

7. 感染病理部

部長 佐多徹太郎

概要

1. 人事等

平成19年度末で定員削減となった結果、感染病理部の職員定数は14となった。平成20年度には小島朝人は原嶋綾子とともに引き続き時間給再任用職員として部の業務等に貢献した。感染病理部職員の内訳は、部長1名、室長3名、主任研究官7名、研究官3名である。戸山庁舎に10名、村山庁舎に4名の職員と再任用職員各1名が在籍している。下ノ原望は平成20年4月1日付けで非常勤職員に採用となり、プリオン行政検査等を手伝ってもらった。また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 焜持、片岡紀代が所全体の業務に対応し、戸山では松石みゆき、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た。松石みゆきは年度末に退職した。

2. 感染病理部の研究業務

感染病理部で行われた研究・業務の概要は次のとおりである。

I. 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. 鳥インフルエンザウイルス (H5N1) 感染症の病理学的解析
4. 感染症研究の国際共同研究

II. 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
2. ATL (HTLV-1)に関する研究
3. SARS コロナウイルスに関する研究
4. フラビウイルス感染組織の免疫組織化学法
5. 狂犬病に関する研究
6. HIV/SIV に関する研究
7. メルケル細胞ポリオーマウイルスに関する研究

III. 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. 急性重症肺炎モデルを用いた感染予防に関する病理学的研究

4. 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

5. JEV のウイルス様粒子(VLP)ワクチンの開発

6. ワクチン開発における BVDV 混入 FBS の検討

IV. 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

V. 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 および SU6600 形低真空分析走査電子顕微鏡の運用

VI. 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

VII. 国際協力関係業務への参加状況

VIII. 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

I. 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
国内外の医療施設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。2008年度人体由来の検体数は148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3例、ヒトヘルペスI型ウイルス、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1960年代の野兎病症例でも免疫組織化学で検索することが出来た。(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

(1) 定量的PCRによる網羅的ウイルス検出法の開発と応用

定量的PCRを用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、臨床病理検体におけるウイルスの検出を行った。全国各施設から寄せられた原因不明脳炎、肺炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変などの11サンプルにつき、本検出系を応用した。1例の脳炎症例でパレコウイルス3を検出するなどの結果を得たが、有意なウイルスが検出されない症例がほとんどであった。今後症例を積み上げ、本検出系の有効性を確認するとともに、不明疾患の原因究明に有用なツールとして活用していく。(片野晴隆、菅野隆行、中村智之〔研究生〕、佐多徹太郎)

3. 鳥インフルエンザウイルス(H5N1)感染症の病理学的解析

ベトナムハノイ国立小児病院(NHP)との共同研究により、H5N1感染症の剖検組織について病理学的に解析している。今年度は2007-2008年に死亡した2例のホルマリン固定パラフィン包埋肺、肝臓、心臓、腎臓、腸管、脾臓、膵臓組織について解析した。肺の病理組織像はびまん性肺障害(DAD)の滲出期(exudative stage)あるいは増殖期(proliferative stage)を呈しており、ARDSの臨床所見と矛盾しなかった。硝子膜の形成、間質の浮腫と細胞浸潤、II型肺胞上皮の過形成および出血が認められた。細胞マーカー抗原との蛍光二重染色法、共焦点レーザー顕微鏡による解析によって、インフルエンザ抗原陽性細胞は主にII型肺胞上皮細胞およびマクロファージであることがわかった。またISH-AT法によりウイルスmRNAがEMA陽性上皮細胞に検出され、ゲノムRNAがNP抗原と共局在することが確認された。(中島典子、佐藤由子、下ノ原望、佐多徹太郎)

4. 感染症の国際共同研究

(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

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、感染病理学的特徴を検討した。今年度は、120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、その特徴を解析した。結果は、6型に属すバリエントは70%にも及んだ。今年度は、6型に属するが遺伝的に新たな集簇を示す変異株の分離に成功し、6tと命名した。更に、このゲノタイプ6tに属すHCVベトナム株の全長シーケンスを得た。得られた新型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

ベトナムにおけるエマージング感染症を含む各種感染症および肝疾患の特徴解明を目的に、国際共同研究を継続的に実施した。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た。(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]、Ngo Quoc Dat [ホーチミン医科薬科大学医学部病理：ベトナム]、Nguyen Duy Phong [国立熱帯病病院消化器科：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])

(3) タイにおける各種感染症に関する研究

タイにおけるエマージング感染症を含む各種感染症の特徴解明を目的に、国際共同研究を継続して実施した。(阿部賢治、Yong Poovorawan [チュラロンコン大学臨床ウイルス研究センター、小児科：タイ])

II. 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) 大腸菌内ウイルスゲノム改変系を利用したHSVウイルス制御因子の解析

我々は、HSVを基礎研究のみでなく、近年注目されている遺伝子治療ベクターとしてもより扱いやすくするべく、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。更に、この組換え系と単独発現系を組み合わせることでMASS解析等も利用し、宿主側からの関連因子の解析も行っている。(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) HHV-8 再活性化とサイトカインの関連について

HHV-8 の生態にはサイトカインが深く関与している。一方、カポジ肉腫などの HHV-8 関連疾患にはウイルス再活性化が重要な役割を果たしている。前初期遺伝子 RTA が高発現し *de novo* の再活性化機構が増強していると考えられる細胞株 TY-1 RTA high と RTA の発現が少なく再活性化が減弱している TY-1 RTA low を RT-PCR array により比較し、発現量が異なるサイトカインについて再活性化を誘導あるいは抑制するかどうか検討した。添加実験を行った結果、再活性化への影響は限定的であった。再活性化によりサイトカイン発現が大きく影響を受けていることが示唆された。(菅野隆行、佐藤由子、片野晴隆、佐多徹太郎)

2. ATL (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

成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATLL)は HTLV-1 の感染により引き起こされる T 細胞性の腫瘍である。我々は近年 HTLV-1 tax 遺伝子を *lck proximal promoter* 制御下に発現させるトランスジェニックマウスを作製する事により ATLL のモデルマウスを作製する事に成功した。本マウスは T 細胞性白血病及び ATLL に類似し *diffuse large cell lymphoma* を発症し腫瘍細胞は多臓器において血管周囲性に浸潤像を示す。我々はこのモデルにおいて腫瘍細胞浸潤に関わると考えられるケモカインとその受容体の機能を解析した。細胞走化アッセイにおいてこのマウスリンパ腫細胞は SDF-1 α に対し強い走化を示し過剰に反応する事がわかった。また SDF-1 α の刺激により ERK1/2 の著明なリン酸化が観察された。MEK 特異的阻害剤により ERK1/2 のリン酸化及び SDF-1 α に対する走化性が消失した。また走化性は NF-kB 阻害剤によっても阻止された。これら MEK 阻害剤や NF-kB 阻害剤はマウスリンパ腫細胞のアポトーシスを誘導した。これらの阻害剤は ATLL の新しい治療薬としての可能性が示された。(長谷川秀樹、川口 晶 [北海道大学]、澤 洋文 [北海道大学]、辻 隆裕、佐多徹太郎)

