

# 地球規模課題対応国際科学技術協力 (SATREPS)

感染症分野 「開発途上国のニーズを踏まえた感染症対策研究」領域

課題・案件名「抗 C 型肝炎ウイルス (HCV) 物質の同定及び HCV ならびにデングワクチンの開発」  
(相手国: インドネシア)

## 終了報告書

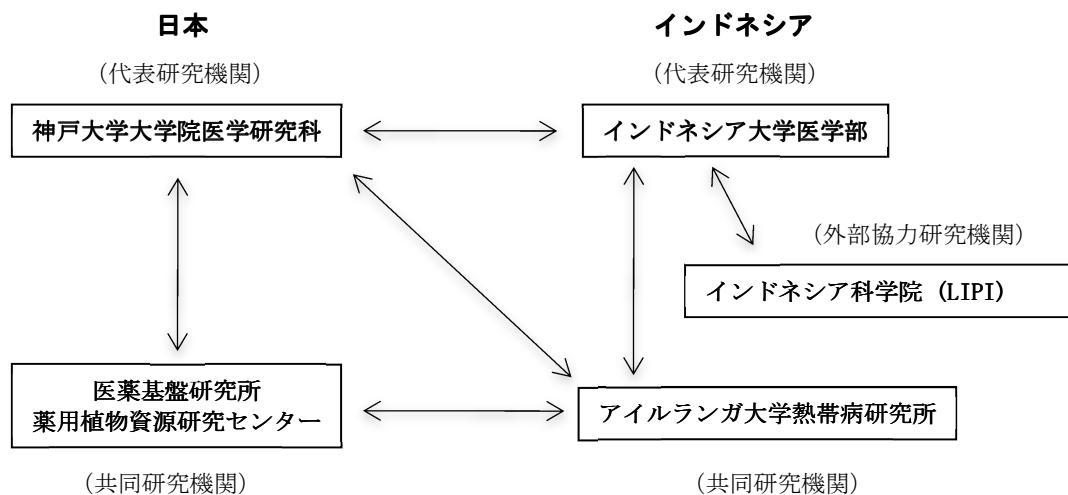
期間 平成22年 2月～平成26年 3月

堀 田 博

神戸大学大学院医学研究科・教授

## §1 プロジェクト実施の概要

研究の日本側代表研究機関は神戸大学大学院医学研究科で、共同研究機関として独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターが参加した。インドネシア側代表研究機関はインドネシア大学医学部で、共同研究機関としてアイルランガ大学熱帯病研究所が参加した。外部協力研究機関としてインドネシア科学院(LIPI)とも連携した。



### 1. 研究環境の整備とその効果

インドネシア大学医学部及びアイルランガ大学熱帯病研究所に SATREPS 共同研究室を新たに設け、より効率よく、より高度なレベルで研究を実施できるように、必要な実験機器を設置し、研究の進展に合わせて研究室の整備を継続して実施した。特筆すべき効果として、核磁気共鳴スペクトル (NMR) や液体クロマトグラフィー/質量分析計 (LC-MS) 等の高度な分析機器の新規導入により、インドネシア側の抗 HCV 化合物の構造決定の技術が格段に向上した。

#### (1) 薬用植物・天然抽出物等由来の抗C型肝炎ウイルス(HCV)物質の探索・同定と作用機序の解析に関する成果

1) インドネシアにおいて薬用植物・天然抽出物等の約 250 サンプルの HCV に対する活性を調べ、さらに分画・精製し、NMR や LC-MS で構造決定して、抗 HCV 化合物 17 種類、及び HCV 粒子産生促進化合物を 5 種類同定した。また、日本においても薬用植物等約 150 サンプルを解析し、抗 HCV 化合物を 10 種類同定した。医学・医療産業上の利用価値が大きいと考えられる下記の 6 種類の抗 HCV 化合物について、特許出願を完了または予定している。

2) インドネシアの薬用植物 A から有望と思われる抗 HCV 化合物 A を単離・同定した。その活性の強さから新規 HCV 治療薬の創薬シーズ化合物として有用であり、また、薬用植物 A における含有率の高さや分離精製の容易さから生薬としても有用であると考えられるので、抗 HCV 物質として、インドネシアにおいて特許出願の予定である。

