

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

ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発

所属 国立感染症研究所 感染病理部
研究者 小島 朝人

研究要旨 (1)緊急に開始した WN ワクチン研究を継続して実施し、1)WN 不活化ワクチン製造用種ウイルス株の全塩基配列を決定して、流行中の NY-99 株に対する有効性を担保できる科学的根拠を示した。また、大スケール(50L 規模)での WNV の大量培養が可能であることを示した。2)安価/安全な WN サブユニットワクチン研究では、中和抗体誘導能を保持した 2 種の遊離型・凝集型 WN VLP を大量に産生・分泌するベクターの構築に成功した。

(2)JEV は我国に土着していることから JEV 脳炎と WNV 脳炎の鑑別法を検討し、既に確立された WNV 遺伝子検出法に次いで、JEV 特異的な遺伝子検出法を確立した。

以上のことから、WN ワクチン研究を別途実施できる基盤の整備は完了し、JEV 遺伝子検出法も新たに確立したことから、JE VLP 新ワクチン研究開発へ再発展する路が整った。

(3)CMV プロモーターの特許権に拘束されない独自の新規プロモーター(特願 2005-261366)研究では、HHV-6 及び HHV-7 IE プロモーターが DC において CMV IE プロモーターと同等もしくは 50% の活性を発揮する事を示し、新規ワクチンプロモーターとしての十分な有用性を示唆した。

分担研究者

- (1) 国立感染症研究所・感染病理部 小島 朝人
高橋 秀宗
田中 道子
同 ・ウイルス1部 高崎 智彦
(2) (財)阪大微生物病研究会 東 雍
(3) 独立行政法人医薬基盤研究所 山西 弘一

WNV は日本脳炎ウイルス(JEV)血清型に属する極近縁ウイルスであるため、我々の JE ワクチン開発の方策と技術を生かす時である。そこで、緊急に開始した WN ワクチン研究を本年度も継続して実施し、本課題外へ移行させても WN ワクチン開発が別途実施可能な基盤を整備することを目的とした。また、本課題が JE VLP 新ワクチン開発研究へ発展的に回帰できるよう、JEV と WNV 遺伝子の高感度鑑別法の確立に取り組んだ。

他方、未来ワクチンの代表たる DNA や新組換えワクチン開発の障壁が、サイトメガロウイルス(CMV)プロモーターの特許権による拘束にある。これに代わり且つ超えるプロモーターの開発は新規ワクチンの効率化に直結する極めて波及効果の高い目標である。従って、新規プロモーター開発は独自の研究として継続した。本年度は、強力な抗原提示能を持つ樹状細胞(DC)でのヒトヘルペスウイルス6, 7(HHV-6, -7)前初期(IE)遺伝子プロモーター(2005年出願済)活性をCMVと比較検討して、活性制御因子探索研究を実施した。

A. 研究目的

WHO は熱帯・亜熱帯地域を視野に「ワクチンの改善・改良・新開発」の提言を行っている。フラビウイルス流行圏外の我国も、温暖化によりその脅威に曝される危険が現実化しつつある。既に米国では、ウエストナイルウイルス(WNV)が1999年突如侵入し、短期間で全土に定着し、北米大陸・カリブ海全域に拡大し、昨年も多数の患者・死者が発生し、流行が終息する気配も無い。

我国でも、2005年に米国渡航者の初症例が報告され、ウラジオストックで野鳥からWNVが分離された報告を考え合わせると、極めて強い警戒が必要になっている。しかし、フラビウイルスにはワクチン以外対処法がない。現在、ウマ用の不活化及びDNAワクチンが米国で認可されているだけで、ヒト用ワクチンは無い。従って、WNワクチン開発は急務である。

B. 研究方法

(1) WN 不活化ワクチンの研究開発 : WNV ワクチンの製造用種ウイルス : 長崎大学熱帯医学研究所森田公一博士から分与を受けた NY99-35262 株を

