

## 1 3 . 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、新たな生物学的製剤の需要が高まり、国家検定に関する業務も増大している。このような状況の中、試験の実施、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積極的に行った。令和元年度は沈降精製百日咳破傷風不活化ポリオワクチンのホルムアルデヒド含量試験の見直しを行い、国家検定から本製剤の当該試験の削除は可能であるとする検証を行った。また、試験法改善については、ヒスタミン加免疫グロブリン製剤のヒスタミン含量を定量する方法を開発し、これまでの確認試験に変わる方法として採用する手続きに入った。さらに今後の血液製剤の国家検定のあり方として、ワクチンにおいて既に導入が図られている SLP(サマリーロットプロトコール)審査に関し、血液製剤においても導入の検討を進めている。製剤の製造工程のレビューに関し審査の準備を進めており、早期の施行の開始を目指す。一方、部内においては品質管理業務への業務分担の均てん化を進めている。品質管理試験や SLP 審査をより精度高く着実に実施できるよう、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。

令和2年1月から SARS-CoV-2 の感染拡大が見られ、当部においても全所的な核酸検査業務、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、血中の微量のウイルス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の回復者血漿のウイルス検査に協力している。こうした中、感染者の発生を極力軽減させるため、テレワーク等の新しい働き方にも対応した。

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 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、輸血血液を含む血液製剤の安全性や対外診

断薬に関する国際的な課題については、WHO の Blood Regulators Network や SAGE-IVD のメンバーとして、課題解決に向け定期的な審議に参加している。さらに、WPRO が後援している第4回 Meeting of National control Laboratories for Biologicals in Western Pacific regions /Global Bio Conference に参加し、日本の血漿分画製剤のロットリリースについて発表し、今後の検定の在り方について議論した。今後も品質管理試験法の改良や試験に用いる標準品、参照品の整備にも積極的に取り組み、試験の精度および信頼性の向上に努める。

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、SLP 審査制度の導入に関する研究、体外診断薬の性能調査と関連するパネルの整備、日本における血液製剤の副作用サーベイランス体制の確立などの研究を行っている。さらに「ワクチン」に関して、アジュバント含有ワクチンの安全性評価法の開発、新規アジュバント候補品の開発、ワクチンの品質向上を目指した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、安全性に関するメカニズム解析を行っている。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。

人事の面では、令和元年8月に研究員の北村知也先生が農業・食品産業技術総合研究所機構に研究員として転出された。新天地での活躍を祈っている。

## 業績

### 調査・研究

#### 1. 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) 血液製剤安全性確保のための新興・再興感染症に対する高感度核酸検査法の開発

血液製剤の安全性確保のため、様々な既知の病原体に対して高感度なスクリーニング検査が実施されており、本邦における血液製剤のこれらの病原体に対する安全性は極めて高く管理されている。しかしながら、近年、本邦において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。令和元年度は、これまでに本事業で開発したチクングニアウイルス、ジカウイルス、黄熱ウイルスの3種類のウイルスを一度に検出できるマルチプレックス高感度核酸検出系を開発するとともに、既に国内感染が認められる重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する高感度核酸検査法の構築を進めた。[大隈和、倉光球、手塚健太、野島清子、田島茂(ウイルス第一部)、林昌宏(ウイルス第一部)、下島昌幸(ウイルス第一部)、濱口功]

##### 2) 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。令和元年度は、関東地域の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、デングウイルス、チクングニアウイルス、ジカウイルスおよび黄熱ウイルスの核酸検査を実施した。血漿検体において、全てのウイルス核酸が陰性であることを確認した。

[大隈和、手塚健太、倉光球、野島清子、石井美恵子、今井恵子、濱口功]

##### 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

2013-14年に血液製剤のNATが新しいマルチプレックス試験法に更新され、NATガイドラインと輸血用血液のNAT感度の改正が行われた。2019年度は新しい試験法におけるHCV NATの感度と特異性の実態把握を目的として、HCVジェノタイプ国内参照パネル等を用いた第10回NATコントロールサーベイを、輸血用血液のNATスクリーニング試験及びHCV確認試験並びに血漿分画製剤の原料血漿プールのNAT試験を対象として実施した。対象13施設においてHCVジェノタイプ1a, 1b, 2a/c, 2b, 3, 4, 5, 6検体を問題なく検出できることを確認した。

[松岡佐保子、池辺詠美、濱口功]

##### 4) HTLV-1抗体検査におけるLIA法移行の効果について

ヒトHTLV-1抗体検査においてWestern blot法の判定保留が多発することが問題となっている。2017年よりWBに替わる新しい検査法としてLIA法が保険収載された。そこでLIAへの移行の効果について検討した。これまでWB保留となりPCRでHTLV-1陽性となった検体についてLIA法で評価したところ、95%でHTLV陽性となった。このことからWBからLIAへ移行により、判定保留が大幅に減少し、より正確な感染の診断が可能になると期待された。

[倉光球、大隈和、相良康子(日本赤十字社)、中村仁美(日本赤十字社)、手塚健太、濱口功]

##### 5) HTLV-1感染の診断指針の改定

HTLV-1の推奨検査手順フローに、確認検査としてのラインプロット法(LIA)と、判定保留の場合の核酸検査法を組み込んだ「HTLV-1感染の診断指針(第1版)」を作成したが、LIAをウエスタンプロット法(WB)を代替する唯一の確認検査としてさらに改訂した(第2版)。本診断指針は関連学会の推奨を得るとともに、海外への情報発信として、関連する学術誌への掲載を目指している。

[大隈和、倉光球、濱口功]

#### 2. 国際・国内標準品整備に関する研究

##### 1) 国内検体を用いたHCV陽性感染症検体パネル、および共通陰性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、2019年度にHCV陽性30検体の整備を行い、HCV抗体の確認、およ

び HCV RNA 値と HCV コア抗原値の分布を評価した。2018-2019 年度に整備した HCV 陽性計 45 検体に対し、HCV 部分配列のシーケンス解析を行って遺伝子型を検討し、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。同様に、HBV/HCV/HIV の共通陰性 30 検体の整備を行った。

[百瀬暖佳、加藤孝宣(ウイルス第二部)、濱口功]