3) インドネシアの微生物 B 由来の化合物及びその類縁化合物で将来の開発に有望と思われる抗 HCV 化合物 B1 及び B2 を同定した。これらの抗 HCV 化合物について、インドネシアにおいて特許出願の予定である。

4) インドネシアの微生物 D 由来で、抗 HCV 活性を有する化合物 D を同定した。この化合物 D は、微生物から得られた天然化合物に化学修飾を加えて得たものである。抗 HCV 化合物 D 及びその化学修飾による類縁化合物について特許出願の予定である。

5) 医薬品として認可されている化合物 E が抗 HCV 活性を有することを見出した。化合物 E は HCV 粒子に直接作用し、感染性を中和する。通常投与量で到達する血中濃度の 1/20 の濃度で HCV 感染性をほぼ完全に阻止した。HCV 肝癌及び非代償性肝硬変の治療目的で実施する肝移植の後の HCV 再感染の予防薬としての臨床応用が期待されるため、国内用途特許出願を行い、化合物 E 関連

の製薬企業等と連携して社会実装する基盤を整えた。

6) 感染性HCV粒子の産生を40倍促進させる微生物由来の分画成分を見出し、その責任物質として化合物Fを単離・同定した。その類縁化合物にも同様の活性があることを明らかにした。それらの物質を用いたHCV粒子産生促進技術について国内特許出願し、さらにPCT国際特許出願も行った。この技術はHCV全粒子不活化ワクチンの量産に有用な方法であり、今後関連するバイオ関連企業等と連携して社会実装する基盤を整えた。

#### (2-1) HCV タンパク質発現組換え水痘生ワクチン候補株の作製とそのワクチン効果解析に関する成果

1) 細胞性免疫を効率良く誘導するHCV遺伝子領域、及び中和抗体産生を効率良く誘導するHCV遺伝子領域を同定し、それらを発現するDNAワクチンを作製した。

2) 細胞性免疫を効率良く誘導するHCV遺伝子領域として選択されたNS3はセリンプロテアーゼ活性とRNAヘリカーゼ活性を有するが、これらの活性は発癌に関与する可能性が指摘されているので、それらの酵素活性を欠失させる点変異を導入したDNAワクチンも作製した。

3) 上記のDNAワクチンについて、細胞性免疫誘導能力及び中和抗体産生誘導能力があることを、マウスを用いた動物実験で証明した。

4) HCV NS3 遺伝子領域を組込んだNS3発現組換え水痘生ワクチン候補株を作製し、ウイルス増殖とNS3の発現を確認した。

#### (2-2) HCV タンパク質発現組換えビフィズス菌ワクチンの作製とそのワクチン効果解析に関する成果

1) HCV NS3 遺伝子領域を組込んだ組換えビフィズス菌を作製し、マウスに経口生ワクチンとして投与して、NS3 特異的細胞性免疫が誘導されることを実証した。また、この組換えビフィズス菌を加熱殺菌しても、生菌と同程度のNS3 特異的細胞性免疫誘導能を有することを実証した。

2) 上記のHCV NS3 発現組換えビフィズス菌を経口投与粘膜免疫型のHCV治療ワクチン候補として国内特許出願及びPCT国際特許出願を行い、共同研究開発を行う関連企業等と連携して社会実装する基盤を整えた。

#### (3) 最近インドネシアで流行しているデングウイルス1型～4型由来のデング prM+E 発現 DNA ワクチンの作製とそのワクチン効果解析に関する成果

1) 最近インドネシアで流行しているデングウイルス1型～4型を分離し、それぞれのprM+E遺伝子領域をクローニングして、現在の流行株に最も効果が高いと考えられるデングDNAワクチン候補を4種類作製した。それらのDNAワクチンを単独でマウスに免疫して、1型～4型のホモタイプウイルスに対する中和抗体が誘導されることを実験的に証明した。

2) 上記4種類のワクチンを混合した4価デングDNAワクチンをマウスに免疫して、1型～4型すべての型のデングウイルスに対する中和抗体が誘導されることを実験的に証明した。

3) 本デングDNAワクチン研究により、インドネシア人共同研究者がインドネシア政府主導の横断的デングワクチン開発研究コンソーシアムに参加が認められた。本デングDNAワクチンについて、インドネシアにおいて特許出願の予定である。今後は、同コンソーシアムの枠組みの中で、インドネシア国内で社会実装することを目指しており、本プロジェクトによりその基盤を整えた。

