

平成15年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

目 次

課題番号

20030933A KH51041	臍帯血を用いた移植・再生医療に関する研究	梨井 康 …… 1
934A KH51042	組換えDNA食品遺伝子産物の慢性経口毒性評価モデルの確立	廣瀬 雅雄 …… 5
935A KH51043	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦 善治 …… 10
936A KH51044	細胞内脂質輸送系に着目した血清脂質改善薬の開発のための基礎的研究	最上 知子 …… 16
KH51045	粘膜インフルエンザワクチンの実用化に関する研究	佐多 徹太郎 …… 21
937A KH51046	日本人糖尿病感受性遺伝子に基づく脂肪細胞を分子標的とした糖尿病・肥満の予防及び治療薬の開発	門脇 孝 …… 24
938A KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチン開発のための基礎研究	竹森 利忠 …… 27
939A KH51048	ノーウォークウイルスの超高感度核酸定量システム、及びベッドサイド抗原検出システムの開発	武田 直和 …… 31
940A KH51049	ワクチン創製の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島 朝人 …… 38
941A KH51050	食品および環境中の食中毒原因菌の病原因子に対する免疫学的高感度検出法に関する研究	五十君 静信 …… 43
942A KH51051	安全なアジュバントを用いた粘膜ワクチンの開発に関する研究	後藤 紀久 …… 48
943A KH51052	リポソーム表面結合型抗原のアレルギー予防・治療への応用に関する研究	内田 哲也 …… 55
944A KH51053	肺炎球菌感染症の標準的抗体価測定方法の確立に関する研究	岡部 信彦 …… 61
945A KH51054	PPAR α をターゲットとした生活習慣病予防薬の開発	片山 茂裕 …… 64
946A KH51055	感染症領域における先端的遺伝子診断技術の開発に関する研究	薄井 貢 …… 68
947A KH51056	乳幼児下痢症の原因ウイルス検出法に関する研究	西尾 治 …… 71
948A KH51057	可溶性ウイルス受容体等によるウイルス吸着阻止を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口 文広 …… 77
949A KH51058	EPA・DHA含有エステル交換構造脂質の体脂肪蓄積抑制効果に関する研究	斎藤 衛郎 …… 86
950A KH51059	エネルギー消費調節機構に立脚した生活習慣病予防薬に関する基礎研究	大坂 寿雅 …… 89
951A KH51060	遺伝子解析によるヒトエンテロウイルス同定の標準化	清水 博之 …… 93
952A		

ノーウォークウイルスの超高感度核酸定量システム、 及びベッドサイド抗原検出システムの開発

所属 国立感染症研究所 ウイルス第2部
研究者 武田 直和

研究要旨 NoV の高保存領域をターゲットとしたポリクローナル抗体とモノクローナル抗体を用いることにより構築された NoV のゲノグループ特異的サンドイッチ ELISA 系の構築に成功した。迅速かつ簡便なブロードレンジ NoV 検出系を構築できる可能性がある。

分担研究者

国立感染症研究所
ウイルス第2部 片山 和彦
株式会社 BML
影山 努、小嶋 慈之

A. 研究目的

我々が Norovirus (NoV) の研究を通じて作成し続けてきたウイルス様中空粒子 (VLPs) は、ネイティブウイルスと同様の表面構造および粒子形状を示し、かつ同様の抗原性を示すことが明らかにされている。NoV には GI, GII 二つのゲノグループがあり、それらがさらに複数のゲノタイプに細分化されることが知られている。これまでに GI には GI/1 ~ GI/9 の 9 つのゲノタイプが、GII には GII/1 ~ GII/10 の 10 のゲノタイプが報告されていた。本年度は国内のみならず海外の分子疫学的調査も加え、新しいゲノタイプの探索と塩基配列解析を行う。

ゲノタイプは互いに異なる抗原性を示すことが明らかになっている。新たに出現した NoV を検出するためには、全ての VLPs を発現し、抗血清を作出する必要がある。この状況を打開するため我々は、全ての NoV に共通するアミノ酸配列をターゲットにした抗体を作製し、抗原抗体反応系をベースとした NoV 検出法を構築すること目的として研究を進めて

