

表2 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	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]		
	SNLAYDIVQLPTGLTGIK	5		0.0000	6.20	2	1903.05278	-0.42		
	LEDTENWLYEDGEDQPK	1		0.0000	5.80	2	2080.89849	0.10		
	MQVDQEEPHEEQQQTPAENK	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	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [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	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]		
	LIVLVPPSKPTVINIPSSATIGNR	3		0.0000	3.09	3	2373.38340	-1.32		
	VTFLLPTGITFK	2		0.0000	2.73	2	1223.70268	-0.66		
	FDQGDITTR	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	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]		
	FVSAIEGMHPNQEDHETFDINPLTGILK	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	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [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	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]		
	TPEELFHLGADSQV	1		0.0000	3.68	2	1639.79875	1.50		
	TFDEIASGFR	1		0.0000	3.06	2	1142.54656	-1.02		
	QGGASQSDKTPEELFHLGADSQV	1		0.0000	2.89	3	2498.17710	-0.96		
	FLLINR	2		0.0000	1.61	2	775.48125	-1.64		

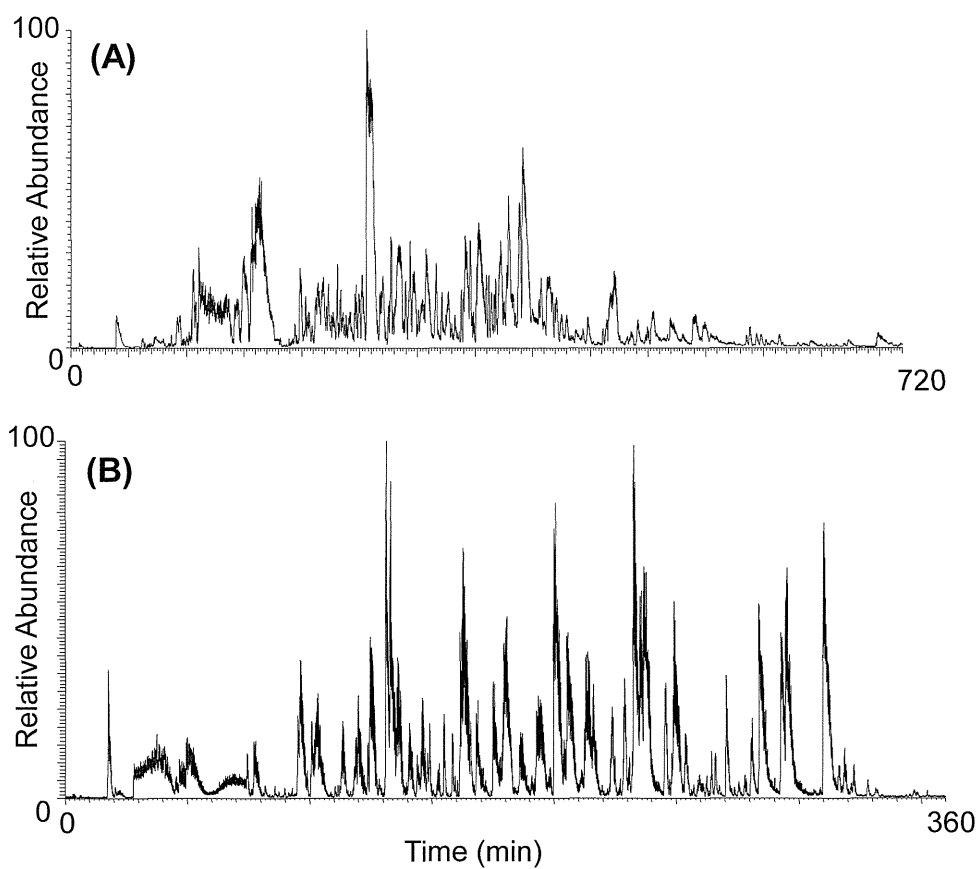


図1. iPS細胞由来タンパク質のLC/MS分析により得られたベースピーククロマトグラム.
 (A) Whole cell lysate由来タンパク質, (B)ビオチン標識法により精製した膜タンパク質

