

1 3. 品質保証・管理部

部長 石井 孝司

概要

品質保証・管理部は、平成26年4月に2つの省令室(放射能管理室、検定検査品質保証室)が組織再編されて発足した部である。令和2年4月に、感染研の情報ネットワーク管理を業務とする第三室が新設され、3室からなる体制になった。それぞれの室の機能は大きく異なっているが、管理業務においてそれぞれの室の知見や手法を共有し合うことで、互いの専門性を生かした取組が期待されている。

第一室は、室長(藤本浩文)、主任研究官2名(作道隆、本田尚子)、再任用職員3名(深澤秀輔、前山順一、花田賢太郎)の6名からなり、放射線同位元素等規制法に則った適切な施設及び機器の維持管理、並びに施設を使用する放射線業務従事者に対する教育及び訓練を行い、一方で生物学的な研究も実施した。放射線取扱主任者は、戸山庁舎では石井孝司と藤本浩文が、村山庁舎では終元巖(病原体ゲノム解析研究センター・第一室長)が務めた。特定放射性同位元素防護管理者は、戸山庁舎は藤本が、村山庁舎は石井が務めた。

非密封放射性同位元素(RI)の使用量は、近年のRIを用いない実験手法の発展に伴い減少傾向が続いている。一方でRIを用いない実験スペースの不足を解消する必要性もあり、戸山庁舎の4階から地下2階部分のRI管理区域の非管理区域化、村山庁舎6号棟BSL3区域内の放射能管理区域の廃止、ハンセン病研究センター庁舎の全ての放射線施設の廃止が行われた。なお、放射性同位元素の保管、使用、廃棄に関しては、日頃より放射線取扱業務従事者、各部等の使用施設責任者及び放射能委員によって適切に行われており、各施設も適切に点検を受けて正常に稼働している。

第二室は、室長(落合雅樹)、主任研究官3名(内藤誠之郎、藤田賢太郎、湯浅磨里(令和4年1月より))、再任用職員2名(木所稔、板村繁之(国際協力室、ウイルス第三部、インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センターと併任))、非常勤職員3名(内田孝子、富樫祐子(総務部所属)、岡村望)の9名からなり、生物学的製剤及び抗菌性物質製剤の国家検定・検査における成績の信頼性保証業務並びにこれらに必要な調査及び研究を行った。

今後の国家検定のあり方として、血液・安全性研究部が中心となって進めていた血液製剤等への製造・試験記録等要約書(サマリーロットプロトコール:SLP)審査については、令和3年7月から導入された。品質保証・管理部も、血漿分画製剤メーカー及び抗毒素製剤メーカーから提出されたSLP相当様式(案)の確認等に協力した。

平成24年3月に日本が医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme:PIC/S)への加盟申請に合わせて、公的医薬品試験検査機関(Official Medicines Control Laboratory:OMCL)である感染研もPIC/Sが求めるISO17025に準拠した信頼性保証体制が求められるようになった。なかでも、前年度の検定検査業務を所長が総括し今後の方針を決定するマネジメントレビューと、検定検査業務の適切性を厚生労働省が評価する実地調査は、第二室が対応する重要な業務である。令和3年8月30日に所長によるマネジメントレビューが実施され、第二室は各部等から提出された総括書、資料をまとめ、所長のレビューを補佐する役目を担った。監視指導・麻薬対策課とPMDAによるOMCLの認定に係る調査については、前年度と合わせた実地調査が令和3年9月1日に実施された。

生物学的製剤に係る国際的な協力活動については、生物学的製剤の標準化と評価に関するWHO Collaborating Centre(WHOCC)活動(WHO Collaborating Centre for Standardization and Evaluation of Biologicals)が全所的に行われており、毎年活動全般の取りまとめと報告、4年に1度の再認定作業は部の重要な任務である。また、WHOの生物学的製剤の標準化に関する専門家会議(Expert Committee on Biological Standardization:ECBS)で議論される内容について、所内の意見取りまとめを行い、国際会議の場で必要に応じて主張し、その結果を所内に持ち帰って報告も行っている。

平成25年4月1日に改正予防接種法が施行され、PMDAに報告された予防接種後副反応疑い報告書が感染研にも共有されることになり、感染症疫学センターと第二室が協力して集計し、定期的に所内報告を行っている。さらに、感染症疫学センターと協力して

品質保証・管理部

開発した予防接種後副反応疑い報告書等の情報を集計・解析する副反応アプリ等の改良を進めている。

令和2年4月に新設された第三室は、室長(鈴木貢、令和3年9月より)、主任研究官1名(加納和彦)、再任用職員1名(石川淳)、非常勤職員1名(新井万柚子、令和3年6月より)の4名からなり、感染研の所内ネットワークシステム(研究情報ネットワーク:NIH-NET)の管理運用を主な業務としている。これまではこのような業務を担当する部署は感染研には存在せず、主として研究情報運営委員会が担ってきたが、昨年度から品質保証・管理部第三室が所掌として担当していくことになり、研究情報運営委員会と共同で、所員のインターネット利用基盤の整備を行っている。なお、総務部所属の3名の非常勤職員(高橋信彦、氏原正敏、高橋園香)も、研究情報運営委員会の事務局として所内ネットワーク管理業務を遂行している。

NIH-NETの管理運用業務としては、e-mailの利用、研究用Webサイト基盤の提供などである。各々が科研費・事業費等で構築・運用している個別情報システムにネットワーク環境とインターネット接続サービスを提供することで、事業費・研究費の効率化に寄与している。また、情報ネットワークに付随する情報セキュリティリスクの増大に対応するため、NIH-NETのセキュリティ強化策の検討、所員に対する情報セキュリティ教育及び訓練等を実施するとともに、インシデント発生時は、CSIRT(Computer Security Incidence Response Team)事務局としてその対応にあっている。テレワーク環境の整備に向けては、所内VPNサービスの拡充とICT(Information and Communication Technology)の利活用の検討を行っている。さらに、ホームページ管理運営委員会と共同で感染研公式Webサイトの運用も行っている。

感染研では、在宅ワークのセキュリティ強化や効率化等も考慮して、令和2年度末からMicrosoft 365を試験的かつ限定的に利用を開始していたが、令和4年度からの所内全体での本格的な導入に向けて、研究企画調整センターと共に、新規採用の職員や非常勤職員を加えて、その仕様策定と調整や、感染研に特化したマニュアル類等の整備を行った。

最後に人事面では、鈴木貢が第三室長として令和3年9月に島根大から着任した。これまで感染研に不在であった計算機工学の専門家であり、ネットワーク管理に留まらない活躍を期待したい。また、湯浅磨里が第二室の主任研究官として令和4年1月に東京医

科歯科大から着任した。これまでの研究分野とはかなり異なる業務を担当することになるが、柔軟な対応力があり今後が期待できる。

業績

調査・研究

I. 放射線による DNA 損傷とその修復機構の解析

1. 損傷修復タンパク質の核移行制御機構に関する研究

DNA 二本鎖切断 (DSB) 修復酵素 Ku のサブユニットである

Ku70 は DSB 修復以外にも多くの核内/核外プロセスに関与しており、Ku70 の細胞内局在を正確に制御する機構が不可欠であると考えられる。昨年度まで、Ku70 の核移行シグナル (NLS) を含むペプチド鎖と核輸送タンパク質である importin- α (Imp α) との相互作用を分子シミュレーション、および細胞生物学的手法を用いて解析し、Ku70 NLS 中のリジン残基がアセチル化されると Imp α -Ku70 NLS 間の結合力が低下する可能性を示した。昨年度は、得られた結果を論文にまとめ投稿した。一方、Imp α と複合体を形成する NLS と考えられる領域は Ku の別のサブユニット Ku80、および Ku が関与する DSB 修復経路である non-homologous end-joining 過程の主要タンパク質である XRCC4 にも存在している。現在これらのタンパク質の NLS 様配列と Imp α との相互作用を分子シミュレーションを用いて解析を進めている。[藤本浩文、石井孝司；小池学(量研機構)]

II. 抗活性酸素物質の細胞内動態に関する研究

電離放射線が生体に与える影響は直接効果と間接効果に大別される。間接効果においては放射線が水に作用することで発生する活性酸素が DNA に損傷を与えると考えられている。また、活性酸素は病原体と宿主との相互作用においても数々の役割が報告されている。

抗活性酸素物質カロテノイドの細胞内動態をつかさどる機構を明らかにするため、まだ明らかになっていないカロテノイドの細胞外搬出機構について、モデル生物の突然変異体を用いて解明を目指した。

