

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 4 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22390030

研究課題名（和文） ターゲティング能を有したアデノウイルスベクターの開発基盤研究

研究課題名（英文） The development of the novel targeted adenovirus vectors

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

研究成果の概要（和文）：遺伝子治療の成功に向けては、目的とする細胞・組織にのみ、効率よく、安全に遺伝子導入し、かつ安定して遺伝子を発現できるベクターの開発が求められている。既存の遺伝子導入ベクターの中では最も優れた遺伝子導入活性を有するベクターの1つであるアデノウイルス（Ad）ベクターのターゲティング能の向上に向けて、Ad 外殻タンパク質の化学的な修飾あるいは遺伝子工学的な改変による最適化と、新規ターゲティング分子の Ad ベクターへの挿入を組み合わせることによって、全く新しい標的組織指向型 Ad ベクターを開発することに成功した。

研究成果の概要（英文）：To accomplish successful gene therapy, it is necessary to deliver the gene safely into targeted tissues and cells with the stable gene expression. We developed the novel targeted adenovirus (Ad) vectors using the strategies of the chemical or genetic engineering modification of Ad capsid protein and the insertion of the novel targeting molecules into Ad vector.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2011年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2012年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
年度			
年度			
総計	13,500,000	4,050,000	17,550,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：アデノウイルスベクター、ターゲティング、一本鎖抗体、遺伝子治療

1. 研究開始当初の背景

米国においてアデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症に対する世界で初めての遺伝子治療臨床研究が実施されてから約 20 年が経過し、その間、我が国を含め各国で癌などの難治性疾患をはじめとする様々な疾病に対する遺伝子治療が行われた。しかし、一部では優れた治療効果も報告されているものの、その多くは当初期待されていたほどの治

療効果を得ることができていない。その原因は、遺伝子治療の根幹をなす遺伝子導入用ベクターの機能が十分でないことにあると推察される。すなわち、遺伝子治療の成功に向けては、ベクターの性能向上に関する基礎研究の重要性が再認識されている。

これまで様々な遺伝子導入用ベクターが開発されてきたが、アデノウイルス (Ad) ベクターは既存の遺伝子導入用ベクターの中

でも最も優れた遺伝子導入活性を有するベクターの1つである。従来のAdベクターはC群に属する5型Adを基本骨格としているが、分裂細胞・非分裂細胞を問わず遺伝子導入可能であること、物理的に安定であるため超遠心による濃縮が可能であること、容易に高力価のベクターが得られることなど、遺伝子導入用ベクターとして優れた基本的性質を備えており、遺伝子治療臨床研究のみならず基礎研究においても広く用いられている。

しかしながら、従来のAdベクターは生体内投与後、速やかに血中から消失するという欠点が指摘されている。また、生体内に存在する抗Ad中和抗体により、遺伝子導入が阻害される。さらには、肝臓への集積性が高いため、肝臓以外の他の臓器への遺伝子導入が困難であり、肝障害を誘発するといった問題点が報告されている。従って、より有効で安全な遺伝子治療を達成するためには、標的組織特異的に遺伝子導入可能なターゲティングAdベクターの開発が必要である。これまでに、Adベクターの腫瘍組織への標的指向性の向上を目指し、Ad外殻タンパク質であるファイバー領域に、 α vインテグリンに結合するRGD(Arg-Gly-Asp)ペプチドやヘパラン硫酸に結合するポリリジンペプチドなどの外来ペプチドを挿入したAdベクターなどが開発されてきた。しかし、 α vインテグリンやヘパラン硫酸は腫瘍組織で高い発現が認められるものの、正常組織にも発現している。さらに、生体内に投与したとしても標的組織に到達する前に血中から速やかに排除されてしまう。そこで、Adベクターの血中滞留性を向上させるための手段として、Ad粒子表面をポリエチレングリコール(PEG)分子で修飾したPEG化Ad(PEG-Ad)ベクターが開発されてきた。しかしながら、従来のPEG化では、Ad粒子表面がランダムにPEG化されるため、標的組織での遺伝子導入活性が低下するといった問題点が報告されている。以上のように、未だに十分なターゲティング能を有するAdベクターの開発には至っていない。

