

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（Ⅱ）

平成18年度

政策創薬総合研究

重点研究報告書（Ⅱ）

目 次

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 ……	589
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 ……	636
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 ……	656
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 ……	671
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 ……	680
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 ……	691
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 ……	707
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 ……	720
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 ……	728
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 ……	740
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 ……	761
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 ……	772
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 ……	783
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 ……	795
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 ……	814
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 ……	826
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 ……	836
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 ……	839
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 ……	919
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 ……	939
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の確立に関する研究	乾 賢一 ……	951
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 ……	966

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 ……	979
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 ……	1000
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 ……	1021
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 ……	1042
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 ……	1054
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 ……	1070
KHB1201	タンパクリン酸化酵素SIKの糖・脂質代謝における役割と創薬標的評価系の開発	竹森 洋 ……	1080
KHB1202	家族性黄斑変性カニクイザルを用いた加齢黄斑変性の新規治療及び予防薬の開発	寺尾 恵治 ……	1086
KHC1203	弱毒性ウイルスワクチンの品質向上、生産性向上に関する研究	大隈 邦夫 ……	1090
KHC1204	チオレドキシシンなど抗酸化反応性活性酸素種処理分子の高発現を促す新しい健康増進医薬の開発	井上 達 ……	1096
KHC2206	腹膜癒着予防剤の開発と応用	土肥多恵子 ……	1106
KHD1205	ヒト乾燥羊膜の機能再生医療材料への実用化に関する研究	阿久津英憲 ……	1111
KHD2207	ヒト由来細胞・組織バンクの活用拡大のためのシステム構築と研究資源の高度化に関する研究	後藤 雄一 ……	1115

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

所 属 国立感染症研究所
ウイルス第3部
研究者 田 口 文 広

研究要旨

本研究では、可溶性ウイルス受容体及び受容体ペプチドによる抗ウイルス剤の開発に向けて、コロナウイルス、麻疹ウイルス及びレトロウイルスを用いて基礎的な研究を行ってきた。マウス肝炎ウイルス (MHV) に対する可溶性受容体 (soMHVR) の抗ウイルス活性について検討し、soMHVR は MHV を中和する活性と共に、MHV 感染促進活性も示し、MHV が受容体非発現細胞表面に接触した状態で soMHVR と結合すると、接触細胞へも感染することが示された。麻疹ウイルスの受容体結合蛋白(H 蛋白)と細胞受容体 SLAM の相互作用を解明するために、可溶性の H 蛋白を精製して結晶化し、X 線解析により構造を決定した。また、麻疹の動物モデルとして、ヒト型 SLAM を発現する遺伝子改変マウスを作製した。Human immunodeficiency virus (HIV)の新しいコレセプターとしてフォルミルペプチドレセプターFPRL1 を同定した。そのリガンドである fMet-Leu-Phe ペプチドは、HIV 感染阻止活性を示した。Human T-cell leukemia virus type I 感染におけるヘパラン硫酸の必要性や関与するヘパラン硫酸の特異的糖鎖構造についての検討がした。

分担研究者

- (1)群馬大学医学部 星野洪郎
- (2)九州大学大学院医学研究院 柳 雄介
- (3)慶応義塾大学医学部 森山雅美
- (4)大鵬薬品工業(株) 福島正和
- (5)東レ株式会社 望月英典

A. 研究目的

「MHV 研究」可溶性ウイルス受容体は、ウイルス変異に拘わらずウイルスを中和するため、様々なウイルス感染症における有望な治療薬と考えられる。本研究の目的は、可溶性ウイルス受容体を利用した抗ウイルス剤の開発である。MHV 受容体 (MHVR) の可溶性型 (soMHVR) は MHV を中和し、高い抗ウイルス活性を示すことがこれまでの研究から明らかとなった。中和のメ

カニズムは soMHVR 結合による S 蛋白の非可逆的な構造変化によると考えられている。MHV が MHVR のない細胞表面近くで soMHVR と結合すると、S 蛋白の構造変化が MHVR のない細胞膜まで届き、MHVR 非依存性の感染が引き起こされる可能性がある。この可能性を検証するために、soMHVR が MHV を MHVR 非発現細胞への感染を可能にするかを検討した。

