

各施設の測定力価の χ^2 検定より今回の試験結果が均一でなかったため、加重平均ではなく、幾何平均値を求めた。その結果、国内標準血清候補 JPN'03 の相対力価は100.9 IU/ml と算出された。

2) パネル血清の力価測定

測定した76検体の血清のうち、41検体が定量範囲を超えた。適当な希釈をし、再測定を行う予定である。

D. 考察

日本国内の臨床現場では、HI法とELISA法が混在している状況である。また、ELISAキットについては、製造社間で検量線や表示法が異なるため、臨床現場では抗体価の解釈に混乱が生じている。このため、ELISAキット間での統一表示の指標やHI法とELISA法の相関を示し、適切に換算できる方法を示す必要がある。一方で、検査センターにおける精度管理や風疹抗体測定用の体外診断薬製造メーカーにおける品質管理には標準血清が必要であるが、国際標準血清は入手が困難であるため、国内標準血清の整備が必要である。本研究では、検査施設と共同で、国内で使用されている複数のELISAキットを用いて国内標準血清候補JPN'03の相対力価(IU/ml)を決定した。また、HI法とELISA法の相関性を検討するため、ヒト血清76検体のIgGとHI価を測定した。今回のELISA測定では半数を超える41検体で定量範囲を超えたため、再度、

適当な希釈を行って測定することとした。これらの結果より、HI価とELISAによる抗体価との相関を示し、両者の互換値を示し、風疹抗体価の解釈による混乱がなくなる事が期待される。さらに適切な力価の検体を選んでパネル血清を制定し、風疹抗体測定用の体外診断薬キットの品質管理、検査施設の精度管理等に利用したいと考えている。

E. 結論

風疹IgG国内標準血清の国際標準血清に対する相対力価を決定した。パネル血清候補については、定量範囲を超えたため、再測定を行う予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

- 1) 岡本貴世子、大槻紀之、駒瀬勝啓、風疹ウイルス遺伝子検出 Real time PCR法の確立、第57回日本ウイルス学会 2009.10.25-27、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

風疹・麻疹抗体測定法の標準化に関する研究：
抗体測定方法の互換性と感染予防レベルの検討

研究分担者 庵原 俊昭 (国立病院機構三重病院・院長・小児科)
研究協力者 中野 貴司 (国立病院機構三重病院小児科)
二井 立恵 (白子クリニック小児科)
菅谷 亜弓 (白子クリニック)
落合 仁 (落合小児科)
渡辺 正博 (すずかこどもクリニック)

研究要旨

本邦は麻疹の排除と先天性風疹症候群(CRS)の排除を目指しており、そのためには風疹抗体と麻疹抗体測定法の標準化と統一した結果の解釈が必要である。今回、各種抗体測定方法の風疹および麻疹の発症予防レベルと感染予防レベルを検討した。風疹麻疹ともに年齢が若いほど接種前抗体価が高くても抗体価が有意上昇する頻度は高いが、多くの人の風疹の発症予防レベルは、HI \geq 16 倍、LA \geq 10IU/ml、EIA \geq 5.0EIA 価、感染予防レベルは、HI \geq 32 倍、LA \geq 25IU/ml、EIA \geq 12.5EIA 価であり、多くの人の麻疹の発症予防レベルは、NT \geq 4 倍、PA \geq 64 倍、EIA \geq 4.0EIA 価、感染予防レベルは、NT \geq 32 倍、PA \geq 512 倍、EIA \geq 16.0EIA 価であった。今回の検討結果から、風疹・麻疹ともに測定方法の違いによる発症予防レベル、感染予防レベルが明確となり、今後の麻疹風疹対策の混乱が軽減されると思われた。

A. 研究目的

本邦は麻疹排除と先天性風疹症候群(CRS)排除を目指している。風疹の発症予防レベルは 10IU/ml、感染予防レベルは 15~25IU/ml であり、麻疹の発症予防レベルは 125~200mIU/ml、感染予防レベルは 500~1000mIU/ml と国際単位で表示されている。

今回、本邦で頻用されている風疹の抗体測定方法である赤血球凝集抑制法(HI)、ラテックス凝集法(LA)、酵素免疫法(EIA)と、麻疹の抗体測定方法である中和法(NT)、粒子凝集法(PA)、EIA の互換性と国際単位への変換方法について検討し、同時に各測定方

法の発症予防レベル・感染予防レベルについて検討した。また、MR ワクチン接種前後の抗体価の動きから、今回提唱する感染予防レベルの適切性についても検討した。

B. 研究方法

1) 風疹 HI、LA、EIA 抗体の互換性と発症予防レベルおよび感染予防レベルの検討

昨年度の研究成果をもとに、文献で示されている風疹発症予防レベルおよび感染予防レベルを検討した。

2) 麻疹 NT 抗体の国際単位化と、NT 抗体、PA 抗体、EIA 抗体の互換性および発症予防レベル・感染予防レベルの検討

麻疹抗体を国際単位で表示しているベニ

ロン®を購入し、各濃度のベニロンが示す NT 抗体価から NT 抗体の国際単位化を検討した。

NT 抗体、PA 抗体、EIA 抗体の測定は、本研究に同意が得られた 67 人の血清を用いて行った。NT 抗体測定には B95a 細胞を用い、チャレンジウイルスには野生株である Yonekawa 株(遺伝子型 D5) を使用し、100%細胞変性効果抑制を示す血清の最大希釈倍数の逆数を抗体価と表示した。PA 抗体(富士レビオ)および EIA 抗体(デンカ生研)は添付文書にしたがって測定した。また、測定結果をもとに麻疹発症予防レベルおよび感染予防レベルを検討した

3)MR ワクチン接種による風疹・麻疹 EIA 抗体の変化

MR ワクチン接種前後の抗体測定に同意が得られた 2 期接種群 75 人、3 期接種群 69 人、思春期群(19~23 歳)59 人を対象に、MR ワクチン接種前、接種 4 週後の血清抗体価を EIA 法で測定した。

C. 研究結果

1) 風疹 HI、LA、EIA 抗体の互換性と発症予防レベルおよび感染予防レベルの検討

昨年度の研究成果から、HI 法で測定された抗体価(倍)はそのまま国際単位(IU/ml)に表示でき、EIA 法で測定された抗体価(EIA 価)は 2 倍にすれば国際単位(IU/ml)に表示できるので、HI 抗体、LA 抗体、EIA 抗体の発症予防レベル、感染予防レベルを表 1 に示した。

2)麻疹 NT 抗体の国際単位化と、NT 抗体、PA 抗体、EIA 抗体の互換性および発症予防レベル・感染予防レベルの検討

10,000 mIU/mL に調整した IVIG の NT 抗体価は 256 倍を示し、1250 mIU/mL に調整した IVIG は NT 抗体価 32 倍、156 mIU/mL に調整した IVIG は NT 抗体価 4 倍を示した。麻疹発症予防レベルは 125~200mIU/mL、感染予防レベルは 500~1000mIU/mL であるので、NT における麻疹発症予防レベルは 4 倍、感染予防レベルは 32 倍と判定した。

