

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

平成17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1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

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

第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

目 次

第 1 分野

課題番号

KH11001	バイオフィotonクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 ……	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 ……	11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 ……	13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 ……	17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 ……	25

第 2 分野

KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体 (S1P3) の拮抗薬の開発	望月直樹 ……	31
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 ……	35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 ……	47
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 ……	58
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 ……	66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 ……	70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG 1 蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 ……	77
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 ……	86
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 ……	96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 ……	102
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 ……	108
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 ……	113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 ……	117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 ……	120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 …… 124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 …… 129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 …… 134
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出 利光 …… 142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 …… 148
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木 哲朗 …… 152
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西 正孝 …… 156
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤 準一 …… 160
KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 …… 167
第3分野		
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 …… 175
KH31025	生薬及び漢方処方の科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 185
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤由起子 …… 194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 200
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用—非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立—	吉里 勝利 …… 210
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 …… 218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭金 正博 …… 252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭金 正博 …… 257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 281
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 288
第4分野		
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	網脇祥子 …… 307
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍児 …… 315
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 319
第5分野		
KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法（DLI）の実用化	藤原成悦 …… 327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 …… 336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 …… 342
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 …… 349
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 …… 359
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 …… 367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 …… 372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 …… 376
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 …… 383
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デリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 …… 387
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デリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 …… 395
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 …… 401
KH51049	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 …… 406

KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 …… 410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 …… 418
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 …… 422
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 …… 428
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 …… 431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 …… 437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 …… 442
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 …… 452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 …… 459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 …… 464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 …… 466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 …… 471
第6分野		
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 …… 479
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 …… 500
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 …… 511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 …… 516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 …… 524
第7分野		
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法法の確立に関する研究	乾 賢一 …… 531
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 …… 540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ーヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（総合研究報告）	松浦成昭 …… 548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ー ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（平 成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・ 細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 559
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模 臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（総合 研究報告）	森川 馨 …… 569
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模 臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（平成 17年度報告）	森川 馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる 新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサ ーの開発	永森静志 …… 601
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬 効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤 の開発	西尾和人 …… 611
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺 伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野泰雄 …… 617
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的 評価	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

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

新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究

所 属 国立感染症研究所感染病理部
研究者 長谷川 秀樹

研究要旨

より効果的で安全な粘膜ワクチンの開発の為、感染防御のメカニズムの解析及びアジュバントの安全性について更に検討を行った。不活化全粒子ワクチン、ダブルミュータントコレラ毒素(dmCT) E112K/KDEV および dmCT E112K/KDGL、poly(I:C)併用不活化全粒子H5N1 インフルエンザワクチンについてその安全性と有効性を検討した。更に経鼻インフルエンザワクチンのメカニズムとしてインフルエンザウイルス感染を模倣する形でワクチン経鼻投与後NALTではインターフェロン α 、 β 、 γ 、その他種々のサイトカインの発現が関与していることが示唆された。

分担研究者

- 1) 社団法人北里研究所 駒瀬 勝啓
- 2) 財団法人阪大微生物病研究会 東 雍

A. 研究目的

粘膜ワクチンは感染症制御のための有効で安全な次世代ワクチンとして期待されている。しかしながら、十分な分泌型 IgA (s-IgA) を粘膜上皮に誘導をするためには、ワクチン抗原を粘膜アジュバントと共に投与する必要がある。私共はこれまで、コレラ毒素や大腸菌易熱性毒素をアジュバントとした経鼻不活化ワクチンが、上気道の IgA 抗体と血中の IgG 抗体を誘導し、ワクチン株と流行ウイルスの株が一致しない時でも交叉予防効果があることを示してきた。更に、コレラ・アジュバントによる現行の HA ワクチン（スプリット・ワクチン）の粘膜免疫増強のメカニズムが、それらの自然免疫系を活性化する作用によっていることを明らかにしてきた。しかしながら最近、ヒトに投与された大腸

菌易熱性毒素併用経鼻インフルエンザワクチンが、被接種者の粘膜免疫応答を増強する一方で、一部の被接種者に顔面麻痺を発症させることが明らかになり、コレラ・アジュバントを併用した経鼻ワクチンの実用化が困難になっている。

