

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、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。当部は4室で構成されており、第1室(血液製剤室)は血液製剤に関わる業務、第2室(輸血病態室)は輸血関連病態に関わる業務、第3室(物理化学室)は物理化学に関わる業務、第4室(ワクチン・血液室)は安全性(一般毒性試験など)に関わる業務を行っている。

検定業務においては、新たなワクチンの需要が高まり、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、平成26年度は沈降10価肺炎球菌結合型ワクチン、組換えインフルエンザHAワクチン、沈降ヘモフィルスb型ワクチン、乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの承認前検査を行うとともに、品質の均一性を確認するための試験の実施体制を整えた。試験法の改良や試験に用いる共通の参照品の整備を行うなど、試験精度の向上を積極的に図っていくことが肝要である。一方で試験体制の効率化を図らなくてはならない。平成26年度はグロブリン製剤・血液凝固因子製剤の国家検定からのエンドトキシン試験の削除及び人凝固第Ⅷ因子及び人ハプトグロビンの国家検定からのたん白質含量試験(凝固性たん白質含量試験)の削除を検討した。これまでの試験結果と現在の品質管理状況を多角的に鑑み、廃止は可能との判断に至った。今後も、試験のあり方については十分に検討していく。

体外診断用医薬品においては、C型肝炎ウイルス抗体キットの承認前検査を担当した。また、体外診断薬医薬品の性能試験の充実のため、製造業者が申請承認に係る相関性試験に使用可能なB型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルスの感染症検体パネルの整備及び配布をウイルス2部と協力して進めている。今後、承認申請および審査の一層の効率化が期待される。

国際協力業務については、多くの部員がJICA等の研修事業において講師をつとめた。また、生物学的製剤の標準化に関するWHOの会議に出席するとともに、WHO

国際標準品制定に関し、血液凝固第Ⅸ因子の力価制定のための第5次国際標準品、C型肝炎ウイルス遺伝子増幅試験法のための第4次国際標準品、E型肝炎ウイルス遺伝子増幅試験法のための第1次遺伝子型国際参照パネル、HTLV-I/II抗体ドナースクリーニング検査のための第1次国際参照パネル制定のためのWHO国際共同研究に参加し共同測定を行った。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。血液製剤や輸血血液の安全性に関する国際的な課題については、WHOのBlood Regulators Network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。

研究業務においては、「感染症」「ワクチン」「血液」の大きな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、HTLV-1感染症の疫学、診断、感染予防、ATLの治療に関する研究を重点的に推進している。この他にも、血液を介する感染症に関する情報を幅広く収集するとともに、病原体検査法の開発・改良を行っている。また「ワクチン」においては、医薬基盤研究所と協力してアジュバントの安全性評価のためのデータベース構築の研究をはじめ、ワクチンの品質向上を目指した試験法の開発・改良等を行っている。こうした当部の研究業務は、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のもと行われている。

人事の面では、平成26年1月に非常勤職員の齋賀菊江さんが退職された。平成26年3月に田中明子主任研究官が退官された。ともに長期に亘り血液・安全性研究部を支えていただき、たいへん感謝している。また、平成26年3月に益見厚子主任研究官が青森大学薬学部教授として転出された。新天地での活躍をお祈りする。一方、平成26年3月に手塚健太研究員がユニテック株式会社より着任した。

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) HTLV-1検査法の標準化

HTLV-1 キャリアからの ATL 発症の予後予測因子として末梢血中のHTLV-1プロウイルス量(PVL)が注目されているが、施設毎の HTLV-1 核酸検査の測定結果には大きな差があることが知られている。そのため ATL 患者由来 HTLV-1 感染細胞である TL-0m1 細胞を HTLV-1 核酸検査標準品として設定した。また HTLV-1 感染の効果的診断法の整備のため、抗体検査 1 次検査陽性者に対して、Western Blot 法と核酸検査を同時に実施し、検査フローに核酸検査を組込んだ「妊産婦診療における HTLV-1 感染(症)の診断指針(案)」を作成し、この検査手順の妥当性についての確認を多施設共同研究にて開始した。診断指針については学会承認や保険診療化に向けて進めている。 [倉光球、大隈和、濱口功]

2) 血液製剤安全性確保のための Dengue ウイルス高感度核酸検査法の開発

近年、海外からの様々な病原体の輸入例が報告されるようになり、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。検査対象としてプール血漿を想定し、約 10^4 倍に希釈された血漿中の病原体でも検出できる高感度核酸検査法を準備する。本年度は約 70 年ぶりに国内感染が確認された Dengue ウイルスの高感度核酸検査系の構築を目指して Taqman RT-qPCR 法用のオリゴPrimerとProbeをスクリーニングし、有効なオリゴセットを同定した。

[大隈和、倉光球、野島清子、濱口功]

3) 輸血血液における HTLV-2 の検出法開発に関する研究

HTLV-1 の近縁株の HTLV-2 の国内感染の報告はこれまでほとんどなく、HTLV-2 の感染対策は充実していない。しかしながら海外では HTLV-1 だけでなく HTLV-2 の感染が問題となっており、供血スクリーニングに HTLV-2 検査を実施する国も少なくない。HTLV-2 が将来的に日本の国内に侵入し蔓延することが懸念される。そこで本研究では、HTLV-2 を検出できる PCR primer セットを新規に複数準備し、PCR を用いた HTLV-2 核酸検査法を確立する

ことを進めている。

[大隈和、倉光球、相良康子(日本赤十字社)、濱口功、倉根一郎]

4) 国内で使用されている HBV マーカー検査キットに関する性能調査

免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドラインが作成され、ますます HBV マーカーの血清学的検査の重要性が認識されるようになってきた。これまで、国内で製造承認後販売されている HBV マーカー検査キットの性能調査を実施し、キット間での比較検討を行ってきた。検討をより詳細に行うため、日本赤十字社の協力のもと HBV genotype 既知の献血由来検体を用いて、国内で現在使用されている HBs 抗原検出/測定キットに関する性能調査を実施した。

