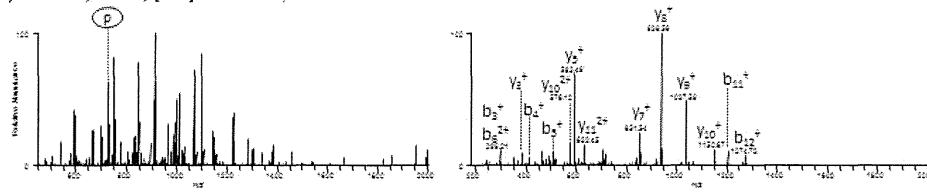
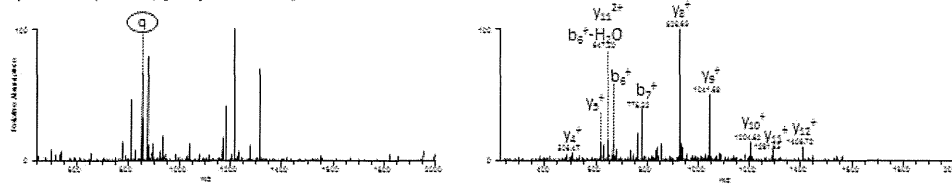


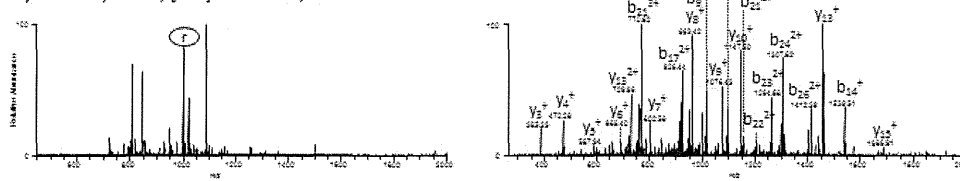
P. chondroitin sulfate proteoglycan 4, 1759-1771, GQLLVSEEPHAR,
 m/z 724.90, $z = +2$, $[MH]^+$ 1448.791, RT 69.25 min



Q. sulfated glycoprotein 1, 171-185, EAVDSYLPVILDMIK,
 m/z 853.46, $z = +2$, $[MH]^+$ 1705.920, RT 161.51 min



R. 40S ribosomal protein SA, 129-155,
 ADHQLPTEASYVNLPTIALcNTDSPLR,
 m/z 999.83, $z = +3$, $[MH]^+$ 2997.488, RT 109.89 min



S. 40S ribosomal protein SA, 64-80, AIVAIENPADVSVISSR,
 m/z 870.99, $z = +2$, $[MH]^+$ 1740.963, RT 82.50 min

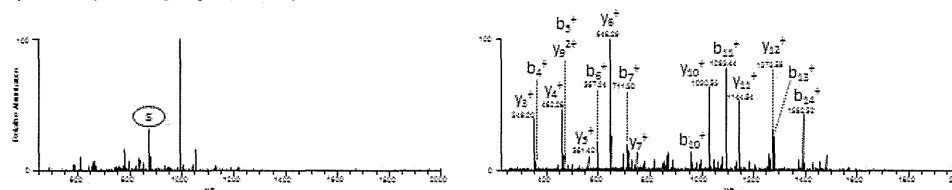


図 1-33 同定されたウイルス受容体タンパク質の代表的なペプチドの質量スペクトルと ms/ms スペクトル。40S ribosomal protein SA 由来のペプチド (R,S) は crude lysate, 他は細胞表面タンパク質濃縮画分(guanidine buffer)のスペクトルより抜粋。