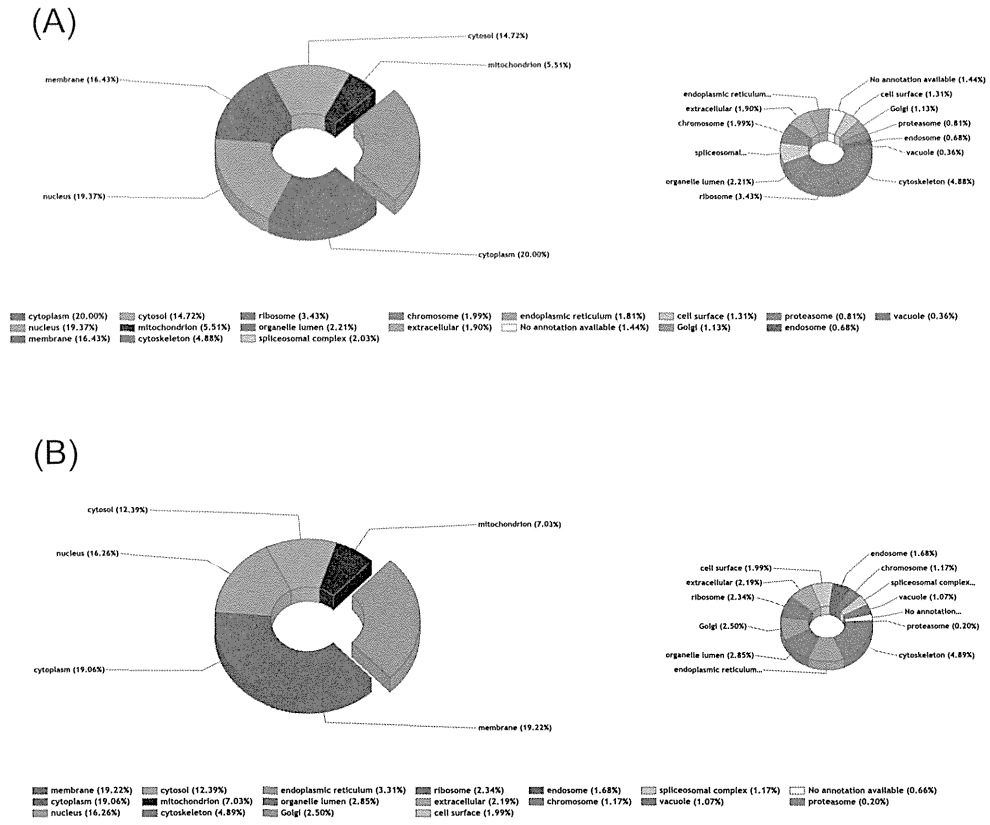


図2. 同定されたヒトiPS細胞由来タンパク質の細胞内局在に基づく分類。
 (A) Whole cell lysate由来タンパク質, (B)ビオチン標識法により精製した膜タンパク質

