

表 1-6 同定されたウイルス受容体関連タンパク質 1

Accession	Description	Score	Coverage	# AAs	MW [kDa]	関連ウイルス		
P08865	40S ribosomal protein SA OS=Homo sapiens GN=RPSA PE=1 SV=4 - [RSSA_HUMAN]	29.43	21.36	295	32.8			Sindbis virus
	Sequence	# PSMs	Modifications	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]
	FLAAGTHLGGTNLDFQMEQYIK	3		0.0000	5.36	3	2617.27732	0.64
	ADHQPLTEASYVNLPTIALCNTDSPLR	2	C20(Carboxymethyl)	0.0000	4.66	3	2997.45536	-2.33
	FAAATGATPIAGR	2		0.0000	3.44	2	1203.64653	-1.32
	Sequence	# PSMs	Modifications	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]
	QQMENYPK	1		0.0000	1.48	2	1037.47173	-0.35
P60033	CD81 antigen OS=Homo sapiens GN=CD81 PE=1 SV=1 - [CD81_HUMAN]	3.30	8.47	236	25.8			HCV
	Sequence	# PSMs	Modifications	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]
	QFYDQALQQAIVDDANNNAK	1		0.0000	3.30	3	2253.04374	0.81
P56747	Claudin-6 OS=Homo sapiens GN=CLDN6 PE=1 SV=2 - [CLD6_HUMAN]	11.02	9.09	220	23.3			HCV
	Sequence	# PSMs	Modifications	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]
	DFYNPLVAEAQK	2		0.0000	3.40	2	1394.69206	-2.18
	GPSEYPTK	2		0.0000	2.42	2	878.42461	-0.96
P78310	Coxsackievirus and adenovirus receptor OS=Homo sapiens GN=CXADR PE=1 SV=1 - [CXAR_HUMAN]	15.49	12.60	365	40.0			Adenovirus 2 Adenovirus subgroups A, C, D, E, F Coxsackievirus B1 to B6
	Sequence	# PSMs	Modifications	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]
	FTLSPEDQGPLDIEWLSPADNQK	2		0.0000	5.01	3	2713.33994	1.57
	TQYNQVPSSEDFER	1		0.0000	3.39	2	1612.72576	1.19
	VGSDQCCLR	1	C6(Carboxymethyl)	0.0000	2.55	2	1048.50798	-1.18
P08107	Heat shock 70 kDa protein 1A/1B OS=Homo sapiens GN=HSPA1A PE=1 SV=5 - [HSP71_HUMAN]	157.19	36.51	641	70.0			Japanese encephalitis virus
	Sequence	# PSMs	Modifications	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]
	TLSSSTQASLEIDSLFEGIDFYTSITR	3		0.0000	5.70	3	2981.45304	-3.24
	ELEQVcNPIISGLYQGAGGPGGFGAQGPK	2	C6(Carboxymethyl)	0.0000	5.46	3	3056.47574	-0.86
	SINPDEAVAYGAAVQAAILMGDK	1		0.0000	5.25	3	2304.15891	2.06
	IINEPTAAAIAAYGLDR	1		0.0000	4.01	2	1687.89690	-2.69
	NQVALNPQNTVFDK	2		0.0000	3.58	2	1658.84636	-2.03
	TTPSYVAFTDTER	4		0.0000	3.58	2	1487.70391	1.74
	VEIIANDQGNR	4		0.0000	3.41	2	1228.62663	-1.19
	ATAGDTHLGGEDFNR	2		0.0000	3.37	3	1675.72959	-0.69
	NALESYAFNMK	1		0.0000	2.92	2	1287.60393	0.06
	YKAEDVQR	2		0.0000	2.50	2	1137.55229	-1.08
	cQEIVSWLDANTLAEKDEFHK	2	C1(Carboxymethyl)	0.0000	2.46	4	2663.22988	0.15
	AAAIIGIDLGTYSvGVFQHGK	1	C14(Carboxymethyl)	0.0000	2.41	3	2266.13047	5.79
	MVQEAEK	31		0.0000	2.02	2	834.40227	-0.43
	FGDPVVQSDMK	1		0.0000	2.59	2	1222.57488	-2.00

表 1-6 同定されたウイルス受容体関連タンパク質 2

Accession	Description	Score	Coverage	# AAs	MW [kDa]	関連ウイルス		
P34932	Heat shock 70 kDa protein 4 OS=Homo sapiens GN=HSPA4 PE=1 SV=4 - [HSP74_HUMAN]	264.36	61.19	840	94.3			Japanese encephalitis virus
	Sequence	# PSMs	Modifications	ΔCn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	ΔM [ppm]
	SNLAYDIVQLPTGLTGIK	5		0.0000	6.20	2	1903.05278	-0.42
	LEDTENWLYEDGEDQPK	1		0.0000	5.80	2	2080.89849	0.10
	MQVDQEEPHVEEQQQTPAENK	3		0.0000	5.58	3	2622.17997	2.37
	他 32本	2		0.0000	5.33	3	3301.59702	0.90
P05556	Integrin beta-1 OS=Homo sapiens GN=ITGB1 PE=1 SV=2 - [ITB1_HUMAN]	6.92	2.51	798	88.4			Echovirus 1 and 8 Human rotavirus Human herpesvirus 8
	Sequence	# PSMs	Modifications	ΔCn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	ΔM [ppm]
	SAVTTVVNPK	2		0.0000	2.29	2	1015.57250	-5.70
	DNTNEIYSGK	1		0.0000	2.60	2	1140.51543	-1.19
Q9Y624	Junctional adhesion molecule A OS=Homo sapiens GN=F11R PE=1 SV=1 - [JAM1_HUMAN]	22.84	22.07	299	32.6			Reovirus Orthorheovirus
	Sequence	# PSMs	Modifications	ΔCn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	ΔM [ppm]
	LIVLVPPSKPTVNIPISSATIGNR	3		0.0000	3.09	3	2373.38340	-1.32
	VTFLPTGITFK	2		0.0000	2.73	2	1223.70268	-0.66
	FDQGDTR	2		0.0000	2.43	2	939.41484	-1.97
	ITASYEDR	1		0.0000	2.17	2	954.45110	-1.71
	VIYSQPSAR	1		0.0000	1.87	2	1020.54448	-2.76
	LVcYNNK	1	C3(Carboxymethyl)	0.0000	1.56	2	911.42888	-0.30
Q14108	Lysosome membrane protein 2 OS=Homo sapiens GN=SCARB2 PE=1 SV=2 - [SCRB2_HUMAN]	0.00	6.28	478	54.3			Enterovirus 71
	Sequence	# PSMs	Modifications	ΔCn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	ΔM [ppm]
	FVSAIEGMHPNQEDHETFDVINPLTGIIK	2		0.0000	2.31	4	3364.67885	-2.83
P19338	Nucleolin OS=Homo sapiens GN=NCL PE=1 SV=3 - [NUCL_HUMAN]	14.79	9.72	710	76.6			RSV (respiratory syncytial virus)
	Sequence	# PSMs	Modifications	ΔCn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	ΔM [ppm]
	GYAFIEFASFEDAK	1		0.0000	4.23	2	1594.74248	0.00
	GLSEDTTEETLK	1		0.0000	2.90	2	1322.63054	-1.29
	TLVLSNLSYSATEETLQEVFEK	1		0.0000	2.51	3	2501.26792	0.83
	VTQDELK	1		0.0000	2.10	2	832.43938	-2.08
	FGYVDFESAEDLEK	1		0.0000	3.05	2	1648.75591	10.99
P11166	Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1 OS=Homo sapiens GN=SLC2A1 PE=1 SV=2 - [GTR1_HUMAN]	11.24	8.13	492	54.0			Human T cell leukemia virus 1
	Sequence	# PSMs	Modifications	ΔCn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	ΔM [ppm]
	TPEELFHPGADSQV	1		0.0000	3.68	2	1639.79875	1.50
	TFDEIASGFR	1		0.0000	3.06	2	1142.54656	-1.02
	QGGASQSDKTPPEELFHPGADSQV	1		0.0000	2.89	3	2498.17710	-0.96
	FLLINR	2		0.0000	1.61	2	775.48125	-1.64

