

●研究代表者の研究歴等

過去に所属した研究機関の履歴

- 1999年 大阪大学大学院薬学研究科博士課程 修了 (薬剤学分野 真弓忠範 教授)
- 1999-2000年 通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所・ポスドク (生体物質部)
- 2001-2004年 独立行政法人産業技術総合研究所・研究員 (生物機能工学研究部門)
- 2004年 国立医薬品食品衛生研究所・主任研究官 (大阪支所 早川堯夫支所長)
- 2005-2009年 独立行政法人医薬基盤研究所・主任研究員 (創薬プロジェクト 堤 康央リーダー)
大阪大学臨床医工学融合研究教育センター・准教授 (併任)
- 2009年6月- 大阪大学大学院薬学研究科医薬基盤科学分野・准教授 (併任)
- 2010年4月- 独立行政法人医薬基盤研究所 バイオ創薬プロジェクト・プロジェクトリーダー

主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・独立行政法人医薬基盤研究所 感染制御プロジェクト 岡本成史 プロジェクトリーダー
 - ・東京大学医科学研究所 炎症免疫分野 清野 宏 教授
 - ・独立行政法人医薬基盤研究所 免疫シグナルプロジェクト 仲 哲治 プロジェクトリーダー
 - ・神戸学院大学薬学部／(元)大阪大学大学院薬学研究科 薬剤学分野 真弓忠範 教授
 - ・大阪大学大学院薬学研究科 毒性学分野 堤 康央 教授
 - ・独立行政法人産業技術総合研究所 平野 隆 統括研究員
 - ・山口大学大学院医学研究科 分子病理学分野 佐々木功典 教授
- ほか

主な研究課題

- 「ワクチン療法・抗体療法・抗体誘導療法の開発研究」 (医薬基盤研究所)
- 「プロテオミクスによる疾患関連蛋白質の探索とバイオ医薬開発」 (医薬基盤研究所)
- 「ヒト腫瘍の分子病理学的解析と悪性度診断技術の開発研究」 (産業技術総合研究所)
- 「生理活性蛋白質のドラッグデリバリーシステムに関する研究」 (大阪大学大学院薬学研究科)

これまでの研究実績

(論文)

1. *Kayamuro H., Yoshioka Y., Abe Y., Arita S., Katayama K., Nomura T., Yoshikawa T., Kubota-Koketsu R., Ikuta K., Okamoto S., Mori Y., Kunisawa J., Kiyono H., Itoh N., Nagano K., Kamada H., Tsutsumi Y. and Tsunoda S. Interleukin-1 family cytokines as mucosal vaccine adjuvants for induction of protective immunity against influenza virus. J Virol. in press.*
2. Imai S., Nagano K., Yoshida Y., Okamura T., Yamashita T., Abe Y., Yoshikawa T., Yoshioka Y., Kamada H., Mukai Y., Nakagawa S., Tsutsumi Y. and **Tsunoda S.** I. Development of an antibody proteomics system using a phage antibody library for efficient screening of biomarker proteins. *Biomaterials. in press.*

3. Yoshioka Y., Watanabe H., Morishige T., Yao X., Ikemizu S., Nagao C., Ahmad S., Mizuguchi K., Tsunoda S., Tsutsumi Y., Mukai Y., Okada N. and Nakagawa S. Creation of lysine-deficient mutant lymphotoxin- α with receptor selectivity by using a phage display system. *Biomaterials*. in press.
4. Shibata H., Abe Y., Yoshioka Y., Nomura T., Sato M., Kayamuro H., Kawara T., Arita S., Furuya T., Nagano K., Yoshikawa T., Kamada H., Tsunoda S. and Tsutsumi Y. Generation of mouse macrophages expressing membrane-bound TNF variants with selectivity for TNFR1 or TNFR2. *Cytokine*. 50, 75-83, 2010.
5. Mukai Y., Nakamura T., Yoshikawa M., Yoshioka Y., Tsunoda S., Nakagawa S., Yamagata Y. and Tsutsumi Y. Solution of the Structure of the TNF-TNFR2 Complex. *Sci Signal*. 3, ra83, 2010.
6. Kayamuro H., Abe Y., Yoshioka Y., Katayama K., Yoshida T., Yamashita K., Yoshikawa T., Kawai Y., Mayumi T., Hiroi T., Itoh N., Nagano K., Kamada H., Tsunoda S. and Tsutsumi Y. Mutant TNF- α , mTNF-K90R, is a novel candidate adjuvant for a mucosal vaccine against HIV. *Pharmazie*. 65, 254-256, 2010.
7. Yoshikawa T., Sugita T., Mukai Y., Abe Y., Nakagawa S., Kamada H., Tsunoda S. and Tsutsumi Y. The augmentation of intracellular delivery of peptide therapeutics by artificial protein transduction domains. *Biomaterials*. 30, 3318-3323, 2009.
8. Shibata H., Yoshioka Y., Abe Y., Ohkawa A., Nomura T., Minowa K., Mukai Y., Nakagawa S., Taniai M., Ohta T., Kamada H., Tsunoda S. and Tsutsumi Y. The treatment of established murine collagen-induced arthritis with a TNFR1-selective antagonistic mutant TNF. *Biomaterials*. 30, 6638-6647, 2009.
9. Nagano K., Imai S., Mukai Y., Nakagawa S., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S. and Tsutsumi Y. Rapid isolation of intrabody candidates by using an optimized non-immune phage antibody library. *Pharmazie*. 64, 238-241, 2009.
10. Nabeshi H., Yoshikawa T., Kamada H., Shibata H., Sugita T., Abe Y., Nagano K., Nomura T., Minowa K., Yamashita T., Itoh N., Yoshioka Y., Tsunoda S. and Tsutsumi Y. Arsenic trioxide inhibits human t cell-lymphotropic virus-1-induced syncytiums by down-regulating gp46. *Biol Pharm Bull*. 32, 1286-1288, 2009.
11. Mukai Y., Shibata H., Nakamura T., Yoshioka Y., Abe Y., Nomura T., Taniai M., Ohta T., Ikemizu S., Nakagawa S., Tsunoda S., Kamada H., Yamagata Y. and Tsutsumi Y. Structure-function relationship of tumor necrosis factor (TNF) and its receptor interaction based on 3D structural analysis of a fully active TNFR1-selective TNF mutant. *J Mol Biol*. 385, 1221-1229, 2009.
12. Kayamuro H., Yoshioka Y., Abe Y., Katayama K., Yoshida T., Yamashita K., Yoshikawa T., Hiroi T., Itoh N., Kawai Y., Mayumi T., Kamada H., Tsunoda S. and Tsutsumi Y. TNF superfamily member, TL1A, is a potential mucosal vaccine adjuvant. *Biochem Biophys Res Commun*. 384, 296-300, 2009.
13. Kayamuro H., Abe Y., Yoshioka Y., Katayama K., Nomura T., Yoshida T., Yamashita K., Yoshikawa T., Kawai Y., Mayumi T., Hiroi T., Itoh N., Nagano K., Kamada H., Tsunoda S. and Tsutsumi Y. The use of a mutant TNF- α as a vaccine adjuvant for the induction of mucosal immune responses.