## 2) ウイルス等に関する体外診断薬の国際標準品に関する動向調査

WHO ECBS 2019 において、第 6 次 HCV RNA 国際標準品、および第 2 次抗破傷風国際標準品の更新、第 1 次 HPV 6, 11, 31, 33,45,52, 58 国際標準品の制定が審議された。ECBS に先立つ 6 月の SoGAT meeting では、エンテロウイルス国際標準品/参照パネルの整備状況、および ECBS2020 で審議予定の第 1 次 WNV RNA 国際標準品の経過が報告された。また、原材料の安定確保の観点から、将来的には HCV RNA 国際標準品に細胞培養由来ウイルスを利用すべく検討中であることが報告された。

[百瀬暖佳、濱口功]

## 3) 体外診断薬の性能評価に係る諸外国の動向調査

EU における体外診断薬の評価体制の動向を調査した。EU では従来の体外診断薬指令に代わり、2017 年より新たに欧州体外診断用医療機器規則が施行されており、5 年の移行期間中である。新たな規則では、今後の体外診断薬の技術革新等にも対応できる実践的な内容に変更されており、一例を挙げると、指令では検査項目ごとに定められていた性能評価の要求事項が、リスク評価に基づくものに変更された。同じ検査項目でも使用目的に応じて要求事項が変わる場合も想定されている。

[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) HTLV-1 感染の霊長類モデル STLV-1 のウイルスゲノム解析

ヒトの HTLV-1 感染の霊長類モデルとして、ニホンザル (*Macaca Fuscata*, MF) に感染した STLV-1 が注目されている。しかしながら、MF STLV-1 の完全長配列はこれまで解読されていなかった。京都大学霊長類研究所の STLV-1 感染サル 88

頭の血液ゲノム DNA から STLV-1 を long-PCR で増幅し 74 頭について完全長 STLV-1 配列を決定した。HTLV-1 タンパク質との相同性を解析したところアミノ酸配列では 94% の相同性があり、HTLV-1 モデルとして有用であることが確認された。

[倉光球、北村知也、手塚健太、水上拓郎、明里宏文(京都大)、村田めぐみ(京都大)、大隈和、濱口功]

### 2) 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)、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]

### 3) 次世代 HTLV-1 感染ヒト化マウスモデルの開発

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。本年度までに、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]

#### 4) 組換えVSVを用いたHTLV-1感染制御法の開発

HTLV-1 感染の制御を目的として、組換え水疱性口内炎ウイルス(VSV)を用いた新規ウイルス療法の実現に取り組んでいる。これまでに、VSV 粒子表面上に HTLV-1 のレセプター分子(GLUT1, NRP1)を発現させ、エンベロープタンパク質を発現する HTLV-1 感染細胞を標的化する組換え VSV を作製した。これらの組換え VSV は、レセプター分子とエンベロープタンパク質の特異的な相互作用により HTLV-1 感染細胞に重感染し、それらの細胞を選択的に死滅させ、感染を制御することを *in vitro* および *in vivo* で確認した。そこで、本研究をさらに進めるために、サル白病ウイルス 1 型(STLV-1)が自然感染したニホンザルを霊長類の薬剤評価系として応用し当該ウイルス療法の有効性を評価できないか検討している。

[大隈和、手塚健太、倉光球、水上拓郎、明里宏文(京都大)、濱口功]

#### 5) 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、経路胎盤感染に関与する可能性が示唆された。

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

#### 6) 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 感染細胞では、UPR の制御因子である小胞体シヤペロン 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ている。

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

#### 7) HTLV-1 感染伝播における細胞膜ナノチューブの機能解明

細胞膜ナノチューブは遠隔の細胞同士を物理的につなぐ細胞膜由来の構造体であり、近年、新たな細胞間情報伝達の様式として注目されている。これまでの研究で、(1)HTLV-1 キャリヤ由来の感染 T 細胞は正常 T 細胞では発現しない M-Sec が異所性発現する、(2)M-Sec 異所性発現は HTLV-1 Tax による NF $\kappa$ B の活性化によって誘導される、(3)培養細胞及びヒト化マウスを用いた感染実験によって、M-Sec が形成誘導する細胞膜ナノチューブは HTLV-1 感染伝播を促進する、などを示してきた。これらのことから、細胞膜ナノチューブ形成を抑制する薬剤は、新たな作用機序の抗 HTLV-1 薬となり得る。我々は独自に M-Sec 機能阻害物質 NPD3064 を同定しており、この NPD3064 は細胞膜ナノチューブの形成を抑制することを明らかにしている。現在、NPD3064 の抗 HTLV-1 活性について検証している。

[日吉真照、野依修(立命館大)、相良康子(日本赤十字社)、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)、宇都宮興(今村総合病院)、鈴木伸也(熊本大)]

#### 8) HTLV-1 Env 蛋白質 N93D 変異体とニューロピリン 1(Nrp1) b1 の分子間相互作用解析

HTLV-1 Env 蛋白質の残基 90-94 の領域はニューロピリン 1(Nrp1)の結合に関与している。この領域の 93 番目のアスパラギンがアスパラギン酸に置換された変異(N93D)がブラジリアマゾンにおいて HTLV-1 感染症候性患者で見られた。本研究では、この N93D 変異が Nrp1 b1 との結合にどの様に影響するかを Env ペプチド(残基 85-94)を用いて調べた。その結果、N93D 変異体は Nrp1 b1 と強く結合することが示唆された。また、この分子間相互作用を NMR で解析したところ、Nrp1 b1 の Lys347, Glu348, Thr349 残基 が Env ペプチド(wild-type) が結合した時より大きな化学シフト変化を起こした。Nrp1 b1 と

N93D 変異体の結合親和性を調べるところである。

[楠英樹、大島千夏、濱口功]

#### 9) 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、スパイク実験等を行い、ウイルスの各分画中の存在、感染率を明らかにし、当該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、現在、その有効性について検証中である。[野島清子、明里宏文 (京都大)、大隈和、内丸薫 (東京大)、濱口功、水上拓郎]

#### 10) 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、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、抹消血中には出てこ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、経膈感染のリスク軽減が可能か検証する。

[野島清子、明里宏文 (京都大)、大隈和、内丸薫 (東京大)、濱口功、水上拓郎]