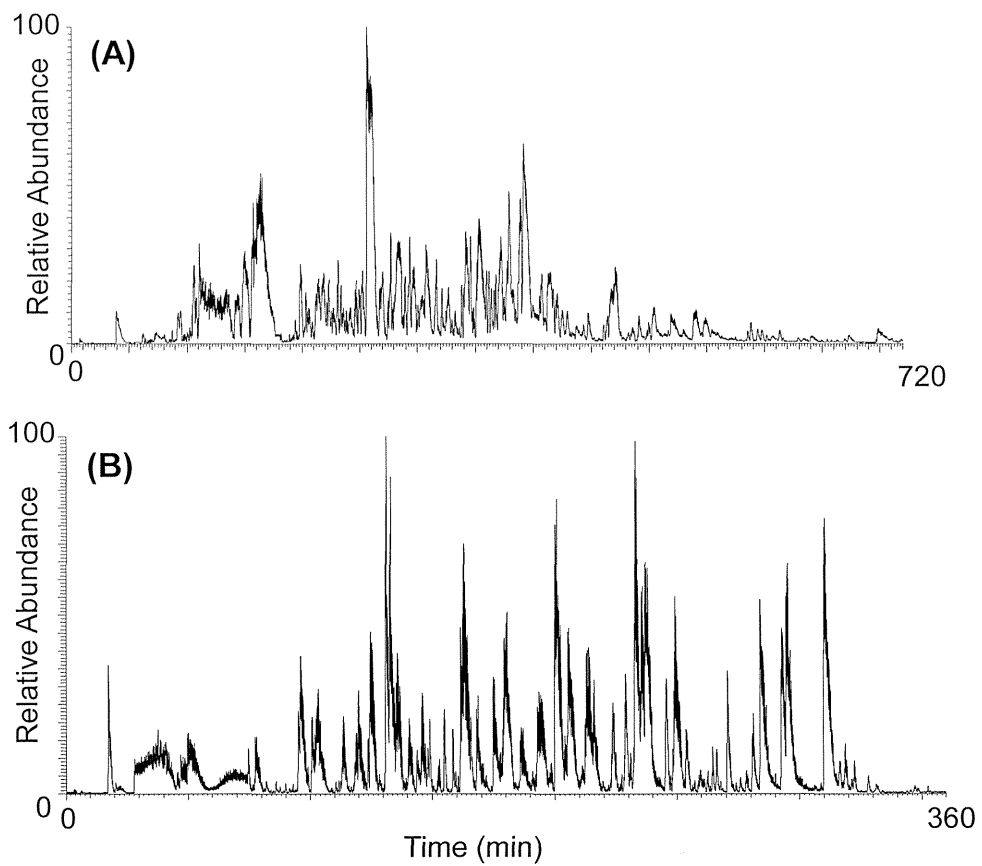


図 1-12 iPS 細胞由来タンパク質の LC/MS 分析により得られたベースピーククロマトグラム (A) whole cell lysate 由来タンパク質 (B) ビオチン標識法により精製した膜タンパク質

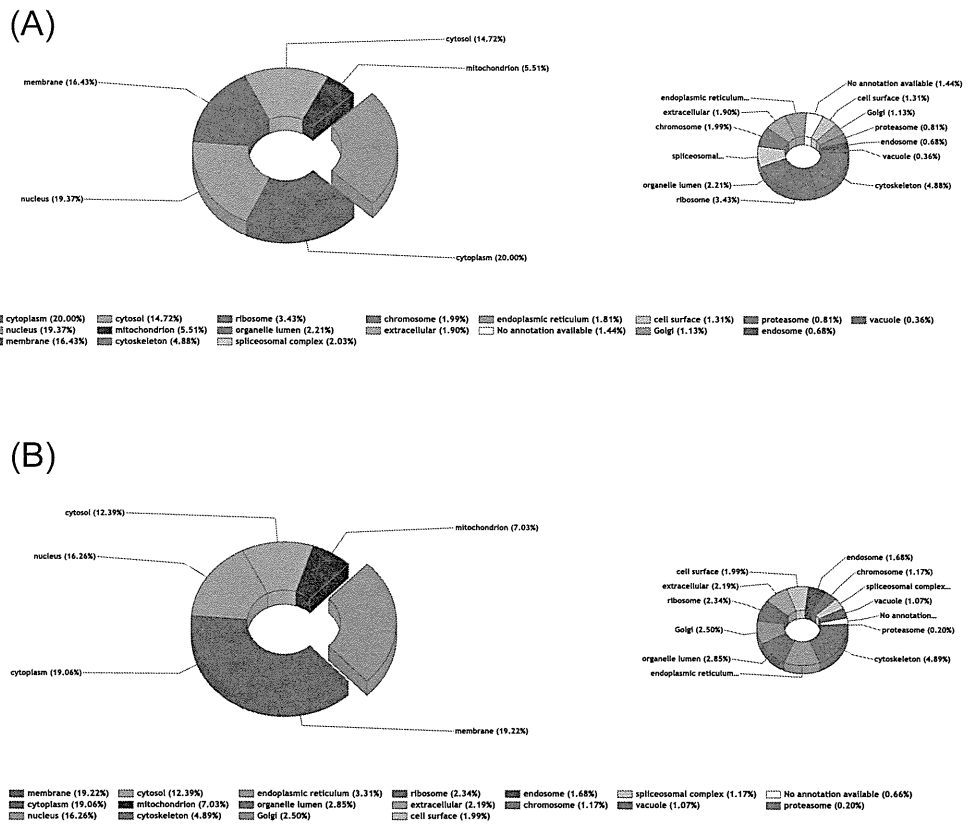


図 1-13 同定されたヒト iPS 細胞由来タンパク質の細胞内局在に基づく分類
 (A) whole cell lysate 由来タンパク質 (B) ビオチン標識法により精製した膜タンパク質