Vero細胞で3回ブラッククローニングした後Vero細胞で増殖させたウイルスをマスターシードとした。マスターシード WNV (WMSV001) 遺伝子塩基配列の決定: マスターシード (WMSV001) から QIAmp Viral Mini Kit (QIAGEN) を用いてウイルス RNA を抽出し、ウイルスゲノムの両末端を除く領域をカバーする2種類のcDNA断片を TaKaRa One Step PCR Kit (AMV) (タカラバイオ) を用いて RT-PCR 法にて増幅した。次いで、これらの RT-PCR 産物から未反応プライマーを除去した。塩基配列の解読は、Applied Biosystems 社のシークエンサー (3100-Avant Genetic Analyzer) を用いて精製 RT-PCR 産物を直接鋳型とするダイレクトシークエンシング法で行った。センス鎖とアンチセンス鎖の完全な塩基配列を決定後、最終的なコンセンサスシークエンスを求めた。

ウイルスゲノム RNA の 3' 末端の解読には、poly(A) polymerase を用いてゲノム RNA 3' 末端に ATP を重合後、オリゴ(dT)プライマーで逆転写反応を行い cDNA を得た。さらに、この cDNA を鋳型とし、オリゴ(dT)プライマーと特異的プライマーを用いて得られた PCR 産物のクローニングを行った。一方、ウイルスゲノム RNA の 5' 末端については、SMART RACE cDNA Amplification Kit (タカラバイオ) を用いて得られた RT-PCR 産物をクローニングした。各末端のそれぞれ5クローン以上を解読し塩基配列を決定した。製造用ウイルス増殖性の検討: マスターシード (WMSV001) をさらに Vero細胞で1代増殖させた WNV をワーキングシードとした。マイクロキャリア (Cytodex 1) に付着・増殖させた Vero細胞の 50L 培養に moi=0.01 でウイルスを接種し、牛血清不含の培養液系におけるウイルス増殖性について、プラーク法による感染価及び抗-WNV モノクローナル抗体 Clone WNY-11 を用いたサンドイッチ ELISA 法による抗原含量を指標に調査した。増殖試験は3回実施した。

(2) WN サブユニットワクチンの開発: 発現 WNV VLP 抗原の解析: 昨年度報告した WNV prM-E 抗原を効率よく産生する発現プラスミドベクター pWN#12 を 293T 細胞にトランスフェクトし、回収した培養上清をセントリプレップ (YM100) で濃縮した。これを 20-60% 平衡蔗糖密度勾配遠心法で分画し、各画分中の WNV E 蛋白をフラビウイルス特異的 402-ELISA で測定した。また、WNV 中和単クローン抗体 WNY-11 を用いた ELISA (阪大微研会提供) により、分画された抗原の中和エピトープの有無を検討した。抗原形態は、ピーク画分を濃縮後ネガティブ染色し、電子顕微鏡で観察した。また、細胞内発現及び細胞外分泌 WNV 抗原蛋白については、

フラビウイルス交叉反応性ウサギ抗-JEV E 抗体及び市販の抗-WNV M 単クローン抗体を用いたウエスタンブロットで解析した。中和抗体誘導能の検討: 上記の方法で粗精製した WNV 抗原を予試験的に3匹の BALB/c マウスに免疫した。マウス血清中のウイルス中和抗体価は、Vero E6 細胞を用いた WNV NY-99 株の 50% プラーク減少法で測定した。

(3) 新テクノロジーの開発: 1) DNA ワクチン用新規プロモーターの開発: 前年度までの報告で用いてきた pGL3 を骨格とするベクターから、HHV-6 と HHV-7 の IE プロモーターを切出し、より低バックグラウンドのルシフェラーゼをコードした pGL4.10 ベクター (Promega) に挿入して、プロモーター活性測定ベクターを新たに構築した。末梢血由来単核球 (PBMC) より単球を分離し、GM-CSF および IL-4 存在下で1週間培養して未熟 MDDC を得た。MDDC へのトランスフェクションには Nucleofector kit (amaxa) を用い、細胞中のルシフェラーゼ活性を測定した。比較対象に CMV IE プロモーターを用いた。2) JEV 用 TaqMan RT-PCR 法の構築: WNV 脳炎と JEV 脳炎の鑑別診断系を確立するため、米国 CDC の WNV 遺伝子検出 TaqMan RT-PCR 法を参照して、JEV 遺伝子検出用の種々のプライマー・プローブセットを準備した。これらを用いて JEV 遺伝子を特異的に検出できる TaqMan RT-PCR 法の至適条件を検討した。

(倫理面への配慮)

