

平成18年度

# 若手研究者奨励研究報告書

# 目 次

## 政策創薬総合研究

### 課題番号

KH13302	再生医療を目的としたアデノウイルスベクターによるES細胞への効率的な遺伝子導入・発現系の開発	川 端 健 二 …… 1
KH23303	腎不全の進展・増悪因子の解明と腎機能保護法の開発に関する研究	増 田 智 先 …… 12
KH23304	Toll様受容体 (TLR3) を介したミクログリア活性化機序の解明と脳炎治療薬開発のためのハイスループット試験系への応用	中 道 一 生 …… 26
KH23306	吸血昆虫唾液腺生理活性物質の特性解明と創薬への応用に関する研究	伊 澤 晴 彦 …… 37
KH23307	アポトーシス関連分子EATの機能制御によるES細胞の増殖・分化培養法の開発	大 喜 多 肇 …… 50
KH23331	寄生性原虫の生育に必須な脂質成分の代謝と輸送ならびに創薬探索に関する基礎的研究	中 野 由 美 子 …… 60
KH33308	向精神薬のSNPs解析による有効性・安全性に関する研究	橋 本 亮 太 …… 66
KH33309	ヒトの薬物体内動態の予測向上を目指した薬物代謝酵素および薬物トランスポーターの誘導に関するインシリコ予測	小 林 カ オ ル …… 79
KH33310	薬剤排出トランスポーターの基質輸送メカニズムに関する研究	田 辺 公 一 …… 92
KH33332	制癌分子標的療法の創薬と開発にかかわるブリッジングスタディーの基礎的および応用的研究	川 上 浩 司 …… 101
KH53312	LEE遺伝子群非保有型腸管出血性大腸菌の疫学マーカーおよび新規治療薬の標的となる病原性遺伝子に関する基礎的研究	伊 豫 田 淳 …… 105
KH53313	遺伝子修飾による樹状細胞の機能強化に基づいた新規癌免疫療法の開発	岡 田 直 貴 …… 116
KH53314	PET検査を用いた癌二次予防の診断アルゴリズムの開発、PET検診施設間のネットワーク構築および死亡率低下の検証研究	小 島 伸 介 …… 126
KH53315	網羅的遺伝子破壊による真菌症病原性発現の分子機構の解明と新規抗真菌剤開発への応用に関する研究	梅 山 隆 …… 136
KH53333	治療ターゲットとしてのFcγ受容体を介した Dengue 出血熱の病態形成機序の解析	林 昌 宏 …… 150
KHC3361	C型肝炎ウイルス粒子産生制御による新規治療法の萌芽的研究	村 上 恭 子 …… 156
KHC3362	高齢化社会に適応する歯の延命化を目指した歯髄・象牙質再生による新しい抜髄治療法の開発	庵 原 耕 一 郎 …… 162
KHC3363	HDL形成責任タンパク質ABCA1の代謝制御をターゲットとした新規動脈硬化治療法に関する研究	奥 平 桂 一 郎 …… 167

エイズ医薬品等開発研究

KA13701	ヘルペスウイルス感染症の新規制御法の確立と潜伏感染機構の 解明	藤室雅弘 ……173
KAC3761	論理的創薬手法によるHIV-1プロテアーゼニ量体化を阻害す る低分子化合物の探索	中村寛則 ……186
KAC3762	HIV治療用合成siRNAの新規デリバリーシステムの開発	児玉耕太 ……191

## 吸血昆虫唾液腺生理活性物質の特性解明と創薬への応用に関する研究

所属 国立感染症研究所 昆虫医科学部  
研究者 伊澤 晴彦  
研究期間 平成16年4月～平成19年3月

研究要旨 吸血性昆虫・ダニ類の唾液腺から、ヒトの血液・血管系に特異的に作用する生理活性物質を探索し、それらの分子構造・活性特性・作用機序を解明し、これら有用活性分子を素材とした創薬への応用を目指す。