「麻疹ウイルス研究」小児の代表的なウイルス感染症である麻疹 (はしか) は、世界中で毎年約 3000 万人の患者と約 100 万人の死者を出している。わが国では、ワクチン接種率が低いため、まだ多くの患者が発生し、成人麻疹も問題になっている。麻疹患者では、高熱や特徴的な皮疹に加えリンパ球の減少と免疫抑制が起こる。そのため二次感染を併発し、それが病気の重篤化をもたらす。また、感染後脳炎や持続感染に

よる亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) を起こすことが知られている。このようなことから、ワクチンを補完する治療法の開発が望まれている。我々は麻疹ウイルスと SLAM の結合を阻害する物質を開発し、麻疹ウイルス感染の治療に資することを目的として研究を行った。また、病態解明や治療法開発に役立てるために、麻疹ウイルス感染動物モデルを作製した。

「レトロウイルス研究」ヒト免疫不全ウイルス (HIV) は CD4 とコレセプターを介して細胞に感染する。コレセプターは HIV の感染感受性や細胞指向性決定因子である。FPRL1 は、細菌タンパク質の分解産物であるフォルミルペプチドのレセプターのひとつである。FPRL1 は NTR に 3 つのチロシン残基を持つため、本研究ではその HIV コレセプター活性を解析した。我々は HTLV-I の無細胞性ウイルス感染系として GFP (green fluorescent protein) 遺伝子組み換えウシ水胞性口内炎ウイルス

(VSV) と HTLV-I との間で HTLV-I の膜蛋白を持つ高力価のシュードタイプウイルスを作製する系を確立した。高感受性細胞株由来の cDNA ライブラリーのスクリーニングによりヘパラン硫酸プロテオグリカン (シンデカン 1 並びにシンデカン 2) のコアプロテインであることを明らかにできた。この結果をもとに HTLV-I 感染におけるヘパラン硫酸プロテオグリカンの作用機序の解明とヘパラン硫酸プロテオグリカンに関連した抗 HTLV-I 剤の開発を目的とする。

B. 研究方法

「MHV 研究」soMHVR の作製、精製に関しては既に前に述べた。soMHVR の感染性活性化は、MHV 感染 DBT 細胞を MHVR 非発現 BHK 細胞に overlay し、その培地中に soMHVR を添加し、BHK 細胞の細胞融合が引き起こされるか否かで、またその活性の定量化には、形成される細胞融合数により、検討した。更に、MHV を接種した BHK 細胞をウイルスと共に

4℃、3000rpm で 2 時間遠心 (spinoculation) し、その培養液中に soMHVR を添加し、更に 37℃ で 15 時間培養することにより出現する細胞融合で検討した。

「麻疹ウイルス研究」可溶性の麻疹ウイルス H 蛋白および SLAM 蛋白、CD46 蛋白をコードするプラスミドを作製し、培養細胞に transfect した後、培養液から目的とする蛋白を、カラムを用いて回収し、蛋白ゲルで解析した。回収された H 蛋白を様々な条件下で結晶化した。得られた結晶は X 線解析により構造を決定した。H 蛋白と SLAM あるいは CD46 との結合は Biacore を用いて解析した。麻疹の動物モデルとして、マウス SLAM の V ドメインをコードするエクソンを、対応するヒト SLAM の V ドメインをコードするエクソンで置換えた遺伝子改変マウスを作製した。必要に応じ、ヒト型 SLAM 発現マウスを I 型インターフェロン受容体欠損マウスと交配した。緑色蛍光蛋白 (GFP) 発現組換え麻疹ウイルスによる細胞の感染は、フローサイトメトリーあるいは蛍光顕微鏡により検出した。ウイルスの増殖はブランク法により測定した。

「レトロウイルス研究」HIV/SIV 株の実験室ウイルス株、タイ、ミャンマーあるいはベトナム由来の臨床分離株を用いて検討した。実験室株は、R5-X4 指向性、GPR1-X4 指向性、X4 指向性、あるいは R5 指向性 HIV-1 株、HIV-2 株、および SIV 株 (mac251、mndGB-1) を用いた。NP-2/CD4 細胞に FPRL1 遺伝子をクローニングし導入し安定発現 NP-2/CD4/FPRL1 細胞を樹立した。HIV/SIV 株に対する感染感受性は、暴露後 48 時間毎に間接蛍光抗体法で細胞におけるウイルス関連タンパク質の発現を検出することで行った。HTLV-I pseudotype virus は、GFP 遺伝子組換え VSV である VSVΔG*⁻G を HTLV-I 産生 8C 細胞に感染させ調整した。標的細胞に接種したのち、蛍光顕微鏡下で GFP 発現細胞数を計測すること

