

13. 血液・安全性研究部

部長 山口一成

概要

血液・安全性研究部が担当する国家検定の試験項目で、不合格がでた。今回私たちは、以前から決められている試験項目だけでなく、それに関連するさまざまな検査を極めて注意深く繰り返し行うことで、確信を持って不合格の判定を下した。判定を下す責任の重さとともに、確かな新しい技術を日ごろから取得すべきことの重要性を感じている。そして現行の検定項目が、真に時代の要求にあっているかを、常にチェックしたい。

年に2回、厚生労働科学研究事業の輸血関連合同班会議を主催しているが、毎回100名近い全国の輸血、血液関係者が参加して、活発な議論が展開される。血液製剤を介した感染症等の問題はまだまだ解決に程遠い。輸血医療の安全性向上と血液の完全国内自給を実現することを目指し、全国の血液・輸血関係者との共同研究をいろいろな角度から進めたいと考えている。

研究面では、造血幹細胞の研究チームが立ち上がったが、面白い研究結果が出つつある。若い研究者には、将来を見据えた challenging な仕事をしてほしいと願っている。

平成17年度は、6月1日に百瀬暖佳さんが東京大学薬学部から第4室研究員として採用された。ポストドクとして、倉光 球君（流動研究員）、理研）が4月1日から、滝澤和也君（信州大）が11月から、学生として、望月雅代さん、原 正行君、正田桃子さん、さらに研究生として嶋崎典子さん（北里科学センター）が研究に参加している。非常勤の秘書として中村理恵さんが4月1日から採用された。若い力が研究に参加すると、部の活性化が始まる。そして期待通りの働きを示している。

私たちの研究は、厚生労働省研究事業費、文部科学省科学研究費等の援助を受けて行われているが、厚労省研究事業費、文科省科研費等の研究班への参加が今年度は昨年度の約2倍になった。研究者は自分の研究の世界だけでなく、内外の動きにも関心をもってさらに精進しなければならない。

業績

調査・研究

血液製剤の安全性に関する研究

1. プリオンの研究

(1) 白血病由来細胞株を用いた *in vitro* TSE 感染系

輸血を介しての variant CJD 感染が疑われる症例が報告され、血液製剤のリスク評価法と病原性プリオンの除去・不活化法の評価系の確立が求められている。BSE 感染牛の脳乳剤によってヒト白血病由来細胞株が BSE に持続感染することを示唆する結果を得ているが、さらに BSE 感染ヒト glioblastoma 由来細胞株の培養上清を用いてヒト血球系細胞株の感染について検討した。性質の異なる3つのヒト白血病由来細胞株が感染し、2つの細胞株で培養上清中に伝達性の異常プリオンを産生することが示唆された。（水沢左衛子、岡田義昭、山口一成）

(2) *in vitro* 感染系の検討

人由来細胞株を用いた *in vitro* 感染系を確立したが、実験上の安全性を向上させるために、マウスとラット由来細胞株を用いた *in vitro* 感染系の確立を目指した。マウスとラットの神経系由来の細胞株に人由来感染細胞の上清を添加し、継代した後、ウエスタンブロット法にて感染成立の有無を検討した。数種類の株に一過性に PK 耐性のプリオンタンパクが検出されたが、持続して PrP^{Sc} のバンドが検出できた細胞株は得られなかった。（岡田義昭、水沢左衛子、梅森清子、山口一成）

(3) PMCA 法を用いた PrP^{Sc} の高感度検出系の開発

血液中に存在する PrP^{Sc} は中枢神経系に比べ微量なことからスクリーニング法開発には何らかの方法で PrP^{Sc} を増幅する方法を開発する必要がある。PMCA (Protein Misfolding Cyclic Amplification) 法を改良し、人 PrP^{Sc} を増幅することに成功した。感染細胞だけでなく、感染性を有する培養上清からでも PrP^{Sc} の検出が可能であった。増幅効率率は試験毎に安定していないため、今後、試験法の至適条件を検索する必要がある。また、増幅された PrP^{Sc} が感染性を持つものか、検討する必要がある。（岡田義昭、水沢左衛子、梅森清子、山口一成）

II. 血液を介するウイルスの研究

1. 血液製剤の核酸増幅試験(NAT)の精度管理に関する研究

「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」及び「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」に基づいて血漿分画製剤製造販売業者等や民間の衛生検査所で実施している NAT の精度管理が求められるようになった。薬事・食品衛生審議会血液特別部会安全技術調査会の指示により、HCV, HBV および HIV 検出のための NAT についてコントロールサーベイがおこなわれ、検体の作製と配布及び結果の解析を担当した。本年度は、HBV-DNA 国内標準品を用いて調製した感度パネルを配布した。参加施設は検体受領後 50 日以内に測定結果を報告することになっている。(水沢左衛子、水落利明、岡田義昭、種市麻衣子、梅森清子、斎賀菊江、山口一成)

2. 献血血液におけるウエストナイルウイルススクリーニング法に関する研究

ウエストナイル熱・脳炎はウエストナイルウイルス(WNV)が原因で引き起こされるウイルス感染症で、2002年には米国で患者数4,000人以上、死亡277例を数える大流行となった。輸血による感染、臓器移植による感染などの死亡例が数十名に及んだことから、米国では血液のWNV NATスクリーニングが開始された。本邦では米国で感染した帰国後発症例があるものの、国内での感染例は報告されていないが、緊急時に備える必要がある。Chiron社のWNV NATスクリーニング法(Procleix® WNV Assay)の機器・試薬を入手し、特異性、感度、実用性等について検討した。NAT検査合格の血漿からRNAを抽出し、RealtimePCR法によってWNV陰性を確認した。これにWNV、日本脳炎ウイルス、デングウイルスを1000pfu~0.001pfu/mLの範囲で添加し、NAT検査を行った。その結果、WNVのNY99株は、1000から0.05pfu/mLまで、g2266株は1000から0.005pfu/mLまでを100%検出できた。デングウイルスでは4つの血清型ともに交差性は認められなかったが、日本脳炎ウイルスでは1000 pfu/mLという非常に高いウイルス量で陽性となった。以上より、Procleix® WNV Assayは日本においてもWNVスクリーニングに有効に機能し、WNVの感染が日本で認められた場合でも、迅速な対応が、国立感染症研究所、日本赤十字社で連携して可能となった。{水上拓郎、高崎智彦(ウイルス1部)、日野学(日赤)、柚木久雄(日赤)、三根英子(日赤)、山口一成}