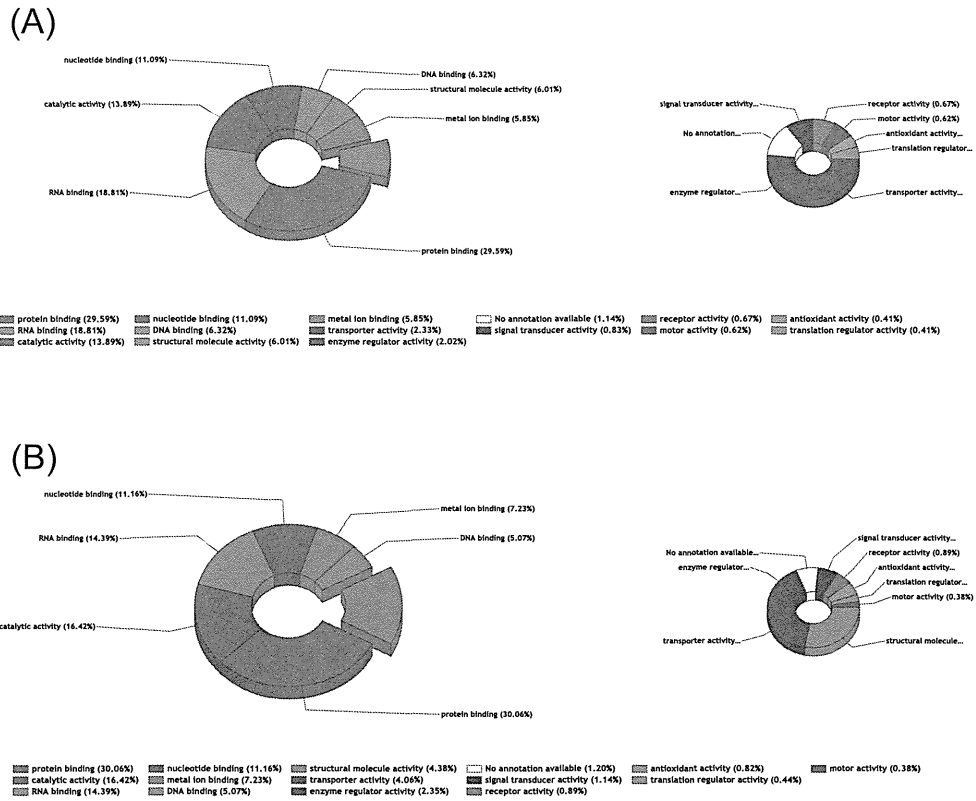
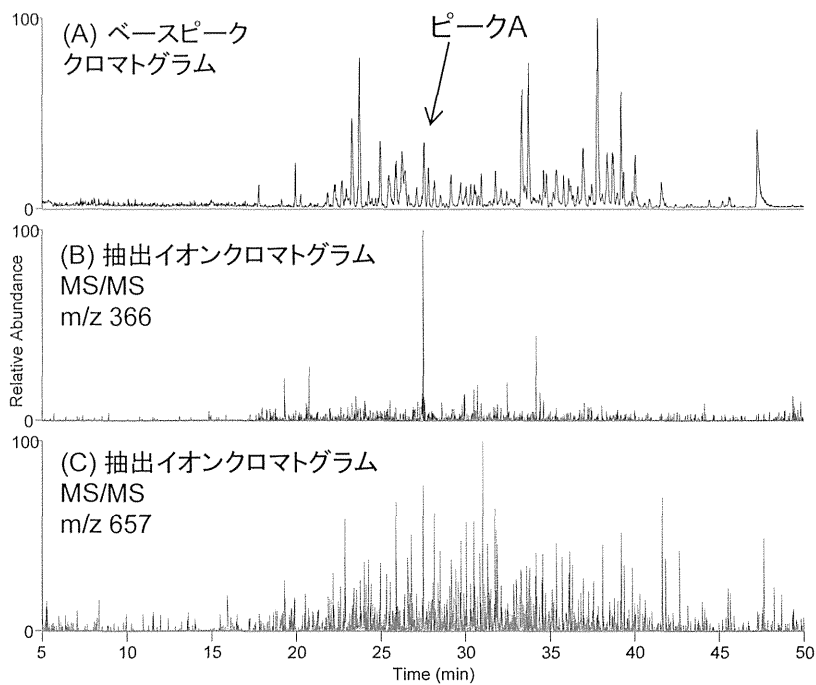


図3. 同定されたヒトiPS細胞由来タンパク質の機能に基づく分類
 (A) Whole cell lysate由来タンパク質, (B)ビオチン標識法により精製した膜タンパク質



