

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H00863

研究課題名(和文) アデノウイルスと生体との相互作用解析とベクター開発への応用

研究課題名(英文) Development of novel adenovirus vectors through the analysis of the virus with mammalian cells

研究代表者

水口 裕之(Hiroyuki, Mizuguchi)

大阪大学・薬学研究科・教授

研究者番号：50311387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 24,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、近年新たな研究領域として開拓されてきたマイクロRNA(miRNA)や免疫誘導メカニズム、ゲノム編集の観点から、基礎に立ち返って、アデノウイルス(Ad)と宿主の攻防(ウイルスは細胞で複製に最適な環境を作ろうとするのに対し、細胞はそれを防ごうとする)を理解し、それらを遺伝子治療やワクチン、ウイルス療法、さらには基礎研究への応用に適した改良型Adベクターの開発につなげることを目的に研究を行い、良好な結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、Adと宿主の攻防を理解し、研究代表者が有する世界で最先端のAdベクター改変技術を駆使することで、新しい視点からベクター開発(改良)と関連する応用研究を進めるものであり、独創性が高く、学術的意義が大きい。また、日本独自の高性能ベクター開発は、その汎用性の観点から国益を考えただけでも最重要研究課題の一つであり、その社会的意義は極めて大きい。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have done several basic studies about adenoviruses (Ad) in terms of viral replication, microRNA, immune responses, etc. And then, through such basic studies, we tried to develop several types of novel recombinant Ad vectors for gene therapy, vaccine, viral therapy, etc. We also developed novel Ad vectors having gene editing functions.

研究分野：分子生物学

キーワード：ウイルス 遺伝子 癌 免疫学 バイオテクノロジー

1. 研究開始当初の背景

遺伝子治療は、21世紀の革新的医療技術になると当初期待され、1990年代より世界各国で活発に研究開発がなされてきた。しかしながら、個々のベクターをはじめとする遺伝子導入技術の理解が不十分であったことや、遺伝子導入技術そのものが未熟であったため、疾患(目的)に応じたベクターの使い分けや適用がなされず、2000年代初頭の有害事象の発生も相まって、一時はその開発が停滞していた。しかしながら、研究代表者をはじめとする遺伝子治療の実現に情熱をもった研究者の絶え間ない努力もあり、現在遺伝子治療は再び世界的に大きな注目を浴びるに至っている。この要因は、各種ベクターの改良や、個々のベクターの性質の理解が深まり、疾病に応じた最適なベクターの使い分けが進んだことや、新たな遺伝子導入・発現制御技術が開発されたこと、さらには個々の疾病の治療法に関する科学が進展したこと等があげられる。

研究代表者はアデノウイルス(Ad)ベクターの長所(既存のベクター中で最も遺伝子導入効率が高く、高タイターのベクター調製が可能等)を活かしつつ、(i)ウイルス表面タンパク質を遺伝子工学的に改変することにより標的細胞選択性を制御し、従来遺伝子導入が困難であった細胞・組織への適用も可能なAdベクターの開発(特許第3635462号;特許第4328116号;US 6,921,663 B2(米国特許))や、(ii)複数の外来遺伝子を搭載し、目的遺伝子の発現制御能を付与したAdベクターの開発(特許第4183972号)、(iii)標的細胞指向性の変更や既存中和抗体からの回避を目的として、従来の5型Adとは異なる35型Adを基盤とした全く新規なベクター(特許第4237449号、左記の米国・豪州特許も特許査定)の開発、(v)マイクロRNA(miRNA)の発現制御機構を利用した安全性に優れたAdベクターの開発(特許第5645044号、特許第5971599号等)等の、様々な改良型Adベクターの開発に成功してきた。このような改良型Adベクターの開発も相まって、Adベクターは特に癌治療やワクチンを目的にして極めて有望な遺伝子治療用ベクター(ウイルス療法を含む)として期待されているだけでなく、遺伝子の機能解析を目的とした基礎研究の分野においても期待され、非常に幅広いニーズを有している。