3. 病原体不活化に関する研究

(1) 上皮細胞を用いたバルボウイルス B19 不活化評価
ヒトバルボウイルス B19 の感染経路は、飛沫感染が主であるが、輸血や血液製剤の投与による感染も考えられている。B19 はエンベロープを持たない為、除去不活化に抵抗性を示し、輸血用血液を含めた血液製剤の安全性を確保する上で重要なウイルスである。上皮細胞 NEC8 細胞を用いた B19 新規感染系を用いて、簡便かつ安全なヒト由来 B19 の不活化の評価系を確立した。この評価系を用いて加熱やアルコール処理による不活化の評価を行った。(梅森清子、岡田義昭、水澤左衛子、山口一成)

(2) パルボウイルス B19 と A 型肝炎ウイルスの不活化法の検討

動物由来のモデルウイルスを用いた研究から不活化法に抵抗性があると予想されていた B19 と A 型肝炎ウイルス(HAV)について実際のウイルスを用いて各種不活化法の効果を検討した。不活化方法としては、Solvent/Detergent 処理、60 10 時間加熱、線照射処理を検討した。B19 感染価は上皮系細胞株を用いた RT-PCR 法にて、HAV 感染価はイムノフォーカス法にて測定した。結果は、S/D 処理では、エンベロープを持たない B19、HAV は共に不活化されなかった。60 10 時間加熱では、B19 は³ log₁₀ 不活化され、HAV は株間で差があり³⁻⁵ log₁₀ 不活化された。線照射処理では、B19、HAV の不活化効果が確認された。モデルウイルスと実際のウイルスとでは不活化法に対して感受性が異なる場合があることが示唆された。[嶋崎典子(研究生:北里科学センター)、岡田義昭、梅森清子、米山徹夫(ウイルス2部)、山口一成]

(3) 血液製剤に混入する病原体の新規不活化法の開発
血液製剤は献血血を原料にして製造され、その安全性は献血後に行われる血清学的検査、および核酸増幅検査などのスクリーニングにより確保されている。しかし、スクリーニング未実施の病原体やスクリーニングをすり抜けた病原体が混入している可能性が否定できず、現に病原体混入による感染事故等が生じている。そこで、より安全でかつ広汎にわたり病原体を不活化できる新規不活化法を開発し、検討した。(梅森清子、岡田義昭、矢野茂生、布施晃、嶋崎典子、山口一成)

4. B 型肝炎ウイルスに関する研究

(1) B 型肝炎ウイルスの genotype パネルの作製と S 抗原の解析

昨年作製した genotype A から G までの HBV 全長をクローニングした各種プラスミドを用いて genotype 間での抗原性を検討した。HBV を組み込んだプラスミドをレポ・タ

遺伝子と共に細胞に遺伝子導入し、HBs 抗原の発現量を補正することによって抗原性を検討した。genotype B と F が高値、G が低値を示したがこれらのクローン間の a 抗原決定基は完全に一致し、変異が全く認められなかったことから各クローン間での HBV 中の S 抗原プロモータ活性の違いが反映していることが示唆された。(岡田義昭、水落利明、水沢左衛子、梅森清子、山口一成)

(2) 遺伝子組換え技術による変異型 HBs 抗原パネル作製に関する研究

Small HBs 抗原は HBV 感染の主要マーカーであるが、共通抗原基 a (中和抗体認識部位) に変異を起こした HBs 抗原変異株が分離されるようになった。診断用 HBs 抗原検出試薬の中にはこのような変異をもった HBs 抗原を検出できない例が報告されており、診断薬の評価のために種々の変異型 HBs 抗原を含むパネルの整備が求められている。しかし、変異型ウイルスを含む血漿の量には限りがあるのでこのようなパネルの作製は困難である。本研究では日本で普遍的な subtype adr, genotype C のバックグラウンドに共通抗原基 a の既知の変異である G145R、M133T 及び T123N の 3 種類の変異を *in vitro* mutagenesis 法を用いて導入し、ヒト細胞株の培養上清に分泌される変異型 HBs 抗原を得た。診断用 HBs 抗原検出試薬の評価系として、これらの変異型 HBs 抗原の有用性を検討中である。(水沢左衛子、岡田義昭、水落利明、山口一成)

III. 感染症に対する生体反応に関する研究

1. リポソーム表面結合抗原の cross-presentation に関する研究

我々はこれまでリポソームを抗原のキャリアとして用い、安全性の高いワクチンを創製することを目標として検討を行ってきたが、その過程で、リポソームを構成する脂質の組成を選択することにより、リポソーム表面に結合した抗原が抗原提供細胞によって MHC クラス 1 を介して CD8 陽性 T 細胞に cross-present されることを見いだした。この知見は、CTL の誘導を目標とするウイルスワクチンおよび腫瘍治療薬の創製への応用が期待される。(種市麻衣子、内田哲也)

2. マクロファージのアポトーシス死細胞貪食に伴う脈管新生因子の産生についての研究

抗 CD3 抗体をマウスに投与すると、胸腺細胞にアポトーシスが誘導される。これまでに、胸腺に遊走してきたマクロファージがアポトーシス死細胞貪食処理後、所属リンパ節へ移出するのに伴い、胸腺で脈管新生が誘導されることを報告してきた。今回、アポトーシスに伴う脈管

形成の機構を明らかにするため、マクロファージの脈管新生因子の産生について調べたところ、胸腺での Ang-2, VEGF-D と VEGF-C の mRNA の発現の増加が観察された。また、リンパ管新生を誘導することが知られている HGF, FGF-2, IGF-1 の発現の増加も見られた。マクロファージがアポトーシス死細胞貪食処理に伴い、脈管新生因子を産生し、脈管形成に関与することが示唆された。(小高千加子)

3. 液性免疫賦活化方法とその評価方法の開発を目的とした、MHC class II 拘束性抗原提示の分子メカニズムに関する研究

MHC class II 分子は、細胞外及び細胞膜上のタンパク質に由来するペプチドとリソソーム様コンパートメント内で複合体を形成する。しかし、細胞質内タンパク質でもオートファジーを経由してリソソーム様コンパートメント内に輸送され、MHC class II 分子と複合体を形成する可能性を示した。IFN- γ で刺激した胸腺上皮細胞を H2-DMb 鎖分子の細胞質領域を認識する抗体を用いた蛍光免疫染色法とウェスタンブロット法により解析したところ、H2-DM 分子と MHC class II 分子が存在するリソソーム様コンパートメントにオートファゴソームの分子マーカー、LC3 分子が存在した。(笠井道之)