#### 11) 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 及び B 細胞性リンパ腫発症リスク評価・判定法の開発

HTLV-1 感染は成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 発症をさせる原因であるが、全ての感染者が ATL を発症しない。そこで、新規 HTLV-1 挿入部位解析法を開発し、この解析法を基盤に HTLV-1 クロナリテイ解析を行い、ATL ハイリスクキャリアを同定し、論文を発表した。また株式会社ファスマックと特許出願を行った。

[斎藤益満、日吉真照、谷生道一、百瀬暖佳、伊波英克 (大分大)、緒方正男 (大分大)、今泉芳孝 (長崎大)、長谷川寛雄 (長崎大)、株式会社ファスマック]

#### 12) B 型肝炎ウイルス X 蛋白質 (HBx) 変異体と Bcl-x<sub>L</sub> の NMR による分子間相互作用解析

HBx はアミノ酸 154 残基からなる蛋白質で、Bcl-x<sub>L</sub> (抗アポトーシス蛋白質) と直接相互作用することが知られている。HBx の BH3 様モチーフに着目し、Bcl-x<sub>L</sub> との相互作用を NMR で解析した。その結果、このモチーフが Bcl-x<sub>L</sub> と約 89  $\mu$  M の親和性で結合することが明らかになった。さらに、肝がん誘発に関与している K130M/V131I の変異が Bcl-x<sub>L</sub> との結合にどの様に影響するかを CD と NMR 解析で調べた。その結果、HBx BH3 様モチーフの K130M/V131I 変異体は、オリゴマーを形成すること、Bcl-x<sub>L</sub> との結合がワイルドタイプと異なっていることが明らかになった。

[楠英樹、大島千夏、濱口功]

#### 13) 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 (オートファジー関連因子) と直接相互作用できる LC3-interacting region (LIR) 配列を BH3 様モチーフに持つため、LC3B と直接結合できると考えた。本研究では、この BH3 様モチーフと LC3B との相互作用を GST プルダウンと ITC で解析した。これらの結果から、HBx BH3 様モチーフは、LC3B と約 1~3  $\mu$  M の親和性で結合することが示唆された。HBx は同じ BH3 様モチーフを介して LC3B と結合すること、さらに、Bcl-x<sub>L</sub> より強く結合することが明らかになった。現在、この結合様式を解明するため、複合体結晶構造解析に取り組んでいる。

[楠英樹、大島千夏、濱口功]

#### 4. 血液製剤の安全性確保に関する研究

##### 1) 日本における血液製剤の副反応サーベイランス体制の確立に関する研究

輸血製剤による副反応のオンラインサーベイランスシステムの基盤を構築し、全国 40 以上の医療機関から情報収集し、解析、報告している。さらに、医療機関及び日本赤十字社の双方から輸血用血液製剤の製造および使用における情報を収集し、紐付けするトレーサビリティシステムへの拡充をすす

めており、医療施設で収集すべきチェック項目を設定し日本輸血・細胞治療学会の専門委員会および理事会で承認を受けた。

[松岡佐保子、池辺詠美、濱口功]

## 2) 献血時の健康診断及び問診の項目に関する検討

現在献血の現場で用いられている健康診断や問診の内容は、以前の厚生労働科学研究班が海外の情報を把握しつつ作成された案を参考に、日本赤十字社が作成したものである。本年度血液法の改正に伴いそれらの内容を改めて検討した。これらは日本の状況に合わせた内容としたが、採血事業者の新規参入を考慮し、CFR, AABB, PPTA, FDA, EDQM, USP, WHO等の情報(問診内容)との整合性も保つ一方、採血基準で取り扱う内容については重複する記載を避けた。

[大隈和、濱口功]

## 3) 海外の原料血漿採取方法の安全性に関する研究

血漿分画製剤の世界的な需要の増加に伴い必要とされる血漿量も増加している。我が国では、血液法で定めた血液製剤の安全性の向上・安定供給の確保を図るための基本的な方針に従い、厚生労働大臣が毎年血液製剤の安定供給に関する需給計画を定め、製造販売業者への配分している。近年グロブリン製剤の適応が拡大して世界的に血漿分画製剤の需要が益す中であって、いかに原料血漿を確保するか、安全性を確保するかは重要な課題である。本研究では、各国の状況を把握するために生物由来原料基準、ヨーロッパ薬局方、アメリカ連邦規則集等に記載されているドナースクリーニングに関する内容を整理し、さらに各国関連施設へアンケート調査を行うことにより、安全対策の一環として分画用原料血漿にどのような感染症マーカーのスクリーニングをどのような文書に基づいて実施しているのか、またはボランティアに実施しているのか等、血漿分画製剤の安全性確保の実態を調査し、我が国の血漿分画製剤の安定供給と安全性向上の方策に役立てる。

[野島清子、河原和夫(東京医科歯科大)]

## 4) 実ウイルスを用いたエタノール分画法による血漿の分画とウイルスの不活化・除去と安全性の評価

培養可能となった HCV-JFH1 株を用い血液製剤の製造工程をスケールダウンした実験室レベルの Cohn エタノール分画法

を用いて HCV の感染性の移行を評価した。日本赤十字社より譲渡された HCV 抗体陽性血漿から Cohn エタノール分画法により精製したグロブリンは、HCV-JFH1 株の Huh.7 への新たな感染を防御する効果を有することを確認した。次に血漿に感染防御能を有する精製グロブリンおよび HCV-JFH1 株をスパイクして HCV 感染性の移行を評価し、グロブリン共存下でも 17%エタノール処理は HCV の除去に有用な製造工程であることが明らかとなった。

[野島清子、下池貴志(ウイルス第二部)、濱口功、岡田義昭(埼玉医大)]

## II.品質管理に関する業務、研究

### 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

安全性や有効性に関する国家検定を実施するこれまでの血液製剤のロットリリースの制度に加え、製剤が承認書通りに製造され、定められた試験を適切に行っているかについても書類で確認する SLP 審査制度の導入を目指す。令和元年 7 月 26 日付で試行期間を令和 2 年 12 月までとする旨の通知が発出され、試行を開始した。試行開始 1 年の段階で予定通りの時期に施行可能か評価することとした。また令和元年度はグロブリン製剤の市場が逼迫したため検定期間が短縮され、逼迫状況下でロットに紐付かない SLP 試行を行った。