2. 研究の目的

真に標的組織特異的に遺伝子導入可能なAdベクターを開発するためには、Adベクターの肝集積性の回避及び血中滞留性の向上と、Adベクターへのより組織特異性の高いターゲティング分子の付与が必要不可欠であると考えられる。そこで本研究では下記の検討を行った。

(1)Ad外殻タンパク質のヘキソン領域のみをPEG化し、標的組織での遺伝子導入活性を保ったまま、高い血中滞留性を示すAdベクターの開発を試みた。

(2)肝臓への集積を回避するために、Ad外殻タンパク質のファイバー領域をB群に属する

35型Adのファイバーで置換したファイバー置換型Ad(AdF35)ベクター(生体投与後に肝臓への集積性が低い)に標的組織特異性を付与するため、外来ペプチドを挿入可能なAdF35ベクターの開発を試みた。

(3)Adベクターにさらに高い標的指向性を付与するために、低分子化抗体様の分子であるMonobodyをAd粒子に提示することを試みた。Monobodyとは、ヒトフィブロネクチンType3の10番目のユニットを基本骨格とする低分子化抗体様の分子である。このヒトフィブロネクチンの10番目のユニットは、抗体のVHドメインと非常に似た構造を有しており、ユニットの表面に突出しているBC、DE、FGループのアミノ酸配列を変異させることで、特定の分子に対して結合可能となる。Monobodyは、分子量が約10kDaと小さいこと、分子内にジスルフィド結合を有さず還元条件下である核内でも安定であることから、遺伝子工学的にAd表面に提示するのに適した特性を有していると考えられる。また、Monobodyを従来のAdベクター・ファイバー領域に挿入してもウイルス粒子が形成されないことが予想されたため、本研究ではファイバー領域をT4ファージのフィブリチン由来のファイバーで置換するとともに、ファイバーノブを欠損したノブレスAdベクターを作製し、これにMonobodyを挿入することで、標的組織特異的に遺伝子導入可能なAdベクターの開発を目指した。

3. 研究の方法

(1)①血液凝固第X因子(Factor X; FX)を利用したヘキソン特異的PEG化Ad(PEG-FX-Ad)ベクターの作製

ヒトFXに対し、100倍、500倍、2000倍モル量の活性化PEGを混合し、37°Cで30分間、200rpmで攪拌することでPEG化FX(PEG-FX)を作製した。Ad粒子とPEG-FXのモル比率が、1:1000になるように、Ad-L2とPEG-FXを混合し、室温で30分間反応させた。

②抗Ad血清存在下における遺伝子発現効率の検討

SF295細胞を 1×10^4 cells/wellで96穴プレートに播種し、翌日に各Adベクターと500倍に希釈した抗Ad血清を混合し、室温で20分間反応させた。その後、混合液を3000 VP/cellで細胞に添加し4°C、1.5時間作用させた。その後、細胞を洗浄し、新鮮培地に置換後37°Cで48時間培養し、ルシフェラーゼ活性を測定した。

③PEG-FX-Adベクターの血中半減期の測定

B16固形癌モデルマウスに、Ad-L2もしくはPEG-FX-Ad-L2(PEG-FX:Ad=1000:1)を 1×10^{10} VP/mouseで静脈内投与し、0、2、5、15分後に眼窩採血した。その後、回収したDNAから、Adベクターゲノムコピー数を定量

的に測定した。

④マウス肝臓および腫瘍における遺伝子発現効率の検討

各 Ad ベクター投与 48 時間後、各臓器をマウスより回収した。摘出した各臓器のホモジネートを凍結融解した後、15000 rpm で 5 分遠心分離することで不溶性画分を除去し、上清 20 μ l 中に含まれるホタルルシフェラーゼ活性を測定した。また、タンパク量を Bio-Rad assay kit を用いて測定することによって補正した。

(2)①CD46 陽性および陰性細胞における遺伝子発現効率の検討

各細胞を 96 穴プレートに 1×10^4 cells/well で播種し、翌日、各 Ad ベクターを SK HEP-1 細胞では 300 VP/cell、その他の細胞では 3000 VP/cell の条件下で 37°C 、1.5 時間作用させた。48 時間培養後、ルシフェラーゼ活性を測定した。