[大隈和、内田茂治(日本赤十字社)、百瀬暖佳、濱口功、溝上雅史(国立国際医療研究センター)]

2. 標準品整備に関する研究

1) 体外診断用医薬品の承認申請のための国内検体を用いた血漿パネル(感染症検体パネル)の整備

国内検体を用いた体外診断用医薬品の既承認品との相関性試験に使用する目的で、感染症検体パネルを譲渡している。実際、担当の HBV、HCV 検体パネルにおいて、申請があり交付した。また同時に、新規検体パネルへの更新に向けて、日本赤十字社中央血液研究所より新たに譲渡された国内献血血液を用いて、HCV の感染症検体パネルをウイルス第二部と協同で進めている。 [大隈和、百瀬暖佳、加藤孝宣(ウイルス第二部)、濱口功]

2) 血液凝固第 IX 因子の力価制定のための第 5 次国際標準品更新のための国際共同研究への参加

現行の第 4 世代血液凝固第 IX 因子国際標準品(07/182, 7.9IU/ampule)の更新のため、NIBSC 担当者より WHO IS/EP BRP/FDA 血液凝固第 IX 因子国際標準品力価制定の国際共同研究の参加依頼があり、参加した。第 5 世代の国際標準品の候補品と第 4 世代(現行)の国際標準品の力価を測定し、NIBSC 担当者へ結果を報告した。

[倉光球、大隈和、濱口功]

3) C 型肝炎ウイルス遺伝子増幅試験法のための第 4 次国際標準品更新のための WHO 国際共同研究への参加

第四次 HCV NAT 国際標準品(4th HCV-NAT IS)が常

温輸送で安定性が十分でないことから常温輸送で安定な 5th HCV-NAT IS を作製することとなった。イギリスの NIBSC が組織する 5th HCV-NAT IS 制定のための国際共同研究に参加した。11 か国 17 研究室が参加して候補品の力価を測定した。参加者は日常実施している試験法を用いたが、主に real-time PCR 法に基づく市販の定量または定性キットであった。加速試験の結果、5th HCV-NAT IS は+20℃で 3 か月間安定であるが 6 か月では低下がみられたため、さらにリアルタイムの安定性を確認中である。共同研究の結果は、2015 年の ECBS に報告される予定である。 [水澤左衛子、濱口功]

4) E 型肝炎ウイルス遺伝子増幅試験法のための第 1 次遺伝子型国際参照パネル制定のための WHO 国際共同研究への参加

ドイツの Paul-Ehrlich 研究所が組織する第一次 E 型肝炎ウイルス遺伝子型国際参照パネル (1st HEV-IRP) 制定のための WHO 国際共同研究に参加した。14 か国 23 研究室が参加して世界各地から収集した遺伝子型 1 ~ 4 の 11 検体からなるパネル候補品と EDQM 参照品候補品の力価を測定した。参加者は日常実施している定量または定性試験法を用いたが、主に real-time PCR 法に基づく市販キットまたは自家試験法であった。各パネル検体の力価は参考値として扱うこととなった。共同研究の結果は 2015 年の ECBS に報告される予定である。EDQM 参照品は別途 EDQM に報告される。

[水澤左衛子、濱口功]

5) HTLV-I/II 抗体ドナースクリーニング検査のための第 1 次国際参照パネル制定の国際共同研究への参加

イギリスの NIBSC が組織する第一次 HTLV-I/II 抗体国際参照パネル制定の国際共同研究に参加した。第一次 HTLV-I/II 抗体国際参照パネル候補品を NIBSC より受領し、メーカーの協力を得て 2 種類のキットを用いて候補品の HTLV-I/II 抗体を測定した。共同研究の結果は今後 ECBS に報告され、候補品が国際参照パネルとして制定される予定である。

[松岡佐保子、水澤左衛子、濱口功]

6) HCV-RNA 国内標準品と HIV-RNA 国内標準品への微量な HBV-DNA の混入への対応

平成 25 年度導入した cobas s 201/ TaqScreen MPX の性能評価の過程で HCV-RNA 国内標準品と HIV-RNA 国内標準品に微量な HBV-DNA の混入が示唆され、精査の結果、混入が確認された。どちらの国内標準品の原料も製造当時の試

験法で HBV-NAT 陰性であったが、今般、より高感度の測定法を用いた結果、微量な混入 HBV DNA が検出されたものと推察される。混入量は極めて微量であり、通常行われるように国内標準品を適宜希釈して使用する限り問題は無い。しかし、予定外の HBV DNA が検出されたことから、平成 26 年度第二回安全技術調査会に報告するとともに利用者に周知した。 [水澤左衛子、濱口功]

7) ウイルスに関する体外診断用医薬品の国際標準品等の動向

体外診断用医薬品に関する国際標準品等について情報収集を行った。2014 年の WHO ECBS において、第 3 次 HBs 抗原国際標準品、第 1 次 HCV コア抗原国際標準品、第 1 次トキソプラズマ核酸標準品、第 1 次抗マラリア人血清国際標準品が制定された。新規事業として、HSV type1/2 -DNA 国際標準品の作製が承認された。HCV、JCV、BKV、HHV6A、HHV6B、アデノウイルスの国際標準品(核酸)、HIV-1 subtype panel (核酸)、HEV genotype panel (核酸)、および抗 HTLV 抗体パネルについて準備が進められている。 [百瀬暖佳、水澤左衛子、濱口功]

8) 欧州における体外診断用医薬品の品質管理についての調査

欧州における体外診断用医薬品の品質管理システムでは、欧州指令 98/79/EC に中程度/高リスクと分類されている項目について、第三者認証機関が適合性を評価し、規制当局が製造販売承認を行っている。日本においても同様であると考えられる。また、欧州では List A (高リスク) 該当品目の市販に当たり、バッチリリースが行われている。バッチリリースは、日本における国家検定に類似のものと考えられる。承認前試験が一部の体外診断用医薬品に対して実施されている日本とは異なる点である。欧州指令 98/79/EC は改訂作業が進められている。