[野島清子、大隈和、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(品質保証・管理部)、内藤誠之郎(品質保証・管理部)、藤田賢太郎(品質保証・管理部)、倉光球、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に向けた検討

血液製剤への SLP 審査制度導入が 2019 年 7 月より試行された。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 の審査項目が増加することが予想されている。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 の電子審査を導入することが必要であると考え、優先 7 品目を元につくられた 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た。2021年1月の施行に向けて、公示・入札するための仕様書の確定等の準備を開始した。

[水上拓郎、野島清子、濱口功]

### 3) WHO-Western Pacific region (WPRO)における 国家検定/ロットリリースの在り方に関する研究

2016年よりWHO-WPROでのNational control Laboratories、特に韓国のNCLであるNIFDSと国家検定の試験法の標準化を想定した共同研究、および各国との情報共有を継続しているところである。今年度は、第4回Meeting of National control Laboratories for Biologicals in Western Pacific regions /Global Bio Conferenceに参加し、日本の血漿分画製剤のロットリリースの全容について発表し、western pacific region各国の国家検定実施機関のロットリリースシステムの現状について情報を共有するとともに今後の国家検定の在り方について議論した。

[野島清子、大隈和、濱口功]

### 4) 血液製剤の国内標準品の力価のモニタリング

血液製剤の力価を国際規格で管理するために、血液凝固第VIII因子、第IX因子、アンチトロンビンIIIについては国内標準品が制定され、感染研で管理されている。これらの標準品の力価についてWHO国際標準品(NIBSC)を指標にし、定期的に力価を測定して確認している。それぞれの国内標準品を独立3回測定し、制定時の力価が安定して保たれていることを確認した。

[倉光球、大隈和、濱口功]

### 5) 抗HBs人免疫グロブリン製剤力価試験の試験法の変更についての検討

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、抗HBs人免疫グロブリン製剤力価試験の試験法について、「化学発光免疫測定法」等への変更が妥当であるか、製造所との共同測定により検討した。生物学的製剤基準についても変更を検討している。

[池辺詠美、松岡佐保子、濱口功]

### 6) 血液製剤の異常毒性否定試験の省略に関する検討

血液製剤の異常毒性否定試験は、2005年に国家検定から廃止されており、現在は製造所における自家試験のみが引き続き実施されている。今般、ワクチン製剤において、主要ワクチン5製剤に関し、異常毒性否定試験の回数制限規定が検討・導入され、一定数のロットについて、連続した適合性が認められれば、以降については省略可能となった。これに伴い、血液製剤に関しても、異常毒性否定試験の省略が可能であるか検討を進めている。

[池辺詠美、水上拓郎、濱口功]

### 7) ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)製剤の新規ヒスタミン含量試験法の確立に関する研究

メーカーとの共同研究により確立した、ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)製剤を対象とした、新しいヒスタミン定量法(液体クロマトグラフ法)についてまとめた論文が、Journal of AOAC INTERNATIONALに受理された。今後、内標準品の選定、および本試験法で元も煩雑なヒスタミン抽出法の改良を検討する。

[谷生道一、楠英樹、濱口功]

### 8) pH試験の生物学的製剤基準の改正に向けた検討

pH試験は、現在、生物学的製剤基準において、日本薬局方一般試験法pH測定法を準用している。本試験方法では、「pH計の校正を2種類のpH標準液で実施する」ように記載されている。最近の多くのpH計は、2種類以上で校正できる機能を有している。2種類以上(少なくとも3種類)の標準液で校正すれば、血液製剤やワクチンのpH試験を実施する上でより有効であると考えた。そこで、2種類と3種類のpH標準液で校正した時のヒスタミン加人免疫グロブリン製剤のpH測定を実施した。その結果、2種類又は3種類どちらで校正しても、当該製剤のpHはほぼ同じ結果であった。次回の生物学的製剤基準の改正でpH計の校正を「2種類以上のpH標準液で実施すること」を提案する予定である。

[楠英樹、大島千夏、谷生道一、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) 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 *in vitro* 安全性評価系の構築を目指して検討を進め、*in vivo* 試験で同定済のマーカー遺伝子群の発現変動が再現できる細胞株を数種見出した。また、マーカー遺伝子のプロモーター領域を単離し、遺伝子発現変動をルシフェラーゼ活性でモニターできるレポーター細胞株を作製し、より簡便な *in vitro* アッセイ系の構築を検討した。

[百瀬暖佳、佐々木永太、水上拓郎、濱口功]

## 2) 網羅的遺伝子発現解析を駆使した革新的ワクチンアジュバントの探索

これまでに肺のバイオマーカー遺伝子発現プロファイルを解析することで、アジュバントの有効性と安全性を一部予測可能であることを明らかにしている。そこで、ドラッグリポジショニングの概念により、既承認薬や医薬品添加物を用いて、アジュバント活性のある化合物の探索を行った。その結果、いくつかの既存アジュバントの活性を上回るアジュバント候補化合物の同定に成功した。このアジュバント候補化合物は、経鼻インフルエンザワクチンにおいて抗原特異的 IgA 産生能を強く誘導することを明らかにした。

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

## 3) インフルエンザワクチンにおける 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。IL-33 ノックアウトマウスを用い、damage-associated molecular patterns (DAMPs) 放出活性のあることが知られているアジュバントのアジュバント活性を抗体価で評価をしたところ、ある既知のアジュバントにおいて、IL-33 ノックアウトマウスで顕著に抗体価が低下することを見出した。また、IL-33 の重要性はワクチンの接種ルートによって異なることを見出した。このことから、IL-33 がワクチンの有効性に広範囲に関与することを明らかにした。

[佐々木永太、百瀬暖佳、水上拓郎、審良静男(大阪大)、濱口功]

## 4) インフルエンザワクチン接種時の肺における形質細胞様樹状細胞の動態とその役割についての解析

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腹腔内投与あ

るいは筋肉内投与することで、肺に形質細胞様樹状細胞 (pDC) が集簇することを明らかにしている。本年度は、1 型 IFN 受容体 IFN $\alpha$ 1 ノックアウトマウスを用いた解析を行ったところ、pDC の肺への集簇には 1 型 IFN が必須であること、1 型 IFN が肺における pDC 遊走に重要な CXCL9, 10 および 11 の発現誘導に必須であることを見出した。