2. 研究の目的

本研究では、Adが産生するウイルス核酸(VA-RNA等)やウイルスタンパク質の詳細な機能解析を通して、Adと生体(細胞)との相互作用の理解を深め、さらに近年爆発的な普及をみせるゲノム編集可能なAdベクター系を確立し、Adを用いた遺伝子治療(ワクチンやウイルス療法を含む)や基礎研究への応用の更なる進展に資する研究を行うことを目的とする。これにより、例えば臨床応用が進んでいる腫瘍溶解性Adにおいても、より高い治療効果と安全性を有する製剤の開発にもつながり、我が国独自の技術開発にも直結する。

3. 研究の方法

本研究で使用した全てのAdベクターは、水口(研究代表者)らが開発したimproved in vitro ligation法により作製した。各実験項目に特異的な主な実験方法は以下の通りである。

(1)Adと生体(細胞)との相互作用解析

Ad複製の観点からの解析

Dicer と VA-RNA の機能を解析するため、Dicer をロックダウンした細胞や VA-RNA 発現プラスミド、Ad ベクター、VA-RNA 欠損 Ad である Sub720 等を使用した。mivaRNAII による Ad の増殖促進機構および、mivaRNAII の標的遺伝子を同定するため、マイクロアレイ及び *in silico* 解析を行った。

免疫誘導の観点からの解析

Ad ベクターをマウスに筋肉内投与後、I 型 IFN シグナルによる腸管粘膜 CTL 誘導のメカニズムの解明には、I 型 IFN 受容体欠損マウスを用いた。ヘキサソンの HVR (hexon hypervariable regions) のアミノ酸配列に基づいた立体構造予測により、ヘキサソンの構造を維持しつつ、中和抗体の認識部位となりそうなアミノ酸配列に変異をいれた改変ヘキサソンを設計した。設計した変異型ヘキサソン遺伝子およびその周辺領域を含むプラスミドと、Ad ベクターゲノムをコードしたプラスミドを E.coli BJ5183 (recBC and sbcBC) に同時に形質転換することで、相同組換えによりヘキサソン遺伝子に変異を有した Ad ベクタープラスミドを作製した。

(2)CRISPR/Cas9 システム搭載 Ad ベクターの遺伝子治療や基礎研究としての有用性評価ゲノム編集効率の評価は、pEGxxFPアッセイ、T7E1アッセイ、遺伝子配列の解析等により行った。

4. 研究成果

(1)Ad と生体（細胞）との相互作用解析

Ad 複製の観点からの解析

Ad ゲノムより転写される約 160 塩基の非コード RNA である VA-RNA に着目し、研究を進めた。VA-RNA は転写後、miRNA と同様に Dicer によって切断（プロセッシング）され、miRNA の一種である mivaRNA を産生することが明らかとなっていた。本研究で研究代表者らは、Dicer が Ad 増殖に必須の因子である VA-RNA I を切断することで、Ad の増殖を負に制御していること、さらには Dicer のロックダウンにより、Ad 増殖が促進されること、Dicer を介した宿主 miR-27 の産生が SNAP25 や TXN2 の発現制御を通して Ad 感染を阻害することを明らかにした。

また、ヒト 5 型 Ad は小分子ノンコーディング RNA として VA-RNA I に加え、VA-RNA II もコードしている。そこで、本研究では、これまで研究が進んでいなかった VA-RNA II の生理機能の解明を試み、VA-RNA II のプロセッシング産物である mivaRNAII が、CUL4A の発現を抑制することで Ad の増殖を促進することを明らかにした。さらに、shCUL4A カセットを搭載した腫瘍溶解性 Ad を作製し、その機能・有用性を *in vitro*、*in vivo* で明らかにした。本研究成果は、本研究で見いだした新たなメカニズムを搭載したウイルス複製能に優れた新規腫瘍溶解性 Ad の開発に直結するものであり、今後の更なる応用が期待される。

免疫誘導の観点からの解析

Ad ベクター投与により惹起される細胞性および液性免疫応答は、Ad ベクターを遺伝子治療に用いる際の大きな障壁であるが、この免疫反応を巧みに利用すれば、ワクチンベクターとして最適なベクターとなりうる。研究代表者らはこれまでに、Ad ベクターを筋肉内へ投与すると、全身だけでなく粘膜面においても搭載抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞(CTL)を