きた。昨年我々は、高度保存領域のアミノ酸配列をもとに作製したオリゴペプチドに対するウサギポリクローナル抗体及びマウスモノクローナル抗体（平成 14 年度研究）の作成に成功した。また、これらの抗体は、ウエスタンブロットにより様々な血清型のウイルス様中空粒子 (VLPs) に反応することが明らかとなっている。本年度は、それらを ELISA システムに応用し、糞便検体の測定を目標に検討を進めてきた。本研究は、新規に検討したサンドイッチ ELISA 系と既に実用化に成功した ELISA システムを比較し、新規方法の可能性を探ることを目的とした。

B. 研究方法

1. 日本国内およびタイ王国、ベトナムの下痢症患者検体を、我々の構築した構造蛋白質領域の RT-PCR (G1SKF & G1SFR, G2SKF & G2SKR プライマーを用いた増幅系) によりスクリーニングし、陽性を呈した検体の PCR 増幅産物の塩基配列を検定した。決定した塩基配列は clustal W によってアライメントし、Kimura の 2 パラメーター法にて遺伝学的距離を算出した後、NJ 法によって分子系統樹を描いた。分子系統樹の分岐点は bootstrap 法により検定した。既報のゲノタイプクラスターに当てはまらず、新たに独立したゲノタイプクラスターを形成した株を選択し、構造蛋白質領域のクローニングおよび発現を試みた。

2. 複数の NoV 陽性患者糞便より精製した 5×10^5 のウイルス粒子を試料水 50mL または 1L に添加した。HA 膜（陰電荷膜）に試料水中のウイルスを吸着させ、陰電荷膜法とダイレクト法を試みた。陰電荷膜法はこの膜を 0.5mM 硫酸で洗浄後、1mM 水酸化ナトリウムでウイルス粒子を誘出し、限外濾過膜で二次濃縮を行った後 RNA を抽出した。膜から直接ウイルス RNA を抽出するダイレクト法は、HA 膜を RNA 抽出試薬 (AVL Buffer ; QIAamp vial RNA キット) 3mL 中に浸して 15 分インキュベートしウイルス RNA を抽出した。抽出した RNA は逆転写反応を行い、TaqMan 法によるリアルタイム PCR でウイルス量を測定した。
3. 幾つかのゲノタイプを認識するモノクローナル抗体をコーティングした 96 穴マイクロタイタープレート（堺市衛生研究所、田中先生より分与）に、我々が作出に成功した VLPs を加え、キャプチャーした。GI/1, 2, 3, 4 の VLPs に対するウサギ免疫血清をミックスした抗体を使用して GI に、GII/1, 3, 4, 5, 6, 7, 14 の VLPs に対するウサギ免疫血清をミックスした抗体で GII に反応させた。反応終了後、フォスファターゼラベル抗ウサギ IgG を 2 次抗体として加え、発色法にて検出した。NoV の GII の Capsid N 末端の高保存領域のペプチドを免役することにより得られたマウスモノクローナル抗体 G2NA4 を固層化抗体とし、同じペプチドで免疫したウサギポリクローナル抗体 G2#5 を検出抗体としたサンドイッチ ELISA を使用して検討を行った。本研究では NoV の GI を認識するモノクローナル抗体の検討は行えなかったため、GII のみの検出について評価した。検出限界の確認には、Genogroup I (GI) に属する 2 株の VLPs (SzUG1, W18) と GII に属する 2 株の VLPs (7K, U201t) を用いた。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所で動物実験を行う場合、所内に設置されている動物実験委員会に実験計画書を提出

し、審査を経て実施した。実験計画書の中に「安楽死の方法」を記入する項目があり、マウス、モルモットおよびウサギは「麻酔薬の過剰投与」でおこなった。患者、感染者の検体採取及び使用法はインフォームド・コンセントを得たうえで行った。