### A. 研究目的

蚊やダニなどの吸血性節足動物の多くは、吸血を介してヒトや家畜に重篤な感染症をもたらす各種病原体を媒介することから、公衆衛生上きわめて重要である。これら吸血性昆虫・ダニ類は、宿主動物から迅速かつ効率良く吸血するために、その唾液腺中に様々な生理活性物質を持つことが知られている。彼らは抗血液凝固・抗血小板凝集・血管拡張・繊維素溶解・抗炎症・免疫抑制など、唾液に含まれる様々な生理活性物質を利用することで、動物体内で起こる不都合な生体反応を巧妙に回避しながら吸血している。しかしながら、これら生理活性分子の大部分は、未だその実体が捉えられておらず、その生物学的機能・意義、あるいは病原微生物との相互関係についても十分に解明されていない。そこで本研究では、吸血性昆虫やダニの唾液に含まれ、ヒトの血液・血管系・皮下組織に対して特異な生理活性を示す生体分子を探索し、その分子構造・活性特性・作用機序および生理的意義を明らかにすることを目的とした。また、これら活性分子は動物の血液や血管の生理機能を直接制御する物質であることから、ヒトの循環器系に係わる様々な疾患(静脈血栓、脳梗塞、心筋梗塞、DIC など)の予防や治療のための医薬素材分子としても応用可能と考えられる。すなわち、得られた活性分子について臨床的応用を見据えた改変を行い、創薬リード分子としての有用性を検討することで、将来的には作用点や作用機構の特異性から今までにない新規な薬理活性を有し、より効果的で副作用の少ない医薬の創出に繋がることも期待される。また本研究で得られた知見は、吸血昆虫・ダニによる唾液を介した病原微生物の媒介機構の解明や効果的なワクチン開発に向けた研究に繋がる可能性もある。

### B. 研究方法

吸血昆虫・ダニの唾液腺は吸血のために特殊化した器官であり、唾液腺細胞に発現する遺伝子は、生理活性分子をコードするものが多いと予想される。そこで、①様々な吸血生態を持つ各種吸血性節足動物の唾液腺遺伝子の大量解析を行い、②含まれる生理活性分子を包括的に分類・整理し、③主要なものに対して組換え蛋白質を作製し、④これらを用いて活性特性を調べることにより、新規生理活性分子を同定することを計画した。概要は以下の通りである。

#### 実験材料：

実験には、ステフェンスハマダラカ *Anopheles stephensi*、ブラジルサシガメ *Triatoma infestans*、フタトゲチマダニ *Haemaphysalis longicornis* の各実験室飼育系統を用いた。

#### 唾液腺由来 cDNA ライブラリーの作製：

ステフェンスハマダラカ(未吸血雌成虫)、ブラジルサシガメ(未吸血若虫)、フタトゲチマダニ(未吸血・Slow feeding 段階・Rapid feeding 段階)より唾液腺を摘出し、QuickPrep Micro mRNA Purification Kit (Amersham Bioscience) を用いて mRNA を調製した。cDNA ライブラリーの作製は SuperScript Plasmid System for cDNA Synthesis and Plasmid Cloning Kit (Invitrogen) を用いて行った。

#### 唾液腺蛋白質遺伝子の大量解析：

作製した各唾液腺 cDNA ライブラリーよりランダムに数百から数千クローンを採取し、ABI PRISM 310 および ABI3100-Avant (Applied Biosystems) を用いて塩基配列を決定した。この後、遺伝子構造の同一性・類似性を指標にした

発現遺伝子の分類と整理を行った。さらに既知の蛋白質とのアミノ酸配列相同性を BLAST プログラムにより検索した。また、分泌型蛋白質を選抜するために、分泌シグナル配列予測を Signal P プログラムを用いて行った。

昆虫細胞による組換え蛋白質の発現：

目的遺伝子の cDNA をバキュロウイルス発現系のトランスファーベクター pAcYM-1 の制限酵素部位に組み込んだ。これと市販の直鎖状バキュロウイルス DNA (BD Biosciences) をリポフェクション法により Sf9 細胞にコトランスフェクションした。続いて組換えバキュロウイルスをプラーク純化後、選抜したクローンを Sf9 細胞に繰り返し感染させ、ウイルスの増幅を行った。最終的に高力価ウイルスを Tn5 細胞に感染させ、組換え蛋白質を大量発現させた。

大腸菌による組換え蛋白質の発現：

目的遺伝子を発現ベクター pET22-b の制限酵素部位に組み込み、大腸菌 BL21 (DE3) 株に形質転換した。これに IPTG を添加して、組換え蛋白質を発現させた。

各種組換え蛋白質の精製：

発現蛋白質の純化・精製は、各種クロマトグラフィー (イオン交換・ゲル濾過・逆相) を組み合わせて行った。精製度は SDS-PAGE 等で確認した。精製後の蛋白質濃度は Bradford 法あるいは BCA 法により定量した。