強く誘導可能であることを明らかにし、全身及び粘膜の双方において強い免疫応答を誘導可能であることを明らかにした。そこで本研究では、そのメカニズム解明に関する研究を行った。その結果、Ad ベクターを筋肉内投与後に惹起される I 型 IFN シグナルにより所属リンパ節で Th17 分化誘導サイトカインが発現上昇することで Th17 が誘導され、その後この Th17 が所属リンパ節から腸管粘膜面へと移行し、腸管粘膜面での抗原特異的な CTL 誘導を促進することを明らかにした。本メカニズムの解明は、未だ明らかになっていない全身免疫系から粘膜免疫系への橋渡し機構の解明に繋がると期待される。さらには、粘膜を初発感染部位とする多くの新興・再興感染症予防の発展に大きく貢献できると考えられる。

Ad ベクターは現在、ベクター投与による生じる免疫反応を逆に利用して、新型コロナウイルスや HIV、エボラ出血熱、高病原性インフルエンザ、C 型肝炎、マラリア、結核、ジカなどの新興・再興感染症に対するワクチンベクターとして利用する試みが盛んに行われている。Ad ベクターを用いた HIV ワクチンの臨床試験では、生体が有するヒト 5 型 Ad に対する既存抗体がワクチン効果に影響を及ぼしていることが報告されている。そこで、抗体の標的となることが想定されるヘキソンの 7 つの HVR 領域に変異を導入した Ad ベクターを開発し、その機能を評価した。その結果、ヘキソン HVR に変異を導入することで、ウイルス複製能の減弱、ひいてはベクター収量の減少がみられ、ヘキソン HVR に導入する変異を最適化する必要が考えられた。