麻疹 NT 抗体価と PA 抗体価の関係では、

有意な相関があった ($R=0.78106$ 、 $P<0.0001$)。その相関直線は $\log_2 NT=0.78 \log_2 PA-1.8$ の関係があり、PA の方が NT よりも 2 管高めに表示されることが示された。また、NT 抗体の発症予防レベルは PA 抗体では 64 倍に、感染予防レベルは PA 抗体では 512 倍に相当した。NT 抗体と PA 抗体の発症予防レベルの相関は、感度 66.7%、特異度 95.1%、一致率 92.5% であり ($P=0.00063$)、感染予防レベルの相関は、感度 87.5%、特異度 82.9%、一致率 85.1% であった ($P<0.0001$ 、表 2)。

麻疹 NT 抗体価と EIA 抗体価の関係では、EIA 抗体は 32 EIA 価までは傾き 1.0 の相関で NT 抗体と有意な相関を示すが ($\log_2 NT = 1.07 \log_2 EIA \text{ 価} - 0.14$ 、 $R=0.71929$ 、 $P<0.0001$)、32 EIA 価を越えると有意な相関はあるものの、傾きが 0.5 となり ($\log_2 NT = 0.52 \log_2 EIA \text{ 価} + 4.10$ 、 $R=0.62592$ 、 $P=0.0006$)、NT 抗体 32 倍以上の高い抗体価を示す血清は EIA では低く表示されることが示された。また、麻疹発症予防レベルを $NT \geq 4$ 倍、 $EIA \geq 4.0$ EIA 価としたとき、感度 50%、特異度 95.1%、一致率 91.0% であり ($P=0.00749$)、感染予防レベルを $NT \geq 32$ 倍、 $EIA \geq 16.0$ EIA 価としたときの感度 = 84.4%、特異度 = 80.0%、一致率 82.1% であった ($P<0.0001$ 、表 3)。

麻疹 NT 抗体、PA 抗体、EIA 抗体の発症予防レベル、感染予防レベルを表 4 に示した。

3)MR ワクチン接種による風疹・麻疹 EIA 抗体の変化

昨年度の成果から、EIA 抗体では 2 倍以上の抗体上昇が有意上昇である。MR ワクチン接種による風疹抗体の有意上昇率は、2 期接種群では、 $4<8$ EIA 価 83.3%、 $8<16$ EIA 価 42.1%、3 期接種群では、 $4<8$ EIA 価 57.1%、 $8<16$ EIA 価 33.3%。思春期群では、 $4<8$ EIA 価 33.3%、 $8<16$ EIA 価 0% (17 例中 0 例)と、年齢が高くなるにつれて有意上昇を示す抗体価が低下していた (表 5)。

次に麻疹抗体の有意上昇率を検討すると、2 期接種群では、 $8<16$ EIA 価 91.3%、 $16<32$ EIA 価 46.7%、3 期接種群では、

8<16EIA 価 77.8%、16<32EIA 価 57.1%。思春期群では、8<16EIA 価 63.6%、16<32EIA 価 12.5%と、風疹と同様に年齢が高くなるにつれて有意上昇を示す抗体価が低下していたが（表6）、有意上昇が誘導される抗体価は風疹よりも高値であった。

D. 考察

ウイルス感染症には、潜伏期間が比較的長く（2週間）全身でウイルスが増殖して症状が出現する全身性ウイルス感染症と、局所でウイルスが感染して直ちに症状が出現する局所性ウイルス感染症がある。ウイルスに対する抗体レベルには、陽性レベル、発症予防レベル、感染予防レベルがある。一般に感度の高い方法で測定された陽性閾値レベルの抗体価では発症予防ができないことが多いが、発症しても多くは軽症化する（修飾感染）。

発症予防レベルとは、ウイルスは感染するが症状が出現しないレベルであり、抗体の二次免疫応答が認められる。感染予防レベルとは、ウイルスが感染しないレベルであり、感染の曝露やワクチン接種を受けたときに、抗体の有意上昇が見られないレベルである。病態的に、全身性ウイルス感染症では、感染早期から二次免疫応答がおこり、感染したウイルスの増殖を抑制して発症を防ぐため、発症予防レベルと感染予防レベルは異なっている。

ウイルス感染の予防には、抗体を代表とする液性免疫だけではなく、細胞性免疫や粘膜免疫も関与するため、個々の発症予防や感染予防の抗体価を決定するのは困難であるが、多くの人々の発症予防や感染予防の指標には容易に測定できる抗体が用いられている。麻疹や風疹では発症予防、感染予防する抗体価が国際単位で示されている。

昨年度の成果をもとに、国際単位で表示されている風疹の発症予防レベルおよび感染予防レベルを、本邦で頻用されている HI 抗体価と EIA 抗体価で示した（表1）。今回の MR ワクチン追加接種の結果では、WHO が示す感染予防レベルは、思春期群では一致していたが、2期接種群や3期接

種群では、WHO が示す抗体価よりも高い抗体価で MR ワクチン接種によりブースター効果が認められた。MR ワクチン追加接種の結果から、2期接種群、3期接種群の感染予防レベルは 16EIA 価（32IU/ml 相当）、成人では 8EIA 価（16IU/ml 相当）と推定された。なお、まれに風疹の不顕性感染により CRS 児の発症が報告されていること、風疹の感染予防レベルが 25IU/ml、HI 抗体 32 倍という報告もあることから、HI 抗体 16 倍は発症予防レベルではあるが、妊娠を考えている HI 抗体 16 倍の女性には風疹ワクチン接種が勧められると判断された。

今回の検討では、国際単位で表示されている IVIG を 10,000mIU/ml に調整し、NT 抗体との相関を検討したところ、10,000mIU/ml の IVIG は NT 抗体価 256 倍を示し、NT 抗体による発症予防レベル、感染予防レベルは、それぞれ 4 倍、32 倍に相当した。また、NT 抗体価と PA 抗体価の相関、NT 抗体価と EIA 抗体価の相関から PA と EIA の発症予防レベル、感染予防レベルを推定した。なお、EIA の発症予防レベルについては、8.0EIA 価との報告もある。EIA 抗体 8.0EIA 価を発症予防レベルとしたときの、感度 83.3%、特異度 86.9%、一致率 86.6% ($P=0.00071$) であり、4.0EIA 価を基準としたときと比較し、感度は上昇するものの、特異度と一致率は低下した。