このような状況下で私共は、自然免疫系を活性化する Toll 様受容体 (TLR) 9 および 3 のリガンドである二重鎖 RNA や CpG モチーフをもったオリゴデオキシヌクレオチド等にも、経鼻ワクチンのアジュバント活性があることを確認している。また安全性および有効性が確認されている mCT E112K (A サブユニットの 112 番目をグルタミン酸からリジンに置換) にこの変異を導入し、2種のダブルミュータント CT (dmCT E112K/KDEV, dmCT E112K/KDGL) を作製し、その安全性と有効性を

検討した。

一方、イスラエルの研究グループが、熱処理により不活化された全ウイルス粒子が単独で、経鼻ワクチンとしてヒトで粘膜免疫増強能力があることを報告している。また、マウスにおいて、経鼻投与されたホルマリン不活化全粒子が、スプリット・ワクチンよりも免疫原性が高く交叉防御能も高いことが報告されている。もし、不活化全粒子のみによる経鼻ワクチンが実現できれば、これは安価に製造できるが故に、有望な実用化策になり得る。

そこで本実験では、経鼻不活化全粒子ワクチンの実用化をめざして、その有効性を高めるために、発育鶏卵で増殖したウイルスを様々な不活化条件で処理したときの免疫原性を検討した。

B. 研究方法

①不活化全粒子の免疫原性：BALB/c マウス（6～8週、雌）に不活化全粒子(A/PR/8/34、H1N1； $0.1\sim 0.2\mu\text{g}$)を3週間隔で2回経鼻投与し、その10日に生きた PR8 ウイルスをチャレンジ鼻腔限局感染した。免疫原性は、チャレンジ感染3日後の鼻洗浄液中の IgA 抗体応答と血清中の IgG 抗体応答によって検討した。また、防御能は、チャレンジ感染3日後の鼻洗浄液中のウイルス価によって検討した。②精製ウイルスの不活化処理：不活化全粒子は、発育鶏卵より精製した PR8 ウイルスを、様々な濃度のホルマリン処理、熱処理、超音波処理、等により行った。処理後のウイルスの失活状況は、MDCK

細胞にこれら処理ウイルスを感染し2日後のプラック分析により確認した。③不活化処理ウイルスの変性の性状；SDS-PAGE のパターンと抗 HA 抗体を用いた Western Blotting のパターンを比較し検討した。④頸部リンパ節細胞の TLR7mRNA の発現； $2\mu\text{g}$ ワクチンを経鼻免疫直後から、6、24、48 時間に頸部リンパ節を分離し、RNA を抽出、cDNA を合成し、TLR7 のプライマーを使った Real-time PCR 法により、おそらく抗原提示機能細胞において発現している TLR7 の mRNA の発現量の時間経過を測定した。

dmCT の中枢神経系への取込みの観察：C57BL/6 マウスに acridinium-標識した nCT、dmCT E112K/KDEV または E112K/KDVL を経鼻接種し、嗅神経細胞および嗅脳への dmCT の取込み・蓄積を測定した。

dmCT による細胞障害活性誘導の測定：卵白アルブミン (OVA) $100\mu\text{g}$ を dmCT E112K/KDEV、E112K/KDGL、nCT または mCT E112K $0.5\mu\text{g}$ 共に1週間間隔で3回経鼻免疫し、最終免疫から1週間後に spleen および頸部リンパ節(CLN)を採取し、E. G7-OVA 細胞を用いて OVA-特異的 CD8⁺ T 細胞障害活性を測定した。

C. 結果

1) ホルマリン不活化全粒子とスプリット・ワクチンの免疫原性の比較：精製 PR8 ウイルスを 0.2%ホルマリン処理したものと PR8 スプリット・ワクチンを経鼻免疫後の抗体応答と防御能を検討した。結果は、不活化ウイルス粒子の場合、 $0.2\mu\text{g}$ の投与量が