で標的細胞への感染性を検討した。感染時にケラタン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリン等を 0.16~100 μ g/ml で作用させ、これらの硫酸化多糖の HTLV-I 感染における作用を検討した。標的細胞表面のヘパラン硫酸の発現量の違いと HTLV-I 感染時における硫酸化多糖の量が HTLV-I 感染に及ぼす影響を検討した。

C. 研究成果

「MHV 研究」soMHVR のウイルス感染促進活性を spinoculation でも検討した。BHK 細胞に MHV を接種し、そのままの状態ですべて 3000rpm で 2 時間遠心することにより、ウイルス粒子が MHVR を発現していない BHK 細胞にも吸着することは、real-time PCR で明らかにされている。遠心後 soMHVR を加え、細胞を 37C で約 15 時間培養することにより、細胞融合が観察できる。今回は 50nM の濃度で各種 soMHVR を添加した。その結果、soMHVR により BHK 細胞に細胞融合を誘導することができた。即ち、感染細胞からではなく、ウイルス粒子を受容体非発現細胞へ接触させ soMHVR を加えることで、ウイルスの感染を可能にすることができた。「麻疹ウイルス研究」H 蛋白と受容体分子の結合を Biacore を用いて解析したところ、受容体機能解析から予想されている通り、野生株の H 蛋白は SLAM とのみ結合して CD46 とは結合しなかった。一方、Edmonston ワクチン株の H 蛋白は SLAM、CD46 の両方と結合した。Edmonston 株 H 蛋白を結晶化し、X 線解析により構造を解析した。その結果、H 蛋白はホモ二量体の形で存在し、6 個の β シートの羽根を持つプロペラ状の構造をしていた。それぞれの β シートは 4 本の鎖から構成されていた。これまでの H 蛋白の変異体の解析から明らかになった SLAM との結合に重要なアミノ酸残基、CD46 との結合に重要なアミノ酸残基をこの H 蛋白の構造上に重ねると、SLAM との結合に重要な残基

は β シート 5 の限られた領域に存在していた。一方、CD46 との結合に重要な残基は β シート 3、 β シート 4、 β シート 5 の広い領域に分布していた。抗ウイルス薬の効果判定のためには麻疹の小動物モデル置換えた遺伝子改変マウス(SLAM ノックインマウス)を作製した。SLAM ノックインマウスは免疫系の細胞(胸腺細胞、T および B 細胞、樹状細胞)にヒト型 SLAM を発現していた。野生型マウスの脾臓細胞に麻疹ウイルスは全く感染しなかったが、SLAM ノックインマウス由来の脾臓細胞には感染し、ウイルス増殖を認めた。但し、麻疹ウイルス野生株と異なり、ワクチン株はほとんど増殖しなかった。in vivo では、腹腔内、経鼻、静脈内のいずれの経路からの接種でも感染が成立しなかった。そこで、ウイルス抵抗性に重要な役割をしているインターフェロン系に欠陥のある I 型インターフェロン受容体欠損マウスと交配し、麻疹ウイルスを感染させた。その結果、全身のリンパ組織で麻疹ウイルス野生株の感染、増殖を認めた。やはり、ワクチン株はほとんど増殖しなかった。SLAM ノックインマウスは、I 型インターフェロン受容体欠損マウスと交配させることにより、人の感染における麻疹ウイルスの免疫系細胞へのトロピズム、免疫抑制作用、ビルレンスを再現し、麻疹のよい小動物モデルになることが分かった。

「レトロウイルス研究」色々の細胞(C8166、Molt4#8、HOS、U87/CD4、293T、U251MG、および BT-20/N 細胞株、および PBLs)において、FPRL1 の mRNA 発現が確認された。NP-2/CD4/FPRL1 細胞は、HIV-1 実験室株では、GUN-4V と GUN-7WT のみに感受性を示した。HIV-2 では、CBL23、GH-1、ROD/B、および SBL6669 株に感受性を示した。SIV では、mndGB-1 株に感受性を示した。HIV-1 臨床分離株では、AG204、AG206、AG208、HCM305、HCM308、HCM309、HCM342、および mSTD104 に感受性を示した。fMet-Leu-Phe ペプチド(100 μ g/ml)は、これらの