(2) ATL マウスモデルを用いた NF-kappaB 阻害薬による新規治療法の開発

我々が作成した HTLV-1 の Tax トランスジェニックマウスでは、生後 10 から 23 ヶ月後にヒト ATL に類似した T 細胞性のリンパ腫・白血病の発症が認められる。本マ

ウスの白血病でもヒト ATL と同様の NFkB の恒常的活性化がみられることから、NFkB の上流で IKKb を阻害する NFkB 阻害剤 : Bay65-1942 (BAY) を用いた治療法の基礎的検討を行った。BAY を培養液中に添加することで、マウス ATL 細胞に対してアポトーシスを誘導し、DNA の断片化を引き起こすことが *in vitro* で確認された。次に NOD-SCID マウス腹腔内にマウス ATL 細胞を移植後、*in vivo* での薬剤の効果を検討した。投与群では全身組織への腫瘍細胞の浸潤の程度が低く抑えられていることが病理組織学的に確認されたほか、最大で 1.3 倍の延命効果が認められた。以上の結果から BAY による NFkB 経路を標的とした治療法は、ATL の新規治療法の開発につながるものと考えられる。(辻 隆裕、神戸光彦 [研究生]、相内 章、岡本 尚 [名古屋市立大学]、佐多徹太郎、長谷川秀樹)

3. SARS コロナウイルスに関する研究

(1) マウス継代 SARS-CoV を用いた SARS 発症動物モデルの作製

マウスに馴化した重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス (SARS-CoV) を半年齢動物に感染させると SARS を発症する。このモデルに IFN- γ を腹腔内に投与し経過観察を行った結果、感染 3 日以降、明らかに症状と体重減少は改善し、全頭が生残した。IFN- γ 投与群と対照群では感染 3 日目の血管透過性と血漿中の IL-10 量に差が見られたが、気道中のウイルス量に差はなかった。半年齢マウスを用いた SARS-CoV 感染動物モデルにおいて感染後の SARS 発症が IFN- γ 腹腔内投与により阻止されることが明らかとなった。(永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐藤由子、佐多徹太郎、福士秀悦 [ウイルス第一部]、西條政幸 [ウイルス第一部]、森川 茂 [ウイルス第一部])

(2) ヒトアンギオテンシン 2 (hACE2) トランスジェニック (Tg) マウスを用いた SARS-CoV の病態に関する研究

SARS-CoV のレセプターである hACE2 を全身に発現させた Tg マウスは hACE2 の発現量の違いにより SARS-CoV に対する感受性が異なる。今回、hACE2 の高発現系で SARS-CoV 感染に対して致死性を示す AC70 と hACE2 が低発現で SARS-CoV 感染に耐性を示す AC22 の 2 系統の hACE2 Tg マウスで、SARS-CoV 感染後の病態を比較した。両系統とも肺と脳でウイルスは増殖したが、AC70 では特に脳でのウイルス量が AC22 より高かった。AC22 では脳に炎症細胞の浸潤が見られたのに対し AC70 ではほとんど見られず、また AC70 では T 細胞数

が AC22 と比較して顕著に減少していた。AC70 は AC22 よりも免疫抑制が見られ、AC70 が SARS-CoV 感染に致死的であるのは immunopathogenesis が関与していることが推測された。(岩田奈織子、Yoshikawa T. [University of Texas Medical Branch;UTMB]、Hill T. [UTMB]、Huang C. [UTMB]、Watts DM. [UTMB]、Makino S. [UTMB]、Milligan G. [UTMB]、Chan T. [UTMB]、Tseng CTK [UTMB]、Peters CJ. [UTMB])

4. フラビウイルス感染組織の免疫組織化学法

フラビウイルス感染症のうち、当部で使用している日本脳炎、ウエストナイル熱・脳炎、および分与されたダニ媒介性脳炎の病理組織学的診断に使用する抗体の検討を行った。北海道大学より分与された抗ダニ媒介性脳炎ウイルス抗体はパラフィン切片を用いた免疫組織化学染色に有用であった。また、ダニ媒介性脳炎ウイルス感染マウスを用いて陽性対照切片を準備し、そのウイルス動態について免疫組織化学的に明らかにした。(永田典代、原嶋綾子、佐藤由子、長谷川秀樹、早坂大輔 [東京都神経科学総合研究所])

5. 狂犬病に関する研究

本邦で36年ぶりに発生した輸入狂犬病2症例に関し免疫組織学的方法を用いて、ヒト生体内での狂犬病ウイルスの分布について検討を行った。その結果、ほぼすべての組織の神経組織中に狂犬病ウイルス抗原が認められた。脳組織の電子顕微鏡を用いた観察では、ウイルス粒子はネグリ小体と考えられる部位に存在しており、細胞膜付近での存在および放出像は観察出来なかった。免疫染色においても狂犬病ウイルス抗原は細胞質内でドット状の局在を示した。このドット状のウイルス抗原の局在は、患者由来ウイルス遺伝子を増幅し *in vitro* での検討を行った結果、N蛋白質により制御されていることが明らかとなった。また、このウイルス抗原のドット状の分布を誘導するN抗原の機能は街上毒ウイルス特異な機能であり、ワクチンとして知られる固定毒のN抗原では誘導されなかった。このことは、N抗原の機能が街上毒ウイルス特異な病原性に関与することを示唆する。現在、ドット状の抗原分布を誘導するN抗原の責任領域および相互作用する生体側因子の探索を行っている。(中島典子、飛梅実、佐藤由子、片野晴隆、佐多徹太郎)

6. HIV/SIV に関する研究

(1) *in vitro* 培養系での SIV 脳症の病態解析

HIV 脳症の動物モデルである SIV 脳症を *in vitro* 培養

系で解析するためにサル胎仔脳より神経・グリア細胞培養系、ミクログリア培養系および混合培養系を確立した。それぞれの培養系で SIV/17E-Fr、SIVmac239/316E の感染性を解析した結果、神経・グリア培養系では SIV/17E-Fr の増殖効率が高く、この要因はエントリー以降にあることがわかった。グリア細胞のウイルス生産量は制限されているが、核に組み込まれて持続感染し、ミクログリア細胞へのウイルス供給源となることがわかった。混合培養系上清中のケモカイン、サイトカイン量は SIVp27 抗原量に関連して上昇するが、分泌量は必ずしも相関せず、SIVmac239/316E と比較して SIV/17E-Fr を感染させた場合の方が多かった。SIV 感染により p53 蛋白が感染細胞の核に検出されることが免疫組織化学で、リン酸化 ERK の発現量が感染細胞中で多いことがウエスタンブロットイン法で確認された。これらの機序は不明であるが、リン酸化 ERK が介在するアポトーシスとプレアポトーシス蛋白としての p53 蛋白が SIV の脳神経障害の病態に関連していることが示唆された。(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、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、酸化によって生じる結合を含め調べることを目的とした。膜成分をディタージェントにより除いた成熟したコアには、プロセスされた p17 または p24 蛋白がほとんど含まれていないことが判明した。プロセッシングが開始される前に p17、p24 のシスチン残基に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などから、成熟コアは Gag 多量体の収縮により形成されており、プロセスされた p17、p24 は膜と成熟コアの間に存在していると推測した。一方、env 蛋白は成熟の前後でコアとの結合を保っており、HIV-1 ワクチン開発のためにウイルス粒子抗原を準備する上で有用な情報であると考えた。(高橋秀宗、田中恵子、飛梅実)