②抗 CD46 抗体存在下における遺伝子発現効率の検討

SK-HEP1 細胞を 1×10^4 cells/well で 96 穴プレートに播種し、翌日に 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に調製した anti-human CD46 抗体 M177 もしくはマウス IgG1 κ を含む培地を加えた。 4°C 、1 時間インキュベート後、各種改変 AdF35 ベクターを 300 VP/cell で添加し 4°C 、1.5 時間作用させた。その後、細胞を洗浄し、新鮮培地に置換後 37°C で 48 時間培養し、ルシフェラーゼ活性を測定した。

(3)①リコンビナント EGFR-, VEGFR2-Fc キメラタンパク質、抗 VEGFR2 抗体による遺伝子導入阻害実験

各細胞を 1×10^4 cells/well で 96 穴プレートに播種し、翌日に各 Ad ベクターと 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に調製したリコンビナント EGFR-Fc キメラタンパク質、もしくは、40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ または 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に調製したリコンビナント VEGFR-Fc キメラタンパク質、2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ もしくは 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に調製した anti-human VEGFR2 抗体を室温で 1 時間反応させた。その後、反応液を 3000 VP/cell の条件下で各細胞に、 37°C 、1.5 時間作用させた。新鮮培地に置換後 37°C で 48 時間培養し、ルシフェラーゼ活性を測定した。

②Monobody を挿入した Ad ベクターの標的細胞への結合性の検討

各細胞を 12 穴プレートに 1×10^5 cells/well で播種し、翌日、各 Ad ベクターを 3000 VP/cell の条件下で 4°C 、1.5 時間作用させた。その後回収した細胞から、全 DNA を回収し Ad ゲノムコピー数を測定した。

4. 研究成果

(1)血液凝固第 X 因子 (Factor X ; FX) を利用したヘキソン特異的 PEG 化アデノウイルスベクターの開発

血中で Ad ベクターの主要外殻タンパク質であるヘキソン特異的に FX が結合し、その FX が肝細胞表面上のヘパラン硫酸に結合することで、Ad ベクターが FX 依存的に肝臓に取り込まれる。そこで、FX を PEG 化した PEG 化 FX (PEG-FX) を作製したのち、この PEG-FX と Ad ベクターとを混合することで、PEG-FX-Ad ベクターを開発した。まず、PEG-FX-Ad ベクターが抗 Ad 中和抗体を回避可能か検討するため、抗 Ad 中和抗体存在下における遺伝子導入実験を行った。未修飾の Ad ベクター (Ad-L2) と、PEG 化していない FX を混合した FX-Ad ベクター (FX-Ad-L2) では、抗 Ad 中和抗体存在下において、それぞれ有意に遺伝子発現効率が低下した。これに対し、PEG20000 もしくは PEG40000 で修飾した FX で修飾した PEG-FX-Ad ベクター (PEG20000-, PEG40000- FX-Ad-L2) においては、抗 Ad 中和抗体存在下でも遺伝子発現効率の低下は観察されなかった。従って、PEG-FX-Ad ベクターは抗 Ad 中和抗体による阻害を回避可能であることが示された。次に、PEG-FX で修飾することにより Ad ベクターの血中滞留性が向上するかどうかを検討した。C57BL/6 マウスに、各種 Ad ベクターを静脈内投与し、血中の Ad ベクターゲノム量を測定したところ、PEG20000- FX-Ad-L2 および、PEG40000-FX-Ad-L2 では、Ad-L2 や FX-Ad-L2 と比較して、有意に高い Ad ゲノム量を示した (図 1)。このことから、PEG-FX を用いてヘキソン特異的に PEG 化することにより Ad ベクターの血中滞留性が向上することが示された。