[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) 感染症安全対策体制整備事業

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備え、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。本年度は、確立されたデングウイルス核酸検査法が、血漿中に 100 コピー/ml のウイルスが存在した場合でも検出できることを血液・安全性研究部と日本赤十字社の 2 施設で確認した。関東地域の 2014 年夏季の献血検体のうち、肝機能検査等で検査落ちとなった血漿の 20 プール検体（合計約 2,000 人分）、および発熱等によりコールバックされた血漿について、デングウイルスの核酸検査を実施した。

[大隈和、倉光球、野島清子、荒木久美子、濱口功]

2) Cohn の血漿分画法による C 型肝炎ウイルスクリアランスの評価

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、血漿中の HCV-JFH1 ウイルスの感染性と核酸がどの画分に分配されるかを評価し、モデルウイルス BVDV と比較した。コーンの血漿分画において HCV-JFH1 の核酸は HCV 国内標準品、BVDV と同じように移行し、凝固因子製剤、グロブリン製剤、アルブミン製剤の原料となるすべての原料画分において HCV JFH-1 株の感染性が確認され、血漿分画製剤の分画工程中でのウイルス不活化工程の重要性が示された。また、BVDV と HCVJFH-1 株の感染性は同じような挙動を示したことから、これまでのモデルウイルス BVDV を用いたウイルスクリアランスは、実ウイルスの挙動を反映しているものであることが示された。

[野島清子、下池貴志（ウイルス 2 部）、斉賀菊江、岡田義昭（埼玉医大）]

3) B 型肝炎タンパク質 HBX と結合する B 細胞由来宿主因子の検索と機能解析

HBV 感染者由来 B lymphoma 発症機構に関する研究についての研究を行っている。その中で HBX と結合する細胞宿主因子の同定を試みた。Raji 細胞抽出液と GST-HBX と混合し約 45-kDa 近辺に HBX と結合したと思われるタンパク質を検出した。LC-MS/MS で同定解析し（理化学研究所分析センターによる）相互作用に関係したと思われる 2 種類のタンパク質について cDNA を作製した。培養細胞に遺伝子導入して相互作用を見たところ、これらのタンパク質が HBX と結合することを確認した。今後は siRNA 又は CRISPER system を用いて knock down させて HBV-nanoLuc を用いて複製への影響をみるなど生物意義について検討する。 [益見厚子]

4) 細菌感染に関わる因子と IRF の研究

インターフェロン制御転写因子 IRF-2 欠損マウスのマクロファージにおいて TLR5 の発現が高いことが報告されている。これについて検討するため、hTLR5 プロモーターを作成し、ヒト大腸癌培養細胞とヒト単球培養細胞を用いて IRF-2 による転写活性の変化を検討したところ、大腸癌細胞においては IRF-2 は TLR5 プロモーターを抑制し、単球細胞においては促進した。IRF-1 では変動しなかった。 [益見厚子]

5) 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に関する研究

2007 年に開始された輸血製剤による副作用全数把握に向けてのサーベイランスシステムに、今年度までに全国の半数以上の大学病院と 300 床以下の 5 病院が参加し、全国網羅のシステムの構築に向けての基盤作りが進行している。厚労科学研究「ヘモビジランス（血液安全監視）体制のあり方に関する研究」班において、血液製剤の製造から医療機関での使用・廃棄するまでを追跡・確認できる管理システムの導入をめざすトレーサビリティの検討が行われている。また、診療科別の輸血副作用発生調査、インシデントの捕捉、臨床現場の教育プログラム作成など我が国のヘモビジランス体制の拡充をめざす研究活動も進めている。

[小高千加子、大隈和、松岡佐保子、濱口功]

6) HTLV-1 水平感染の疫学的検討

HTLV-1 の主たる感染ルートである母乳感染は妊婦検診での HTLV-1 抗体検査等の対策が取られるようになったが、HTLV-1 の水平感染については研究が進んでいない。そこで HTLV-1 水平感染者の病態の進行等のリスク評価を実施する目的で、献血時検査で陽転化した HTLV-1 水平感染者を追跡調査する体制基盤（HTLV-1 水平感染者登録システム）を倫理指針に準拠し構築した。H26 年 12 月から福岡県の HTLV-1 水平感染献血者を対象に、日本赤十字社九州ブロック血液センターよりシステムに関する案内の送付を開始した。

[松岡佐保子、濱口功]

7) 組換えタンパク質を用いた HTLV-1 感染症に対する新規治療法の開発

ATL は、HTLV-1 感染によって引き起こされる予後不良の疾患であるが、HTLV-1 無症候性キャリアからの ATL 発症を予防する治療法は開発されていない。最近プロウイルス量が高いキャリアから ATL が高率に発症

することが分かってきたため、プロウイルスを保持する感染細胞を標的化し殺傷する組換えタンパク質を用いた新規治療法の開発を進めている。本組換えタンパク質は、*in vitro*において感染細胞株を効率良く殺傷し、ヒト化マウス感染モデルにおいても感染を顕著に抑制し、薬剤候補としての有効性を示した。

[大隈和、日吉真照、濱口功]

8) 抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンを用いた革新的感染予防法の開発

新しい HTLV-1 感染予防策の一環として、抗 HTLV-1 抗体陽性の献血由来血漿を用いた高力価抗 HTLV-1 免疫グロブリン製剤 (HTLV-IG) の開発を目指している。抗体検査陽性検体の中から 30 検体を選択し、*in vitro* 感染抑制効果を指標としてスクリーニングした結果、末梢血液中の Proviral load 4%以上の検体は強く HTLV-1 感染を阻止することを確認した。そこでコーンのエタノール血漿分画によりイムノグロブリンを精製したところ精製率は 97%以上、精製効率は 35%であった。この HTLV-IG を用いて、HTLV-1 感染抑制能を、ヒト化マウスを用いて検討した結果、HTLV-IG に高い感染防御効果がある事が明らかとなった。現在、製剤の安全性に関し、検討している。