(3) ウイルス放出抑制因子 BST-2/tetherin とその機能を阻害する HIV-1 Vpu 蛋白の相互作用

HIV-1 Vpu 蛋白はウイルス粒子の放出を促すが、その機能は細胞種依存的でメカニズムは不明である。我々が microarray 解析及び候補蛋白の機能解析により Vpu と相互作用する宿主因子を検索した結果、膜蛋白 BST-2 が同定された。BST-2 発現により Vpu 変異ウイルス粒子の放出量は低下、Vpu の共発現で回復した。一方、BST-2 をノックダウンした HeLa 細胞では、Vpu 非存在下で Vpu 発現時のレベルに達した。以上より、BST-2 がウイルス

放出抑制宿主因子であり、Vpu がその機能阻害因子であることが確認できた。また Vpu により BST-2 の細胞表面及び細胞内の発現量が共に低下したことから、BST-2 は Vpu により down-regulation を受け、細胞内で分解される可能性が推察された。免疫沈降法により BST-2 と Vpu が実際に相互作用していることが明らかになった。(岩部幸枝[流動研究員]、田中恵子、石坂幸人[国立国際医療セ]、佐多徹太郎、徳永研三)

(4) HIV-1 サブタイプ C 由来 Vif 蛋白の機能解析

抗レトロウイルス宿主因子 APOBEC3G (A3G) に対する HIV-1 Vif 蛋白の抑制活性はサブタイプ C 由来 Vif (C-Vif) で特に顕著であったこと、また C-Vif の高活性規定領域が N 末領域であることをこれまでに明らかにした。本年度はまず N 末領域で規定される C-Vif 蛋白の A3G に対する翻訳阻害効果及び Vif 自身のポリユビキチン化活性をサブタイプ B 由来 Vif (B-Vif) と比較検討したが、Vif 蛋白間で差異は認められなかった。次に A3G、及び A3G のプロテアソーム分解に関わる宿主因子 Cullin5、または ElonginC との相互作用について解析した結果、C-Vif は A3G との結合活性においてのみ、B-Vif より強い活性を示し、更に C-Vif の N 末領域がその高活性を規定していた。このことから C-Vif の強い抗 A3G 活性は A3G との強い結合能に依ることが明らかになった。(岩部幸枝 [流動研究員]、藤田英明 [九大院・薬・細胞生物]、木ノ本正信 [流動研究員]、巽 正志 [エイズ研究セ]、Juan Fernando Arias [阪大微研]、志村まり [国立国際医療セ]、石坂幸人 [国立国際医療セ] 生田和良 [阪大微研]、佐多徹太郎、徳永研三)

(5) HIV-1 Vpr による姉妹染色分体の早期分離異常

HIV-1 感染者リンパ球で姉妹染色分体の早期分離 (PCS) が多発することをこれまでに報告したが、今回、PCS は HIV-1 Vpr 依存的に起きること、また Vpr 発現細胞ではクロマチンからヘテロクロマチン蛋白質 (HP-1 α , γ) の解離、またセントロメアコヒーシオンや動原体の局在及び機能阻害が認められることを明らかにした。以上より Vpr は PCS および染色体の不均等分配を誘導し、HIV-1 感染細胞の悪性腫瘍化に寄与する可能性が考えられた。(志村まり [国立国際医療セ]、豊田雄介 [京大・院・生命科学]、木ノ本正信 [流動研究員]、徳永研三、依田欣哉 [名大・生物機能開発セ]、柳田充弘 [京大・院・生命科学]、佐多徹太郎、石坂幸人 [国立国際医療セ])

7. メルケル細胞ポリオーマウイルスに関する研究

(1) メルケル細胞癌におけるメルケル細胞ポリオーマウイルスの検出

2008 年 2 月、米国において発見された Merkel cell polyomavirus (MCV) はメルケル細胞癌の 8 割に検出され、新しいヒト発癌ウイルスである可能性が示唆されている。日本における本ウイルスの調査を行ったところ、メルケル細胞癌 9 例中 4 例(44%)に MCV が検出された。MCV 陽性例と陰性例では組織学的な差異が認められ、異なる病因が示唆された。メルケル細胞癌以外では、カポジ肉腫 49 例中 3 例(6.1%)に MCV が検出されたが、免疫不全症を含む他の疾患の DNA サンプル 192 例には MCV は検出されなかった。これらの検索結果から、MCV は日本ではまれなウイルスであることが予想される。(片野晴隆、伊東秀記 [東京慈恵会医科大学皮膚科]、鈴木良夫 [国保旭中央病院臨床病理科]、中村智之 [研究生]、佐藤由子、辻 隆裕、松尾光馬 [東京慈恵会医科大学皮膚科]、中川秀巳 [東京慈恵会医科大学皮膚科]、佐多徹太郎)

III. 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

インフルエンザのワクチンによる感染防御には感染の門戸である粘膜における粘膜免疫による感染防御が有利である。我々は変異ウイルスに対しても効果的なワクチン方法として粘膜免疫を誘導する粘膜投与型の経鼻ワクチンの研究をマウスモデルを用いて行ってきた。更にヒトに近い免疫機能を持つカニクイザルを用い高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)の経鼻ワクチンの感染防御効果を調べた。ワクチンとしてホルマリン不活化全粒子 H5N1 ワクチン (NIBRG14) 粘膜アジュバントには合成二重鎖 RNA、Ampligen[®](polyI:polyC₁₂U)を用いた。H5N1 ワクチンのアジュバント併用経鼻ワクチン群では全てのカニクイザルで血中の特異的な IgG 抗体及び唾液中の IgA 抗体が誘導された。非免疫群は致死的是ではなかったが感染後鼻腔及び咽頭スワブ中にウイルスを認めたがワクチン群では認められなかった。また解剖時、非免疫群では全てのカニクイザルで散発性の肺炎像が認められたが、ワクチン群においては肺炎像は認められなかった。ヒトに近い免疫機能を持つカニクイザルにおいて高病原性鳥インフルエンザワクチン(H5N1)のアジュバント併用経鼻接種で感染防御に有効な粘膜免疫誘導できた事は非常に意義深い。粘膜免疫の変異株に対する交叉防御の優位性を考えると新型インフルエンザ出現に備えたワクチンとして粘膜投与型ワクチンの効果がヒトでも期待できる。(長谷川秀樹、一戸猛志 [研究生]、相内 章

(協力研究員)、永田典代、岩田奈緒子、川口 晶 (研究生)、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