C. 研究結果

1. GI にはこれまで GI/1 ~ GI/9 の 9 つのゲノタイプが、GII には GII/1 ~ GII/10 の 10 のゲノタイプが報告されていた。本研究では新たに GI では 4 種類 GI/10 ~ GI/14, GII では 7 種類 GII/11 ~ GII/17 のゲノタイプが発見された。現在までに 31 種類のゲノタイプのうち 61% をカバーする VLPs の発現およびそれらを用いたウサギ免疫血清の作出に成功した。
2. 精製した NoV 粒子を試料水 50mL に添加して陰電荷膜法で濃縮を行ったところ、ウイルス回収率は 18-29% であった。ダイレクト法では回収率は 16-19% となった。添加する NoV 株の違いによって回収率が異なる結果となったが、陰電荷膜法、ダイレクト法ともに 20% 程度のウイルスは回収することができた。また試料水を 1L として濃縮を行った場合には、陰電荷膜法、ダイレクト法ともにウイルス回収率は 1% 以下となり試料水 50mL の場合に比べると大きく濃縮効率が下がった。
3. 新たに発見されたゲノタイプを含め、我々が塩基配列を解析した全ての株は DDBJ, GenBank, EMBL より構築される核酸データベースに登録済みであり、ネットを通じて世界中から利用できる。NJ 法による分子系統樹作成に使用するファイルフォーマットは、近日中に国立感染症研究所のホームページ上もしくはウイルス性下痢症研究会のホームページよりダウンロードできるようにすべく準備中である。従来法 ELISA システムの感度は、個々の VLPs によって多少の変動はあるものの、おおむね 10^6 粒子/well であった。血清型特異性は極めて高く、GI, GII 間の交差性は全くみられなかった。First PCR で増幅バンドが確認され、塩基配列も解析できている糞便材料を用いてその

10%乳剤を調製し、10倍階段希釈してその吸光度を調べたところ、20,000倍の希釈でも陽性となる検体がみられた。したがって患者便中には予想以上に大量のNoVが排泄されていることが明らかになった。このELISAを用いて小児の散発性下痢症患者の糞便検体について抗原検出を行なった。一つの県から集められた433検体で調べたところ、2検体(0.5%)がGIの抗原が陽性となり、39検体(9.0%)がGIIの抗原が陽性となった。ゲノタイプ別に抗体を加え、陽性検体がどのゲノタイプであったかを確認したところ、ゲノタイプGII/4の陽性検体が全体の約85%を占めていることが明らかになった。以上の結果から、このELISAシステムは、ネイティブのウイルス粒子を検出可能であることが明らかになった。次に、今回新たに構築したモノクローナル抗体サンドイッチELISA系に評価を行った。この系は、GIIのCapsid N末端の高保存領域のペプチドを免役することにより得られたマウスモノクローナル抗体G2NA4を固層化抗体とし、同じペプチドで免疫したウサギポリクローナル抗体G2#5を直接ビオチン標識してキャプチャーしたVLPsと反応させ、それに対しアビジン標識したフォスファターゼを反応させ検出するビオチン-アビジン系のシステムである。今回構築したサンドイッチELISA系が遺伝子型特異的かどうか確認する為、GI(SzUG1, W18)、GII(7K, U201t)それぞれのVLPsを用いてその検出限界の確認を行った。この結果、GIIに属する7K, U201t, のVLPsは一様に12.5ng程までの検出が可能であったが、GIに属するSzUG1, W18の検出はできなかった。また、健常者の10%糞便乳剤に7KのVLPsを混入した時の検出感度は50ng程度であった。ゲノタイプ特異性を確認する為、GI(SzUG1, W18)、GII(7K, U201t)それぞれのVLPsを用いてその検出限界の確認を行った。この結果、GIIに属する7K, U201t, のVLPsは一様に12.5ng程までの検出が可能であったが、GIに属するSzUG1, W18には全く反応しなかった。次に、糞便中の粒子に対する系の評価をするために、健常者

の10%糞便乳剤に7KのVLPsを混入した時の検出感度を調べたところ、VLPs 50ng程度が検出限界であった。VLP粒子1分子の重さは、約 1.7×10^{-17} gであるから、 7.5×10^8 粒子がモノクローナル抗体を用いた新しいELISAシステムの検出限界であった。従来法と比較すると感度が約100倍低い結果を示した。

D. 考察

本年度の研究で、新たにGIで4種類、GIIで7種類のゲノタイプが発見された。新たに発見されたゲノタイプは、主に日本国内の下痢症患者より分離された。タイ王国、およびベトナムの検体からも複数のゲノタイプが分離されたが、ゲノタイプの分布に地理的な特徴は認められなかった。この結果は、タイやベトナムなど海外ではもちろん、本邦においても我々は、これら全てのゲノタイプに遭遇する可能性があることを示している。つまり、国内で使用するNoV検出システムであっても、全てのゲノタイプに対応する検出系を開発する必要があると思われる。