## 2. インドネシア人及び日本人若手研究者の人材育成

上記の共同研究及びインドネシア人若手研究者の日本への招へいとそれに伴う共同研究ならびに日本人研究者のインドネシアへの派遣を通して、インドネシア及びわが国における研究技術を向上させると共に、若手研究者・学生の人材育成を組織的かつ戦略的に行った。なかでも、神戸大学特命教員が4年間にわたりインドネシア大学医学部のSATREPS共同研究室に常駐して主体的に本事業に取り組み、インドネシア大学、アイルランガ大学、インドネシア科学院の若手研究者及び指導者レベルの研究者との信頼関係を背景に、積極的に共同研究をリードできる日本人若手研究者として育成されたことは特筆に値する。

## § 2. プロジェクト構想(および構想計画に対する達成状況)

### (1) 当初のプロジェクト構想

1) インドネシア特有及び我が国で入手可能な薬用植物資源・天然抽出物等を用いて、C型肝炎ウイルス(HCV)に対する抗ウイルス薬のスクリーニングと抗 HCV 化合物の同定ならびにその作用機序の解析を行う。(本計画は達成された。)

2) HCV のエンベロープタンパク質 E2 及び非構造タンパク質 NS3 を発現する DNA ワクチン及びそれを応用した組換え水痘生ワクチンを作製し、動物実験によりウイルス中和抗体や細胞性免疫の誘導能について調べる。(組換えピフィズス菌を応用した経口 HCV 治療ワクチン候補の作製と効果の実証を通して、本研究課題の計画は達成された。)

3) デングウイルス 1 型～4 型のエンベロープタンパク質を発現するデング DNA ワクチンを作製し、動物実験によりウイルス中和抗体の誘導能について調べる。(本計画は達成された。)

4) インドネシアでの共同研究及びインドネシア人研究者の日本への招へいを通して、インドネシアにおける研究技術の向上や人材育成を行う。(本計画はほぼ達成された。)

### (2) 新たに追加・修正など変更したプロジェクト構想

1) インドネシア大学においては、当初、薬用植物の供給源としてインドネシア科学院(LIPI)との共同研究を主体に計画していたが、インドネシア大学医学部にも研究遂行に必要な植物化学の分取・分析技術と研究用機器を導入し、自前で研究を実施するために必要な研究基盤を整備した。その結果、薬理学講座や化学講座を含む多数の研究者との新たな共同研究環境を構築することができた。また、薬用植物や天然抽出物等から単離・同定した抗 HCV 活性陽性化合物をリード化合物として、抗 HCV 薬としてより適切な性質を有する化合物を化学合成するための共同研究体制を、化学講座の研究者と共に新たに構築することができた。

2) アイルランガ大学に核磁気共鳴スペクトル(NMR)装置を導入し、医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターから技術移転して、インドネシアにおいて自前で単離化合物を同定し得る研究基盤を構築することができた。

3) LIPI 化学研究センターとの共同研究が順調に進行するのに伴って、化学研究センターのみならず、LIPI 海洋生物学研究センターとの共同研究で、海洋資源から抗 HCV 物質を探索・同定する研究計画が具体的に実行可能になった。

4) 薬用植物由来物質の他に、HCV 遺伝子型交差反応性の HCV 中和性ヒト単クローン抗体とそれを産生するハイブリドーマを作製した。このような中和抗体は、HCV 感染性粒子に直接作用する薬用植物由来化合物とともに、肝移植後の HCV 再感染予防戦略の確立に極めて有用であると考え、新たな計画として研究を実施し、計画を達成することができた。

5) 一方、抗ウイルス活性とは正反対の活性であるが、HCV 粒子産生を亢進させる天然物由来の分画や化合物を同定した。この研究成果は HCV 不活化全粒子ワクチンの産生を効率的に行うために有用であり、また、HCV の病原性発現を考える上でも有用な情報である。この研究成果に基づいて、国内特許出願及び PCT 国際特許出願を行い、バイオ関連企業等と連携して社会実装する基盤を整えた。