前年度に持続発現細胞を樹立したウエストナイルウイルス(WNV)のウイルス様粒子(VLP)抗原について、抗原性状解析とマウスへの免疫実験を行った。ショ糖平衡密度勾配遠心法では VLP 粒子形態がつぶれる現象が観察されたため、カラム精製法の検討を行い、ゲルろ過カラムにより粒子形態を保った状態で夾雑タンパク質を効率よく除去できることを明らかにした。さらにこの VLP 抗原をマウスに免疫し、WNV 中和抗体および WNV 感染に対する防御免疫を誘導することを確認した。VLP 抗原は新規サブユニットワクチン候補として有望であると思われる。(大滝尚広 [HS 財団 RR]、高橋秀宗、田中恵子、小島朝人、佐多徹太郎)

3. 急性重症肺炎モデルを用いた感染予防に関する病理学的研究

SARS-CoV 感染後の急性重症肺炎発症モデルを用いて、感染予防に関する病理学的研究を行った。マウス馴化株によって半年齢の BALB/c は下気道におけるウイルス増殖とそれに伴う慢性肺胞傷害、強い肺水腫を発症し致死的となった。一方、ヒト分離株の経鼻感染では臨床症状を示さず、耐過した。そこで、ヒト分離株接種 21 日後にマウス馴化株を再感染したところ、重症肺炎の発症は阻止され、組織学的には細気管支周囲にリンパ装置の形成が認められた。本実験系は弱毒株による経鼻免疫後の強毒株攻撃接種を模倣しており、免疫によって重症肺炎の発症が阻止されることを示している。(永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、佐多徹太郎)

4. 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ている。その病理学的解析のための基礎検討として、これまで我々が実施したポックスウイルス感染実験後の動物の皮膚病変を病理学的に再検討した。今年度は SCID マウスに LC16m8 を腹腔内接種し発痘のみられた個体の皮膚病変を観察した。その結果、接種 4 週間目の発痘部において封入体形成は

みられず、ポックスウイルス抗原は陰性であった。これまでの poxvirus 感染動物の病理解析結果から、封入体を含む細胞、ウイルス抗原の検出時期は限定されていると考えられた。(永田典代、佐多徹太郎)

5. JEV のウイルス様粒子(VLP)ワクチンの開発

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、昨年度 JEV の prM-E cDNA を導入した JEV E 抗原持続産生 CHO-J12 細胞株を樹立した。本細胞株は調査した少なくとも継代 20 代まで選択薬剤添加培地で良好な細胞増殖能を示し、25 μ g/ml 以上の E 抗原を安定に分泌し、E 抗原発現陽性率は 100%を維持していた。分泌された培地中の E 抗原は JEV 中和エпитープを保持し、蔗糖密度勾配遠心法で単一ピークを形成し、電子顕微鏡観察で球形粒子構造を示し、粒子は E 及び prM 蛋白から構成されていた。JEV ゲノムなし・感染性なしの VLP ワクチン開発に大きく前進したものである。(小島朝人[再任用職員]、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)

6. 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 検出法を検討してきた。昨年度樹立した簡便なリアルタイム PCR 法で FBS 中の BVDV 混入を調査したところ、従来法の nested RT-PCR で得られた結果と一致した。また、BVDV 感染感受性の MDBK-SY 分与細胞株或いは MDBK、Vero 細胞株を BVDV-RNA 陽性 FBS 存在下で継代しても、細胞の BVDV 陽性化は何れの検出法でも認められなかった。(勇 史行 [協力研究員]、小島朝人 [再任用職員]、佐多徹太郎)

IV.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 (Immuno-AT 法)を改良した。AT 化抗体は、iminothiolane-HCl で還元した IgG に、slufo-SMCC でマレイミド化した 15 塩基の合成 Oligo(dA-dT)を結合させ HPLC 精製して調整した。本法では、抗原と結合した抗体の AT 部分に Biotin 標識 dUTP を取り込ませることで標的抗原を Biotin で標識する。AT 部分の伸長反応には、 Δ Tth DNA polymerase を 52 度で反応させた。AT 化 1 次抗体を用いる直接法、AT 化 2 次抗体を用いる間接法を試

行した。2003年～2006年に本邦で発症したBSE症例の脳切片上にプリオン蛋白をImmuno-AT直接法及び間接法で検出した。Envision法(DAKO)と比べ直接法、間接法共に検出感度が増加した。(中島典子、佐藤由子、下ノ原望、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。CAGプロモーターおよびプリオンプロモーターによりウシ型プリオンが発現されるウシ型プリオン・トランスジェニックマウスをこれまでに作成し、マウス体内でのプリオン強発現に成功している。加えて、異常型プリオンの病原性を迅速に評価する系とするため、*in vitro*で異常型プリオンへの変換効率を増強する因子として同定された新規分子を組み込んだトランスジェニックマウスの作成を行っている。(飛梅実、松田潤一郎(基盤研)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、国内での濃度基準の統一を図るため、ヒト由来細胞株を用いて作成した14-3-3蛋白質を標準標品として作成し、国内の検査機関に配布している。(飛梅実、高橋秀宗、佐藤由子、佐多徹太郎)

V. 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 および SU6600 形低真空分析走査電子顕微鏡の運用

平成20年度も順調に運用された。8月にS-5200からSU6600に装置を入れ替えた。SU6600はより低倍率での観察が可能であり、また低真空と高真空の両方の観察が出来る。生物試料に威力を発揮するものと期待される。本年度中に処理した検体数は98検体で、その内訳は感染研内部23検体、外部との共同研究31検体、外部のみ44検体であった。そのうち免疫電顕は16検体であった。ま

た、見学者の対応は10回、59名であった。(齋藤典子[臨時職員])

VI. 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22検体(94ブロック)、ネガティブ染色検体数75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。ネガティブ免疫染色ではチクングニヤウイルスを行った。ヘルペスウイルスの感染機構の解析を行った。HIVにおけるVpu, BSTの影響を観察し、違いが得られた。(田中恵子[臨時職員]、佐多徹太郎)

2. 村山庁舎透過及び走査電子顕微鏡

本年度の総依頼件数は26件であり、透過電子顕微鏡利用は25件、走査電子顕微鏡は1件であった(1件重複)。依頼者は感染病理部の他、ウイルス二部、ウイルス三部、エイズ研究センター、血液・安全性研究部、獣医科学部であった。なお、平成21年3月に透過型電子顕微鏡はJEM1220からJEM1400に機種変更された。(片岡紀代[臨時職員]、波多野焯持[臨時職員]、永田典代、佐多徹太郎)

VII. 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、遺伝子診断に関する技術指導、研究指導および現地セミナー開催、平成20年3月15日から3月31日、平成20年8月31日から9月14日、平成20年12月24日から平成21年1月2日

(2) 徳永研三：2009年度JICA集団研修「HIV/AIDSの診断・予防・対策モデル」における講義“Viral properties of African HIV-1”、JICA大阪、平成20年8月15日

VIII. 品質管理に関する業務

(1) 検定検査

麻疹、風疹、ムンプス、ポリオ等の神経毒力試験を行っているが、本年度は依頼がなかった。

(2) 行政検査

1. 2007(平成19)年11月22日、東南アジアからの帰国者が高病原性鳥インフルエンザの要観察例と判断され、インフルエンザH5N1の検査が依頼された。電子顕微鏡学的検査の結果、インフルエンザH5N1の感染は否定され、過去に国内で報告のないオルソレオウイルスが確認された。IASR Vol. 29, p.310-312、2008年11月号：東南アジアからの帰国時に急性呼吸器症

