

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H00664

研究課題名（和文）新規アデノウイルス製剤の開発基盤研究

研究課題名（英文）Development of novel recombinant adenoviruses

研究代表者

水口 裕之（Mizuguchi, Hiroyuki）

大阪大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：50311387

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 26,100,000円

研究成果の概要（和文）：アデノウイルス（Ad）は癌細胞だけで選択的に複製し癌細胞を死滅させる腫瘍溶解性Ad（ウイルス療法）、あるいは感染症に対するワクチンベクターとして臨床試験で広く用いられ、さらなる改良により有効性の向上が期待されている。本研究では、抗ヒト5型Ad抗体による影響を受けないヒト35型Adをベースとした腫瘍溶解性ウイルスやヘキソン改変Ad（非増殖型Adベクターおよび腫瘍溶解性Ad）、さらにはゲノム編集用Adベクター系を確立し、Adを用いた遺伝子治療（ウイルス療法やワクチンを含む）や基礎研究への進展に資する基盤技術開発を行い、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、腫瘍溶解性AdやAdベクターワクチン、さらにはゲノム編集と組み合わせた遺伝子治療への応用に向けて、研究代表者が有する世界で最先端のAd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）：Replication-incompetent adenovirus (Ad) vectors induce moderate levels of innate immunity and have relatively high thermostability, making them very attractive as potential vaccine vectors. In addition, oncolytic Ad are among the most promising oncolytic viruses. In this study, we have done several basic studies about the improvement of recombinant Ad. Following recombinant Ad were developed and evaluated. Oncolytic Ad fully composed of human Ad serotype 35, hexon/fiber-modified Ad vectors for circumventing neutralizing anti-Ad antibodies, and 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

近年の遺伝子治療のめざましい復活は、申請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により、各種遺伝子治療用ベクターの改良が進んだこと、各種ベクターの特性や機能の理解によって疾病に応じた適切なベクターの使い分けが進んだこと、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大きな要因である。例えば、癌に対する遺伝子治療では、癌細胞選択的な複製能を示す組換えアデノウイルス(Ad)やヘルペスウイルス等を用いて、癌細胞でのウイルス複製に伴う細胞死や抗腫瘍免疫を惹起させることによる治療法(腫瘍溶解性ウイルスを用いたウイルス療法と呼ばれる)が有効であることが明らかになっている。また、白血病に対しては、CAR(Chimeric antigen receptor)を発現したT細胞を用いた癌免疫療法(CAR-T療法)が日本を含む各国で承認された。

申請者らは、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、高タイトル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の改変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(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(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を基盤とした新規ベクター(特許第4237449号、左記の米国・豪州特許も特許査定)、( )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(特許第5645044号、特許第5971599号等)等の、様々な改良型Adベクターの開発に先駆的に取り組んできた。このような技術開発も相まって、Adは癌治療のための腫瘍溶解性ウイルスや、感染症に対するワクチンベクター(非増殖型Adベクターを用いる)としてだけでなく、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

従来、Adベクターや腫瘍溶解性Adには、ウイルス遺伝子の解析が最も進んだヒト5型Adが用いられてきた。一方で、ヒトにおいては抗ヒト5型Ad抗体の保持率が高く、既存抗体が治療効果に影響を及ぼすことがあることが知られている。例えば、メルク社とNIHのグループが大規模に進めたHIVに対するAdベクターワクチンの臨床試験で予防効果が認められなかったのは、抗ヒト5型Ad抗体の存在が有力な原因と考えられている。そこで本研究では、( )抗ヒト5型Ad抗体により影響を受けない新規Adベクターおよび腫瘍溶解性Adを、二つの異なったアプローチから開発することを目的とした。具体的には、ヒトにおける既存抗体保持率が極めて低いヒト35型Adを基本骨格とした腫瘍溶解性ウイルス製剤の開発、および抗ヒト5型Ad抗体の主要なエピトープであるヘキソンタンパク質の超可変領域(HVR)に変異を導入し抗ヒト5型Ad抗体による認識能を回避したAdベクター、および腫瘍溶解性Adの開発を行った。