(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

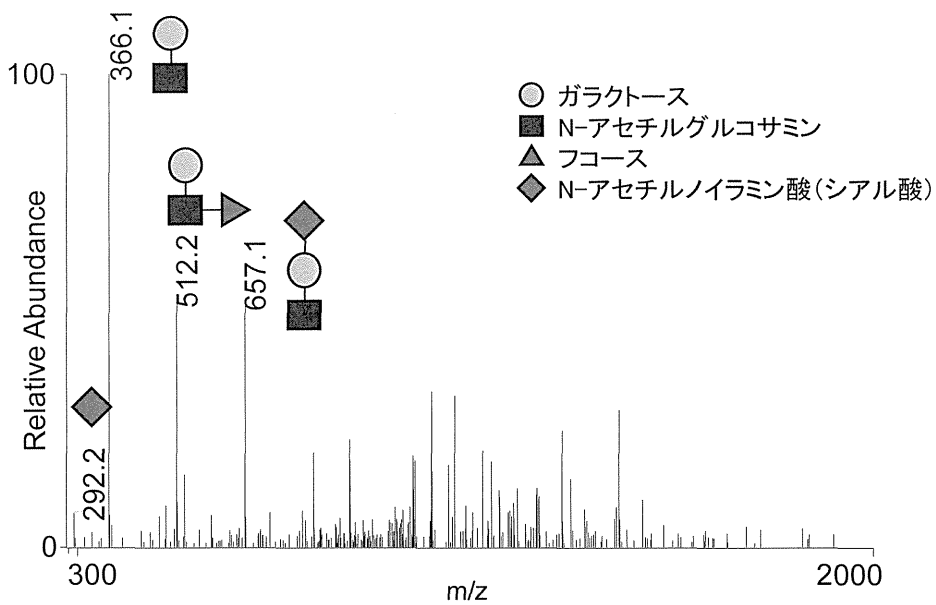


図4. シアロ糖鎖付加糖ペプチドの確認

ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究

－細胞組織加工製品及びバイオ医薬品のウイルス安全評価に関する研究－

分担研究者 小林哲 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部

細胞加工医薬品などの再生医療製品の実用化においては、ウイルス感染をはじめとした安全性上の懸念について十分注意する必要がある。ウイルス感染のリスクが高い状態としては、患者が免疫抑制状態にある場合や妊娠可能性のある女性の場合、ドナーに海外渡航歴がある場合などが考えられるため、昨年度までは患者が免疫抑制状態にある場合や妊娠可能性のある女性の場合についてリスクを数値化して検討してきた。そこで本年度は、ドナーに海外渡航歴がある場合に注意すべきウイルスについて死亡率等を調査した。また、昨年度は感染症週報をもとにしてウイルス感染リスクを評価したが、今年度は病原微生物検出情報も考慮して評価した。さらに、免疫抑制状態においてリスクが高いと考えられるウイルスについては、公開されている副作用症例報告のデータを利用して、性別・60代以上・10代以下がリスク因子である可能性を検討した。その結果、EBVに関しては、10代以下がリスク因子であることが示された。CMVについても10代以下がリスク因子である可能性が示唆され、VZV・HBV・BKVについては60代以上がリスク因子である可能性が示唆された。VZVについては女性と10代以下、BKVについては男性がリスク因子である可能性も示唆された。

A. 研究目的

有効な治療方法がない疾患を対象として、細胞加工医薬品など再生医療製品の開発が進められており、その実用化にあたってはウイルス感染の安全性確保が最優先課題のひとつである。2012年に、ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品に関する通知が、厚生労働省から発出されている。これによれば、ドナーの選択基準として「特にB型肝炎・C型肝炎・ヒト免疫不全ウイルス感染症・成人T細胞白血病・パルボウイルスB19（B19）感染症については、問診及び検査により否定すること。また、サイトメガロウイルス（CMV）感染・エプスタインバーウイルス（EBV）感染及びウエストナイ

ルウイルス（WNV）感染については必要に応じて検査により否定すること。」とされている。すなわち、CMV、EBV、WNVについては、どのようなケースでどの程度の対応が必要であるのかは示されていない。また、それ以外のウイルスについては何も示されていない。

そこで、昨年度までは患者が免疫抑制状態にある場合や妊娠可能性のある女性の場合に注意すべきウイルスについてリスクを数値化して検討してきた。本年度はドナーに海外渡航歴がある場合に注意すべきウイルスについて死亡率等を調査することとした。また、昨年度は感染症週報（IDWR）をもとにしたウイルス感染リスクを評価したが、今年度は病原微生物検

出情報（IASR）も考慮して評価することとした。一方、国内外の移植学会のガイドラインや学術論文には、性別や年齢が感染症のリスク因子であると記載されている場合がある。そこで、免疫抑制状態においてリスクが高いと考えられるウイルスについて、公開されている副作用症例報告のデータベース（JADER）を利用して、性別・年齢がリスク因子である可能性を検討することとした。

B. 研究方法

B-1. 海外渡航歴がある場合に注意すべきウイルスに関する調査

厚生労働省の人口動態統計・国立感染症研究所や米国疾病予防管理センター（CDC）のホームページ等をもとにして、ドナーに海外渡航歴がある場合に注意すべきウイルスについて死亡例数や死亡率等を調査した。