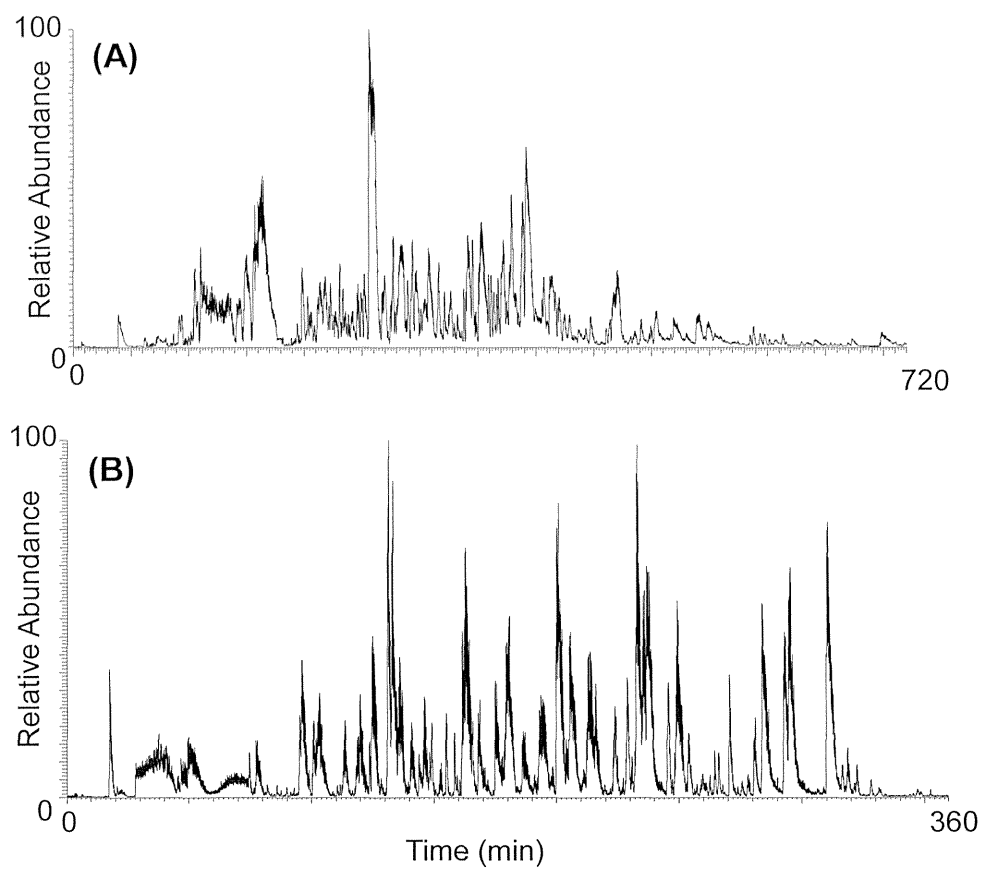


図 1-34 iPS 細胞由来タンパク質の LC/MS 分析により得られたベースピーククロマトグラム (A) whole cell lysate 由来タンパク質 (B) ビオチン標識法により精製した膜タンパク質

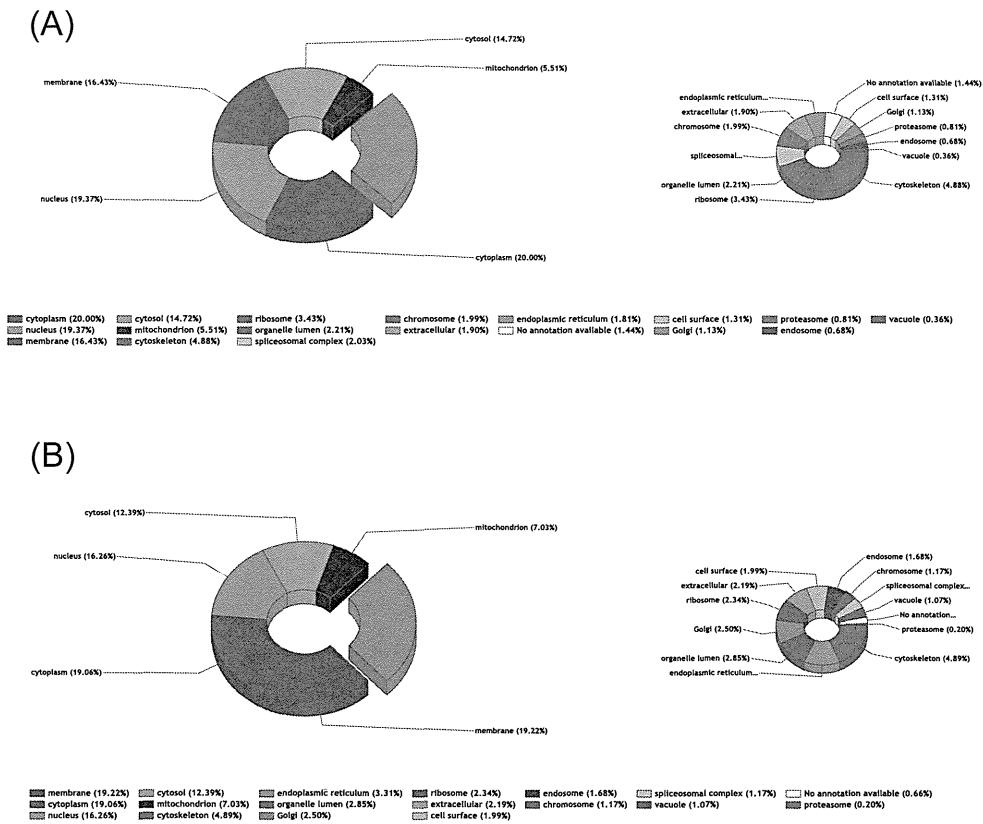


図 1-35 同定されたヒト iPS 細胞由来タンパク質の細胞内局在に基づく分類
 (A) whole cell lysate 由来タンパク質 (B) ビオチン標識法により精製した膜タンパク質