[野島清子、水上拓郎、栗林和華子、倉光球、松本千恵子 (日本赤十字社)、佐竹正博 (日本赤十字社)、田所憲治 (日本赤十字社) 大隈和、山口一成、濱口功]

9) HTLV-1 アクセサリータンパク質の構造生物学的研究

HTLV-1 感染細胞では、ウイルスゲノムにコードされた複数のアクセサリータンパク質が感染制御に関与している。これらアクセサリータンパク質の感染制御機構を構造生物学的視点から解析を行うため、HTLV-1 アクセサリータンパク質の大量発現系構築検討を行った。ブレヴィバチルス分泌発現系を用いた発現検討を行ったところ、一部のアクセサリータンパク質について発現が確認された。現在、培養条件等の再検討と共に、他の発現系についての検討等も行っている。

[谷生道一、濱口功]

10) HTLV-1 Env 蛋白質と受容体相互作用の構造生物学的研究

HTLV-1 Env 蛋白質が宿主細胞の受容体である GLUT1/Neuropilin-1/HSPG と結合することによって、HTLV-1 の感染が起こると考えられている。そこで、

HTLV-1 感染伝搬メカニズムを原子レベルで解明するため、HTLV-1 Env 蛋白質由来ペプチドと Neuropilin-1 B1 ドメインの複合体解析に取り組んでおり、この結合様式を NMR 法で解析した。その結果、HTLV-1 Env 蛋白質由来ペプチドは Neuropilin-1 B1 ドメインの VEGF165 結合領域に結合している可能性が示唆された。また、HTLV-1 Env 蛋白質由来ペプチドが HTLV-1 侵入を抑制できるかを検討している。

[楠英樹、松橋一彦、濱口功]

11) ヒト化マウスを用いた HTLV-1 水平感染モデルマウスの樹立

日本赤十字社での献血検査を用いた疫学検討の結果、全国で年間 3000~4000 人の新規の HTLV-1 水平感染者が発生していることが示唆された。本研究では、ヒト化マウスを用いた HTLV-1 水平感染モデルマウスの樹立および HTLV-1 感染・伝播メカニズムの解明を試みている。まずヒト化マウスを作製するため、高度免疫不全マウスである NOD/SCID/JAK3 ノックアウトマウス (NOJ マウス) の新生仔肝臓にヒト臍帯血より分離した CD133 陽性造血幹細胞を移植した。その結果、移植後 16 週目には HTLV-1 感染に用いるために十分なヒト CD4 陽性 T 細胞の増加が認められた。作製したヒト化 NOJ マウスの経腔に HTLV-1 感染細胞である MT-2 細胞を移植したところ、移植後 2 週目にはマウス末梢血中のヒトリンパ球において HTLV-1 感染が確認できた。さらに、移植後 6 週目に HTLV-1 感染マウスを解剖した結果、末梢血、脾臓、肝臓子宮のいずれの組織においても HTLV-1 感染が確認できた。現在、このヒト化マウスを用いて HTLV-1 の初期感染メカニズムの解明を進めている。

[斎藤益満、日吉真照、濱口功]

II. 品質管理に関する業務、研究

1. 血液製剤

1) 抗補体性否定試験の試験法標準化と試験法バリデーションについての研究

静注用グロブリンの抗補体性否定試験は、アナフィラキシー等の副反応の原因となるグロブリン凝集体に起因する非特異的な補体活性化能が一定以下であることをバイオアッセイで確認する試験である。血液製剤メーカーの品質管理部との共同研究により抗補体価を定めた参照品候補品を作製し、2年間の仮運用の成績を評価した結果、本参照品候補品は参照品として有効

であることが示された。参照品候補品を元に相対的に抗補価を算出することにより、これまで問題であった試験誤差、および施設間差が小さくなることが示された。 [野島清子、斎賀菊江、大隈和、濱口功]

2) 乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子の承認前検査

バイクロットは、国内献血由来の血漿を原料として製造した、活性化第VII因子と第X因子を混合した新規バイパス製剤である。当該血液製剤につき、第X因子力価試験、活性化第VII因子力価試験、アンチトロンビンIII力価試験、抗第X因子マウスIgG否定試験、抗第VII因子マウスIgG否定試験、含湿度試験、pH試験、浸透圧試験、発熱試験、異常毒性否定試験を実施した。 [倉光球、野島清子、大隈和、斎賀菊江、荒木久美子、佐藤結子、田中明子、斎藤益満、平松竜司、益見厚子、前山順一、水上拓郎、高井麻海子、古畑啓子、濱口功]

2. ワクチン・抗生物質

1) 新規ワクチン承認前試験等における物理化学試験

(1) 沈降10価肺炎球菌結合型ワクチン（ジャパンワクチン）

当該ワクチンのアルミニウム含量試験を製造所SOP（滴定法）に従って実施した。その結果、感染研試験値は自家試験値とほぼ同じ結果が得られ、全ロットにおいて規格値を満たした。また、誘導結合プラズマ（ICP）法を用いてアルミニウム含量を測定したところ、滴定法による試験結果との乖離は少なかった。

[田中明子、楠英樹]

(2) 組換えインフルエンザHAワクチン（ツマジロキサヨトウ細胞由来）（アステラス製薬）

当該ワクチンのたん白質含量試験を製造所SOP（ビンコニン酸（BCA）法）に従って実施した。その結果、感染研試験値は自家試験値とほぼ同じ結果が得られ、全ロットにおいて規格値を満たした。また、生物基一般試験法であるたん白質定量法（ローリー法）を実施したところ、BCA法による試験結果との乖離は少なかった。

[田中明子、楠英樹]

(3) 沈降ヘモフィルスb型ワクチン（武田薬品工業株式会社）

当該ワクチンのアルミニウム含量試験を製造所SOP（スチルバゾ法）と誘導結合プラズマ（ICP）法を実施した。その結果、感染研試験値は全ロットにおいて規

格値を満たした。

[田中明子、楠英樹]