血液凝固阻害活性測定：

クエン酸添加正常血漿と精製蛋白質を混合し、活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time: APTT) 測定時にはアクチンを、プロトロンビン時間 (prothrombin time: PT) 測定時にはトロンボプラスチンをそれぞれ添加した。次にカルシウムを添加して、血液凝固測定計 KC-10 (Heinrich Amelung) で凝血までの時間を測定した。

血小板凝集阻害測定：

血液と acid citrate dextrose を混合し、遠心分離後、上清を多血小板血漿とした。次に多血小板血漿にプロスタグランジン E<sub>1</sub> を添加し、遠心分離後、沈殿をカルシウム不含 Tyrode' s 溶液で 3 回、カルシウム含有 Tyrode' s 溶液で 1 回洗浄して、洗浄血小板を得た。多血小板血漿あるいは洗浄血小板と精製蛋白質を混合後、凝集活性化試薬 (コラーゲン、ADP、アラキドン

酸、トロンボキサン A<sub>2</sub> 類縁物質) を添加して、血小板凝集を血小板凝集計 (Chronolog) あるいはマイクロプレートリーダー (東ソー) により測定した。一方、トロンビンによる血小板凝集は洗浄血小板を用い、トロンビンとサンプルを混合後、フィブリノゲンを含む洗浄血小板に添加することで凝集を測定した。

表面プラスモン共鳴測定：

表面プラスモン共鳴測定は BIAcore X (BIAcore) を用いて行った。蛋白質-蛋白質間相互作用の解析には、センサーチップ CM4 もしくは CM5 を用いた。リガンドのチップ表面上への固定化は、アミンカップリングキット (BIAcore) を用いて行った。リガンド-アナライト間の会合・解離反応はそれぞれ 2 分間ずつ測定した。チップ表面の再生は NaCl もしくは EDTA で行った。一方、蛋白質-リン脂質間相互作用の解析には、センサーチップ HPA を使用した。前処理として、リポソーム (ホスファチジルコリン：ホスファチジルイノシトールリン酸 = 6:4) を添加し、チップ表面上にリン脂質一重層を形成させた後に実験に供した。チップの再生は NaOH で行った。

トロンビン阻害活性測定：

精製蛋白質とトロンビンを混合後、フィブリノゲン基質溶液 (フィブリノゲン：15% アラビアゴム = 7:1) に添加し、フィブリンが形成される時間を血液凝固測定計 KC-10 で測定した。

血漿中カリクレイン-キニン系活性化阻害測定：

クエン酸添加正常血漿を塩酸もしくはアセトンで処理し、血漿内のセリンプロテアーゼ阻害分子を失活させた。酸処理血漿は第 XII 因子の活性化阻害測定に用い、アセトン処理血漿は第 XI 因子及びカリクレイン活性化阻害測定に用いた。処理した血漿にサンプルを加え、アクチンを添加してカリクレイン-キニン系を活性化させた。その後、第 XI 因子、第 XII 因子、カリクレインの産生阻害をそれぞれの市販の合成基質を用いて測定した。また、産生したプロテアーゼの活性を正確に測定する目的で、大豆トリプシン阻害剤 (SBTI) あるいはトウモロコシトリプシン阻害剤 (CTI) を加えた。

再構成系でのカリクレイン-キニン系活性化阻害測定：

カリクレイン-キニン系を、精製された第 XII 因子・第 XIIa 因子・プレカリクレイン・カリク

レインを用いて試験館内で再構成し、活性化に対する阻害分子の影響を調べた。第 XII 因子-カリクレイン間の相互活性化阻害実験は以下のように行った。まず、第 XII 因子とサンプルを混合し、インキュベートして第 XII 因子を自己活性化させた。続いてプレカリクレインとデキストラン硫酸を添加して相互活性化反応を開始し、合成基質 S-2302 を添加して、活性化阻害を測定した。カリクレインによる第 XII 因子の活性化阻害実験では、第 XII 因子とサンプルを混合後、カリクレインとデキストラン硫酸を添加し、XIIa 因子の産生阻害を SBTI 存在下で S-2302 を用いて測定した。最後に第 XIIa 因子によるプレカリクレインの活性化阻害実験では第 XIIa 因子とサンプルを混合後、プレカリクレインとデキストラン硫酸を添加し、カリクレインの産生阻害を CTI 存在下で S-2302 を用いて測定した。