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

## 5) グルタチオンがワクチン効果に与える影響についての免疫学的解析

グルタチオンは細胞内の酸化ストレス軽減に寄与する重要なトリペプチドである。免疫細胞の酸化ストレスの変動はサイトカイン分泌等に影響を与えることが知られている。そこで、グルタチオン枯渇剤を処置したマウスに各種既存アジュバント添加したインフルエンザワクチンを筋肉内接種あるいは経鼻接種し、抗体価を解析した。その結果、Th1 免疫で誘導される IgG2a 抗体の産生がグルタチオン枯渇下で上昇することを見出した。

[佐々木永太、百瀬暖佳、水上拓郎、濱口功]

## 6) ワクチンアジュバント G9.1 の有効性と安全性に関する研究

CpG-ODN G9.1 の有効性と安全性を評価するために、その作用機構を検討している。ノックアウト(KO)マウス骨髄細胞に G9.1 を加えたとき、TLR9KO では、IFN- $\alpha$  産生が全く認められなかった。IFN- $\alpha$  受容体 KO では、昨年度抑制されたと報告したが、微量の産生ではあるが、その産生に無処置と有意差があることが分かった。フローサイトメリーによって正常マウスと同程度産生細胞が存在するにもかかわらず、その産生量の差からは、G9.1 による IFN- $\alpha$  の産生がオートクリン等によって増大することを示唆している。

[前山順一、伊保澄子(福井大)]

## 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: 74 試験

(血液凝固第Ⅷ因子力価試験: 35、アンチトロンビンⅢ力価試



験:12、活性化血液凝固第 VII 因子力価試験:1、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:4、血液凝固第 VII 因子力価試験:4、血液凝固第 IX 因子力価試験:4、血液凝固第 X 因子力価試験(PT 法):4、プロテイン C 力価試験:4、乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン:2 ロット、ポリエチレングリコール処理抗 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:2 ロット  
免疫グロブリン G 重合体否定試験:133 ロット  
抗補体性否定試験: 63 ロット  
含湿度試験:133 ロット  
ホルムアルデヒド含量試験:21 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:7 ロット  
アルミニウム含量試験(ICP):7 ロット  
フェノール含量試験:6 ロット  
クエン酸ナトリウム含量試験:7 ロット  
MPL 含量試験:1 ロット  
異常毒性否定試験:211 ロット  
発熱試験:18 ロット  
人ハプトグロビン力価試験:5 ロット

## 2. 収去試験

抗 A 血液型判定用抗体: 3 ロット  
抗 B 血液型判定用抗体: 3 ロット  
抗 D 血液型判定用抗体: 4 ロット  
抗ヒトグロブリン抗体(多特異性抗体): 2 ロット

## 3. 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

## 4. 依頼検査

たん白質含量試験(ローリー法):2 ロット

## 5. 行政検査

異常毒性否定試験(黄熱ワクチン): 1 ロット

## 6. 総合判定

(国家検定項目)

乾燥人フィブリノゲン:7 ロット  
乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子:35 ロット  
乾燥濃縮人アンチトロンビン III:12 ロット  
乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子:1 ロット  
乾燥濃縮人プロトロンビン複合体:4 ロット  
筋注用人免疫グロブリン:4 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:63 ロット  
pH4 処理酸性人免疫グロブリン:28 ロット  
PEG 処理人免疫グロブリン:28 ロット  
乾燥 PEG 処理人免疫グロブリン:53 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:1 ロット  
抗破傷風人免疫グロブリン:1 ロット  
PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン:1 ロット  
乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン:2 ロット  
ポリエチレングリコール抗 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: 2 ロット  
人血清アルブミン:186 ロット  
加熱人血漿たん白:5 ロット  
人ハプトグロビン:5 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  
(収去試験項目)  
抗 A 血液型判定用抗体: 3 ロット  
抗 B 血液型判定用抗体: 3 ロット  
抗 D 血液型判定用抗体: 4 ロット  
抗ヒトグロブリン抗体(多特異性抗体): 2 ロット

## 7. 体外診断用医薬品の承認前検査

抗 D 血液型判定用抗体、1件: 3 ロット  
C型肝炎ウイルス抗体、2件: 6 ロット

## 国際協力関係業務・研修業務

1) 2019年5月14日:台湾国立疾病予防センター(台湾 CDC)の研究者に対して、抗毒素製剤の含湿度試験について研修を行った。

[日吉真照]

2) 2019年6月13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。

[大隈和]