3. 体外診断薬用医薬品

C型肝炎ウイルス抗体キットの承認前試験

当該体外診断用医薬品1キットにつき、正確性試験、同時再現性試験、ロット間差試験、および既承認品との比較試験を実施した。

[百瀬暖佳、大隈和、松岡佐保子、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) 結核ブースターワクチン用アジュバントの作用機構の検討

CpG-ODNであるG9.1の粘膜アジュバント作用に形質細胞様樹状細胞（pDC）の関与が認められた。pDCは主にIFN α を産生するのでこれを粘膜アジュバントとして用いて検討した。2系統のマウスを用いて、ジフテリアトキシノイドとIFN α を同時経鼻投与したところ、抗原特異的血清IgG・IgG2a/2c抗体産生および抗毒素価の増強作用が認められた。G9.1の粘膜アジュバント作用は、粘膜pDC等により産生されるIFN α が重要である可能性が示された。今後IFN α の作用を阻害した場合の免疫反応および細胞性免疫への関与を検討する予定である。 [前山順一、伊保澄子（福井大学）]

2) 結核ブースターワクチンの遅延型過敏反応（DTH）による最適化の検討

結核抗原MDP1とアジュバントとしてG9.1を用いたワクチン候補の最適化のため、抗原アジュバントの比や免疫条件をモルモットで検討を始めた。まずDTH測定までを18週から6週とし、これまでのMDP1とG9.1のモル比の約1:3と15:1を検討したところ、短期間でもDTHが観察された。またマウスを用いた場合、1:1付近にピークがある傾向が認められた。抗体産生では、IgG産生でG9.1による抑制が、IgG2cでは、DTHと似た傾向が認められた。

[前山順一；山崎利雄、山本三郎（バイオセーフティ管理室）；網康至（動物管理室）；伊保澄子（福井大）；松本壮吉（新潟大）]

3) BCGワクチンを免疫したモルモットでの結核菌感染時の免疫細胞動態

ブースターワクチンの効果検討の前提としてブライム免疫であるBCGを免疫したモルモットに結核菌を感染させた場合の免疫細胞動態を検討している。BCGワ

クチン株を皮内投与し8週後に結核菌噴霧感染させた。感染1、2、3、4週後に血液および各臓器由来の細胞についてフローサイトメトリーにより検討した。その結果、肺の単核細胞において相違が見いだされ、2つの細胞群より成ることがわかった。一方の細胞群で、非免疫群ではCD8を、BCG免疫群ではCD8およびMHC IIを発現していた。この細胞群は、非免疫群では感染の経過に伴い抗原発現が変化するが、BCG免疫群ではそれに伴う大きな変化は認められなかった。
[前山順一；山崎利雄、山本十糸子、山本三郎（バイオセーフティ管理室）]

4) 網羅的遺伝子発現解析による革新的アジュバント安全評価法の開発

ワクチン開発において、免疫原性やワクチンデリバリー能を高める目的で添加されるアジュバントの研究・開発の重要性が増している。アジュバントの有効性に関しては研究・開発段階で多くの研究がなされるが、安全性に関しては余り研究されておらず、その作用機序が複雑であることもあり、当初予想し得なかった反応性を示す可能性も否定できない。そこで、アジュバントに関し、その安全性の指標となるバイオマーカーを網羅的に収集する目的で、平成24年度より独立行政法人 医薬基盤研究所・大阪大学と協力し、アジュバントデータベースの作成を行って来た。平成26年度は我々の同定したバイオマーカーを用いて、インフルエンザの品質管理が可能か検討した結果、ワクチンのロット間の違いを通常の試験より高感度に判別する事が可能である事が明らかとなった。さらに、Vero細胞由来のインフルエンザワクチンや、VLPタイプのインフルエンザワクチン、さらにはCpGアジュバントを添加したインフルエンザワクチンの安全性評価にも応用できる事を明らかにした。現在、そのメカニズムについて解析を進めている。

[水上拓郎、百瀬暖佳、栗林和華子、倉光球、濱口功]

IV. 血液に関する研究

1) 造血幹細胞特異的チロシンキナーゼTieの機能解析

血液系細胞のうち、造血幹細胞に特異的な発現を認めるTie2は、Tieファミリーに属するチロシンキナーゼ型受容体である。Tie1はTie2と同じファミリーに属する分子であり、造血幹細胞に加えて巨核球や血小板にも発現しているが、その機能については不明な点が多い。我々は血液細胞を巨核球様に分化させてTie1

の発現誘導を惹起した際、細胞の接着/浮遊状態によって発現誘導に差が見られることを見出した。Tie1の発現調節機構に対する接着因子シグナル関与の可能性が考えられる。
[百瀬暖佳、濱口功]

2) マウス胸腺の微小環境に関する研究

BRCA1 (breast cancer susceptibility gene I) は家族性の乳癌原因遺伝子として同定されたがん抑制遺伝子であり、BRCA1変異に伴う乳腺上皮細胞の分化と乳癌の起源の解明に向けて世界中で研究が進められている。BRCA1は乳腺、卵巣以外にも精巣、胸腺で強く発現する。我々は、マウス胸腺でBRCA1が髄質上皮細胞に発現し、髄質上皮細胞の過剰な分化を抑制していることを報告してきた。今回、ケラチン14発現細胞に特異的にBRCA1変異を持つマウス胸腺の解析から、成体マウスではハッサル小体周囲に存在する細胞が皮質上皮細胞に分化することが明らかとなった。

[小高千加子]

3) ATLモデルマウスにおけるATL癌幹細胞特性の解明とニッチを標的とした治療薬の開発

我々はATL様病態のモデルマウス (HTLV-1 Tax-Tg) の脾腫中に存在する癌幹細胞に注目し、ATL癌幹細胞とATL発症との関係解明のために研究を進めている。ATL進行時の各種ストローマ細胞や微小環境の変化をFACS及び組織学的に検討した所、脾臓では血管内皮が、骨髄ではFibroblastic reticular cellsや血管内皮細胞の顕著な増加が認められた。また骨髄では破骨細胞の異常な増加と活性化が認められ、高カルシウム血症の原因となっている可能性が示唆された。これらのニッチ細胞を標的とした治療薬の開発を試みた結果、破骨細胞の阻害剤の投与によって抗がん剤の効果が促進され、生存期間が延長した。現在、作用機序の解明を行っている。