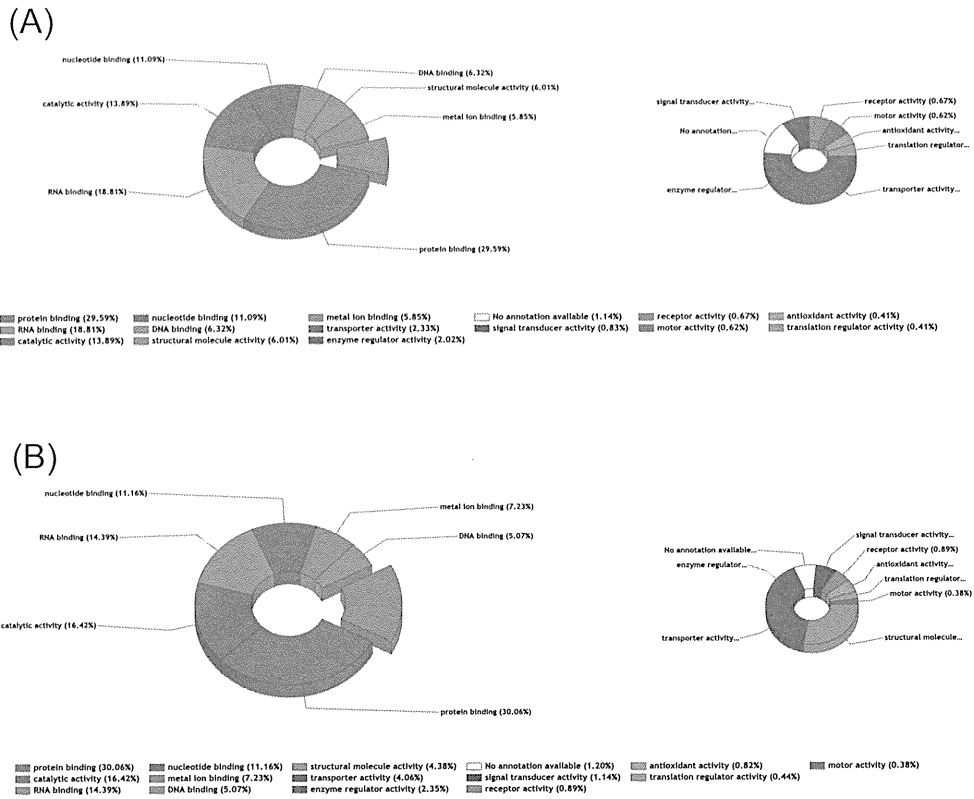
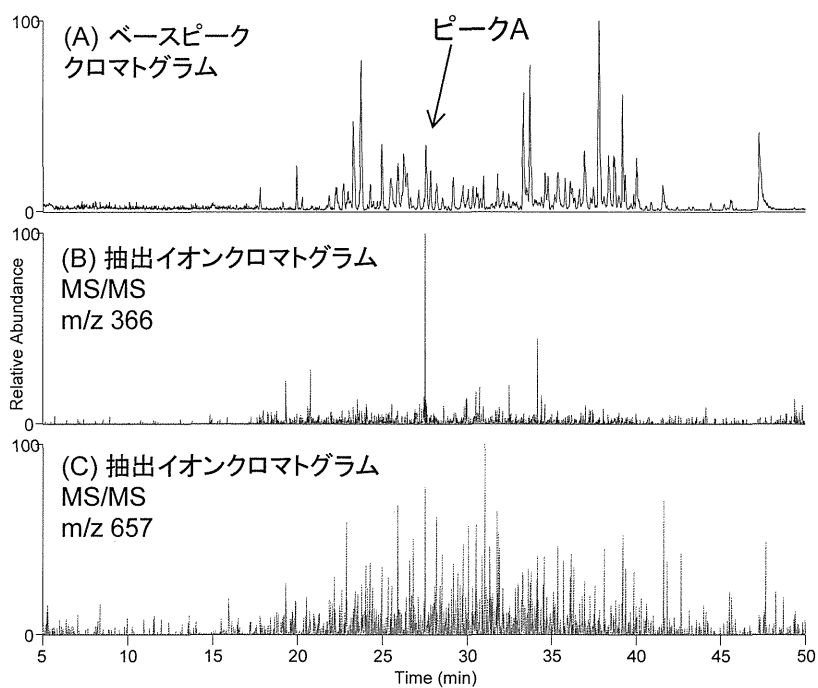


図 1-14 同定されたヒト iPS 細胞由来タンパク質の機能に基づく分類
 (A) whole cell lysate 由来タンパク質 (B) ビオチン標識法により精製した膜タンパク質



(D) シアル酸含有糖鎖が付加したペプチドのMS/MSスペクトル

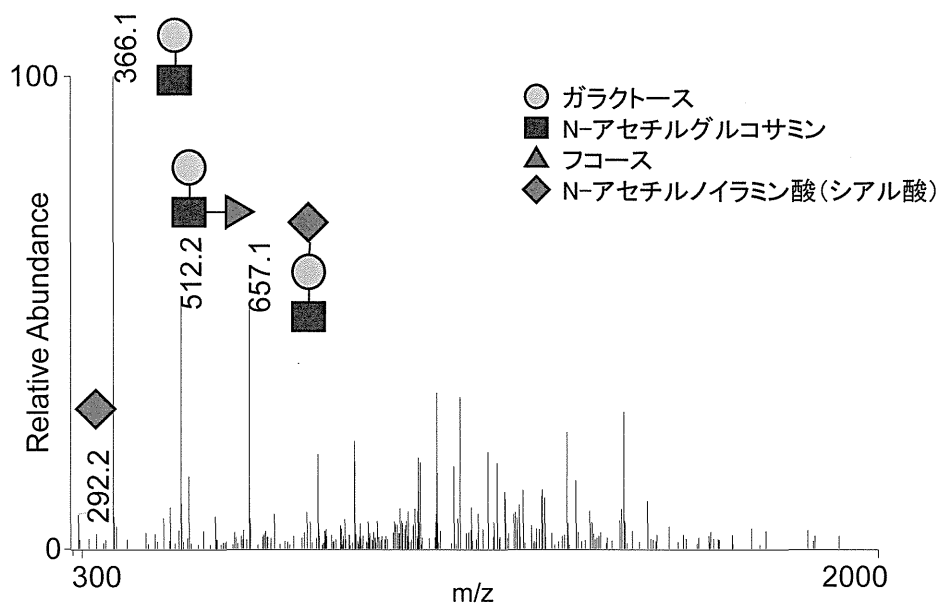
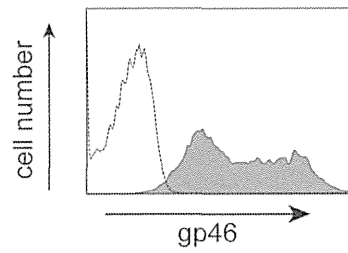


図 1-15 シアロ糖鎖付加糖ペプチドの確認

A. Flow cytometry



B. Western Blot

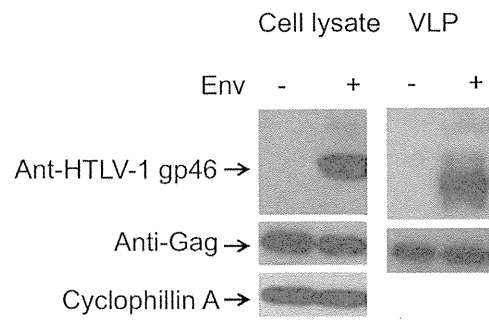
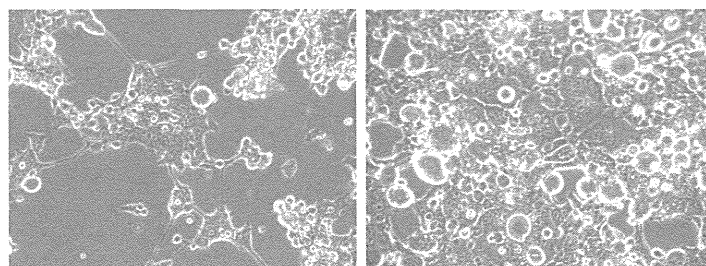