現在多くの人に MR ワクチン 2 回接種が勧められており、MCV の接種率が高まっている。麻疹は基本再生産数 (R_0) = 16~20 とウイルス感染症の中で一番感染力が強い感染症である。麻疹流行規模が小さくなったとき、院内感染対策として医療従事者からの院内感染を 100% 抑制するためには、麻疹ワクチン接種基準を 8.0EIA 価と高めに設定し、一般日常生活を送っている人では 4.0EIA 価に設定するのが現実的と思われる。

今回の検討で、風疹と同様に麻疹においても、MR ワクチン接種により多くの人にブースターがかかるレベルが年齢群により異なっていた。追加接種の結果からは、2期接種群・3期接種群の感染予防レベルは 32EIA 価であり、思春期群では 16EIA 価で

あった。この思春期群の結果は成人において検討した NT 抗体価から推定される EIA の感染予防レベルと一致していた。

一般にワクチン接種により認められる抗体反応は、小児>思春期>成人>高齢者の順になっており、副反応の出現頻度も小児>思春期>成人>高齢者の順である。今回示した年齢群によりブースターがかかる抗体価の違いが、接種後の抗体反応の違いに関与していると推察された。

E. 結論

風疹 HI 抗体、EIA 抗体、LA 抗体と麻疹 NT 抗体、PA 抗体、EIA 抗体の互換性および抗体陽性レベル、発症予防レベル、感染予防レベルを示した。今後の麻疹風疹対策を図る上で、発症予防を目的にするのか、感染予防を目的にするのか、目的に応じて MR ワクチン接種基準を考慮することが大切である。なお、麻疹風疹ともに二期接種群・三期接種群の方が、思春期群よりもブースターがかかる抗体価が高値であり、感

染予防レベルが年齢により異なることを示した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ihara T: The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. Vaccine 27:3234-3236, 2009
- 2) 庵原俊昭: 麻疹風疹(MR)混合ワクチン-麻疹ウイルス野生株の排除を目指して. 小児科臨床 62:2563-2570、2009.
- 3) 庵原俊昭、他: 最近の麻疹・風疹血清疫学の特徴と麻疹・風疹混合(MR)ワクチンによる抗体反応. 三重県小児科医学会報 80:4-11、2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記することなし。

(表 1) 風疹各種抗体測定方法と風疹発症予防レベル・感染予防レベル

	陽性レベル	発症予防レベル	感染予防レベル
文献(IU/ml)	4	10	15~25
LA (IU/ml)	4	10	15~25
HI (倍)	8*	16*	32*
EIA (EIA 価)	2.0	5.0	12.5

*: 風疹 HI 抗体は 8 倍から測定されるので、陽性感度は 8 倍である。風疹発症予防レベル 10IU/ml は HI 抗体 8 倍と 16 倍の間にあり、確実な発症予防レベルは 16 倍となる。また風疹感染予防レベルは 15~25IU/ml であり、高い数値をとると感染予防レベルは HI 抗体 32 倍となる。したがって、風疹発症予防を目的とするときの風疹ワクチン接種基準は、HI 抗体: <8 倍および 8 倍、EIA 抗体: <5.0 EIA 価であり、感染予防を目的とするときの風疹ワクチン接種基準は、HI 抗体: ≤16 倍、EIA 抗体: <12.5 EIA 価である。まれに風疹不顕性感染者から先天性風疹症候群(CRS)児出生の報告があるので、妊娠可能年齢の人では、感染予防レベル以上の抗体価 (HI 抗体 ≥32 倍) が期待される。

(表2) 麻疹 NT 抗体と PA 抗体との関係

		PA (2 ⁿ) 倍										
		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
NT (2 ⁿ)	0	1	1	1								
	1			1	2							
	2			1	1	1	1					
	3				3	2	4	2				
	4				2	3	4		2			
	5		1	1			1	3	3			
	6					1		3	2	1	1	
	7						2	1	5	2	1	
	8							2		1	1	2
	9											
	10											1

発症予防レベル : NT4 倍、PA16 倍 (OR=38.7、P=0.00063)

感染予防レベル : NT32 倍、PA512 倍 (OR=33.8、P<0.0001)

(表3) 麻疹 NT 抗体と EIA[抗体との関係

		PA (2 ⁿ) EIA 価									
		<1.0	1<2	2<3	3<4	4<5	5<6	6<7	7<8	8<	
NT (2 ⁿ)	0		2	1							
	1		1	1	1						
	2		1	1	2						
	3		1	3	6	1					
	4		1		6	4					
	5			1	3	4	1				
	6				2		6				
	7			1		1	5	4			
	8					1	2	1	2		
	9										
	10									1	

発症予防レベル : NT4 倍、EIA<4.0 EIA 価 (OR=19.3、P=0.00749)

感染予防レベル : NT32 倍、EIA<16 EIA 価 (OR=21.6、P<0.0001)

【表 4）麻疹の発症予防レベル・感染予防レベルとワクチン接種基準】

	陽性レベル	発症予防レベル	感染予防レベル
文献(mIU/ml)		125~200	500~1000
NT (倍)	2	4	32
PA (倍)	16	64	256
EIA (EIA 価)	2.0	4.0	16.0

注 1) 添付文書による PA 抗体の陽性閾値は 16 倍であり、PA 32 倍は NT 2 倍に相当し、NT と PA は NT 256 倍までは傾き 0.8 で相関する。麻疹発症予防レベルを NT \geq 4 倍、PA \geq 16 倍としたときの感度=66.7%、特異度=91.0%であり(P=0.00063)、感染予防レベルを NT \geq 32 倍、PA \geq 512 倍としたときの感度=87.5%、特異度=82.9%である (P<0.0001)。

注 2) 麻疹 EIA 抗体は、32 EIA 価までは NT 抗体と傾き 1.0 で相関するが、32 EIA 価を越えると傾きが 0.5 となり、NT 抗体価 32 倍以上の高い抗体価の血清は EIA では低く表示される。麻疹発症予防レベルを NT \geq 4 倍、EIA \geq 4.0 EIA 価としたときの感度=50%、特異度=95.1%であり(P=0.00749)、感染予防レベルを NT \geq 32 倍、EIA \geq 16.0 EIA 価としたときの感度=84.4%、特異度=80.0%である (P<0.0001)。

注 3) 麻疹の集団免疫率は 90~95%であり、今回の発症予防レベルは 95%以上の人が発症を免れると予測されるレベルである。MCV 接種レベルを EIA <8.0 EIA 価に高めると、感度=83.3%、特異度 86.9%となる(P=0.00071)。

【表 5）MR ワクチン接種による接種時期ごとの抗体価別風疹抗体反応】

接種前 EIA 価	2 期接種群(75)			3 期接種群(69)			思春期群(59)		
	\geq 2 倍	2>1.5 倍	<1.5 倍	\geq 2 倍	2>1.5 倍	<1.5 倍	\geq 2 倍	2>1.5 倍	<1.5 倍
<2	6			6			4		
2<4	1	3		9		1	7		1
4<8	1	5	1	2	1	6	9	3	2
8<16	1	8	7	4	6	1	1	1	3
16<32	1	2	1	0	1	6			3
32<64		1	3			1			8
64<128			2						3
合計	4	9	1	1	2	1	2	1	3
(%)	(57.3)	(14.7)	(28.1)	(52.2)	(30.4)	(17.4)	(23.0)	(8.3)	(69.5)