#### (倫理面への配慮)

研究計画に含まれる各種実験においては、ヒトまたは各種実験動物個体を用いた実験・試験等は含まれず、すべて *in vitro* 系で行われた。

### C. 研究結果

唾液腺のトランスクリプトーム解析を行うために、供試虫より唾液腺を摘出し、cDNA ライブラリーを作製した。続いて各唾液腺 cDNA ライブラリーよりランダムに数百から数千個のクローンを選択し、それらの塩基配列を決定して唾液腺発現遺伝子の包括的解析を行った。更に唾液腺生理活性分子の多くは分泌型蛋白質であると予想されることから、各々について N 末端の分泌シグナル配列の有無を予測し、分泌型蛋白質をコードするもののみを選抜した。選定した候補分子については既知の蛋白質との相同性ならびにアミノ酸配列の類似性を考慮して分類・整理した。次に分類した候補遺伝子について組換え蛋白質を作製した。発現させた蛋白質は高度に精製し、生理活性のスクリーニングに用いた。

ステフェンスハマダラカの唾液腺生理活性分子：

ステフェンスハマダラカ雌成虫の唾液腺 mRNA から cDNA ライブラリーを作製した。ライブラリーから無作為に 1280 個のクローンを選び塩基配列を決定した。これらの中から、38 種類・271 個の生理活性分子候補遺伝子が同定された。38 種のうち発現量の多いと予想されたもの 18 種類を選び、このうち一部のものについては組換え蛋白質を作製し生理活性を調べた。そ

の結果、新規トロンビンインヒビターが 1 種類同定された。この蛋白質は、トロンビンの活性を阻害することで抗血液凝固活性を示すことが示唆された。さらに、カリクレイン-キニン系阻害を阻害する蛋白質アノフェンシンが同定された。アノフェンシンは、血液凝固第 XII/XIIa 因子および高分子キニノゲン上の異物結合部位に特異的に結合することで、内因系凝固反応およびカリクレイン-キニン系活性化を強く阻害することが判明した。

ブラジルサシガメの唾液腺生理活性分子：

ブラジルサシガメ唾液腺 mRNA より作製された cDNA ライブラリーから、550 個を無作為に選び塩基配列を決定したところ、これらは 173 種類に分類された。このうちシグナル配列をもつ蛋白質 44 種類について全塩基配列を決定した。44 種のうち発現量の多いもの 16 種類を選び生理活性を調べた。

まず、リポカリンファミリーに属する新規カリクレイン-キニン系阻害活性蛋白質を 2 種類同定した (トリアフェスチン 1, 2)。トリアフェスチンは、血液凝固第 XII/XIIa 因子および高分子キニノゲン上の異物結合部位に特異的に結合することで、内因系凝固反応およびカリクレイン-キニン系活性化を強く阻害することが明らかになった。さらに、血小板凝集を強く抑制する新規生理活性蛋白質を 2 分子同定した (トリブラチン 1, 2)。トリブラチンは ADP やトロンボキサンにより惹起される血小板凝集は抑制しなかったが、GPVI を介したコラーゲンによる凝集を特異的に強く抑制することが判明した。

フタトゲチマダニの唾液腺生理活性分子：

マダニの吸血前・slow feeding 段階・rapid feeding 段階の各ステージより唾液腺を摘出し、これらを材料として 3 つの時期特異的 cDNA ライブラリーを作製した。作製した 3 種のライブラリーから総計で 1889 個 (吸血前：418 個、slow feeding 段階：620 個、rapid feeding 段階：851 個) のクローンをランダムに選び塩基配列を決定した。その結果、64 種類・198 個の生理活性分子候補遺伝子が同定され、これらは 8 種の蛋白質ファミリーを形成することが明らかとなった。64 種のうち、発現量の多いと予想されたもの 12 種類を選び、組換え蛋白質を作製し、生理活性を調べた。

その結果、2 種類の新規トロンビンインヒビター (マダニン 1, 2) が同定された。これらは、分子量 6-7kDa の蛋白質で吸血後期に大量に

発現し、トロンビンによるフィブリノゲンからフィブリンへの転換を阻害することが判明した。さらにトロンビンのフィブリノゲン結合部位に特異的に結合することから、トロンビン-フィブリノゲン間の相互作用を阻害することで抗血液凝固活性を示すことが示唆された。さらに、分子内に Kunitz 型プロテアーゼインヒビター構造を持つ新規生理活性蛋白質（ハエマフィザリン）を同定した。ハエマフィザリンは、血液凝固第 XII/XIIa 因子および高分子キニノゲン上の異物結合部位に特異的に結合することで、内因系凝固反応およびカリクレイン-キニン系活性化を強く阻害することが明らかになった。