Biomaterials. 30, 5869-5876, 2009.

14. Yoshikawa T., Sugita T., Mukai Y., Yamanada N., Nagano K., Nabeshi H., Yoshioka Y., Nakagawa S., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S. and Tsutsumi Y. Organelle-targeted delivery of biological macromolecules using the protein transduction domain: potential applications for Peptide aptamer delivery into the nucleus. *J Mol Biol.* 380, 777-782, 2008.
15. Sugita T., Yoshikawa T., Mukai Y., Yamanada N., Imai S., Nagano K., Yoshida Y., Shibata H., Yoshioka Y., Nakagawa S., Kamada H., Tsunoda S. I. and Tsutsumi Y. Comparative study on transduction and toxicity of protein transduction domains. *Br J Pharmacol.* 153, 1143-1152, 2008.
16. *Shibata H., Yoshioka Y., Ohkawa A., Minowa K., Mukai Y., Abe Y., Tani M., Nomura T., Kayamuro H., Nabeshi H., Sugita T., Imai S., Nagano K., Yoshikawa T., Fujita T., Nakagawa S., Yamamoto A., Ohta T., Hayakawa T., Mayumi T., Vandenberg P., Aggarwal B. B., Nakamura T., Yamagata Y., Tsunoda S., Kamada H. and Tsutsumi Y. Creation and X-ray structure analysis of the tumor necrosis factor receptor-1-selective mutant of a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Biol Chem.* 283, 998-1007, 2008.*
17. *Abe Y., Yoshikawa T., Kamada H., Shibata H., Nomura T., Minowa K., Kayamuro H., Katayama K., Miyoshi H., Mukai Y., Yoshioka Y., Nakagawa S., Tsunoda S. and Tsutsumi Y. Simple and highly sensitive assay system for TNFR2-mediated soluble- and transmembrane-TNF activity. *J Immunol Methods.* 335, 71-78, 2008.*

(特許出願)

1. 角田慎一, 堤 康央ほか、粘膜ワクチン用アジュバント、特願2009-055953.
2. 角田慎一, 堤 康央新規腫瘍マーカーを用いた乳癌の検査方法、特願2009-060706.
3. 角田慎一, 平野 隆、染色体異常に基づく肝細胞癌の診断方法、特願2004-282279.
4. 角田慎一, 平野 隆ほか肝細胞癌の悪性度評価方法、特願2003-090214.

(受賞等)

平成 9 年度日本学術振興会特別研究員
平成 11 年度 NEDO 産業技術研究員
日本薬剤学会第 5 回優秀論文賞
平成 10 年度日本薬学会近畿支部奨励賞
平成 15 年度日本サイトメトリー学会学術奨励賞受賞
平成 20 年度日本薬学会薬学研究ビジョン部会賞

平成 23 年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業への新規研究課題の応募状況

「 有効で安全な経鼻ワクチンの確立を目指した粘膜免疫制御関連サイトカインの解析とアジュバントへの応用 」

有効かつ安全なインフルエンザ粘膜ワクチンの確立を目指した
新規アジュバントシステムの開発

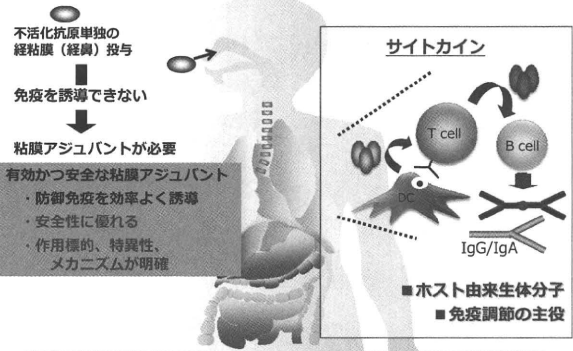
(H20-新興-若手-020)

独立行政法人医薬基盤研究所
バイオ創薬プロジェクト

角田 慎一

成果発表会 110131

粘膜ワクチンアジュバントとしてのサイトカイン

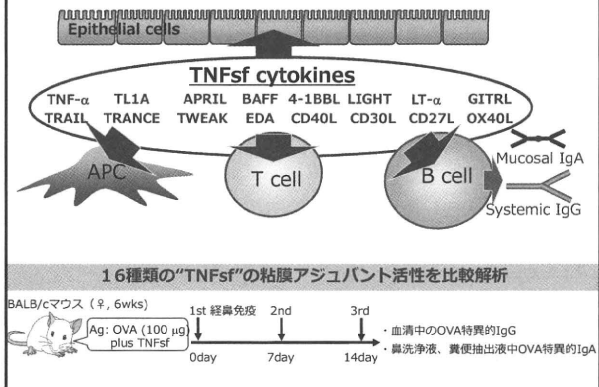


サイトカインの粘膜アジュバントへの応用
サイトカインによる粘膜免疫制御機構の解明

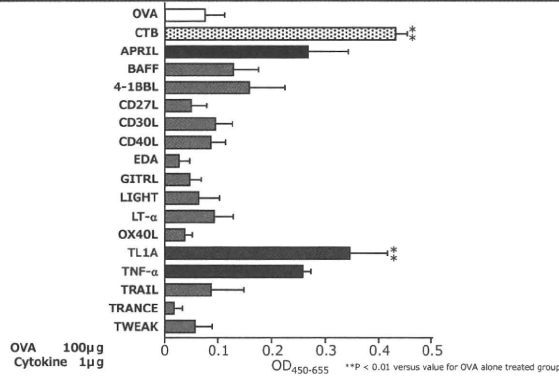
研究項目・目標

- ▶ 様々なサイトカインの中から、粘膜アジュバント効果を有するサイトカインを絞り込む (H20, 21年度)
- ▶ サイトカインによる粘膜免疫の活性化機構の解析 (H20, 21年度)
- ▶ サイトカインアジュバントを用いたウイルス感染予防効果の検証 (H22年度)
- ▶ タンパク質工学的手法 (DDS) によるサイトカインのアジュバント活性増強技術の確立 (H22年度)