(表6) MR ワクチン接種による接種時期ごとの抗体価別麻疹抗体反応

接種前 EIA 価	2期接種群(75)			3期接種群(68)			思春期群(59)		
	≥2倍	2>1.5倍	<1.5倍	≥2倍	2>1.5倍	<1.5倍	≥2倍	2>1.5倍	<1.5倍
<2	8			5			4		
2<4	9			7			6		
4<8	14			16	1		13	1	2
8<16	21	2		21	4	2	14	7	1
16<32	7	1	7	4		3	1	3	4
32<64		2	2	1	1	3			1
64<128			2					1	1
合計	59	5	11	54	6	8	38	12	9
(%)	(78.7)	(6.7)	(14.7)	(79.4)	(8.8)	(11.8)	(64.4)	(20.3)	(15.3)

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

A型肝炎ウイルス体外診断薬の再評価に関する研究

研究分担者 大西 和夫 (国立感染症研究所・免疫部)
研究協力者 清原 知子 (国立感染症研究所・ウイルス第二部)
石井 孝司 (国立感染症研究所・ウイルス第二部)

研究要旨

A型肝炎ウイルス (HAV) 抗体検出キット再評価のための基盤整備として、HAV 抗体陽性国内血清パネルの作製および HAV 抗体検出技術評価のための研究・検査を行っている。これまでに、急性A型肝炎の国内集団感染の際に患者血清 (IgM 型抗 HAV 抗体陽性) を多数収集し、さらに IgG 型抗 HAV 抗体陽性の国内血清を用いてパネルを構築した。これらの血清パネルを用いて、現在製造販売されている複数のキットの性能評価を進めている。また、抗 HAV 抗体検出キットのコア技術であるモノクローナル抗体と HAV 抗原エピトープの反応特性を評価するために新規の HAV 抗原特異的モノクローナル抗体を多数確立し、定量的評価システムを構築することが出来た。

A. 研究目的

急性 A 型肝炎は A 型肝炎ウイルス (HAV) 感染による疾患で、2~7 週間の潜伏期間ののち一過性の急性肝炎症状を起こす。HAV は糞口感染によって伝播し、その発生状況は衛生環境に左右されることから、急性 A 型肝炎の感染予防対策は社会的に重要な問題として認識されている。急性 A 型肝炎の臨床診断ならびに疫学調査のための体外診断薬として、現行では血清中の抗 HAV 抗体を検出するキットが複数市販されている。これらのキットは数年ごとに感度・特異性の向上が図られ、新しいバージョンに置き換わっている。これらの改良の技術的基礎を把握することが市販されるキットの品質を担保する上で必要不可欠である。これらの技術の基礎となる HAV に対する免疫反応、すなわち使用されるモノクローナル抗体と HAV 抗原の特性および品質管理の評価

手法を確立し、現行の診断薬の再評価を進める。

B. 研究方法

(I) HAV抗体陽性国内血清を収集するシステムの構築：国立感染症研究所・医学倫理審査委員会の承認を受けて国内血清パネルの整備を進めている。(イ) IgM型抗HAV抗体陽性血清パネルを作製するために、急性A型肝炎集団感染が起きた時点で即時に検体の提供を受けることができる体制を確立した。(ロ) IgG型抗HAV抗体陽性血清について、献血血漿を用いたパネル作製を進め、候補検体は、Inhouse-ELISA系を含む複数のキットで測定し、品質を管理した上で血清パネルの性能評価を行った。

(II) 新規 HAV 特異的モノクローナル抗体を用いた HAV 抗原エピトープ反応特性評価系の確立：(イ) Genotype 1a, 1b,

3bの不活化HAVをマウスに免疫して定法により多数のハイブリドーマを確立した。漸次新しいハイブリドーマ株の作成を続行している。モノクローナル抗体は、無血清培地で作成し、プロテインGクロマトグラフィーで精製後、必要に応じてビオチン化標識、酵素標識した。(ロ) HAV補捉ならびにHAV抗体検出ELISAについて抗原濃度、抗体濃度、抗体の組み合わせ、抗体標識法、サンドイッチ法、競合法などの諸条件を検討し、最適化を行った。(ハ) HAV抗体産生B細胞の検出と動態解析について、BALB/cまたはC57BL/6マウスを不活化HAV粒子で免疫し、フローサイトメトリー法により免疫担当細胞の動態を観察した。HAV特異的抗体を細胞表面に発現するB細胞について、HAV免疫後8-10日のマウス脾臓細胞を不活化HAV粒子と反応後、ビオチン化標識抗HAVモノクローナル抗体で染色することにより検出した。

倫理面への配慮

インフォームド・コンセントの上収集する抗HAV抗体陽性血清は連結不可能匿名化され、年齢・性別・臨床経過のみが当研究所に提供される。いずれの血清についても提供者の遺伝子情報等について調べることはない。国立感染症研究所医学倫理審査委員会の承認を受けて実施する。

C. 研究結果

(1) HAV抗体陽性国内血清の収集：IgM型抗HAV抗体陽性血清については、2006年7月の滋賀県の集団発生事例以降、

国内HAV集団感染の報告はない。2007年以後のA型肝炎報告は、非常に低頻度、散発的な発生のため、IgM型血清の収集は困難であった。(11)モノクローナル抗体を用いたHAV抗原エピトープ反応特性評価系：既に確立した4株のモノクローナル抗体(A21、B8、E15、F1)についてELISAにより競合試験を行った結果、A21、B8、F1は同じエピトープかその近傍を認識し、E15は異なるエピトープを認識すること、結合定数は $F1 > A21 > B8 > E15$ であることが示唆された。HAV補捉ならびにHAV抗体検出ELISAについて、抗原濃度についてはサンドイッチ法、ヒト血清中の抗HAV抗体濃度については、サンドイッチ法、競合法について諸条件を検討し、十分な感度・特異性・再現性を得ることができた。HAV抗体産生B細胞の検出と動態解析について、フローサイトメトリー法により、不活化HAV粒子で免疫したマウスの脾臓細胞を上記方法で観察すると、細胞表面にHAVを結合するB220陽性CD5陰性B細胞がHAV免疫後有意に増加しており、HAV特異的細胞表面抗体を有する抗原特異的B細胞を検出できることが初めて示された。

D. 考察

HAV抗原エピトープ反応特性を評価する系の確立について、モノクローナル抗体の多くが、抗原捕捉ELISAで競合することから、HAV表面の特に優位なエピトープの存在が示唆されるが、これが、文献に報告のあるVP3_Asp70やVP1_Ser102に相当するのか検討を要する。これとは異なる特異性を持つハイブリドーマも多