4. インテグラーゼによるゲノム再構成にかかわる遺伝子

精製レトロウイルスインテグラーゼの存在下に c-mos 遺伝子を細胞に導入することにより、ゲノム上の当該部位に高頻度で再構成が起こり、その変化にいくつかの他のクロモソーム上の配列が関連していることを報告してきた。これらの変化は、他のマウスレトロウイルス感染細胞でも広く観察され、レトロウイルスの病原性に深くかかわっていることが推測された。これらの配列と相同性の高い、ヒトの c-DNA クローンの解析を行ったところ、この遺伝子を導入した細胞は、トランスフォームされた細胞株に特有の表現型を示し、この配列がレトロウイルスによる発ガンに関与している可能性が示唆された。[田中(庄司)明子]

IV. 動物ウイルスに関する研究

1. ウシ白血病ウイルス感染のウイルス診断法の評価

ウシ白血病ウイルス (Bovine leukemia virus; BLV) の異種生物への感染を調べる目的で、ウシにおける BLV 感染のウイルス診断法について以下の検討を行った。1) 赤血球凝集反応を用いた血清中のウイルス抗体の検出法。2) 末梢血リンパ球と CC 81 細胞との混合培養による

感染性ウイルスの測定法。3) Nested PCR 法を用いた末梢血球にインテグレートされたプロウイルス DNA の検出法。その結果、血球凝集反応、Nested PCR 法、感染性ウイルス分離の順で検出率が高かった。今後は、特異性がより高く、迅速かつ高感度な血球凝集反応、Nested PCR 法を用いて異種生物への BLV 感染を調べる。〔原 正幸、布施 晃、山口一成、成松浩志（大分県日田玖珠県民保健福祉センター）〕

2. 実験用霊長類における SFV 感染

日本で飼育されている実験用霊長類の Simian Foamy Viruses (SFV) の感染状況を調べる目的で、抗体調査 (IFA) とウイルス分離により実験用マカク属サル類の SFV 感染状況の調査を行った。その結果、IFA では 11 頭中 10 頭 (90.1%) で SFV 抗体陽性、感染性ウイルス分離では 抗体陽性 10 頭中 4 頭で陽性と判断された。SFV はヒトへの感染例も報告されている。今回の調査で実験用マカク属サル類から SFV が検出されたことは、実験用霊長類と接触する機会が多い飼育従事者、研究者は SFV 感染に十分注意する必要があることを示唆している。(原 正幸、布施 晃、山口一成)

V. 生物学的製剤に関する研究 安全な粘膜ワクチン用アジュバントに関する研究

1. 経鼻投与コレラ毒素 (CT) によるベル麻痺発症の検討

スイスでインフルエンザ HA ワクチンと大腸菌易熱性毒素を用いたヒトへの経鼻投与が行われ、ベル麻痺が頻発する事が報告されたことから、組換えコレラ毒素 B サブユニット (rCTB) の経鼻投与による安全性の研究として以下の実験を行った。ベル麻痺の発症は、内在性のヘルペスウイルスの関与を示唆している一部の研究報告から、マウスヘルペスウイルスを潜伏感染させて、CT による麻痺発症を検討する系を確立した。〔前山順一、井坂雅徳(名古屋大・医)、後藤紀久{(独)総合機構}〕

2. CpG-DNA の粘膜アジュバント作用

ジフテリアトキソイド (DT) を用い、CpG-DNA である OligoB の粘膜アジュバント効果を検討した。BALB/c 及び C57BL/6 マウスを用いて CpG-DNA を DT とともに麻酔下に経鼻接種したところ、抗 DT 血清 IgG 及び IgA 抗体価、抗毒素価については、DT と OligoB を同時経鼻投与したとき、DT のみで経鼻投与した場合に比べ、いずれの系統においても有意な増強が認められた。また CpG-DNA は細胞性免疫を誘導するという報告が多いが、OligoB は Th1 型だけでなく Th2 型の免疫応答も誘導することが示唆された。〔前山順一、小宮貴子、高橋元秀(細菌第二部)、山本三郎

(Texas A&M University)、後藤紀久{(独)総合機構}〕

VI. 経皮免疫法に関する研究

1. 破傷風トキソイドへの応用

前年度に確立した注射によらない免疫獲得方法の検討として、破傷風トキソイドをマウスに経皮免疫することを試みた。コレラトキシンにはアジュバント効果が認められたが、コレラトキシンを用いなくても血清中に有意な抗破傷風トキソイド IgG 抗体の誘導が認められた。これらのマウスに 10LD₅₀ の破傷風毒素をチャレンジしたところ、コレラトキシンの使用の有無にかかわらず、経皮免疫したマウスはすべて無症状で耐過した。以上より、経皮免疫法により、マウスに有効な抗破傷風毒素免疫を付与出来ることが確認された。〔内藤誠之郎、高橋元秀(細菌第二部)〕

2. 皮膚前処理の効果

抗原を皮膚の表面に投与する前に、皮膚の角質層をテープストリッピングによって除去したところ、血清中の抗体産生が顕著に増強された。また、単に、抗原投与前にアルコール綿で皮膚表面をスワブするだけでも、しない場合に比べて有意な抗体応答の増強が観察された。以上より、適切な皮膚前処理により抗原の皮膚の透過を促進することによって、経皮免疫応答を増強しうることが示唆された。(内藤誠之郎)

VII. 造血幹細胞に関する研究

1. 骨髄ニッチにおける造血幹細胞機能分子の解析

造血幹細胞の未分化性維持に必須な分子を、生殖幹細胞と造血幹細胞の両者に共通に発現している遺伝子の特定を行っている。これまでに約 50 遺伝子の解析を行い、造血幹細胞に特異的に機能すると思われる分子、Ctla2、Luc7l2、Serpina3g、Pitpnm1 を同定した。In situ hybridization 法による骨髄中の局在を解析するとともに、siRNA を用いた遺伝子欠損造血幹細胞の血液学的解析を行うことにより、これら造血幹細胞に特異的に発現している分子の機能を明らかにする。(水上拓郎、倉光 球、滝澤和也、百瀬暖佳、益見厚子、浜口 功)

2. インターフェロン制御因子 IRF-2 の巨核球分化における機能解析

IRF-2 を K562 細胞に高発現させると K562 細胞の巨核球系分化に関わる転写因子が増加すること、さらに巨核球特異分子 CD41 の発現が促進された。また IRF-2 はマウス骨髄細胞由来の CD34⁻、Lin⁻、C-kit⁺、Sca-1⁺ (CD34-KSL) 細胞に高発現していることがリアルタイム PCR により確

