

立することに成功した。

#### IV. 平成 24～25 年度の課題

- (1) TNF- $\alpha$ /ナノシリカの粘膜ワクチンとしての安全性評価
- (2) TNF- $\alpha$ /ナノシリカの抗インフルエンザワクチンとしての有効性評価
- (3) 金コロイドの粘膜ワクチンとしての有効性/安全性向上法の模索
- (4) 新たなナノ抗原キャリアの探索 (体内吸収性や局在の定性/定量解析)
- (5) サイトカイン粘膜ワクチンアジュバントの同定に向けた体表面サイトカインクロストークの解明

#### V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 新たなインフルエンザ予防ワクチン開発の基盤情報の提供を通じて厚生労働行政に貢献する。
- (2) 昨今話題になっているワクチンの副作用 (ワクチンハザード) 問題に関して、風評被害を払拭し得る科学的情報を提供し、厚生労働行政の円滑化に貢献することが期待できる。
- (3) 本成果で得られる有効かつ効果が持続する経鼻ワクチンは、医療費の抑制と患者の負担額の抑制達成でき、その結果任意接種ワクチンの接種率の向上を達成出来る可能性がある。

#### VI. 本研究の成果 (発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

##### **【発表論文】**

- ・ 研究代表者 (吉川友章)
- (1) Hirai T., **Yoshikawa T.\***, Nabeshi H., Yoshida T., Tochigi S., Uji M., Ichihashi K., Akase T., Yamashita T., Yamashita K., Nagano K., **Abe Y.**, Kamada H., Tsunoda S., **Yoshioka Y.**, Itoh N., Tsutsumi Y.\* : Size-dependent immune-modulating effect of amorphous nanosilica particles., Pharmazie., 66: 727-728, 2011. (\* ; Corresponding author)

- ・ 研究分担者 (吉岡靖雄)  
共同成果として上記論文の発表に貢献した。
- ・ 研究分担者 (阿部康弘)  
共同成果として上記論文の発表に貢献した。

##### **【ガイドライン・マニュアル等】**

該当無し

VII. III (1年間の研究成果)の概要図等

【背景】 新型・高病原性鳥インフルエンザのパンデミックに対する根本的な予防手段として、安全かつ有効な経鼻インフルエンザワクチンの開発に大きな期待が寄せられている。

【現状】 ①唯一、弱毒ウイルスを含む経鼻ワクチンが欧米で実用化されているが安全性に不安が残る。(サブユニットワクチンが理想的)

→少量で十分なワクチン効果を誘導でき、かつ安全性の高いワクチンが求められている

このような現状・実績を踏まえて  
本申請研究では

本申請課題の研究内容

【課題名】 体表面サイトカインクロストークならびに抗原動態の最適制御による新規インフルエンザ粘膜ワクチンアジュバントの開発

安全かつ有効なナノワクチンシステムの開発

ナノマテリアルを用いた  
抗原送達システム

- 本事業では既に化粧品・食品として実用されているナノマテリアルを使用。
- 代表者はナノマテリアルのサイズや表面性状を工夫することで粘膜吸収性を向上出来ることを見いだしている。

炎症性サイトカインを利用した免疫賦活システム

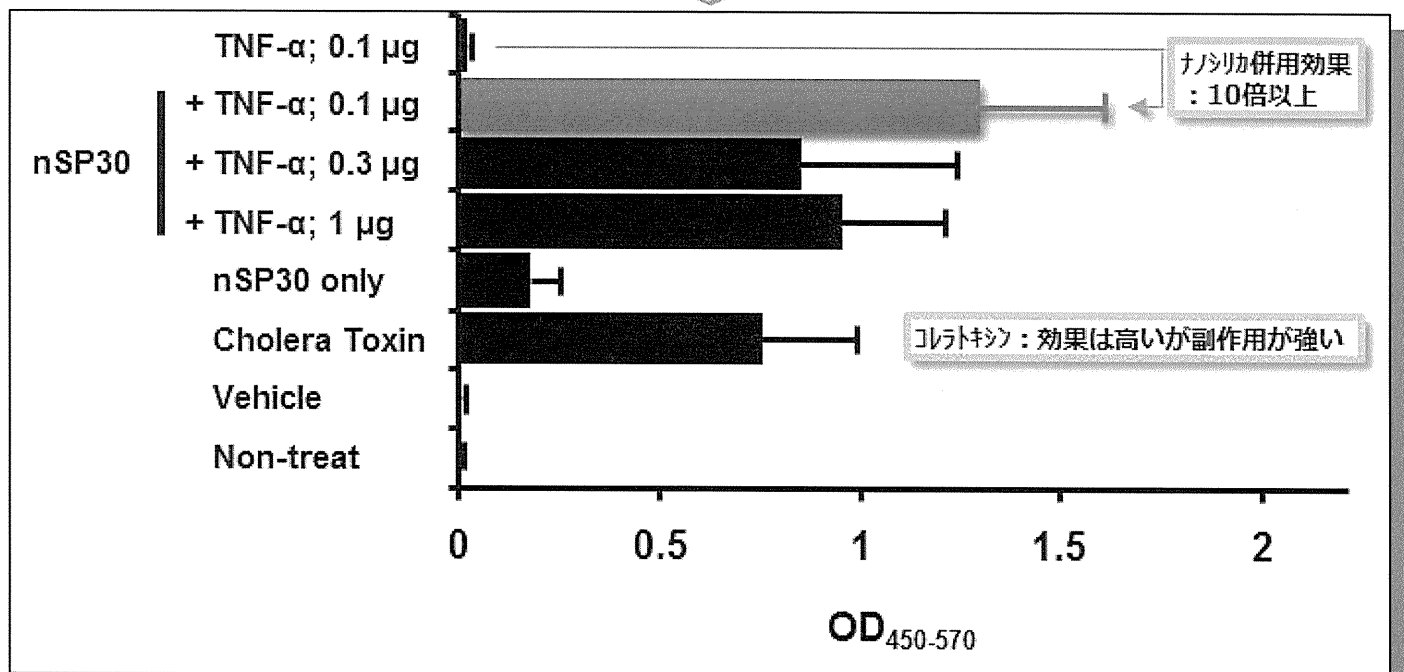
- 生体由来でかつ粘膜面で免疫賦活効果を発揮することが既に分かっている。
- 免疫賦活機序の大枠が明らかにされており、有効性や安全性を予測する指針を立てやすい。