細胞外搬出を担う遺伝子の一つが座位するゲノム上の領域をポジショナルクローニングの手法で絞り込み、ウイルスの受容体としても知られるコレステロールを輸送する膜タンパク質の相同分子をコードする遺伝子が最大40コピー程タンデムに多重重複している配列を見出した。優性阻害の対立遺伝子においては、この多重重複している配列の1コピーに同一の gypsy 型レトロトランスポゾンが10個連結した配列が挿入しており、その挿入部位からアンチセンス鎖

RNAが大量に作られていた。このアンチセンス鎖RNAは、長鎖のものからpiRNAやsiRNAに類似する短鎖のものまで含む多様な配列から構成されていた。このアンチセンス鎖RNAが膜タンパク質の発現量を低下させることでカロテノイドの細胞外搬出が抑制されたと考えられた。

細胞外搬出を担うと推測された別の遺伝子についてもゲノム上の領域をポジショナルクローニングの手法で絞り込んだ。また、野生型個体と変異体について遺伝子発現量をRNA-seqで網羅的に比較した。その結果、絞り込まれたゲノム上の領域にステロイドホルモンを還元する酵素の遺伝子が存在し、それがRNA-seq解析において発現量の違いが最も大きい遺伝子であることが分かった。変異体で遺伝子構造を解析したところ、コーディング領域を含む約11kbの欠失が認められた。

過去の研究で得たカロテノイドの細胞内搬入および細胞内輸送に関わる遺伝子も全てステロイドの細胞内動態に関わる因子の相同分子であったことから、カロテノイドの細胞内動態は全般的にステロイドのものと類似していることが推測された。

[作道隆；糸川健太郎(病原体ゲノム解析研究センター)；伴野豊(九州大学)、桑崎誠剛、生川潤子、山本公子、飯塚哲也、瀬筒秀樹(農研機構)]

III. 抗結核薬開発に関する研究

1. ストレプトマイシン (SM) を増殖に必要とする SM 要求性ワクチン株 *Mycobacterium bovis* BCG の SM 依存性機構の解明

SM を増殖に必要とする SM 要求性ワクチン株 *Mycobacterium bovis* BCG の SM 依存性機構を解明するため、リボソームを精製し、*in vitro* 翻訳を行った。SM を精製過程で除去した SM 依存性リボソームは、特定のコードンに対して翻訳精度が野生型より高く、SM 濃度依存的にミス翻訳の頻度が野生型に近づくことがルシフェラーゼアッセイおよびウェスタンブロットングにより分かった。[本田尚子、石井孝司；松村隆之(免疫部)、阿戸学(ハンセン病研究センター)；大原直也(岡山大学)]

2. 揮発性代謝産物 (VOCs) の感染症診断への応用

細菌は様々な VOCs を放出しており菌に特徴的な VOCs は感染症の診断に利用されつつある。BCG Tokyo 株の VOCs を GC-MS により測定したところ結核菌に特徴的とされる3成分を多量に検出

した。抗生物質の添加により減少したことから増殖に伴い発生し、抗菌薬の効果の指標となることが示唆された[本田尚子、石井孝司；熊井康人、鈴木一平、竹林純(国立健康・栄養研究所)]

IV. 細菌型チロシンキナーゼに関する研究

細菌には真核生物キナーゼとは相同性のないチロシンキナーゼが存在する。昨年度触媒サブユニット、調節サブユニットが分かっているグラム陽性菌のチロシンキナーゼをヒト培養細胞株に発現させ、チロシンキナーゼ活性を検出した。今年度は触媒サブユニット、調節サブユニットが同じタンパク上にある、一体型の大腸菌チロシンキナーゼを2種、ヒト培養細胞株に発現させ、チロシンキナーゼ活性を検出した。種々変異体を作製し、活性発現に重要な領域、アミノ酸残基を解析した。[深澤秀輔]

V. CERT機能の制御機序とその破綻に関する研究

1. CERTのコイルドコイル様領域の解析

脂質ラフトの重要な構成因子であるスフィンゴミエリンは、小胞体で合成された前駆体セラミドがセラミド輸送タンパク質 CERT を介してゴルジ体へと輸送されて生産される。CERTのN末には phosphatidylinositol 4-monophosphate (PI4P) 結合能を有する pleckstrin homology (PH)ドメインがあり、そのすぐ下流にあるセリンリピートモチーフ (serine-repeat motif; SRM) が多重リン酸化されると、CERTのPI4P結合活性と、C末領域のSTARTドメインの持つ膜間セラミド輸送活性が同時に抑制される。CERT分子内のコイルドコイル様領域(CCR)への変異導入により、SRMリン酸化依存性の抑制制御が不全となることを昨年度までに見出していた。本年度は、CERTは通常三量体を形成しているが、CCR領域への変異導入によってCERTの三量体形成が不安定化することを明らかにした。[花田賢太郎；後藤麻子、熊谷圭悟(細胞化学部)]

2. CERTを小胞体—ゴルジ体連携ゾーンで適切に機能させる因子の研究

CERTは小胞体—ゴルジ体膜接触部位で機能することで効率の良いオルガネラ間セラミド輸送を行っている。CERTを小胞体—ゴルジ体連携ゾーンで適切に機能させることに関わる遺伝子群 (*PI4KB*、*ACBD3*、*C10orf76*)を昨年度までに見出し、本年度は、ゴルジ体上の主たるPI4P合成酵素であるPI4KBは、ACBD3、

*C10orf76*に依存してそれぞれ近位ゴルジ体、遠位ゴルジ体にリクルートされることを超解像顕微鏡解析などから明らかにした。[花田賢太郎；水池彩、酒井祥太、山地俊之(細胞化学部)；加藤薫(産総研)]

3. CERT機能の抑制制御に関わるカゼインキナーゼ1 γ の研究

カゼインキナーゼ1 γ (CSNK1G)群はCERTのSRMを多重リン酸化することでCERT機能を抑制制御している。我々は、HeLa細胞ゲノムの*CSNK1G3*遺伝子がC末端領域欠変異を起こすと、CERT SRMが常に多重リン酸化されてスフィンゴミエリン合成の阻害を引き起こすことを昨年度までに見出していた。その後の解析から、野生型CSNK1Gは、その脂肪酸修飾部位を含むC末端領域に依存してポスト・ゴルジ領域と推定されるコンパートメントに局在することで、機能調節されていることを明らかにした。[花田賢太郎；後藤麻子、酒井祥太、水池彩、山地俊之(細胞化学部)]

4. 高浸透圧ストレスにより誘導されるCERT非依存性のスフィンゴミエリン合成

高浸透圧ストレスによりCERTとVAPとの相互作用がS315リン酸化依存的に顕著に増強することを昨年度までに見出していた。高浸透圧ストレスでスフィンゴミエリンの新合成も亢進したが、本亢進はCERT欠失細胞でも起こった。種々の解析から、このCERT非依存性のスフィンゴミエリン合成亢進は、高浸透圧ストレスによって極長鎖セラミドの合成が増えるためと示唆された。[花田賢太郎；島崎健太郎、酒井祥太、山地俊之、熊谷圭悟(細胞化学部)]

5. 精神発達遅滞の原因と示唆されているCERT1変異の解析

常染色体ドミナント遺伝性の精神発達遅滞の原因変異の一つにCERTをコードする遺伝子CERT1上のミスセンス変異が日欧米で報告されており、この変異はCERT SRMの多重リン酸化を介した機能抑制制御の不全を導くと推定されている。我々はSRM以外の領域でのアミノ酸変異によってCERT SRMリン酸化が損なわれて抑制が不全となる例を見出し、異常活性型のCERTは細胞で特徴的な分布をすることも明らかにした。[花田賢太郎；田村律人、酒井祥太、後藤麻子、水池彩(細胞化学部)；Loreto Martorell, Roser Colomé, Juan Darío Ortigoza-Escobar(スペイン国 Hospital Sant Joan de Déu)]

VI. 病原体感染に関わる宿主オルガネラ機能と動態に関する研究

1. スフィンゴ脂質欠失細胞の樹立と性状解析

スフィンゴ脂質生合成の初発段階を担う酵素セリン・パルミトイル転移酵素 (serine palmitoyltransferase; SPT) のサブユニットを欠損させた HeLa 細胞 (SPTSSA KO 細胞) を用いて、内因性のスフィンゴ脂質を欠失させた細胞を作成した。無血清培地で細胞培養しつつクラミジア・トラコマティス感染実験を行ったところ、親株の HeLa 細胞と比べて SPT 欠損細胞ではクラミジアの感染増殖が低下した。しかし、SPT KO 細胞に感染させて得た子孫クラミジアは親株 HeLa 細胞に由来するものと同程度の二次感染能を示した。CERT 遺伝子を欠失させると感染増殖不能になることから、CERT はクラミジアの感染増殖に必須であると考えられるが、宿主細胞由来セラミドの輸送とは異なる CERT 機能をクラミジアは利用している可能性が浮かび上がってきた。[花田賢太郎；酒井祥太、熊谷圭悟 (細胞化学部)]