[水上拓郎、栗林和華子、長谷川秀樹(感染病理部)、William Hall (University College Dublin)、濱口功]

4) ATLモデルマウスであるHBZトランスジェニックマウスにおけるATL癌幹細胞特性の同定

我々はATL様病態のモデルマウス (HTLV-1 Tax-Tg) の脾腫中に癌幹細胞が存在する事を明らかにしてきた。近年、京都大学の松岡らによって作出されたHTLV-1 HBZ遺伝子組換えマウス (HBZ-Tg)においても、ATL様の病態が発生する事が報告された。そこで、HBZ-Tg由来の腫瘍において癌幹細胞特性を有する細胞が存在す

るかを検討した。その結果、薬剤排出能の高いSP細胞がHBZ-Tg由来の腫瘍中に低頻度で存在し、更にSP細胞中にはc-kit陽性細胞が濃縮して存在している事が明らかとなった。これらの細胞を移植する事で、幹細胞特性を有している事を明らかにした。現在、HBZ-Tg由来のATL癌細胞の特性解析を、in vivo 及び in vitro で行っている。

[栗林和華子、水上拓郎、松岡雅雄（京都大学）、濱口功]

5) 発生初期の造血システムの解析

血球系細胞の供給元である造血幹細胞は胎生期初期に形成されるが、そのメカニズムは未だ不明な点が多い。特に一次造血の開始（マウスでは妊娠7日目）以前についてはほとんど解析がなされていない。そこで、造血幹細胞の運命決定機構の解明に向け、妊娠5、6日目のマウス胎児における造血幹細胞発生に関わる遺伝子の発現パターンを、免疫組織化学により解析した。その結果、多くの関連遺伝子が発生初期では胚体外組織に発現していることを見出した。このことから、発生初期の造血幹細胞形成において胚体外組織が関与していることが示唆された。現在、これらの分子を指標とした造血発生の全体像の解明を目的に、詳細な発現解析等の検討を行っている。

[平松竜司、水上拓郎、濱口功]

V. 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：109ロット

（血液凝固第Ⅷ因子力価試験：41、アンチトロンビンⅢ力価試験：33、ハプトグロビン力価試験：7、活性化第Ⅶ因子力価試験：4、第Ⅹ因子力価試験：4、抗HBs人免疫グロブリン力価試験：2、乾燥抗HBs人免疫グロブリン力価試験：5ロット、ポリエチレングリコール抗HBs人免疫グロブリン力価試験：2ロット、乾燥抗D人免疫グロブリン力価試験：3ロット）

免疫グロブリンG重合体否定試験：122ロット

抗補体性否定試験：80ロット

含湿度試験：158ロット

ホルムアルデヒド含量試験：64ロット

たん白質含量試験（ローリー法）：130ロット

たん白窒素含量試験：45ロット

凝固性たん白質含量及び純度試験：4ロット

アルミニウム含量試験（スチルバヅ）：5ロット

アルミニウム含量試験（ICP）：21ロット

フェノール含量試験：16ロット

ヘモグロビン含量試験：7ロット

クエン酸ナトリウム含量試験：4ロット

異常毒性否定試験：231ロット

発熱試験：44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：6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：4ロット

活性化凝固因子否定試験：4ロット

たん白窒素含量試験：4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）：28ロット

チメロサル含量試験：4ロット

5. 承認前検査

活性化血液凝固第Ⅶ因子力価試験：1サンプル

血液凝固第Ⅹ因子力価試験：1サンプル

アンチトロンビンⅢ力価試験：1サンプル

抗第Ⅹ因子マウスIgG否定試験：1サンプル

抗第Ⅶ因子マウスIgG否定試験：1サンプル

たん白質含量試験：3サンプル

アルミニウム含量試験：6サンプル

異常毒性否定試験：3サンプル

発熱試験：1サンプル

6. 行政検査

異常毒性否定試験：2ロット

7. 総合判定

（国家検定項目）

乾燥人フィブリノゲン：4ロット

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子：41ロット

乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ：33 ロット	[大隈和]
人ハプトグロビン：7 ロット	
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性第Ⅶ因子：4 ロット	2) 2014年7月22日：知の市場において、「感染症と癌/成人性T細胞白血病」の講義を行った。[水上拓郎]
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：5 ロット	3) 2014年10月21日：知の市場後期講義において、「血液製剤の品質管理」の講義を行った。[大隈和]
乾燥スルホ化人免疫グロブリン：80 ロット	
pH4処理酸性人免疫グロブリン：25 ロット	
乾燥pH4処理人免疫グロブリン：7 ロット	4) 2014年10月23日：医師卒後臨床研修プログラムにおいて、「血液製剤の品質管理」の講義を行った。[大隈和]
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：44 ロット	
pH4処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）：9 ロット	
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン：2 ロット	5) 2015年2月5日：JICA研修「ワクチン品質・安全性確保のための行政機能強化」コースで、物理化学試験の講義を担当した。[楠英樹]
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：2 ロット	
乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン：1 ロット	
抗HBs人免疫グロブリン：2 ロット	
乾燥抗HBs人免疫グロブリン：5 ロット	
ポリエチレングリコール抗HBs人免疫グロブリン：2 ロット	
乾燥抗D人免疫グロブリン：3 ロット	
人血清アルブミン：207 ロット	
加熱人血漿たん白：6 ロット	

(抜き取り検査項目)

血液凝固第Ⅸ因子製剤（複合体を含む）：4 ロット
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：6 ロット
抗ヒトグロブリン抗体(多特異性抗体)：2 ロット

8. 体外診断用医薬品の承認前検査

C型肝炎ウイルス抗体キット：1キット(3ロット)