状を呈した患者から分離されたオルソレオウイルス（永田典代、影山 努 [ウイルス第三部]、酒井宏治 [動物管理室]、水谷哲也 [ウイルス第一部]、森川 茂 [ウイルス第一部]、小田切孝人 [ウイルス第三部]）。

2. 国内の検疫施設で、中国から輸入されたカニクイザルのコロニーの約 30 頭以上が死亡したので、国立感染症研究所が発症中の 3 頭のサルについて病理学的解析をおこなった。その結果、サルはイヌジステンパーウイルスに感染し、肺炎、脳炎、および全身感染等を呈していたことが確認された。IASR, vol 29, p 315. 2008 年 11 月号：カニクイザルのイヌジステンパーウイルスによる感染死亡事例（森川 茂 [ウイルス第一部]、福士秀悦 [ウイルス第一部]、倉根一郎 [ウイルス第一部]、酒井宏治 [動物管理室]、網 康至 [動物管理室]、山田靖子 [動物管理室]、長谷川秀樹 [感染病理部]、永田典代 [感染病理部]、佐多徹太郎 [感染病理部]、松井珠乃 [感染症情報センター]、岡部信彦 [感染症情報センター]、中嶋建介 [国際協力室]）。

3. 1 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

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Mori S, Takeuchi T, Enomoto Y, Kondo K, Sato K, Ono F, Sata T, Kanda T.: Tissue distribution of cynomolgus adeno-associated viruses AAV10, AAV11, and AAVcy.7 in naturally infected monkeys. *Arch Virol.* 2008 153:375-80.
- 2) Asanuma H, Matsumoto-Takasaki A, Suzuki Y, Tamura S, Sata T, Kusada Y, Matsushita M, Fujita-Yamaguchi Y.: Influenza PR8 HA-specific Fab fragments produced by phage display methods. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 366:445-9.
- 3) Sugimoto K, Uema M, Sagara H, Tanaka M, Sata T, Hashimoto Y, Kawaguchi Y.: Simultaneous tracking of capsid, tegument, and envelope protein localization in living cells infected with triply fluorescent herpes simplex virus 1. *J Virol.* 2008, 82: 5198-211.
- 4) Kato A, Tanaka M, Yamamoto M, Asai R, Sata T, Nishiyama Y, Kawaguchi Y.: Identification of a physiological phosphorylation site of the herpes simplex virus 1-encoded protein kinase Us3 which regulates its optimal catalytic activity in vitro and influences its function in infected cells. *J Virol.* 2008, 82: 6172-89.
- 5) Tanaka M, Sata T, Kawaguchi Y.: The product of the Herpes simplex virus 1 UL7 gene interacts with a mitochondrial protein, adenine nucleotide translocator 2. *Virol J.* 2008, 5: 1-13.
- 6) Dewan MZ, Takamatsu N, Hidaka T, Hatakeyama K, Nakahata S, Fujisawa J, Katano H, Yamamoto N, Morishita K.: Critical role for TSLC1 expression in the growth and organ infiltration of adult T-cell leukemia cells in vivo. *J Virol.* 2008, 82:11958-63.
- 7) Miyake A, Dewan MZ, Ishida T, Watanabe M, Honda M, Sata T, Yamamoto N, Umezawa K, Watanabe T, Horie R.: Induction of apoptosis in Epstein-Barr virus-infected B-lymphocytes by the NF-kappaB inhibitor DHMEQ. *Microbes Infect.* 2008 10:748-56.
- 8) Liem NT, Nakajima N, Phat le P, Sato Y, Thach HN, Hung PV, San LT, Katano H, Kumasaka T, Oka T, Kawachi S, Matsushita T, Sata T, Kudo K, Suzuki K.: H5N1-infected cells in lung with diffuse alveolar damage in exudative phase from a fatal case in Vietnam. *Jpn J Infect Dis.* 2008, 61:157-60.
- 9) Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, Kusuhara K, Hara T, Ogata R, Sata T, Hara T.: Fatal visceral varicella-zoster virus infection without skin involvement in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008 25:237-42.
- 10) Takada N, Horiuchi M, Sata T, Sawada Y.: Evaluation of methods for removing central nervous system tissue contamination from the surface of beef carcasses after splitting. *J Vet Med Sci.* 2008 70:1225-30.
- 11) Masujin K, Shu Y, Yamakawa Y, Hagiwara K, Sata T, Matsuura Y, Iwamaru Y, Imamura M, Okada H, Mohri S, Yokoyama T. Biological and biochemical characterization of L-type-like bovine spongiform encephalopathy (BSE) detected in Japanese black beef cattle. *Prion.* 2008 2:123-8.
- 12) Nozawa N, Yamamoto Y, Fukui Y, Katano H, Tsutsui Y, Sato Y, Yamada S, Inami Y, Nakamura K, Yokoi M, Kurane I, Inoue N.: Identification of a 1.6 kb genome locus of guinea pig cytomegalovirus required for efficient viral growth in animals but not in cell culture. *Virology.* 2008, 379:45-54.
- 13) Kamijuku H, Nagata Y, Jiang X, Ichinohe T, Tashiro T,