今回の研究では、添加するNoV株の違いによって多少回収率に差が出るものの、陰電荷膜に吸着・誘出する陰電荷膜法と陰電荷膜から直接ウイルスRNAを抽出するダイレクト法では同程度の回収率を示した。

試料水1Lにウイルスを添加した場合には回収率の低下が見られたが、これは試料水中のウイルス以外の不純物が膜に多く付着し、ウイルス粒子の吸着率が減少したためと考えられる。よって大量の試料水を処理する場合には、試料水の前処理や膜の直径を大きくするなどの改良が必要である。しかし50mLでの結果から、今回の陰電荷膜法、ダイレクト法ともにウイルス濃度が 6×10^2 コピー/50mL以上であれば十分にウイルスを検出可能であるので、環境水中に存在するウイルスの濃縮法として今後、広く応用できる可能性が示された。

我々は、31種類のゲノタイプのうち61%をカバ

一する VLPs の発現に成功した。これらを免役して得たウサギ免疫血清を用いて、NoV の抗原性を調べたところ、遺伝子型の違いは VLPs の抗原性の違いをほぼ 100% 反映することが明らかになった。この結果は、NoV はゲノタイプの数に対応し、抗原性の異なるウイルスが存在することを示している。

本研究の主テーマである NoV のベッドサイド検出システムの構築には、NoV の多様な抗原性に左右されず、NoV に幅広く反応する抗体の作成が必須である。本研究では、すでに NoV に共通のペプチド配列を利用したモノクローナル抗体の作出に成功し、抗体の反応性を VLPs を用いて確認している。しかし、今後も新たな抗原性を有する NoV のゲノタイプが出現することが予想される。新たに出現した NoV が我々の作出したモノクローナル抗体に反応し、検出可能であるかを確認するためには、NoV の多様性を解析し続け、新たに出現したゲノタイプに対する反応性を調べる必要がある。

本研究で作成した NoV のゲノタイプング法およびそれによって作成した分子系統樹は、今後の NoV の分子疫学の標準となると思われる。本研究で明らかにした NoV の塩基配列はすでに DDBJ に登録され、ネット上から利用可能である。しかし、非細菌性胃腸炎の頻度や発生規模はとても感染症研究所一施設で対応できるレベルではない。本邦の衛生研究所などの分子疫学調査拠点から、報告される塩基配列を登録し、登録者自らがゲノタイプングを行い分子疫学を推進できるようにする必要がある。本研究では、基準となる分子系統樹とアライメントファイルを整理し、分子系統解析の方法を含めたプロトコールを作成し、インターネット上に公開する準備を整えることに成功した。現在、公開先を検討している。NoV は変異の多いウイルスであり、構造蛋白質領域のアミノ酸配列は特に多様性に富むことが知られている。ウイルス表面に位置すると予測されている P domain のアミノ酸配列は、ゲノタイプ間アミノ酸の相同性で 20% を下回るほどである。一方、ウイルス粒子の内部に位置し、球形の核 (shell) を形成すると予想されている S domain 中には、ゲノグループ間

で非常に良く保存されているアミノ酸配列が存在している。このアミノ酸配列はウイルス粒子がアセンブルするのに必須と思われる。本研究では、この S domain 中の高保存領域をターゲットとしたペプチド抗体を用いてブロードレンジな NoV のサンドイッチ ELISA 系の構築を試みた。しかし、VLPs を免役して得られたウサギ免疫血清をミックスして用いた旧 ELISA システムと感度を比較したところ、新法の検出感度は旧法の約 100 分の 1 であることが明らかになった。VLPs をウサギに免役して得られたポリクローナル抗体は、VLPs の表面および内部の複数の部分を認識する。このポリクローナル抗体には、プレートにトラップされた VLPs に残された反応部位に結合できる抗体が複数含まれていると考えられる。旧法では、キャプチャーに用いる抗体と、検出に用いる抗体の間で抗体の結合部位を奪い合う競合反応が起きていないことに加え、VLPs に対する認識部位の異なる複数の抗体が検出用抗体に含まれていることが、感度向上に有利に働いていると考えられた。一方、新法は複数のゲノタイプの VLPs を検出することができ、ブロードレンジな検出系であることを示した。本研究の目的の一つであるブロードレンジに反応するポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体の作出には成功したと考えられる。しかし、単一のペプチドに対するポリクローナル抗体とモノクローナル抗体は、免疫に用いたアミノ酸配列にしか結合できない。新法では、キャプチャーと検出に同じ部位を認識する抗体を用いていた。これらが競合的に働き、互いの結合を阻害することが感度低下に関与している可能性がある。今後、特異性を落とさずにより検出感度を上げる必要がある。