認められた。IRF-2の機能解析を行うために、IRF-2をレトロウイルスベクターに組込んで、マウスの骨髄細胞及び胎児肝細胞に遺伝子導入し、巨核球系細胞の分化・増殖への影響を解析している。今後 IRF-2 遺伝子欠損マウスを入手し、造血幹細胞からの巨核球分化異常を解析する。(益見厚子、倉光 球、水上拓郎、百瀬暖佳、内藤誠之郎、浜口 功)

3. 先天性赤芽球癆原因遺伝子RPS19の造血幹細胞における機能解析

先天性赤芽球癆は造血幹細胞からの赤芽球の分化・増殖異常により重症の貧血症をおこす。また原因遺伝子RPS19が同定され、RPS19の血球の分化・増殖における機能解析を行うことにより、病態解明につながると考えられる。現在 RPS19 の遺伝子異常に伴う蛋白発現プロセスの異常、RPS19 欠損に伴う細胞周期異常 (G1 期停止) を見いだした。これらの異常が赤芽球増殖障害に深く関与していると考えられる。今後これまで十分に明らかにされていない赤血球の分化メカニズムを解明するとともに、新しい治療法の開発を目指す。(倉光 球、浜口 功)

4. 骨芽細胞特異分子 Spp-1 の機能解析

骨芽細胞に特異的に発現する Spp-1 が、造血幹細胞を維持している骨髄の造血への関与が示唆されている。Spp-1 の機能解析を行うために Spp-1 遺伝子欠損マウスを解析したところ、新生時期の骨髄形成および造血 niche 形成が遅延していることが明らかとなった。また骨髄移植モデルにおいて、Spp-1 が造血再建に先行して一過性に骨髄に高発現することから、Spp-1 が骨髄における造血 niche 形成に重要な働きをしているものと考えられる。今後 Spp-1 と他の niche 形成分子との相互作用を解明するとともに、造血幹細胞の体外増幅への応用を検討する。(水上拓郎、浜口 功)

5. チロシンキナーゼ Tie1、Tie2 の機能解析

Tie ファミリーは造血幹細胞に特異的に発現している受容体型チロシンキナーゼである。造血 niche において Tie2 とそのリガンド Ang-1 との相互作用が重要であることが示唆されているが、niche における細胞生物学的なメカニズムは未解明な点が多い。これまでに血液細胞株を用い、Tie2 の過剰発現が細胞接着を亢進させることを見いだした。このモデルを用いて、造血幹細胞が niche へ接着するメカニズムを解明している。(百瀬暖佳、浜口 功)

6. 悪性腫瘍マーカーHE4の機能解析

卵巣がんの腫瘍マーカーとして臨床応用が進められている HE4 が急性骨髄性白血病細胞に強発現していること

を、30症例の患者サンプルから見いだした。ヒト造血幹細胞においても HE4 の強発現が認められた。これらのことから、HE4 が造血幹細胞の分化・増殖に極めて重要であることが示唆された。現在造血幹細胞での HE4 遺伝子の発現抑制 (siRNA 法) および強制発現操作を行うことにより、HE4 の機能を解析している。(倉光 球、浜口 功)

VIII. ヒトレトロウイルスの研究

ATL 発症高危険群の長期追跡と発病予防の検討

1. HTLV-I 感染成立後、感染細胞は多クローン性に増殖するが、感染後約 60 年という長い潜伏期間中に単クローン性の増殖をおこし、ATL を発症する。ATL 発症高危険群の長期追跡と発病予防を目指して山口班のプロジェクト (JSPFAD) を推進し、全国の HTLV-I 感染者のデータベースを構築しつつある。これまでの登録は 2006 年 6 月で 1615 名。ほぼ順調で今後もこのペースでの登録を進めたい。その他、これまで集められた検体を用いて、分担研究者による個別の研究 (動物実験、国際共同研究を含む) も進められている。(山口一成、文部科学省研究班(山口班))

2. キャリア登録 (JSPFAD) を推進し、ATL/HTLV-I キャリアの細胞バンクとして位置づけ、国内外を問わず共同研究を引き受けている。すでにくつかの共同研究が進行中である。(山口一成、渡邊俊樹(東京大学新領域))

品質管理に関する業務、研究

I. 包括的遺伝子発現解析によるワクチンの安全性評価

ワクチンの毒性に関連する遺伝子群を DNA マイクロアレイの手法を用いて網羅的に解析し、毒性関連遺伝子を同定する。さらに血液生化学的、病理学的データと多角的に検討し、ワクチンの安全性の評価法を確立する。これまでに百日せきワクチンの毒性に関連する遺伝子 Agp と Hpx をワクチン投与ラット肝臓より同定し、特許出願を行っている。現在 Agp、Hpx 遺伝子の発現を指標にした評価法の開発を行っている。また本年度はインフルエンザワクチンの毒性に関与する遺伝子の特定のため、インフルエンザワクチンを用いた DNA マイクロアレイ解析を行う。(浜口 功、水上拓郎、百瀬暖佳、内藤誠之郎、前山順一、益見厚子、倉光 球、山口一成)

II. Genotype 別 HBs 抗原パネルの作成、およびそれらを用いてのキット性能評価

昨年度に引き続き、現在国内で販売されている 10 種類の高感度 (EIA, CLIA, CLEIA) HBs 抗原検出キットを用い、HBV の全ての genotype (A-H) の HBs 抗原を in vitro で

作成して各キットで測定し比較検討した。その結果、全てのキットにおいて各 genotype の HBs 抗原を検出できた。(水落利明)

III. Genotype の異なる HCV コア抗原の作成

Genotype 1a, 1b, 2a, 2b, 3a の HCV に感染した肝炎患者より HCV 遺伝子をクローニングし、各 genotype のコア抗原を、ヒト肝由来細胞で発現させた。これらを用いて、国内で承認を受けて販売されている HCV コア抗原検出キットの性能評価をする準備が整った。(水落利明、鈴木哲朗(ウイルス2部))

IV. Subtype の異なる HIV-1 感染性分子クローンの樹立および HIV gag 抗原の作成

様々な subtype (A, B, C, D, G) 及び CRF (組換体) (CRF01_AE, CRF02_AG) の HIV-1 感染性分子クローンを樹立し、これらの分子クローンによりヒト細胞で産生させたウイルス粒子の抗原量を測定した。これらの抗原を用いて国内で承認を受けて販売されている HIV 抗原/抗体同時検出キットの性能評価をする準備が整った。(水落利明、巽 正志(エイズ研究センター))