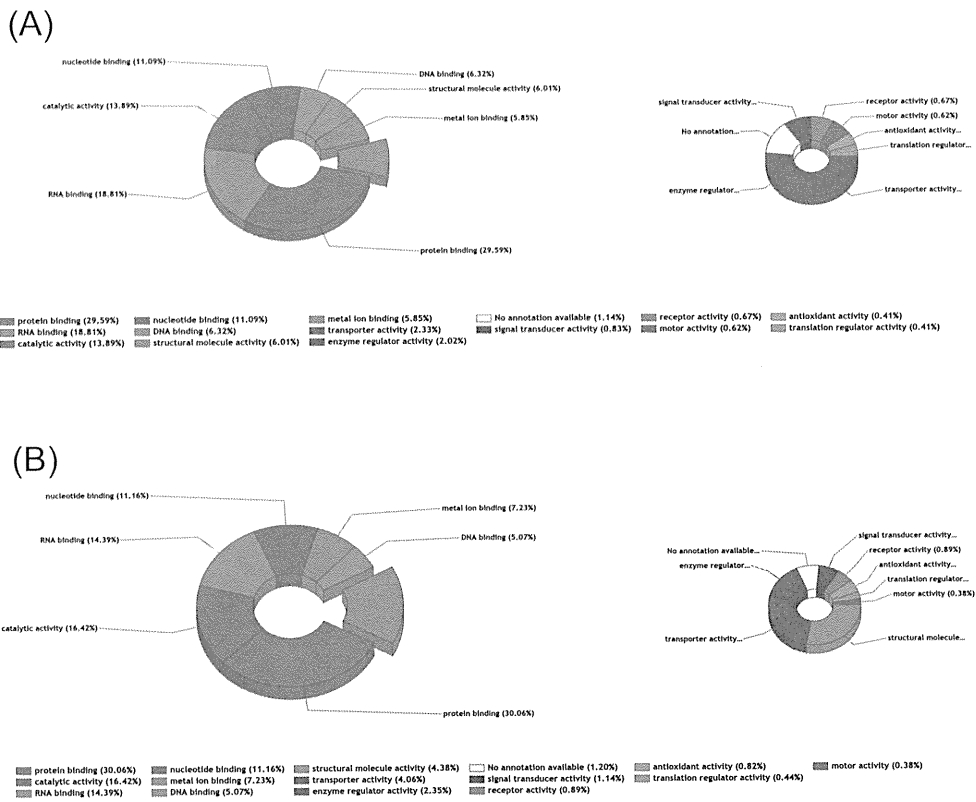
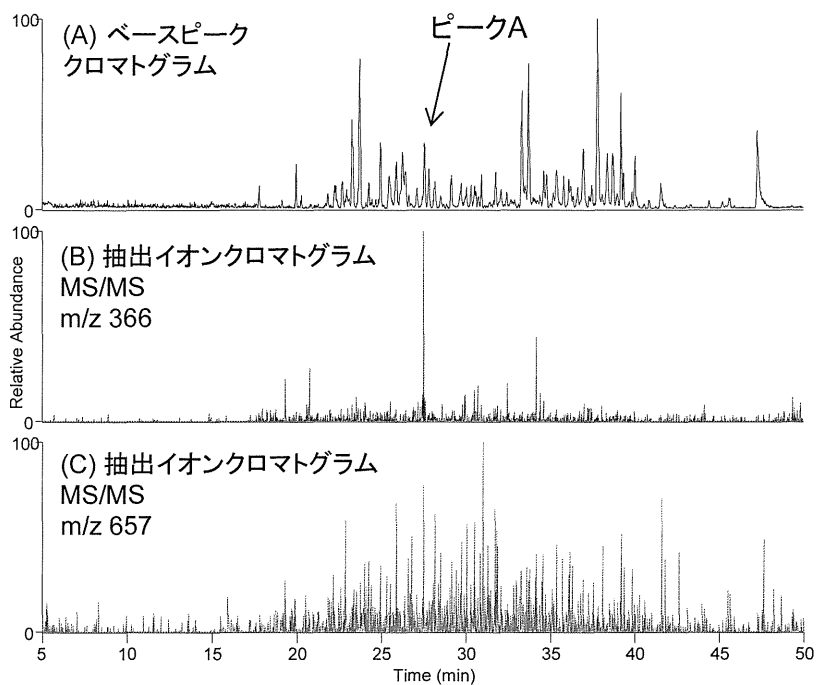


図 1-36 同定されたヒト iPS 細胞由来タンパク質の機能に基づく分類
 (A) whole cell lysate 由来タンパク質 (B) ビオチン標識法により精製した膜タンパク質



(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

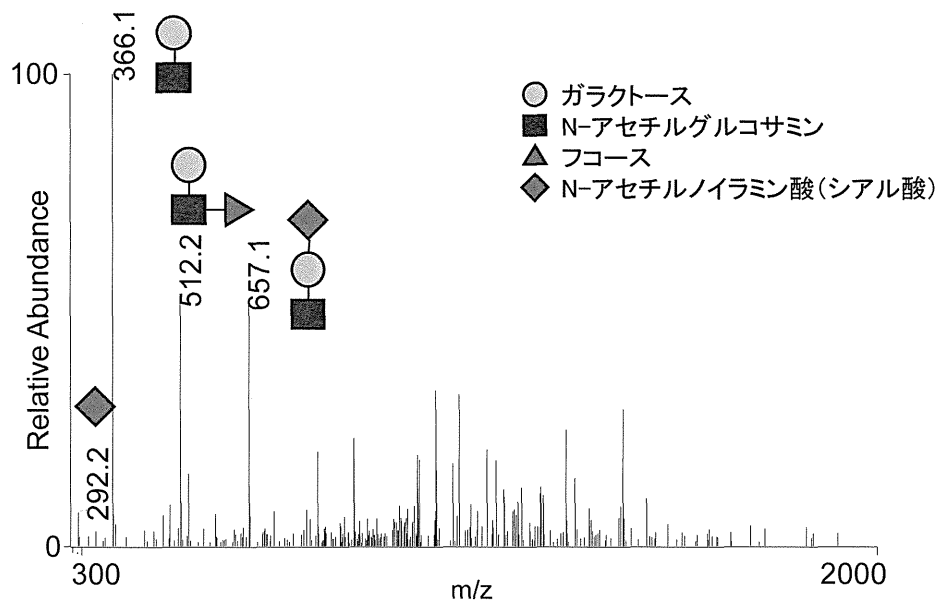
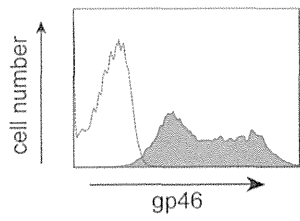