(2) CRISPR/Cas9 システム搭載 Ad ベクターの遺伝子治療や基礎研究としての有用性評価

広範な細胞種に高効率に遺伝子導入可能な Ad ベクターを用いて、CRISPR/Cas9 システムを使用できれば、基礎研究だけでなく遺伝子治療等への応用を含めその汎用性は極めて大きい。研究代表者らは、そのような観点から CRISPR/Cas9 システム搭載 Ad ベクターの開発に着手し、テトラサイクリンの遺伝子発現制御系を搭載した改良型 Ad ベクターを用いることで高タイトーの Cas9 発現 Ad ベクターが得られる技術開発に成功した。一方で、本研究では、Ad ベクター作用後産生される I 型 IFN により、gRNA コピー数が低下し、その結果、ゲノム編集効率が低下することを見だし、注意を要することを明らかにした。さらには、Cas9 とは異なる特徴を持つヌクレアーゼとして開発された Cas12a (Cpf1) を発現する Ad ベクターの開発を行った。即ち、AsCpf1 及び LbCpf1 搭載 Ad ベクター (Ad-AsCpf1、Ad-LbCpf1) の作製を行った。しかしながら、Ad-AsCpf1 の回収タイトー (力価) は低く、さらに Ad-LbCpf1 は取得が不可能であった。一方で、Ad-AsCpf1 は高いゲノム編集効率を示したことから、高タイトーの Ad ベクターが回収できれば、その有用性は高いことが明らかとなった。そこで、Tet-On システムまたは肝臓特異的 AHA プロモーターを用いて、ベクター増幅中の Cpf1 の発現を抑制することを試みたところ、機能的かつ高タイトーの Cpf1 発現 Ad ベクターの作製に成功した。今後の応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Koujima T., Tazawa H., Ieda T., Araki H., Fushimi T., Shoji R., Kuroda S., Kikuchi S., Yoshida R., Umeda Y., Teraishi F., Urata Y., Mizuguchi H., Fujiwara T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Oncolytic Virus-Mediated Targeting of the ERK Signaling Pathway Inhibits Invasive Propensity in Human Pancreatic Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol. Ther. Oncolysis.	6. 最初と最後の頁 107-117
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.omto.2020.03.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kanaya N., Kuroda S., Kakiuchi Y., Kumon K., Tsumura T., Hashimoto M., Morihiro T., Kubota T., Aoyama K., Kikuchi S., Nishizaki M., Kagawa S., Tazawa H., Mizuguchi H., Urata Y., Fujiwara T.	4. 巻 28
2. 論文標題 Immune Modulation by Telomerase-Specific Oncolytic Adenovirus Synergistically Enhances Antitumor Efficacy with Anti-PD1 Antibody.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol. Ther.	6. 最初と最後の頁 794-804
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ymthe.2020.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Wakabayashi K., Sakurai F., Ono R., Fujiwara T., Mizuguchi H.	4. 巻 40
2. 論文標題 Development of a novel oncolytic adenovirus expressing a short-hairpin RNA against Cullin 4A.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 161-168
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.13937	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsukamoto T., Sakai E., Nishimae F., Sakurai F., Mizuguchi H.	4. 巻 304
2. 論文標題 Efficient generation of adenovirus vectors carrying the Clustered regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR)-CRISPR associated proteins (Cas)12a system by suppressing Cas12a expression in packaging cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Biotech.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbiotec.2019.08.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato A., Hirai T., Koizumi N., Hatakeyama S., Watanabe A., Nomura T., Sakurai F., Mizuguchi H., Utoguchi N.	4. 巻 2
2. 論文標題 Adenovirus Fiber can Distribute Itself to the Cell Surface without Membrane Damage.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 113-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wakabayashi K., Machitani M., Tachibana M., Sakurai F., Mizuguchi H.	4. 巻 93
2. 論文標題 A MicroRNA Derived from Adenovirus Virus-Associated RNAII Promotes Virus Infection via Posttranscriptional Gene Silencing.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Virol.	6. 最初と最後の頁 e01265-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01265-18.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsukamoto T., Sakai E., Iizuka S., Taracena-Gandar M., Sakurai F., Mizuguchi H.	4. 巻 41
2. 論文標題 Generation of the adenovirus vector-mediated CRISPR/Cpf1 system and the application for primary human hepatocytes prepared from humanized mice with chimeric liver.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1089-1095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00222.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tomita K., Sakurai F., Iizuka S., Hemmi M., Wakabayashi K., Tachibana M., Katayama K., Kamada H., Mizuguchi H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Antibodies against adenovirus fiber and penton base proteins inhibit adenovirus vector-mediated transduction in the liver following systemic administration.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 12315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30947-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Asada A., Hayakawa H., Yanase N., Abe K., Sakurai F., Mizuguchi H., Urata Y.	4. 巻 41
2. 論文標題 A flow cytometry-based Method to determine the titer of adenoviruses expressing an extraneous gene.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1615-1619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00316.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takakura M., Matsumoto T., Nakamura M., Mizumoto Y., Myojyo S., Yamazaki R., Iwadare J., Bono Y., Orisaka S., Obata T., Izuka T., Kagami K., Nakayama K., Hayakawa H., Sakurai F., Mizuguchi H., Urata Y., Fujiwara T., Kyo S., Sasagawa T., Fujiwara H.	4. 巻 109