V. 平成 17 年医薬品製造業一斉監視指導抜き取り試験検査品の核磁気共鳴(NMR)スペクトル法による確認試験

検査対象の製剤(硫酸アルベカシン、イミペネム、塩酸バンコマイシン)の標準溶液、検体溶液、および等量混合溶液を調整し、これらの ^1H と ^{13}C の各 1 次元スペクトルを測定し、標準品と製剤のスペクトルの比較から同定確認を試みた。

1. 硫酸アルベカシン [注射液、3 社、5 ロット (50m g 力価 / ml)、重水]

^1H -スペクトル: 注射液であるため、軽水のシグナル強度を減衰するため、presaturation の条件下で ^1H -スペクトル測定を実施した。分解能が検体ごとにより変動し、積分が精度よく得られなかった。測定に難渋したが、注射液中の pH やイオン強度が検体ごとに異なるためと考えられた。観測されたピークは A: 1.4ppm ~ 2.2ppm、B: 3.0ppm ~ 4.4ppm、C: 5.0ppm ~ 6.0ppm の 3 つの領域に分類された。A 領域は主にメチレンであり、ピークの分離は同定にはまったく不十分であったが、吸収パターンは 5 検体でほぼ同一であった。B 領域は主に 2 級アルコールの環プロトンで、多くの分離ピークが観測された。C 領域には水の大きなシグナル上に 2 つのアノマーピークが 5 検体で観測された。A、B、C の領域において、等量混合スペ

クトルは検体及び標準スペクトルとほぼ同一のスペクトルであったが、微小な変動は存在した。 ^{13}C -スペクトル: 標準、検体、等量混合物の各スペクトルで分子式と同じ 22 本のピークが観測され、等量混合スペクトルではこれらすべて一致し、同定が完了した。

2. 注射用イミペネム [注射用、3 社、4 ロット (0.5 g 力価 / バイアル、0.25 g 力価 / バイアル; 重水)]

^1H -スペクトル: この製剤はペプチダーゼ阻害剤のシラスタチンナトリウムが等重量配合されている。イミペネムとシラスタチンは構造がやや似ている。測定の結果、イミペネム標準スペクトルでは各プロトンは適度に分離して観測され、同定に適用できると考えられた。 NHCHNH_2 が 7.812ppm と 7.825ppm にほぼ同じ強度の単一ピークとして観測されたが、2.8ppm ~ 4.3ppm の骨格のプロトンピークは、多数の分裂ピークが観測された。検体スペクトルではさらにシラスタチンのピークが加算されたが、イミペネムとシラスタチンのピークの重複は観測されず、問題は生じなかった。等量混合スペクトルとの比較から同定が可能と判断した。さらに ^{13}C -スペクトルを比較検討し、12 炭素がすべて完全分離で観測され、その内、8 炭素がそれぞれ一対のピークとして観測された。シラスタチンは 16 炭素がすべて観測され、イミペネムのシグナルとの重複はなかった。等量混合スペクトルでは、検体は標準品と一致し、4 検体の同定がなされた。

3. 塩酸バンコマイシン [散、1 社、1 ロット (0.5 g 力価 / バイアル、重 DMSO)]

^1H -スペクトル: 標準スペクトル、検体スペクトル、等量混合スペクトルともに広幅のピークが均等に分布し、吸収パターンの非常に酷似したスペクトルが得られた。分解能が十分に得られなかったため、同定確認には不適であった。これは前回の測定の結果と同様であった。 ^{13}C -スペクトル: 標準品、検体とも同様のスペクトルを与え、60 ピークが観測された。これらのピークには重複ピークが存在していると考えられる。等量混合スペクトルでは検体ピークは、すべて標準スペクトルのピークと一致し標準品との同定確認ができた。また検体には大きな不純物ピークは検出されなかった。(矢野茂生)

VI. 発熱試験法の見直しに関する研究

1. ウサギへの投与量の見直し

臨床投与量の増加等に対応して、血液製剤の発熱試験法におけるウサギへの投与量を見直す必要が生じている。人血清アルブミン (5%)、静注用免疫グロブリン、乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子、人ハプトグロビン、乾燥人

フィブリノゲンの各製剤については、エンドトキシンを添加した製剤を現行の投与量と増量した投与量でウサギの発熱反応を比較したところ、増量した投与量で発熱反応の増強を認めた。投与量を増やすことにより試験感度の増強が期待できる。

2. エンドトキシン試験法の導入

人血清アルブミン、加熱人血漿たん白以外の血液製剤について、エンドトキシン試験法を適用できるかどうか検討した。対象となる35品目の製剤に対して、反応干渉因子試験、発熱増強活性試験を実施した。

(1) 反応干渉因子試験の実施

製剤のエンドトキシン試験反応系への影響を評価するために、9品目の製剤に対して、カイネティック比色法およびカイネティック比濁法について反応干渉因子試験を実施した。乾燥人アンチトロンビンについてはきわめて強い反応干渉作用が認められ、通常の方法ではエンドトキシン試験法の適用は困難であるが、他の8品目については、希釈をすることにより反応干渉作用が認められなくなり、エンドトキシン試験法の適用は可能である。

(2) 発熱増強活性試験の実施

製剤のエンドトキシン発熱増強活性に応じてエンドトキシン規格値を補正するために、発熱増強活性試験を実施した。PEG処理人免疫グロブリン、人ハプトグロビン、乾燥人フィブリノゲンについて試験を実施した。乾燥人フィブリノゲンでは、エンドトキシンによる発熱反応を増強する傾向が認められた。一方、PEG処理人免疫グロブリンでは、逆にエンドトキシンによる発熱反応を抑制する傾向が認められ、人ハプトグロビンでは影響は認められなかった。〔内藤誠之郎、前山順一、益見厚子、浜口 功、落合雅樹（細菌第二部）、山本明彦（細菌第二部）、堀内善信（細菌第二部）、山口一成〕

研修業務

1. Seminar on Sexual Transmitted Disease, Control of AIDS and ATL. 11名の研修生に対しての講義と実習。村山庁舎。July 7-8. 2005

血液・安全性研究部主催のセミナー、研究会

- 2005年6月1日 ワクチン研究会 神谷 斎（国立病院機構三重病院名誉院長） 臨床医から見た日本のワクチンの現状
- 2005年6月13日 第1回ソーティング実験研究会
 - 1) 栗城秀樹（Bay Bioscience） フローサイトメトリーでどのようなことができるか？

2) 久米晃啓（自治医科大 分子病態治療研究センター 遺伝子治療研究部助教授） 遺伝子導入による血液細胞の随意的増殖法の開発

3. 2005年7月5日 平成17年度厚生労働科学研究事業 輸血関連合同班会議 輸血医療の安全性向上と血液の完全国内自給を実現する総合研究

4. 2005年7月11日 第2回ソーティング実験研究会

1) 小出のり（BECKMAN COULTER社） 画像から定量化へ・顕微鏡ベース自動画像解析システム ArrayScan VTI HCS Readerの可能性・