6) HCV ワクチン開発に関して、NS3 発現組換えピフィズス菌を作製し、経口投与粘膜免疫型 HCV 治療ワクチン候補として国内特許出願及び PCT 国際特許出願を行い、共同研究開発を行う関連企業等と連携して社会実装する基盤を整えた。

### (3) 活動実施スケジュール (実績)

(Plan of Operation に実績のバーチャートを線引きしたもの)

項目	H21年度 (10ヶ月)	H22年度	H23年度	H24年度	H25年度 (12ヶ月)

1. 薬用植物からの粗抽出液の採取と分画 (川原グループ) ・粗抽出液の採取 ・ヒット粗抽出液の分画	←		→		
2. 薬用植物の粗抽出液の抗HCV作用のスクリーニング、作用機序の解析と粗抽出液分画成分の抗HCV作用の検定 (堀田グループ) ・抗HCV作用のスクリーニング ・抗HCV作用機序の解析	←		→		
3. HCV発現組換え水痘生ワクチン候補の開発 (森・堀田グループ) ・HCV遺伝子領域の決定とクローニング ・組換え水痘ワクチン候補の作製 ・組換え水痘ワクチン候補の検定	←		→	←	→
4. デングウイルスDNAワクチン候補の開発 (小西グループ) ・デングウイルスエンベロップ遺伝子領域の決定とクローニング ・デングDNAワクチンの作製 ・デングDNAワクチンの検定	←	←	→	←	→

### § 3 プロジェクト実施体制・投入実績

#### 3. 1. 実施体制

##### (1)「抗 HCV 物質の同定」グループ

神戸大学大学院医学研究科、独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター、インドネシア大学医学部、アイルランガ大学熱帯病研究所、インドネシア科学院 (LIPI)

##### ① 研究参加者

##### 【日本側】

種別	氏名	所属	役職	参加期間
○	堀田 博	神戸大学	教授	2009.6.1～2014.3.31
	林 祥剛	神戸大学	教授	2009.6.1～2014.3.31
	勝二 郁夫	神戸大学	准教授	2009.6.1～2014.3.31
	矢野 嘉彦	神戸大学	講師	2010.4.1～2014.3.31
	井出 良浩	神戸大学	助教	2009.6.1～2012.5.31
	鄧 琳	神戸大学	助教	2012.12.1～2014.3.31
*	青木 千恵	神戸大学	特命助教	2010.4.1～2014.3.31
*	清水 洋子	神戸大学	学術推進研究員	2010.4.1～2013.7.31
*	姜 大鵬	神戸大学	学術推進研究員	2010.4.1～2013.12.31
*	El Shamy Ahmed Mochammed Mosad	神戸大学	学術推進研究員	2010.11.1～2011.9.31
*	河本 真理	神戸大学	技術補佐員	2010.7.1～2014.3.31
*	前原(朝日)朱美	神戸大学	技術補佐員	2012.4.1～2014.3.31
	Myrna Adianti	神戸大学	博士課程学生	2010.4.1～2014.3.31

*	陳 明	神戸大学	博士課程学生	2010.11.1～2014.3.31
	松井 千絵子	神戸大学	博士課程学生	2010.11.1～2014.3.31
	林 美和子	神戸大学	博士課程学生	2012.4.1～2014.3.31
	南 奈苗	神戸大学	博士課程学生	2012.4.1～2014.3.31
	Tutik Sri Wahyuni	神戸大学	博士課程学生	2012.10.1～2014.3.31
	川原 信夫	医薬基盤研究所 薬用植物資源研究センター	センター長	2009.6.1～2014.3.31
	渕野 裕之	医薬基盤研究所 薬用植物資源研究センター	室長	2009.6.1～2014.3.31
*	西村 吉子	医薬基盤研究所 薬用植物資源研究センター	技術補助員	2010.4.1～2014.3.31