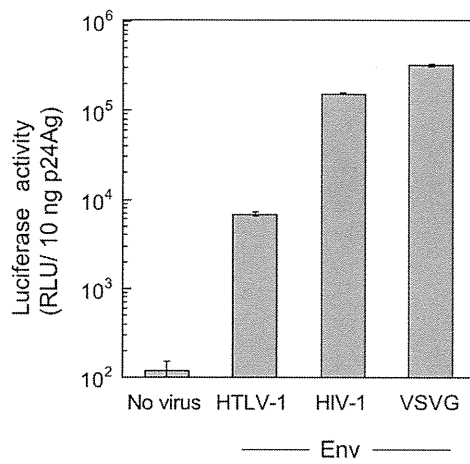
図 1-16 HTLV-1 Env のレトロウイルス感染細胞表面発現とレトロウイルス粒子内取り込み



293T cells

図 1-17 HTLV-1 Env の膜融合能

A. Cell-free 感染



B. Cell-cell 感染

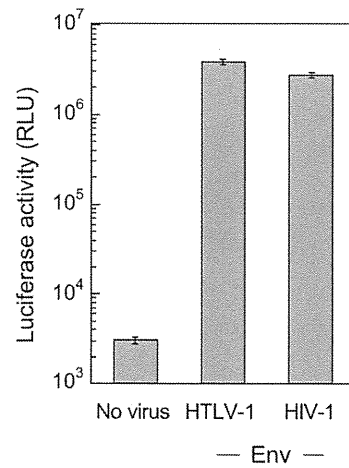


図 1-18 HTLV-1 Env による cell-free と cell-cell 感染の効率

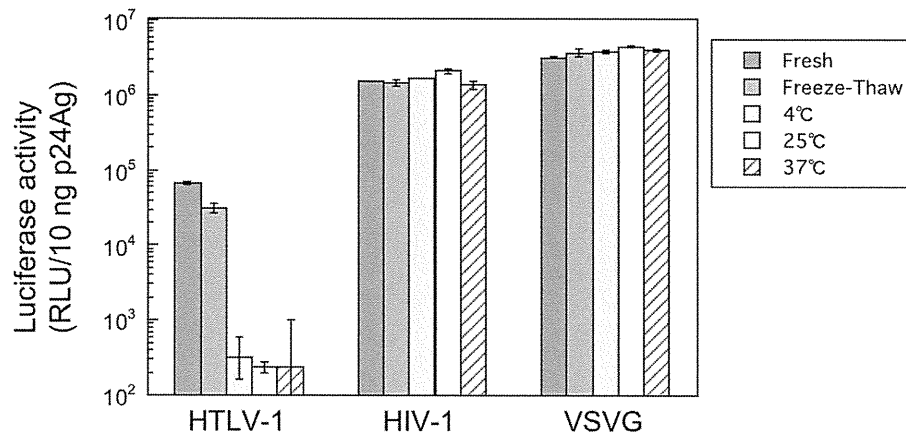


図 1-19 HTLV-1 Env を含むレトロウイルス粒子の温度非依存的不安定性

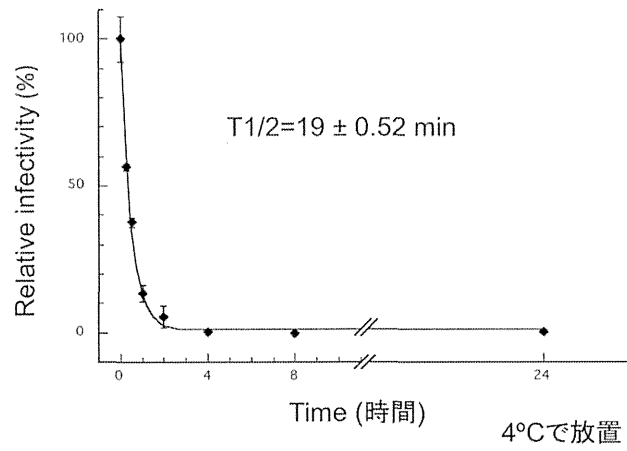


図 1-20 HTLV-1 Env を含むレトロウイルス粒子の不安定性の時間経過

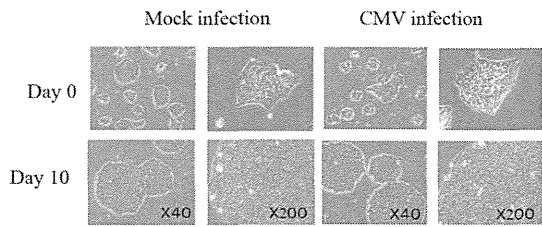


図 1-21. iPS 細胞への CMV 感染（細胞形態変化）：10 日間観察したが CMV 感染による細胞形態への変化は観察されなかった。

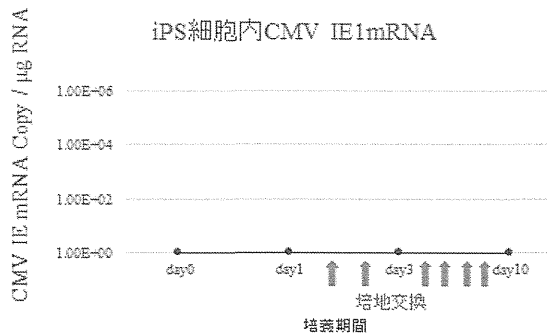


図 1-22. iPS 細胞への CMV 感染（ウイルス mRNA 発現）：10 日間観察したが CMV タンパク質発現は観察されなかった（IE1）。

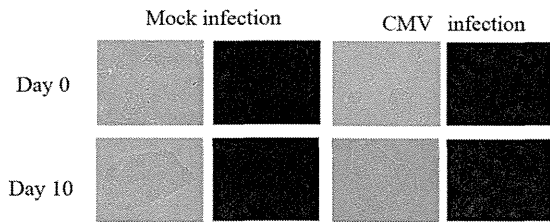


図 1-23. iPS 細胞への CMV 感染（ウイルスタンパク質発現）：10 日間観察したが CMV タンパク質（pp65）発現は観察されなかった。

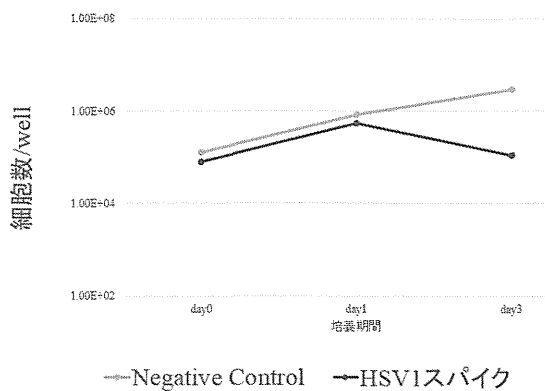


図 1-24. iPS 細胞への HSV-1 感染（細胞増殖に対する影響）：感染 3 日後には顕著な細胞増殖抑制効果が観察された。

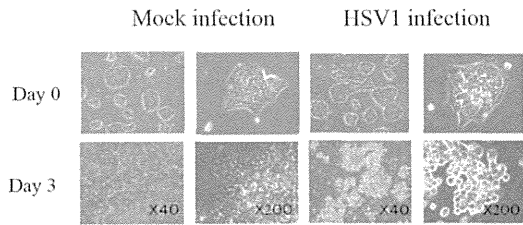


図 1-25. iPS 細胞への HSV-1 感染（細胞形態変化）：感染 3 日後には強い CPE が観察され，細胞は死滅した。

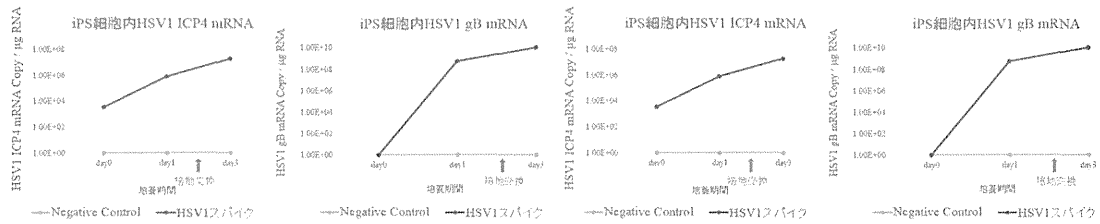


図 1-26. iPS 細胞への HSV-1 感染（ウイルス mRNA 発現）：感染直後に ICP4，感染翌日には gB 遺伝子の mRNA が検出された。

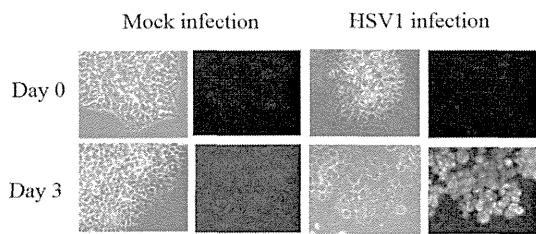


図 1-27. iPS 細胞への HSV-1 感染（ウイルスタンパク質発現）：感染 3 日後の ICP4 発現。

表 1-7 ドナーに海外渡航歴がある場合等に注意すべきウイルス

ウイルス名	参考資料	概要
WNV	感染症研 HP 米国 CDC	2001 年末までに、北米では 149 例のウエストナイル脳炎患者が発症し、死亡者は 18 人認められている。累計の死亡率は 4%。 2012 年には 5674 例が発症し、286 例（5%）が死亡している。
麻疹ウイルス	感染症研 HP	我が国では麻疹による死亡例が毎年報告されており、厚生省（現厚生労働省）の人口動態統計をみると、数千人の麻疹による死亡者が出ていた 50 年前と比較すると死亡数の減少は著しいが、現在もなお数十名の死亡例があり、年齢的には 0～4 歳児が大半を占め、特に 0、1 歳児の占める割合が多い。
SFTSV	感染症研 HP	致死率は 6.3～30%と報告されている。日本では 40 例が報告されており、死亡例は 13 例である（33%）。
ポリオウイルス	感染症研 HP	死亡率に関しては、小児では 2～5%であるが、成人では 15～30%と高くなり、特に妊婦では重症になる傾向がある。球麻痺を合併した場合の死亡率は、25～75%と高率である。
デングウイルス	感染症研 HP	致死率は国により、数パーセントから 1 パーセント以下と様々である。
チクングニアウイルス	感染症研 HP	レユニオン島では、2005 年の 3 月から 2006 年の 2 月までに 15 万人以上の患者が発生し、死者 237 人が報告された。
鳥インフルエンザウイルス	感染症研 HP	平成 26 年 3 月 27 日現在、中国本土および台湾・香港・マレーシアから 400 例の症例が報告されており、うち 122 例が死亡している（31%）。
エボラウイルス	感染症研 HP	患者数 1617 例中死亡者数は 1104 例で致命率は 68%となる。