2. CERT 阻害剤の立体異性体による未知のメカニズムを介した抗クラミジア活性の発見

各種 CERT 阻害剤、および、その立体異性体がクラミジア・トラコマティスの増殖に与える影響について調べている途中、これらの化合物の抗クラミジア活性は概ね CERT 阻害活性の強さと相関していたが、ある化合物の立体異性体は CERT への阻害活性をほとんど示さないにもかかわらず、クラミジアの増殖を顕著に抑制することを見出した。さらに、本化合物がクラミジアの特定の酵素反応を抑制していることや、網様体から基本小体への分化を抑制または遅延することが判明した。[花田賢太郎；熊谷圭悟 (細胞化学部)；上野雅晴 (徳島大学)；小林修 (東京大学)]

3. ウイルス感染細胞の無染色・非侵襲的条件下でのライブ観察

無染色・非侵襲的条件下での病原体感染細胞高解像度できるアポダイズド位相差顕微鏡解析システムを昨年度中に構築し、本年度は、本システムを活用して種々のウイルス感染細胞のライブイメージ観察を予備的に実施した。[花田賢太郎；中村優子、島崎健太郎、齊藤恭子、深澤征義 (細胞化学部)；加藤薫 (産総研)]

4. アポダイズド位相差像におけるオルガネラの同定

アポダイズド位相差顕微鏡システムを用いて HeLa 細胞や Vero 細胞の無染色ライブ観察を行った。ミトコンドリアなど特徴的な形態を有するオルガネラは比較的高い精度で無染色ライブイメージング可能であり、網目構造の小胞体も条件によっては無染色で観察可能と示唆された。一方、球状の小胞形態を持つオルガネラは、特異的なオルガネラ標識を導入して平行観察するといった同定作業を随時行う必要があると示唆された。[花田賢太郎；島崎健太郎、中村優子、齊藤恭子 (細胞化学部)；加藤薫 (産総研)]

VII. 感染症対策に資する培養宿主細胞の改良・開発研究

1. Vero E6 細胞株のゲノム配列決定と Vero 細胞亜株ゲノム間の比較解析

アフリカミドリザル腎臓から樹立された Vero 細胞は、多様なウイルスが増殖できる細胞である。Vero 細胞系列の亜株である Vero E6 (別名 VERO C1006) 株およびその誘導体は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルスを効率よく増やすため、SARS CoV-2 の研究では最も使用される培養細胞種になっている。この度、我々がすでにゲノム解読していた複数の Vero 細胞亜株に次いで Vero E6 株のゲノム配列を決定して比較検討した。その結果、(1) Vero 細胞系列は、Vero JCRB0111 株と Vero ATCC CCL81 株を含む系統と Vero 76 や Vero E6 を含む系統の二つに大別できること、(2) 株間でゲノムのコピー数多型があること、(3) 内在性サルレトロウイルス挿入位置や I 型インターフェロン遺伝子クラスターのホモ接合性欠失位置はどの株でも同一であることなどが分かった。[花田賢太郎；山地俊之、佐久間智理 (細胞化学部)；笠井文生、小原有弘 (医薬基盤・健康・栄養研)；小西一弘、遠藤俊徳、長田直樹 (北大)]

2. ポリオ根絶グローバル・アクション・プランに資するポリオウイルス非感受性 Vero 細胞株の作製

ポリオ根絶を目指し WHO が策定した最終局面の行動計画 (Global Action Plan, 3rd edition; GAPIII) への対応を念頭に、ポリオウイルス受容体 (PVR) を欠損させた Vero 細胞由来の新規細胞株を樹立し、ポリオウイルス (PV) 非感受性であることを昨年度までに確認していた。本年度は、風疹ウイルス、麻疹ウイルスおよび日本脳炎ウイルスに対する感染実験を行い、いずれのウイルスに対しても

品質保証・管理部

PVR 欠損 Vero 細胞は親株と同等の高感受性を示すことを確認した。PV 流行地域で採取された検体等から PV 以外のウイルスを培養増殖させたい場合に PVR 欠損 Vero 細胞を使えば PV を意図せず増殖させてしまうリスクを最小限に抑えられると期待される。[花田賢太郎；中村優子、齊藤恭子、山地俊之(細胞化学部)；染谷健二、竹田誠(ウイルス第三部)]

3. 黄熱ウイルス(YFV)サブゲノミックレプリコンを維持する Vero 細胞の性状解析

これまでに YFV (17D-204) 由来サブゲノミックレプリコンの複製が持続的に起こる Vero 細胞(レプリコン細胞)を樹立している。複製タンパク質 NS4B と複製中間体・二本鎖 RNA の細胞内分布を比較したところ、いずれの細胞においても NS4B タンパク質は主に細胞の核周辺領域に集積し、二本鎖 RNA は一部核周辺に集積しながら細胞内の広い範囲に点状に分布していた。この類似性は、レプリコン細胞が YFV 感染細胞におけるゲノム複製を疑似していることを支持する。[花田賢太郎；齊藤恭子、島崎健太郎、中村優子(細胞化学部)；加藤薫(産業技術総合研究所)]

4. サル内在性レトロウイルスの性状解析

Vero 細胞のゲノムには、完全長で変異のないサル内在性レトロウイルス(SERV)配列が少なくとも2つ存在する。これまでに、SERV 遺伝子の一つを HEK293FT 細胞に導入すると、細胞内と培養上清に SERV RNA が検出されていた。今回、SERV を導入した HEK293FT 細胞の培養上清に逆転写酵素活性も検出されたことから、導入した SERV 遺伝子由来するウイルス粒子の産生・出芽は起こりえると示唆された。[花田賢太郎；齊藤恭子、山地俊之(細胞化学部)；佐久間智理(細菌第一部)]

VIII. 生物学的製剤等の品質管理に関する研究

1. 残存百日咳毒素活性に関する研究

CHO細胞試験は、精製百日せきワクチンの残存百日咳毒素(PT)活性を測定する試験法の1つであり、欧米では原液等の残存PT活性を測定する試験法として用いられている。本試験法では、細胞の形態的な変化を指標として検鏡下で目視判定を行うが、陽性・陰性の境界域での判定が非常に難しく、判定が観察者の経験等に依存し、施設間再現性等に課題がある。そこで、測定器を用いて取得し

た細胞画について、ディープラーニングにより細胞の形態学的な変化の検出を試みたところ、PT陽性として検出されたコロニー面積の比率は毒素量依存的な変化を示す結果が得られた。[落合雅樹、内藤誠之郎、石井孝司；山本明彦(安全実験管理部)；藤本博己(株式会社 SCREENホールディングス)]

2. ワクチン等の品質確保を目的とした国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究

1) ワクチンのリスク評価に関する研究

ワクチンの国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験を導入する基本方針(案)を作成した。リスク評価方法については、評価項目の見直し、解析方法等の検討を進め、令和2年度の実績を含むリスク評価を実施し、試験頻度を減じる対象品目を選定した。また、リスク評価及び試験頻度設定のフロー並びに組織体制が整備された。国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験が導入されることにより、製造技術や品質管理手法の向上、新規モダリティの製品の導入などに応じた国家検定の最適化や国際整合化が期待できる。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、石井孝司]

2) 血液製剤等の国家検定へのSLP審査導入について

令和元年7月1日から血液製剤等へのSLP審査導入に伴う試行が開始され、血漿分画製剤メーカー及び抗毒素製剤メーカー等から提出されたSLP相当様式(案)の確認などに協力した。令和3年7月1日にSLP審査が血液製剤等に拡大され、すべての生物学的製剤(最終製品)の国家検定に導入された。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、木所稔、石井孝司]

3) 試験検査機関の品質システムに関する検討

試験検査機関の品質システムについて検討した。PIC/SやWHOにおいてISO 17025が実質的な国際標準となっている現状を踏まえると、感染研としてもISO 17025の認定を取得することが望ましいと考えられた。認定取得の過程は、品質システムの強化と向上にも資すると期待できる。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、石井孝司]

4) SRD検定の自動処理に関する研究

ワクチンの力価測定で利用されるSRD法(一元放射免疫拡散試験)は、現在人手で行われており、1セット8プレートの処理に2時間程度の時間を要する。ワクチンの検定はロット毎に行われるので、

品質保証・管理部

ワクチン生産量に比例する負荷が検定を行う機関に課されることになり、コンピュータビジョンを用いた測定自動化は重要な研究・開発テーマである。現在、入力されたプレート画像からサンプルを認識できるシステムの試作を完了した。[鈴木貢]