## 【相手国側】

種別	氏名	所属	役職	参加期間
○	Dr. Rino Gani	インドネシア大学	教授	2010.2.23～2014.2.22
	Dr. Pratiwi Sudarmono	インドネシア大学	教授	2010.2.23～2014.2.22
	Dr. Rianto Setiabudy	インドネシア大学	教授	2010.2.23～2014.2.22
	Dra. Melva Louisa	インドネシア大学	講師	2010.7.1～2014.2.22
	Dr. Adisti Dwijayanti	インドネシア大学	講師	2010.7.1～2014.2.22
	Dr. Ade Arsianti	インドネシア大学	講師	2013.9.1～2014.2.22
	Ms. Fadilah S.SI	インドネシア大学	講師	2013.9.1～2014.2.22
*	Ms. Aditya Fitriarsari	インドネシア大学	研究補助員	2010.7.1～2011.5.31
*	Ms. Rininta Firdaus	インドネシア大学	研究補助員	2010.11.1～2012.10.31
	Ms. Anugrah Dwi Handayu	インドネシア大学	修士学生	2010.8.1～2010.9.30
	Ms. Desak Gede B.K.	インドネシア大学	修士学生	2012.1.1～2012.3.31
	Ms. Erlia Anggrainy	インドネシア大学	修士学生	2012.1.1～2012.3.31
*	Ms. Ulfia Mutiara	インドネシア大学	研究補助員	2011.5.1～2012.6.30
*	Ms. Agustin Nur Alfianti	インドネシア大学	研究補助員	2011.5.1～2012.8.31
*	Ms. Lydwina	インドネシア大学	研究補助員	2012.7.1～2014.2.22
*	Mr. Mohammad Gama Ramadhan	インドネシア大学	研究補助員	2012.9.1～2014.2.22
*	Ms. Destia Tri Armanti	インドネシア大学	研究補助員	2012.11.1～2014.2.22
*	Ms. Mei Ria Santi	インドネシア大学	研究補助員	2013.2.1～2014.1.31
*	Mr. Dadan Ramadhan Apriyanto	インドネシア大学	修士学生	2013.4.29～2014.2.22
	Dr. Muhanmad Hanafi	インドネシア科学院	研究主任	2010.2.23～2014.2.22
	Dr. Leonardus Kardono	インドネシア科学院	研究主任	2010.2.23～2014.2.22
	Dr. Sri Hartati	インドネシア科学院	研究員	2010.2.23～2014.2.22
	Dr. Jamilah Abbas	インドネシア科学院	研究員	2011.11.1～2014.2.22
*	Ms. Hani Mulyani	インドネシア科学院	研究補助員	2010.8.1～2012.5.31
*	Ms. Euis Fiaila	インドネシア科学院	研究補助員	2010.8.1～2014.2.22
*	Ms. Megawati	インドネシア科学院	研究補助員	2011.1.1～2014.2.22
*	Ms. Lia Meliawa	インドネシア科学院	研究補助員	2012.6.1～2014.2.22
	Dr. Soetjipto	アイルランガ大学	教授	2010.2.23～2014.2.22

	Dr. Nasronudin	アイルランガ大学	教授	2010.2.23～2014.2.22
○	Dr. Maria Inge Lusida	アイルランガ大学	教授	2010.2.23～2014.2.22
	Dr. Achmad Fuad	アイルランガ大学	助教授	2010.2.23～2014.2.22
	Dr. Aty Widyawaruyanti	アイルランガ大学	講師	2010.2.23～2014.2.22
	Dr. Marcellino Rudyanto	アイルランガ大学	講師	2011.9.1～2014.2.22
	Mr. Abdul Rahman	アイルランガ大学	講師	2011.9.1～2014.2.22
*	Ms. Lidya Tumewn	アイルランガ大学	研究補助員	2010.11.1～2014.2.22
*	Ms. Evhy Apryani	アイルランガ大学	研究補助員	2010.11.1～2014.2.22
	Ms. Adita Permanasari	アイルランガ大学	秘書/研究補助員	2010.12.30～2014.2.22
	Ms. Dyah Kusuma Dharmastuti	アイルランガ大学	研究補助員	2013.12.1～2014.2.22