PBMC 等ヒト検体の取り扱いに際しては、疫学研究および臨床研究に関する倫理指針を遵守し、当該研究所における倫理委員会の承認を得た上で研究を遂行した。マウスを用いた動物実験は動物愛護倫理規程に則り、当該研究機関において申請・承認を受けた方法で実施した。即ち、必要最小限のマウス数を使用し、採血時にはマウスに対して麻酔処置を施して負担を最大限軽減し、実験終了後は安楽死の処置を行った。

C. 研究結果

(1) WN 不活化ワクチンの開発

マスターシードウイルス (WMSV001) の完全長塩基配列 (11,029bp) を決定し、既報の NY99-flamingo 382-99 株 (DDBJ, Accession No.: AF196835.2, Lanciotti, R. S. et. al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States, Science 286 (5448), 2333-2337, 1999) の塩基配列と比較した。その結果、NY99-flamingo 382-99 株 cDNA の塩基番号 247 番 (C 遺伝子)、5612 番及

び 5725 番 (NS3 遺伝子)、7015 番及び 7287 番 (NS4B 遺伝子)、8811 番 (NS5 遺伝子)、10851 番 (3' 非翻訳領域) の 7 ヲ所で塩基置換が検出された。これら塩基置換の内 2 ヲ所 (NS3 領域) ではアミノ酸置換を伴っていた。塩基置換部位 5612 番と 5725 番のアミノ酸は、NY99-flamingo382-99 株では Ser と Ile であったのに対して、WMSV001 では Phe と Val に置換していた。

培養規模 50L の培養槽内でマイクロキャリアに付着・増殖させた Vero 細胞にワーキングシードウイルスを接種し、WNV の増殖性を調査した。感染価は、3 回の試験とも、ウイルス接種後 2 日目で約 $10^{9.0}$ PFU/mL に達し、3 日目は同等またはやや低下した。これに対して抗原含量 (ELISA 価) は、3 回の試験とも、ウイルス接種後 3 日目で最も高くなり、その値は 83~113 単位 (自家参照品 (WN03001A) に対する相対値での表示) にまで達した。

(2) WN サブユニットワクチンの開発

WNV prM-E 発現プラスミドベクター pWN#12 をトランスフェクトし、293T 細胞の培養上清中に放出された抗原蛋白を平衡蔗糖密度勾配遠心法で分画したところ、比重 1.11 と 1.16 の 2 つの異なる画分にフラビウイルス特異的な E 蛋白抗原が分画された。それぞれのピーク画分を濃縮して電子顕微鏡で観察したところ、比重 1.11 の画分には直径約 25 nm の球形粒子構造体が、比重 1.16 の画分には直径 20 nm 程度に変形した球状粒子の凝集体像が認められた。これらのウイルス様粒子抗原 (VLP: virus-like particle) は E、prM、オーセンティックなプロセッシングを受けた M 蛋白から構成されていることがウエスタンブロットで確認された。

WNV NY-99 株に対して 50% プラーク減少法で 1:200,000 以上の極めて強力なウイルス中和活性を保持する単クローン抗体 WNY-11 を用い、発現された WNV 抗原に中和エピトープが保持されているか否か WNY-11 サンドイッチ ELISA 法で検索した。その結果、比重 1.11 と 1.16 の両画分の WNV 抗原は何れも WNY-11 エピトープ陽性で、402-ELISA と同様の 2 相性ピークを形成した。次に、培養上清から粗精製しプールした VLP 抗原で BALB/c マウスを免疫したところ、マウス血清中には、WNV NY-99 株に対して 1:100~1:200 の WNV 中和抗体の誘導が観察された。なお、非免疫或いは PBS を投与した対照マウス血清中には WNV 中和抗体の活性は検出されなかった (1:10 以下)。

(3) 新テクノロジーの開発

1) DNA ワクチン用新規プロモーターの開発

CMV IE プロモーターと比較した場合、HHV-6 MIE および U95 プロモーターは同程度の強さの活性を DC において示し、HHV-7 MIE および U95 プロモーターはおおよそ CMV IE の 50% の活性を示した。

T 細胞株である MT-4 細胞においては、NF- κ B によって HHV-6 U95 プロモーター活性が制御されていることが判明した。そこで I κ B を共発現させ、DC における NF- κ B の関与の可能性を検討した。その結果、いずれの IE プロモーターも I κ B による活性抑制を起さなかった。