HIV/SIV 株に対する NP-2/CD4/FPRL1 細胞の感受性を部分的に阻害した。ケラタン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマトタン硫酸、ヘパラン硫酸は HTLV-I pseudotype 感染を阻害しなかった。ヘパリンは、HTLV-I pseudotype 感染を阻害した、いっぽう BLV あるいは VSVG 蛋白の pseudotype 感染にはほとんど影響しなかった。HTLV-I pseudotype virus の感染性は、標的細胞をヘパリチナーゼ I で前処理すると減少した。

D. 考察

「MHV 研究」可溶性ウイルス受容体は、ウイルスの受容体結合蛋白の活性部分に結合するため、ウイルスの変異に影響されることのない優れた抗ウイルス剤の可能性を持つ生物製剤である。従って、容易に変異するウイルス感染においても、持続的に使用できることが予想される極めて稀な抗ウイルス剤である可能性を持っている。しかしながら、今回の実験結果から、ウイルスを活性化させる作用も有することが明らかにされた。このことは、抗ウイルス剤として開発する上で、大きなデメリットとなり、可溶性受容体を抗ウイルス剤として用いるためには、十分に考慮すべき点である。

「麻疹ウイルス研究」本研究では、麻疹ウイルスと受容体の相互作用を標的とする抗ウイルス活性物質を作製することを最終的な目標として研究を行った。そのために先ず、受容体結合蛋白である H 蛋白の構造解析を行い、受容体との結合に関わる細胞外ドメインの先端部は 6 個のβシートの羽根を持つプロペラ状の構造をしていることを明らかにした。また、野生株の受容体である SLAM との相互作用に重要なアミノ酸残基は、その構造上のβシート 5 の比較的限られた領域に存在していることを示した。今後さらに H 蛋白と SLAM 蛋白が結合した状態でこれらの分子を結晶化し、その構造を解明することが望まれる。それにより、H 蛋白と SLAM 蛋白の相互作用に重要な構造が明らかになり、それを阻害す

る化合物を設計することが可能になると思われる。in vitro の感染実験では、SLAM ノックインマウスの細胞は麻疹ウイルスの増殖を許容するようになったが、マウスにウイルスを感染させる in vivo の実験ではウイルスの増殖を認めなかった。宿主の抗ウイルス作用としてインターフェロンが重要な役割をしていることが知られているので、I 型インターフェロン受容体を欠損したマウスと交配し、ウイルスを感染させると、腹腔内あるいは経鼻接種のいずれの経路でも麻疹ウイルスはマウスの全身の免疫組織で増殖するのが観察された。インターフェロンの関与に関しては、麻疹ウイルスはヒトのインターフェロンから回避する機構を備えているが、マウスのインターフェロンに対しては十分機能しない可能性がある。また、麻疹ウイルスの増殖に必要な宿主因子がヒト細胞に比べてマウスの細胞では不十分なので、元々増殖のレベルが低く、そのためインターフェロンの影響を受けやすいということである。いずれにしても、麻疹ウイルスの増殖に関わる宿主因子およびそれとの麻疹ウイルスの相互作用を明らかにすることが動物モデルを改良するために必要であると考えられる。

「レトロウイルス研究」フォルミルペプチドレセプターのひとつである FPRL1 は、HIV-1、HIV-2、および SIV 株のコレセプターとして CD4 依存的に機能することが明らかになった。特に、臨床分離 HIV-1 株には FPRL1 をコレセプターとして使用するものが多かったため、生体内での HIV-1 感染動態との関連が示唆される。フォルミルペプチド fMet-Leu-Phe は、FPRL1 をコレセプターとする HIV/SIV 感染の阻害活性を示したため、抗 HIV-1 剤開発の手掛かりとなる可能性がある。FPRL1 の発現は、由来の異なる色々な細胞に確認されたため、生体内でも FPRL1 をコレセプターとした HIV-1 感染の可能性を明らかにする必要がある。ヘパラン硫酸プロテオグリカンの発現は色々な細胞においてその発現量、構成比は異なっており、