マールブルグウイルス	感染症研 HP	11 例の死亡が報告されている。
サーズコロナウイルス	感染症研 HP	報告症例数は、2002 年 11 月～2003 年 8 月に中国を中心に 8,096 人で、うち 774 人が死亡している（9.6%）。
新型コロナウイルス	感染症研 HP	合計 90 人からウイルスが検出され、うち 45 人が死亡している（50%）。
ラッサウイルス	感染症研 HP	年間 20-30 万人程の感染者があると推定されており、致死率は感染者の 1-2%である。リバビリンを発症直後に用いると致死率は 90%から 10%になる。
サル痘ウイルス	感染症研 HP	致死率は、アフリカでの流行では数～10%と報告されているが、2003 年のアメリカ合衆国での流行では、死亡例は報告されていない。
黄熱ウイルス	感染症研 HP	WHO が発表した 1990 年から 1999 年までの報告数を合計すると、患者数 11274 例中死亡者数は 2648 例で致命率は 23%であった。
ハンタンウイルス	感染症研 HP	米国では 1993 年から 2000 年 3 月までの累積では 238 例で、平均年齢は 37 歳、男性が 144 例、183 例が白人、49 例がアメリカインディアンで、致死率 42%であった。カナダではアルバータを主として、西

		部で多く発生している。1994年から1999年に32例があり、うち12例(38%)死亡した。これまでに少なくとも、アルゼンチン191例、ウルグアイ15例、チリ70例、パラグアイ34例、ブラジル12例の報告がある。
HBV	人口動態統計 感染症研 HP	平成24年の死亡数は481人。 2002年の世界保健機関(WHO)の推計では、HBV感染者は世界中で20億人、HBV持続感染者は3.5億人、年間50-70万人の人々がHBV関連疾患で死亡していると報告している。米国の場合、80万人から140万人のHBVキャリアが存在すると推定され、年間2,000から3,000人がHBV感染に関連する原因で死亡している。
HCV	人口動態統計 感染症研 HP	平成24年の死亡数は4484人。 2006年の癌(悪性新生物)死亡者数は329,314人で、そのうち肝癌による死亡者は33,662人、全癌死の10.2%を占めており、その約8割がC型肝炎を伴っている。
HIV	人口動態統計 感染症研 HP	平成24年の死亡数は50人。 世界のHIV感染者数は3530万と推定される。新たな感染及び死亡者数は減少傾向にあるものの、2012年の1年間に新たに230万人がHIVに感染し、160万人がエイズ関連疾患で死亡した。これはエイズの流行が始まって以来およそ7500万人がHIVに感染し3600万人がエイズ関連の疾病で死亡したと考えられる。
HTLV	人口動態統計	2000年以降毎年1,000人以上がATLで亡くなっていることが分かり、1996年～1997年のT・Bリンパ腫研究グループによる第9次ATL全国実態調査で報告された年間発症数の700例と比較して、患者数が増加していることが示唆された。
狂犬病ウイルス	感染症研 HP	全世界で毎年3万5,000～5万人が狂犬病によって死亡している。
インフルエンザウイルス	人口動態統計 米国 CDC	平成24年の死亡数は1275人だったが、23年と22年はそれぞれ574人と161人だった。 米国全体(約3億人)では2013年が164例、2012年が52例。
E型肝炎ウイルス	感染症研 HP	E型肝炎の特徴の一つとして、妊婦で劇症肝炎の割合が高く、致死率が20%にも達することがある。母子感染に関してははっきり分かっていないが、治癒した妊婦の胎児発育には影響がないとする報告がある。 HEV感染による致死率は1～2%であるが、これもHAVに比べ10倍の高さである。
ヒトパピローマウイルス	人口動態統計	平成24年の子宮頸部癌による死亡数は6113人。
ロタウイルス	感染症研 HP	先進国の代表として、米国のデータを示すと、5歳未満のロタウイルス感染症者での年間の死亡例が20～60人、入院が5.5～7万人、救急外来受診者が約20～27万人、41万人の外来受診者に上ると推計されている。
東部ウマ脳炎	米国 CDC	2012年に米国では15例が発症し、5例が死亡した

ウイルス		(33%).
ヘンドラウイルス	(Dups, 2012 Marsh, 2013)	これまでに感染した 7 人のうち, 4 人が死亡している (57%).
ニパウイルス	感染症研 HP	155 人がニパウイルス感染, 死亡者については, 55 人であった (35%).