図 1-37 シアロ糖鎖付加糖ペプチドの確認

A. Flow cytometry



B. Western Blot

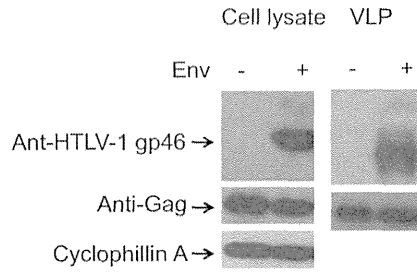
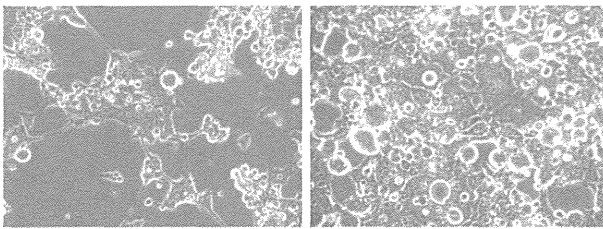


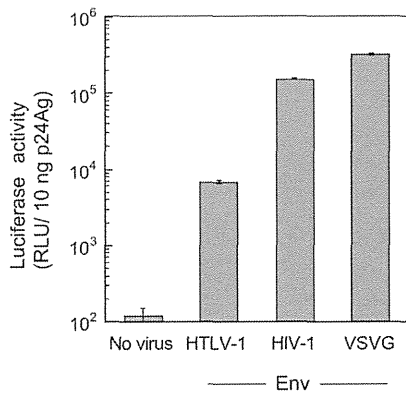
図 1-38 HTLV-1 Env のレトロウイルス感染細胞表面発現とレトロウイルス粒子内取り込み