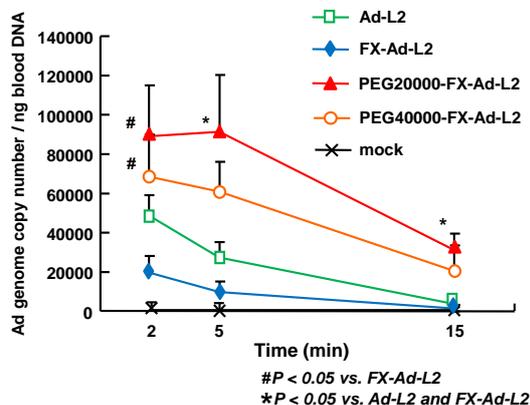


図 1. PEG-FX-Ad の血中滞留性

次に、PEG-FX で修飾することで、Ad ベクターの肝臓での遺伝子発現効率が抑制されるか、また、血中滞留性の向上により腫瘍での遺伝子発現効率が上昇するかを検討するため、皮下腫瘍モデルマウスに各種 Ad ベクターを静脈内投与し、肝臓および腫瘍での遺伝子発現効率を測定した。しかしながら、各群の肝臓における遺伝子発現効率に顕著な差は認められなかった。一方、腫瘍においては、PEG40000-FX-Ad-L2 の遺伝子発現効率は、

有意な差こそ認められないものの、その他のベクターと比較して上昇した。これは、PEG-FX-Ad ベクターの血中滞留性が向上したために、PEG-FX-Ad ベクターの腫瘍への集積性が向上したことによるものと考えられた。

以上の結果から、FX を利用することで簡便かつヘキソン特異的に Ad ベクターを修飾可能であることが示され、作製した PEG-FX-Ad ベクターは、抗 Ad 中和抗体を回避可能であり、血中滞留性の向上が認められた。従って、PEG-FX を用いた修飾法は、組織特異的な遺伝子導入を目指したターゲティング Ad ベクターの開発に向けて、有効な外殻タンパク質修飾法であると考えられる。しかしながら、血中に投与した場合には、PEG-FX-Ad ベクターに結合させた PEG-FX が内因性の FX と置き換わるといった問題点も認められたため、今後は血中に投与しても、内因性 FX と置換しないような工夫が必要である。

(2) 外来ペプチドを挿入可能なファイバー置換型アデノウイルスベクターの開発

AdF35 ベクターによる肝臓における遺伝子発現効率は 5 型 Ad ベクターの約 1000 分の 1 と低く、ターゲティング能を備えた Ad ベクターの開発に向けた基盤ベクターとしての特性も有している。しかし一方で、その感染受容体である CD46 はマウスでは精巣以外ほぼ全ての組織で発現していないものの、ヒトではほぼ全ての細胞で発現しているため、AdF35 ベクターをヒトに投与した場合、広範な組織に遺伝子導入される恐れがある。そこで、ファイバーノブ領域の CD46 との結合部位に外来ペプチドを挿入することで、CD46 への結合性を欠失させるとともに、外来ペプチド依存的に遺伝子導入可能な AdF35 ベクターを開発することを試みた。まず、遺伝子工学的に 35 型 Ad ファイバーノブ領域の FG、HI もしくは IJ loop 内の CD46 との結合に重要な部位に、 α v インテグリンに高親和性を有する RGD ペプチドを挿入した AdF35 ベクターを作製した。CD46 陰性細胞に対し RGD ペプチド挿入 AdF35 ベクターを作用させたところ、FG もしくは HI loop に RGD ペプチドを挿入した AdF35 ベクター作用群 (AdF35-RGD (FG)-L2, AdF35-RGD (HI)-L2) において、従来の AdF35 ベクター (AdF35-L2) と比較し、10 倍以上高い遺伝子発現が得られた。またその遺伝子発現効率は、合成 RGD ペプチドを培地中に添加することにより有意に低下した。従って、これらの AdF35 ベクターは、挿入した RGD ペプチド依存的に遺伝子導入可能であることが示された。一方で、IJ loop に RGD ペプチドを挿入した AdF35 ベクター作用群では遺伝子発現効率の上昇が全く認められなかった。