ワクチン抗原

- 不活化ウイルス由来タンパク質、サブユニット蛋白質などが用いられる。
- 体内安定性がきわめて低いため、ワクチン抗原単独では効き目がない。

→鼻から吸うだけでワクチン効果が得られる低侵襲性国産ナノワクチンの開発！

上記計画に基づいてH23年度の検討を実施し、以下の成果を得た。



→TNF-αとナノシリカを併用することでワクチン効果を10倍以上増強出来る！

## ●研究代表者の研究歴等

### ・過去に所属した研究機関の履歴

- (1) 2006 年 4 月：大阪大学大学院薬学研究科 特任研究員
  - (2) 2007 年 4 月：(独) 医薬基盤研究所 創薬プロテオミクスプロジェクト 特任研究員
  - (3) 2008 年 2 月：大阪大学大学院薬学研究科附属創薬教育センター 特任助教
  - (4) 2009 年 4 月：大阪大学大学院薬学研究科 毒性学分野 助教
- \*2006 年以降の 5 年間、(独) 医薬基盤研究所 協力研究員を兼任  
 \*2001 年以降、一貫して堤 康央先生の直接的なご指導の下で研究業務に従事した。

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- (1) 堤 康央先生 (大阪大学大学院薬学研究科 毒性学分野 教授、医薬基盤研究所 バイオ創薬プロジェクト チーフリーダー)
- (2) 角田慎一先生 (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、大阪大学大学院薬学研究科 医薬基盤科学分野 招聘准教授)
- (3) 鎌田春彦先生 (医薬基盤研究所 バイオ創薬プロジェクト サブプロジェクトリーダー)
- (4) 中川晋作先生 (大阪大学大学院薬学研究科 薬剤学分野 教授)
- (5) 眞弓忠範先生 (大阪大学大学院薬学研究科 名誉教授、元 神戸学院大学 学長)
- (6) 斉藤 滋先生 (富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科学教室 教授)
- (7) 柳原 格先生 (大阪府立母子保健総合医療センター研究所免疫部門 免疫部門長)
- (8) 宮川 剛先生 (藤田保健衛生大学総合医科学研究所システム医科学研究部門 教授)

### ・主な研究課題

- (1) ナノマテリアルの安全性確保とナノメディシンへの応用
- (2) ナノテクノロジーを基盤とした新規 DDS キャリアの創製と応用に関する研究
- (3) 蛋白質工学を駆使したバイオ創薬基盤の構築 (抗体創薬、ペプチド創薬、サイトカイン創薬)
- (4) 遺伝子工学を利用した免疫細胞医薬品の有効性向上に関する研究

### ・これまでの研究実績

#### 【学術論文】

- (1) Nabeshi H., **Yoshikawa T.**, Matsuyama K., Nakazato Y., Arimori A., Isobe M., Tochigi S., Kondoh S., Hirai T., Akase T., Yamashita T., Yamashita K., Yoshida T., Nagano K., Abe Y., Yoshioka Y., Kamada H., Imazawa T., Kondoh M., Yagi K., Mayumi T., Itoh N., Tsunoda S., Tsutsumi Y. : Well-dispersed amorphous nanosilicas induce fatal toxicity and consumptive coagulopathy after systemic exposure., Nanotechnol., in press.
- (2) Yamashita T., Okamura T., Nagano K., Imai S., Abe Y., Nabeshi H., **Yoshikawa T.**, Yoshioka Y., Kamada H., Tsutsumi Y., Tsunoda S. : Rho GDP-dissociation inhibitor alpha is associated with cancer metastasis in colon and prostate cancer., Pharmazie, in press.
- (3) Morishita Y., Yamashita K., **Yoshikawa T.**, Terada Y., Nabeshi H., Yoshioka Y., Itoh N., Tsutsumi Y. :

- Detection of titanium dioxide particles on frozen tissue sections using synchrotron radiation X-ray fluorescence analysis., *Pharmazie.*, 65: 808-809, 2011.
- (4) Nabeshi H., **Yoshikawa T.**, Akase T., Yoshida T., Tochigi S., Hirai T., Uji M., Ichihashi K., Yamashita T., Higashisaka K., Morishita Y., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Itoh N., Yoshioka Y., Tsutsumi Y. : Effect of amorphous silica nanoparticles on in vitro RANKL-induced osteoclast differentiation in murine macrophages., *Nanoscale Res. Lett.*,6(1):464-468, 2011.
- (5) Yoshida T., Yoshioka Y., Fujimura M., Yamashita K., Higashisaka K., Morishita Y., Kayamuro H., Nabeshi H., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Itoh N., **Yoshikawa T.**, Tsutsumi Y. : Promotion of allergic immune responses by intranasally-administrated nanosilica particles in mice., *Nanoscale Res. Lett.*, 6(1):195-200, 2011.
- (6) Nabeshi H., **Yoshikawa T.**, Arimori A., Yoshida T., Tochigi S., Kondoh S., Hirai T., Akase T., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Itoh N., Yoshioka Y., Tsutsumi Y. : Effect of surface properties of silica nanoparticles on their cytotoxicity and cellular distribution in murine macrophages., *Nanoscale Res. Lett.*, 6(1): 93-98, 2011.
- (7) Yamashita K., Yoshioka Y., Higashisaka K., Mimura K., Morishita Y., Nozaki M., Yoshida T., Ogura T., Nabeshi H., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Monobe Y., Imazawa T., Aoshima H., Shishido K., Kawai Y., Mayumi T., Tsunoda S., Itoh N., **Yoshikawa T.**, Yanagihara I., Saito S., Tsutsumi Y. : Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice., *Nature Nanotechnology*, 6(5):321-328, 2011.
- (8) **Hirai T., Yoshikawa T., Nabeshi H., Yoshida T., Tochigi S., Uji M., Ichihashi K., Akase T., Yamashita T., Yamashita K., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda SI, Yoshioka Y., Itoh N., Tsutsumi Y.** *Size-dependent immune-modulating effect of amorphous nanosilica particles., Pharmazie., 66: 727-728, 2011.*
- (9) Abe Y., **Yoshikawa T.**, Inoue M., Nomura T., Furuya T., Yamashita T., Nagano K., Nabeshi H., Yoshioka Y., Mukai Y., Nakagawa S., Kamada H., Tsutsumi Y., Tsunoda S. : Fine tuning of receptor-selectivity for tumor necrosis factor- $\alpha$  using a phage display system with one-step competitive panning., *Biomaterials.*, 32(23):5498-504, 2011.
- (10) Nabeshi H, **Yoshikawa T**, Matsuyama K, Nakazato Y, Matsuo K, Arimori A, Isobe M, Tochigi S, Kondoh S, Hirai T, Akase T, Yamashita T, Yamashita K, Yoshida T, Nagano K, Abe Y, Yoshioka Y, Kamada H, Imazawa T, Itoh N, Nakagawa S, Mayumi T, Tsunoda SI, Tsutsumi Y. Systemic distribution, nuclear entry and cytotoxicity of amorphous nanosilica following topical application. *Biomaterials*. 2011, in press.
- (11) Yoshida Y, Yamashita T, Nagano K, Imai S, Nabeshi H, **Yoshikawa T**, Yoshioka Y, Abe Y, Kamada H, Tsutsumi Y, Tsunoda SI. Limited expression of reticulocalbin-1 in lymphatic endothelial cells in lung tumor but not in normal lung. *Biochem Biophys Res Commun*. 405(4):610-614, 2011.
- (12) Nomura T, Abe Y, Kamada H, Shibata H, Kayamuro H, Inoue M, Kawara T, Arita S, Furuya T, Yamashita T, Nagano K, **Yoshikawa T**, Yoshioka Y, Mukai Y, Nakagawa S, Taniai M, Ohta T, Serada S, Naka T, Tsunoda S, Tsutsumi Y. Therapeutic effect of pegylated TNFR1-selective antagonistic