HHV-7 IE2 タンパクの持つ transactivation 活性が、DC における IE プロモーター活性のさらなる上昇を引き起こす可能性について検討した。しかしながら、HHV-7 IE2 の IE プロモーターに対する transactivation 能は認められなかった。

2) JEV 遺伝子特異的 TaqMan RT-PCR 法の構築

我国には WN 脳炎の重要な鑑別疾患である JE が存在する。そこで、JEV を高感度に検出できる JEV 遺伝子用 TaqMan RT-PCR 法の確立を試みた。米国 CDC は WNV の TaqMan RT-PCR 法としてウイルス遺伝子の E 領域と 3' NCR 領域の 2 箇所を設定していることから、本研究でも JEV の下記の 2 領域に TaqMan RT-PCR プライマー、プローブセットを構築した。即ち、p はプローブ、s はセンスプライマー、r はアンチセンスプライマーとして、1) E 領域、JEEn585p599s622c: ACTRAACTGAAGCGT と、JEEn562s-585pset: CTGGAYTGTGARCCAAGGA、および JEEn623c-585pset: GAHCCACGGTCATGA を、2) NS5 領域に、JENS5p294AF092550: CTGCCTGCGTCTCA (MGB プローブ) と、JENS5s269AF092550: GCCACCGGATACTG (G/A)GTAGA、および JENS5r330AF092550: TGTTAACCCAGTCCTCCTGG (A/G)A を選定した。感度は両者とも 0.5 PFU/tube であったが、E 領域については 37 サイクル以降、非特異性の上昇する傾向が認められた。しかしながら、上記の両セットを用いることにより特異性を担保できるという結果が得られた。

D. 考察

WN 脳炎は一旦発症すると致死率が高く回復しても重度の後遺症を伴う場合が多い。ロシアの患者発生地域も東進し日本海沿岸に達した。WNV は野鳥と蚊の間で感染環が成立しており、感染野鳥が我国に飛来した場合は、JEV による脳炎と異なり、都会での大流行が懸念される。我国には JEV が土着しているため、JEV 脳炎と WNV 脳炎の鑑別は極めて重要である。既に確立された WNV 遺伝子検出法に次いで、JEV 特異的遺伝子検出法が確立された意義は大きい。また、新 JE 及び WN ワクチ

ン開発研究では動物感染実験或いは交差防御実験等において血中ウイルス量の定量に威力を発揮するものと思われる。

我国侵入の危険性が高まった WNV のワクチン研究が急務となり、本課題でも緊急に研究を開始した。昨年度は阪大微研会が開発中の試作不活化ワクチンが現在世界で流行中の WNV NY-99 株の感染予防に有効であることを示した。本年度は WNV ワクチン製造用マスターシードとして作製した WNV (WNSV001) の全塩基配列を決定し、NY99-flamingo 382-99 株と比較して、遺伝子の塩基配列上も有効性を担保する科学的根拠を示した。即ち、ワクチン製造株とフラミンゴ株では 7 箇所の塩基置換が認められたものの、ウイルス構造蛋白遺伝子では C 遺伝子の 1 箇所のみで、かつ、アミノ酸変異を伴わない同義置換であった。従って、感染防御に最も重要な E 蛋白の遺伝子では塩基配列が（当然アミノ酸配列も）流行株と完全に一致していることを明らかにした。ワクチン製造用の WNSV001 は NY99-35262 株由来であり、NY99-35262 株と NY99-flamingo 382-99 株は共に 1999 年ニューヨーク州の動物園のフラミンゴから分離されたウイルスである。WNSV001 は NY99-35262 株を Vero 細胞でブラックローニング後、C6/36 細胞（蚊由来細胞）で 7 代、Vero 細胞で 4 代継代されているが、継代期間中遺伝子が極めて良く保存されていることも確認され、安定なマスターシードと思われる。

この WNSV001 を Vero 細胞でさらに 1 代継代して作製したワーキングシードウイルスを 50L レベルのマイクロキャリア培養 Vero 細胞に接種した場合、ウイルスは昨年度報告した数 L レベルでの培養系における成績と同等の $10^{9.0}$ PFU/mL 以上の増殖性を示すことが確認された。この結果は、Vero 細胞を用いて WNV の大量培養が可能であることを示している。