3. 動物試験代替法の検討

生物学的製剤の安全性と有効性を評価する非臨床的試験としての動物試験は、未知の物でも安全性を評価できること、生体としての反応を評価できる等の利点があるものの、その一方で動物飼育等の準備と試験の実施に時間を要すること、個体間のバラツキに起因する実験誤差の幅が大きいこと、使用動物並びにこれらの飼育設備の維持管理に経費を要する欠点がある。国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター新規試験法評価室の日本動物実験代替法評価センター (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods: JaCVAM) の運営委員会活動に参加し、主に化粧品、医薬品開発に用いる動物代替試験の代替手順を学んだ。この一方で、所内の3Rs対応の検討を支援した。今年度は、狂犬病ワクチンの力価試験及び不活化試験、B型肝炎ワクチンの力価試験、不活化ポリオワクチン(セービン株)の力価試験、破傷風トキソイドの力価試験について、動物試験代替法の研究を進めた。また、人道的エンドポイントや、安楽死法の改善についても検討した。[石井孝司、落合雅樹；伊藤陸代、林昌宏、海老原秀喜(ウイルス第一部)、清原知子、染谷雄一、村松正道(ウイルス第二部)、森茂太郎、妹尾充敏、見理剛(細菌第二部)、岩城正昭、花木賢一(安全実験管理部)；小島肇(国立医薬品食品衛生研究所)]

4. SARS-CoV-2 RNA国内参照品の制定に対する統計解析支援

感染研を含む計10施設が参加した核酸増幅検査用SARS-CoV-2 RNA国内参照品(一般用)及び同(血液用)を制定するための共同測定が行われ、結果データの解析を支援した。共同測定データに基づき、国内単位の値付け及び国際標準品(First WHO International Standard for SARS-CoV-2 RNA)に対する相対評価により国際単位の算出を行った。[落合雅樹；野島清子、関洋平、石井美枝子、今井恵子、大隈和、水上拓郎、浜口功(血液・安全性研究部)]

5. 網羅的ゲノム解析に基づくムンプスワクチンの改良研究

国産ムンプスワクチン鳥居株から副反応例(無菌性髄膜炎)の原因となるヴァリアントウイルス(AMV)を除いたメジャークローン(Tmj)について、免疫原性を評価するため、1群5頭のカニクイザルを用いた感染防御実験を行った。対照として鳥居株(T-ori)を用い、皮下接種後10週目に野外株大館株で経鼻感染による攻撃接種を行った。免疫後の中和抗体価と攻撃後のPBL中のウイルス抗原陽性細胞増加率を測定し、ワクチンとしての有効性を評価した。その結果、誘導される中和抗体価は、Tmj株接種群で若干低い傾向を示したもののTori接種群と平均値に有意差は認められなかった。一方、攻撃後の抗原陽性細胞数では、2群間に有意差は無いものの、Tmj群のほうが平均値は低く全頭で耐過したのに対して、Tori接種群では少なくとも1頭でbreakthrough感染が認められた。以上の結果から、Tmj株は有効性の点でも元株(T-ori)と同等以上の結果が得られ、ワクチン候補株として有望であることが示唆された。[木所稔、石井孝司；網康至(安全実験管理部)、村野い子、加藤文博、加藤大志(ウイルス第三部)、須崎百合子(安全実験管理部)]

6. 生物学的製剤基準のあり方に関する研究

現在の生物学的製剤基準(生物基)に存在する問題点を明確化し、その解決策を含め、今後の生物基のあり方について検討を行った。生物基全体を精査したところ、記載の不整合や、一部の用語や規定の定義が不明確であることなどの問題点が存在していた。また、生物基と日本薬局方との間で共通する項目について記載の比較検討を行ったところ、表記の統一が図られていない点が多いことが明らかとなった。さらに、生物基、日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方のいずれの公定書にも収載されているマイコプラズマ否定試験法(培養法、指標細胞法、核酸増幅法)について、公定書間の比較を行った結果、試験方法の選択に関する基準や、試験方法の詳細に差異が認められた。生物基原案作成等に係る指針の作成や、日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方等との整合、調和を図る取組が必要であり、また、それらを含め、今後の生物基のあり方の検討、見直しを担う組織の必要性についても、更なる検討が必要であると考えられた。[藤田賢太郎、落合雅樹、内藤誠之郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、石井孝司；深澤征義(細胞化学部)、見理剛(細菌第二部)]

IX. 微生物の有用遺伝子探索による感染症治療薬開発と薬剤耐性機構に関する研究

1. 生物活性物質生合成遺伝子探索ツールの開発
 感染症治療薬のシードとなる生物活性物質の生合成に与るタンパクに頻繁に見出されるドメインを指標として、放線菌ゲノムに含まれる生物活性物質生合成遺伝子クラスターを効率的に見出すためのウェブツール(2ndFind, <https://biosyn.nih.gov/2ndfind/>)を前年度に引き続き運用した。年度内に国内外から 84,420 回の利用があり、前年度より 31%増加した。[石川淳]

放射線管理業務

I. 講習会

新規放射線取扱業務従事者、継続者、新規外国人放射線取扱業務従事者、放射性同位元素を使用しない管理区域立入者に対する教育訓練を実施した(前出の表参照)。「本田尚子、作道隆、藤本浩文、深澤秀輔、前山順一、石井孝司；終元巖(病原体ゲノム解析研究センター)、清水友紀、内藤万佐子(総務部)】

従事者数

- 1. 戸山 61名(国立健康・栄養研究所も含む)
- 2. 村山 6名

講習会受講者数

1. 新規・継続者講習会

日時	受講者数	備考
令和3年4月12日	11	新規
令和3年4月27日	2	新規
6月7日	3	新規
10月4日	3	新規
11月17日	1	新規
12月24日	1	新規(※)
令和4年1月6日	2	新規(※)
1月7日	1	新規(※)
1月12日	2	新規(※)
1月13日	1	新規(※)
2月7日	4	新規

令和3年5月21日～7月27日	143	継続(※)
合計	174	

セキュリティに係る講習会を除く

新規者講習会には、再従事者登録のための受講を含む

(※)オンラインで実施

2. 外国語講習会

日時	受講者数	備考
	0	
合計	0	

3. 特別講習会

令和3年6月14日～8月6日	25	戸山 TBS、防災センター排水設備担当者
令和3年6月14日～11月1日	34	村山 TBS、警備室
合計	59	

II. 日常管理業務

1. 放射性同位元素の購入・入庫登録、保管・使用記録の管理、放射性同位元素の廃棄物の記録と管理、施設点検、汚染検査、排気・排水の放射性同位元素量の測定、施設の定期点検、放射線取扱業務従事者出入り管理、一時立ち入り者の出入り管理と教育及び訓練、従事者の被曝線量の管理、セキュリティに係る毎週の点検等、日常管理業務を行った。

2. 放射性同位元素で汚染した保管廃棄物を日本アイソトープ協会に払い出した。

3. 戸山、村山、ハンセン研の各事業所の管理状況報告書を6月に厚生労働大臣名で原子力規制委員会に研究支援係を経由して提出した。

4. 放射線源登録管理制度に基づき、研究支援係を通じて戸山と村山の各事業所の線源固有情報等を6月に電子登録した。[本田尚子、作道隆、藤本浩文、深澤秀輔、前山順一、石井孝司；終元巖(病原体ゲノム解析研究センター)、内藤万佐子(総務部)】

品質保証・管理部

放射性同位元素使用状況

1. 戸山(国立健康・栄養研究所も含む)

(単位 MBq)

核種	前年度繰越量	入庫量	使用量
³ H	1592.676	37.000	235.252
¹⁴ C	133.846	0.370	18.675
³² P	0	0	0
³⁵ S	53.692	0	53.692

保管量下限数量比合計 12.9

2. 村山

(単位 MBq)

核種	前年度繰越量	入庫量	使用量
³ H	0	0	0
¹⁴ C	9.992	37.000	14.132
³² P	0	0	0
³⁵ S	0	0	0

保管量下限数量比合計 3.3

信頼性保証業務

I. 生物学的製剤の国家検定・検査に関する信頼性保証業務

1. 国家検定及び検査に係るSOP 原本の一元管理

1) 受付件数

令和3年度中に取扱ったSOP原本の実績は、以下の通りである。
検定SOP:新規作成 24件、修正 1件、改訂 44件、廃止 21件、有効SOP数 587通。検査SOP:新規作成1件、修正 0件、改訂 3件、廃止 0件、有効SOP数 57通。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子；富樫祐子(総務部)、石井孝司]