このことが標的細胞の HTLV-I 感染感受性に影響を与えていると考えられる。細胞表面のヘパラン硫酸、遊離の状態のヘパリン、ウイルス粒子中のヘパラン硫酸などが HTLV-I 感染に影響することが明らかとなった。

E. 結 論

「MHV 研究」可溶性受容体はウイルスの変異を乗り越えて抗ウイルス的に作用することが予測される極めて稀な抗ウイルス剤候補である。しかしながら、ウイルスの受容体非発現細胞への感染も可能にすることが本研究で示された。即ち、可溶性受容体はウイルス感染に対して、諸刃の剣となる可能性があり、今後、可溶性受容体の受容体非依存性感染を阻止する戦略を考える必要がある。

「麻疹ウイルス研究」麻疹ウイルスの受容体結合蛋白である H 蛋白の結晶構造を解明し、受容体と結合する領域の詳細な構造を明らかにすることができた。今後、H 蛋白が受容体と結合した状態での構造を解明することにより、受容体との結合を阻害する活性物質のより良い構造設計が可能になると考えられる。また、抗麻疹ウイルス活性物質の効果を判定するには、in vivo での動物モデルが必要になるが、それに相応しい小動物モデルとして、SLAM ノックインマウスと I 型インターフェロン受容体欠損マウスを交配したマウスを開発することに成功した。

「レトロウイルス研究」FPRL1 は、生体内において CCR5 や CXCR4 以外の重要なコレセプターである可能性がある。また、そのリガンドであるフォルミルペプチドは、新たな抗 HIV-1 剤開発の手掛かりとなる可能性がある。ヘパラン硫酸プロテオグリカンの発現は色々の細胞においてその発現量、構成比は異なっており、HTLV-I 感染感受性に影響を与えていると考えられる。今後は HTLV-I 感染に関与するヘパラン硫酸の特異的糖鎖構造についての検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsuyama S, Ujike M, Ishii I, Fukushi S, Morikawa S, Tashiro M, and Taguchi F. (2006) Enhancement of SARS-CoV infection by proteases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 581: 253-258.

Watanabe R, Suzuki K, and Taguchi F. (2006) Receptor independent infection of mouse hepatitis virus : analysis by spinoculation *Adv. Exp. Med. Biol.* 581: 331-334.

Nakagaki K, Nakagaki K and Taguchi F. (2006) Receptor-independent spread of a neurotropic murine coronavirus MHV-JHMV in mixed neural culture. *Adv. Exp. Med. Biol.* 581: 327-330

Ishii K, Yokota Y, Takemori T, Hasegawa H, Mizutani T, Morikawa S, Taguchi F., Miyamura T. (2006) Highly attenuated vaccinia virus DIs as a potential SARS vaccine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 581: 593-596

Zamoto A, Taguchi F., Fukushi S, Morikawa S and Yamada YK. (2006) Identification of ferret ACE2 and its receptor function for SARS-coronavirus. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 581: 519-522.

Fukushi S, Mizutani T, Saijo M, Matsuyama S, Taguchi F., Kurane I and Morikawa S. (2006) Pseudotype vesicular stomatitis virus for functional analysis of SARS coronavirus spike protein *Exp. Med. Biol.*, 581: 293-296.

Fukushi S, Mizutani T, Saijo M, Kanaji Y, Kurane I, Taguchi F., Tashiro M, and Morikawa S. (2006) Evaluation of a novel vesicular stomatitis virus pseudotype-based assay for detection of neutralizing antibody responses to SARS-CoV. *J Med Virol.* 78: 1509-1512.

Ishii K, Hasegawa H, Nagata N, Mizutani T, Morikawa S, Suzuki T, Taguchi F., Tashiro M, Takemori T, Miyamura T and Tsunetsugu-Yokota Y. (2006) Induction of protective immunity against severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection using highly attenuated recombinant vaccinia virus DIs. *Virology* 351: 368-380.