2. 論文標題 Detection of circulating tumor cells in cervical cancer using a conditionally replicative adenovirus targeting telomerase-positive cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 231-240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13449	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe J., Togo S., Sumiyoshi I., Namba Y., Suina K., Mizuno T., Kadoya K., Motomura H., Iwai M., Nagaoka T., Sasaki S., Hayashi T., Uekusa T., Abe K., Urata Y., Sakurai F., Mizuguchi H., Kato S., Takahashi K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinical features of squamous cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearrangement: a retrospective analysis and review.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 24000-24013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25257.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hemmi M., Tachibana M., Fujimoto N., Shoji M., Sakurai F., Kobiyama K., Ishii K.J., Akira S., Mizuguchi H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Th17 Promotes Induction of antigen-specific gut-mucosal CTLs following adenovirus vector vaccination.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 1456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2017.01456.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Machitani M., Sakurai F., Wakabayashi K., Nakatani K., Tachibana M., Kato N., Fujiwara T., Mizuguchi H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Suppression of oncolytic adenovirus-mediated hepatotoxicity by liver-specific inhibition of NF- κ B.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol. Ther. Oncolysis.	6. 最初と最後の頁 76-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omto.2017.10.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iizuka S., Sakurai F., Tachibana M., Ohashi K., Mizuguchi H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Neonatal gene therapy for hemophilia B by a novel adenovirus vector showing sustained transgene expression via a reduction in the leaky expression of viral genes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol. Ther. Methods. Clin. Dev.	6. 最初と最後の頁 183-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtm.2017.07.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Machitani M., Sakurai F., Wakabayashi K., Nakatani K., Tachibana M., Mizuguchi H.	4. 巻 91
2. 論文標題 MicroRNA miR-27 inhibits adenovirus infection by suppressing the expression of SNAP25 and TXN2.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Virol., 91, e00159-17 (2017)	6. 最初と最後の頁 e00159-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00159-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Machitani M., Sakurai F., Wakabayashi K., Nakatani K., Takayama K., Tachibana M., Mizuguchi H.	4. 巻 40
2. 論文標題 Inhibition of CRISPR/Cas9-mediated genome engineering by a type I interferon-induced reduction in guide RNA expression.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 272-277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b16-00700	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計28件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 塚本智仁、酒井英子、西前文敬、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 プロモーター改変による高力価CRISPR-LbCas12a搭載アデノウイルスベクターの作製
3. 学会等名 第66回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本智仁、酒井英子、西前文敬、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 Cas12aの発現はアデノウイルスベクターの産生を阻害する
3. 学会等名 日本ゲノム編集学会第4回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 櫻井文教、飯塚俊輔、大橋一夫、水口裕之
2. 発表標題 アデノウイルスベクターを用いたFc融合型血液凝固第IX因子の過剰発現による胎児期血友病治療に関する検討
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池本星南、高山耕輔、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 35型アデノウイルスを基盤とした新規腫瘍溶解性アデノウイルスの開発
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 櫻井文教、清水かほり、飯塚俊輔、塚本智仁、西前文敬、酒井英子、高山和雄、石田雄二、立野（向谷）知世、茶山一彰、水口裕之
2. 発表標題 ウイルス遺伝子の発現抑制により高い安全性と長期的な遺伝子発現を可能にした改良型アデノウイルスベクターの開発
3. 学会等名 第15回広島肝臓プロジェクト研究センター
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本智仁、酒井英子、西前文敬、石田雄二、立野（向谷）知世、茶山一彰、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 CRISPR-Cas12a搭載アデノウイルスベクターによるゲノム編集
3. 学会等名 第15回広島肝臓プロジェクト研究センター
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野良輔、高山耕輔、池本星南、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 35型アデノウイルスを基盤とした新規腫瘍溶解性アデノウイルスの開発
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakurai F., Shimizu K., Iizuka S., Ono R., Tsukamoto T., Nakamura S.I., Nishinaka T., Terada T., Mizuguchi H.
2. 発表標題 Adenovirus vector-induced hepatotoxicity during the early phase after systemic administration is attributed to IL-6-induced leaky expression of adenovirus genes