数確立できており、抗体・抗原エピソード反応特性の評価系構築が可能になった。不活化 HAV 粒子結合フローサイトメトリー法では、低レベルのシグナルが CD5 陽性細胞にも観察された。この結合が、HAV 受容体とされる huHAVcr-1 様 TIM-1 分子に由来するものなのか検討中である。

E. 結論

体外診断薬キットの感度・特異性などの性能を再評価するために必要な HAV 抗体陽性国内血清の収集を進めている。また、抗 HAV 抗体検出キットのコア技術であるモノクローナル抗体と HAV 抗原エピソードの反応特性を評価する系の構築が可能になったことから、市販される急性 A 型肝炎体外診断薬の品質を科学的根拠

に基づいて担保することができる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 大西和夫、清原知子、石井孝司、小林和夫. 2009. HAV 特異的モノクローナル抗体を用いた ELISA 検出系の最適化と HAV 抗体産生 B 細胞動態解析法の検討. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 (東京、10 月).

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

厚生科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

百日咳凝集素価法における凝集反応用抗原の改良

研究分担者	蒲地 一成 (国立感染症研究所 細菌第二部 室長)
研究協力者	齋藤 良一 (国立感染症研究所 細菌第二部)
	岡田 賢司 (国立病院機構福岡病院)
	権平 文夫 (デンカ生研株式会社)
	渡辺 峰雄 (北里大学生命研 免疫機能制御)

研究要旨

百日咳の血清診断に用いられる菌凝集素価法について、診断精度の向上を目的に凝集反応用抗原の改良を試みた。凝集抗原である東浜株と山口株に共通する凝集因子1を解析した結果、凝集因子1はvirulence associated gene にコードされる Vag8 と同定された。そこで、suicide ベクター pABB-CRS2 に $\Delta vag8$ を挿入し、東浜株ならびに山口株の Vag8 欠損株の作製を行った。スクリーニングの結果、 $\Delta vag8$ が染色体 DNA に挿入された東浜株が得られ、抗 Vag8 抗体により Vag8 の欠損を確認した。現在、山口株について Vag8 欠損株のスクリーニングを進めている。今後、両株の凝集用抗原としての有用性評価を行う予定である。

A. 研究目的

百日咳は百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) の感染によって引き起こされる急性呼吸器感染症である。近年、高いワクチン接種率を維持する先進国では青年・成人層における百日咳感染が新たな問題となっており、わが国でも成人患者の増加が認められている。日本では百日咳の血清診断は主に菌凝集素価により行われているが、本法には特異性が低いという欠点がある。

現在、体外診断薬の凝集反応用抗原として用いられている百日咳菌東浜株 (ワクチン株) および山口株 (流行株) は種特異抗原として共通の凝集因子1を保有する。本法の診断精度を向上させるためには、流行株である山口株に特異的な菌凝集素価を得ることが必要であり、凝集因子1を欠損させた東浜株および山口株を凝集

反応用抗原に用いることにより特異性の向上が期待出来る。以上の背景を踏まえ、本研究では遺伝子操作により凝集因子1を欠損する東浜株および山口株の作出を行った。

B. 研究方法

菌株および培地：菌株は2005年～2007年にわが国で臨床分離された7株、東浜株 (L7)、山口株 (L5-2) および *E. coli* SM10 λ pir (アンピシリン耐性; Amp^r) を用いた。培地は Bordet-Gengou (BG) 培地、SS 培地ならびに LB 培地を用いた。また変異株の選択にはアンピシリン (Amp; 50 μ g/ml)、ストレプトマイシン (Sm; 30 μ g/ml) または 5% Sucrose (Suc) を使用した。

凝集因子1の同定：臨床分離株より全タンパク質を抽出し、抗因子1血清を用いてイムノブ

ロット解析を行った。得られたシグナルは質量分析による同定を行った。

Vag8 (*vir-activated gene 8*) 変異株の作製：① suicide vector である pABB-CRS2 プラスミド (*R6K ori, mobRP4, sacB, Amp^r*) に、 $\Delta vag8$ (*vag8* 中の約 200 bp を欠失させ制限酵素 *Bam*HI 部位を挿入) を組み込んだ pABB- $\Delta vag8$ プラスミドを作製した。

②東浜株および山口株について Sm 耐性 (Sm^r) 株を取得し、Sm^r東浜株および Sm^r山口株をレシピエント株、pABB- $\Delta vag8$ プラスミドを含む *E. coli* SM10 λ pir をドナー株として接合伝達を行い、Amp/Sm 含有 BG 培地にて培養を行った。Amp/Sm 含有 BG 培地に発育したコロニーは継代培養後、Sm/Suc 含有 BG 培地を用いて Sm^rSuc^r 株をスクリーニングした。Sm^rSuc^r 株は SS 培地にて振とう培養後、Amp/Sm 含有 BG 培地と Sm/Suc 含有 BG 培地を用いて Sm^rSuc^rAmp^s 感受性 (Amp^s) 株をスクリーニングした。Sm^rSuc^rAmp^s 株は *vag8* の 5' および 3' 非翻訳領域に設定した Vag8-F (5'-GTGCCTGGTTACTCAATTCC-3') および Vag8-R (5'-GCCTGCCCATCTACGAAA-3') のプライマーを用いて PCR 増幅を行い、PCR 増幅産物を *Bam*HI で処理後、アガロースゲル電気泳動により $\Delta vag8$ の相同組換えを確認した。

③ $\Delta vag8$ の相同組換えを確認した Vag8 変異株 (東浜株由来) および pABB- $\Delta vag8$ 挿入株 (山口株由来) において、抗 Vag8 抗体 (組換え H₆-Vag8 に対するマウスポリクロナール抗体) を用いたイムノブロット解析により Vag8 産生を確認した。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床分離株についての解析であり、倫理上特段の問題点は発生しない。

C. 結果

①臨床分離株を対象に抗因子 1 血清を用いたイムノブロット解析を行った結果、分子量 95 k Da の位置に強いシグナルが認められた (Fig. 1)。シグナルに相当する蛋白バンドを切り出し、質量分析により解析した結果、Vag8 と同

定された。

②pABB- $\Delta vag8$ プラスミドをシーケンス解析したところ、*vag8* 遺伝子の 200 bp の欠失と *Bam*HI 部位の挿入を確認した。

③接合伝達と選択培地による培養の結果、東浜株で 25 株の Sm^rSuc^rAmp^s 株が得られた。それらの株について $\Delta vag8$ の相同組換えを確認した結果、9 株において $\Delta vag8$ の相同組換えが確認された (Fig. 2)。一方、山口株では pABB- $\Delta vag8$ プラスミドが染色体 DNA へ挿入された Sm^rSuc^r 株が多数得られたが、Sm^rSuc^rAmp^s 株を得ることは出来なかった。