## ②研究項目

- ・ C型肝炎ウイルス(HCV)に対する抗ウイルス活性のスクリーニング、抗ウイルス物質の同定と作用機序の解析

## (2)「HCV ワクチンの開発」グループ

神戸大学大学院医学研究科、インドネシア大学医学部

## ①研究参加者

## 【日本側】

種別	氏名	所属	役職	参加期間
○	森 康子	神戸大学	教授	2009.6.1～2014.3.31
	堀田 博	神戸大学	教授	2009.6.1～2014.3.31
	勝二 郁夫	神戸大学	准教授	2009.6.1～2014.3.31
	定岡 知彦	神戸大学	助教	2010.4.1～2013.3.31
*	清水 洋子	神戸大学	学術推進研究員	2010.4.1～2013.7.31
*	姜 大鵬	神戸大学	学術推進研究員	2010.4.1～2013.12.31
*	河本 真理	神戸大学	技術補佐員	2010.7.1～2014.3.31
	森(加藤)順子	神戸大学	非常勤研究員	2011.4.1～2014.3.31
	張 世坤	神戸大学	博士課程学生	2010.4.1～2014.3.31
*	陳 明	神戸大学	博士課程学生	2010.11.1～2014.3.31
	Suratno Lulut Ratnoglik	神戸大学	博士課程学生	2010.10.1～2014.3.31
	Chyntia Olivia Maurine	神戸大学	博士課程学生	2010.10.1～2014.3.31
	Sianipar Imelda Rosalyn	神戸大学	博士課程学生	2011.10.1～2014.3.31

## 【相手国側】

種別	氏名	所属	役職	参加期間
○	Dr. Pratiwi Sudarmono	インドネシア大学	教授	2010.2.23～2014.2.22
	Dr. Fera Ibrahim	インドネシア大学	准教授	2010.2.23～2014.2.22
	Dr. Budiman Bela	インドネシア大学	講師	2010.2.23～2014.2.22

## ② 研究項目

- ・ 細胞性免疫を効率良く誘導するHCV 遺伝子領域、及び中和抗体産生を効率良く誘導するHCV 遺伝子領域を同定する。

- ・ HCV 遺伝子領域を発現する組換え水痘生ワクチン候補株を作製し、その生ワクチン候補株の免疫誘導能について検討する。

## (3)「デング DNA ワクチンの開発」グループ

神戸大学大学院医学研究科、インドネシア大学医学部

## ③ 研究参加者

## 【日本側】

種別	氏名	所属	役職	参加期間
○	小西 英二	神戸大学	客員教授	2009.6.1～2014.3.31
	亀岡 正典	神戸大学	准教授	2012.4.1～2014.3.31
	川端 真人	神戸大学	教授	2009.6.1～2014.3.31
	白川 利朗	神戸大学	准教授	2010.4.1～2014.3.31
*	青木 千恵	神戸大学	特命助教	2010.4.1～2014.3.31
*	桑原 三和	神戸大学	リサーチアシスタント 研究補助者	2010.4.1～2011.9.30
*	瀧澤 山人	神戸大学	リサーチアシスタント 研究補助者	2010.4.1～2011.3.31
*	甲斐 宏樹	神戸大学	リサーチアシスタント 研究補助者	2010.4.1～2012.3.31
	Fithriyah Sjatha	神戸大学	博士課程学生	2010.10.1～2014.3.31

## 【相手国側】

種別	氏名	所属	役職	参加期間
○	Dr. Tjahjani Mirawati Sudiro	インドネシア大学	教授	2010.2.23～2014.2.22
	Dr. Fera Ibrahim	インドネシア大学	准教授	2010.2.23～2014.2.22
	Dr. Budiman Bela	インドネシア大学	講師	2010.2.23～2014.2.22
	Dr. Beti Ernawati Dewi	インドネシア大学	講師	2010.2.23～2014.2.22
	Dr. Andriansjah	インドネシア大学	講師	2010.2.23～2014.2.22
	Ms. Angky Budianti	インドネシア大学	講師	2010.2.23～2014.2.22
	Mr. Ungke Antonjaya	インドネシア大学	リサーチアシスタント	2010.7.1～2011.12.31
	Ms. Dwi Hilda Putri	インドネシア大学	博士課程	2010.7.1～2014.2.22
	Mr. Dimas Seto	インドネシア大学	リサーチアシスタント	2010.7.1～2014.2.22
	Ms. Wellyzar	インドネシア大学	リサーチアシスタント	2010.7.1～2014.2.22
	Mr. Mustaqim	インドネシア大学	リサーチアシスタント	2010.7.1～2014.2.22
	Ms. Novia Rachmayanti	インドネシア大学	リサーチアシスタント	2010.7.1～2014.2.22
*	Ms. Tri Rahayu	インドネシア大学	リサーチアシスタント	2011.7.1～2012.10.31
*	Ms. Nuraeni	インドネシア大学	リサーチアシスタント	2012.12.1～2014.2.22
	Ms. Maulida Oktaviani	インドネシア大学	修士学生	2012.12.1～2013.12.31
	Ms. Delly Chipta Lestari	インドネシア大学	修士学生	2013.5.1～2014.2.22