粘膜アジュバント活性に優れたTNFsfサイトカインの探索

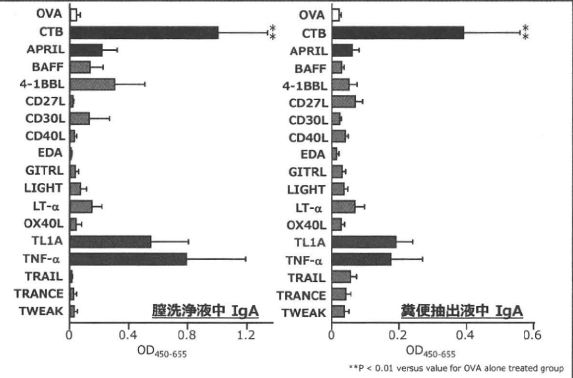


TNFsf共投与によるOVA特異的血清IgG誘導

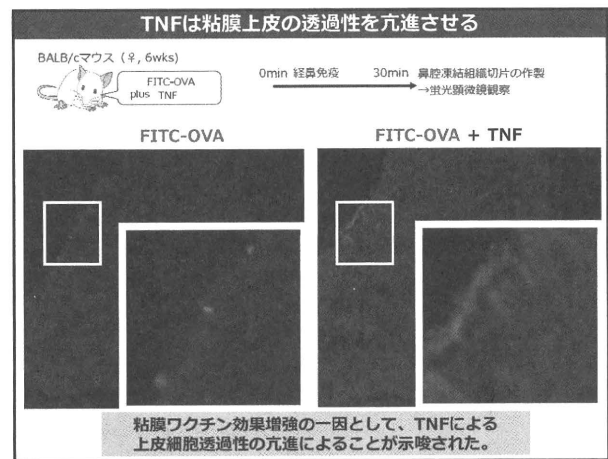
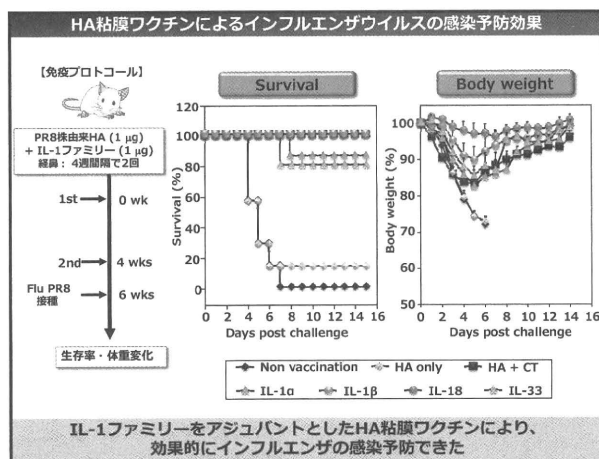
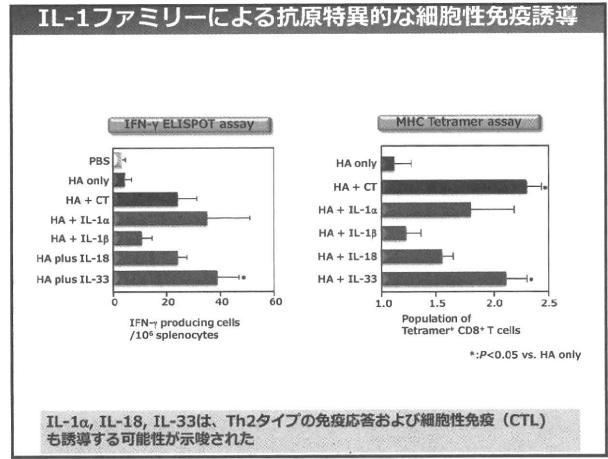
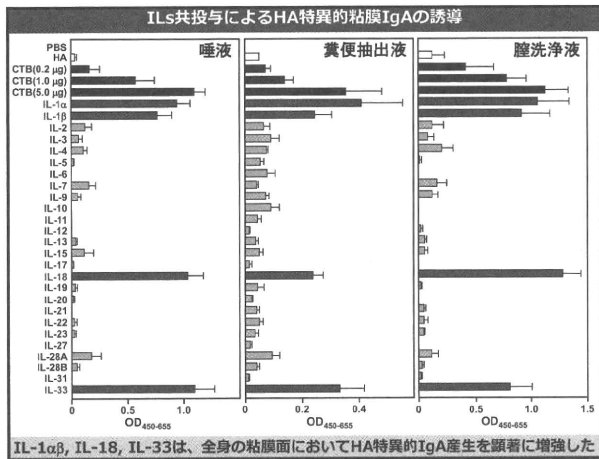
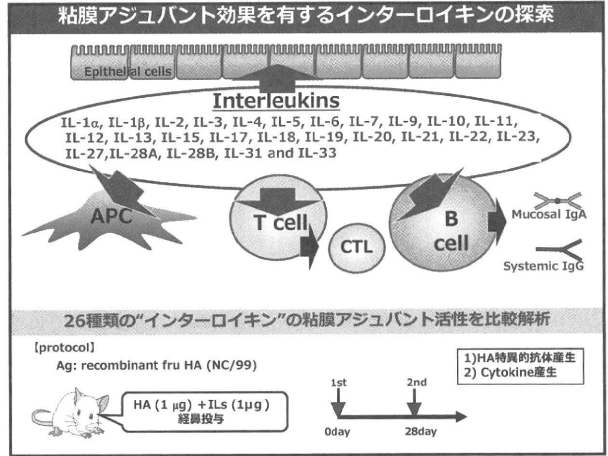
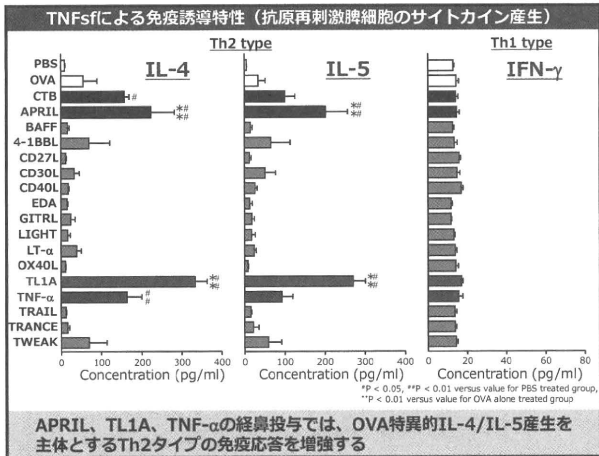