ら HA に対する鼻洗浄液中の IgA と血清中の IgG 抗体応答が出現し、完全な防御が成立した。一方、スプリット・ワクチンの場合、HA に対する抗体応答があったとしても低く、防御は全く成立しなかった。従って、不活化全粒子がスプリット・ワクチンよりも免疫原性が高く、また、不活化全粒子が 0.2 μ g の投与量で有効であることは、ヒトでの有効性を示唆していた。

2) dmCT の中枢神経系への取込みと蓄積: 5 および 0.5 μ g の acridinium-標識 nCT、dmCT E112K/KDEV、dmCT E112K/KDGL を経鼻投与した結果、嗅脳および嗅神経/上皮への CT の取り込みは用量依存的であった。10 倍量の 5 μ g を投与した場合、nCT で嗅脳への取込みが見られたものの、dmCT では有意に低下または検出されなかった。従って dmCT は用量依存的に嗅神経/上皮に吸着はするが、嗅脳へは nCT と比べて輸送されないか、非常に輸送されにくいことが示唆された。

3) dmCT による抗原特異的細胞障害性 CD8⁺ T 細胞 (CTL) 活性の誘導: dmCT E112K/KDGL では spleen と CLN で共に nCT と同等の強い OVA-特異的 CD8⁺ CTL 活性が見られた。それに対し、dmCT E112K/KDEV では有意に低く、nCT の 50-60%程度の活性であった。また、この実験を CD4⁺ T 細胞、CD8⁺ T 細胞、NK 細胞のそれぞれを取り除いた条件で行った結果、CD8⁺ T 細胞 depletion のみで特異的に CTL 活性が消失したことから、この反応は CD8⁺ T 細胞特異的であることが証明された。

4) 不活化処理条件による全ウイルス粒子の免疫原性の比較: 発育鶏卵由来の精製ウイルスを様々な条件で不活化処理し、その 0.2

μ g を経鼻免疫した時の抗体応答と防御能を検討し、免疫原性を比較した。精製ウイルスを 56^o C、1 時間処理したものは、高い免疫原性を保持していた。そのレベルは、0.2%ホルマリン単独処理のものよりも高かった。しかしながら、0.2%ホルマリン処理したウイルス粒子を更に様々な処理をすることにより、0.2%ホルマリン単独処理のものよりも免疫原性を高めることができた。一方、それらのレベルは、0.1 μ g のコレラ・アジュバント併用 HA ワクチン (スプリット・ワクチン) のものよりは低かった。また、精製ウイルスの 65^o C、30 分処理や 2.5%ホルマリン処理等では、完全にその免疫原性を消失した。

5) 頸部リンパ節細胞の TLR7 mRNA の発現: 2 μ g ワクチンの経鼻免疫条件下で、スプリット・ワクチンの場合には 6 時間に、0.2%ホルマリン単独処理ウイルスの場合には 48 時間に、56^o C、1 時間処理の場合には 24 時間に、0.2%ホルマリン処理後更に 56^o C、30 分処理したものでは 24 時間に TLR7 の mRNA の最大発現が検出された。とくに、その発現量は、0.2%ホルマリン処理後更に 56^o C、1 時間処理した実験群が最大であった。

D. 考察

ウイルス粒子の不活化処理条件によって、経鼻ウイルス粒子ワクチンに対する免疫原性を高め、防御効果を高めることができることが示された。このことを、不活化全粒子の 0.1 μ g 前後を経鼻投与した BALB/c マウスにおいて、抗体応答の増強と防御能に

よって確かめることができた。この結果はヒトでの有効性を示唆しているが、その有効性を確実なものにするためには、さらにその免疫原性を高めることが望まれる。この不活化全粒子のみによる経鼻ワクチンは、アジュバント併用経鼻スプリット・ワクチンと共に重要な経鼻ワクチンの実現策であり、安全性に問題がなければ、不活化全粒子ワクチンはアジュバントを添加しない分コストが安くアジュバント併用経鼻スプリット・ワクチンよりも実現性が高いように見える。