- mutant tnf in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *J Control Release*. 2011;149:8-14.
- (13) Nabeshi H, **Yoshikawa T**, Matsuyama K, Nakazato Y, Tochigi S, Kondoh S, Hirai T, Akase T, Nagano K, Abe Y, Yoshioka Y, Kamada H, Itoh N, Tsunoda S, Tsutsumi Y. Amorphous nanosilica induce endocytosis-dependent ROS generation and DNA damage in human keratinocytes. *Part Fibre Toxicol*. 2011;8:1.
- (14) Imai S, Nagano K, Yoshida Y, Okamura T, Yamashita T, Abe Y, **Yoshikawa T**, Yoshioka Y, Kamada H, Mukai Y, Nakagawa S, Tsutsumi Y, Tsunoda S. Development of an antibody proteomics system using a phage antibody library for efficient screening of biomarker proteins. *Biomaterials*. 2011;32:162-169.
- (15) Higashisaka K, Yoshioka Y, Yamashita K, Morishita Y, Fujimura M, Nabeshi H, Nagano K, Abe Y, Kamada H, Tsunoda S, **Yoshikawa T**, Itoh N, Tsutsumi Y. Acute phase proteins as biomarkers for predicting the exposure and toxicity of nanomaterials. *Biomaterials*. 2011;32:3-9.
- (16) Yoshida T, Yoshioka Y, Fujimura M, Yamashita K, Higashisaka K, Nakanishi R, Morishita Y, Kayamuro H, Nabeshi H, Nagano K, Abe Y, Kamada H, Tsunoda S, **Yoshikawa T**, Itoh N, Tsutsumi Y. Potential adjuvant effect of intranasal urban aerosols in mice through induction of dendritic cell maturation. *Toxicol Lett*. 2010;199:383-388.
- (17) Yoshida T, Yoshioka Y, Fujimura M, Kayamuro H, Yamashita K, Higashisaka K, Nakanishi R, Morishita Y, Nabeshi H, Yamashita T, Muroi M, Tanamoto K, Nagano K, Abe Y, Kamada H, Kawai Y, Mayumi T, Itoh N, **Yoshikawa T**, Tsunoda S, Tsutsumi Y. Urban aerosols induce pro-inflammatory cytokine production in macrophages and cause airway inflammation in vivo. *Biol Pharm Bull*. 2010;33:780-783.
- (18) Yamashita K, Yoshioka Y, Higashisaka K, Morishita Y, Yoshida T, Fujimura M, Kayamuro H, Nabeshi H, Yamashita T, Nagano K, Abe Y, Kamada H, Kawai Y, Mayumi T, **Yoshikawa T**, Itoh N, Tsunoda S, Tsutsumi Y. Carbon nanotubes elicit DNA damage and inflammatory response relative to their size and shape. *Inflammation*. 2010;33:276-280.
- (19) 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, Tsutsumi Y. Generation of mouse macrophages expressing membrane-bound TNF variants with selectivity for TNFR1 or TNFR2. *Cytokine*. 2010;50:75-83.
- (20) Nomura T, Abe Y, Kamada H, Inoue M, Kawara T, Arita S, Furuya T, Minowa K, Yoshioka Y, Shibata H, Kayamuro H, Yamashita T, Nagano K, **Yoshikawa T**, Mukai Y, Nakagawa S, Tsunoda S, Tsutsumi Y. Creation of an improved mutant tnf with TNFR1-selectivity and antagonistic activity by phage display technology. *Pharmazie*. 2010;65:93-96.
- (21) Nabeshi H, **Yoshikawa T**, Matsuyama K, Nakazato Y, Arimori A, Isobe M, Tochigi S, Kondoh S, Hirai T, Akase T, Yamashita T, Yamashita K, Yoshida T, Nagano K, Abe Y, Yoshioka Y, Kamada H, Imazawa T, Itoh N, Tsunoda S, Tsutsumi Y. Size-dependent cytotoxic effects of amorphous silica nanoparticles on langerhans cells. *Pharmazie*. 2010;65:199-201.
- (22) Kojima H, Mukai Y, Yoshikawa M, Kamei K, **Yoshikawa T**, Morita M, Inubushi T, Yamamoto TA, Yoshioka Y, Okada N, Seino S, Nakagawa S. Simple PEG conjugation of SPIO via an Au-S bond improves its tumor targeting potency as a novel MR tumor imaging agent. *Bioconjug Chem*.

- 2010;21:1026-1031.
- (23) 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, Tsunoda S. Interleukin-1 family cytokines as mucosal vaccine adjuvants for induction of protective immunity against influenza virus. *J Virol.* 2010;84:12703-12712.
- (24) 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, Tsutsumi Y. Mutant TNF-alpha, mTNF-K90R, is a novel candidate adjuvant for a mucosal vaccine against HIV. *Pharmazie.* 2010;65:254-256.
- (25) **Yoshikawa T**, Sugita T, Mukai Y, Abe Y, Nakagawa S, Kamada H, Tsunoda S, Tsutsumi Y. The augmentation of intracellular delivery of peptide therapeutics by artificial protein transduction domains. *Biomaterials.* 2009;30:3318-3323.
- (26) Nomura T, Abe Y, Kamada H, Inoue M, Kawara T, Arita S, Furuya T, Yoshioka Y, Shibata H, Kayamuro H, Yamashita T, Nagano K, **Yoshikawa T**, Mukai Y, Nakagawa S, Taniai M, Ohta T, Tsunoda S, Tsutsumi Y. Novel protein engineering strategy for creating highly receptor-selective mutant TNFs. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;388:667-671.
- (27) **Yoshikawa T** Yoshikawa T, Kamada H, Shibata H, Sugita T, Abe Y, Nagano K, Nomura T, Minowa K, Yamashita T, Itoh N, Yoshioka Y, Tsunoda S, Tsutsumi Y. Arsenic trioxide inhibits human T cell-lymphotropic virus-1-induced syncytiums by down-regulating gp46. *Biol Pharm Bull.* 2009;32:1286-1288.
- (28) 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, Tsutsumi Y. TNF superfamily member, TL1A, is a potential mucosal vaccine adjuvant., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 384(3):296-300, 2009.
- (29) 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, Tsutsumi Y. The use of a mutant TNF-alpha as a vaccine adjuvant for the induction of mucosal immune responses. *Biomaterials.* 2009;30:5869-5876.
- (30) Kamei K, Mukai Y, Kojima H, **Yoshikawa T**, Yoshikawa M, Kiyohara G, Yamamoto TA, Yoshioka Y, Okada N, Seino S, Nakagawa S. Direct cell entry of gold/iron-oxide magnetic nanoparticles in adenovirus mediated gene delivery. *Biomaterials.* 2009;30:1809-1814.
- (31) Imai S, Yoshida Y, Okamura T, Nagano K, Abe Y, **Yoshikawa T**, Kamada H, Nakagawa S, Tsunoda S, Tsutsumi Y. The specific effect of 2-methoxyestradiol on lymphatic vascular endothelial cells. *Pharmazie.* 2009;64:214-216.
- (32) **Yoshikawa T**, Sugita T, Mukai Y, Yamanada N, Nagano K, Nabeshi H, Yoshioka Y, Nakagawa S, Abe Y, Kamada H, Tsunoda S, 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.* 2008;380:777-782.
- (33) **Yoshikawa T**, Okada N, Oda A, Matsuo K, Mukai Y, Yoshioka Y, Akagi T, Akashi M, Nakagawa S.