Watanabe R, Matsuyama S and Taguchi F (2006) Receptor-independent infection of murine coronavirus: analysis by spinoculation. *J. Virol.* 80: 4901-4908

Yanagi Y, Takeda M, Ohno S, and Seki F Measles virus receptors and tropism. *Japanese Journal of Infectious Diseases.* 59:1-5, 2006

Takeda M, Nakatsu Y, Ohno S, Seki F, Tahara M, Hashiguchi T, and Yanagi Y. Generation of measles virus with a segmented RNA genome. *Journal of Virology.* 80:4242- 4248, 2006

Seki F, Takeda M, Minagawa H, and Yanagi Y. Recombinant wild-type measles virus containing a single N481Y substitution in its haemagglutinin cannot use receptor CD46 as efficiently as that having the haemagglutinin of the Edmonston laboratory strain. *Journal of General Virology.* 87:1643-1648, 2006

Yanagi Y, Takeda M, and Ohno S. Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. *Journal of General Virology.* 87:2767-2779, 2006

Nakatsu Y, Takeda M, Ohno S, Koga R, and Yanagi Y. Translational inhibition and increased interferon induction in cells infected with C protein-deficient measles virus. *Journal of Virology.* 80:11861-11867, 2006

Ohno S, Ono N, Seki F, Takeda M, Kura S, Tsuzuki T, and Yanagi Y. Measles virus infection of SLAM (CD150) knockin mice reproduces tropism and immunosuppression in human infection. *Journal of Virology.* 81:1650-1659, 2007

Tahara M, Takeda M, Seki F, Hashiguchi T, and Yanagi Y. Multiple Amino Acid Substitutions in Hemagglutinin Are Necessary for Wild-Type Measles Virus To Acquire the Ability To Use Receptor CD46 Efficiently. *Journal of Virology.* 81:2564-2572, 2007

K Abe , A Nozaki, K Tamura, M Ikeda, K Naka, H Dansako, H Hoshino, K Tanaka, and N Kato. Tandem repeats of lactoferrin-derived anti-hepatitis C virus peptide enhance antiviral activity in cultured human hepatocytes. *Microbiol Immunol.* 2007, 51: 117-125.

Roy BB, Jinno-Oue A, Shinagawa M, Shimizu A, Tamura K, Shimizu N, Tanaka A, and Hoshino H. Isolation of the feline alpha1,3-galactosyltransferase gene, expression in transfected human cells and its phylogenetic analysis. *J Exp Zool B Mol Dev Evol.* 2006, 306: 59-69.

Y Shimizu, M Okoba, N Yamazaki, Y Goto, T Miura, M Hayami, H Hoshino and T Haga Construction and in vitro characterization of a chimeric simian and human immunodeficiency virus with the RANTES gene. *Microbes Infection* 2006, 8: 105-113.

2. 学会発表

田口文広、永田典代、岩田奈織子、網 康至：呼吸器系細菌と SARS ウイルスとの混合感染によるマウスの重症化肺炎に関する研究 第 54 回日本ウイルス学会総会、名古屋 2006.11.19-21

氏家誠、西川裕輝、大高 章、山本直樹、山本典生、松岡雅雄、児玉栄一、藤井信孝、田口文広 SARS ウイルス スパイク(S)蛋白質の Heptad Repeat(HR)由来 Peptide は細胞表面からのウイルス侵入を効果的に抑制する 第 54 回日本ウイルス学会総会、名古屋 2006. 11.19-21

渡辺理恵、前島雅美、福土州悦、松山州徳、森川茂、田口文広：SARS コロナウイルス解裂性スパイク蛋白を持つ pseudotype ウイルスの細胞内侵入機構に関する研究 第 54 回日本ウイルス学会総会、名古屋 2006. 11.19-21

中垣慶子、田口文広：マウス肝炎ウイルスの JHM 変異株 srr7 のマウス大脳分離細胞での受容体非依存性感染拡大のメカニズムに関する研究 ウイルスの細胞内侵入機構に関する研究 第 54 回日本ウイルス学会総会、名古屋 2006. 11.19-21

田口文広・川瀬みゆき：ヒトコロナウイルス 229E の細胞内侵入機構に関する研究 第 54 回日本ウイルス学会総会、名古屋

2006.11.19-21

渡辺理恵・田口文広：細胞表面へパラン硫酸のマウス肝炎ウイルス感染における役割について 第54回日本ウイルス学会総会、名古屋 2006.11.19-21

氏家誠、福士秀悦、森川茂、田口文広：SARS-CoV スパイク (S) 蛋白質の Cys-rich 領域は細胞間融合及びウイルス細胞侵入活性に重要な働きを持つ 第54回日本ウイルス学会総会、名古屋 2006.11.19-21