293T cells

図 1-39 HTLV-1 Env の膜融合能

A. Cell-free 感染



B. Cell-cell 感染

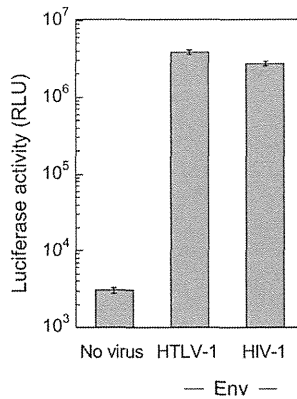


図 1-40 HTLV-1 Env による cell-free と cell-cell 感染の効率

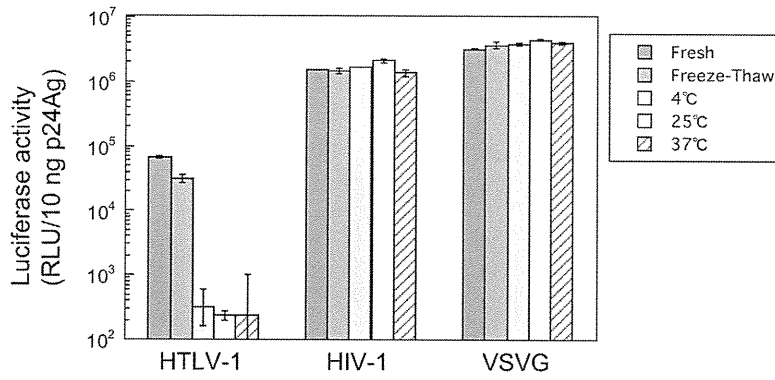


図 1-41 HTLV-1 Env を含むレトロウイルス粒子の温度非依存的不安定性

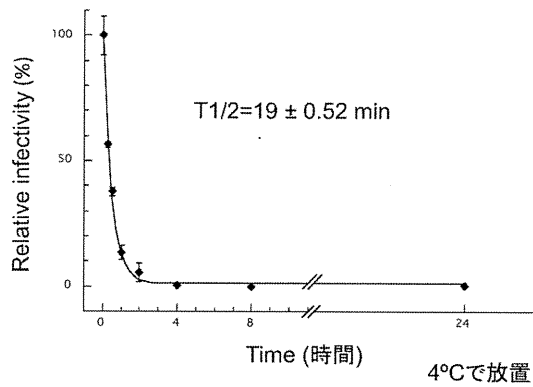


図 1-42 HTLV-1 Env を含むレトロウイルス粒子の不安定性の時間経過

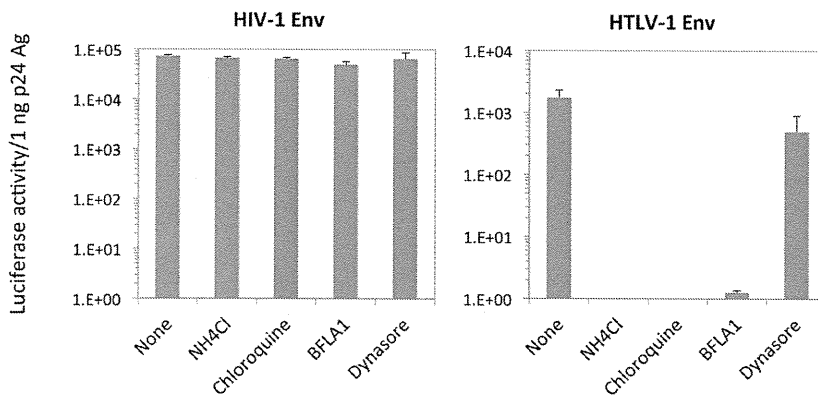


図 1-43 レトロウイルス産生細胞へのオルガネラ酸性化阻害剤とエンドサイトーシス阻害剤処理による cell-free ウイルスの感染性

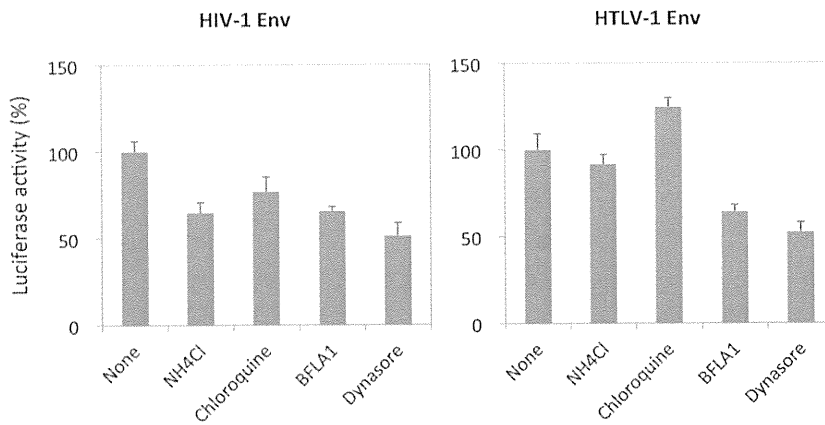


図 1-44 標的細胞へのオルガネラ酸性化阻害剤とエンドサイトーシス阻害剤処理による cell-free ウイルスの感染性

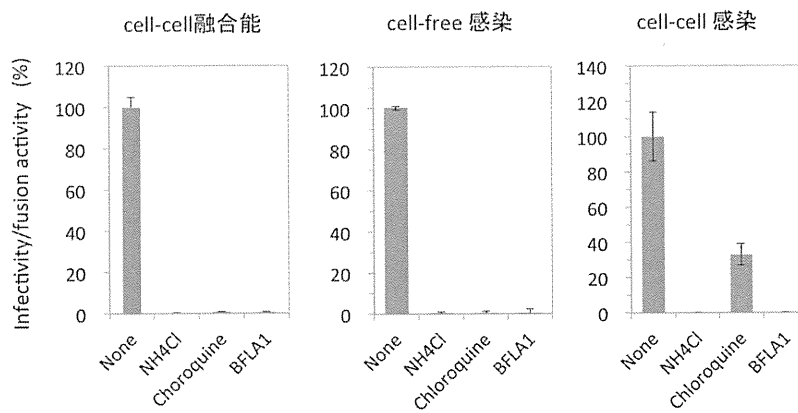


図 1-45 レトロウイルス感染細胞へのオルガネラ酸性化阻害剤処理による HTLV-1 Env の細胞融合能ならびに感染性の抑制

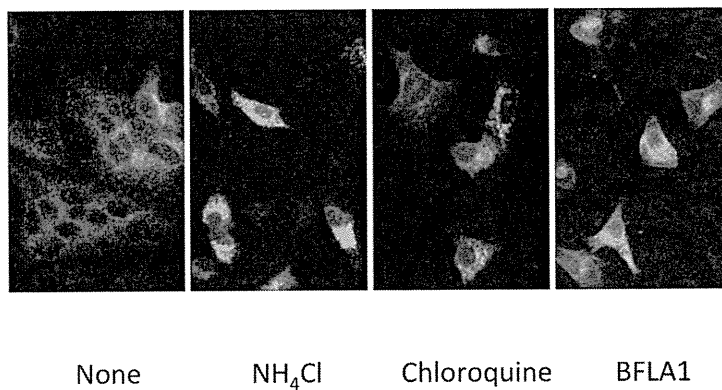


図 1-46 HeLa 細胞への HTLV-1 Env 発現により誘導された合胞体形成のオルガネラ酸性化阻害剤による抑制

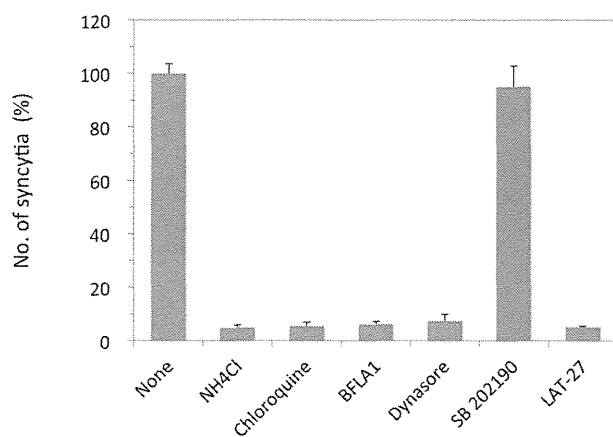


図 1-47 MT-2 と MOLT-4 細胞株による合胞体形成のオルガネラ酸性化阻害剤とエンドサイトーシス阻害剤による抑制効果

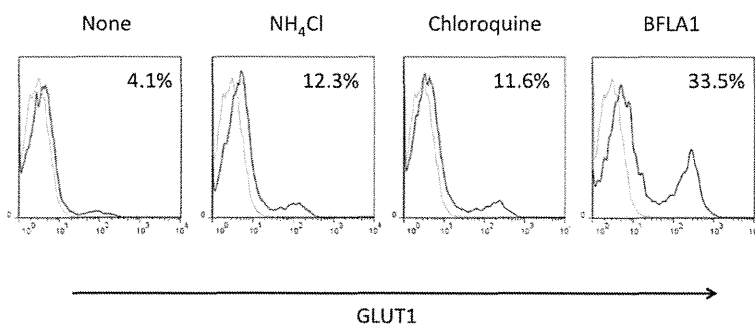


図 1-48 オルガネラ酸性化阻害剤による細胞表面への GLUT1 の移動

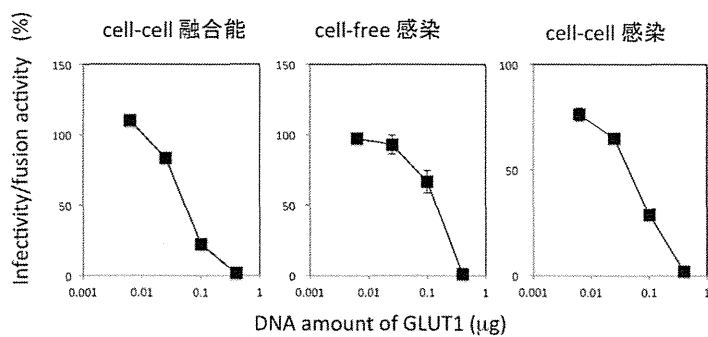


図 1-49 感染細胞への GLUT1 の強制発現による Env の細胞融合能の減弱

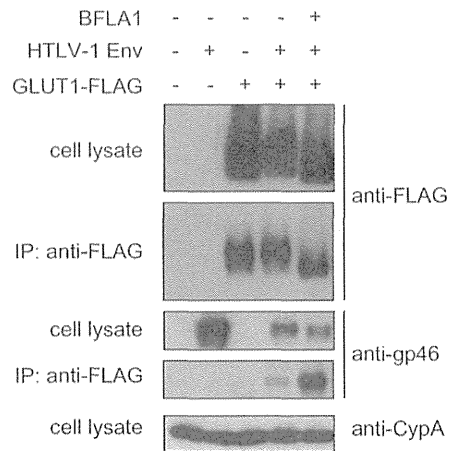


図 1-50 GLUT1 と gp-46 の細胞内会合