2) 各部等で作成されたSOP 案へのコメント提出

検定検査に係る新規に作成されたSOP及び改訂されたSOPのうち、各部等で承認前に作成者から確認を依頼されたものについて、「検定・検査の実施に関わる標準作業手順書(検定等SOP)作成要綱」を満たしているかといった観点から内容を精査してコメントを提出した。また、SOP案の確認を依頼されたものについて、その後のSOP原本の提出状況を確認した。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、木所稔、内田孝子、石井孝司]

2. SLP審査に関する業務

1) SLP様式の確認業務

品目間、製販業者間でSLP様式の整合性を図り、適正にSLP審査業務を遂行するために、ワクチン類関係で作成、変更された全てのSLP様式について、製販業者に通知する前の段階で内容を精査し、必要に応じて担当部署に修正等を依頼した。[内藤誠之郎、藤田賢太郎、落合雅樹、湯浅磨里、木所稔、石井孝司]

2) SLP様式の製販業者への通知

医薬品医療機器法施行規則第197条の3に基づいてSLP様式(ワクチン類に限る)を製販業者に通知するための文書の準備を、検定業務専門官と協力して行った。令和3年度中に作成又は変更されて感染研から製販業者に通知されたSLP様式は、計44通であった。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、湯浅磨里、木所稔、石井孝司；草柳秀雄(総務部)]

3) 承認書等の管理及び貸出業務

承認書等は、「承認書等取扱規程」にしたがって厳重なセキュリティのもとで管理され、また、SLP 様式作成及びSLP審査等の担当者に貸し出されている。当室は、総務部業務管理課と協力して承認書等の管理及び貸出業務を行った。[内藤誠之郎、藤田賢太郎、落合雅樹、内田孝子、石井孝司；草柳秀雄(総務部)]

3. マネジメントレビューの実施に関する業務

「検定・検査業務に係るマネジメントレビュー実施手順書」に従い、所長によるマネジメントレビューの実施を補佐した。当部は、マネジメントレビュー総括資料の作成依頼、提出された総括資料の取りまとめ、マネジメントレビューの実施(令和3年8月30日)補佐、所長の評価結果・改善指示事項等のまとめ、関係部署への検定検査業務評価書の配布を行った。[石井孝司、落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、木所稔、内田孝子]

4. 公的医薬品試験検査機関(OMCL)としての感染研の認定調査に係る対応に関する業務

GMP調査要領の別添2(公的認定試験検査機関の要件)に従い、感染研は令和3年9月1日に厚労省監麻課とPMDAによるOMCLの認定に係る調査を受け、令和3年10月18日付でOMCLとして(継続)認定を受けた。[石井孝司、落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、木所稔；草柳秀雄、安藤逸人(総務部)他]

品質保証・管理部

5. 品質保証・管理部第二室のウェブページの運営

検定検査業務の円滑な遂行に資するために、品質保証・管理部第二室のウェブページを、随時、最新の状態に更新した。[内田孝子、内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎；富樫祐子(総務部)、石井孝司]

6. 検定検査業務評価委員会ウェブページの運営

検定検査業務評価委員会からの依頼に応じて、当該委員会ウェブページを随時更新した。[富樫祐子(総務部)；落合雅樹、藤田賢太郎、内藤誠之郎、内田孝子、石井孝司]

7. 生物学的製剤基準ウェブページの運営

生物学的製剤基準の改正告示に対応して、生物学的製剤基準のウェブページを最新の状態に更新した。[藤田賢太郎、内田孝子、内藤誠之郎、落合雅樹、石井孝司]

8. 検定・検査教育研修への協力

検定検査教育小委員会による研修の実施に協力し、また新規者向け講習会において講師を務めた。また、研修の参加者名簿の整備、参加者への受講証の発行、研修の記録の整理とウェブページへの掲載等の面で、検定検査教育小委員会に協力した。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、木所稔、内田孝子、岡村望；富樫祐子(総務部)、石井孝司]

9. 検定・検査に係る品質マネジメントに関する文書の整備

1) 第一階層文書の整備

検定検査品質保証委員会が「検定・検査業務の品質マネジメント指針」第19版案を作成するのに協力し、令和3年7月1日に一部改正された。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、木所稔、石井孝司]

2) 第二階層文書の整備

検定検査品質保証委員会が「検定・検査業務に係るマネジメントレビュー実施手順書」第3版案を作成するのに協力し、一部改正された。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、木所稔、石井孝司]

10. 村山庁舎10号棟標準品保管室管理業務

10号棟の標準品保管室の管理業務を担当し、入室許可者の管理、室温の温度監視等を行った。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、岡村望；富樫祐子(総務部)、石井孝司]

11. 予防接種後副反応疑い(有害事象)報告サーベイランスに関する業務

予防接種法、医薬品医療機器法に基づき、医療機関あるいは企業から厚労省(PMDA)に報告された予防接種後副反応疑い報告書等について、感染症疫学センターと当室が協力して集計し、定期的に所内報告を行った。また、感染症疫学センターと協力して開発した予防接種後副反応疑い報告書等の情報を集計・解析する副反応アプリの改良を進めた。さらに、新型コロナウイルス接種後の報告状況を迅速に確認できる仕組みとしてダッシュボードを導入した。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔、岡村望、石井孝司；多屋馨子、新井智、森野紗衣子、新橋玲子、高梨さやか、三輪晴奈、奥山舞、鈴木基(感染症疫学センター)]

12. 検定・検査業務必携の改定

平成20年3月以降、長らく改定がなされていなかった検定・検査業務必携について、関係する法規の改定や科学的知見の蓄積に伴う更新などを中心にワーキンググループを組織して、改定を進めて行くことになった。所内の執筆者の協力を得て本年度中に、大部分の改定原稿を入手した。引き続き編集作業を進めている。[板村繁之、内藤誠之郎、藤田賢太郎、落合雅樹、石井孝司；駒瀬勝啓(感染症疫学センター)、柗元巖(病原体ゲノム解析研究センター)]

II. 検定コンピュータシステム関連業務

1. 検定コンピュータシステムの管理業務

検定コンピュータシステムの日常メンテナンス業務及びシステム管理業務を実施するとともに、トラブル等への対応、必要に応じてシステムの改善を図った。またシステム保守業者との定例会を開催し、システムに関する情報の共有化及び運用・保守の方針に関する検討を行った。[落合雅樹、藤田賢太郎；富樫祐子(総務部)、内田孝子、内藤誠之郎、石井孝司]

品質保証・管理部

2. 検定告示の一部改正等に伴うシステム情報の登録業務

検定告示の一部改正に伴うシステム情報の登録業務を実施した。また今年度、新たに収去検査の対象品目として受け付けた医薬品のシステムへの登録作業を行った。[落合雅樹、藤田賢太郎；富樫祐子(総務部)、内田孝子、内藤誠之郎、石井孝司]

3. 検定コンピュータ関連ウェブページの運営

検定コンピュータシステムの円滑な運用に資するため、検定コンピュータ関連ウェブページ(検定検査コンピュータ小委員会ページを含む)を随時更新した。[富樫祐子(総務部)；落合雅樹、藤田賢太郎、内藤誠之郎、内田孝子、石井孝司]

4. 検定手数料等の算定に係る支援業務

検定業務専門官からの依頼に応じて、検定手数料、試験検査手数料、製品交付手数料等(検定手数料等)の算定に係る支援業務を行った。[富樫祐子(総務部)；落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、内藤誠之郎、石井孝司；草柳秀雄、吉田正和(総務部)]

信頼性保証に係る国際協力関係業務

I. 国際会議参加

1. Review of animal testing requirements in WHO Guidelines and Recommendations for biologics: a proposal to implement 3Rs principles (令和3年6月、Web)[石井孝司、落合雅樹；岩城正昭(安全実験管理部)；妹尾充敏(細菌第二部)]

2. Meeting of the Western Pacific Regional Alliance of NRAs for Medical Products: Focus on Regulatory Preparedness during Public Health Emergencies (令和3年8月、Web)[石井孝司]

3. 第6回 WPR-NCLワークショップ韓国医薬品食品安全庁主催(令和3年9月、Web)[落合雅樹、石井孝司；水上拓郎、野島清子(血液・安全性研究部)]

4. 第74回WHO 生物学的製剤の標準化に関する専門家会議(WHO ECBS;令和3年10月、Web)[石井孝司、落合雅樹；高橋直聖(治療薬・ワクチン開発研究センター)]

5. 2021 APEC Online Communication Platform for COVID-19

Vaccine Testing Harmonization and Information Exchange of Batch Release Activity台湾食品薬物管理署主催(令和3年10月、Web)[落合雅樹、石井孝司；竹田誠、白戸憲也(ウイルス第三部)]

6. 第4回WHO生物学的製剤の国立試験検査機関ネットワークミーティング(WHO-NNB;令和3年11月、Web)[石井孝司、内藤誠之郎]