座本綾、福士秀悦、田口文広、森川茂、山田靖子：フェレット ACE2 と SARS-CoV S 蛋白質の親和性の解析 第54回日本ウイルス学会総会、名古屋 2006.11.19-21

田原舞乃、竹田誠、柳雄介『麻疹ウイルスマトリックス (M) 蛋白質によるウイルス増殖の細胞特異性制御機構』第43回日本ウイルス学会九州支部総会 2006年9月、久留米

中津祐一郎、竹田誠、大野真治、古賀律子、柳雄介『麻疹ウイルス C タンパク質による IFN 経路の阻害』第43回日本ウイルス学会九州支部総会 2006年9月、久留米

大野真治、小野伸之、関文緒、竹田誠、柳雄介『ヒト SLAM ノックインマウスの麻疹ウイルス感染の解析』第54回日本ウイルス学会 2006年11月、名古屋

中津祐一郎、竹田誠、大野真治、柳雄介『ウイルス感染における麻疹ウイルス C タンパク質の役割』第54回日本ウイルス学会 2006年11月、名古屋

田原舞乃、竹田誠、柳雄介『麻疹ウイルスマトリックス (M) 蛋白質によるウイルス伝播様式の制御機構』第54回日本ウイルス学会、ワークショップ 2006年11月、名古屋

柳 雄介『麻疹の動物モデル』九州微生物研究会総会 2006年12月15日、福岡

柳 雄介『マイナス鎖 RNA ウイルス』シンポジウム 感染現象のマトリックス 平成19年1月7日、東京

清水宣明、大上厚志、田中淳、大槻貴博、森隆久、中村孝子、内海英貴、野島美久、星野洪郎. 臨床分離 HIV 株のコレセプター使用性の解析. 第20回日本エイズ学会学術集会 (東京) 2006年11月30-12月2日

大上厚志、清水宣明、田中淳、大槻貴博、星野洪郎. ヒト血管脳関門構成細胞への HIV-1 感染性におよぼす血清の影響について. 第20回日本エイズ学会学術集会 (東京) 2006年11月30-12月2日

肖鵬、宇佐美修、凌虹、吉田里佳、清水宣明、星野洪郎、庄敏、服部俊夫. Characterization of a CD4-independent primary HIV-1 isolate from *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia patient. 第54回日本ウイルス学会学術集会 (名古屋) 2006年11月19-21日

Saha Manujendra N., 田中淳、大上厚志、清水宣明、星野洪郎. Enhancement of the susceptibility of human hepatoma-derived cells to infection with VSV (HBV) pseudotypes after differentiation of the cells. 第54回日本ウイルス学会学術集会 (名古屋) 2006年11月19-21日

田村一志、大上厚志、田中淳、清水宣明、加藤宣之、森川昭麿、星野洪郎. VSV/HCV pseudotype virus 感染系をもちいた HCV 母子感染症例・小児 HCV 感染症例の感染機構の検討. 第54回日本ウイルス学会学術集会 (名古屋) 2006年11月19-21日

星野洪郎、清水宣明、大上厚志、田中淳、M.N.Saha、品川雅彦、大槻貴博、A. Hoque、森隆久、和田成一、舟山知夫、小林泰彦：イオン照射の細胞遺伝子・ウイルス遺伝子への影響の解析. 第1回高

崎量子応用研究シンポジウム，2006年，
高崎。

清水宣明、大上厚志、田中淳、大槻貴博、
山口華代、中谷陽子、森隆久、和田成一、
小林泰彦、星野洪郎：HIV-1 感染におけ
る重粒子線照射の効果とフォルミルペプ
チド受容体の HIV-1 コレセプター活性
に関する研究。第 10 回日本神経ウイル
ス研究会学術集会，2006年，能登

G. 知的所有権の取得状況

1) B 型肝炎ウイルスの感染性を容易に短
期間に判定する方法（国際出願：
PCT/JP2006/317984）

平成18年度
政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅱ)

平成19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