表 1-8 各種医薬品と各種ウイルス感染症リスク因子の検討

	医薬品一般名	例数	女性 (95%CI)	60 代以上	10 代以下
CMV	インフリキシマブ	36	1.14 (0.57-2.25)	1.39 (0.72-2.69)	2.00 (0.47-8.49)
	バシリキシマブ	172	0.98 (0.63-1.52)	0.92 (0.52-1.62)	1.09 (0.60-1.97)
	リツキシマブ	36	0.57 (0.28-1.17)	0.85 (0.44-1.66)	n.d.
	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (ATG)	258	1.01 (0.76-1.34)	1.27 (0.95-1.70)	0.75 (0.52-1.08)
	シクロスポリン内用薬	333	1.13 (0.90-1.42)	0.96 (0.74-1.23)	0.66 (0.46-0.95)
	シクロスポリン注射薬	39	1.55 (0.79-3.06)	2.87 (1.16-7.11)	0.57 (0.25-1.29)
	タクロリムス内用薬	214	0.49 (0.37-0.65)	0.41 (0.29-0.57)	1.60 (1.05-2.43)
	タクロリムス注射薬	265	1.53 (1.18-1.99)	0.65 (0.40-1.07)	1.64 (1.24-2.19)
	プレドニゾロン	178	0.86 (0.63-1.16)	1.34 (0.99-1.83)	1.05 (0.57-1.92)
	ミコフェノール酸モフェチル	204	1.16 (0.86-1.57)	0.45 (0.26-0.79)	1.06 (0.70-1.60)
メトトレキサート	18	3.06 (0.70-13.4)	0.83 (0.30-2.33)	21.8 (2.68-177)	
VZV	アダリムマブ	42	0.89 (0.48-1.67)	0.97 (0.52-1.81)	1.30 (0.17-9.85)
	インフリキシマブ	75	1.67 (1.00-2.78)	2.01 (1.24-3.23)	0.92 (0.22-3.82)
	エタネルセプト	66	1.78 (0.93-3.43)	1.15 (0.68-1.94)	n.d.
	トシリズマブ	68	1.57 (0.88-2.80)	1.87 (1.09-3.19)	1.63 (0.77-3.45)
	バシリキシマブ	11	0.67 (0.17-2.56)	0.51 (0.06-4.03)	n.d.
	リツキシマブ	25	1.22 (0.55-2.69)	1.03 (0.46-2.30)	3.18 (0.73-14.0)
	ATG	35	2.44 (1.20-4.95)	0.53 (0.24-1.18)	2.39 (1.19-4.84)
	シクロスポリン内用薬	92	1.04 (0.68-1.58)	0.77 (0.48-1.26)	1.14 (0.65-2.00)
	タクロリムス内用薬	136	1.04 (0.73-1.48)	0.46 (0.31-0.70)	1.59 (0.95-2.66)
	タクロリムス注射薬	45	1.52 (0.84-2.75)	0.20 (0.03-1.45)	1.25 (0.64-2.43)
プレドニゾロン	69	1.13 (0.70-1.83)	1.17 (0.72-1.90)	0.65 (0.20-2.10)	
ミコフェノール酸モフェチル	64	1.46 (0.88-2.42)	0.77 (0.34-1.72)	1.89 (1.05-3.40)	
メトトレキサート	54	1.34 (0.70-2.56)	1.12 (0.59-2.13)	n.d.	
HBV	インフリキシマブ	20	1.50 (0.58-3.92)	0.47 (0.18-1.23)	n.d.
	リツキシマブ	183	0.95 (0.70-1.30)	1.46 (1.05-2.03)	n.d.
	シクロスポリン内用薬	38	0.78 (0.40-1.52)	1.82 (0.95-3.47)	0.16 (0.02-1.14)
	タクロリムス内用薬	16	1.14 (0.41-3.15)	3.59 (1.24-10.4)	n.d.
	タクロリムス注射薬	19	2.38 (0.95-5.96)	3.24 (1.15-9.08)	1.22 (0.44-3.40)
	メトトレキサート	41	0.59 (0.32-1.12)	0.40 (0.22-0.75)	n.d.
BKV	バシリキシマブ	20	0.58 (0.21-1.65)	1.31 (0.42-4.06)	1.51 (0.48-4.70)
	シクロスポリン内用薬	26	0.60 (0.26-1.38)	0.10 (0.01-0.73)	1.76 (0.70-4.40)
	タクロリムス内用薬	33	0.25 (0.12-0.55)	0.51 (0.23-1.14)	1.41 (0.49-4.05)
	タクロリムス注射薬	60	1.07 (0.63-1.82)	2.06 (1.05-4.02)	0.24 (0.09-0.66)
	プレドニゾロン	76	0.70 (0.44-1.11)	1.39 (0.87-2.21)	n.d.
ミコフェノール酸モフェチル	55	0.47 (0.26-0.88)	2.27 (1.21-4.27)	0.30 (0.09-0.98)	
EBV	インフリキシマブ	9	0.80 (0.22-2.99)	3.89 (0.81-18.8)	4.25 (0.53-34.4)
	バシリキシマブ	11	1.03 (0.30-3.59)	n.d.	1.32 (0.28-6.27)
	ATG	89	0.87 (0.56-1.35)	0.69 (0.43-1.12)	2.41 (1.52-3.82)
	シクロスポリン内用薬	15	0.83 (0.51-1.36)	0.70 (0.39-1.24)	2.49 (1.46-4.23)
	タクロリムス内用薬	24	1.14 (0.50-2.62)	0.32 (0.11-0.94)	10.6 (4.72-23.9)