7. 第5回日中韓ワクチン研究と品質管理に関するシンポジウム(令和4年3月、感染研主催)[石井孝司、内藤誠之郎、藤田賢太郎、湯浅磨里、板村繁之、木所稔;脇田隆字(所長)；大西真(副所長)、林昌宏(ウイルス第一部)；浜口功、水上拓郎(血液・安全性研究部)、松岡隆介(国際協力室)他]

情報ネットワーク管理業務

I. 日常業務

第三室では以下の情報ネットワーク管理業務を行った。[鈴木貢、石川淳、加納和彦、新井万柚子、上石浩一；高橋信彦、高橋園香、氏原正敏、金井英統(総務部)]

1. ユーザ・機器の登録

各委員からの申請にしたがい、NIH-NET への各種登録作業を行った。令和3年度の登録件数は、ユーザ登録350件、ホスト登録1,357件、その他の登録処理975件であった。

2. 障害の一次対応と業者への指示

ネットワーク障害の発生時に、発生警告の受け取り、障害箇所と原因の調査、障害対応のエスカレーション、保守業者への連絡、修理の指示等を行った。

3. 所内向けWebサーバの維持管理

NIH-NET を利用するための各種設定情報、セキュリティ情報、ネットワーク工事日程等の周知を行った。

4. 電子メールサービス

@nih.go.jp 及び@mid.go.jp のドメイン名で電子メール(Web メール)による外部からの利用も含む)が使えるよう整備している。

5. 研究者への外部 Web 接続環境の提供

研究に関わる情報収集に欠かせない外部研究機関等の Web サービスへの接続環境を提供している。

6. 個別情報システムのための基盤整備

各研究部等の情報発信に利用される個別情報システムへの回線とインターネットでの名前解決環境の提供を行った。

7. 情報セキュリティ対策

政府機関等から得た不正アクセス情報に基づき、セキュリティ対策を担うファイアウォールやプロキシサーバに、遮断設定等の対策を行った。また、所内端末に対しては、セキュリティツール、クライアント管理ツールとエンドポイントマルウェア起動検知ツールのインストールを行った。

8. 講習会の実施

運用的セキュリティ対策として、6回の新規登録者向け情報セキュリティ講習や、e-learning 形式の継続者向け情報セキュリティ講習を実施した。

新規登録者向け情報セキュリティ講習会の参加者数

回	実施日	参加人数
1	令和3年6月14日	99
2	令和3年7月29日	14
3	令和3年9月29日	20
4	令和3年11月26日	21
5	令和4年1月27日	28
6	令和4年3月28日	16
合計		198

II. 今年度の活動内容

令和3年度に行った、通常業務以外の活動は以下のとおりであった。[鈴木貢、石川淳、加納和彦、新井万柚子、上石浩一；高橋信彦、高橋園香、氏原正敏、金井英統(総務部)]

1. NIH-NET の全インフラ機器の更新を行った。
2. 対外接続を SINET5 から SINET6 に切り替えた。それと同時に、戸山・村山・ハンセンの3庁舎の接続方式と SINET との接続を変更することで、所内のネットワーク環境を改善した。
3. Microsoft 365 の令和4年度からの所内全体での本格的な導入に向けて、その設定の仕様策定や、種々の調整、さらに感染研に特化したマニュアル類等の整備を行った。(研究企画調整センターとの共同作業)
4. NIH-NET ニュースリーダを多様な文字コードに対応させ、文字化けを解消するとともに、ユーザーインターフェースを刷新した。

III. 主なシステム障害とセキュリティインシデント

特になし。

その他

I. 放射線管理に係る事項

1. 初めて放射線取扱主任者に選任されて1年以内、以降3年に1度の受講が義務づけられている放射線取扱主任者のための定期講習(石井:令和4年2月18日、終元:令和4年2月15日)を受講した。[石井孝司；終元巖(病原体ゲノム解析研究センター)]
2. 戸山、村山、ハンセン研の関係者で構成されるRI3施設協議会(令和3年11月24日)を開催し、各施設が抱える問題点、今後の計画を共有した。[藤本浩文、作道隆、本田尚子、深澤秀輔、前山順一、石井孝司；終元巖(病原体ゲノム解析研究センター)、大館幸江、福富康夫、塚本裕美子(ハンセン病研究センター)、内藤万佐子(総務部)]

品質保証・管理部

3. 戸山庁舎の安全連絡協議会(第57回令和3年9月8日、第58回令和3年3月10日)の放射線管理関係の資料を作成したが、第57回協議会は中止となり、委員への資料配布のみとなった。第58回協議会に出席し、委員に放射線管理の状況を説明した。[石井孝司、藤本浩文、作道隆、本田尚子、深澤秀輔、前山順一；内藤万佐子(総務部)]

4. 村山庁舎施設運営連絡協議会(第23回令和3年10月19日、第24回令和3年3月29日)に出席し、必要に応じて委員に放射線管理の状況を説明した。[石井孝司]

5. 令和4年3月2日に放射線障害防止法第12条の9および10に基づく戸山庁舎の定期点検、および定期確認を受け、定期検査合格証(放検発2021合第168号)および定期確認証(放確発2021確第154号)が公布された。[石井孝司、藤本浩文、作道隆、本田尚子、深澤秀輔；内藤万佐子(総務部)、竹林純(医薬基盤・健康・栄養研究所)]

6. 管理業務の効率化、およびユーザーの利便性向上のために、放射線取扱業務従事者への教育訓練のオンデマンド化、書類様式の変更等を検討し、それに合わせて放射能管理に係る規程、および下部規程を改訂した。[作道隆、本田尚子、藤本浩文、深澤秀輔、前山順一、石井孝司；終元巖(病原体ゲノム解析研究センター)、内藤万佐子(総務部)]

II. 信頼性保証に係る事項

1. 国内外の機関からの依頼に応じて、生物学的製剤の品質管理試験のデータ解析に用いるために開発した統計解析ソフトウェア(Bioassay Assist)を配付した。今年度の配付実績は、3 機関(国外:0 機関、国内:3 機関)であった。[落合雅樹、藤田賢太郎；富樫祐子(総務部)、内藤誠之郎、内田孝子、堀内善信；脇田隆字(所長)]

III. 新型コロナウイルスの対応に係る事項

1. 検査対応に関して、一部の検査室の整備を行った。また、検査作業の一部を担当した。[作道隆、本田尚子、藤本浩文、深澤秀輔、花田賢太郎、石井孝司；加藤孝宣(ウイルス第二部)、草川茂(エイズ研究センター)、小泉信夫(細菌第一部)、加来義浩(獣医科

学部)、名木稔(薬剤耐性研究センター)、野尻直未、花岡希、吉田初佳、斎藤益満、高橋健一郎、藤本嗣人(感染症危機管理研究センター)、大西真(副所長)]

発表業績一覧

I. 誌上発表

- 欧文発表
 - 1) Sekizuka T, Itokawa K, Hashino M, Okubo K, Ohnishi A, Goto K, Tsukagoshi H, Ehara H, Nomoto R, Ohnishi M, Kuroda M; [Virus Diagnosis Group \(NIID Toyama\)](#); COVID-19 Genomic Surveillance Network in Japan (COG-JP). A discernable increase in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 R.1 lineage carrying an E484K spike protein mutation in Japan. *Infect Genet Evol.* 2021 Oct;94:105013.
 - 2) Yamada S, Fukushi S, Kinoshita H, Ohnishi M, Suzuki T, Fujimoto T, Saijo M, Maeda K; [Virus Diagnosis Group \(NIID Toyama\)](#). Assessment of SARS-CoV-2 infectivity of upper respiratory specimens from COVID-19 patients by virus isolation using VeroE6/TMPRSS2 cells. *BMJ Open Respir Res.* 2021 Feb;8(1):e000830.
 - 3) Kawashima T, Nomura S, Tanoue Y, Yoneoka D, Eguchi A, Chris F. S. Ng, Matsuura K, Shi S, Makiyama K, Uryu S, Kawamura Y, Takayanagi S, Stuart Gilmour, Miyata H, Sunagawa T, Takahashi T, Tsuchihashi Y, Kobayashi Y, Arima Y, [Kanou K](#), Suzuki M, and Hashizume M. Excess All-Cause Deaths during Coronavirus Disease Pandemic, Japan, January–May 2020. *Emerg Infect Dis.* 27(3):789-795 (2021)
 - 4) [Maeyama J.](#), Iho S., Suzuki F., Hayashi D., Yamamoto T., Yamazaki T., Goto Y., Ozeki Y., Matsumoto S. and Yamamoto S. Evaluation of a booster tuberculosis vaccine containing mycobacterial DNA-binding protein 1 and CpG oligodeoxynucleotide G9.1 using a Guinea pig model that elicits immunity to Bacillus Calmette-Guérin. *Tuberculosis* 128: 102067 (2021)
 - 5) Taniguchi K., Hayashi D., Yasuda N., Nakayama M., Yazawa K., Ogawa S., Miyatake Y., Suda S., Tomita H., Tokuda M., Itoh S., [Maeyama J.](#), Ohara N., Yamamoto S., Hida S., Onozaki K., Takii