E. 結論

本年度の研究で、新たに GI で 4 種類、GII で 7 種類のゲノタイプを発見した。現在までに発見された NoV のゲノタイプのクローニングおよび VLPs 発現を継続した結果、31 のゲノタイプのうち 19 種類の VLP の作成に成功した。さらに、これらを免役したウサギ免疫血清の作成にも成功した。ウサギ抗血

清と VLPs を用いて VLPs の抗原性を調べたところ、異なるゲノタイプは互いに異なる抗原性を示すことが明らかになった。

新たに発見したゲノタイプを含め、現在までに報告された全てのゲノタイプを含む分子系統樹を作成し、本研究で開発したゲノタイピング法と併せネット上のどこからでも利用できるようなデータベースおよび分子疫学解析サイトの立ち上げ準備を進行させることができた。

NoV の高保存領域をターゲットとしたポリクローナル抗体とモノクローナル抗体を用いることにより構築された NoV のゲノグループ特異的サンドイッチ ELISA 系の構築に成功した。本検出系は、抗体の認識するターゲット配列がウイルス内部に位置する為、ウイルス粒子そのものを検出することは出来ないが、ウイルス粒子を変性させターゲット配列を露出させることにより検出が可能であることが明らかになった。しかし、本検出系は複数のポリクローナル抗体を組み合わせた旧検出システムと比較すると、感度が 1/100 ほど低かった。

現時点では GII 特異的な検出系しか完成していないこと、感度が低いことなど、幾つかの問題点を抱えており、このままではディップスティックなどのベッドサイド検出系に利用できない。しかし、本研究はブロードレンジに NoV を検出するモノクローナル抗体の作出に成功し、かつこの抗体の実用化への可能性を示唆することに成功した。今後、この系をより高感度にするにより、NoV の新たなゲノタイプの出現、クローニング、解析、VLPs 作成、免疫および抗体作成という無限ループから、抜けだし、迅速かつ簡便なブロードレンジ NoV 検出系を構築できる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kageyama T, Kojima S, Shinohara M, Uchida K, Fukushima S, Hoshino FB, Takeda N, and Katayama K. A broadly reactive and highly sensitive assay for Norwalk-like viruses based on real-time

quantitative RT-PCR. *J of Clin Micro* vol 41, p1548 - 1557, 2003.

Fukushi S, Kojima S, Kageyama T, Takai R, Hoshino FB, Oka T, Takeda N and Katayama K. Analysis of the Enzymatic Activity of RNA-Dependent RNA Polymerase from *Norovirus*. *J of Virol*, 78(8) : 3889-3896, 2004.

Hansman GS, Katayama K, Maneekarn N, Peerakome S, Khamrin P, Tonusin S, Okitsu S, Nishio O, Takeda N and Ushijima H. Genetic Diversity of Norovirus and Sapovirus in Hospitalized Infants with Sporadic Cases of Acute Gastroenteritis in Chiang Mai, Thailand. *J of ClinMicro* in press.

Grant S. Hansman, Lan T. P. Doan, Tuan A. Kgyuen, Shoko Okitsu, Kazuhiko Katayama, Satoko Ogawa, Katsuro Natori, Naokazu Takeda, Yumiko Kato, Osamu Nishio, Mamoru Noda and Hiroshi Ushijima. Detection of Norovirus and Sapovirus infection among children with gastroenteritis in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Arch of Virol.*, in press.

Tsutomu Kageyama, Michiyo Shinohara, Kazue Uchida, Shuetsu Fukushi, Fuminori B. Hoshino, Shigeyuki Kojima, Reiko Takai, Tomoichiro Oka, Naokazu Takeda, and Kazuhiko Katayama. Co-Existence of Multiple Genotypes, Including Newly Identified Genotypes, in Outbreaks of Norovirus Gastroenteritis. *J of Clin Micro.*, in press.