- Development of amphiphilic gamma-PGA-nanoparticle based tumor vaccine: Potential of the nanoparticulate cytosolic protein delivery carrier. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;366:408-413.
- (34) **Yoshikawa T**, Okada N, Oda A, Matsuo K, Kayamuro H, Ishii Y, Yoshinaga T, Akagi T, Akashi M, Nakagawa S. Nanoparticles built by self-assembly of amphiphilic gamma-PGA can deliver antigens to antigen-presenting cells with high efficiency: A new tumor-vaccine carrier for eliciting effector T cells. *Vaccine.* 2008;26:1303-1313.
- (35) **Yoshikawa T**, Niwa T, Mizuguchi H, Okada N, Nakagawa S. Engineering of highly immunogenic long-lived DC vaccines by antiapoptotic protein gene transfer to enhance cancer vaccine potency. *Gene Ther.* 2008;15:1321-1329.
- (36) Sugita T, **Yoshikawa T**, Mukai Y, Yamanada N, Imai S, Nagano K, Yoshida Y, Shibata H, Yoshioka Y, Nakagawa S, Kamada H, Tsunoda SI, Tsutsumi Y. Comparative study on transduction and toxicity of protein transduction domains. *Br J Pharmacol.* 2008;153:1143-1152.
- (37) Shibata H, Yoshioka Y, Ohkawa A, Minowa K, Mukai Y, Abe Y, Taniai 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, Vandenabeele P, Aggarwal BB, Nakamura T, Yamagata Y, Tsunoda S, Kamada H, 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.* 2008;283:998-1007.
- (38) 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, Tsutsumi Y. Simple and highly sensitive assay system for TNFR2-mediated soluble- and transmembrane-TNF activity. *J Immunol Methods.* 2008;335:71-78.
- (39) Sugita T, **Yoshikawa T**, Mukai Y, Yamanada N, Imai S, Nagano K, Yoshida Y, Shibata H, Yoshioka Y, Nakagawa S, Kamada H, Tsunoda S, Tsutsumi Y. Improved cytosolic translocation and tumor-killing activity of TAT-shepherdin conjugates mediated by co-treatment with tat-fused endosome-disruptive HA2 peptide. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;363:1027-1032.
- (40) Matsuo K, **Yoshikawa T**, Oda A, Akagi T, Akashi M, Mukai Y, Yoshioka Y, Okada N, Nakagawa S. Efficient generation of antigen-specific cellular immunity by vaccination with poly(gamma-glutamic acid) nanoparticles entrapping endoplasmic reticulum-targeted peptides. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;362:1069-1072.
- (41) Hayashi A, Wakita H, **Yoshikawa T**, Nakanishi T, Tsutsumi Y, Mayumi T, Mukai Y, Yoshioka Y, Okada N, Nakagawa S. A strategy for efficient cross-presentation of CTL-epitope peptides leading to enhanced induction of in vivo tumor immunity. *J Control Release.* 2007;117:11-19.
- (42) **Yoshikawa T**, Okada N, Tsujino M, Gao JQ, Hayashi A, Tsutsumi Y, Mayumi T, Yamamoto A, Nakagawa S. Vaccine efficacy of fusogenic liposomes containing tumor cell-lysate against murine B16BL6 melanoma. *Biol Pharm Bull.* 2006;29:100-104.
- (43) **Yoshikawa T** Imazu S, Gao JQ, Hayashi K, Tsuda Y, Okada N, Tsutsumi Y, Akashi M, Mayumi T, Nakagawa S. Non-methylated CpG motif packaged into fusogenic liposomes enhance antigen-specific

- immunity in mice. Biol Pharm Bull. 2006;29:105-109.
- (44) Sugita T, Yoshikawa T, Gao JQ, Shimokawa M, Oda A, Niwa T, Akashi M, Tsutsumi Y, Mayumi T, Nakagawa S. Fusogenic liposome can be used as an effective vaccine carrier for peptide vaccination to induce cytotoxic t lymphocyte (CTL) response. Biol Pharm Bull. 2005;28:192-193.
- (45) Kunisawa J, Masuda T, Katayama K, Yoshikawa T, Tsutsumi Y, Akashi M, Mayumi T, Nakagawa S. Fusogenic liposome delivers encapsulated nanoparticles for cytosolic controlled gene release. J Control Release. 2005;105:344-353.
- (46) Yoshikawa T, Imazu S, Gao JQ, Hayashi K, Tsuda Y, Shimokawa M, Sugita T, Niwa T, Oda A, Akashi M, Tsutsumi Y, Mayumi T, Nakagawa S. Augmentation of antigen-specific immune responses using DNA-fusogenic liposome vaccine. Biochem Biophys Res Commun. 2004;325:500-505.