2) 前川 平（京都大医学部附属病院 輸血細胞治療部 分子細胞治療センター教授） わが国における細胞治療・再生治療の発展のために・ストロング日本版 FDAの必要性・

5. 2005年7月21日 第4回HTLV/ATLシンポジウム 主催：文科省科研費補助金 がん研究に関わる特定領域研究「ATL発症高危険群の同定－発症予防を目指して」（山口班）

6. 2005年7月27日 川上浩司（東京大院医学系研究科 先端臨床医学開発講座助教授） 米国における血液代替物の製造・非臨床の考え方

7. 2005年8月8日 第3回ソーティング実験研究会 清水則夫（東京医科歯科大 難治疾患研究所 フロンティア研究室 ウイルス治療学） 再生医療・細胞治療をサポートするウイルス検査系の開発と応用 東京医科歯科大細胞治療センターの取り組み

8. 2005年10月31日 池淵研二（埼玉医科大病院 輸血・細胞移植部教授） 輸血部における臨床支援業務

9. 2005年11月8日 藤井眞一郎（理化学研究所 横浜研究所 免疫アレルギーセンター 免疫細胞移植戦略研究ユニット ユニットリーダー） 自然免疫活性化による樹状細胞の成熟化と獲得免疫の誘導

10. 2005年11月14日 第4回ソーティング実験研究会 岡田誠治（熊本大エイズ学研究センター 予防開発分野教授） 免疫不全マウスにおけるヒトの造血・免疫系の構築とヒト疾患研究への応用

11. 2005年11月29日 第5回ソーティング実験研究会 江崎太一（東京女子医科大 解剖学発生生物学講座主任教授） 形態学からリンパ管微小循環系に迫る

12. 2006年2月24日 小方則夫（労働省健康福祉機構 燕労災病院 副院長） 日本におけるHBV感染防御に関わるHBs抗体評価の問題

13. 2006年3月22日 福武勝幸（東京医大 臨床検査医学教授） 血友病の今日的課題

発表業績一覧

誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Mizuochi T, Okada Y, Umemori K, Mizusawa S, Sato S, Yamaguchi K.: Reactivity of genotypically distinct hepatitis B virus surface antigens in 10 commercial diagnostic kits available in Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 58:83-87,2005
- 2) Mizuochi T, Okada Y, Umemori K, Mizusawa S, Yamaguchi K.: Evaluation of 10 commercial diagnostic kits for in vitro expressed hepatitis B virus (HBV) surface antigens encoded by HBV of genotypes A to H. *Journal of Virological Methods* 136:254-256,2006
- 3) Fuse A, Sato T.: Effect of microgravity changes on virus infection in mice. *Journal of Gravitation Physiology* 11:89-92, 2005
- 4) Kita M, Yamamoto T, Imanishi J, Fuse A.: Influence of gravity changes induced by parabolic flight on cytokine production in mouse spleen. *Journal of Gravitation Physiology* 11:103-106, 2005
- 5) Hamaguchi I, Morisada T, Azuma M, Murakami K, Kuramitsu M, Mizukami T, Ohbo K, Yamaguchi K, Oike Y, Dumont DJ, Suda T.: Loss of Tie2 receptor compromises embryonic stem cell-derived endothelial but not hematopoietic cell survival. *Blood* 107:1207-1213, 2006
- 6) Ohsugi T, Kumasaka T, Ishida A, Ishida T, Horie R, Watanabe T, Umezawa K, Yamaguchi K.: In vitro and in vivo antitumor activity of the NF- κ B inhibitor DHMEQ in the human T-cell leukemia virus type I transformed cell line, HUT-102. *Leuk Res* 30:90-97,2006
- 7) Hara M, Kikuchi T, Ono F, Takano J, Ageyama N, Fujimoto K, Terao K, Baba T, Mukai R. : Survey of captive cynomolgus macaque colonies for SRV/D infection using polymerase chain reaction assays. *Comparative Medicine* 55(2):145-149, 2005.
- 8) Odaka C, Morisada T, Oike Y, Suda T.: Distribution of lymphatic vessels in mouse thymus: immunofluorescence analysis. *Cell Tissue Res* 325:13-25. 2006.
- 9) Flygare J, Kiefer T, Miyake K, Utsugisawa T, Hamaguchi I, Da Costa L, Richter J, Davey EJ, Matsson H, Dahl N, Wiznerowicz M, Torono D, Karlsson S.: Deficiency of Ribosomal Protein S19 in CD34+ cells generated by siRNA blocks erythroid development and mimics defects seen in Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 105:4627-4634,2005.
- 10) Masumi A, Aizaki H, Suzuki T, DuHadaway JB, Prendergast GC, Komuro K, Fukazawa H.: Reduction of hepatitis C virus NS5A phosphorylation through its interaction with amphiphysin II. *Biochem Biophys Res Commun* 336:572-578.2005.
- 11) Ishii M, Tay TW, Matsui T, Kidokoro T, Mizukami T, Kanai Y, Hayashi Y, Kurohmaru M.: Expression Pattern of α v β 3 and α v β 5 Integrin mRNA in Mouse Fetal Gonads. *J Reprod Dev* 52:461-468.2006.
- 12) Masumi A, Fukazawa H, Shimazu T, Yoshida M, Ozato K, Komuro K, Yamaguchi K.: Nucleolin is involved in interferon regulatory factor-2-dependent transcriptional activation. *Oncogene* 25:5113-5124. 2006.
- 13) Akiyama T, Maeda S, Yamane S, Ogino K, Kasai M, Kajiura F, Matsumoto M, Inoue J.: Dependence of

self-tolerance on TRAF-6-directed development of thymic stroma. Science 308:248-251,2005.