片山和彦：新世紀の感染症学：カリシウイルス。日本臨牀 61 増刊号 3 468～474, 2003

白土東子、片山和彦：新世紀の感染症学：ノロウイルス。日本臨牀 61 増刊号 3 475～479, 2003

武田直和、白土東子、岡 智一郎、片山和彦、宇田川悦子、名取克郎、宮村達男：カリシウイルスの命

名変更について JASR 2003

片山和彦：胃腸炎関連カリシウイルス（ノロウイルス、サポウイルス）総論 JASR 2003

片山和彦：感染症の話. Infectious Diseases Weekly Report Japan. 2004年第11週(3月8日~3月14日): 通巻第6巻第11号

2. 学会発表

片山和彦：カリシウイルスの分子疫学. 衛生微生物技術協議会, 第24回研究会, 平成15年7月,

Kazuhiko Katayama: Analysis of Norovirus replication using full-length genome. THIRTY-SEVENTH JOINT WORKING CONFERENCE ON VIRAL DISEASES US-Japan Cooperative Medical Science Program. Aug, 2003.

片山和彦;食中毒ウイルスの疫学と検査法について. 川崎市衛生研究所 講演会, 平成15年12月

Hansman Grant, 片山和彦, 牛島廣治, 武田直和: Genetic Classification and Expression of a Novel Sapovirus Genotype. 第51回日本ウイルス学会学術集会. 平成15年10月

Hansman Grant, 片山和彦, 牛島廣治, 武田直和: Molecular Characterization of a Novel Recombinant Norovirus. 第51回日本ウイルス学会学術集会. 平成15年10月

岡智一郎, 小川智子, Hansman Grant, 牛島廣治, 福士秀悦, 影山努, 高井玲子, 白土(堀越)東子, 片山和彦, 武田直和, 宮村達男: サポウイルス(SV)がコードするポリペプチドの網羅的発現. 第51回日本ウイルス学会学術集会. 平成15年10月.

白土(堀越)東子, 名取克郎, 鎌田公仁夫, 影山努, 岡智一郎, 片山和彦, 宮村達男, 武田直和: Norovirus と血液型物質との結合. 第51回日本ウイルス学会学術集会. 平成15年10月.

片山和彦, 岡智一郎, 白土東子, 小嶋滋之, 影山努, 高井玲子, 福士秀悦, 宮村達男, 武田直和: Norovirus (NV) Full-length cDNA クローンを用いた複製機構の解析. 第51回日本ウイルス学会学術集会. 平成15年10月.

片山和彦, Hansman Grant, 岡智一郎, 牛島廣治, 宮村達男, 武田直和: 新たに全塩基配列を決定し得た Sapovirus (SV) 4株を用いたゲノム塩基配列の解析. 第51回日本ウイルス学会学術集会. 平成15年10月.

高井玲子, 福士秀悦, 影山努, 小嶋滋之, 星野文則, 名取克郎, 武田直和, 片山和彦: Norovirus 濃縮法の検討. 第51回日本ウイルス学会学術集会. 平成15年10月.

福士秀悦, 小嶋滋之, 影山努, 高井玲子, 星野文則, 岡智一郎, 武田直和, 片山和彦: Norovirus のRNA依存性RNAポリメラーゼの発現と酵素活性について. 第51回日本ウイルス学会学術集会. 平成15年10月.

影山努, 小嶋滋之, 高井玲子, 星野文則, 福士秀悦, 篠原美千代, 内田和江, 岡智一郎, 武田直和, 片山和彦: Norovirus の多様性およびその疫学的な意義について. 第51回日本ウイルス学会学術集会. 平成15年10月.

Naokazu Takeda, Kazuhiko Katayama, Grant Hansman, Haruko Shirato, Tomoichiro Oka, Satoko Ogawa, Etsuko Utagawa, Katsuro Natori, and Tatsuo Miyamura. Genetic and Antigenic Diversity of Noroviruses. Workshop on Emerging Enteric Viral Diseases. November, 2003.

小嶋滋之, 影山努, 高井玲子, 星野文則, 福士秀悦,
武田直和, 片山和彦: Norovirus VLP の遺伝子デリ
バリーベクター化への試み. 第 51 回日本ウイルス学
会学術集会. 平成 15 年 10 月.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

平成15年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

平成16年9月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社