### 【総説論文】

- (1) 森下裕貴, 鍋師裕美, 吉川友章, 吉岡靖雄, 堤 康央: 化粧品分野におけるナノマテリアルの安全性に関する国内外の報告., コスメティックステージ, 5(8): 45-49, 2011.
- (2) 鍋師裕美, 吉岡靖雄, 吉川友章, 堤 康央: 食品分野におけるナノテクノロジーの安全性., 食品衛生研究, 61:27-34, 2011.
- (3) 吉岡靖雄, 吉川友章, 堤 康央: PEG 化による腫瘍壊死因子 TNF- の体内動態の制御と抗腫瘍効果増強., 遺伝子医学 MOOK, 別冊: 258-263, 2011.
- (4) 吉川友章, 吉岡靖雄, 堤 康央, 革新的技術/素材の恩恵を最大限に享受した豊かな社会の構築に向けて～ナノマテリアルの安全性確保基盤の構築を例に～, 生産と技術, 2010;6:52-56.
- (5) 吉川友章, 吉岡靖雄, 角田慎一, 堤 康央, ナノ材料のリスク評価と安全性対策『非晶質ナノシリカの経皮吸収性/生体内動態と安全性との関連追求』, フロンティア出版, 2010;44-53.
- (6) 吉川友章, 吉岡靖雄, 角田慎一, 堤 康央, 化粧品ナノマテリアルの安全性評価の現状と技術的課題～安全なナノマテリアルの開発支援に向けて～, コスメティックステージ, 2010;4:44-48.
- (7) 吉岡靖雄, 吉川友章, 角田慎一, 医薬品・化粧品におけるナノマテリアルの安全評価, 日本薬学会 薬学研究ビジョン部会, 2008;12:14-18.
- (8) 吉川友章, 鍋師裕美, 吉岡靖雄, トキシコキネティクス/トキシコプロテオミクスによるナノマテリアルの生物学的影響評価, YAKUGAKU ZASSHI, 2008;128: 1715-1725.
- (9) 吉川友章, 両親媒化 $\gamma$ -PGA を用いた抗原送達ナノキャリアーの創製と癌免疫療法への展開, 粉体工学会誌, 2007;44: 386.
- (10) 吉川友章, 岡田直貴, 中川晋作, 膜融合リポソームによる細胞内薬物動態制御法とその応用, YAKUGAKU ZASSHI, 2007;12: 789-796.
- (11) 吉川友章, 蛋白質を有効な医薬品として活用するための基盤技術の確立を目指して, 薬剤学会誌-生命と薬-, 2007;67:246-249.
- (12) 吉川友章, 岡田直貴, 中川晋作, ウイルス・細胞機能を基盤とした DDS, Bio テクノロジー ジャパン, 2006;6: 557-562.
- (13) 吉川友章, 中川晋作, 薬物動態制御によるナノ治療, 日本臨牀 2006;64:247-252.



- (14) 吉川友章、中川晋作、細胞内 DDS によるナノ治療システムの開発、日本化粧品学会誌、2005;29:235-239
- (15) 吉川友章、中川晋作、機能性細胞の創製と Cell Delivery System、Bio テクノロジージャパン、2004;4:56-58.

#### 【特許】

- (1) 「磁性粒子を用いた遺伝子導入方法」、特願 2007-017755  
(発明者：中川晋作、岡田直貴、吉川友章、山本孝夫、清野智史、土井健史)  
→遺伝子導入試薬として実用化し、コスモバイオ等を介して販売中。
- (2) 「金酸化鉄ナノ粒子を利用した複合粒子および MRI 造影剤」、特願 2007-11901  
(発明者：中川晋作、岡田直貴、吉川友章、向 洋平、山本孝夫、清野智史、土井健史)

#### 【受賞】

- (1) 平成 18 年 1 月；ファーマバイオフォーラム 2005 最優秀発表賞（日本薬学会生物系薬学部）  
「ポリγ-グルタミン酸ナノ粒子を用いた生分解性抗腫瘍ワクチンキャリアーの開発」
- (2) 平成 18 年 5 月；Postdoctoral Presentation awards（日本薬剤学会第 31 回製剤セミナー）  
「両親媒化ポリγ-グルタミン酸を用いた蛋白質送達用ナノキャリアーの創製と癌免疫療法における抗原送達システムとしての有用性」
- (3) 平成 19 年 11 月；優秀ポスター賞（第 30 回日本血栓止血学会学術集会）  
「細胞内移行ペプチドを用いた血管内皮細胞への効率的な薬物送達法の開発」
- (4) 平成 22 年 6 月；優秀研究発表賞（第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会）  
「ナノマテリアルの安全性確保に向けて：非晶質ナノシリカの細胞内局在と安全性の連関に関する基礎情報の集積」

## 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 『成果概要』

研究課題： パイエル板指向性分子を利用した経口ワクチンの開発課題番号： H23-新興-若手-024予定期間： H23 年度から H25 年度まで研究代表者： 渡利 彰浩所属研究機関： 大阪大学所属部局： 大学院薬学研究科職名： 助教年次別研究費(交付決定額)：1 年目 4,160,000 円**I. 研究の意義**

(1) 経口ワクチンは粘膜免疫と全身系の体液性・細胞性免疫の両方を賦活化する作用をもち、非侵襲的に投与可能で、安全性も兼ね備えていることから理想的なワクチンであるにも関わらず、開発が著しく立ち遅れている。

(2) 経口ワクチンに最適な消化酵素による分解回避特性を有する抗原送達法が存在しない。

(3) 有効な経口ワクチンを開発するためには、消化酵素による分解を回避しつつ腸管粘膜免疫組織パイエル板へ効率よく抗原を送達する方法が求められている。

**II. 研究の目的、期待される成果**

(1) 腸管粘膜免疫組織パイエル板に claudin-4 (CL-4) が高発現していることに着目し、独自の CL-4 指向性分子を有効活用し、初めてのパイエル板指向性経口ワクチンの開発を目的とする。

(2) 本研究で開発を試みる経口ワクチンは、粘膜免疫のみならず全身系体液性・細胞性免疫をも賦活化することから、粘膜面から感染し、生体に侵入するウイルスなどの感染症において高い予防効果が期待できる。

(3) 経口によるワクチン接種は、非侵襲的な投与方法であり、粘膜・全身系免疫賦活化作用が可能な経鼻ワクチンと比べても高い安全性が期待できる。

(4) 経口ワクチン開発の際に問題となる消化酵素による分解に対し、耐性をもった CL-4 指向性分子を利用するため、効率よく抗原を腸管粘膜免疫組織へ送達できる。

**III. 1 年間の研究成果**

・研究代表者 (渡利 彰浩)

(1) 当グループが独自に開発した CL-4 binder である C-CPE を prototype として用い、高親和性 CL-4 アンタゴニスト創出に資する新規 C-CPE 構造変異体ライブラリを構築した。

(2) 疾患モデル抗原として利用されている HIV モデル抗原 (V3 抗原) と C-CPE との融合タンパクを利用したワクチン活性予備検討を行った。

・研究分担者 (鈴木亮)

新規 C-CPE 構造変異体ライブラリの中から当グループが独自に確立した CL-4 binder スクリーニング系を利用し、CL-4 高結合性ファージを複数取得した。