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野良輔、高山耕輔、櫻井文教、水口裕之、ヒト35型アデノウイルスを基盤とした新規腫瘍溶解性ウイルスの機能評価
2. 発表標題 ヒト35型アデノウイルスを基盤とした新規腫瘍溶解性ウイルスの機能評価
3. 学会等名 第4回日本遺伝子細胞治療学会 若手研究会セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西前文敬、高山耕輔、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 腫瘍溶解性アデノウイルスにおけるE1遺伝子発現カセットの最適化に関する検討
3. 学会等名 第4回日本遺伝子細胞治療学会 若手研究会セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本智仁、酒井英子、西前文敬、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 Cas12aタンパク発現制御によるCRISPR-Cas12aシステム搭載アデノウイルスベクター作製技術の開発
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野良輔、高山耕輔、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 35型アデノウイルスを基盤とした新規腫瘍溶解性ウイルスの開発と機能評価
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池本星南、櫻井文教、高山耕輔、岡部隆宏、十合晋作、水口裕之
2. 発表標題 末梢循環腫瘍細胞の高感度な検出に向けた制限増殖型アデノウイルスの改良
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚本智仁、酒井英子、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 CRISPR/Cpf1搭載アデノウイルスベクターの作製とヒト肝細胞キメラマウス由来肝細胞への適用
3. 学会等名 第65回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塚本智仁、酒井英子、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 CRISPR/Cpf1搭載アデノウイルスベクターの作製
3. 学会等名 日本ゲノム編集学会第3回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Machitani M., Sakurai F., Wakabayashi K., Tachibana M., Kato N., Fujiwara T., Mizuguchi H.
2. 発表標題 Suppression of oncolytic adenovirus-mediated hepatotoxicity by liver-specific inhibition of NF- κ B
3. 学会等名 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 若林圭作、町谷充洋、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 アデノウイルスが発現するVA-RNAIIは、microRNAの前駆体としてAdの増殖に寄与する
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塚本智仁、酒井英子、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 高タイターCpf1発現アデノウイルスベクターの作製
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西前文敬、若林圭作、塚本智仁、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 ゲノム編集技術を利用したアデノウイルスベクターの新規改変法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯塚俊輔、櫻井文教、立花雅史、大橋一夫、水口裕之、
2. 発表標題 新規Adベクターによる血友病新生児に対する遺伝子治療効果の検討
3. 学会等名 第17回シンポジウム遺伝子デリバリー研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 飯塚俊輔、櫻井文教、立花雅史、大橋一夫、水口裕之
2. 発表標題 肝臓特異的なマイクロRNAを利用して肝障害性を低減させた新規アデノウイルスベクターによる血友病遺伝子治療に関する検討
3. 学会等名 第33回日本DDS学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shunsuke Iizuka, Fuminori Sakurai, Masashi Tachibana, Kazuo Ohashi, Hiroyuki Mizuguchi
2. 発表標題 Neonatal gene therapy for hemophilia B by a novel adenovirus vector showing sustained transgene expression via a reduction in the leaky expression of Ad genes
3. 学会等名 第23回日本遺伝子細胞治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Wakabayashi, M. Machitani, M. Tachibana, F. Sakurai, H. Mizuguchi
2. 発表標題 Promotion of adenovirus infection by a microRNA derived from adenovirus Virus-Associated RNA II
3. 学会等名 第23回日本遺伝子細胞治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Wakabayashi, M. Machitani, M. Tachibana, F. Sakurai, H. Mizuguchi
2. 発表標題 Truncated form of virus-associated RNA II, mivaRNA II, promotes adenovirus replication in a post-transcriptional gene silencing manner
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hemmi M., Tachibana M., Fujimoto N., Shoji M., Sakurai F., Kobiyama K., Ishii K. J., Akira S., Mizuguchi H.
2. 発表標題 Th17 promotes the induction of antigen-specific gut-mucosal CTLs following intramuscular vaccination of an adenovirus vector,
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会,
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水口裕之
2. 発表標題 アデノウイルスと遺伝子治療、ウイルス療法
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高山耕輔、若林圭作、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 高性能な腫瘍溶解性アデノウイルスの開発に向けたE1遺伝子発現カセットの最適化に関する検討
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塚本智仁、酒井英子、高山和雄、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 CRISPR/Cpf1搭載アデノウイルスベクターによるゲノム編集効率の評価
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 立花雅史、邊見昌久、水口裕之	4. 発行年 2018年
2. 出版社 CMC出版	5. 総ページ数 260
3. 書名 ドラッグデリバリーシステム-バイオ医薬品創成に向けた組織、細胞内、核内送達技術の開発- (担当: 分担執筆, 範囲: 第22章 粘膜免疫誘導型ワクチンとしてのアデノウイルスベクター)	
1. 著者名 水口裕之・早川堯夫	4. 発行年 2018年
2. 出版社 エル・アイ・シー出版	5. 総ページ数 504
3. 書名 バイオリジクスの開発と品質・安全性確保 下巻 (担当: 分担執筆, 範囲: 第2章第1節 アデノウイルスベクター)	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 腫瘍溶解性ヒト35型アデノウイルス	発明者 水口裕之、櫻井文教	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/006383	出願年 2020年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 腫瘍溶解性ヒト35型アデノウイルス	発明者 水口裕之、櫻井文教	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、US62/804,334	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	櫻井 文教 (Sakurai Fuminori) (70370939)	大阪大学・薬学研究科・准教授 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	立花 雅史 (Tachibana Masashi) (80513449)	大阪大学・薬学研究科・助教 (14401)	
連携研究者	石井 健 (Ishii Ken) (00448086)	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所アジュバンド開発プロジェクト・上席研究員 (84420)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関