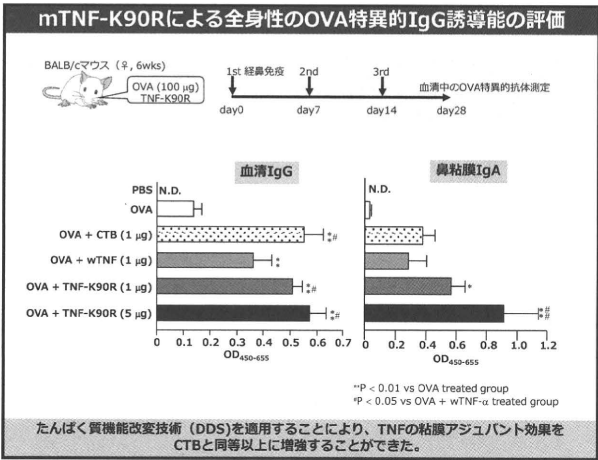
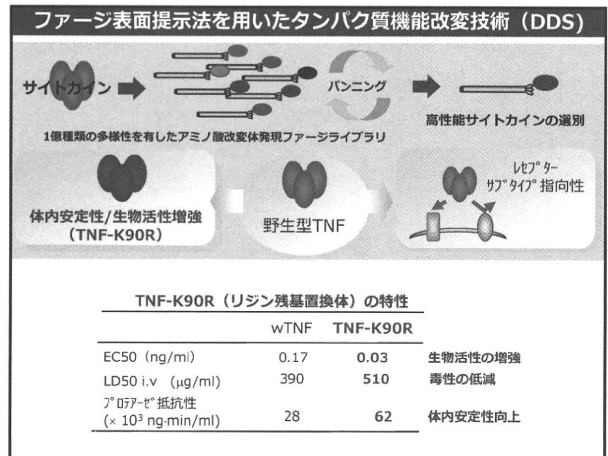
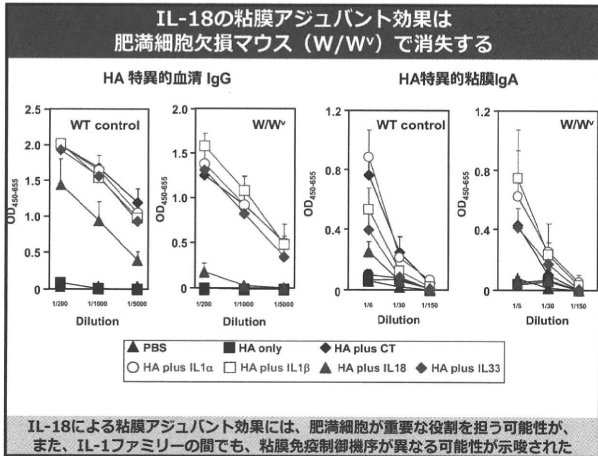
TNFsfサイトカインの中では、APRIL、TNF-α、TL1Aが抗原特異的IgG誘導能に優れている

粘膜面におけるOVA特異的粘膜IgA誘導



TNF-αおよびTL1Aをアジュバントとすることで、粘膜IgAを効率よく誘導可能である





成果まとめ

- 16種類のTNFsfの中で、APRIL, TL1A, TNF-αが、26種類のILの中では、IL-1ファミリーサイトカインがとりわけ優れた粘膜アジュバント効果を発揮し、それぞれTH2タイプ、TH1タイプの免疫応答を示した。
- IL-1ファミリーサイトカインをアジュバントとしたHA経鼻ワクチンにより、インフルエンザウイルスの感染を予防することができた。
- TNF-αによる粘膜アジュバント効果の一因として、上皮細胞透過性の亢進によること、また、IL-18による粘膜アジュバント効果には、肥満細胞が関与していることが示唆された。
- たんぱく質工学的手法で創製した高活性型TNF(TNF-K90R)がさらにアジュバント効果を増強させることが判明した。

↓

- 今後、サイトカイン改変体や、機能をミミックするようなペプチド、低分子化合物等をアジュバントとして開発・応用することで、分子標的医薬に準じた、安全かつ有効なアジュバント・粘膜ワクチンの開発と実用化を目指す。(次年度課題応募中)

平成 22 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：ノロウイルス、サポウイルス感染症制御方法開発のためのウイルス増殖系の構築

課題番号：H22-新興-若手-018

予定期間：H22 年度から H22 年度まで

研究代表者：岡 智一郎

所属研究機関：国立感染症研究所

所属部局：ウイルス第 2 部

職名：主任研究官

年次別研究費(交付決定額)：

1 年目 _____ 計 2,000,000 円

I. 研究の意義

(1)急性胃腸炎の原因であるノロウイルス、サポウイルスは集団感染や食中毒を引き起こすため、その感染制御方法の確立が切望されている。しかし、現時点ではヒト由来のノロウイルス、サポウイルスの増殖細胞やモデル動物は見いだされておらず、不活化条件の検討は困難な状況にある。これらのウイルスが増殖可能な培養細胞を同定することが出来ればノロウイルス、サポウイルス感染症の制御方法の確立に向けて大きく研究が加速する。

II. 研究の目的、期待される成果

(1)培養細胞によるノロウイルス、サポウイルス増殖系の確立を目指す。
 (2) ノロウイルス、サポウイルスの培養細胞での増殖系が確立されれば、これらのウイルスの詳細な不活化条件の検討のみならず、ウイルス増殖メカニズムの解析、ウイルス増殖阻害物質の検索、ワクチンによる感染防御の可能性検討など多岐にわたる研究が加速する。また機能的感染受容体の同定も可能となり、感染モデル動物確立への道も開かれる。

III. 1 年間の研究成果

・研究代表者 岡 智一郎

(1)培養細胞 25 種類を用いてノロウイルス、サポウイルス増殖の検討を行った。壊死を示す細胞は認められなかった。現在、核酸検出系を用いたウイルス増殖の有無を検討している。

IV. 今後考えられる新たな課題

(1)ウイルス増殖が核酸レベルでも認められなかった場合は、ノロウイルス、サポウイルス増殖細胞検索のために、新たな培養株での検討や、培養条件の検討を続ける。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) ウイルス増殖系を確立することが出来れば、これまで取り組むことのできなかつたウイルス不