- T. Comparative Study of the Susceptibility to Oxidative Stress between Two Types of Mycobacterium bovis BCG Tokyo 172 mSphere 6: e00111-21 (2021)
- 6) Isaka M, Okamoto A, Miura Y, Tatsuno I, Maeyama J, Hasegawa T. Streptococcus pyogenes TrxSR Two-Component System Regulates Biofilm Production in Acidic Environments. Infect Immun. Oct 15;89(11):e0036021 (2021)
- 7) Okuno H., Satoh H., Morino S., Arai S., Ochiai M., Fujita K., Naito S., Kato A., Ishii K., Oishi K., Suzuki M. and Tanaka-Taya K. Characteristics and incidence of vaccine adverse events after Bacille Calmette-Guerin vaccination: A national surveillance study in Japan from 2013 to 2017. Vaccine S0264-410X (22) 00672-7 (2022).
- 8) Nomura Y., Noda K., Oohashi Y., Okuda S., Maki K., Ogawa T., Nakano T., Tsuchida N., Ishii K.J., Hayashi K., Iiyama H., Onodera H., Ishii K., Shikano M. and Okabe N. Proposal for the revision of the guidelines for non-clinical studies of vaccines for the prevention of infectious diseases in Japan. Vaccine 40: 2810-2818 (2022)
- 9) Utsumi T., Lusida M.L., Dinana Z., Wahyuni R. M., Soegijanto S., Soetjipto, Athiyah A. F., Sudarmo S. M., Ranuh R. G., Dama A., Juniastuti, Yamani L., N., Doan Y. H., Shimizu H., Ishii K., Matsui C., Deng L., Abe T., Katayama K. and Shoji I. Molecular epidemiology and genetic diversity of Norovirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in East Java, Indonesia in 2015-2019. Infection, Genetics and Evolution 88: 104703 (2021)
- 10) Yoshida M, Mizukami K, Hisasue M, Imanishi I, Kurata K, Ochiai M., Itoh M, Nasukawa T, Uchiyama J, Tsujimoto H, Sakaguchi M. Anaphylaxis after rabies vaccination for dogs in Japan. J Vet Med Sci. 83(8):1202-1205, 2021
- 11) Yoshida M, Mizukami K, Hisasue M, Imanishi I, Kurata K, Ochiai M., Itoh M, Nasukawa T, Uchiyama J, Tsujimoto H, Sakaguchi M. Anaphylaxis after vaccination for cats in Japan. J Vet Med Sci. 84(1): 149–152, 2022
- 12) Kato F, Nakatsu Y, Murano K, Wakata A, Kubota T, Hishiki T, Yamaji T, Kidokoro M., Katoh H, Takeda M. Antiviral activity of CD437 against mumps virus., Front Microbiol. 2021 Nov 16;12:751909. doi: 10.3389/fmicb.2021.751909. eCollection 2021
- 13) Onozuka D, Tanoue Y, Nomura S, Kawashima T, Yoneoka D, Eguchi A, Ng CFS, Matsuura K, Shi S, Makiyama K, Uryu S, Kawamura Y, Takayanagi S, Gilmour S, Hayashi TI, Miyata H, Sera F, Sunagawa T, Takahashi T, Tsuchihashi Y, Kobayashi Y, Arima Y, Kanou K., Suzuki M, Hashizume M. Reduced mortality during the COVID-19 outbreak in Japan, 2020: a two-stage interrupted time-series design. Int J Epidemiol. 51(1):75-84 (2021).
- 14) Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K., Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study. J Epidemiol. doi: 10.2188/jea.JE20210150 (2021).
- 15) Arima Y, Kanou K., Arashiro T, K Ko Y, Otani K, Tsuchihashi Y, Takahashi T, Miyahara R, Sunagawa T, Suzuki M. Epidemiology of Coronavirus Disease 2019 in Japan: Descriptive Findings and Lessons Learned through Surveillance during the First Three Waves. JMA J. 4(3):198-206 (2021).
- 16) Tsuchihashi Y, Arima Y, Takahashi T, Kanou K., Kobayashi Y, Sunagawa T, Suzuki M. Clinical Characteristics and Risk Factors for Severe Outcomes of Novel Coronavirus Infection, January-March 2020, Japan. J Epidemiol. 31(8):487-494 (2021).
- 17) Nagi, M., Tanabe, K., Tanaka, K., Ueno, K., Nakayama, H., Ishikawa, J., Abe, M., Yamagoe, S., Umeyama, T., Nakamura, S., Sugai, M., Hazen, K.C., and Miyazaki, Y. Exhibition of antifungal resistance by sterol-auxotrophic strains of Candida glabrata with intact virulence. JAC Antimicrobial Resistance 4:dla018 (2022).
- 18) Sakuma C, Sekizuka T, Kuroda M, Hanada K., and Yamaji T. Identification of SYS1 as a host factor required for Shiga toxin-mediated cytotoxicity in Vero cells, Int J Mol Sci, 22, article 4936 (2021). Open access: <https://doi.org/10.3390/ijms22094936>
- 19) Yamanaka A, Matsuda M, Okabayashi T, Pitaksajakul P, Ramasoota P, Saito K, Fukasawa M, Hanada K., Matsuura T, Muramatsu M, Shioda T, and Suzuki R. Seroprevalence of flavivirus neutralizing antibodies in Thailand by high-throughput neutralization assay: Endemic circulation of Zika virus before 2012, mSphere, 6, e00339-21 (2021). Open access:

- <https://doi.org/10.1128/mSphere.00339-21> (A.Y. & M.M. are co-first authors)
- 20) Furuichi K, Hiraoka M, Hanada K, Fujiwara T, and Kojima C. Sequence requirements of the FFAT-like motif for specific binding to VAP-A are revealed by NMR, *FEBS Lett*, 595, 2248-2256 (2021). doi: 10.1002/1873-3468.14166.
- 21) Tamura N, Sakai S, Martorell L, Colomé R, Mizuike A, Goto A, Ortigoza-Escobar JD, Hanada K. Intellectual disability-associated mutations in the ceramide transport protein gene CERT1 lead to aberrant function and subcellular distribution, *J Biol Chem*, 297, article 101338 (2021). Open access: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101338> (H.D.O.-E. and K.H are co-correspondence)
- 22) Sugiki T, Lee Y-H, Alsanousi N, Murata K; Kawamura I, Fujiwara T, Hanada K, Kojima C. A hybrid strategy combining solution NMR spectroscopy and isothermal titration calorimetry to characterize protein-nanodisc interaction, *Anal Biochem*, 639, article 114521 (2022). (T.S. & Y.-H. L. are co-first authors) Open access: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2021.114521>
- 23) Hanada K, Sakai S, Kumagai K. Natural ligand-mimetic and nonmimetic inhibitors of the ceramide transport protein CERT, *Int J Mol Sci*, 23, article 2098 (2022). (invited review article) Open access: <https://doi.org/10.3390/ijms23042098>
- 24) Konishi K, Yamaji T, Sakuma C, Kasai F, Endo T, Kohara A, Hanada K, Osada N. Whole-genome sequencing of Vero E6 (VERO C1008) and comparative analysis of four Vero cell sublines, *Front Genetics*, 13, article 801382 (2022). Open access: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2022.801382/full> (K.H. and N.O. are co-correspondence)
- 25) Fujita J, Taniguchi M, Hashizume C, Ueda Y, Sakai S, Kondo T, Hashimoto-Nishimura M, Hanada K, Kosaka T, Okazaki T. Nuclear ceramide is associated with ATM activation in the neocarzinostatin-induced apoptosis of lymphoblastoid cells, *Mol Pharmacol*, 101, 322-333 (2022). DOI: <https://doi.org/10.1124/molpharm.121.000379>
- 26) Shimasaki K, Kumagai K, Sakai S, Yamaji T, Hanada K. Hyperosmotic stress induces phosphorylation of CERT and enhances its tethering throughout the endoplasmic reticulum, *Int J Mol Sci*, 23, article 4025 (2022). Open access <https://doi.org/10.3390/ijms23074025> (K.K. and K.H are co-correspondence)
2. 和文発表
- 1) 花田賢太郎 (翻訳、分担)グッドマンギルマン薬理書第13版 第56章:スルホンアミド類、トリメプリム-スルファミキサゾール、キノロン類および尿路感染症治療薬、廣川書店(2022.1.30 発刊)
- 2) 深澤秀輔 (翻訳、分担)グッドマンギルマン薬理書第13版 第65章:癌の薬物療法の原理、第66章:細胞傷害性薬物、第67章:経路標的療法:モノクローナル抗体、タンパクキナーゼ阻害薬、さまざまな低分子化合物、第68章:癌治療におけるホルモンおよび関連薬物、廣川書店(2022.1.30 発刊)
- II. 学会発表**
1. 国際学会等
- 1) Ochiai M, Yamamoto A, Fujimoto H. The evaluation of CHO cell clustering assay to test for pertussis toxin using automatic whole well image capture and analysis. 11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, August 23–September 2, 2021, Virtual.
- 2) Ochiai M. Recent Issues for National Lot Release of Biological Products in Japan. 6th WPR-NCL Workshop. Organized by MFDS (Korea), September 14, 2021, Virtual.
- 3) Ochiai M. Quality Control and National Lot Release of COVID-19 Vaccines in Japan. 2021 APEC Online Communication Platform for COVID-19 Vaccine Testing Harmonization and Information Exchange of Batch Release Activity. Organized by TFDA (Taiwan), October 26, 2021, Virtual.
- 4) Ochiai M, Ishii K. Quality control and national lot release of COVID-19 vaccines in Japan. 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea), March 7-8, 2022, Virtual.
- 5) Ishii K. On-going activities and major achievements by NIID as