## ④ 研究項目

- ・ デングウイルス 1 型～4 型に対する DNA ワクチン候補の作製と動物実験レベルの開発研究



## § 4 プロジェクト実施内容及び成果

### 4.0 プロジェクト全体

#### (1) グループを統合した全体の成果

##### 1 研究環境の整備

インドネシア大学医学部及びアイルランガ大学熱帯病研究所に SATREPS 共同研究室を新たに設け、より効率よく、より高度なレベルで研究を実施できるように、プロジェクトの目的に合わせて、植物化学、ウイルス学、免疫学、遺伝子組換え実験、動物実験などの研究に必要な実験機器を設置し、研究の進展に合わせて研究室を整備した。

とくに、核磁気共鳴スペクトル(NMR)装置や液体クロマトグラフィー/質量分析計(LC-MS)等の高度な分析機器の新規導入により、インドネシア側の抗 HCV 化合物の構造決定の技術が格段に向上したことは特筆すべきことである。

その結果、下記の 3 研究課題で、ほぼ当初計画に見合う成果をあげることができた。

##### 2 薬用植物・天然抽出物等由来の抗 C 型肝炎ウイルス(HCV)物質の探索・同定と作用機序の解析に関する成果

①インドネシアの薬用植物・天然抽出物等の約 250 サンプルについて HCV に対する活性を調べ、抗 HCV 活性あるいは HCV 粒子産生促進活性を有する薬用植物・天然物由来粗抽出物を同定した。活性を指標にそれらをさらに高速液体クロマトグラフィー(HPLC)等で分画・精製し、得られた化合物の構造を NMR や LC-MS を用いて決定して、抗 HCV 活性を有する化合物を 17 種類同定した。また、その活性がウイルス侵入時あるいは侵入後のどちらの段階で作用しているかについて明らかにした。さらに、医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターで収集した薬用植物等約 150 サンプルの抗 HCV 活性を神戸大学において探索し、抗 HCV 活性を有する化合物を 10 種類同定した。

生物多様性が非常に大きいことが知られているインドネシア特有の化合物が上記以外にも見出される可能性があり、インドネシア以外で実施される類似のプロジェクトに対して優位性があると思われる。

また、抗 HCV 活性とは全く逆の現象であるが、感染性 HCV 粒子の産生を 40 倍促進させる微生物 F 由来の分画成分を見出し、その責任化合物として化合物 F を単離・同定した。また、化合物 F の類縁化合物で、HCV 粒子産生を 10 倍以上促進する活性を有する化合物を他に 4 種類同定した。

上記の合計 32 種類の抗 HCV 化合物あるいは HCV 粒子産生促進化合物及び類縁体の中から、医学上あるいは医療産業上の利用価値が大きいと考えられる下記の 6 種類の抗 HCV 化合物について、特許出願を完了または近々予定している。

(1) インドネシアの薬用植物 A から有望と思われる抗 HCV 化合物 A を単離・同定した。その活性の強さから新規 HCV 治療薬の創薬シーズ化合物として有用であり、また、薬用植物 A における含有率の高さや分離精製の容易さから生薬としても有用であると考えられるので、抗 HCV 物質としてインドネシアにおいて特許出願の予定である。

(2) インドネシアの微生物 B 由来の化合物及びその類縁化合物で将来の開発に有望と思われる抗 HCV 化合物 B1 及び B2 を同定した。これらの抗 HCV 化合物について、インドネシアにおいて特許出願する予定である。

(3) インドネシアの微生物 D 由来で、抗 HCV 活性を有する化合物 D を同定した。この化合物 D は、微生物から得られた天然化合物に化学修飾を加えたものである。今後も別の類縁化合物を化学合成し、より有効(高い抗 HCV 活性)、かつ、より安全な(低細胞毒性)化合物を探索する。抗 HCV 活性を有する化合物 D について、インドネシアで特許出願の予定である。