国際協力関係業務

研修業務

1) 2014年5月20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。

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) [Kusunoki H](#), Tanaka T, Kohno T, Wakamatsu K, [Hamaguchi I](#): Structural characterization of the BH3-like motif of hepatitis B virus X protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 450: 741-745, 2014
- 2) [Tanio M](#), [Kusunoki H](#), Kohno T: ^1H , ^{13}C and ^{15}N backbone resonance assignments of the monomeric human M-ficolin fibrinogen-like domain secreted by *Brevibacillus choshinensis*. *Biomol NMR Assign*, 8: 207-211, 2014
- 3) [Mizukami T](#), [Momose H](#), [Kuramitsu M](#), [Takizawa K](#), [Araki K](#), [Furuhata K](#), [Ishii KJ](#), [Hamaguchi I](#), [Yamaguchi K](#): System vaccinology for the evaluation of influenza vaccine safety by multiplex gene detection of novel biomarkers in a preclinical study and batch release test. *PLoS One*. 9: e101835. 2014
- 4) Epstein J, Ganz PR, Seitz R, Jutzi M, Schaerer C, Michaud G, Agbanyo F, Smith G, Prosser I, Heiden M, Saint-Marie I, Oualikene-Gonin W, [Hamaguchi I](#), Yasuda N: A shared regulatory perspective on deferral from blood donation of men who have sex with men (MSM). *Vox Sang*, 107(4):416-9, 2014.
- 5) Iho S, [Maeyama J](#), Suzuki F: CpG oligodeoxy-nucleotides as mucosal adjuvants. *Hum Vaccin Immunother*. 11: 755-60 2015.

- 6) Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. 2015. Identification of TL-Om1, an Adult T-Cell Leukemia (ATL) Cell Line, as Reference Material for Quantitative PCR for Human T-Lymphotropic Virus 1. *J Clin Microbiol.* 53:587-596.
- 7) Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanazaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E: Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol* 168:854-864, 2015
- 8) Momose H, Mizukami T, Kuramitsu M, Takizawa K, Masumi A, Araki K, Furuhata K, Yamaguchi K, Hamaguchi I. Establishment of a new quality control and vaccine safety test for influenza vaccines and adjuvants using gene expression profiling. *PLoS One. in press*
- 9) Okuma K, Fukagawa K, Tateyama S, Kohma T, Mochida K, Hiyoshi M, Takahama Y, Hamaguchi Y, Hirose K, Buonocore L, Rose JK, Mizuochi T, Hamaguchi I. Development of an infectious surrogate hepatitis C virus based on a recombinant vesicular stomatitis virus expressing hepatitis C virus envelope glycoproteins and green fluorescent protein. *Jpn J Infect Dis. in press*
- 10) Hiyoshi M, Okuma K, Tateyama S, Takizawa K, Saito M, Kuramitsu M, Araki K, Morishita K, Okada S, Yamamoto N, Biragyn A, Yamaguchi K, Hamaguchi I: Furin-dependent CCL17-fused recombinant toxin controls HTLV-1 infection by targeting and eliminating infected CCR4-expressing cells *in vitro* and *in vivo*. *Retrovirology, in press*
- 11) Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh K-R, Ogata M, Nosaka K, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I: Standardization of quantitative PCR for

human T-cell leukemia virus type 1 in Japan: A collaborative study. *J. Clin. Microbiol. In press*

2. 和文発表

- 1) 大隈和: 臨床医からの質問に答える 血液製剤による感染症と安全対策について教えてください。検査と技術, 2015;43(5):420-3.
- 2) 倉光球、濱口功: リボソーム異常症と関連疾患、血液フロンティア、第24巻24号、Vol. 24, 81-89、2014
- 3) 相良康子、後藤信代、井上由紀子、守田麻衣子、倉光球、大隈和、濱口功、入田和男、清川博之: 抗 HTLV-1 抗体検査(ウエスタンブロット法)判定保留例の解析、日本輸血細胞治療学会誌、第60巻1号、18-24、2014
- 4) 濱口功: HTLV-1 の現状と感染対策の方針、感染・炎症・免疫、第44巻3号、257-258、2014
- 5) 小高千加子: 血液と感染症、ザ・クインテックス、第33巻9号、140-146、2014
- 6) 小高千加子: B型肝炎・肝がんの予防に向けて、ザ・クインテックス、第34巻2号、138-145、2015
- 7) 岩尾憲明、加藤栄史、小高千加子、高本滋、佐川公矯、星順隆、藤井康彦、米村雄士、田中朝志、岡崎仁、岡田義昭、大日康史、百瀬俊也、北澤淳一、森宏、松下明夫、野村久子、八十嶋仁、大隈和、浜口功、山口一成: 輸血副作用サーベイランスにおける underreporting の問題、日本輸血細胞治療学会誌、印刷中
- 8) 浜口功: ヘモビジランス-重篤輸血副作用の把握に向けて、医学のあゆみ、印刷中

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Madoka Kuramitsu, Isao Hamaguchi. Development of a HTLV-1 DNA standard. SCIENTIFIC WORKING GROUP ON THE STANDARDISATION OF GENOME AMPLIFICATION TECHNIQUES. オーストリア、GRAZ、2014年5月
- 2) Kiyoko Nojima, Takashi Shimoike, Takaji Wakita, Isao Hamaguchi, and Yoshiaki Okada. Evaluation of Hepatitis C Virus JFH-1 Infectivity and RNA Distribution During Plasma Fractionation. AABB 2014 (米国輸血学会) アメリカ、フィラデルフィア、2014年10月
- 3) Kitazawa J, Odaka C, Hamaguchi I and the Hemovigilance Research Group: Hemovigilance in Japan: 2nd Interim Report. AABB Annual Meeting,

Philadelphia, PA, Oct, 2014.