さらに近年爆発的な普及をみせるゲノム編集技術を、既存のヒト5型Adベクターや

本研究で開発する新規 Ad ベクターと組み合わせれば、ゲノム編集におけるデリバリーの問題が克服され、遺伝子治療だけでなく基礎研究のツールとしても極めて有用な基盤技術になる。そこで、( ) Cas9 や新規ヌクレアーゼとして注目されている Cas12a (Cpf1) を効率良く発現できる Ad ベクターを開発するとともに、遺伝子破壊だけでなく遺伝子置換/ノックインが可能な技術開発を行った。Ad ベクターによる遺伝子置換によるゲノム編集が可能になれば、腫瘍溶解性ウイルスやワクチンベクターとしてだけでなく、遺伝病をターゲットとした遺伝子治療法にも有用になると期待される。

以上の研究を通して、より高い治療効果と安全性を有する Ad 製剤を開発し、我が国独自の技術開発を確立することを目的とした。

### 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。各実験項目の主な実験方法は以下の通りである。

#### (1) 抗ヒト 5 型 Ad 抗体の回避が可能な技術開発

ヒト 35 型 Ad を基本骨格とした腫瘍溶解性ウイルス製剤の開発

E1 および E3 領域を除くヒト 35 型 Ad の全長を有したベクタープラスミドの E1 欠損領域に hTERT プロモーター制御下で Ad の E1a、E1b を発現するカセットを挿入し、293 細胞にトランスフェクションすることでヒト 35 型腫瘍溶解性 Ad を作製した。

ヘキソン改変 Ad 製剤の開発

ヘキシソンの 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、ヘキシ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ソンを設計した。

#### (2) ゲノム編集用 Ad ベクターの開発

ゲノム編集効率の評価は、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) 抗ヒト 5 型 Ad 抗体の回避が可能な技術開発

ヒト 35 型 Ad を基本骨格とした腫瘍溶解性ウイルス製剤の開発

これまで遺伝子治療やウイルス療法に広く用いられてきた Ad とは異なるタイプに属するヒト 35 型 Ad を基本骨格とした新しい腫瘍溶解性ウイルスの開発に世界で初めて成功した。35 型腫瘍溶解性 Ad は、悪性度の高いがんを含む広範ながん細胞で高発現している CD46 を受容体としており、従来の CAR を受容体とする 5 型腫瘍溶解性 Ad に比べ、多くのがん種に高い治療効果が期待できることを明らかにした。また、ヒト血清存在下において、5 型腫瘍溶解性 Ad の殺細胞効果が著しく減弱したのに対し、35 型腫瘍溶解性 Ad の殺細胞効果は維持されていることを確認した。

さらに、ヒト 35 型腫瘍溶解性 Ad の抗腫瘍効果のメカニズム解析を行った。その結果、ヒト 35 型腫瘍溶解性 Ad が従来のヒト 5 型腫瘍溶解性 Ad と比較して、腫瘍でのウ

ウイルス増殖レベルが 100 倍以上低いにも関わらず同等の抗腫瘍効果を示すことを見出した。そこで、ヒト 35 型腫瘍溶解性 Ad の抗腫瘍効果には抗腫瘍免疫が関与しているのではないかと考え、解析を行った。その結果、ヒト 35 型腫瘍溶解性 Ad の抗腫瘍効果に NK 細胞が大きく関与していることを明らかにした。また、ヒト 35 型腫瘍溶解性 Ad による抗腫瘍効果が、固形がんだけでなく転移モデルでも認められることを明らかにした。

#### ヘキソン改変 Ad 製剤の開発

抗ヒト 5 型 Ad 抗体の主なターゲットである 7 つのヘキソン HVR 領域に変異を導入した Ad ベクタープラスミドの作製を行った。具体的には、ヘキソン各 HVR 領域の改変が容易なように、*in vitro* ligation を利用して簡便に各 HVR を改変できるヘキソン改変 Ad ベクター作製法を新規に開発した。本方法を用いて、当初 7 つのヘキソン HVR 領域に変異を導入した Ad ベクターの作製を試みたが、HVR6 に変異を導入するとウイルスが回収できない (HVR6 の変異がウイルス増幅に負に働く) ことが判明した。そこで、HVR6 を除く他の全ての HVR に変異を導入した Ad ベクターを作製した。その結果、ウイルス増幅への影響はなく、遺伝子発現能も従来の Ad ベクターと同等であることを確認した。さらに本改変 Ad ベクターは、従来のヒト 5 型 Ad ベクターやファイバー領域のみをヒト 35 型 Ad 由来のものに置換した Ad ベクターに比べ、ヒト血清存在下において (多くのヒトはヒト 5 型 Ad に対する抗体を有している) 優れた遺伝子発現能を有することを確認した。