B-2. IASR 及び IDWR を利用したリスク分析

IASR 及び IDWR に掲載された数字から得られる週平均報告数のうち、より大きい数字をもとにして、予備危険源分析法（PHA 法）によってリスク分析を行った。

B-3. JADER を利用したリスク因子分析

2014 年 11 月の時点で医薬品医療機器総合機構（PMDA）が公開していた JADER を用いて、副作用名にウイルス感染を含む症例について検索した。報告されている医薬品が 10 以下の場合にはすべての医薬品について、10 より多い場合は医薬品名にマブ・セプト・グロブリンを含むもの（抗体関連のバイオ医薬）またはシクロスポリン・タクロリムス・プレドニゾン・ミコフェノール酸・メトトレキサート（低分子の免疫抑制剤）について、当該ウイルス感染症と全有害事象とを検索した。これらを性別・年代別に集計して、性別・60 代以上・10 代以下における粗オッズ比と 95%信頼区間を算出した。

C. 研究結果・考察

C-1. 海外渡航歴がある場合に注意すべきウイルスに関する調査

死亡率等が公開されているウイルスについて、概要のリストを表 1 に示した。ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品に関する通知において、必要に応じて検査により否定することとされている WNV の死亡率は 4 または 5% であり、特別に高い数字ではなかった。昨年度に報告した通り、WNV は IASR に項目があるものの、報告数は 0 である。報告数や死亡率だけでなく、潜伏期間（WNV では 3-15 日）、不顕性感染率（WNV では 80% 程度）、持続感染性等も考慮するべきと思われた。

C-2. IASR 及び IDWR を利用したリスク分析

PHA 法で用いた頻度ランクと重篤度ランクの定義を表 2 と 3 に示した。また、IASR 及び IDWR に掲載された数字から得られる週平均報告数を表 4 と 5 に示した。IASR と IDWR の双方で報告数が記載されているもののうち、IASR のほうが大きい数字となったのは麻疹ウイルスのみであり、昨年リスク評価を大きく変える必要はなかった（表 4）。ただし、IASR のみで報告されているウイルスが 20 種類あって（表 5）、この中には CMV や EBV も含まれており、IDWR における累積報告数記載の有無だけで重篤度ランクをつけるのは無理があると思われた。網羅的とは言えないが、表 1 に記載した死亡率等を利用するのも一つの方法かもしれない。

C-3. JADER を利用したリスク因子分析

ウイルス感染症のリスク因子分析結果は、ウイルスごとに表 6 から 17 にまとめた。

CMV については、シクロスポリン内用薬において 10 代以下でリスクが低いという結果であったが、タクロリムス内用薬・タクロリムス注射薬・メトトレキサートにおいては 10 代以

下でリスクが有意に高かった（表6）。必ずしも一般的ではないものの、特に10代以下ではCMVに注意すべきと考えられる。なお、シクロスポリン注射薬では60代以上、タクロリムス注射薬では女性でリスクが高いものの、医薬品によっては逆の結果が出ており、いずれも一般的なリスク因子とは言えなかった。なお、造血細胞移植学会のガイドラインにはCMV感染のリスク因子が列挙されているものの、性別や年齢に関するリスク因子の記載はない。

VZV（水痘・帯状疱疹）については、タクロリムス内用薬において60代以上でリスクが低いものの、インフリキシマブ・トシリズマブにおいては60代以上でリスクが有意に高かった（表7）。その他、インフリキシマブ・抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（ATG）では女性、ATG・ミコフェノール酸モフェチルでは10代以下でリスクが高かった。なお、欧州白血病感染症学会のガイドラインには50歳以上がリスク因子であるとの記載があるものの（Styczynski, 2009）、エビデンスは明確でない。ただし、帯状疱疹ワクチンの臨床試験によれば、ワクチン投与群でもプラセボ投与群でも70代以上の患者では60代の患者よりも帯状疱疹にかかる割合が高いことが示されている。特にデータは示さないが、本研究でも複数医薬品の年代別解析において同様な傾向が観察された。

HBVに関しては、メトトレキサートにおいて60代以上でリスクが低いものの、リツキシマブ・タクロリムス内用薬・タクロリムス注射薬においては60代以上でリスクが有意に高かった（表8）。

BKVについては、シクロスポリン内用薬において60代以上でリスクが低いという結果であったが、タクロリムス注射薬・ミコフェノール酸モフェチルにおいては60代以上でリスクが有意に高かった（表9）。また、タクロリムス内用薬・ミコフェノール酸モフェチルにおい

