバント設計. 医学のあゆみ (0039-2359) 279 巻 10 号 Page971-975 (2021.12).
- 2) 濱口功, 池辺詠美, 松岡佐保子. ヘモビジランス・トラーサビリティについて, 血液事業, 印刷中.

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Mizukami T, Sasaki E, Momose H, Furuhata K, Hamaguchi I. Systems vaccinology enable us to evaluate vaccine safety and quality in vitro. WC11 – the 11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, August 23 – September 2, 2021.
- 2) Kusunoki H, Nagata T, Sakamoto T, Hamaguchi I, Study for the development of functional peptides using NMR, The 12th International Symposium of Advanced Energy Science, September 7-8 2021, Institute of Advanced Energy, Kyoto University
- 3) Mizukami T. “Accelerating Global Deletion of the Abnormal Toxicity Test. Planning common next steps”. A workshop organized by AFSA/HSI and EFPIA in collaboration with

IABS. October 14th, 2021.

- 4) Mizukami T. Current Status of Abnormal Toxicity Test in Japan -Removal of Abnormal Toxicity Test in Japan- 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. March 7th-8th, 2022 Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea)

2. 国内学会

- 1) 岡田義昭, 野島清子. 血液製剤の安全性向上を目指した B 型肝炎ウイルスの in vitro 培養系の開発, 第 69 回日本輸血・細胞治療学会, 東京, 2021 年 6 月.
- 2) 松岡佐保子. トラーサビリティの確保された新しい血液情報収集システムの開発と応用. 第 69 回日本輸血・細胞治療学会総会 サテライトセミナー「病院情報システム」, 東京 (Web 開催), 2021 年 6 月.
- 3) 沼田成美, 吉原愛雄, 水上拓郎, 我妻亜由美, 葛岡朋代, 野島清子, 松下愛美, 佐々木恭平, 関洋平, 濱口功, 谷戸祥之. 新型コロナワクチン先行接種後の抗ウイルス抗体価および中和活性について(第 2 報) ワクチン副反応との関連. 75 回 国立病院総合医学会, 仙台, 2021 年 10 月.
- 4) 葛岡朋代, 吉原愛雄, 水上拓郎, 沼田成美, 我妻亜由美, 野島清子, 松下愛美, 佐々木恭平, 関洋平, 濱口功, 谷戸祥之. 新型コロナワクチン先行接種後の抗ウイルス抗体価および中和活性について (第 1 報) 2 回目のワクチンの有用性. 75 回 国立病院総合医学会, 仙台, 2021 年 10 月.
- 5) 水上拓郎, 佐々木永太, 百瀬暖佳, 古畑啓子, 濱口功. システム・ワクチノロジーを応用した in vitro 次世代アジュバント・ワクチン安全性評価法の開発. 第 34 回動物実験代替法学会, 沖縄, 2021 年 10 月.
- 6) 菅河真紀子, 津野寛和, 木村洋一, 野島清子, 平安山知子, 河原和夫. カナダにおける免疫グロブリン需要量の急増に対する採漿政策, 第 45 回日本血液事業学会総会, 札幌, 2021 年 11 月.
- 7) 濱口功. ヘモビジランス・トラーサビリティについて. 第 45 回日本血液事業学会総会, 札幌, 2021 年 11 月.
- 8) 関洋平, 手塚健太, 平舘裕希, 水上拓郎, 倉光球, 大隈和, 村田めぐみ, 明里宏文, 濱口功. STLV-1 自然感染ニホンザルを用いた水平感染様式解明に向けた検討. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 熊本, 2021 年 11 月.
- 8) 村田めぐみ, 鷺崎彩夏, 関洋平, 兼子明久, 森本真弓, 夏目尊好, 安永純一朗, 松岡雅雄, 水上拓郎, 明里宏文. ニホンザル STLV-1 母子感染における PVL 陽性・抗体陰性例の解析. 第 7 回 HTLV-1 学会, 熊本, 2021 年 11 月.
- 9) 大隈和, 倉光球, 相良康子, 中村仁美, 蕎麦田理英子, 佐竹正博, 梅木一美, 岡山昭彦, 佐藤知雄, 山野嘉久,

板橋家頭夫, 齋藤滋, 渡邊俊樹, 瀧口功. HTLV-1 感染診断の正確性向上のための新規推奨検査アルゴリズムの確立と診断指針の改定 第7回 HTLV-1 学会, 熊本, 2021年11月.