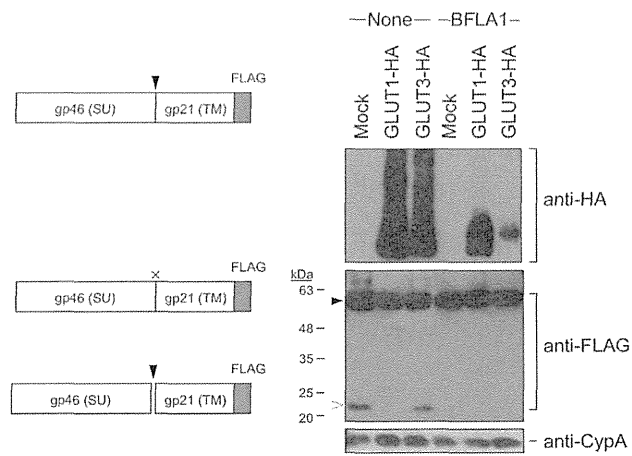


図 1-51 GLUT1 過剰発現ないし BFLA1 処理による HTLV-1 Env プロセッシングの阻害

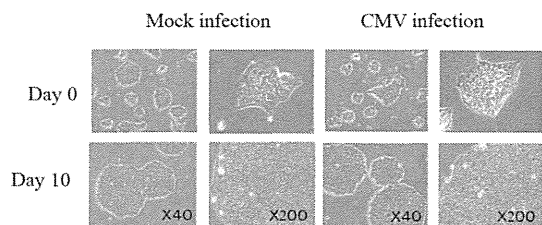


図 1-52. iPS 細胞への CMV 感染（細胞形態変化）：10 日間観察したが CMV 感染による細胞形態への変化は観察されなかった。

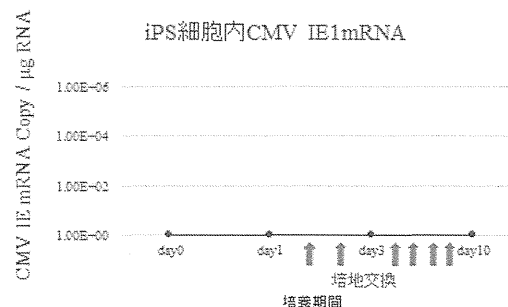


図 1-53. iPS 細胞への CMV 感染（ウイルス mRNA 発現）：10 日間観察したが CMV タンパク質発現は観察されなかった（IE1）。

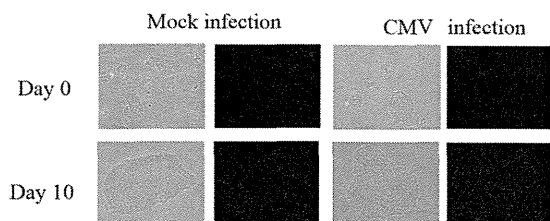


図 1-54. iPS 細胞への CMV 感染（ウイルスタンパク質発現）：10 日間観察したが CMV タンパク質発現は観察されなかった（pp65 発現）。

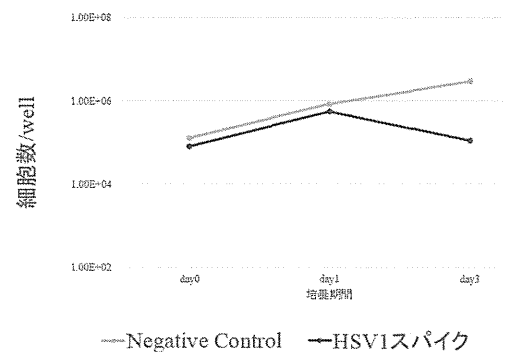


図 1-55. iPS 細胞への HSV-1 感染（細胞増殖に対する影響）：感染 3 日後には顕著な細胞増殖抑制効果が観察された。

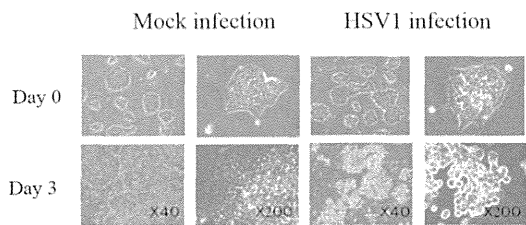


図 1-56. iPS 細胞への HSV-1 感染（細胞形態変化）：感染 3 日後には強い CPE が観察され，細胞は死滅した。

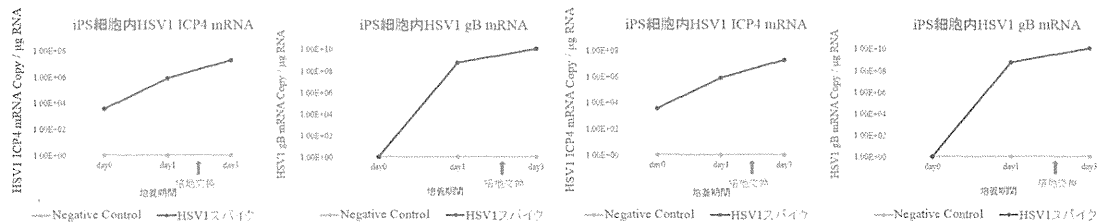


図 1-57. iPS 細胞への HSV-1 感染（ウイルス mRNA 発現）：感染直後に ICP4，感染翌日には gB 遺伝子の mRNA が検出された。

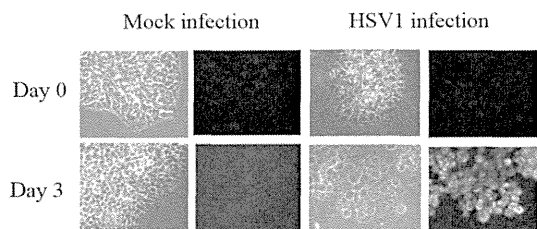


図 1-58. iPS 細胞への HSV-1 感染（ウイルスタンパク質発現）：感染 3 日後の ICP4 発現。

表 1-9 胎児や母体に特定の症状が現れるウイルス

ウイルス名	報告者・年	概要
風疹ウイルス	Pandolfi, 2009 IDWR, 2013	欧州における2001年から2003年までの先天性風疹症候群の報告数は47件だった。 日本における先天性風疹症候群の累積報告数は、2012年で5件、2013年で31件だった。