#### IV. 平成 24～25 年度の課題

- (1) H23 年度に作製した C-CPE 構造変異体ライブラリをもとに、更なる CL-4 高結合性ファージの取得を試みる。
- (2) 取得した CL-4 高親和性 C-CPE を利用し、リポソーム修飾条件の最適化を試みることで経口ワクチンに資する CL-4 binder 修飾リポソームの作製を目指す。
- (3) CL-4 高親和性 C-CPE 修飾リポソームを用いた経口ワクチン技術の開発を試みる。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 新型インフルエンザの流行でも分かるように、感染症は僅か数日間で世界中までに蔓延してしまう状況にあるため、少子高齢社会の我が国において感染症予防法の確立に繋がる本研究は、国民の安全保障に資すると共に健康維持・増進に貢献できる。
- (2) ワクチンは免疫記憶によりわずか数回の投与で予防・治療効果が期待できることから、増加の一途を辿るわが国の医療費削減に貢献できる。
- (3) 本研究は独自のパイエル板指向性分子を開発し、初めてのパイエル板指向性経口ワクチンの創出を試みるものであり、我が国のワクチン産業に特徴あるワクチン開発力を寄与することが期待できる。
- (4) 以上、本研究成果は、国民の健康維持・増進、完治に伴う医療費の削減、本邦製薬会社の育成、感染症問題を抱える国々への国際貢献等、厚生労働行政に多大な貢献が期待される。

#### VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者(渡利 彰浩)

- (1) Yagi K, Yamane S, Suzuki H, Watari A, Kondoh M and Uchida H. Development of novel claudin-4 binder and its application in mucosal vaccine. *FASEB J*, 25, 1b389, 2011.
- (2) Kakamu Y, Matsushita K, Saito Y, Takahashi A, Matsuhisa K, Watari A, Kondoh M and Yagi K. Biochemical analysis of a novel dual claudin binder. *FASEB J*, 25, 620.11, 2011.
- (3) Takahashi A, Saito Y, Matsuhisa K, Kakamu Y, Kodaka M, Watari A, Kondoh M and Yagi K. Preparation of a dual claudin binder using a fragment of Clostridium perfringens enterotoxin. *FASEB J*, 25, 623.3, 2011.
- (4) Kodaka M, Takahashi A, Yamaura T, Kakamu Y, Matsuhisa K, Matsushita K, Watari A, Kondoh M and Yagi K. simple screening system for claudin binders using an scFv library derived from claudin-immunized mice. *FASEB J*, 25, 620.12, 2011.
- (5) Suzuki H, Kakutani H, Kondoh M, Watari A, Yagi K. The safety of a mucosal vaccine using the C-terminal fragment of Clostridium perfringens enterotoxin. *Pharmazie*, 65(10), 766-9, 2010.
- (6) Saeki R, Kondoh M, Kakutani H, Matsuhisa K, Takahashi A, Suzuki H, Kakamu Y, Watari A, and Yagi K. A claudin-targeting molecule as an inhibitor of tumor metastasis. *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, 334(2), 576-82, 2010.

- (7) Kondoh M, Saeki R, Kakutani H, Hamakubo T, Watari A, and Yagi, K. Preparation of a claudin-4-targeted anti-tumor molecule. *FASEB J.*, 24, 964.3, 2010.
- (8) Suzuki H, Kondoh M, Kakutani H, Hamakubo T, Watari A, and Yagi, K. Development of a novel nasal vaccine using a claudin-4 binder. *FASEB J.* 24, 773.4, 2010.
- (9) Azusa Takahashi, Masuo Kondoh, Hideki Kakutani, Toshiko Sakihama, Takao Hamakubo, Watari A and Kiyohito Yagi. A novel screening system for claudin binder using baculoviral display. *FASEB J.* 24, 773.3, 2010.

## 研究分担者 (鈴木亮)

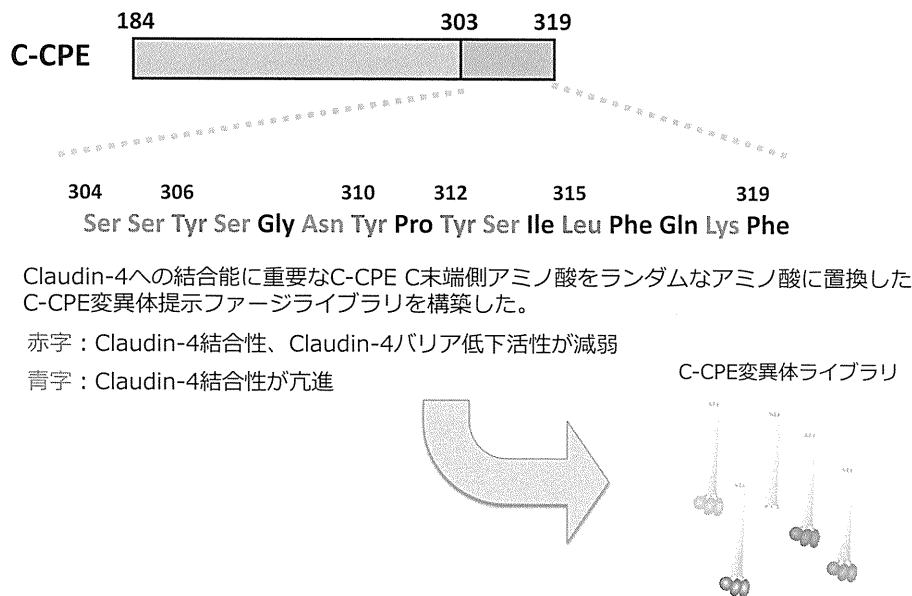
- (1) Oda Y, Suzuki R, Otake S, Nishiie N, Hirata K, Koshima R, Nomura T, Utoguchi N, Kudo N, Tachibana K, Maruyama K. Prophylactic immunization with Bubble liposomes and ultrasound-treated dendritic cells provided a four-fold decrease in the frequency of melanoma lung metastasis. *J Control Release*, In press
- (2) Endo-Takahashi Y, Negishi Y, Kato Y, Suzuki R, Maruyama K, Aramaki Y. Efficient siRNA delivery using novel siRNA-loaded Bubble liposomes and ultrasound. *Int J Pharm.* In press
- (3) Sugano M, Negishi Y, Endo-Takahashi Y, Suzuki R, Maruyama K, Yamamoto M, Aramaki Y. Gene delivery system involving Bubble liposomes and ultrasound for the efficient in vivo delivery of genes into mouse tongue tissue. *Int J Pharm.* In press
- (4) Omata D, Negishi Y, Hagiwara S, Yamamura S, Endo-Takahashi Y, Suzuki R, Maruyama K, Nomizu M, Aramaki Y. Bubble Liposomes and Ultrasound Promoted Endosomal Escape of TAT-PEG Liposomes as Gene Delivery Carriers. *Mol Pharm.* In press
- (5) Un K, Kawakami S, Higuchi Y, Suzuki R, Maruyama K, Yamashita F, Hashida M. Involvement of activated transcriptional process in efficient gene transfection using unmodified and mannose-modified bubble lipoplexes with ultrasound exposure. *J Control Release.* In press
- (6) Negishi Y, Tsunoda Y, Endo-Takahashi Y, Oda Y, Suzuki R, Maruyama K, Yamamoto M, Aramaki Y. Local gene delivery system by bubble liposomes and ultrasound exposure into joint synovium. *J Drug Deliv.* In press
- (7) Shiraishi K, Endoh R, Furuhata H, Nishihara M, Suzuki R, Maruyama K, Oda Y, Jo J, Tabata Y, Yamamoto J, Yokoyama M. A facile preparation method of a PFC-containing nano-sized emulsion for theranostics of solid tumors. *Int J Pharm*, 421: 379-387, 2011.
- (8) Negishi Y, Endo-Takahashi Y, Ishii K, Suzuki R, Oguri Y, Murakami T, Maruyama K, Aramaki Y. Development of novel nucleic acid-loaded Bubble liposomes using cholesterol-conjugated siRNA. *J Drug Target*, 19: 830-836, 2011.
- (9) Ueno Y, Sonoda S, Suzuki R, Yokouchi M, Kawasoe Y, Tachibana K, Maruyama K, Sakamoto T, Komiya S. Combination of ultrasound and bubble liposome enhance the effect of doxorubicin and inhibit murine osteosarcoma growth, *Cancer Biol Ther*, 12: 270-277, 2011.
- (10) Un K, Kawakami S, Yoshida M, Higuchi Y, Suzuki R, Maruyama K, Yamashita F, Hashida M. The elucidation of gene transferring mechanism by ultrasound-responsive unmodified and mannose-modified lipoplexes, *Biomaterials*, 32: 4659-4669, 2011.