#### (2) ゲノム編集用 Ad ベクターの開発

Cas12a は、ゲノム切断面に Cas9 の場合とは異なり突出末端を形成するため高効率な遺伝子ノックインが期待できることや、Off-Target 効果が低いことから注目を集めている。一方我々は最近、Cas12a がプロテアソームにより速やかな分解を受けることを見出し、プロテアソームによる分解を回避可能な Cas12a 変異体が開発できれば、飛躍的なゲノム編集効率の向上が期待できると考えられる。そこで、Cas12a のユビキチン化に寄与する Cas12a 中のアミノ酸残基の同定を目指して、質量分析により解析を行ったが、ユビキチン化に寄与する Cas12a 中のアミノ酸残基を同定することが困難であった。

一方、より優れた Cas12a 搭載 Ad ベクターの開発を目指して、Cas12a に付与する核局在化シグナルの検討を行った。その結果、核局在化シグナルの追加付与することで、Cas12a の核移行性が向上するだけでなく、細胞内での Cas12a の分解が抑えられる結果、ゲノム編集効率が向上することを明らかにした。従って、核局在化シグナルの最適化により、ユビキチン化に伴うタンパク分解を回避できることを見出した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Ono R., Takayama K., Onishi R., Tokuoka S., Sakurai F., Mizuguchi H.	4. 巻 43
2. 論文標題 Treatment of human pancreatic cancers following local and systemic administration of oncolytic adenovirus serotype 35.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 537-546
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.16190	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 Ono R., Nishimae F., Wakida T., Sakurai F., Mizuguchi H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of pre-existing anti-adenovirus antibodies on transgene expression levels and therapeutic efficacies of arming oncolytic adenovirus.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 21560
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-26030-3	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 Nishimae F., Sakurai F., Ono R., Onishi R., Takayama K., Mizuguchi H.	4. 巻 103
2. 論文標題 A dopamine antagonist, domperidone, enhances the replication of an oncolytic adenovirus in human tumor cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Gen. Virol.	6. 最初と最後の頁 1752
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1099/jgv.0.001752	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 水口裕之	4. 巻 285
2. 論文標題 新規アデノウイルス製剤 ～非増殖型ベクターと腫瘍溶解性ウイルス～	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 310-316
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 無
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 櫻井文教、水口裕之	4. 巻 38
2. 論文標題 腫瘍溶解性ウイルスによる抗腫瘍免疫の活性化とがん免疫療法との併用	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ドラックデリバリーシステム	6. 最初と最後の頁 24-30
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 無
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 水口裕之	4. 巻 -
2. 論文標題 アデノウイルスベクターワクチン設計のサイエンス ~ COVID-19に対するワクチン開発を中心に ~	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 別冊・医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 83-88
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 無
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 水口裕之	4. 巻 37
2. 論文標題 アデノウイルスベクターワクチンの現状と展望	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ドラックデリバリーシステム	6. 最初と最後の頁 421-428
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 無
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 Sakurai F., Tsukamoto T., Ono R., Nishimae F., Shiota A., Iizuka S., Shimizu K., Sakai E., Ishida Y., Tateno C., Chayama K., Mizuguchi H.	4. 巻 44
2. 論文標題 Transduction properties of an adenovirus vector containing sequences complementary to a liver-specific microRNA, miR-122a, in the 3' -untranslated region of the E4 gene in human hepatocytes from chimeric mice with humanized liver.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1506-1513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00394	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 Kano J., Koizumi N., Terada A., Matsuoka A., Hirai T., Nomura T., Mizuguchi H., Utoguchi N.	4. 巻 4
2. 論文標題 Fiber-knob region of adenovirus type 5 vector promotes migration of A549 cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 17-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpbreports.4.1_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 Hirai T., Kono K., Sawada R., Kuroda T., Yasuda S., Matsuyama S., Matsuyama A., Koizumi N., Utoguchi N., Mizuguchi H., Sato Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 A selective cytotoxic adenovirus vector for concentration of pluripotent stem cells in human pluripotent stem cell-derived neural progenitor cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 11407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-90928-7	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 Hirai T., Sato A., Koizumi N., Kurioka Y., Suzuki Y., Kano J., Yamakawa M., Nomura T., Fujii M., Sakurai F., Mizuguchi H., Watanabe Y., Utoguchi N.	4. 巻 102