HPV	Takakuwa, 2006 Singhal, 2009 Park, 2012	日本で妊娠女性1183人を調査した結果、全体の感染率は12.5%であった。そのうち、25歳未満の女性における感染率は22.6%で、25歳以上の女性における感染率(11.3%)よりも有意に高かった。 出生時に発生することが報告されている病気は喉頭乳頭腫症のみで、100,000出生あたり、1-4件の割合で発症する。 韓国で妊娠女性291人を調査した結果、母体の感染率は18.9%、新生児の感染率は3.4%で、垂直伝播率は18.2%であった。
B19	Miller, 1998 Yaegashi, 2001 Enders, 2004 Sarfraz, 2009 Lassen, 2012	英国でB19に感染した妊娠女性427人を調査した結果、そのうちの15%で胎児死亡を経験しており、コントロールの水痘(5%)よりも高かった。なお、母体の感染はIgGまたはIgMで確認している。 日本で胎児水腫168例について調査した結果、原因不明の61例中13例がIgM抗体陽性であり、伝染性紅斑流行期には原因不明例の31%を占めていて、非流行期(5%)よりも有意に高かった。 ドイツでB19感染が血清学的に確認された妊娠女性1018人を調査した結果、妊娠初期に感染した女性の11.0%で胎児死亡を経験しており、コントロールの水痘(5.4%)よりも高かった。 ノルウェーで35940人の妊娠女性を調査した結果、胎児死亡を経験した女性281人中2人(0.7%)とランダムに選択されたコントロールの女性957人中9人(0.9%)がIgM抗体陽性であり、粗オッズ比は0.8(95% CI: 0.2-3.5)で、母体におけるB19感染は胎児死亡と関連しなかった。 デンマークで2918件の妊娠登録と8429件の出生登録を用いて調査した結果、妊娠初期のIgM陽性は71%の胎児死亡上昇と関連した。オッズ比は1.71(95% CI: 1.02-2.86)。ただし、B19が原因と考えられるのは総胎児死亡の0.1%のみで、流行期間中は1%程度になると考えられた。
HBV	Singhal, 2009	母体が妊娠初期に感染した場合は抗体が産生されるため、垂直伝播率は10%以下だが、妊娠後期に感染した場合は80-90%になる。
HEV	Kumar, 2004 Boccia, 2006	インドで62人の黄疸症状を持つ妊娠女性を調査した結果、45.2%がHEVに感染していた。HEV陽性の妊娠女性における死亡率は26.9%。垂直伝播率は33.3%であった。 スーダンで253人のHEV患者を調査した結果、61人が妊娠女性で、そのうち19人(31.1%)が死亡していた。また、1133人の妊娠女性を調査した結果、220人が黄疸症状を示していて、そのうち18人(8.2%)が死亡していた。