CT が嗅神経等の中枢神経系に取り込まれ神経障害を認める所見が得られ、懸念された。そこで、まず dmCT を感度のよい化学標識し、マウスに経鼻接種した際の脳神経系に対する取り込み・蓄積を検討した。その結果、細胞への吸着能力はいずれの dmCT でも nCT と同等であることから、嗅神経/上皮への取り込みは認められたものの、dmCT では嗅脳への蓄積が認められなかった。CT を経鼻アジュバントとした場合の中枢神経系への安全性が懸念されているが、これら dmCT を用いることによりその危険を回避することが可能であると思われる。

不活化全粒子の免疫原性を高める研究は、今後さらに以下に述べるような体系的な検討をなされねばならない。即ち、様々な不活化処理条件で、ウイルスの変性の程度に応じたウイルス表面の HA (あるいは NA) 分子の活性と、それを免疫した時の免疫応答 (免疫原性) 及び防御能の大きさとの相関性を明らかにする。この結果を基に、不

活化全ウイルス粒子の不活化処理時の HA 活性から最大免疫原性保持条件を推定出来るようにする。

一方、自然免疫系を活性化する Toll 様受容体 (TLR) 9 および 3 のリガンドである二重鎖 RNA や CpG モチーフをもったオリゴデオキシヌクレオチド等に、経鼻ワクチンのアジュバント活性があることが報告されている。加えて、一本差 RNA が TLR7 のリガンドとしてアジュバント活性があることが報告されている。本実験結果は、経鼻不活化全粒子ワクチンによる免疫増強の機構に、TLR7 のリガンドになりアジュバント活性を発揮するインフルエンザウイルスの一本鎖遺伝子 RNA が関連していることを示唆しているように見える。

E. 結論

精製ウイルスの不活化処理条件により、経鼻ワクチンとして免疫した時のウイルスの免疫原性を高めることができる。これまでの検討では、0.2%ホルマリン処理後更に 56° C、30 分処理した不活化ウイルスは、それぞれ単独処理のものよりも免疫原性が安定して高いように見えた。また、不活化全粒子の免疫原性の増強に TLR7 が関与していることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

1. 一戸猛志、尾崎泰子、板村繁之、田村慎一、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹 アジュバント併用経鼻 H5N1 インフルエンザワクチンの有効性の検討 第 9 回日本ワクチン学会学術集会 平成 17 年 10 月 15 日-16 日 大阪
 2. 田村慎一、尾崎泰子、長谷川秀樹、谷本武史、鈴木雄次郎、山本三郎、佐多徹太郎、倉田毅 経鼻不活化インフルエンザワクチンの開発 第 9 回日本ワクチン学会学術集会 平成 17 年 10 月 15 日-16 日 大阪
 3. 一戸猛志、田村慎一、千葉丈、小田切孝人、田代真人、倉田毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹 NKT 細胞活性化による粘膜免疫応答の誘導と高病原性鳥インフルエンザウイルスに対するワクチンへの応用 第 53 回日本ウイルス学会学術集会 2005 年 11 月 20-22 日 横浜
 4. 永田典代、岩田奈緒子、長谷川秀樹、福士秀悦、西條政幸、森川茂、佐藤由子、佐多徹太郎 マウス、ラットを用いた継代による SARS-CoV の病原性の変化 第 53 回日本ウイルス学会学術集会 2005 年 11 月 20-22 日 横浜
 5. Induction of CD8-Positive (CD8⁺) Cytotoxic T Lymphocyte (CTL) Responses By Nontoxic Double Mutant CT (E112K/KDGL) Adjuvant. Hagiwara Y, Hino A, **Komase K**, Suzuki Y, Kiyono H, McGhee J.R and Fujihashi K, 12th International Congress of Mucosal Immunology, Boston, (USA), 2005/6/25-30
 6. Nasal application of a Nontoxic Double Mutant Of CT (E112K/KDGL) Induces CD11c⁺ Dendritic Cells. Hagiwara Y, Hino A, Kataoka K, **Komase K**, Kiyono H, McGhee J.R and Fujihashi K. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 2005/12/13-15
- H. 知的財産権の出願、登録状況
経鼻ワクチン (感染研発277号) 出願中

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

平成18年7月31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