- Mori K, Taniguchi M, Hase K, Ohno H, Shimaoka T, Yonehara S, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Hasegawa H, Seino KI.: Mechanism of NKT cell activation by intranasal coadministration of alpha-galactosylceramide, which can induce cross-protection against influenza viruses. *Mucosal Immunol.* 2008, 1:208-18.
- 14) Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Iizuka I, Sakai K, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S.: Diagnosis and assessment of monkeypox virus (MPXV) infection by quantitative PCR assay: differentiation of Congo Basin and West African MPXV strains. *Jpn J Infect Dis.* 2008, 61:140-2.
- 15) Ichinohe T, Iwasaki A, Hasegawa H.: Innate sensors of influenza virus: clues to developing better intranasal vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2008, 7:1435-45.
- 16) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Taguchi F, Morikawa S, Sata T.: Mouse-passaged severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus leads to lethal pulmonary edema and diffuse alveolar damage in adult but not young mice. *Am J Pathol.* 2008, 172:1625-1637.
- 17) Ami Y, Nagata N, Shirato K, Watanabe R, Iwata N, Nakagaki K, Fukushi S, Saijo M, Morikawa S, Taguchi F.: Co-infection of respiratory bacterium with severe acute respiratory syndrome coronavirus induces an exacerbated pneumonia in mice. *Microbiol Immunol.* 2008, 52:118-112.
- 18) Wong KT, Munisamy B, Ong KC, Kojima H, Noriyo N, Chua KB, Ong BB, Nagashima K.: The distribution of inflammation and virus in human enterovirus 71 encephalomyelitis suggests possible viral spread by neural pathways. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008, 67: 162-169.
- 19) Watts DM, Peters CJ, Newman P, Wang N, Yoshikawa N, Tseng CK, Wyde PR: Evaluation of cotton rats as a model for severe acute respiratory syndrome. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008, 8: 339-44.
- 20) Hosokawa T, Ono F, Tsuchiya K, Sato I, Takeyama N, Ueda S, Zanusso G, Takahashi H, Sata T, Sakudo A, Sugiura K, Baj A, Toniolo A, Yoshikawa Y, Onodera T.: Distinct immunohistochemical localization in Kuru plaques using novel anti-prion protein antibodies. *Microbiol Immunol.* 2008,52:25-29.
- 21) Hosokawa T, Tsuchiya K, Sato I, Takeyama N, Ueda S, Tagawa Y, Kimura KM, Nakamura I, Wu G, Sakudo A, Casalone C, Mazza M, Caramelli M, Takahashi H, Sata T, Sugiura K, Baj A, Toniolo A, Onodera T.: A monoclonal antibody (1D12) defines novel distribution patterns of prion protein (PrP) as granules in nucleus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008, 366:657-63.
- 22) Seki S, Kawada M, Takeda A, Igarashi H, Sata T, Matano T.: Transmission of simian immunodeficiency virus carrying multiple cytotoxic-T-lymphocyte escape mutations with diminished replicative ability can result in AIDS progression in rhesus macaques. *J Virol.* 2008 82:5093-8.
- 23) Yamamoto T, Ushiki Y, Hara S, Hall WW, Tsukagoshi-Nagai H, Yokoyama T, Tagawa Y, Sata T, Yamakawa Y, Kinoshita N, Tamura F, Hattori S, Irie S.: An advantageous method utilizing new homogenizing device BioMasher and a sensitive ELISA to detect bovine spongiform encephalopathy accurately in brain tissue. *J Virol Methods.* 2008 149:316-25.
- 24) Kitagawa Y, Kameoka M, Shoji-Kawata S, Iwabu Y, Mizuta H, Tokunaga K, Fujino M, Natori Y, Yura Y, Ikuta K: Inhibitory function of adapter-related protein complex 2 alpha 1 subunit in the process of nuclear translocation of human immunodeficiency virus type 1 genome. *Virology.* 2008, 373:171-80.
- 25) Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, Yamamoto N, Sasazuki T, Ishizaka Y: Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008,105: 7809-14.
- 26) Tanaka T, Xuan X, Kojima A, Igarashi I, Fujisaki K and Shimazaki K.: Expression and characterization of bovine lactoperoxidase by recombinant vaccinia virus. *Cytotechnology.* 2008, 58:127-33.
- 27) Lu L, Murphy D, Li C, Liu S, Xia X, Pham PH, Jin Y, Hagedorn CH, Abe K.: Complete genomes of three subtype 6t isolates and analysis of many novel HCV variants within genotype 6. *J Gen Virol.*2008, 89: 444-452.
- 28) Huy TT, Sall AA, Reynes JM, Abe K.: Complete genomic sequence and phylogenetic relatedness of hepatitis B virus isolates in Cambodia. *Virus Genes.* 2008, 36: 299-305.
- 29) Tran TT, Trinh TN, Abe K.: New complex recombinant

- genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. *J Virol.* 2008, 82: 5657-5663.
- 30) Htun MM, Kyi KP, Oo KM, Oo SS, Lwin KO, Abe K.: Detection of low level HBV DNA by PCR in non-responders of plasma-derived hepatitis B vaccine produced at the Department of Medical Research (Lower Myanmar). *Myanmar Health Sciences Research Journal* 2008, 19:125-130.
- 31) Hoang PL, Trong KH, Tran TT, Huy TT, Abe K.: Detection of hepatitis A virus RNA from children patients with acute and fulminant hepatitis of unknown etiology in Vietnam: Genomic characterization of Vietnamese HAV strain. *Pediatr Int.* 2008, 50:624-7.
2. 和文発表
- 1) 永田典代、佐多徹太郎。SARS 患者における ARDS の病態とモデル動物の解析。医学のあゆみ、224, 838-839, 2008.
- 2) 佐多徹太郎 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (牛海綿状脳症) ズーノーシスハンドブック、メディカルサイエンス社
- 3) 佐多徹太郎 プリオン病 コンパクト内科学 金芳堂
- 4) 辻 隆裕、佐藤由子、中島典子、佐多徹太郎 肺ウイルス感染症の病理診断 克誠堂出版、日本胸部臨床, 67: 5255-5260, 2008.
- 5) 高橋秀宗、佐多徹太郎。vCJD と牛肉の安全性。臨床とウイルス、36: 290-297, 2008.
- 6) 菅野隆行、佐多徹太郎 カポジ肉腫、内臓病変 STD 性感染症アトラス 秀潤社 pp:126-127, 2008.
- 7) 菅野隆行、片野晴隆 カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス ウイルスハンドブック、日本 DDS 学会編集委員会 監修 日本医学館 pp: 88-89, 2008.
- 8) 菅野隆行、片野晴隆 HHV-8 関連皮膚疾患の診断と治療 ヘルペス感染症 -その診断と治療- Monthly Book Derma 全日本病院出版会 pp:89-93, 2008.
- 2) Yoshikawa N, Hill T, Yoshikawa T, Makino S, Watts DW, Chan L, Chan T-s, Peters CJ, and Tseng CK: Pathogenesis of wild-type and mouse-adapted SARS-CoV in hACE2-positive and -negative transgenic mice: in vitro and in vivo studies. XIth International Nidovirus Symposium. June 2008, Oxford, UK.
- 3) Yoshikawa T, Iwata N, Hill TE, Galindo CL, Peters CJ, and Tseng CK: Functional genomics underscores the likely role of interferon-lambda (IFN- λ) against SARS-CoV infection in pathologically relevant human lung epithelial cells. Keystone Symposia on molecular and cellular biology, Pattern Recognition Molecules and Immune Sensors of Pathogens. March 2009, Banff, Canada.
- 4) Han-Chieh Wu, Yuan-Ching Lo, Ih-Jen Su, Kenji Abe: Identification and significance of pre-S deletion mutants in human and woodchuck HBV-related hepatocellular carcinoma. 2nd Ditan International Conference on Infectious Diseases, Novemebr 2008, Beijing, China.
- 5) Kenji Abe: Lecture series on HBV pre-S mutants: Epidemiology and its role in HBV-related hepatocarcinogenesis. Symposium on HBV-related carcinogenesis at Cheng-Kung University, 2008, Tainan, Taiwan.
- 6) Hoang Le Phuc, Ton Thi Thanh Ha, Kenji Abe, Miharu Ushikai, Jian-Sheng Sheng, Keiko Kobayashi: Clinical features of Vietnamese patients with neonatal cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). AASPP-Seminar on Citrin Deficiency in Vietnam. Annual Meeting of Pediatric Society of Vietnam, June 2008, Ho Chi Minh City, Vietnam.
- 7) Ton Thi Thanh Ha, Hoang Le Phuc, Kenji Abe, Keiko Kobayashi: Citrin deficiency in Vietnamese children. 19th National Pediatric Conference of Vietnam Pediatric Association, December 2008, Ho Chi Minh City, Vietnam.
- 8) Kenji Abe: Alphabet of hepatitis viruses and related liver diseases in Asia. 19th National Pediatric Conference of Vietnam Pediatric Association, December 2008, Ho Chi Minh City, Vietnam.
- 9) Ohtaki N, Takahashi H, Takasaki T, Sata T, Kojima A: Production and evaluation of virus-like particles of West Nile Virus from mammalian cell clones as a novel subunit vaccine. Meetings of the three divisions of the International Union of Microbiological Societies

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Taguchi F, Morikawa S, Sata, T: A Mouse model for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) using BALB/c mice and mouse-passaged SARS-Coronavirus. XIth International Nidovirus Symposium. June 2008, UK.