活化条件の詳細な検討などを通じて、これらのウイルスの感染制御方法を確立する道が開かれる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

なし。

VII. III(1 年間の研究成果)の概要図等

1. ノロウイルス、サポウイルス陽性糞便
↓
2. 上皮細胞、T 細胞、B 細胞、マクロファージ、小腸 primary 細胞へ添加
↓
3. ウイルス増殖の確認 (細胞変性を認めた細胞はなし)
↓
4. ウイルス増殖の有無を確認するため、核酸定量を継続中。

●**研究代表者の研究歴等**

・**過去に所属した研究機関の履歴**

平成14年7月～現在 国立感染症研究所 ウイルス第2部
平成7年4月～平成14年6月 株式会社ビー・エム・エル 研究開発部

・**主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)**

片山 和彦 (ウイルス第2部第1室 室長)
武田 直和 (ウイルス第2部第1室 元室長)
宮村 達男 (ウイルス第2部 元部長、元所長)

・**主な研究課題**

ノロウイルス、サポウイルスの分子疫学解析
ノロウイルス、サポウイルスの核酸、抗原検出系の開発
ノロウイルス、サポウイルスのモデルウイルスを用いた抗ウイルス増殖阻害物質の検索
ノロウイルス、サポウイルスのモデルウイルスを用いたリバーシジェネティクス系の構築
カリシウイルスのプロテアーゼ、ポリメラーゼの構造機能解析

・**これまでの研究実績**

発表論文抜粋

Oka T, Murakami K, Wakita T, Katayama K.

Comparative site-directed mutagenesis in the catalytic amino acid triad in calicivirus proteases

Microbiol Immunol. *In Press*

Kitajima M, Oka T, Haramoto E, Phanuwan C, Takeda N, Katayama K, Katayama H.

Genetic Diversity of Genogroup IV Noroviruses in Wastewater in Japan

Lett Appl Microbiol. *In press*

Kitajima M, Oka T, Takagi H, Tohya Y, Katayama H, Takeda N, Katayama K.

Development and application of a broadly reactive real-time reverse transcription-PCR assay for detection of murine noroviruses.

J. Virol. Methods. 2010 Nov;169(2):269-73.

Kitajima M, Oka T, Haramoto E, Takeda N, Katayama K, Katayama H.

Seasonal distribution and genetic diversity of genogroups I, II, and IV noroviruses in the Tamagawa River, Japan.

Environ Sci Technol. 2010 Sep 15;44(18):7116-22.

Iizuka S., Oka T., Tabara K., Omura T., Katayama K., Takeda N., Noda M.
Detection of sapoviruses and noroviruses in an outbreak of gastroenteritis linked
genetically to shellfish
J. Med.Virol. 2010 Jul;82(7):1247-54.

Kitajima M., Oka T., Haramoto E., Katayama H., Takeda N., Katayama K., Ohgaki S.
Detection and Genetic Analysis of Human Sapoviruses in River Water in Japan
Appl Environ Microbiol. 2010 Apr;76(8):2461-7

Yamashita Y, Ootsuka Y, Kondo R, Oseto M, Doi M, Miyamoto T, Ueda T, Kondo H,
Tanaka T, Wakita T, Katayama K, Takeda N, Oka T.
Molecular Characterization of Sapovirus Detected in a Gastroenteritis Outbreak at a
Wedding Hall.
J. Med.Virol. 2010 Apr;82(4):720-6.

Oka T., Yokoyama M, Katayama K, Tsunemitsu H, Yamamoto M, Miyashita K, Ogawa S,
Motomura K, Mori H, Nakamura H, Wakita T, Takeda N, Sato H.
Structural and biological constraints on diversity of regions immediately upstream of
cleavage sites in calicivirus precursor proteins.
Virology. 2009 ;394(1):119-29.

Kitajima M, Oka T., Tohya Y, Katayama H, Takeda N, Katayama K.
Development of a broadly reactive nested reverse transcription-PCR assay to detect
murine noroviruses, and investigation of the prevalence of murine noroviruses in
laboratory mice in Japan.
Microbiol Immunol. 2009 ;53(9):531-4.

Oka T., Miyashita K, Katayama K, Wakita T, Takeda N.
Distinct genotype and antigenicity among genogroup II sapoviruses.
Microbiol Immunol. 2009 Jul;53(7):417-20.

Harada S, Okada M, Yahiro S, Nishimura K, Matsuo S, Miyasaka J, Nakashima R, Shimada
Y, Ueno T, Ikezawa S, Shinozaki K, Katayama K, Wakita T, Takeda N, Oka T.
Surveillance of pathogens in outpatients with gastroenteritis and characterization of
sapovirus strains between 2002 and 2007 in Kumamoto Prefecture, Japan.
J Med Virol. 2009 ;81(6):1117-27.

Ootsuka Y, Yamashita Y, Ichikawa T, Kondo R, Oseto M, Katayama K, Takeda N, Oka T.
Molecular characterization of sapoviruses detected in sporadic gastroenteritis cases in 2007 in Ehime Prefecture, Japan.
Jpn J Infect Dis. 2009 ;62(3):246-8.

Yoshida T, Kasuo S, Azegami Y, Uchiyama Y, Satsumabayashi K, Shiraishi T, Katayama K, Wakita T, Takeda N, Oka T.
Characterization of sapoviruses detected in gastroenteritis outbreaks and identification of asymptomatic adults with high viral load.
J Clin Virol. 2009 ;45(1):67-71.

Iwakiri A, Ganmyo H, Yamamoto S, Otao K, Mikasa M, Kizoe S, Katayama K, Wakita T, Takeda N, Oka T.
Quantitative analysis of fecal sapovirus shedding: identification of nucleotide substitutions in the capsid protein during prolonged excretion.
Arch Virol. 2009;154(4):689-93.

Nakagawa-Okamoto R, Arita-Nishida T, Toda S, Kato H, Iwata H, Akiyama M, Nishio O, Kimura H, Noda M, Takeda N, Oka T.
Detection of multiple sapovirus genotypes and genogroups in oyster-associated outbreaks.
Jpn J Infect Dis. 2009 ;62(1):63-6.

Oka T, Yamamoto M, Miyashita K, Ogawa S, Katayama K, Wakita T, Takeda N.
Self-assembly of sapovirus recombinant virus-like particles from polyprotein in mammalian cells.
Microbiol Immunol. 2009 ;53(1):49-52.

Ishida S, Yoshizumi S, Miyoshi M, Ikeda T, Okui T, Katayama K, Takeda N, Oka T.
Characterization of sapoviruses detected in Hokkaido, Japan.
Jpn J Infect Dis. 2008 ;61(6):504-6.