2. 論文標題 The infectivity of progeny adenovirus in the presence of neutralizing antibody.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Gen. Virol.	6. 最初と最後の頁 1590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jgv.0.001590	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 Ono R., Takayama K., Sakurai F., Mizuguchi H.	4. 巻 20
2. 論文標題 Efficient antitumor effects of a novel oncolytic adenovirus fully composed of species B adenovirus serotype 35.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol. Ther. Oncolysis.	6. 最初と最後の頁 399-409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omto.2021.01.015	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 Sakurai F., Tachibana M., Mizuguchi H.	4. 巻 42
2. 論文標題 Adenovirus vector-based vaccine for infectious diseases.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Metab. Pharmacokinet.	6. 最初と最後の頁 100432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2021.100432	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 水口裕之	4. 巻 279
2. 論文標題 アデノウイルスベクターワクチン設計のサイエンス ~ COVID-19に対するワクチン開発を中心に ~	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 999-1004
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 無
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 Sakurai F., Nishimae F., Takayama K., Mizuguchi H.	4. 巻 41
2. 論文標題 Optimization of an E1A gene expression cassette in an oncolytic adenovirus for efficient tumor cell killing activity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 773-782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14829.	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 Shimizu K., Sakurai F., Iizuka S., Ono R., Tsukamoto T., Nishimae F., Nakamura SI., Nishinaka T., Terada T., Fujio Y., Mizuguchi H.	4. 巻 206
2. 論文標題 Adenovirus Vector-Induced IL-6 Promotes Leaky Adenoviral Gene Expression, Leading to Acute Hepatotoxicity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Immunol.	6. 最初と最後の頁 410-421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2000830. Epub 2020 Dec 4.	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 Hagihara Y., Sakamoto A., Tokuda T., Yamashita T., Ikemoto S., Kimura A., Haruta M., Sasagawa K., Ohta J., Takayama K., Mizuguchi H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Photoactivatable oncolytic adenovirus for optogenetic cancer therapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Death Dis.	6. 最初と最後の頁 570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-020-02782-6.	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 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. Epub 2020 Jan 10.	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 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 小野良輔、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 Evaluation of anti-tumor effects of oncolytic adenovirus serotype-35 via activation of natural killer cells
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野良輔、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 腫瘍溶解性35型アデノウイルスによるNK細胞の活性化を利用した新規がん治療法の開発
3. 学会等名 第72回日本薬学会 関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 朝山晃、塚本智仁、酒井英子、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 CRISPR-Cas9および-Cas12aによる遺伝子ノックイン効率の比較検討
3. 学会等名 第72回日本薬学会 関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塩田葵、北嶋祐里、池本星南、大西里佳、鎌田春彦、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 中和抗体回避能を有したヘキソン・ファイバー改変アデノウイルスベクターシステムの開発
3. 学会等名 第72回日本薬学会 関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 脇田拓朗、塩田葵、大西里佳、平井敏郎、吉岡靖雄、櫻井文教、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 アデノウイルスベクターワクチンの鼻腔内投与によるワクチン効果誘導における基礎的検討
3. 学会等名 第72回日本薬学会 関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大西里佳、池本星南、塩田葵、塚本智仁、朝山晃、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 高いベクター産生量を示す改良型35型アデノウイルスベクターワクチンの開発
3. 学会等名 第72回日本薬学会 関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fuminori Sakurai, Hiroyuki Mizuguchi
2. 発表標題 Development of a replication-incompetent adenovirus vector and oncolytic adenovirus containing microRNA-mediated post-transcriptional de-targeting system
3. 学会等名 日本薬物動態学会第37回年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 徳岡空良、小野良輔、立花雅史、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 ヒト35型腫瘍溶解性アデノウイルスによるウイルス感染非依存的な抗腫瘍効果誘導機構の解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小阪田悠生、朝山晃、塚本智仁、酒井英子、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 様々な細胞株におけるCRISPR-Cas13システム適用可能性の検討