(IUMS2008), XIV. International Congress of Virology, August 2008, Istanbul, Turkey.

2. 国内学会

- 1) 佐多徹太郎: 輸入狂犬病剖検例の免疫組織化学による病態解析。第 97 回日本病理学会総会、ワークショップ (金沢) 2008 年 5 月
- 2) 片野晴隆、菅野隆行、佐多徹太郎: 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。第 97 回日本病理学会総会 (金沢) 2008 年 5 月
- 3) 長谷川秀樹、辻 隆裕、澤 洋文、佐多徹太郎: 成人 T 細胞性白血病マウスモデルにおける細胞走化因子の解析。第 97 回日本病理学会総会 (金沢) 2008 年 5 月
- 4) 永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐多徹太郎。SARS-CoV 感染動物モデルにおける SARS 重症化とサイトカインの関与。第 97 回日本病理学会総会 (金沢) 2008 年 5 月
- 5) 辻 隆裕、阿部賢治、長谷川秀樹、佐多徹太郎、鈴木昭、深沢雄一郎: エイズ剖検例での HBV による広汎性肝壊死の一例。第 97 回日本病理学会総会 (金沢) 2008 年 5 月
- 6) 飛梅 実、佐藤由子、長谷川秀樹、片野晴隆、中島典子、佐多徹太郎: 狂犬病ウイルス抗原の細胞内局在。日本病理学会総会 (金沢) 2008 年 5 月
- 7) 江河勇樹、大月寛郎、清水進一、佐多徹太郎、小林寛: AIDS に合併した進行性多巣性白質脳症(PML) の 1 剖検例。第 97 回日本病理学会総会 (金沢) 2008 年 5 月
- 8) 西真由美、田村 愛、斎藤典子、高橋徹成、天野富美夫 (大阪薬科大学、感染研・電顕室): キシロオリゴ糖によるサルモネラ感染の阻害機構の研究。Bacterial Adherence & Biofilm 第 22 回学術集会 (淡路) 2008 年 7 月
- 9) 辻 隆裕、神戸光彦、相内 章、岡本 尚、佐多徹太郎、長谷川秀: NF- κ B 阻害剤を用いた ATL モデルマウス治療の基礎的検討。第 1 回 HTLV 研究会 (東京) 2008 年 8 月
- 10) Nakai-Murakami Chikako, Yuzuru Minemoto, Kenzo Tokunaga, Mitsuru Konishi, Tetsutaro Sata, Yukihito Ishizaka: An association between HIV-1 Vpr and Snf2h, a chromatin remodeling factor, facilitates viral integration into pericentromeric heterochromatin. 第 9 回熊本エイズセミナー (熊本) 2008 年 9 月
- 11) 上野智規、栄鶴義人、片野晴隆、佐多徹太郎、後藤希代子: PML 法を用いたヒトサイトメガロウイルスの迅速な新規薬剤感受性試験法。第 56 回日本ウイルス学会学術集会 (岡山) 2008 年 10 月
- 12) 菅野隆行、佐多徹太郎、片野晴隆: RTA 発現レベルの異なる KSHV 感染細胞におけるウイルス感染維持。第 56 回日本ウイルス学会学術集会 (岡山) 2008 年 10 月
- 13) 長谷川秀樹、一戸猛志、相内 章、田村慎一、小田切孝人、田代真人、倉田 毅、佐多徹太郎: キノコ類菌糸体抽出物を用いた経鼻粘膜ワクチンによる粘膜免疫増強作用とインフルエンザウイルスの感染防御。第 56 回日本ウイルス学会総会 (岡山) 2008 年 10 月
- 14) 相内 章、一戸猛志、田村慎一、倉田 毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹: 経鼻ワクチンにおける Dectin-1 リガンドによるアジュバント効果の亢進。第 56 回日本ウイルス学会総会 (岡山) 2008 年 10 月
- 15) 酒井宏治、網 康至、水谷哲也、岩切 章、山本正悟、平井明香、須崎百合子、滝本一広、田原口元子、飯塚愛恵、福士秀悦、西條政幸、永田典代、片岡紀代、長谷川秀樹、山田靖子、倉根一郎、森川 茂: 急性呼吸器患者から分離された新型レオウイルスの性状解析及びマウスでの感染実験。第 56 回日本ウイルス学会総会 (岡山) 2008 年 10 月
- 16) 川口 晶、大場靖子、木村享史、伊波英克、緒方正男、辻 隆裕、佐多徹太郎、澤 洋文、長谷川秀樹: ヒト ATL 細胞及び Tax トランスジェニックマウス由来腫瘍細胞の SDF-1 α に対する走化性。第 56 回日本ウイルス学会総会 (岡山) 2008 年 10 月
- 17) 西條政幸、網 康至、須崎百合子、永田典代、長谷川秀樹、飯塚愛恵、塩田智之、緒方もも子、酒井宏治、中内美名、福士秀悦、水谷哲也、倉根一郎、森川 茂: 劇症型サル痘に関する解析: 症状、ウイルス学的検査所見、病理。第 56 回日本ウイルス学会総会 (岡山) 2008 年 10 月
- 18) 飯塚愛恵、西條政幸、網 康至、須崎百合子、永田典代、長谷川秀樹、緒方もも子、酒井宏治、塩田智之、中内美名、福士秀悦、水谷哲也、倉根一郎、森川茂: Loop-Mediated Isothermal Amplification(LAMP) 法によるサル痘迅速診断 第 56 回日本ウイルス学会総会 (岡山) 2008 年 10 月
- 19) 宇田晶彦、棚林 清、永田典代、山本美江、藤田修、堀田明豊、巽 正志、長谷川秀樹、松田潤一郎、山田章雄: SARS コロナウイルス感染に高感受性なウ