次に、外来ペプチドを挿入したことで AdF35 ベクターの CD46 への結合性が減少する

か検討するため、CD46 陽性細胞に対し、RGD ペプチド挿入 AdF35 ベクターを作用させた。その結果、従来の AdF35 ベクターと比較し、全ての RGD ペプチド挿入 AdF35 ベクター作用群で遺伝子発現効率が顕著に減少した。従って、外来ペプチドをファイバーノブの各領域に挿入したことで、CD46 への親和性が減少したものと推察された。さらに抗 CD46 抗体存在下において各種 AdF35 ベクターを作用させたところ、FG loop に RGD ペプチドを挿入したベクター (AdF35-RGD (FG)-L2) では遺伝子発現効率の減少が認められたのに対し、HI loop に RGD ペプチドを挿入したベクター (AdF35-RGD (HI)-L2) では、抗 CD46 抗体による障害は観察されなかった (図 2)。

以上の結果より、RGD ペプチド依存的に遺伝子導入可能な AdF35 ベクターの開発に成功した。特に HI loop に RGD ペプチドを挿入したベクターでは CD46 非依存的、かつ RGD ペプチド依存的に遺伝子導入可能であった。この結果より、HI loop に外来ペプチドを挿入可能な AdF35 ベクターは、ターゲティング能を有した Ad ベクターの開発のための基盤ベクターとして有望であると考えられる。

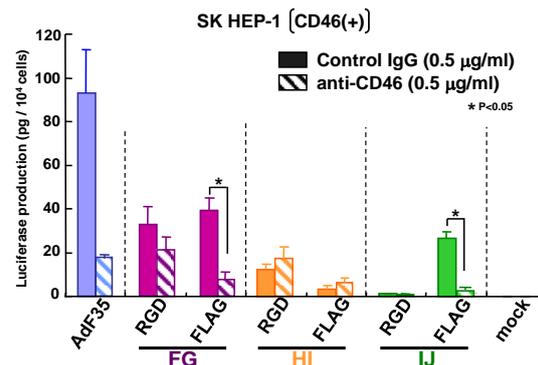


図 2. Monobody 提示 Ad ベクターの細胞結合能

(3) Monobody をノブレスファイバーC 末端領域に提示した新規アデノウイルスベクターの開発

Ad ベクターにターゲティング分子を提示させる部位としては、Ad 蛋白質の中で、ファイバーが Ad 粒子から突出していることから、細胞への結合性を考慮して、ファイバーを Monobody 提示部位として選択した。Monobody 遺伝子としては、腫瘍ならびに腫瘍血管内皮細胞で高発現している上皮増殖因子受容体 EGFR、血管内皮御増殖因子受容体 VEGFR2 に対する Monobody を選択した。まず、Biacore を用いた相互作用解析により Monobody 提示 Ad ベクターが、標的である EGFR および VEGFR2 にそれぞれ特異的に結合することを明らかとした。次に、EGFR に結合する Monobody を挿入した Ad ベクター (Ad- α E-L2) が、EGFR 陽性細胞への高効率かつ特異的な遺伝子導入を可能とするかどうか検討す

るため、EGFR 陽性細胞である CHO-EGFR 細胞および A431 細胞に対し遺伝子導入実験を行った。各細胞における Monobody 提示 Ad ベクターの遺伝子発現効率は、コントロールであるノブレス Ad ベクター (Ad-KL-L2) と比較して、それぞれ、約 5 倍および約 10 倍に上昇した。一方、EGFR を発現しない CHO 細胞においては、Ad- α E-L2 は Ad-KL-L2 と同程度の遺伝子発現効率を示した。従って、Monobody 提示 Ad ベクターは、EGFR 陽性細胞特異的に遺伝子導入可能であることが示唆された。また、CHO-EGFR 細胞における遺伝子発現効率は、リコンビナント EGFR タンパク質存在下において、70%以上低下した。さらに、siRNA を用いて予め EGFR をノックダウンした CHO-EGFR 細胞に、Monobody を提示した Ad ベクターを作用させたところ、Ad- α E-L2 作用群においてのみ、未処理群と比較して遺伝子発現効率が有意に減少した。また、Monobody を挿入したことで、標的細胞へ特異的に結合するかどうかをリアルタイム PCR により検討した。まず、CHO 細胞において、Ad- α E-L2 は Ad-L2 や Ad-KL-L2 と同程度の細胞表面 Ad ゲノムコピー数を示した。一方、CHO-EGFR 細胞においては、Ad- α E-L2 の Ad ゲノムコピー数は Ad-L2, Ad-KL-L2, Ad- α V-L2 と比較して、それぞれ 6 倍、35 倍、3 倍に増加した。CHO 細胞と CHO-EGFR 細胞の Ad ゲノムコピー数の比率から、Ad- α E-L2 は EGFR 陽性細胞に特異的に結合することが示唆された。これらの結果から、Monobody をノブレスファイバーに挿入することで、Ad ベクターの標的細胞への結合性が上昇することが示された (図 3)。