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ryosuke Ono, Fuminori Sakurai, Hiroyuki Mizuguchi
2. 発表標題 Oncolytic adenovirus serotype-35 suppresses tumor growth via activation of natural killer cells
3. 学会等名 14th International Oncolytic Virotherapy Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水口裕之
2. 発表標題 次世代アデノウイルス製剤の開発基盤研究 ~遺伝子治療、ウイルス療法からワクチンまで~
3. 学会等名 ACTJapanフォーラム(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻井文教、小野良輔、高山耕輔、水口裕之
2. 発表標題 35型アデノウイルスを基本骨格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37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 miRNAによる遺伝子発現制御機構を利用した次世代アデノウイルスベクターの開発と肝障
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fuminori Sakurai, Ryosuke Ono, Hiroyuki Mizuguchi
2. 発表標題 Development of a novel oncolytic adenovirus based on adenovirus serotype 35
3. 学会等名 第27回日本遺伝子細胞治療学会（招待講演）
4. 発表年 2021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 Efficient anti-tumor effects of a novel oncolytic adenovirus fully composed of species B2 adenovirus serotype 35
3. 学会等名 第27回日本遺伝子細胞治療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fuminori Sakurai, Kahori Shimizu, Shunsuke Iizuka, Ryosuke Ono, Tomohito Tsukamoto, Fumitaka Nishimae, Shin-ichiro Nakamura, Toru Nishinaka, Tomoyuki Terada, Yasushi Fujio, and Hiroyuki Mizuguchi
2. 発表標題 Elucidation of the mechanism of adenovirus vector-induced hepatotoxicity during the early phase after systemic administration -involvement of inflammatory cytokine-induced leaky adenoviral gene expression
3. 学会等名 第27回日本遺伝子細胞治療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野良輔、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 Novel oncolytic adenovirus fully composed of adenovirus serotype 35 for treatment of pancreatic cancer.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水田陽菜、塚本智仁、酒井英子、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 核局在性向上型Cas12a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 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩田葵、西前文敬、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 Replication competent adenovirus (RCA) の出現を抑制可能なアデノウイルスベクターシステムの最適化
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚本智仁、水田陽菜、酒井英子、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 高効率な in vivo ゲノム編集を目指した核局在向上型CRISPR-Cas12aシステム搭載アデノウイルスベクターの開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022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型腫瘍溶解性アデノウイルスによる抗腫瘍効果誘導メカニズムの解明
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塩田葵、西前文敬、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 Adenovirus Death Protein (ADP)遺伝子を保持したアデノウイルスベクターの開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大西里佳、池本星南、塩田葵、塚本智仁、朝山晃、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 高効率に産生可能な35型Adベクターワクチンの開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 朝山晃、塚本智仁、酒井英子、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 CRISPR-Cas9および-Cas12aによるノックイン法の比較を可能とするレポーター細胞の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水口裕之
2. 発表標題 新興・再興感染症に対するアデノウイルスベクターワクチン ~COVID-19に対するワクチン開発を中心に~
3. 学会等名 第25回日本ワクチン学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水口裕之
2. 発表標題 アデノウイルスベクターの基本的性質、作製法、応用例について
3. 学会等名 千里ライフサイエンス財団技術講習会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野良輔、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 Efficient antitumor effects of a novel oncolytic adenovirus fully composed of species B2 adenovirus serotype 35
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020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 異なる血清型の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と機能評価
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021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 新規制限増殖型アデノウイルスを用いた高効率な末梢循環腫瘍細胞の検出に関する検討
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 塩田葵、西前文敬、櫻井文教、水口裕之
2. 発表標題 Adenovirus Death Protein (ADP)を保持したアデノウイルスベクターの開発
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ヘキソン改変型アデノウイルスベクター	発明者 水口裕之、櫻井文教、鎌田春彦	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-102883	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔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
研究協力者	櫻井 文教  (Sakurai Fuminori)		
研究協力者	立花 雅史  (Tachibana Masashi)		

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
---------	---------