## VII. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

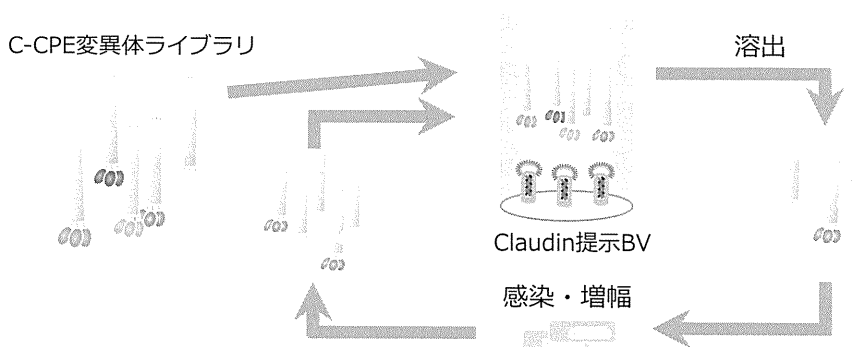
## 平成23年度研究成果の概要図

パイエル板指向性分子を利用した経口ワクチン開発のため、  
 ① C-CPE構造変異体ライブラリの構築、② 高親和性CL-4 binderのスクリーニング、③ 疾病モデル抗原を用いた免疫賦活化作用の解析を行った。

## ① C-CPE構造変異体ライブラリの構築



## ② 高親和性CL-4 binderのスクリーニング



C-CPE変異体提示ファージ、claudin-4提示バキュロウイルス (BV)を用いて claudin-4 binder提示ファージが選択的に濃縮されるスクリーニング系を用い、既存のC-CPEに比して結合性の高いclaudin-4 binder提示ファージを複数取得した。

## ③ 疾病モデル抗原を用いた免疫賦活化作用の解析

疾患モデル抗原として利用されているHIVモデル抗原 (V3抗原)とC-CPEとの融合タンパクを利用したワクチン活性予備検討を行った。

## ●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 19 年 3 月：大阪大学医学系研究科生体制御医学専攻 博士課程修了（医学博士）  
 平成 19 年 4 月～平成 21 年 8 月：大阪大学微生物病研究所発癌制御研究分野 特任研究員  
 平成 21 年 9 月～現在：大阪大学 大学院薬学研究科 助教  
 平成 22 年 12 月 日本薬学会近畿支部奨励賞 受賞

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

大阪大学微生物病研究所在職中は、岡田雅人教授の下、細胞のがん化メカニズムおよび原がん遺伝子の進化的機能変化の解析を行った。大阪大学大学院薬学研究科に異動後、八木清仁教授の下、C 型肝炎研究、近藤昌夫准教授および医薬基盤研堤康央プロジェクトリーダー（現阪大院薬教授、医薬基盤研リーダー併任）の下、claudin binder および modulator 研究に着手した。当該申請課題は、上述した先生に加え、丸山一雄博士（帝京大薬教授、メビオファーム株式会社取締役（リポソーム製剤のベンチャー企業、現在アメリカでリポソーム製剤の臨床試験を実施中））、國澤純博士（東京大学医科学研究所講師、粘膜免疫学の専門家）にご指導を仰ぎつつ、新規経口ワクチンの開発を試みるものである。

### ・主な研究課題

- (1) Claudin-4 を標的とした粘膜ワクチンの開発
- (2) Claudin-4 を標的とした claudin modulator の開発
- (3) Claudin-1 を標的とした C 型肝炎阻害薬の開発
- (4) 肝臓に対するナノマテリアルの安全性評価

### ・これまでの研究実績

- (1) Watari A, Li Y, Higashiyama S and Yutsudo M. A Novel Proapoptotic Gene PANO Encodes a Post-translational Modulator of the Tumor Suppressor p14ARF. *Exp. Cell. Res.*, In Press.
- (2) X. Li, M. Kondoh, Watari A, T. Hasezaki, K. Isoda, Y. Tsutsumi and K. Yagi. Effect of 70-nm silica particles on the toxicity of acetaminophen, tetracycline, trazodone, and 5-aminosalicylic acid in mice. *Die Pharmazie*, 2011, 66(4), 282-6. 2011.
- (3) *Suzuki H, Kakutani H, Kondoh M, Watari A, Yagi K. The safety of a mucosal vaccine using the C-terminal fragment of Clostridium perfringens enterotoxin. Pharmazie, 2010, 65(10), 766-9. 2010.*
- (4) Itoh A, Isoda K, Kondoh M, Kawase M, Watari A, Kobayashi M, Tamesada M and Yagi K. Hepatoprotective effect of syringic acid and vanillic acid on CCl4-induced liver injury. *Biol. Pharm. Bull.*, 2010, 33(6), 983-7. 2010.
- (5) Watari A, Iwabe N, Masuda H and Okada M. Functional transition of Pak proto-oncogene during early evolution of metazoans. *Oncogene*, 2010, 29(26), 3815-26. 2010.
- (6) *Saeki R, Kondoh M, Kakutani H, Matsuhisa K, Takahashi A, Suzuki H, Kakamu Y, Watari A, and Yagi K. A claudin-targeting molecule as an inhibitor of tumor*