次に、血管内皮増殖因子受容体 VEGFR2 に結合する Monobody を提示した Ad ベクター (Ad- α V-L2) の遺伝子導入特性も同様に評価した。VEGFR2 陽性および陰性細胞それぞれに Ad- α V-L2 を作用させたところ、VEGFR2 陽性細胞でのみ、Ad- α V-L2 の遺伝子発現効率が上昇した。

以上より、本 Monobody 提示 Ad ベクターは標的組織特異的な遺伝子導入による効率的で安全な遺伝子治療の実現に向けて優れたターゲティング Ad ベクターになることが期待された。

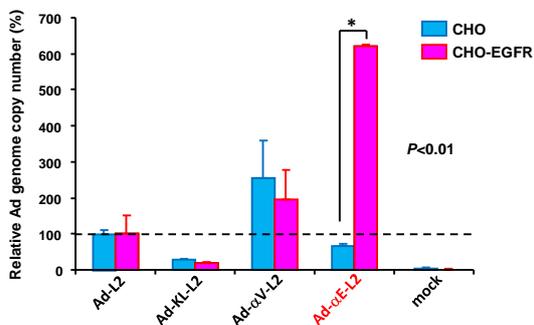


図 3. 改良型 AdF35 ベクターによる遺伝子発現

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Matsui H, Sakurai F, Katayama K, Abe Y, Machitani M, Kurachi S, Tachibana M, Mizuguchi H. A targeted adenovirus vector displaying a human fibronectin type III domain-based monobody in a fiber protein. *Biomaterials* 34:4191-201 (2013).
2. Matsui H, Sakurai F, Katayama K, Yamaguchi T, Okamoto S, Takahira K, Tachibana M, Nakagawa S, Mizuguchi H. A hexon-specific PEGylated adenovirus vector utilizing blood coagulation factor X. *Biomaterials*. 33:3743-55 (2012)
3. Bennett D, Sakurai F, Shimizu K, Matsui H, Tomita K, Suzuki T, Katayama K, Kawabata K, Mizuguchi H. Further reduction in adenovirus vector-mediated liver transduction without largely affecting transgene expression in target organ by exploiting microRNA-mediated regulation and the Cre-loxP recombination system. *Mol. Pharmaceutics*, 9; 3452-3463 (2012)
4. Shoji M, Katayama K, Tachibana M, Tomita K, Sakurai F, Kawabata K, Mizuguchi H. Intramuscular DNA immunization with in vivo electroporation induces antigen-specific cellular and humoral immune responses in both systemic and gut-mucosal compartments. *Vaccine*. 30; 7278-85 (2012)
5. Shoji M, Tachibana M, Katayama K, Tomita K, Tsuzuki S, Sakurai F, Kawabata K, Ishii KJ, Akira S, Mizuguchi H. Type-I IFN signaling is required for the induction of antigen-specific CD8(+) T cell responses by adenovirus vector vaccine in the gut-mucosa. *Biochem Biophys Res Commun*. 425:89-93 (2012)
6. Tomita K., Sakurai F., Tachibana M., Mizuguchi H. Correlation between adenovirus-neutralizing antibody titer and adenovirus vector-mediated transduction efficiency following intratumoral injection. *Anticancer Res.*, 32, 1145-1152