④4 株の東浜株由来 Vag8 変異株および 2 株の山口株由来 pABB- $\Delta vag8$ 挿入株を対象に抗 Vag8 抗体を用いたイムノブロット解析を行った。その結果、全ての株において Vag8 に相当するシグナル (95 kDa) は認められなかった (Fig. 3)。

D. 考察

本研究では百日咳の血清診断である凝集素価法の診断精度の向上を目的に、種特異抗原である凝集因子 1 欠損株の作製を試みた。作製にあたり凝集因子 1 の同定を行ったところ、凝集因子 1 は Vag8 であることが判明した。そこで、凝集反作用抗原株である東浜株および山口株の Vag8 欠損株の作製を行ったところ、東浜株で Vag8 欠損株を得ることができた。一方、山口株では Vag8 欠損株は得られず、この原因としてプラスミド挿入後の相同組換え頻度が山口株では低いことが上げられた。今後、スクロースによる選択条件を再検討する必要性が指摘された。

本研究により得られた山口株由来の pABB- $\Delta vag8$ 挿入株には Vag8 の産生が認められなかった。これは、片側の相同組換えにより Vag8 のプロモーターが働かなくなり、*vag8* の転写が抑制されたことが原因と考えられた。このことは、Vag8 産生が認められなかった株では目的の位置に pABB- $\Delta vag8$ が挿入されていることを意味し、スクリーニングを重ねることにより Vag8 欠損株が得られる可能性を示唆す

る。そのため、本研究で作製した山口株由来 pABB- Δ vag8 挿入株については、引き続きスクリーニングを継続する予定である。

現在、WHO では百日咳の診断は菌培養法を gold standard としており、現行の菌凝集素価法を推奨していない。しかし、培養検査法における検出率は低いこと、また遺伝子検査法と比較して簡便であることから、わが国の臨床現場では菌凝集素価法が日常的に利用されている。菌凝集素価法は簡便かつ安価なことから、特異性を高めた凝集抗原の利用価値は高いと考えられる。そのため、引き続き山口株由来の Vag8 変異株の作製を行うとともに、その有用性を評価する予定である。

E. 結論

菌凝集素価法の精度向上を目的に、凝集用抗原である東浜株と山口株の Vag8 欠損株の作製を試みた。その結果、東浜株の Vag8 欠損株を得ることに成功した。

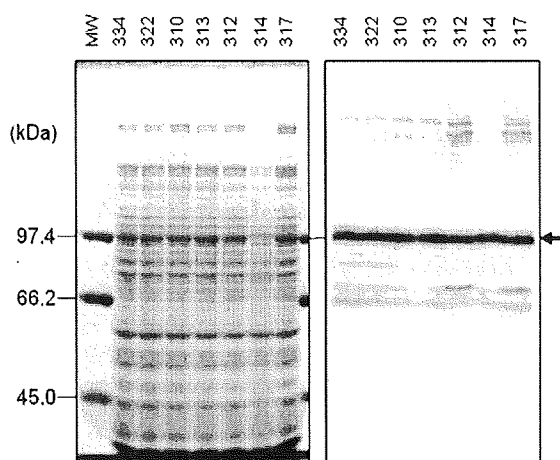


Fig. 1. 臨床分離株における凝集因子 1 の同定
菌体から全タンパク質を抽出し、7.5% SDS-PAGE により分離した。左は CBB 染色、右は抗因子 1 血清を用いたイムノブロット解析。矢印はシグナルが認められた 95 kDa タンパク質

G. 研究発表

1. 論文（雑誌）発表：
 1. 齋藤良一，蒲地一成：百日咳菌 広範囲血液・尿化学検査，免疫学的検査（第七版），日本臨床，2010（発刊予定）。
 2. 学会発表：
 - 1) 蒲地一成. 分子疫学から見た百日咳流行株の細菌学的特性. 第 83 回日本細菌学会総会，平成 22 年 3 月，横浜（予定）
 - 2) 大塚菜緒，蒲地一成，豊泉裕美，中村幸嗣，齋藤良一，荒川宜親. 百日咳菌における定着因子 Pm の欠損機構. 第 83 回日本細菌学会総会，平成 22 年 3 月，横浜（予定）

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

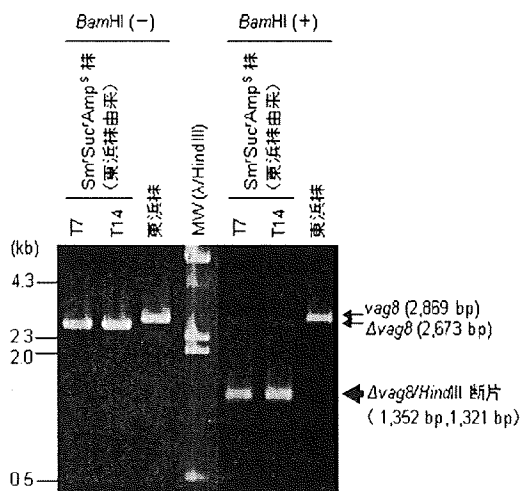


Fig. 2. Sm^SSuc^Amp^S 株における Δ vag8 の相同組換えの確認
Sm^SSuc^Amp^S 株について Vag8 の 5' および 3' 非翻訳領域に設定したプライマーを用いて PCR 増幅を行い、PCR 増幅産物を BamHI で処理後、1.5% アガロースゲル電気泳動を行った。

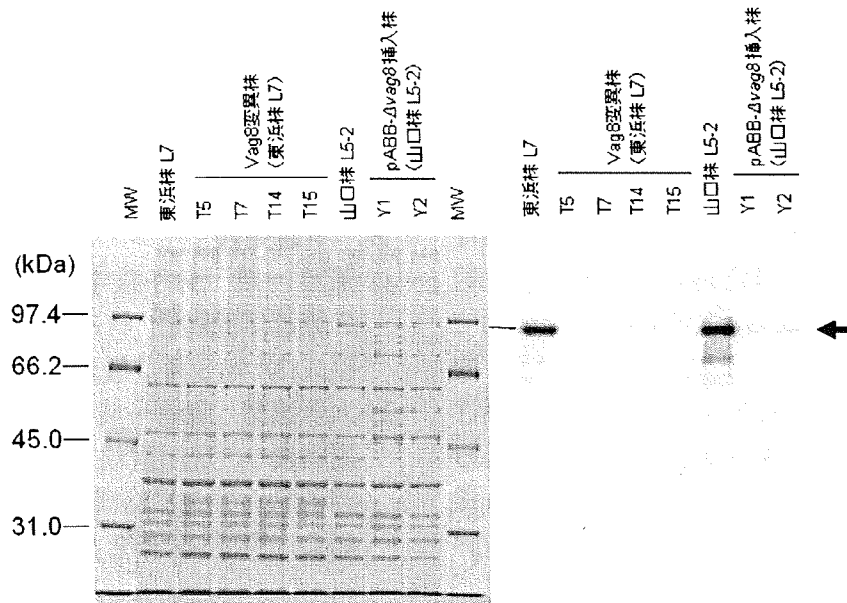


Fig. 3. Vag8 変異株 (東浜株由来) および pABB- Δ vag8 挿入株 (山口株由来) における Vag8 産生の確認
 菌体から全タンパク質を抽出し、10% SDS-PAGE により分離した。左は CBB 染色、右は抗 Vag8 抗体 (組換え H₆-Vag8
 に対するマウスポリクローナル抗体) を用いたイムノブロット解析。矢印は Vag8 タンパク質 (95 kDa)