CMV	Yow, 1988 Colugnati, 2007 Singhal, 2009	米国で 4578 人の妊娠女性を調査した結果, 52%が抗体陽性であった. 2.2%が妊娠時に初感染を経験し, 垂直伝播率は 24%であった. 出生時無症候性小児 16 人のうち, 3 人に聴力損失, 1 人に発達遅延が認められた. 米国で 11859 人の血清検査を用いて解析した結果, 1 年あたり 27000 人の初感染が生じると推測された. 出生時に 0.2-2.2% が感染している. 症候性の新生児における死亡率は 30%になり, 生き残った場合でも 70-90%は聴力損失・精神遅滞・視力障害等の神経障害を有する.
HSV	Brown, 1991 MMWR, 2006 Singhal, 2009	米国で 15923 人の無症候性の妊娠女性を調査した結果, 56 人 (0.35%) から HSV が単離された. そのうち 18 人は初感染で垂直伝播率は 33%であった. 母体が妊娠初期に感染した場合は抗体が産生されるため, 垂直伝播率は 1% 以下だが, 妊娠後期に感染した場合は 30-50% になる. 妊娠女性のほうが非妊娠女性よりも再発率が高く, とくに妊娠末期においては感染歴のある女性の 25%で再発する.
VZV	Rajan, 2001 Pandolfi, 2009	初感染の妊婦は水痘肺炎のリスクが高く, 未治療だと死亡率は 40%以上になる. 欧州における 10-12 歳までの感染率は 90%以上である. 英国における 15-44 歳の未経産女性における感染は 10 万人当たり 262 件, 妊娠中の感染は 10 件, 先天性感染は 0.06 件, 新生児感染は 0.16 件と見積もられている.
HTLV	Singhal, 2009	妊婦への感染は痙性麻痺や脊髄症の原因となる.
HIV	Singhal, 2009	インドにおける感染率は 0.36%であるため, 97000 人の感染妊娠女性から 30000 人の感染児が生まれると考えられている (垂直伝播率 25-30%).

表 1-10 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	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

ス		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 1-11 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	2.87 (1.16-7.11)	0.57

			(0.79-3.06)		(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	0.40	n.d.

			(0.32-1.12)	(0.22-0.75)	
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 1-12. 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)

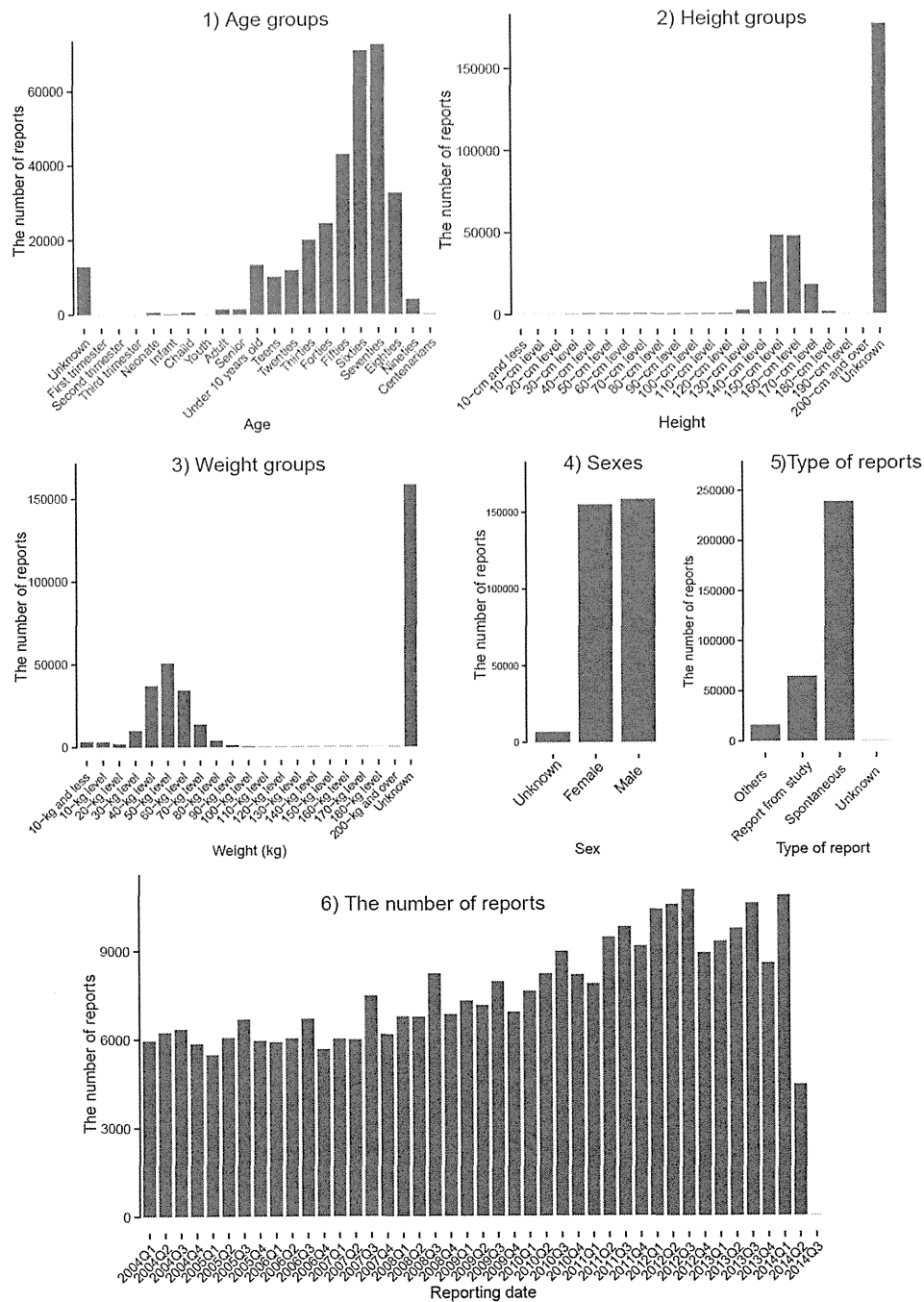


図 1-59. JADER の統計情報。年齢の分布 (1), 身長(2), 体重 (3) の分布, 性別 (4), 報告の種類 (5), 報告数の推移 (6)を示した。