2. 和文発表

1) 水上拓郎、大槻紀之、布施 晃：PDA Viral & TSE Safety Conference。PDA Journal。GMP and Validation on Japan 7:68-73, 2005

2) 水上拓郎、浜口 功、山口一成：血液製剤における病原体検査の現状 感染症 35(4):155-160,2005

3) 前山順一：コレラ毒素の粘膜アジュバント効果 臨床免疫 43:640-646, 2005

4) 水落利明、岡田義昭、梅森清子、水沢左衛子、佐藤進一郎、山口一成：国内で販売されている 10 種類の高感度キットを用いての異なる HBV genotype 由来 HBs 抗原の検出 臨床検査 49(9):1039-42,2005

5) 半田 誠、大戸 斉、比留間潔、山口一成：輸血の安全性と医療機関の輸血管理体制 座談会 モダンメディア 51(10):2005.11.29

6) 布施 晃：回収型バイオ・サイエンス 小型実験衛星システムに関する調査研究報告書 (財)宇宙環境利用推進センター pp1-pp67, 2006.3

7) 水沢左衛子、岡田義昭、堀内喜信ほか：C 型肝炎ウイルス RNA の遺伝子検査法のための第一次国内標準品の作製 日本輸血学会誌 51:515-519,2005

8) 岡田義昭、水沢左衛子、種市麻衣子、梅森清子、斎賀菊江：輸血、血液製剤の安全性の現状 公衆衛生 69,781-5,2005

9) 山口一成：ATL の疫学。がん研究のいま 4 がんの疫学 田島和雄、古野純典編 東京大学出版会 74-87,2006

10) 百瀬暖佳、浜口 功、山口一成：ATL ウイルス

(HTLV-I) 抗体 検査値のみかたーパニック値・警戒値 改訂 3 版 中井利明編集 中外医学社 561-564,2006

11) 倉光 球、浜口 功、山口一成：HTLV-I DNA 診断 検査値のみかたーパニック値・警戒値 改訂 3 版 中井利明編集 中外医学社 967-969,2006

12) 浜口 功、山口一成：ウイルス抗体価の診断 基準と問題点 メディカル・テクノロジー 33:582-587,2005

13) 浜口 功：輸血医療・医学の新展開 細胞療法・再生医療の安全性 医学のあゆみ 医歯薬出版 218: 657-662,2006

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Okada,Y. Umemori,K. Yamaguchi,K.:B19 inactivation by heat treatment with epithelial cell lines. International Scientific Working group on the Standardization of Genome Amplification Techniques for the Safety testing of Blood, tissues and organs with Regard to Blood Borne Pathogens. May 2005, Washington

2) Ishida T, Watanabe T, Aizawa S, Shoda M, Aoki S, Yamaguchi K, Kamihira S, Okayama A, Utsunomiya A, Kikuchi H, Koga S and collaborators of JSPFAD.: Relationship between the levels of provirus-load the clonality of the infected cells in the peripheral blood of HTLV-I carriers enrolled in the JSPFAD. 12th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 22-25, 2005,Jamaica

3) Watanabe T, Aizawa S, Yamamoto K, Aoki S, Maruyama-Nagai M, Yamaguchi K, Kamihira S,

Okayama A, Utsunomiya A, Kikuchi H, Koga S and collaborators of JSPFAD: Nationwide cohort study of HTLV-I carriers in Japan: Joint study on predisposing factors of ATL development (JSPFAD). 12th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 22-25, 2005, Jamaica

4) Shoda M, Ito E, Aizawa S, Ishida T, Aoki S, Maruyama-Nagai M, Kuroki R, Utsunomiya A, Koga S, Okayama A, Yamada Y, Kamihira S, Uozumi K, Kikuchi H, Yamaguchi K, Watanabe S, Watanabe T.: Characterization of the expression profile signature of ATL cells and detection of ATL cells in vivo. 12th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 22-25, 2005, Jamaica

5) Miyake M, Utsugisawa T, Flygare J, Kiefer T, Hamaguchi I, Richter J, Karlsson S.: Deficient Ribosomal Protein S19 in Diamond-Blackfan Anemia Causes a Reduction in bcl-2 and Bad and Leads to Apoptosis in Erythroid Progenitor Cells. 第47回アメリカ血液学会年会・2005.12

6) Masumi A, Fukazawa H, Yamaguchi K.: The Biological role for Interferon Regulatory Factor-2. 国際インターフェロン、サイトカイン学会、2005.10 中国、上海

7) Mizukami T, Hamaguchi I, Kuramitsu M, Momose H, Takizawa K, Mochizuki M, Naitou S, Masumi A, Noce T, Yamaguchi K.: Molecular Basis of Hematopoietic and Germline stem cell niche. The First Conference of the Asian Association of Veterinary Anatomists Tsukuba International Congress Hall, Japan March 19 – 21, 2006, Ibaraki-Tsukuba

2. 国内学会

- 1) 前山順一、井坂雅徳、永田典代、小宮貴子、高橋元秀、諸熊一則、大隈邦夫、安田陽子、朽久保邦夫、後藤紀久：組換えコレラ毒素 B サブユニット添加混合ワクチンのカニクイザルに対する安全性と効果 第78回日本細菌学会総会 2005.4 東京
- 2) Kasai M: A possible involvement of autophagy in presentation of cytoplasmic antigens via MHC class molecules. 4th International Workshop of Kyoto T cell Conference. 2005. 4. Kyoto
- 3) 水沢左衛子：新興再興感染症と輸血感染症 第53回日本輸血学会総会シンポジウム 2005.5 千葉
- 4) 内藤誠之郎、今井順一、加藤博史、河村未佳、浜口 功、水上拓郎、前山順一、落合雅樹、山本明彦、堀内善信、野村信夫、渡辺慎哉、山口一成：DNA マイクロアレイを応用したワクチンの新しい安全性評価法の開発 第32回日本トキシコロジー学会 2005.6.29 東京
- 5) 堀江良一、渡辺真理子、大杉剛生、正田桃子、石田尚臣、相澤繁美、宇都宮與、山口一成、東原正明、梅澤一夫、渡邊俊樹：NF- κ B 阻害剤 DHMEQ による ATL 化学予防の基礎的検討 第9回がん分子標的治療研究会総会 2005.6.30-7.1 京都
- 6) 上平 憲、山口一成：成人T細胞白血病・リンパ腫 シンポジウム 日本リンパ網内系学会 2005.7.13-15 福岡
- 7) 水落利明、岡田義昭、梅森清子、水沢左衛子、佐藤進一郎、山口一成：国内で販売されている10種類の高感度キットを用いての異なる HBV genotype 由来 HBs 抗原の検出 平成17年北海道輸血療法検討会 2005.7 札幌
- 8) 正田桃子、伊藤恵美、宇都宮與、上平 憲、山口一成、渡辺慎哉、渡邊俊樹：合成 DNA アレイ解