品質保証・管理部

- WHOcc (JPN-28). 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea), March 7-8, 2022, Virtual.
- 6) Monaco-Brown M, Cerone J, Ogbamikael S, Yager E, Yamaji T, Barroso M, Hanada K, Konan K: Modulation of Zika virus replication via glucosylceramide 1 synthase and glycosphingolipids, Eastern Society for Pediatric Research Annual Meeting ESPR2021, March, 9-12, (Poster/Short talk)
2. 国内学会等
- 1) Sakudoh T, Iizuka T, Kuwazaki S, Narukawa J, Yamamoto K, Sezutsu H, Banno Y, Tsuchida K, Ishii K. Silkworm mutants carrying the dominant allele *I* of the *Yellow inhibitor* gene express piRNA-like molecules complementary to a lipid-related gene in a non-reproductive tissue. The 44th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, Dec 3, 2021, Yokohama, Japan.
- 2) 花田賢太郎: 寄生細菌クラミジアは宿主細胞のセラミドをいかにして利用するのか、日本薬学会生物系薬学部会主催第 21 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム～薬学の基礎と臨床～、2021.5.22、東京 (COVID-19 発生に伴う WEB 開催、口頭招待講演)
- 3) 花田賢太郎: COOL STRUTTIN' オルガネラ間脂質輸送、特別講演、第 63 回日本脂質生化学会、2021.6.9-10、高松 (COVID-19 発生に伴う WEB 開催、口頭招待講演)
- 4) 島崎健太郎、熊谷圭悟、花田賢太郎: 高浸透圧ストレスはセラミド輸送タンパク質 CERT のリン酸化および CERT 非依存的なスフィンゴミエリン合成を共誘導する、第 63 回日本脂質生化学会、2021.6.9-10、高松 (COVID-19 発生に伴う WEB 開催、口頭)
- 5) 後藤麻子、江川大地、富重斉生、熊谷圭悟、花田賢太郎: CERT の多重リン酸化依存的な機能抑制における塩基性アミノ酸クラスターの役割、第 63 回日本脂質生化学会、2021.6.9-10、高松 (COVID-19 発生に伴う WEB 開催、口頭)
- 6) 花田賢太郎: 生物の合理性が育んだオルガネラ間脂質輸送システム: 近距離で早く正確にものを運ぶ、シンポジウム「細胞内物質輸送システムの温故知新」、第 73 回日本細胞生物学会、2021.6.29-7.2、京都(口頭) (招待講演) (COVID-19 発生に伴う WEB 開催)
- 7) 後藤麻子、水池彩、山地俊之、花田賢太郎: カゼインキナーゼ 1γ の C 末端領域依存的な細胞内局在の変化がスフィンゴミエリン合成におけるセラミド輸送に影響を及ぼす、第 73 回日本細胞生物学会、2021.6.29-7.2、京都(口頭) (COVID-19 発生に伴うオンライン開催)
- 8) 佐々木桂奈江、森下史、足立拓弥、渡部雄斗、若林貞夫、櫻井香里、養王田正文、山地俊之、花田賢太郎、吉田秀郎: 抗がん剤 OSW-1 によるゴルジ体ストレス応答における PtdIns transfer protein beta (PITPNB) の機能解析、第 73 回日本細胞生物学会、2021.6.29-7.2、京都(口頭) (WEB 開催)
- 9) 島崎健太郎、加藤薫、中村優子、齊藤恭子、深澤征義、花田賢太郎: アポダイズド位相差顕微鏡による無染色・非侵襲での細胞内微細構造動態の観察、シンポジウム「様々な手法で見る生体試料」、第 30 回バイオイメージング学会、2021.9.9-10、WEB 開催(口頭) (招待講演)
- 10) 花田賢太郎: ヒト細胞の作る脂質を病原体が盗み取る仕組み: クラミジアによるセラミド輸送タンパク質ハイジャックを例に、2021 年度 第 5 回 都医学研都民講座「病原体の感染のしくみ - 新型コロナウイルスとクラミジアを例に」、2021.10.21、WEB 開催(口頭) (招待講演)
- 11) 熊谷圭悟、杉木俊彦、児嶋長次郎、花田賢太郎: 宿主細胞からクラミジア・トラコマティスへのセラミドフローを担う分子機構、シンポジウム「感染症と脂質代謝、オルガネラ動態」、第 94 回日本生化学会、2021.11.3-5、横浜(口頭)
- 12) 小松谷啓介、小倉潔、菊池紀仁、川島育夫、花田賢太郎、長田直樹、種子島幸祐、原孝彦、笠原浩二: SARS-CoV-2 S1 タンパク質の脂質ラフトを介した細胞内取り込み、第 94 回日本生化学会、2021.11.3-5、横浜
- 13) 水池彩、酒井祥太、加藤薫、山地俊之、花田賢太郎: 小胞体-ゴルジ体間セラミド輸送ゾーンの形成に重要な PI4KB 結合因子の解析、第 44 回日本分子生物学会年会、2021.12.1-3、横浜
- 14) 齊藤恭子、深澤征義、鈴木亮介、高崎智彦、花田賢太郎: Vero 細胞における黄熱ウイルス 17D 株サブゲノミックレプリコンの持続的な複製の性状解析、第 68 回日本ウイルス学会、2021.11.16-18、神戸、WEB 開催(ポスター)

- 15) 佐々木桂奈江、森下史、足立拓弥、渡部雄斗、若林貞夫、櫻井香里、養王田正文、山地俊之、花田賢太郎、吉田秀郎:抗がん剤 OSW-1 が引き起こすゴルジ体ストレス依存性細胞死はホスホイノシタイド代謝因子によって制御される、第 44 回日本分子生物学会年会、2021.12.1-3、横浜
- 16) 杉木俊彦、李映昊、村田海渡、川村出、藤原敏道、花田賢太郎、児嶋長次郎:溶液 NMR と等温滴定カロリメリーの融合戦略による脂質結合蛋白質-ナノディスク相互作用の分子機序の生物物理学的解明、第 44 回日本分子生物学会年会、2021.12.1-3、横浜
- 17) 森田さより、守島健、佐藤信浩、奥田綾、花田賢太郎、杉山正明、児嶋長次郎:セラミド輸送タンパク質 CERT の抑制型変異体 CERT 10E は安定な 3 量体を形成する、第 44 回日本分子生物学会年会、2021.12.1-3、横浜
- 18) 花田賢太郎: Characteristics of SARS-CoV-2 mRNA/LNP vaccines and their official verification、シンポジウム「COVID-19 に対する治療薬とワクチンに関する最新の動向」、第 95 回日本薬理学会年会、2022.3.7-9、福岡(招待講演)
- 19) 花田賢太郎:小胞体ーゴルジ体膜接触ゾーンで働くセラミド輸送タンパク質 CERT の機能制御とその破綻、シンポジウム「オルガネラ研究の新機軸 —オルガネラ・ゾーンの確立と創薬への展望—」、第 142 回日本薬学会年会、2022.3.25-28、名古屋 (WEB 開催、口頭)
- 20) 本田尚子、中山真彰、松村隆之、関塚剛史、黒田誠、阿戸学、小林和夫、石井孝司、大原直也:Streptomycin dependent *Mycobacterium bovis* BCG possessing a 513 cytosine insertion in 16S rRNA gene、第 95 回細菌学会総会、2022.3.29-31、WEB 開催(ポスター)