- ウイルス受容体発現マウスの作出。第 56 回日本ウイルス学会総会（岡山）2008 年 10 月
- 20) 片野晴隆、加納基史、中村智之、菅野隆行、浅沼秀樹、佐多徹太郎：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の解析。第 56 回日本ウイルス学会学術集会（岡山）2008 年 10 月
- 21) 片野晴隆、中村智之、菅野隆行、佐藤由子、佐多徹太郎：KSHV 感染における KSHV 全遺伝子発現プロファイルの解析。第 56 回日本ウイルス学会学術集会（岡山）2008 年 10 月
- 22) 片野晴隆、伊東秀記、鈴木良夫、中村智之、佐藤由子、辻 隆裕、松尾光馬、中川秀巳、佐多徹太郎：メルケル細胞癌におけるメルケル細胞ポリオーマウイルスの検出。第 56 回日本ウイルス学会学術集会（岡山）2008 年 10 月
- 23) 中村智之、浅沼秀樹、佐多徹太郎、片野晴隆：メルケル細胞ポリオーマウイルスのクローニング。第 56 回日本ウイルス学会学術集会（岡山）2008 年 10 月
- 24) 森本智美、有井 潤、田中道子、佐多徹太郎、川口寧：野生体の性状を保持した完全長 HSV-2 感染クローンの構築とそれを用いたウイルス改変系の確立。第 56 回日本ウイルス学会学術集会（岡山）2008 年 10 月
- 25) 長岡論和、藤井克樹、北浦一孝、片野晴隆、佐多徹太郎、鈴木隆二、浅沼秀樹：インフルエンザウイルス感染マウスにおける T 細胞受容体の V 領域レパトア解析。第 56 回日本ウイルス学会学術集会（岡山）2008 年 10 月
- 26) 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 感染動物モデルを用いた SARS 発症機序の解明と治療法の検討。第 56 回日本ウイルス学会学術集会（岡山）2008 年 10 月
- 27) 小池 智、安部優子、永田典代、佐多徹太郎、竹内 理、審良静男：ポリオウイルス感染による IFN 応答発動経路の同定。第 56 回日本ウイルス学会学術集会（岡山）2008 年 10 月
- 28) 早坂大輔、永田典代、藤井克樹、長谷川秀樹、佐多徹太郎、鈴木隆二、小池 智：ダニ媒介性脳炎ウイルス（TBEV）の皮下接種マウスモデルにみられる早い時期と遅い時期の致死性。第 56 回日本ウイルス学会学術集会（岡山）2008 年 10 月
- 29) 辻 隆裕、神戸光彦、相内 章、岡本 尚、佐多徹太郎、長谷川秀樹：NF-kappaB 阻害剤を用いた ATL モデルマウス治療の試み。第 56 回日本ウイルス学会学術集会（岡山）2008 年 10 月
- 30) 高橋秀宗、飛梅 実、田中恵子、佐多徹太郎：マウスにおける HIV-1 中和血清の誘導。第 56 回日本ウイルス学会総会（岡山）2008 年 10 月
- 31) 飛梅 実、佐藤由子、佐多徹太郎：狂犬病ウイルス抗原の細胞内局在。第 56 回日本ウイルス学会学術集会（岡山）2008 年 10 月
- 32) 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：哺乳動物細胞クローンを用いたウエストナイルウイルス様粒子ワクチン産生系樹立と有効性評価に関する基礎的検討。第 56 回日本ウイルス学会学術集会（岡山）2008 年 10 月
- 33) 佐藤秀摩、ノールマイザザムリ、倉田 毅、田村慎一、佐多徹太郎、浅沼秀樹：ファージディスプレイを用いた抗インフルエンザ PR8-scFv の作製。第 56 回日本ウイルス学会学術集会（岡山）2008 年 10 月
- 34) 亀岡 正典、Piyamat Jinnopat、Panasda Isarangkura-na-ayuthaya、Piraporn Utachee、北川友紀子、Udayanga Chandimal de Silva、Uamporn Siripanyaphinyo、亀岡陽子、徳永研三、Pathom Sawanpanyalert、Wattana Auwanit、生田和良：CRF01_AE 型 Gag がプロテアーゼ阻害剤に対するウイルスの薬剤感受性を低下させる分子機構について。第 56 回日本ウイルス学会総会（岡山）2008 年 10 月
- 35) Piraporn Utachee、Piyamat Jinnopat、Panasda Isarangkura-na-ayuthaya、Udayanga Chandimal de Silva、中村 昇太、Uamporn Siripanyaphinyo、Nuanjun Wichukchinda、徳永研三、安永 照雄、Pathom Sawanpanyalert、生田和良、Wattana Auwanit、亀岡正典：Genotypic and phenotypic studies on CRF01_AE env clones derived from HIV-1-infected patients residing in Thailand. 第 56 回日本ウイルス学会総会（岡山）2008 年 10 月
- 36) 岩部幸枝、田中恵子、石坂幸人、佐多徹太郎、徳永研三：ウイルス放出抑制因子 BST-2 とその機能を阻害する HIV-1 Vpu 蛋白の相互作用。第 56 回日本ウイルス学会総会（岡山）2008 年 10 月
- 37) 岩部幸枝、藤田英明、木ノ本正信、巽 正志、Juan Fernando Arias、志村まり、石坂幸人、生田和良、佐多徹太郎、徳永研三：HIV-1 Vif の抗 APOBEC3G 活性と細胞内局在性との相関性。第 56 回日本ウイルス学会総会（岡山）2008 年 10 月

ス学会総会（岡山）2008年10月

- 38) 岡本成史、松浦正明、小島朝人、石川豊数、明石 満、高橋理明、山西弘一、森 康子：アジュバントー日本脳炎ワクチンの1回接種での防御免疫応答の持続性と免疫学的機構。第56回日本ウイルス学会学術集会（岡山）2008年10月
- 39) 辻 隆裕、神戸光彦、相内 章、佐多徹太郎、長谷川秀樹：Evaluation of Bay65-1942, a nuclear factor kappa B inhibitor, in mouse ATL models.第70回日本血液学会総会（京都）2008年10月
- 40) 長谷川秀樹、一戸猛志、網 康至、永田典代、田村慎一、小田切孝人、田代真人、倉田 毅、佐多徹太郎：経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンのカニクイザルを用いた効果検討。第12回日本ワクチン学会学術集会（熊本）2008年11月
- 41) 木所 稔、網 康至、須崎百合子、永田典代、長谷川秀樹、久保田耐、田代真人、岡部信彦、加藤 篤：マーモセット感染モデルによるムンプスワクチン株の中枢神経病原性の評価。第12回日本ワクチン

学会学術集会（熊本）2008年11月

- 42) 西條政幸、網 康至、永田典代、長谷川秀樹、福士秀悦、水谷哲也、飯塚愛恵、塩田智之、佐多徹太郎、倉田 毅、倉根一郎、森川 茂：高度弱毒痘そうワクチンLC16m8の霊長類におけるサル痘発症予防：長期予防効果に関する検討。第12回日本ワクチン学会学術集会（熊本）2008年11月
- 43) 片野晴隆、佐多徹太郎：エイズ関連リンパ腫およびエイズ剖検例の各臓器における多種類ウイルスの定量。第22回日本エイズ学会学術集会（大阪）2008年12月
- 44) 岩部幸枝、田中恵子、石坂幸人、佐多徹太郎、徳永研三：抗ウイルス宿主因子BST-2及びその阻害因子HIV-1 Vpuの機能解析。第31回日本分子生物学会（神戸）2008年12月
- 45) 志村まり、豊田雄介、木ノ本正信、徳永研三、依田欣哉、柳田充弘、佐多徹太郎、石坂幸人：HIV-1 Vprによる姉妹染色分体の早期分離異常。第31回日本分子生物学会（神戸）2008年12月