Motomura K, Oka T, Yokoyama M, Nakamura H, Mori H, Ode H, Hansman GS, Katayama K, Kanda T, Tanaka T, Takeda N, Sato H; and the Norovirus Surveillance Group of Japan.
Identification of monomorphic and divergent haplotypes in the 2006-2007 norovirus GII/4 epidemic population by genomewide tracing of evolutionary history.
J Virol. 2008 ;82(22):11247-62.

- Hansman GS, Oka T, Li TC, Nishio O, Noda M, Takeda N.
Detection of human enteric viruses in Japanese clams.
J Food Prot. 2008 ;71(8):1689-95.
- Wu FT, Oka T, Takeda N, Katayama K, Hansman GS, Muo CH, Liang SY, Hung CH, Dah-Shyong Jiang D, Hsin Chang J, Yang JY, Wu HS, Yang CF.
Acute gastroenteritis caused by GI/2 sapovirus, Taiwan, 2007.
Emerg Infect Dis. 2008 ;14(7):1169-71.
- Ozawa K, Oka T, Takeda N, Hansman GS.
Norovirus infections in symptomatic and asymptomatic food handlers in Japan.
J Clin Microbiol 45: 3996-4005., 2007.
- Hansman GS, Oka T, Sakon N, Takeda N. Antigenic diversity of human sapoviruses. Emerg Infect Dis. 13(10): 1519-1525., 2007.
- Oka T, Yamamoto M, Yokoyama M, Ogawa S, Hansman GS, Katayama K, Miyashita K, Takagi H, Tohya Y, Sato H, Takeda N.
Highly conserved configuration of catalytic amino acid residues among calicivirus-encoded proteases.
J Virol. 81(13): 6798-6806., 2007.
- Hansman GS, Oka T, Katayama K, Takeda N.
Human sapoviruses: genetic diversity, recombination, and classification.
Rev Med Virol . 17(2):133-141., 2007.
- Oka T, Yamamoto M, Katayama K, Hansman GS, Ogawa S, Miyamura T, Takeda N.
Identification of the cleavage sites of sapovirus open reading frame 1 polyprotein. J Gen Virol. 87 (11): 3329-3338., 2006.
- Oka T, Katayama K, Hansman GS, Kageyama T, Ogawa S, Wu FT, White PA., Takeda N.
Detection of human sapovirus by real-time reverse transcription-polymerase chain reaction. J Med Virol. 78(10): 1347-1353., 2006.
- Katayama K, Hansman GS, Oka T, Ogawa S, Takeda N.
Investigation of Norovirus replication in a human cell line.
Arch Virol. 151(7): 1291-1308., 2006.

Oka T, Hansman GS, Katayama K, Ogawa S, Nagata N, Miyamura T, Takeda N.
Expression of sapovirus virus-like particles in mammalian cells.
Arch Virol. 151(2): 399-404., 2006.

Oka T, Katayama K, Ogawa S, Hansman GS, Kageyama T, Miyamura T, Takeda N.
Cleavage activity of the Sapovirus 3C-like protease in *Escherichia coli*.
Arch Virol. 150 (12): 2539-2548., 2005.

Oka T, Katayama K, Ogawa S, Hansman GS, Kageyama T, Ushijima H, Miyamura T, Takeda N.
Proteolytic Processing of Sapovirus ORF1 Polyprotein.
J Virol. 79 (12): 7283-7290., 2005.

知的財産権申請

ネコカリシウイルス遺伝子の発現用ベクター及びこれを用いたウイルスの製造方法
(特願 2010-188882)

研究課題の実施を通じた政策提言

なし。

・平成 23 年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業への新規研究課題の応募 状況

なし。

平成22年度厚生労働科学研究費補助金
(新型インフルエンザ・新興再興感染症研究事業)

ノロウイルス、サポウイルス感染症 制御方法開発のためのウイルス増殖系の構築

国立感染症研究所 ウイルス第二部

岡 智一郎



ノロウイルス、サポウイルス感染症

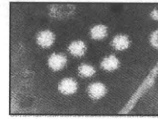


急性胃腸炎 (下痢、嘔吐、吐き気、腹痛)

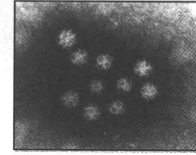


少量のウイルスで感染が成立すると考えられている

感染拡大のコントロールが困難で、しばしば集団感染を引き起こす



ノロウイルス



サポウイルス

研究の背景

ノロウイルス、サポウイルスは
ヒト体内ですみやかに大量増殖する。

しかし…

ヒトに感染するノロウイルス、サポウイルスが増殖可能な
培養細胞やモデル動物は確立されていない。

研究目的

ノロウイルス、サポウイルスが増殖可能な培養細胞を見つける

研究方法

ノロウイルス、サポウイルス陽性糞便乳剤
(フィルター濾過により滅菌処理)

ノロウイルス 17 検体
サポウイルス 3 検体

糞便乳剤200μLを25種類の培養細胞へ添加 (培地の1/10量)し、3-4日間培養

培養上清200μLを新たな培養細胞へ添加 (培地の1/10量)し、~6日間培養

細胞壊死の有無の観察

培養上清中のウイルス核酸の定量
(リアルタイムRT-PCR)

結果

細胞壊死、ウイルス増殖が認められた細胞はなかった…。

他の研究グループの取り組み

Duizer E. et al.,
J. Gen. Virol. 2004. p79-87.

検討した細胞 (293, HEp2, Vero, Huh, Caco-2, Int407, HCT)
すべてでウイルスの増殖を認めず。

マウスノロウイルスはマクロファージ、グリア、樹状細胞で増殖可能
Wobus CE. et al., PLoS Biol. 2004. e432.

ヒト由来ノロウイルスは
末梢血由来のマクロファージや樹状細胞でも増殖しなかったという論文が報告された

Norwalk virus does not replicate in human macrophages or dendric cells derived from the peripheral blood of susceptible humans

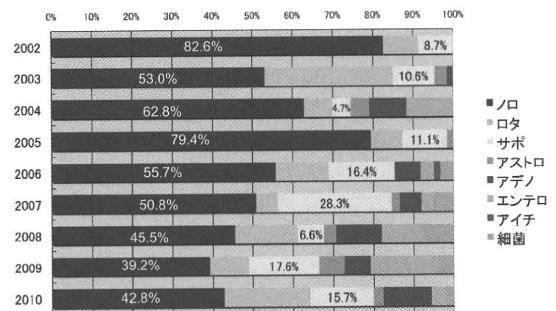
Lay MK.¹, Atmar RL.¹, Guix S.¹,
Bharadwaj U.¹, He H.², Neil FH.¹, Jagannadha Sastry K.², Yao Q.¹, Estes MK.¹.