*metastasis. J. Pharmacol. Exp. Ther., 2010, 334(2), 576-82. 2010.*

- (7) Watari A. CapG. Encyclopedia of Cancer, Springer, 2007.
- (8) Ohba Y, Kanao Y, Morita N, Fujii E, Hohrai M, Takatsuji M, Miura D, Watari A, Yutsudo M, Zhao H, Yabuta N, Ito A, Kita Y and Nojima H. Oleamide derivatives Suppress the spontaneous metastasis by inhibiting connexin 26. *Int. J. Cancer*, 2007, 121,47-54. 2007.
- (9) Watari A, Takaki K, Higashiyama S, Li Y, Satomi Y, Takao T, Tanemura A, Yamaguchi Y, Katayama I, Shimakage M, Miyashiro I, Takami K, Kodama K and Yutsudo M. Suppression of tumorigenicity, but not anchorage independence, of human cancer cells by new candidate tumor suppressor gene CapG. *Oncogene*, 2006, 25(56), 7373-80. 2006.
- (10) Shimakage M, Inoue N, Ohshima K, Kawahara K, Oka T, Yasui K, Matsumoto K, Inoue H, Watari A, Higashiyama S and Yutsudo M. Down-regulation of ASY/Nogo Transcription associated with progression of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int. J. Cancer*, 2006, 119(7),1648-1653. 2006.
- (11) 渡利 彰浩、湯通堂 満寿男, 不老不死への道 (細胞編) 化学と生物, 2004, 42(5),323-325. 2004.
- (12) Qi B, Qi Y, Watari A, Yoshioka N, Inoue H, Minemoto Y, Yamashita K, Sasagawa T and Yutsudo M. Pro-apoptotic ASY/Nogo-B protein associates with ASYIP. *J. Cell. Physiol*, 2003,196(2), 312-318. 2003.
- (13) Watari A and Yutsudo M. Multi-functional geneASY/Nogo/RTN-X/RTN4 : apoptosis, tumor suppression, and inhibition of neuronal regeneration. *Apoptosis*, 2003, 8(1), 5-9. 2003.

## 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 『成果概要』

研究課題 : 新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究  
 課題番号 : H23-新興-指定-019  
 予定期間 : H23 年度から H25 年度まで  
 研究代表者 : 富澤 一郎  
 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

**I. 研究の意義**

研究事業の総合的推進、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、研究事業の総合的推進、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
  - ・新規公募課題応募者に対しヒアリングを開催
  - ・研究成果発表会の開催
  - ・評価支援システムの開発
- (2) 研究者への支援のため
  - ・研究班会議等への参加（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、研究事業の総合的推進、適切かつ円滑な実施が期待される。

また、各研究班会議に出席し、研究の進捗状況の把握、評価委員への情報提供を行うことにより、適切な評価に資することが期待される。



### Ⅲ. 1年間の研究成果

・研究代表者（富澤一郎）

#### (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) 新規研究課題設定に関する支援

新興・再興感染症（特に基礎研究分野）研究の課題設定にあたり、専門家から意見を聴取するとともに、必要な文献調査等を実施した。これにより、研究課題の案を作成し、厚生労働省担当課とも打合せを行い、平成24年度研究課題の設定の支援を行った。

#### (3) 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ったと考えられる。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することとしている（平成23年度内）。

また、上記と併せ、研究成果アーカイブズを作成し、セキュリティに配慮した上で関係者に研究成果発表会の内容をweb上で閲覧できるようにする予定。

#### (4) 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。

#### (5) 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。

#### (6) 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。

#### (7) 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。

#### (8) 海外の情報収集

日中韓フォーラムに出席し、アジアの感染症情報について調査を実施した。

・研究分担者（竹田誠）

#### (1) 国際共同研究に資する情報収集

麻疹を中心に、研究に関する情報を収集した。

### **IV. 平成 24～25 年度の課題**

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) 新規公募課題の取りまとめ

POとの緊密な連携のもとに、平成 25 年度の新規公募課題として取り上げるべき内容を検査することが必要と考えられる。

#### (3) 研究評価業務支援システムの試行及び実施

本年度開発した、研究評価支援システムについて試行を行い、運用に係る問題点の明確化、改善を加え、本格的な実施が可能となるようにすることが必要と考えられる。

#### (4) 一層の研究支援

研究業務の分析を行い、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)**

(1) 研究評価業務支援システム書を作成。

## VII. (1年間の研究成果)の概要図等

課題公募 (MHLW)



ヒアリング (MHLW・本研究班)



事前評価委員会・課題選択 (MHLW)



各研究班 → 研究実施・班会議・報告書



研究成果発表会 (本研究班)



中間・事後評価委員会 (MHLW)

POの班会議参加

感染症情報の収集・交換・提供・調整  
(本研究班)



## ●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16年4月 慶應義塾大学医学部公衆衛生学教室 非常勤助教

## 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 『成果概要』

研究課題：アジアの感染症担当研究機関とのラボラトリーネットワークの促進と共同研究体制の強化に関する研究課題番号 : H23-新興- 指定 - 020予定期間 : H23 年度から H25 年度まで研究代表者 : 倉根一郎所属研究機関 : 国立感染症研究所

所属部局 :

職名 : 副所長年次別研究費(交付決定額) : 1 年目 110,000,000 円**I. 研究の意義**

- (1) 高病原性鳥インフルエンザ、デング熱、下痢性疾患等のアジアで発生している感染症が旅行者等を通しわが国に進入する危険性が常に存在している。
- (2) それらの発生状況を常時に把握し、わが国への侵入あるいは拡散を防止する事前対応が必要である。
- (3) そのため、感染研では東アジア地区（中国、韓国、台湾）やインド等に存在する感染症を専門とする国立の研究機関や WPRO, ASEAN とのネットワークを形成し連携を強化する。

**II. 研究の目的、期待される成果**

- (1) アジアで問題となっている感染症、①腸管系下痢症、②麻疹、インフルエンザ等の呼吸器系感染症、③ベクター媒介性疾患等の新興感染症を対象に研究プロジェクトを組織し、アジア地域とのネットワークを構築する
- (2) 病原体検査法の標準化および共通のマニュアルの作成、病原体の分子疫学的解析の共同研究、病原体情報の効率的交換の促進を図る。
- (3) アジアの各地域の研究機関に研究委託を行い、そこで分離される病原体の分布、病原体の遺伝学的特徴等の調査・解析、そのデータベースの構築を行う
- (4) 病原体のゲノム情報を基本としてデータベース化を行い、その情報を利用することにより発生するあるいは移動する病原体を迅速に把握することが可能となる。それにより、わが国への病原体の侵入あるいは拡散を未然に防止することができる。そのことはわが国民の健康被害を最小限に食い止めることを意味する。

**III. 1 年間の研究成果**

## ・ 研究代表者

- (1) 中国 CDC, 台湾 CDC, ベトナム NIHE, インド NICED との共同研究契約を締結した
- (2) 各国の研究所のプロジェクト担当者と感染研のカウンターパートの話し合いをアレンジし、問題となる共通の感染症に関する共同研究をスタートさせた。

## ・ 中国 CDC チームとの共同

- (1) 細菌性腸管感染症としてEHEC, 赤痢菌のMLVA法のプライマー設定を行った（泉谷）