3) 第2次 HBV NAT 台湾国際標準品の力価評価のため、台湾 FDA 担当者からの依頼を受けて国際共同測定に参加した。

[百瀬暖佳、濱口功]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

- 1) Ikebe E, Matsuoka S, Tanaka A, Yonemura Y, Fujii Y, Ohsaka A, Okazaki H, Kitazawa J, Ohtani S, Nakayama T, Momose SY, Miwa I, Taira R, Toyota K, Kino S, Kato H, Hamaguchi I. Reduction in adverse transfusion reactions with increased use of washed platelet concentrates in Japan-A retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci.* 2019, 58(2):162-168. doi:10.1016/j.transci.2018.12.021.
- 2) Murayama A, Momose H, Yamada N, Hoshi Y, Muramatsu M, Wakita T, Ken Ishimaru K, Hamaguchi I, Kato T, Evaluation of In Vitro Screening and Diagnostic Kits for Hepatitis B Virus Infection, *J Clin Virol*, 2019, 117:37-42. doi: 10.1016/j.jcv.2019.05.011.
- 3) Noyori O, Komohara Y, Nasser H, Hiyoshi M, Ma C, Pan C, Carreras J, Nakamura N, Sato A, Ando K, Okuno Y, Nosaka K, Matsuoka M, Suzu S. Expression of IL-34 correlates with macrophage infiltration and prognosis of diffuse large B cell lymphoma. *Clin Transl Immunology*, 2019, 8(8), e1074. doi: 10.1002/cti2.1074. eCollection 2019.
- 4) Tateishi K, Fujihashi K, Yamamoto N, Hasegawa H, Aina A, Sato K, Iho S, Yamamoto S, Maeyama J, Odagiri T, Asanuma H. CpG ODN G9.1 as a novel nasal ODN adjuvant elicits complete protection from influenza virus infection without causing inflammatory immune responses, *Vaccine*. 2019, 37(36): 5382-5389. doi:10.1016/j.vaccine.2019.07.032.
- 5) Kusunoki H, Tanaka T, Kohno T, Kimura H, Hosoda K, Wakamatsu K, Hamaguchi I, NMR characterization of the interaction between Bcl-xL and the BH3-like motif of hepatitis B virus X protein, *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518, 445-450.
- 6) Kuramitsu M, Okuma K, Tezuka K, Nakamura H, Sagara Y, Kurane I, Hamaguchi I. Development and Evaluation of Human T-cell Leukemia virus-1 and -2 Multiplex Quantitative PCR *Microbiol. Immunol.*, 2019, 63:458-464. doi: 10.1038/s41598-019-52686-5.
- 7) Yahiro T, Hara T, Matsumoto T, Ikebe E, Fife-Koshinomi N, Xu Z, Hiratsuka T, Iha H, Inomata M. Long-Term Potable Effects of Alkaescent Mineral Water on Intestinal Microbiota Shift and Physical Conditioning. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2710587. doi: 10.1155/2019/2710587. eCollection 2019.
- 8) Sasaki E, Kusunoki H, Momose H, Furuhata K, Hosoda K, Wakamatsu K, Mizukami T, Hamaguchi I. Changes of urine metabolite profiles are induced by inactivated influenza vaccine inoculations in mice. *Scientific Reports*, 2019, 9(1),16249. doi: 10.1038/s41598-019-52686-5.
- 9) Ikebe E, Matsuoka S, Tezuka K, Kuramitsu M, Okuma K, Nakashima M, Kobayashi S, Makiyama J, Yamagishi M, Oyadomari S, Uchimarui K, Hamaguchi I. Activation of PERK-ATF4-CHOP Pathway as a Novel Therapeutic Approach for Efficient Elimination of HTLV-1-infected Cells *Blood Adv*, 2020, 4:1845-1858. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001139.
- 10) Murata M, Yasunaga JI, Washizaki A, Seki Y, Kuramitsu M, Tan WK, Hu A, Okuma K, Hamaguchi I, Mizukami T, Matsuoka M, Akari H. Frequent horizontal and mother-to-child transmission may contribute to high prevalence of STLV-1 infection in Japanese macaques. *Retrovirology*. 2020, 17(1): 15. doi:10.1186/s12977-020-00525-1.
- 11) Nakahata S, Syahrul C, Nakatake A, Sakamoto K, Yoshihama M, Nishikata I, Ukai Y, Matsuura T, Kameda T, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kitanaka A, Ito A, Takemoto S, Nakano N, Saito M, Iwanaga M, Sagara Y, Mochida K, Amano M, Maeda K, Sueoka E, Okayama A, Utsunomiya A, Shimoda K, Watanabe T, Morishita K. Clinical Significance of Soluble CADM1 as a Novel Marker for Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica*. 2020; haematol.2019.

234096. doi:10.3324/haematol.2019.234096.
- 12) Kamoi K, Okayama A, Izumo S, Hamaguchi I, Uchimaru K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K, Tackling HTLV-1 infection in ophthalmology: a nationwide survey of ophthalmic care in an endemic country, Japan. *Brit J Ophtha*, 2020, pii:bjophthalmol-2019-315675.doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315675.
- 13) Maeyama J, Kurata-Iesato Y, Isaka M, Komiya T, Sakurai S. Induction of antibody responses in mice immunized intranasally with type I interferon as adjuvant and synergistic effect of chitosan. *Microbiol Immunol*. doi:10.1111/1348-0421.12832. *In press*
- 14) Saito M, Hasegawa H, Yamauchi S, Nakagawa S, Sasaki D, Nao N, Tanio M, Wada Y, Matsudaira T, Momose H, Kuramitsu M, Yamagishi M, Nakashima M, Nakahata S, Iha H, Ogata M, Imaizumi Y, Uchimaru K, Morishita K, Watanabe T, Miyazaki Y, Yanagihara K. A high-throughput detection method for the clonality of Human T-cell Leukemia Virus type-1-infected cells *in vivo*. *Int J Hematol*. doi:10.1007/s12185-020-02935-5. *In press*
- 15) Lotfi S, Nasser H, Noyori O, Hiyoshi M, Takeuchi H, Koyanagi Y, Suzu S. M-Sec facilitates intercellular transmission of HIV-1 through multiple mechanisms. *Retrovirology*, *In press*.
- 16) Tanio M, Nakamura T, Kusunoki H, Ideguchi K, Nakashima K, Hamaguchi I, Validation of HPLC method for the determination of histamine in human immunoglobulin formulations, *JAOC Internat*, *In press*
- 17) Tezuka K, Fuchi N, Okuma K, Tsukiyama T, Hasegawa Y, Hasegawa H, Sasaki D, Miura S, Higashijima A, Sasaki E, Mizukami T, Kuramitsu M, Matsuoka S, Masuzaki H, Miura K, Hamaguchi I, Human T-cell Leukemia Virus Type 1 Targets Human Placental Trophoblasts in Seropositive Pregnant women *J Clin Invest*, *In press*
- 18) Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhata K, Mizukami T, Hamaguchi I, Immunogenicity and toxicity of different adjuvants can be characterized by profiling lung biomarker genes after nasal immunization, *Front Immunol*, *In press*
- 19) Sasaki E, Hamaguchi I, Mizukami T. Pharmacodynamic and safety considerations for influenza vaccine and adjuvant design. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, *In press*
- 20) Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, Taniguchi T, Masaki Y, Watanabe K, Matsumoto C, Sobata R, Sagara Y, Nakamura H, Satake M, Miura K, Fuchi N, Masuzaki H, Okayama A, Umeki K, Yamano Y, Sato T, Iwanaga M, Uchimaru K, Nakashima M, Utsunomiya A, Kubota R, Ishitsuka K, Hasegawa H, Sasaki D, Koh K-R, Taki M, Nosaka K, Ogata M, Naruse I, Kaneko N, Okajima S, Tezuka K, Ikebe E, Matsuoka S, Itabashi K, Sauito S, Watanabe T, Hamaguchi I. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan, *Retrovirology*, *In press*