	タクロリムス注射薬	50	1.36 (0.77-2.40)	0.18 (0.02-1.29)	7.06 (3.89-12.8)
	プレドニゾロン	17	0.50 (0.19-1.36)	0.80 (0.31-2.07)	0.91 (0.12-6.86)
	ミコフェノール酸モフェチル	19	0.66 (0.25-1.74)	n.d.	3.25 (1.26-8.37)
	メトトレキサート	30	1.05 (0.47-2.37)	1.60 (0.61-4.19)	n.d.
FLU	トシリズムマブ	10	3.96 (0.50-31.3)	0.18 (0.04-0.83)	18.6 (5.19-66.4)
	シクロスポリン内用薬	12	1.89 (0.60-5.97)	0.50 (0.11-2.26)	2.93 (0.88-9.77)
	タクロリムス内用薬	33	2.15 (0.97-4.79)	0.36 (0.15-0.87)	1.41 (0.49-4.05)
HCV	シクロスポリン内用薬	15	1.54 (0.56-4.26)	0.90 (0.29-2.84)	n.d.
	タクロリムス内用薬	14	0.27 (0.09-0.87)	0.44 (0.12-1.58)	n.d.
	タクロリムス注射薬	16	1.03 (0.37-2.85)	7.14 (2.63-19.4)	0.23 (0.03-1.71)
AdV	シクロスポリン注射薬	7	1.04 (0.23-4.72)	1.51 (0.18-13.1)	n.d.
	タクロリムス注射薬	28	1.11 (0.52-2.39)	0.68 (0.16-2.89)	1.14 (0.49-2.69)
	ミコフェノール酸モフェチル	21	0.88 (0.36-2.14)	1.06 (0.31-3.63)	1.72 (0.62-4.74)
HSV	トシリズムマブ	6	n.d.	0.14 (0.02-1.22)	n.d.
	シクロスポリン内用薬	7	1.80 (0.40-8.05)	n.d.	n.d.
	タクロリムス外用薬	25	0.78 (0.31-1.94)	n.d.	5.81 (2.20-15.3)
JCV	リツキシマブ	24	1.32 (0.59-2.97)	2.63 (0.98-7.08)	n.d.
	プレドニゾロン	15	0.81 (0.29-2.23)	0.60 (0.21-1.68)	n.d.
HH6	アロプリノール	10	1.15 (0.32-4.08)	0.67 (0.19-2.40)	36.6 (6.88-194)
	カルバマゼピン	26	1.19 (0.55-2.58)	1.40 (0.64-3.07)	0.80 (0.24-2.68)
	シクロスポリン内用薬	9	1.08 (0.29-4.02)	n.d.	2.93 (0.73-11.7)
	ラモトリギン	19	1.08 (0.42-2.74)	1.49 (0.53-4.17)	n.d.
B19	タクロリムス内用薬	8	1.14 (0.27-4.78)	0.23 (0.03-1.88)	n.d.
	タクロリムス注射薬	10	1.72 (0.50-5.97)	n.d.	1.46 (0.38-5.68)
	プレドニゾロン	7	0.37 (0.07-1.90)	n.d.	19.7 (4.37-88.5)
	ミコフェノール酸モフェチル	10	3.37 (0.87-13.1)	6.51 (1.86-22.7)	0.60 (0.08-4.77)
	リツキシマブ	6	1.32 (0.27-6.56)	1.37 (0.25-7.49)	n.d.
(赤芽球癆)	エポエチン α	16	0.26 (0.08-0.83)	4.26 (0.90-20.2)	n.d.
	エポエチン β	31	0.41 (0.17-1.02)	1.68 (0.65-4.35)	0.52 (0.07-4.24)
	ダルベポエチン α	19	0.52 (0.18-1.46)	0.52 (0.18-1.48)	n.d.
	エポエチン β ペゴル	13	0.88 (0.29-2.68)	0.68 (0.22-2.08)	n.d.
	PEG-IFN α -2b	7	0.99 (0.22-4.42)	2.17 (0.42-11.2)	n.d.
	PEG-IFN α -2a	5	1.46 (0.24-8.73)	1.31 (0.22-7.84)	n.d.
	カルバマゼピン	8	0.71 (0.17-2.99)	1.15 (0.27-4.80)	131 (12.7-1349)

表 1-9. 2 × 2 クロス集計表. JADER データベース中で医薬品 X が被疑薬の有害事象 Y の件数を a, 医薬品 X が被疑薬で有害事象が Y 以外である件数を b, 医薬品 X 以外が被疑薬の有害事象 Y の件数を c, 医薬品 X 以外が被疑薬で, 有害事象も Y でない件数を d とカウントする.

	Adverse event (Y)	Not adverse event (Y)	Total
Using drug X	a	b	(a + b)
Not using drug X	c	d	(c + d)
Total	(a + c)	(b + d)	(a + b + c + d)

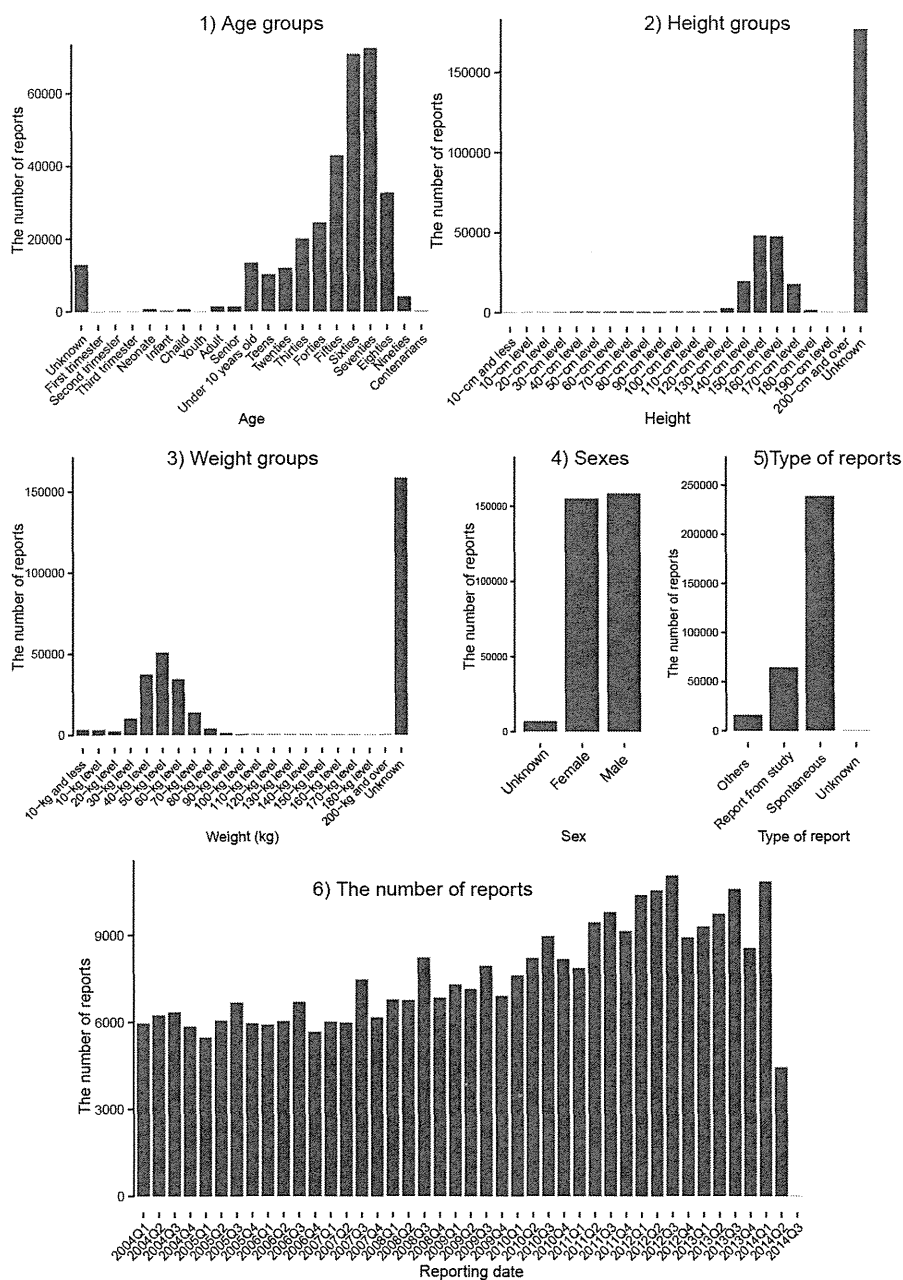
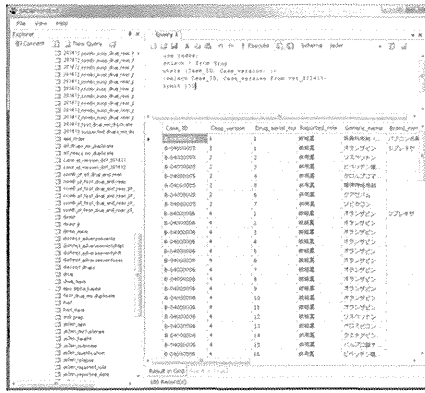


図 1-28. JADER の統計情報. 年齢の分布 (1), 身長(2), 体重 (3) の分布, 性別 (4), 報告の種類 (5), 報告数の推移 (6)を示した.

a) データベース作成, 管理ソフトウェア



b) Webベース, 有害事象解析システム



図 1-29. 作成した JADER リレーショナルデータベース作成, 管理ソフトウェア (a) と web ベース有害事象解析システム. a) PMDA で公開されている CSV ファイルから RDB を作成し, 着目すべき任意のレポートを抽出できる. b) 様々な解析を web ベースで行うことができる.