厚生労働科学研究費補助金
 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
 分担研究報告書

百日せき抗体価測定試薬評価用標準参照血清並びにパネル血清作製による
 評価の標準化に関する研究

研究分担者 岡田 賢司 (国立病院機構 福岡病院)
 研究協力者 山崎 誠 (デンカ生研株式会社)
 権平 文夫 (デンカ生研株式会社)
 ウイルス検査技術連絡会

研究要旨

凝集素価による百日せき抗体価測定試薬の評価方法の標準化を図ることを目的とし、昨年度までに、一次参照血清を設定し、二次参照パネル血清の候補設定を進めてきたが、本年度においては、この二次参照品パネルを7つのカテゴリーに分類し、現血清の確保を達成した。また、昨年度の研究成果をもとに、血清中の百日咳毒素 (PT) 並びに繊維状血球凝集原 (FHA) に対する IgG 抗体を特異的に測定可能な EIA 試薬の検討を進めた。今後の課題として、百日せき凝集素価測定試薬の標準化並びに新規 EIA 試薬のさらなる改良が求められ、臨床診断へ応用できるデータを蓄積していくことで、百日せき抗体価測定法を EIA 法に統一していくことが急務となる。

A. 研究目的

現在、百日咳菌感染症の血清学的診断に使用されている凝集素価測定試薬は、その標準的な評価方法が確立されていない。一方、百日咳菌関連抗原である百日咳毒素 (PT) および繊維状血球凝集原 (FHA) に対する抗体価を測定する EIA 試薬は感度、特異性に優れてはいるものの、ポール E LISA という測定フォーマットのため、普及が広くなされていないのが現状である。本研究では、百日せき凝集素価抗体測定用体外診断薬の性能評価並びに品質管理に使用する国内参照血清並びにパネル血清を作製し、百日せき抗体価測定用キット評価方法の標準化並びに体外診断薬の安定供給を図ること、及び新規 EIA 測定試薬を構築することにある。

つ血清とデザインし、デンカ生研株式会社の定期健康診断の目的で採血された血清の残を、本人の同意のうえ使用し、血清抗体価を凝集法にて測定した。なお、検体はすべてダブルブラインドネームにて管理され、個人情報漏洩しないよう取り扱った。

表 1 二次参照品パネルのカテゴリー

パネル番号	検体キャラクター
①	陰性血清
②	一次参照標準 No.1 相当 (高力価)
③	一次参照標準 No.2 相当
④	東浜株凝集価 > 山口株凝集価 (3管以上の差)
⑤	東浜株凝集価 < 山口株凝集価 (3管以上の差)
⑥	山口株凝集価において3管以上の抗原ロット差が認められるもの
⑦	東浜株凝集価において3管以上の抗原ロット差が認められるもの

B. 研究方法

- ① 二次参照パネル血清作製：
 まず二次参照パネルを表 1 の特性を持

② 抗PT、抗FHA抗体測定EIA試薬の試作：

百日咳菌（東浜株）より精製したPTおよびFHAを96ウェルポリスチレンプレートに結合させたものをそれぞれの抗原固相プレートとした。ペルオキシダーゼ標識抗ヒトIgG、発色基質TMBは市販のものを使用した。値付けされた標準血清は感染研より分与されたJNH-10を使用した。対照測定法としてのボールELISAはSRLに測定を依頼した。使用した検体は百日せきと臨床的に診断された患者血清を使用した。今回の検討は、陽性検体の反応性を検討することが目的で、臨床経過や履歴は必要ないため、検体はすべてダブルブラインドネームにて個人名が特定できない状態で測定を行った。

C. 研究結果

① 二次参照パネル血清作製：

表1のカテゴリーに当てはまる各検体の原料となる検体を選定した。これらはプール検体として作製することを考慮し、各3検体以上確保できた。

② 抗PT、抗FHA抗体測定試薬の試作：

昨年度の試作品にさらに改良を加えた試作品を用い、ボールELISA法で得られた抗体価に対する反応性を検討した。結果を図1、図2に示す。昨年度と比較して、相関性は向上したが、依然として乖離検体が認められた。

図1 FHAの相関図

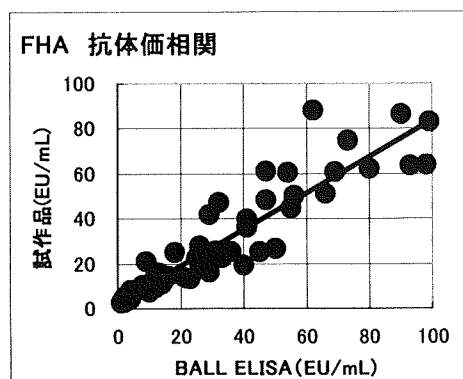
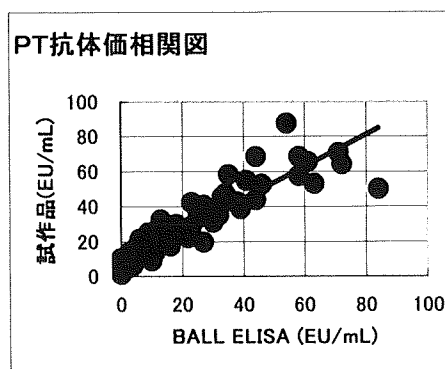


図2 PTの相関図



D. 考察

① 二次参照パネル血清作製：

昨年度は二次参照パネル血清候補を3カテゴリーとして検討を行ったが、さらにフィールド検体の測定結果の傾向を鑑み、④～⑦を追加し、計7種の二次参照パネル血清を作製することとし、候補の設定を終了した。このパネルを次年度に作製し、配布することにより、抗原のロット間性能における品質管理を安定化させることはもとより、各測定施設間におけるバラツキを低減させること（施設間における操作の標準化）も期待できる。

② 抗PT、抗FHA抗体測定EIA試薬の試作：

昨年度の試作品にさらに改良を施すことにより、現行ボールELISAと良好な相関性を示すものとなってきたが、依然として乖離検体が認められた。使用抗原のさらなるポリッシュアップおよび反応試薬の再検討が必要である。データは示していないが、同一検体測定の再現性において、現行ボールELISAはFHAに問題を生じやすいことが示唆された。