- 析による遺伝子発現シグニチャーを用いた ATL 細胞の高感度検出系の確立 第 64 回日本癌学会学術総会 2005.9.14-16. 札幌
- 9) 青木 桜、石田尚臣、宇都宮與、内丸 薫、山口一成、渡邊俊樹：HTLV-I 組み込み部位の塩基配列を用いた ATL 細胞検出系の確立と応用 第 64 回日本癌学会学術総会 2005.9.14-16 札幌
- 10) 石田尚臣、相澤繁美、正田桃子、黒木良子、山口一成、上平 憲、岡山明彦、宇都宮與、渡邊俊樹：JSPFAD 参加 HTLV-I キャリアのプロウイルスロードとクローナリティの関係 第 64 回日本癌学会学術総会 2005.9.14-16 札幌
- 11) 倉光 球、浜口 功、水上拓郎、益見厚子、内藤誠之郎、山口一成：ダイヤモンド・ブラックファン貧血(DBA)原因遺伝子 RPS19 の細胞増殖に与える影響 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会 2005.9.17-19 横浜
- 12) 水上拓郎、浜口 功、内藤誠之郎、益見厚子、倉光 球、野瀬俊明、山口一成：ニッチにおける生殖幹細胞と造血幹細胞の共通の幹細胞システムの解明 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会 2005.9.17-19 横浜
- 13) 益見厚子、浜口 功、水上拓郎、倉光 球、内藤誠之郎、山口一成：インターフェロン制御転写因子 IRF-2 の血液細胞分化における影響 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会 2005.9.17-19 横浜
- 14) 渡邊俊樹、正田桃子、相澤繁美、石田尚臣、上平 憲、宇都宮與、魚住公治、岡山昭彦、菊池博、古賀 震、田口博国、内丸 薫、山口一成：合成 DNA アレイ解析による遺伝子発現シグニチャーを用いた ATL 細胞の高感度検出系の確立 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会 2005.9.17-19 横浜
- 15) 浜口 功、今井順一、加藤博史、河村未佳、内藤誠之郎、水上拓郎、前山順一、益見厚子、笠井道之、百瀬暖佳、倉光 球、望月雅代、落合雅樹、山本明彦、堀内善信、野村信夫、渡辺慎哉、山口一成：包括的遺伝子発現解析による、百日ぜきワクチンの新しい安全性評価法の開発 第 9 回日本ワクチン学会学術集会 2005.10.15-16 大阪
- 16) 内藤誠之郎、前山順一、高橋元秀、水上拓郎、浜口 功、山口一成：経皮免疫ワクチンの可能性 第 9 回日本ワクチン学会学術集会 2005.10.15-16 大阪
- 17) 原 正幸：マカク族サル類における SRV の感染 京都大学霊長類研究所共同利用研究会 霊長類モデルでのバイオモデル研究の新展開-005 2005.10.29 犬山
- 18) 内藤誠之郎、前山順一：経皮免疫法による減感作療法の可能性 第 55 回日本アレルギー学会総会 2005.10.盛岡
- 19) 水沢左衛子、岡田義昭、梅森清子、山口一成：ヒト白血病細胞を用いた in vitro TSE 感染系 第 53 回日本ウイルス学会学術集会 2005.11.20-22 横浜
- 20) 青木 桜、石田尚臣、内丸 薫、宇都宮與、山口一成、渡邊俊樹：HTLV-I 組み込み部位の塩基配列を用いた ATL 細胞検出系の確立と応用 第 53 回日本ウイルス学会学術集会 2005.11.20-22 横浜
- 21) 梅森清子、岡田義昭、水沢左衛子、山口一成：上皮細胞を用いたヒトパルボウイルス B19 不活化の評価系の確立 第 53 回日本ウイルス学会学術集会 2005.11.20-22 横浜

- 22) 岡田義昭、水沢左衛子、梅森清子、山口一成：
in vitro プリオン検出系を用いたプリオン高親和
性マウスリンパ球サブセットの検索 第53回日本
ウイルス学会学術集会 2005.11.20-22 横浜
- 23) 原 正幸、中島典子、佐多徹太郎、向井録三
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 2005.11.20-22 横浜
- 24) 前山順一、山本三郎、後藤紀久：CpG-DNAの
ジフテリアトキソイドに対するアジュバント効果
第35回日本免疫学会総会・学術集会 2005.12 横
浜
- 25) 種市麻衣子、水口純一郎、内田哲也：
Involvement of structural motifs of I-A^d
peptide-binding groove in OVA peptides is a necessary,
but not a sufficient condition for the activation of
OVA-specific T cells. 第35回日本免疫学会総会
2005.12 横浜
- 26) 小高千加子：Expression of stromelysin-3 in
macrophages of murine thymus following thymocyte
apoptosis. 第35回日本免疫学会総会 2005.12 横
浜
- 27) Kasai M, Mizuochi T: Autophagy involves in MHC
class II-restricted presentation of the cytoplasmic
proteins by thymic epithelial cells. 第35回日本免疫
学会総会 2005.12 横浜
- 28) 水上拓郎、今井順一、加藤博史、河村未佳、内
藤誠之郎、前山順一、落合雅樹、山本明彦、堀内
善信、浜口功、野村信夫、渡辺慎哉、山口一成：ト
ランスクリプトーム解析による百日咳ワクチンの
新しい安全性評価法の開発 第35回日本免疫学会
総会 2005.12 横浜
- 29) 内藤誠之郎、前山順一、笠井道之、水上拓郎、
浜口功：経皮免疫法による抗原特異的抗体産生と
新しいワクチン投与方法としての可能性 第35回日
本免疫学会総会 2005.12 横浜
- 30) 田中明子：レトロウイルスの病原性にインテグ
ラーゼがはたす組み込み以外の役割 第28回日本
分子生物学会年会 2005.12 福岡
- 31) 笠井道之：オートファジーによる MHC クラス
II 拘束性細胞内抗原の提示 文部科学省研究費特
定領域研究「メンブランチラフィック - 分子機構
から高次機能への展開 - 」 公開シンポジウム
メンブランチラフィックと感染・免疫 2005.12 東京
- 32) 水上拓郎、浜口 功、倉光 球、百瀬暖佳、滝
沢和也、望月雅代、内藤誠之郎、益見厚子、野瀬
俊明、山口一成：ニッチにおける生食幹細胞と造
血幹細胞の共通の幹細胞システムの解明 第141
回日本獣医学会総会 2006.3 筑波
- 33) 前山順一、小宮貴子、高橋元秀、山本三郎、後
藤紀久：経鼻投与による CpG-DNA のジフテリアト
キソイドに対する粘膜アジュバント作用 第79回
日本細菌学会総会 2006.3 金沢
- 34) 内藤誠之郎、前山順一、高橋元秀：パッチ型ワ
クチンの開発、免疫条件の検討 第79回日本細菌
学会総会 2006.3 金沢