て女性で有意にリスクが低い、すなわち男性でリスクが高かった。

EBVについては、ATG・シクロスポリン内用薬・タクロリムス内用薬・タクロリムス注射薬・ミコフェノール酸モフェチルにおいて、10代以下でリスクが有意に高く、逆の傾向を示す医薬品もなかったことから、10代以下はかなり一般的なリスク因子であるといえた（表10）。ただし、欧州白血病感染症学会のガイドラインにEBVのリスク因子が列挙されているにもかかわらず、年齢に関するリスク因子の記載はない。

FLU感染の高危険群としては、造血細胞移植学会のガイドラインにおいて、65歳以上の高齢者・5歳以下の小児・妊婦・慢性的疾患を有する患者（気管支喘息等の呼吸器疾患・慢性心不全・先天性心疾患等の循環器疾患・糖尿病・腎不全・免疫不全）が挙げられている。本研究においても、トシリズマブにおいて10代以下でリスクが有意に高く、他の医薬品においても同様な傾向が認められたものの、60代以上についてはむしろリスクが低いという結果になった（表11）。同様な傾向はCMVでも認められており、対照群に10代以下を含まない形で計算するべきかもしれない。

その他、HCVに関しては、タクロリムス注射薬において60代以上でリスクが有意に高いものの、一般的な結果とはいえなかった（表12）。AdVとJCVについては、とくに有意な結果は得られなかった（表13と15）。

HSV（カポジ水痘様発疹）については、タクロリムス外用薬において10代以下でリスクが有意に高かった（表14）。欧州白血病感染症学会のガイドラインにはHSVのリスク因子が記載されていないものの、このガイドラインが引用している論文によれば、35歳以上の患者と女性患者がHSV感染のリスク因子とされている（Chakrabarti et al, 2000）。シクロスポリン内用薬において女性のリスクが高い傾

向にあり、トシリズマブにおいても全例が女性患者であったが、例数が少ないために有意な結果は得られなかった。また、タクロリムス外用薬ではむしろ女性のリスクが低い傾向にあった。

HHV-6（突発性発疹）については、アロプリノールにおいて10代以下でリスクが有意に高いものの、カルバマゼピンやラモトリギン同様免疫抑制剤ではないため、ウイルス感染症とは関連しない可能性もある（表16）。

B19（伝染性紅斑・赤芽球癆）については、プレドニゾロン・カルバマゼピンにおいて10代以下、ミコフェノール酸モフェチルにおいて60代以上でリスクが高く、エポエチン α においては女性で有意にリスクが低い、すなわち男性でリスクが高いものの、いずれも一般的ではなかった（表17）。なお、各種のエリスロポエチン製剤やカルバマゼピンでは伝染性紅斑の報告がなく、免疫抑制剤でもないため、ウイルス感染症とは関連しない可能性が強い。

本研究では例数の少ないウイルス感染症についてもある程度の傾向をつかむことが目的であったため、粗オッズ比しか求めていないが、今後は例数の多いウイルス感染症について、ロジスティック回帰を行い、医薬品の適用理由や合併症（適用理由以外の原疾患）、併用薬等がリスク因子である可能性を検討したい。

本研究の長所は、いくつかの医薬品については発現時期の明らかな症例が多数あるために患者背景も解析できたこと、複数の有害事象について同様な基準で客観的・迅速にリスク因子の候補を同定できたことである。

限界としては、自発報告であるために過少報告や重複報告の可能性があること、性別や年齢・適用理由以外の因子、とくに身長や体重（BMI）・喫煙歴等、欠損が多い因子については比較が困難であること等があげられる。

D. 結論

各種のウイルス感染症について、リスク因子を検討した。その結果、EBVに関しては、10代以下がリスク因子であることが示された。

CMVについても10代以下がリスク因子である可能性が示唆され、VZV・HBV・BKVについては60代以上がリスク因子である可能性が示唆された。VZVについては女性と10代以下、BKVについては男性がリスク因子である可能性も示唆された。その他、ドナーに海外渡航歴がある場合に注意すべきウイルスについて死亡率等を調査し、感染症週報と病原微生物検出情報を用いたリスク分析も行った。

E. 健康危険情報

免疫抑制状態においてリスクの高いと考えられるウイルス感染症について、JADERのデータを利用して、性別・60代以上・10代以下がリスク因子である可能性を検討した。その結果、EBVに関しては、10代以下がリスク因子であることが示された。CMVについても10代以下がリスク因子である可能性が示唆され、VZV・HBV・BKVについては60代以上がリスク因子である可能性が示唆された。VZVについては女性と10代以下、BKVについては男性がリスク因子である可能性も示唆された。