## 2. 和文発表

- 1) 百瀬暖佳, 松岡佐保子, 落合雅樹, 池辺詠美, 大村貞幸, 奥山しおり, 小西久郎, 中村徹, 加藤孝宣, 濱口功 多施設共同測定による第2次抗HBs人免疫グロブリン国内標準品の力価制定. 日本輸血細胞治療学会誌, 2019, 65 巻 4 号 p.771-773.
- 2) 松岡佐保子, 池辺詠美, 大谷慎一, 北澤淳一, 藤井康彦, 米村雄士, 田中朝志, 中山享之, 岡崎仁, 百瀬俊也, 三輪泉, 後藤直子, 平力造, 遠藤正浩, 根本圭一, 大坂顯通, 紀野修一, 加藤栄史, 濱口功 輸血医療におけるトレーサビリティ確保—医療施設で収集すべきチェック項目の設定—. 日本輸血細胞治療学会誌, 2019, 65 巻 6 号 p.876-881.
- 3) 佐々木永太, 濱口功, 水上拓郎 システムズバイオロジーがワクチンにもたらすもの. 炎症と免疫, 2019, 27(5), 442-427.
- 4) 濱口功 HTLV-1 感染の現状. 神経感染症 印刷中
- 5) 濱口功, 松岡佐保子 ヘモビジランス. 周術期の輸液・輸血療法 All in One. 文光堂 2020. 印刷中

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

- 1) Ikebe E, Matsuoka S, Tezuka K, Kuramitsu M, Okuma K, Nakashima M, Kobayashi S, Makiyama J, Yamagishi M, Oyadomari S, Uchimaru K, Hamaguchi I. HIV integrase inhibitor MK-2048 induces apoptosis in HTLV-1 infected

- cells through the UPR activation. 24rd EHA, オランダ, アムステルダム, 2019年6月
- 2) Mizukami T, Nojima K, Sato Y, Furuhata K, Sasaki E, Matsuoka S, Okuma K, Moriuchi H, Uchimaru K, Akari H, Satake M, Hamaguchi I. Development of humanized mouse model for studying mother to child htlv-1 transmission and prevention with htlv-1 antibody treatment. 24th European Hematology Association (EHA) Congress, オランダ, アムステルダム, 2019年6月
- 3) Nojima K. Overall process of national lot release for blood products in Japan, 4<sup>th</sup> WPRO NCL Workshop /Global Bio Conference, 大韓民国, ソウル, 2019年6月
- 4) Asanuma H, Tateishi K, Sato K, Hasegawa H, Maeyama J, Sasaki E, Mizukami T, Iho S, Yamamoto S, Hasegawa H, Fujihashi K. Immunological safety of G9.1 as mucosal adjuvant for nasal influenza vaccine. International Congress of Mucosal Immunology (ICMI), オーストラリア, ブリスベン, 2019年7月
- 5) Mizukami T. Application of Systems Vaccinology for Evaluating the Safety of Vaccines and Adjuvants in Preclinical and Lot Release Tests. 4th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines (NIFDS-NIFDC-NIID), 大韓民国, ソウル, 2019年9月
- 6) Momose H, Sasaki E, Hiradate Y, Hamaguchi I, Mizukami T. An approach to establish an in vitro evaluation assay for the safety control of influenza vaccines for batch release in Japan. 2019 ISV Annual Congress, ベルギー, ゲント, 2019年10月
- 7) K Nojima, T Mizukami, R Sobata, K Tezuka, M Kuramitsu, S Matsuoka, K Okuma, M Satake, and I Hamaguchi, VIRAL SAFETY ASSESSMENT IN THE DEVELOPMENT OF HTLV-1 HYPERIMMUNE GLOBULIN. 30th Regional Congress of the ISBT, タイ, バンコク, 2019年11月
- 8) Matsuoka S, Ikebe E, Nemoto K, Tanaka A, Yonemura Y, Fujii Y, Kitazawa J, Ohtani S, Nakamura T, Ohsaka A, Okazaki H, Momose S, Miwa I, Goto N, Taira R, Endo M, Kato H, Kino S, Hamaguchi I, A retrospective pilot study on Japanese hemovigilance to trace the entire transfusion chain. 30th Regional Congress of ISBT, タイ, バンコク, 2019年11月

## 2. 国内学会

- 1) 前山順一, 伊保澄子, 山本三郎. 新規 A 型 CpG-DNA G9.1 のアジュバント作用におけるインターフェロナルファクターの関与. 第 92 回日本細菌学会総会, 札幌, 2019年4月
- 2) 大隈和. オリンピック・パラリンピックに向けた新興・再興感染症. 第 67 回日本輸血・細胞治療学会総会, 熊本, 2019年5月
- 3) 濱口功. トレーサビリティの発展について. 第 67 回日本輸血・細胞治療学会総会, 熊本, 2019年5月
- 4) 松岡佐保子. 日本輸血・細胞治療学会による輸血用血液製剤の血液安全監視体制(ヘモビジランス)活動. 第67回日本輸血・細胞治療学会総会, 熊本, 2019年5月
- 5) 大隈和, 倉光球, 手塚健太, 水上拓郎, 明里宏文, 濱口功. サル感染モデルを用いたHTLV-1治療薬評価に向けた検討. 第66回日本実験動物学会総会, 福岡, 2019年5月
- 6) 手塚健太, 水上拓郎, 佐々木永太, 倉光球, 松岡佐保子, 大隈和, 濱口功. ヒト化マウスモデルを用いた高感度 HTLV-1 ウイルス RNA 検出法の開発. 第 66 回日本実験動物学会, 福岡, 2019年5月
- 7) 水上拓郎. システムバイオロジーによるワクチン・アジュバントの次世代評価法の開発. 熊本大学平成 29 年度「文部科学省 地域イノベーション・エコシステム形成プログラム」有用植物×創薬システムインテグレーション拠点推進事業 特別講義, 2019年6月
- 8) 水上拓郎, 百瀬暖佳, 佐々木永太, 平舘裕希, 古畑啓子, 佐藤結子, 楠英樹, 浅沼秀樹, 濱口功. ワクチン及びアジュバントの安全性に関する in vitro 代替試験法の開発. 第 46 回 日本毒性学会, 毒性発現機構・代替法セッション5, 徳島, 2019年6月
- 9) 北村知也, 倉光球, 手塚健太, 水上拓郎, 明里宏文, 村田めぐみ, 大隈和, 濱口功. ニホンザル (*Macaca fuscata*) の STLV-1 ゲノム解析. 第 6 回日本 HTLV-1 学会, 宮崎, 2019年8月
- 10) 濱口功. HTLV-1 検査法の改良と開発. 第 6 回日本 HTLV-1 学会, 宮崎, 2019年8月
- 11) 濱口功. HTLV-1 水平感染の現状と対策. 第 6 回日本 HTLV-1 学会, 宮崎, 2019年8月
- 12) 大隈和, 手塚健太, 北村知也, 倉光球, 水上拓郎, 村田めぐみ, 明里宏文, 濱口功. HTLV-1 感染に対するウイルス療法確立に向けた腫瘍溶解性 VSV の霊長類薬剤評価系