1. Department of Molecular Virology and Microbiology, Baylor College of Medicine, USA
2. Department of Immunology, The University of Texas, USA

Virology 2010 Oct 10;406(1):1-11.

現在も世界中でノロウイルス、サボウイルス
培養増殖系確立への取り組みが行われているはず

ノロウイルス、サボウイルスは 急性胃腸炎の主要な原因ウイルスである



熊本県保健環境科学研究所 原田誠也^他との共同調査結果

ウイルス増殖系の確立は
ノロウイルス、サボウイルス研究の大きなブレークスルーとなる

ウイルス不活化条件の検討

微量汚染検体(食品など)からのウイルス検出

受容体の同定を含めたウイルス感染増殖メカニズムの解明

動物モデルの開発

ワクチン開発への取り組み

今後の方針

引き続き培養細胞でのウイルス増殖系確立に
向けた検討を進める予定です。

平成 22 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題： 新興・再興感染症研究事業の企画及び評価に関する研究課題番号： H20-新興-指定-019予定期間： H20 年度から H22 年度まで研究代表者： 桐生 康生所属研究機関： 国立感染症研究所所属部局： 企画調整主幹職名： 企画調整主幹

年次別研究費(交付決定額)：

1 年目 10,000,000 円 2 年目 10,000,000 円 3 年目 10,000,000 円 計 30,000,000 円**I. 研究の意義**

研究事業の適切かつ円滑な実施に当たって

- (1) 適切な企画と評価
- (2) 研究の効率的な実施
が重要である。

加えて

- (3) 研究者への支援
が望ましい。

本研究では、これらを行い、研究事業の適切かつ円滑な実施を図る。

II. 研究の目的、期待される成果

本研究では、

- (1) 適切な企画・評価と研究事業の効率的な実施のために
 - ・研究成果発表会の開催
 - ・評価支援システムの開発
- (3) 研究者への支援のため
 - ・研究班会議等へ参加（情報収集とアドバイス・調整）
 - ・研究デザインの整理
 - ・情報標準規格についてレビュー

を実施。

これらによって、研究事業の適切かつ円滑な実施が期待される。

Ⅲ. 3年間の研究成果

・研究代表者（桐生康生／藤井紀男）

(1) ヒアリング、研究成果発表会の開催

事前評価委員会開催前に、ヒアリングを実施し、事前評価委員が公募課題の内容をより深く理解することを支援した。

同様に、中間・事後評価委員会開催前に、研究成果発表会を開催し、中間・事後評価委員が研究内容をより深く理解することを支援した。

(2) 研究成果概要のとりまとめ

中間・事後評価委員会開催前に、各研究班から研究成果概要を提出していただき、それを中間・事後評価委員へ送付した。これは、中間・事後評価委員が研究内容を事前に理解し、1次評価するのに役立つと考えられる。また、中間・事後評価委員会終了後、成果概要を1冊にとりまとめ、研究成果報告書の別添として公表した。

(3) 班会議への専門家の参加（研究班へのアドバイス、評価委員への報告）

専門家(Program Officer)に、オブザーバーとして班会議に参加していただき、研究班へアドバイスしていただくとともに、班会議の内容を評価委員へ報告した。これにより、研究のより良い実施に貢献するとともに、評価委員による評価の一助になったと考えられる。

(4) 研究評価業務支援システムの開発

研究評価業務支援システムを開発した。具体的には、中間・事前評価委員が、Web上で研究計画書、研究成果概要を読み、評価（点数評価、コメント記載）が行え、それをもとに自動集計するシステムを開発した。

(5) 情報標準規格のレビュー

電子文書や動画などの電子ファイルの規格（フォーマット）についてレビューを行い、研究に利用する上で適切な規格（フォーマット）について整理した。MS Office 2007, 2010の新フォーマット(.docx, .xlsx など)については、将来性（保存性）の点で慎重に扱う必要があると考えられた。また、電子書籍、動画などは、著作権管理機構(DRM)が問題となり、相互運用性が著しく阻害されると考えられた。

(6) 研究班間の調整・連携強化

結核研究を対象に、各研究班間の調整を行い、相互に研究班に参加するなど、連携の強化を図った。

・研究分担者（倉田毅、中嶋健介）

(1) 研究評価法に関する研究

・研究評価法に関する文献及び他の研究事業の評価方法に関する資料の収集・分析を行った。

・研究分担者(中嶋健介、谷伸悦)

(1) 国際共同研究に資する情報収集

アジアを中心に、国際共同研究に関する情報を収集した。

・研究分担者（影山努）

(1) 新型インフルエンザ研究に資する情報収集

新型インフルエンザ研究に関する情報を収集した。

・研究分担者(東敏昭)

(1) 研究デザインに関するレビュー

疫学的方法論に基づいて、研究手法の分類について考察した。

IV. 今後考えられる新たな課題

3年間の研究を通じて、以下の項目が、今後の課題や望ましい項目として挙げられた。

(1) 研究評価業務の改善

より適切な研究企画・評価の実施、研究者、評価委員、研究事業事務局の負担軽減のため、研究評価業務の一層の改善が望まれる。

(2) 研究評価業務に関する業務分析(モデリング)と評価支援システムの改良

開発した研究評価業務支援システムについては、研究評価業務の業務分析(モデリング)を行うとともに、最新の情報技術要素(例:新しいContent Management System(CMS),オブジェクト指向スクリプト言語など)の利用の適否を検討して、システムを改良することが望ましいと考えられた。また、システムの再利用の促進のため、プログラム・コードの公開を検討することが望ましいと考えられた。

(3) 新評価票の信頼性・妥当性の評価

平成22年度に評価票が改訂されたが、この新評価票の信頼性(reliability)と妥当性(validity)について評価を行うことが望ましい。

(4) 一層の研究支援

研究業務の分析(モデリング)を行い、研究業務の支援を行うことが望ましいと考えられた。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 研究事業の適切かつ円滑な実施への貢献