4) Takuo Mizukami. System Vaccinology Enables to Evaluate the Safety of the Influenza Vaccine and the Adjuvant with a Multiplex Gene Detection System of Novel Biomarkers in the Pre-Clinical Study and Lot Release Test. Keystone Symposia. The Modes of Action of Vaccine Adjuvants. Seattle, Washington USA, 2014年10月

5) Taiju Utsugisawa, Toshitaka Uchiyama, Hiromi Ogura, Takako Aoki, Isao Hamaguchi, Akira Ishiguro, Akira Ohar, Seiji Kojima, Shouichi Ohga, Etsuro Ito, Hitoshi Kanno, Elevated Red Cell Reduced Glutathione Is a Novel Biomarker of Diamond-Blackfan Anemia. the 56th ASH Annual Meeting and Exposition. San Francisco, CA, 2014年12月

2. 国内学会

- 1) 大隈和. HTLV-1 感染症の疫学的研究とその対策. 第24回感染研シンポジウム、東京、2014年5月21日
- 2) 栗林和華子、水上拓郎、滝澤和也、倉光球、浅田善久、岩間厚志、松岡雄雅、濱口功. 成人T細胞白血病(ATL)モデルマウスであるHBZトランスジェニックマウスにおける癌幹細胞の同定の試み. 第24回KTCC, 京都, 2014年6月
- 3) 水上拓郎、百瀬暖佳、倉光球、滝澤和也、齋藤益満、古畑啓子、荒木久美子、石井健、濱口功. トキシコゲノミクスを応用した新規ワクチンアジュバント添加・インフルエンザワクチンの安全性試験法の開発. 第41回日本毒性学会学術年会. 神戸市. 平成26年7月
- 4) 平松竜司. 着床期の哺乳類胚発生における胚-母体間の力学的相互作用. 第54回先天異常学会学術集会、相模原、平成26年7月
- 5) 大隈和、日吉真照、滝澤和也、齋藤益満、浜口功. CCR4リガンドTARCを用いた新規抗HTLV-1分子標的治療薬の開発. 第1回日本HTLV-1学会学術集会、東京、2014年8月
- 6) 井上由紀子、守田麻衣子、相良康子、後藤信代、倉光球、濱口功、迫田岩根、入田和男、清川博之. WB判定保留事例のFollow-up -HTLV-1抗体確認検査に関する考察-. 第1回日本HTLV-1学会学術集会、東京、2014年8月
- 7) 佐竹正博、相良康子、岩永正子、濱口功. 献血者から明らかになったHTLV-1水平感染の実態. 第1回日本HTLV-1学会学術集会、東京、2014年8月

8) 栗林和華子、水上拓郎、滝澤和也、倉光球、浅田善久、岩間厚志、松岡雄雅、濱口功. HTLV-1モデルマウスであるHBZ-Tgマウスにおける癌幹細胞の同定と機能解析. 第1回日本HTLV-1学会 2014年8月

9) 水上拓郎、滝澤和也、平松竜司、倉光球、百瀬暖佳、山口一成、濱口功. 造血組織における新たな一過性ニッチ細胞(TNCs)の同定とその多様な機能. 第157回日本獣医学会学術集会. 北海道大学 平成26年9月

10) 平松竜司. 胚発生過程における“力”をどのように捉るか. 第157回日本獣医学会学術集会. 北海道大学 平成26年9月

11) Wakako Kuribayashi, Takuo Mizukami, Kazuya Takizawa, Madoka Kuramitsu, Iwama Atsushi, Yoshihisa Asada, Masao Matsuoka, Isao Hamaguchi. Identification of cancer stem cells in an HBZ transgenic mouse model of ATL. 第76回日本血液学会 2014年10月

12) 下池貴志、野島清子、脇田隆宇、岡田義昭. 血液製剤におけるC型肝炎ウイルスの不活化機構の解明. 第62回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014年11月

13) 相良康子、井上由紀子、守田麻衣子、岩永正子、矢持忠徳、渡邊俊樹、浜口功、清川博之、HTLV-1 PVLとHLA Class I結合peptideの乖離時間との関連. 第62回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014年11月

14) Hiramatsu R, Kimura-Yoshida C, Matsuo I: Mechanical interaction between embryo and maternal uterine tissue in the anterior-posterior axis formation of mouse embryo. 第37回日本分子生物学会年会、横浜、2014年11月

15) 前山順一、山崎利雄、山本十糸子、林大介、松本壮吉、伊保澄子、山本三郎: TLR9リガンドであるG9.1をアジュバントとして用いた結核ブースターワクチンの開発. 第18回日本ワクチン学会学術集会、福岡、2014年12月

16) 内藤誠之郎、住田知也、兒玉賢洋、清原知子、前山順一: 中空型マイクロニードルを利用したワクチン抗原の皮内投与. 第18回日本ワクチン学会学術集会、福岡、2014年12月

17) Odaka C: BRCA1 deficiency leads to aberrant differentiation in mouse thymic epithelium. 第43回日本免疫学会総会、京都、2014年12月

18) Maeyama J, Suzuki F, Yamamoto S, Iho S: A novel phosphodiester oligodeoxynucleotide containing palindromic CpG motif as a mucosal adjuvant

stimulates plasmacytoid dendritic cell-mediated Th1 Immunity. 第43回日本免疫学会総会・学術集会、京都、2014年12月

19) 百瀬暖佳、水上拓郎、倉光球、安藤栄里子、立花滋博、滝澤和也、益見厚子、永田伴子、浜口功. 遺伝子発現解析による安全性評価法の構築とアジュバント含有インフルエンザ HA ワクチンへの応用. 第8回次世代アジュバント研究会. 大阪. 2015年1月

20) 前山順一、山崎利雄、山本十糸子、林大介、松本壮吉、伊保澄子、山本三郎: 結核菌組換えタンパク質 MDP1 および CpG-DNA である G9.1 を用いた結核ブースターワクチンの開発、第88回日本細菌学会総会、岐阜、2015年3月

21) 益見厚子、持田恵子、滝澤和也、水上拓郎、森茂太郎、柴山恵吾、浜口功. Mycobacterium avium 感染マウスの造血幹細胞の解析. 日本薬学会第135年回. 神戸. 2015年3月

21) 深澤秀輔、益見厚子、細菌型チロシンキナーゼ阻害剤探索系の開発、日本薬学会第135年回. 神戸. 2015年3月