F. 研究発表

論文および総説

なし

学会発表

なし

G. 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 |

表1 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。
東部ウマ脳炎ウイルス	米国 CDC	2012 年に米国では 15 例が発症し、5 例が死亡した (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2 病原微生物検出情報（IASR）及び感染症週報（IDWR）をもとにした PHA 法における頻度ランクの定義と尺度

頻度ランク	定義
9	IASR 及び IDWR における週平均報告数のうち多いほうが 1000 以上である
7	100 以上 1000 未満である
5	10 以上 100 未満である
3	1 以上 10 未満である
1	1 未満である

表3 IASR 及び IDWR をもとにした PHA 法における重篤度ランクの定義と尺度

重篤度ランク	定義
9	IDWR に累積報告数が記載されている
1	累積報告数が記載されていない

表4 IASR における報告数と IASR 及び IDWR を使用した PHA 法によるウイルス感染リスク評価

ウイルス名	2012年9月～ 2014年2月	IASR 週平均	IDWR 週平均	頻度 ランク	重篤度 ランク	スコア
VZV	81	1.04	6215	9	1	9
HBV	-		3.6	3	9	27
FLU	10210	131	12863	9	1	9
HCV	-		0.72	1	9	9
B19	40	0.51	206.5	7	1	7
HHV-6	524	6.72	1304	9	1	9
RSV	1847	23.7	3714	9	1	9
HRV	886	11.4	25	5	1	5
HIV	-		29.1	5	9	45
HEV	5	0.06	1.77	3	9	27
HAV	38	0.49	3.88	3	9	27
風疹ウイルス	139	1.78	82.6	5	9	45
麻疹ウイルス	1088	13.9	6.78	3	9	27
デングウイルス	89	1.14	3.97	3	9	27
日本脳炎ウイルス	1	0.01	0.12	1	9	9
チクングニアウイルス	4	0.05	0.21	1	9	9
重症熱性血小板減少症候 群ウイルス	5	0.06	0.92	1	9	9

表5 IASRに掲載された報告数とこれを使用したPHA法によるウイルス感染リスク評価

ウイルス名	2012年9月～ 2014年2月	IASR 週平均	頻度 ランク	重篤度 ランク	スコア
HSV	274	3.51	3	1	3
CMV	259	3.32	3	1	3
HHV-7	290	3.72	3	1	3
EBV	160	2.05	3	1	3
HPV	77	0.99	1	1	1
コクサッキーウイルス	2786	35.7	5	1	5
エコーウイルス	885	11.3	5	1	5
ポリオウイルス	4	0.05	1	1	1
エンテロウイルス	674	8.64	3	1	3
パレコウイルス	149	1.91	3	1	3
ライノウイルス	2274	29.2	5	1	5
アイチウイルス	2	0.03	1	1	1
Saffold カーディオウイルス	6	0.08	1	1	1
パラインフルエンザウイルス	988	12.7	5	1	5
メタニューモウイルス	1847	23.7	5	1	5
レオウイルス	2	0.03	1	1	1
アストロウイルス	135	1.73	3	1	3
ノロウイルス	4827	61.9	5	1	5
サポウイルス	638	8.18	3	1	3
AdV	2120	27.2	5	1	5

表6 各種医薬品とサイトメガロ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
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)

表7 各種医薬品とVZV感染症(水痘・帯状疱疹)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
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.

表 8 各種医薬品と B 型肝炎リスク因子の検討

医薬品一般名	例数	女性 (95%CI)	60 代以上	10 代以下
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.

表 9 各種医薬品と BK ウイルス感染症（ポリオーマウイルス関連腎症）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
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)

表 10 各種医薬品と EB 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
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.

表 1 1 各種医薬品とインフルエンザリスク因子の検討

医薬品一般名	例数	女性 (95%CI)	60 代以上	10 代以下
トシリズマブ	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)

表 1 2 各種医薬品と C 型肝炎リスク因子の検討

医薬品一般名	例数	女性 (95%CI)	60 代以上	10 代以下
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)

表 1 3 各種医薬品とアデノ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
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)

表 1 4 各種医薬品と単純ヘルペスウイルス感染症 (カポジ水痘様発疹) 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
トシリズマブ	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)

表 1 5 各種医薬品と JC ウイルス感染症 (進行性多巣性白質脳症) 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
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.