特に、より適切な研究企画と評価への貢献

(2) 研究成果を厚生労働省へ適宜情報提供し、行政施策へ反映

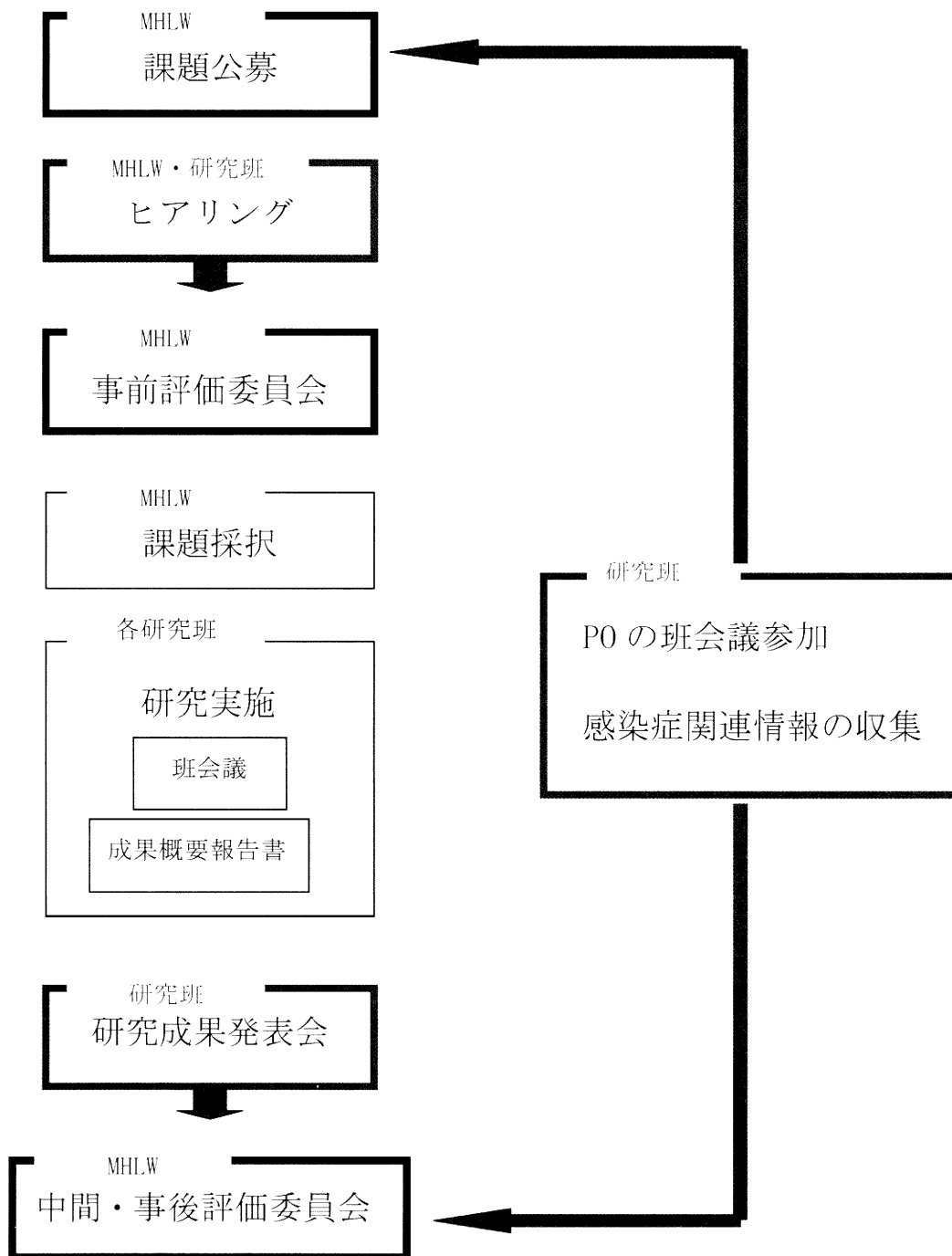
VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

・研究代表者

(1) 藤井紀男「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 研究成果の概要」(2009, 2010)
(研究報告書の別添として作成)

Ⅶ. Ⅲ(3年間の研究成果)の概要図等

研究事業の流れと本研究班との関係



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

平成元年 群馬大学医学部卒業

平成元年-平成3年 群馬大学医学部附属病院放射線医学教室

平成3年-平成6年 群馬大学大学院（公衆衛生学）（中退）

平成6年-平成8年 群馬大学医学部公衆衛生学教室

平成12-平成14年 （財）医療情報システム開発センター研究開発部

・主な共同研究者（又は指導を受けた研究者）

永井輝夫（群馬大学医学部放射線医学講座元教授）

新部英男（群馬大学医学部放射線医学講座元教授）

鈴木庄亮（群馬大学医学部公衆衛生学講座元教授）

青木繁伸（群馬大学社会情報学部教授）

開原成允（医療情報システム開発センター元理事長）

・主な研究課題

- ・地域保健学（保健所行政）
- ・医療情報学（医療情報の標準化とモデリング）
- ・産業保健学（突然死に関する疫学）
- ・環境保健学（大気汚染、騒音に関する疫学）
- ・放射線医学（放射線腫瘍学、放射線防護）

・これまでの研究実績

- 1) 佐々木康人、小田啓二、甲斐倫明、酒井一夫、桐生康生、宮崎振一郎、米原英典. ICRP2007年勧告 一新原則の認識と洞察を目指して一. 保健物理 43(3): 191-210, 2008.
- 2) Akiko Ohta, Kiryu Yasuo. Resumo de la Sana Stato de Japanio. 16a Internacia Medicinista Esperanto-Konferenco. 83-84, Universala Medicina Esperanto-Asocio (Krakovo, Pollando), 2008.
- 3) Yasuo Kiryu. Views from the Japanese Regulatory Authority. Evolution of the System of Radiological Protection (Third Asian Regional Conference on Evolution of the System of Radiological Protection), 79-85, Nuclear Safety Commission, Japan, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan, Nuclear Energy Agency Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD/NEA), (Paris, France), 2007.
- 4) 横田恵子、今井美香子、吉留慶子、渡辺恵美子、桐生康生、樋口和子. 児童虐待の要因に関する研究一乳幼児発達相談・発達訓練事業の事例対照研究一. 厚生指標 51(13): 13-18, 2004.
- 5) 宮澤さかえ、桐生康生. 統計情報を活用した地域診断の取り組み. 平成15年度地域保健総合推進事業「地域保健医療統計情報に関する検討会報告書」(角野文彦編)(公衆衛生協会)2004.
- 6) 桐生康生 編・著「国際生活機能分類を用いた地域リハビリテーションの評価に関する研究」(平成15年度