- 10) 岩松見, 中島誠, 村田めぐみ, 山岸誠, 手塚健太, 瀧口功, 明里宏文, 内丸薫. 二次リンパ組織における STLV-1 感染の局在とその意義. 第7回 HTLV-1 学会, 熊本, 2021年11月.
- 11) 関洋平, 野島清子, 水上拓郎, 福士秀悦, 森山彩野, 高橋宜聖, 前田健, 鈴木忠樹, 吉原愛雄, 瀧口功. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コナチン®)接種者血清を用いた SARS-CoV-2 変異株に対する中和能の検討. 第68回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2021年11月.
- 12) 大隈和, 関洋平, 村田めぐみ, Maureen kidiga, 明里宏文, 瀧口功. HTLV-1 感染に対する細胞溶解性組換え VSV の STLV-1 感染非ヒト霊長類モデルにおける薬効評価に向けた検討. 第68回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2021年11月.
- 13) 岡田義昭, 野島清子. Parvovirus B19 培養系の開発. 第68回ウイルス学会, 神戸, 2021年11月.
- 14) Anastasiia Kovba, 鷺崎彩夏, 関洋平, Weikeat Tan, 村田めぐみ, 松岡和弘, 平野淳, Satyajit Biswas, 齊藤暁, 原田恵嘉, 引地優太, 吉村和久, 石井洋, 大出裕高, 保富康広, 俣野哲朗, 三浦智行, 岩谷靖雅, 明里宏文. ART は エリートコントローラー 霊長類モデルにおける active reservoir size の顕著な低減を引き起こす. 第35回日本エイズ学会学術集会, 東京, 2021年11月.
- 15) 関洋平, 齊藤暁, 鷺崎彩夏, 原田恵嘉, 村田めぐみ, 引地優太, 吉村和久, 石井洋, 佐藤賢文, Islam M Saiful, 大出裕高, 岩谷靖雅, 芳田剛, 保富康広, 俣野哲朗, 三浦智行, 明里宏文. 根治療法の評価研究に有用な HIV 潜伏感染霊長類モデルの樹立. 第35回日本エイズ学会学術集会, 東京, 2021年11月.
- 16) 鷺崎彩夏, 関洋平, 齊藤暁, 村田めぐみ, Weikeat Tan, Anastasiia Kovba, 原田恵嘉, Satyajit Biswas, 引地優太, 吉村和久, 石井洋, 佐藤賢文, Islam M Saiful, 大出裕高, 岩谷靖雅, 保富康広, 俣野哲朗, 三浦智行, 明里宏文. エリートコントローラーにおける loss of control リスク評価の指標としての Active reservoir size の意義. 第35回日本エイズ学会学術集会, 東京, 2021年11月.
- 17) 水上拓郎, 野島清子, 関洋平, 福士秀悦, 森山彩野, 高橋宜聖, 前田健, 鈴木忠樹, 吉原愛雄, 瀧口功.

SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コナチン®) 接種者血清パネルを用いた mRNA ワクチンの有効性・安全性に関する研究. 第25回日本ワクチン学会学術集会, 軽井沢, 2021年12月.

III. 知的財産権

1) 発明の名称: 検出及び/又は定量用プライマー対、検出及び/又は定量用プローブ、及び、検出及び/又は定量用キット 大隈和、手塚健太、瀧口功 特許第6990836号 登録日: 令和3年12月9日