結論

百日せき患者由来の1次参照血清（標準血清）をもとに、健常人由来の2次参照パネル原液となる検体を選定した。また、抗PTおよび抗FHAを測定可能なEIA試

薬の改良を行った。最終的な目標は、百日せき抗体測定法を凝集反応からE I Aに移行させ、それを一般化、標準化させることにある。今後は、安定した性能を示すE I A試薬を用い、臨床診断へ応用できるデータを蓄積していくことで、百日せき抗体価測定法をE I A法に統一していくことが急務となる。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

体外診断薬の評価パネル作製に関する国際的動向

研究分担者：水澤左衛子（国立感染症研究所 血液・安全性研究部 主任研究官）

研究要旨

NIBSC が開催する SoGAT 会議と WHO 生物製剤標準化に関する専門家委員会に出席し、WHO や諸外国における標準品や標準パネルの整備に関する情報を収集した。2009 年に HIV-2 RNA 国際標準品、HBV genotype(DNA)標準パネル、及び Parvovirus B19 genotype 標準パネルが新規に制定された。WHO が 2007 年から推進している「血液の安全性に関する体外診断薬のための標準品整備 5 カ年計画」が改定され、新たに E 型肝炎ウイルス RNA 他 11 の国際標準品等を作製することが承認された。

国立感染症研究所においては体外診断薬委員会を通して国際標準品作製のための共同研究に参加することが平成 20 年度に決まり、以前より広範囲の研究者が参加した。今年度は分担研究者も HBV genotype(DNA)標準パネルの国際共同研究に参加した。また、新たに HBV genotype (HBsAg)パネル及び HEV RNA 国際標準品のための国際共同研究に国立感染症研究所から参加することが決まった。

A. 研究目的

ウイルス等感染症の体外診断薬のための国内標準品や国内標準パネルは国際標準品に基づいて力価を表示し、国内外の疫学的動向や技術の進歩を考慮して作成することが必要である。本研究においては WHO や諸外国における体外診断薬のための標準品や標準パネルの整備に関する動向を把握することを目的とする。

B. 研究方法

平成 19-20 年度に引き続いて今年度も第 21 回 SoGAT-BT 会議(血液由来病原体に対する遺伝子増幅検査の標準化に関する国際ワーキンググループ会議) (2009 年 6 月)と第 2 回 SoGAT-CV 会議(2009 年 9 月)に出席した。また、WHO 生物製

剤標準化に関する専門家委員会(ECBS) (2009 年 10 月)に臨時顧問として出席した。これらの会議に出席することによって WHO や諸外国における標準品や標準パネルの整備に関する最新の情報を収集するとともに、国際標準品作製のための共同研究における本邦の貢献や、本邦における標準品の整備状況について情報交換を行った。

C. 結果

1. 体外診断薬のための国際標準品整備 5 カ年計画 (WHO) (表 1)

今回の ECBS において次の国際標準品等が承認された： 1st HIV-2 RNA, 1st Hepatitis B genotype reference panel, 1st Parvovirus B19 genotype reference

panel. HIV-2 RNA 標準品の力価が他のウイルスの標準品と比較して 1-2 Log 低いことが問題となったが、標準品の必要性が高いことから承認された。また、WHO が 2007 年から推進してきた「血液の安全性に関する体外診断薬のための標準品整備 5 カ年計画」が改定され、新たに E 型肝炎ウイルス RNA(HEV RNA)他 11 の国際標準品等を作製することが承認された。これは WHO Collaborating Centers (以下 WHO CCs)であるドイツ PEI、イギリス NIBSC と米国 FDA が 2009 年に PEI において第二回 WHO CCs 会議を開催し、この 2 年間における 5 カ年計画の実績を踏まえた上で新しい標準品等の必要性を検討して提案したものである。個々の標準品等の詳細は SoGAT 会議において検討されている。

2. WHO 国際標準品および標準パネル作製のための国際共同研究への本邦からの参加協力

2007 年に「WHO の体外診断薬のための標準品整備 5 カ年計画」が明示されたことにより、国際標準品等の整備の進捗状況を把握することが可能になった。平成 20 年度に、WHO の 5 カ年計画に基づく国際共同研究への本邦からの参加を円滑に進めるために、国立感染症研究所では体外診断薬委員会を通じて参加協力する体制を整備した。委員会を通じて参加した HIV-2 RNA 第一次国際標準品、HBV genotype (DNA) 標準パネルが今回の ECBS で承認された。今年度は新たに HBV genotype (HBsAg)パネルと HEV RNA 国際標準品の作製のための共同研究に参加することが国立感染症研究所の体外診断薬委員会において承認された。HEV RNA 標準品に関しては国際共同研究の参加者に WHO 国際標準品候補品と日本の国内標準品候補品とを配布して同時に測定することによって、日本の国内標準品の力価(IU 表示)を決定する計画が進行中である。

3. HBV genotype (DNA) 標準パネル作製のための国際共同研究への参加

研究分担者は HBV の核酸増幅検査に使用するための HBV genotype (DNA) 標準パネル作製のための国際共同研究に参加した。共同研究には 12 カ国から 17 研究室が参加し、遺伝子型 A-G の 15 の検体で構成されたパネル候補品と遺伝子型が A2 である HBV-DNA 第二次国際標準品 (NIBSC code 97/750) とを並行して測定し、19 組の測定結果が提出された。参加者が使用した測定法の大部分は Real-time PCR 法に基づく市販のキットであった。ほとんどの測定法では遺伝子型の異なる A-G の検体を大差なく測定できたが、一部の測定法では遺伝子型 E と F の検出能が劣っていた。このことから、国際標準品に加えて性状の明らかな遺伝子型パネルの必要性が明らかになった。候補品は ECBS において HBV 核酸増幅試験のための第一次国際標準パネル (PEI code number 5086/08)として承認された。PEI から入手することができる (Email: whoccivd@pei.de, Web: <http://www.pei.de>)

4. 米国による HIV パネルの作製計画

NIH/NIAID, FDA 及び Blood Systems Research Institute が共同して、HIV パネルの作製を計画している。パネルは主な subtype である A1, B, C, D, G, と組換え体 CRF01_AE, CRF02_AG で構成されるパネル I と、比較的一般的でないサブタイプ 7 つと新しい組換え体 15 で構成されるパネル II からなる。世界中に分布する様々な subtype の HIV を収集し、全塩基配列の解析に基づいて subtype ごとに 5-10 株を選択し、合計 180 検体からなるパネルを作製する計画である。

D. 考察

平成 19 年度の第 20 回 SoGAT 会議 (NIBSC 主催)において、WHO が「血液の安全性に関する体外診断薬のための標準品整備 5 カ年計画 (2007 年)」を