#### D. 考察

吸血性昆虫やダニが吸血を行うとき、吸血源動物の血管を構成する平滑筋と内皮細胞を傷つける。破壊された血管構成細胞からは ATP や ADP、コラーゲン等が漏出し、これにより血管修復のため血小板が活性化・凝集し、血栓形成が起こる。また、活性化された血小板からはプロスタグランジンが放出され血管を収縮して止血を補助する。一方、損傷を受けた血管構成細胞から出された組織因子が外因系血液凝固のカスケードを始動させ、血栓形成が起こる。加えて、陰性に帯電した異物面あるいは挿入された昆虫の口器そのものが異物面として働き、内因系血液凝固カスケードの活性化が起き、これによっても血栓形成が起こると予想される。さらには浮腫や痛み、痒みなどの炎症も誘導される。

こうした吸血に伴う血栓形成や炎症反応などは、吸血の継続を阻害するため、吸血昆虫は十分な吸血が不可能になると考えられる。そのために、吸血昆虫は唾液中に種々の生体反応を抑え、血液や血管を制御するための様々な生理活性分子を持っている。これら生理活性分子の同定・作用機序解明は吸血昆虫の吸血機構解明に寄与すると考えられ、吸血という特異な食餌法の生理的意義の理解および生物の多様性を示すという点で興味深い。加えて、生理活性分子はユニークな薬理活性を持つことから、医薬素材となる可能性を有し、新規医薬開発に貢献すると期待される。本研究は、動物の血管や血液に働きかけてその機能を調節する吸血昆虫唾液腺の活性物質を遺伝子の網羅的解析法によって効率的に探索し、その機能特性を解明することを目的として開始した。

まず、唾液腺蛋白質遺伝子の包括的解析と組換え蛋白質の作製を中心に実験を進めた。まず供試昆虫・ダニより数百から数千個の唾液腺

cDNA の塩基配列を決定した。これらの中から各吸血生物種の唾液腺で特異的に高発現していると考えられる分泌型蛋白質を複数見出すことができた。興味深いことに、これら遺伝子のほとんどは構造的・機能的にも全く新規な蛋白質をコードしていた。これらから生理活性のスクリーニングに供する候補分子を複数選抜した。これら一部の遺伝子に関して、活性検定に用いる蛋白質の大量作製と精製を行い、これらを用いて、血液・血管に対する様々な生理活性を臨床検査法や *in vitro* の再構成系、あるいは血管内皮初代培養細胞系を用いて検討し、これにより新規活性分子のスクリーニングを試みた。生理活性が見出された分子に関しては、標的分子との結合・阻害反応様式について解析した。

まず、蚊とダニから新規なトロンビンインヒビターを複数同定した。これらの分子は、トロンビンと特異的に結合することで、内因系及び外因系血液凝固反応の共通経路を阻害して、血液凝固阻害を引き起こすことが示唆された。トロンビンは、血栓主成分フィブリンの生成に直接関わり、止血・血栓形成過程で中心的な役割を演じている。トロンビンインヒビターの存在は、効率的な血液凝固阻止にはトロンビンを阻害するのが有効であることを強く示唆している。

また、蚊・サシガメ・マダニそれぞれからカリクレイン-キニン系を阻害する新規生理活性分子を複数種同定した。カリクレイン-キニン系は、血管内への異物の侵入や周辺細胞組織の破壊により活性化され、内因系凝固の開始や発痛物質ブラジキニンの産生に深く関わる。今回見つけた各生理活性分子は、互いにアミノ酸配列の相同性は認められないが、どの分子も第 XII 因子と高分子キニノゲンに結合してカリクレイン-キニン系の作動を阻止するという共通の作用機構を持ち、ブラジキニンの産生を強く抑える活性を示した。これら活性分子は常時唾液腺に蓄えられ、吸血時に唾液と共に宿主に注入されと考えられる。そして、口針の血管内への刺入とそれに伴う周辺細胞組織の破壊によりカリクレイン-キニン系の活性化が起こるのを未然に阻止する。これにより、内因系凝固の開始を阻止することで血栓形成を防いで吸血を容易にし、ブラジキニンの産生を阻止することで急性炎症の発生を抑える機能を担っていると考えられる。