表 1 6 各種医薬品と HHV-6 感染症（突発性発疹）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
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.

表 1 7 各種医薬品と B19 感染症（伝染性紅斑・赤芽球瘕）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
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 エチル	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.
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)

ヒトレトロウイルスの感染リスク分析に関する研究

研究分担者 前田 洋助 熊本大学生命科学研究部准教授

研究要旨：HTLV-1 Envによる感染リスクを感染伝搬経路別に定量的に評価する方法を確立した。その結果HTLV-1 Envを介したcell-freeによる感染リスクはHIV-1 Envと比較して約20倍低いことが判明した。一方細胞-細胞間伝搬リスクはHTLV-1 EnvとHIV-1 Envでほぼ同等であった。またHTLV-1 Envのcell-free感染のリスクは温度に関係なく短時間で急激に減衰していくことが判明した。このことは血液や体液中で感染細胞より遊離したHTLV-1粒子は急速に感染性を喪失していく可能性が高く、HTLV-1の感染が主に細胞-細胞間伝播経路を必要とすることを意味している。

A. 研究目的

ヒトT細胞白血病ウイルス，HTLV-1の感染は、一般に母乳や血液に存在する感染リンパ球から細胞-細胞間伝搬により成立すると考えられている。感染後非常に長い潜伏期間をへて、成人T細胞白血病（Adult T cell leukemia, ATL）やHTLV-1関連脊髄症（HTLV-1 associated myelopathy, HAM）など重篤な疾患の原因となる。日本では九州を中心に全国で約1%のキャリアが存在している。したがって、再生医療などに用いられるヒト細胞組織加工医薬品への製造工程においてHTLV-1感染細胞の混入や汚染の危険性は比較的高いことが想定される。また、バイオ医薬品製造においては細胞が除去されている状況であるため、細胞-細胞間伝播によって感染するHTLV-1の感染のリスクは低いことが予想されるが、感染細胞が除去されたウイルスによる感染系、すなわちcell-freeのウイルス粒子により、どの程度の感染リスクがあるのかについては詳細な研究がなされていないのが現状である。これはHTLV-1の*in vitro*におけるcell-freeの感染系がこれまで十分に確立できていなかったことが理由として挙げられる。

HTLV-1感染においてはそのエンベロープタンパク質であるEnv（gp46 + gp21）が細胞内侵入、すなわちその感染成立に重要な役割を担っているため、本研究では特にHTLV-1 Envを発現しているレトロウイルス感染細胞ないしcell-freeのレトロウイルス粒子による感染リスク評価系を確立することを試みた。一般にHTLV-1感染においては組み換えウイルス粒子の作製効率が非常に低いため、これまでは十分に感染性を有す

るウイルス粒子の産生系が困難であった。これはHTLV-1のgag-pol産生が低いことが一因として考えられていた。そこで本研究では効率の良いGag-Pol産生が期待できるもう一つのヒトレトロウイルスであるHIV-1の感染系を利用し、HTLV-1 Envを含む種々のEnvとのシュードタイプHIVとして作製し、HTLV-1 Envのcell-freeならびにcell-cell伝搬様式における感染リスクをHIV-1 Envと比較して評価した。

B. 研究方法

1. cell-free感染系の確立

レトロウイルス粒子産生のためのベクターとしてはHIV-1ベクターであるpNL-Luc ΔBglIIIを用いた。このベクターはHIV-1の*env*遺伝子を欠損し、*nef*遺伝子領域に*luciferase*遺伝子をレポーターとして有するベクターである。このベクターは同時にHIV-1のGag-Polも発現するため、レトロウイルス粒子を産生させることが可能である。このHIV-1ベクターと種々のウイルスEnv発現ベクターを293T細胞にコトランスフェクションしてレトロウイルス粒子を産生させた。HTLV-1の*env*遺伝子にはその5'領域にsplicing siteがあり、splicingによりその発現効率が低下することが知られており、splicingを抑制するために*env*領域の下流にHIV-1由来のRRE（rev responsive element）を組み込み、さらにRREに結合しsplicingを抑制することが知られているHIV-1 Revを同時に発現させることによりHTLV-1 *env*のsplicingを抑制し、*env* mRNAの核外輸送を促進させて、その発現効率を増大させた。293T細胞にこれらのベクターをコトランスフェクションして24時間後に培養上清を回収