- (2012)
7. Iguchi K., Sakurai F., Tomita K., Katayama K., Yamaguchi T., Tagawa M., Kawabata M., Shirakawa T., Mizuguchi H. Efficient antitumor effects of carrier cells loaded with a fiber-substituted conditionally replicating adenovirus on CAR-negative tumor cells. *Cancer Gene Ther.*, 19, 118-125 (2012)
 8. Matsui H, Sakurai F, Katayama K, Kurachi S, Tashiro K, Sugio K, Kawabata K, Mizuguchi H. Enhanced transduction efficiency of fiber-substituted adenovirus vectors by the incorporation of RGD peptides in two distinct regions of the adenovirus serotype 35 fiber knob. *Virus Research.* 155:48-54 (2011)

[学会発表] (計 9 件)

1. 松井勇人、櫻井文教、形山和史、阿部康弘、町谷充洋、倉知慎之輔、立花雅史、水口裕之：組織特異的ターゲットイングを目指した Monobody 提示型 Ad ベクターの開発、日本薬学会 第 133 年会、横浜、2013 年 3 月 27-30 日
2. 富田恭子、櫻井文教、庄司正樹、立花雅史、水口裕之：アデノウイルスベクター局所投与による遺伝子発現への抗アデノウイルス抗体の影響：日本薬学会第 132 回年会、北海道、2012 年 3 月 28-31 日
3. 松井勇人、櫻井文教、形山和史、山口朋子、岡本小百合、高比良幸大、立花雅史、水口裕之：血液凝固因子 (FX) を利用した新規 PEG 化アデノウイルスベクターの開発、第 28 回 日本 DDS 学会、札幌、2012 年 7 月 4-5 日
4. Matsui H, Sakurai F, Tachibana M, Kurachi S, Katayama K, Mizuguchi H. IN VITRO TRANSDUCTION PROPERTIES OF A NOVEL TARGETED ADENOVIRUS VECTOR DISPLAYING MONOBODY BINDING TO VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2 IN A FIBER PROTEIN. 第 18 回 日本遺伝子治療学会、熊本、2012 年 6 月 28-30 日
5. Matsui H, Sakurai F, Tachibana M, Kurachi S, Katayama K, Mizuguchi H. Development of a Novel targeted Adenovirus Vector Displaying Monobody Binding to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 in a Fiber Protein. American Society of Gene & Cell Therapy 15th Annual Meeting, アメリカ (フィラデ

- ルフィア)、2012 年 5 月 16-19 日
6. Matsui H, Sakurai F, Katayama K, Kurachi S, Tashiro K, Sugio K, Kawabata K, Mizuguchi H. In Vitro Transduction Properties of Fiber-substituted Adenovirus Vectors Containing Foreign Peptides in the Adenovirus Serotype 35 Fiber Knob. The 6th Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists, 韓国 (ソウル)、2011 年 6 月 2-4 日
 7. Matsui H, Sakurai F, Katayama K, Kurachi S, Tashiro K, Sugio K, Kawabata K, Mizuguchi H. ENHANCED TRANSDUCTION EFFICIENCIES OF FIBER-SUBSTITUTED ADENOVIRUS VECTORS BY INCORPORATION OF RGD PEPTIDE IN TWO DISTINCT REGIONS OF ADENOVIRUS SEROTYPE 35 FIBER KNOB. 第16回日本遺伝子治療学会、栃木、2010年7月1-3日
 8. Tomita K, Sakurai F, Tachibana M, Mizuguchi H. EFFECT OF ADENOVIRUS-NEUTRALIZING ANTIBODY ON ADENOVIRUS VECTOR-MEDIATED TRANSGENE EXPRESSION FOLLOWING INTRATUMORAL INJECTION. 第 18 回日本遺伝子治療学会、熊本、2012 年 6 月 28-30 日
 9. 松井勇人、形山和史、櫻井文教、倉知慎之輔、田代克久、川端健二、萩原義久、水口裕之：ラクダ抗体重鎖可変ドメインによる細胞特異的ターゲットイングを目指した新規 Ad ベクターの開発：第 26 回日本 DDS 学会、大阪、2010 年 6 月 17-18 日

[その他]

ホームページ等
<https://sites.google.com/site/bunshisei-butugaku/>

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：