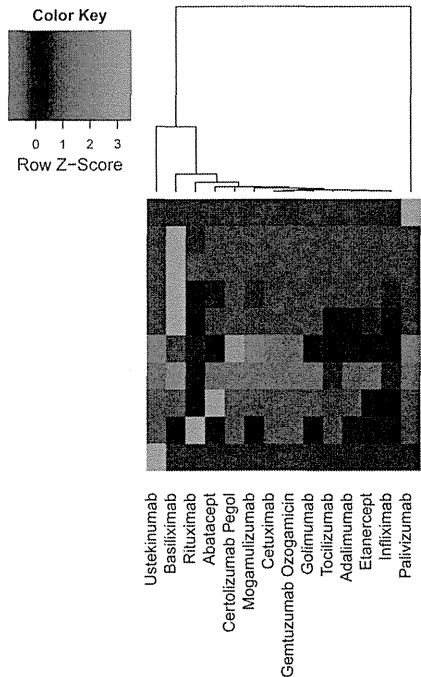


図 1-30. ヒートマップを用いた着目すべき薬剤の可視化. 有害事象ごとに各医薬品の ROR を Z スコアで正規化している. 赤に近いほど Z スコアが高く, 優先的に考察すべき薬剤であることを示す.

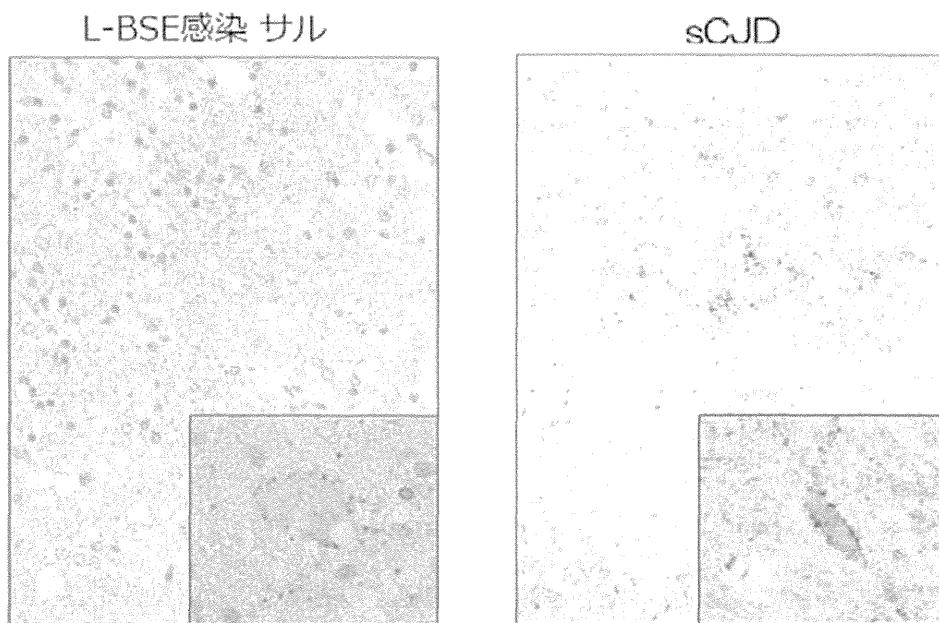


図 2-1

前処理法の改良による染色性の向上

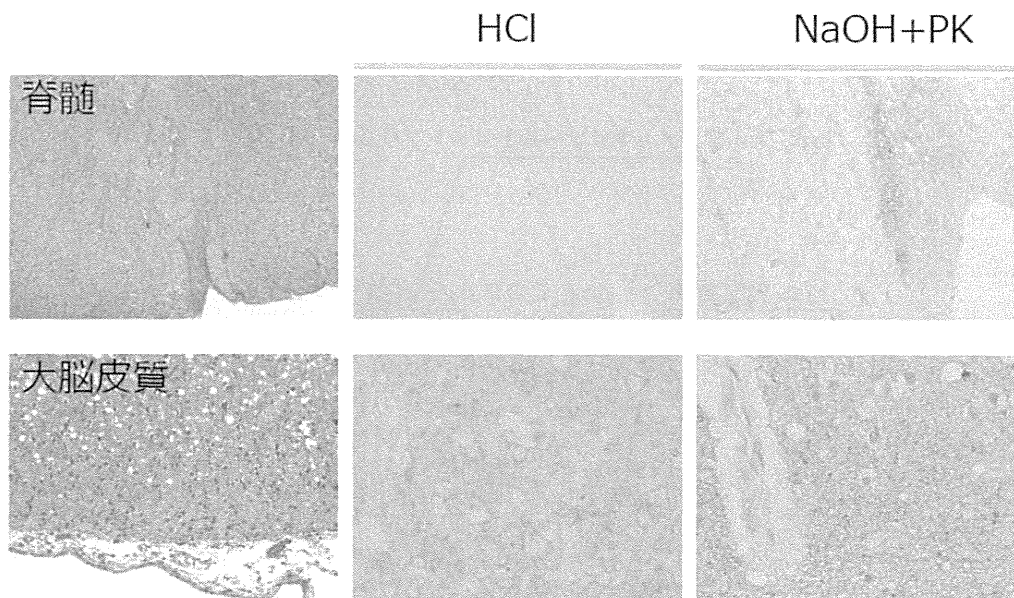
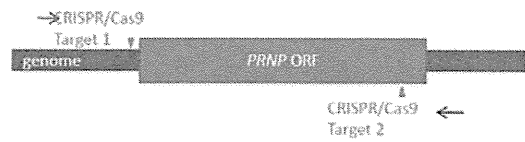
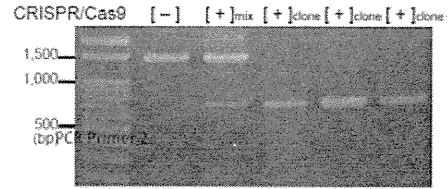


図 2-2

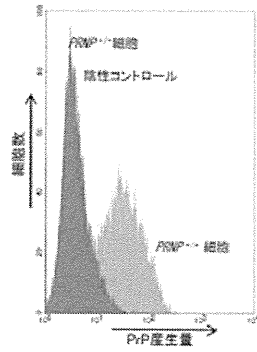
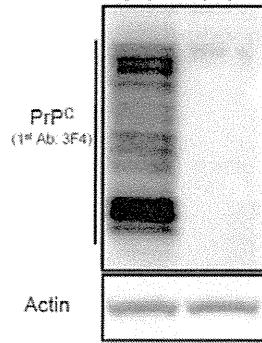


・2箇所 (PRNP ORFの上流およびPRNP ORF C末側に位置する部位) のCRISPR/Cas9ターゲット配列を設定した

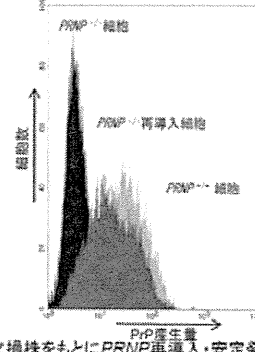


・PCRにおいてdeletion typeのバンドのみが確認されるクローンが得られた

CRISPR/Cas9 [-] [+]clone



・FACSおよびWB解析の結果からも、PRNP欠損株が樹立できたと考えられた



PRNP欠損株をもとにPRNP再導入・安定発現細胞を得ることも可能であった

図 2-3