他方、不活化ワクチンの次に位置付けられる安価/安全な WN サブユニットワクチン開発においては、非感染性 WN VLP 抗原発現ベクターの抗原産生効率が価格を大きく左右する。WNV の粒子形成・分泌機構に関する我々の解析で同定された高効率シグナルシーケンスの作用で、大量に分泌された WN E 蛋白は比重が 1.11 と 1.16 の異なった抗原として 2 つの画分に分離されることが示された。しかしながら、電子顕微鏡による形態観察を行った結果、両者は異なる抗原ではなく、1.11 の VLP が凝集して形成した VLP 塊が 1.16 の抗原であるものと考えられた。

この推論に一致して、WNV E 蛋白を認識し強力なウイルス中和活性を持つ単クローン抗体

WNY-11 を用いた ELISA によっても、上記と同一比重の 1.11 と 1.16 の 2 つの VLP 画分に、WNY-11 エピトープ陽性の E 蛋白が分離された。従って、遊離か凝集塊か形態が異なるものの、両者共に中和抗体誘導決定基を有する WN VLP 抗原であることが示唆された。そこで、培養上清より濃縮した VLP をマウスに免疫したところ、マウス血清中には感染防御に十分と報告されているレベルの中和抗体価が誘導されていたことから、有望なワクチン抗原と思われる。

新テクノロジー研究開発では、阪大から基盤研へと継続してきた独自の研究により、CMV プロモーターに対置できる新規 IE プロモーター（特願 2005-261366）を既に報告してきた。本年度には、HHV-6 及び HHV-7 IE プロモーターが DC において強力な活性を示すこと、その活性強化メカニズムには T 細胞における NF- κ B を介した HHV-6 U95 プロモーターの活性化とは異なる機構の介在することが示唆された。また、transactivation 能を有する HHV-7 IE2 による活性増強が全く見られなかったことは、IE2 が樹状細胞にはない何らかのシグナル伝達経路を介して活性増強を行っていることを示唆している。新規ワクチンプロモーターとしての有用性だけに留まらない興味深い知見である。

E. 結論

(1) 緊急に開始した WN ワクチン研究を本年度も継続して実施した。その結果、1) WN 不活化ワクチン製造用種ウイルス株の全塩基配列決定し、世界で流行中の NY-99 株に対して有効性を担保できる科学的根拠を示した。また、大スケール (50L 規模) での WNV の増殖を試み、ウイルスの大量培養が可能であることを示した。2) 安価/安全な WN サブユニットワクチン研究では、中和抗体誘導能を保持した 2 種の遊離型・凝集型 WN VLP を大量に産生・分泌するベクターの構築に成功した。

(2) JEV は我国に土着していることから JEV 脳炎と WNV 脳炎の鑑別法を検討し、既に確立された WNV 遺伝子検出法に次いで、JEV 特異的な遺伝子検出法を確立した。

以上のことから、WN ワクチン研究を別途実施できる基盤の整備は完了し、JEV 遺伝子検出法も新たに確立したことから、JE VLP 新ワクチン研究開発へ発展的に回帰する路が整った。

(3) CMV プロモーターの特許権に拘束されない独自の新規プロモーター（特願 2005-261366）研究では、HHV-6 及び HHV-7 IE プロモーターが DC において CMV IE プロモーターと同等もしくは 50% の

活性を発揮する事を示し、新規ワクチンプロモーターとしての十分な有用性を示唆した。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当事項なし。

2. 学会発表

Lim C, Takasaki T, Kotaki A, Nerome R, Ito M, Tajima S, Morita K, Ishikawa T, Kurane I. Mouse antibody response to inactivated West Nile and inactivated Japanese encephalitis vaccines for immunization against West Nile virus and other flaviviruses. 2006 National Conference on West Nile Virus in the United States (San Francisco), 2006.

高橋秀宗、前田才恵、田中道子、佐多徹太郎、小島朝人：ウエストナイルウイルスサブユニットワクチンの開発。第54回日本ウイルス学会学術集会（名古屋），2006。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願中

特願 2005-261366：リンパ球・血球系細胞へ遺伝子導入するためのプロモーターおよびその利用方法。

2. 実用新案登録

該当事項なし。

3. その他

該当事項なし。

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