- の構築. 第6回日本 HTLV-1 学会学術集会, 宮崎, 2019年8月
- 13) 手塚健太, 淵直樹, 大隈和, 築山尚史, 長谷川ゆり, 長谷川寛雄, 佐々木大介, 三浦生子, 東島愛, 佐々木永太, 水上拓郎, 倉光球, 松岡佐保子, 増崎英明, 三浦清徳, 瀧口功. 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. 第6回日本 HTLV-1 学会, 宮崎, 2019年8月
- 14) 倉光球, 大隈和, 相良康子, 中村仁美, 手塚健太, 瀧口功. HTLV-1 プロウイルス陽性の WB 判定保留例に対する LIA の検討. 第6回日本 HTLV-1 学会, 宮崎, 2019年8月
- 15) 水上拓郎, 野島清子, 佐藤結子, 古畑啓子, 松岡佐保子, 大隈和, 森内浩幸, 内丸薫, 明里宏文, 蕎麦田理英子, 佐竹正博, 瀧口功. ヒト化マウスを用いた HTLV-1 母子感染モデルの構築の試み. 第6回日本 HTLV-1 学会, 宮崎, 2019年8月
- 16) 村田めぐみ, 鷺崎彩夏, 関洋平, Wei Keat TAN, 森本真弓, 兼子明久, 夏目尊好, 安永純一郎, 松岡雅雄, 水上拓郎, 明里宏文. 母子感染における抗体価・PVL の動態の長期的調査～STLV-1 自然感染ニホンザルを用いて～. 第6回日本 HTLV-1 学会, 宮崎, 2019年8月
- 17) 斎藤益満, 長谷川寛雄, 佐々木大介, 山内俊輔, 和田悠作, 松平崇弘. ランダムインテグレーション評価法 (RAIS2) の開発と検査・解析サービスの展開. 第6回日本 HTLV-1 学会, 宮崎, 2019年8月
- 18) 佐々木永太, 百瀬暖佳, 浅沼秀樹, 古畑啓子, 水上拓郎, 瀧口功. 遺伝子発現プロファイルを応用したワクチン・アジュバントの安全性・有効性予測システムの構築. 第26回日本免疫毒性学会学術年会, 福岡, 2019年9月
- 19) 佐々木永太. ヒト末梢血単核細胞(PBMC)および新規末梢血ヒト化マウスを用いたアジュバントの安全性評価法の構築とワクチン開発への応用. 第26回日本免疫毒性学会学術年会, 福岡, 2019年9月
- 20) 大隈和, 倉光球, 手塚健太, 水上拓郎, 村田めぐみ, 明里宏文, 瀧口功. 組換え VSV による抗 HTLV-1 ウイルス療法の開発に向けた STLV-1 感染ニホンザルの HTLV-1 感染霊長類モデルへの応用. 第67回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019年10月
- 21) Tezuka K, Mizukami T, Sasaki E, Kuramitsu M, Matsuoka S, Okuma K, Hamaguchi I. Highly sensitive detection of plus- and minus-strand HTLV-1 mRNAs by RNA in situ hybridization in a humanized mouse model. 第67回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2019年10月
- 22) 山本十糸子, 林大介, 大石紳二, 山崎利雄, 前山順一, 尾関百合子, 松本壮吉, 伊保澄子, 鈴木史子, 後藤義孝, 岡林環樹, Mawar Subangkit, 山本三郎. 新規結核菌抗原 MDP1 と CpG ODN G9.1 アジュバントからなる結核ブースターワクチンのモルモットに対する有効性の検討. 第23回日本ワクチン学会学術集会, 東京, 2019年11月
- 23) 山本三郎, 林大介, 山本十糸子, 大石紳二, 岡林佐知, 前山順一, 山崎利雄, 網康至, 須崎百合子, 横山晃, 尾関百合子, 松本壮吉, 伊保澄子, 後藤義孝, Mawar Subangkit. 新規結核菌抗原 MDP1 と CpG ODN G9.1 アジュバントからなる結核ブースターワクチンのカニクイザルに対する有効性の検討. 第23回日本ワクチン学会学術集会, 東京, 2019年11月
- 24) 佐々木永太, 百瀬暖佳, 浅沼秀樹, 古畑啓子, 水上拓郎, 瀧口功. アジュバント開発を目指したゲノミクス技術によるワクチン・アジュバントの有効性・安全性プロファイル予測評価システムの開発. 第23回日本ワクチン学会学術集会, 東京, 2019年11月
- 25) 前山順一, 林大介, 山本十糸子, 大石紳二, 山崎利雄, 尾関百合子, 鈴木史子, 伊保澄子, 松本壮吉, 山本三郎. 新規結核菌抗原と DNA アジュバントからなる成人肺結核に対するブースターワクチンの開発. 第93回日本細菌学会総会, 名古屋, 2020年2月

### III. 知的財産権

発明の名称: 血清型2の Dengue ウイルス検出用キット、血清型3の Dengue ウイルス検出用キット及び Dengue ウイルス検出用キット

手塚健太、倉光球、大隈和、瀧口功、高崎智彦  
特許第6592697号

登録日: 令和元年10月4日