さらに、サシガメより血小板凝集を抑制する新規な生理活性分子が同定された。これまでの解析で、この分子はこれまでに報告されている血小板凝集阻害物質とは異なる阻害作用機構を

有すると予想された。血小板活性化機構には未解明な部分が多く存在していることから、今後この唾液腺分子が血小板活性化・凝集機構を解明する上で重要なツールとしての利用が期待された。

#### E. 結論

本研究は、吸血性昆虫や吸血性ダニの唾液腺に含まれ、吸血源動物の血液や血管系あるいは皮下組織に特異的に作用する新規生理活性物質を網羅的に探索し、それらの分子構造・活性特性・作用メカニズムを解明し、これら有用活性分子を新規な医薬素材として開発・利用することを目的とした。まず、唾液腺蛋白質遺伝子のトランスクリプトーム解析により、特異で新規な生理活性が期待される分泌型蛋白質が複数同定された。次に候補分子の組換え蛋白質の作製を行い生理活性のスクリーニングを行ったところ、トロンビン阻害、カリクレイン-キニン系阻害、血小板凝集阻害など興味深い生理活性分子が複数同定された。さらにそれら活性分子の特異な作用機構を分子レベルで明らかにし、これら分子の新規医薬の素材としての有用性を示すことができた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kato, N., Iwanaga, S., Okayama, T., Isawa, H., Yuda, M. and Chinzei, Y. Identification and characterization of the plasma kallikrein-kinin system inhibitor, haemaphysalin, from hard tick, *Haemaphysalis longicornis*. *Thrombosis and Haemostasis*. 93(2):359-367. (2005).

Kato, N., Okayama, T., Isawa, H., Yuda, M., Chinzei, Y. and Iwanaga, S. Contribution of N-terminal and C-terminal domains of Haemaphysalin to inhibition of activation of the plasma kallikrein-kinin system. *Journal of Biochemistry*. 138(3):225-235. (2005).

伊澤晴彦・岩永史朗. 昆虫の特異機能の解析とその利用:吸血昆虫の唾液腺生理活性物質による抗止血機構の解析と利用. *昆虫テクノロジー研究とその産業利用* p.174-181. (2005).

Morita, A., Isawa, H., Orito, Y., Iwanaga, S., Chinzei, Y. and Yuda, M. Identification and characterization of a collagen-induced

platelet aggregation inhibitor, triplatin, from salivary glands of the assassin bug, *Triatoma infestans*.

*FEBS Journal*. 273, 2955-2962. (2006).

Isawa, H., Orito, Y., Iwanaga, S., Jingushi, N., Morita, A., Chinzei, Y. and Yuda, M. Identification and characterization of a new kallikrein-kinin system inhibitor from the salivary glands of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*. (2007). in press.

岩永史朗・伊澤晴彦. マダニ成分の分子生理学. *ダニと新興再興感染症* p.83-86. (2007).

##### 2. 学会発表

岩永史朗・伊澤晴彦・油田正夫・鎮西康雄. フタトゲチマダニ由来トロンビン阻害剤の同定および機能解析. 第56回日本衛生動物学会大会, 2004年4月6日. 福井市.

伊澤晴彦・油田正夫・織戸由貴・神宮司成弘・岩永史朗・加藤紀子・鎮西康雄. ブラジルサンガメ唾液腺に見いだされた接触相活性化を阻害する新規生理活性蛋白質の性状解析. 第56回日本衛生動物学会大会, 2004年4月6日. 福井市.

加藤紀子・岩永史朗・伊澤晴彦・鎮西康雄・油田正夫. フタトゲチマダニ唾液腺由来カリクレイン-キニン系インヒビターに関する研究. 第57回日本衛生動物学会大会, 2005年6月2日. 札幌市.

伊澤晴彦・岩永史朗. マダニ成分の吸血源動物への影響 - マダニ唾液腺中の生理活性物質について. 第13回 Seminar on Acari-Diseases Interface (ダニと疾病のインターフェースに関するセミナー), 2005年9月23日. 下田市.

伊澤晴彦・森田明広・織戸由貴・岩永史朗・鎮西康雄・油田正夫. ブラジルサンガメの唾液腺に見いだされた血小板凝集を抑制する新規生理活性物質の性状解析. 第58回日本衛生動物学会大会, 2006年4月2日. 長崎市.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

(なし)

##### 2. 実用新案登録

(なし)

##### 3. その他

(なし)



---

平成18年度

政策創薬総合研究事業  
若手研究者奨励研究報告書

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