(4) 医薬品として認可されている化合物 E が抗 HCV 活性を有することを見出した。化合物 E は HCV 粒子に直接作用し、その感染性を中和することを明らかにした。化合物 E は通常投与量で到達する血中濃度の 1/20 の濃度で、HCV 感染性をほぼ完全に阻止することを明らかにした。HCV 肝癌及び非代償性 HCV 肝硬変の治療目的で実施する肝移植の後の HCV 再感染の予防薬としての臨床応用が期待されるため、国内用途特許出願を行い、化合物 E 関連の製薬企業等と連携して社会実装する基盤を整えた。臨床応用に非常に近いところにあるという意味で、他の類似のプロジェクトにはあまりない利点がある。本プロジェクトにはある。

(5) 抗 HCV 活性とは全く逆の性質であるが、感染性 HCV 粒子の産生を 40 倍促進させる微生物 F 由来の分画エキスを発見し、その促進活性の責任化合物として化合物 F を単離・同定した。また、化合物 F の類縁化合物で、HCV 粒子産生を 10 倍以上促進する活性を有する化合物を別途 4 種類同定した。それらの物質を用いた HCV 感染性粒子産生促進技術について、国内特許出願し、さらに PCT 国際特許出願も行った。この技術は HCV 全粒子不活化ワクチンの量産に有用な方法であり、今後関連するバイオ関連企業等と連携して社会実装する基盤を整えた。実用化に非常に近いところにあるという意味で、他の類似のプロジェクトにはあまりない利点があるが、本プロジェクトにはある。

(6) インドネシアの薬用植物 C 由来で、抗 HCV 活性を有する新規化合物 C を同定した。この化合物 C は、NMR、LC-MS 等の解析により、これまでに報告されていないユニークな構造を部分的に持つ化合物であると考えられた。

②HCV 以外にも、デングウイルスに対する活性を調べ、抗デングウイルス活性を有する薬用植物・天然物由来粗抽出物を同定した。活性を指標にそれらをさらに HPLC 等で分画・精製し、得られた化合物の構造を NMR や LC-MS を用いて決定して、抗デングウイルス化合物を 11 種類同定した。

同定された抗デングウイルス化合物 A は抗 HCV 化合物 A と同じものであり、抗デングウイルス化合物として合わせて特許出願の予定である。

③薬用植物以外の生物製剤として、HCV 遺伝子型交差反応性に HCV 中和活性を有するヒト単クローン抗体とそれを産生するハイブリドーマを作製した。このヒト単クローン抗体は、肝移植の後の HCV 再感染をより効率よく予防する HCV 感染阻害薬として臨床応用可能である。

### 3-1 HCV タンパク質発現組換え水痘生ワクチン候補株の作製とそのワクチン効果解析に関する成果

①HCV タンパク質発現組換え水痘生ワクチンをベースにした HCV 治療ワクチン候補株、予防ワクチン候補株、及び予防と治療の双方に効果的な HCV ワクチン候補株を作製するために、細胞性免疫を効率良く誘導する HCV 遺伝子領域、及び中和抗体産生を効率良く誘導する HCV 遺伝子領域を同定し、それらを発現する DNA ワクチンを作製した。

②細胞性免疫を効率良く誘導する HCV 遺伝子領域として選択された NS3 はセリンプロテアーゼ活性と RNA ヘリカーゼ活性を有するが、これらの酵素活性は発癌に関与する可能性が実験的に示されているので、それらの酵素活性を欠失させる点変異を導入した DNA ワクチンも作製した。

③上記の DNA ワクチンについて、細胞性免疫誘導能力及び中和抗体産生誘導能力があることを、マウスを用いた動物実験で証明した。

④HCV NS3 遺伝子領域を組込んだ NS3 発現組換え水痘生ワクチン候補株を作製し、ウイルス増殖と NS3 の発現を確認した。

### 3-2 HCV タンパク質発現組換えビフィズス菌の作製とそのワクチン効果解析に関する成果

①HCV NS3 遺伝子領域を組込んだ組換えビフィズス菌を作製し、マウスに経口 HCV 治療ワクチン候補として投与して、NS3 特異的細胞性免疫が誘導されることを実験的に証明した。また、この組換えビフィズス菌を加熱殺菌したものも、生菌と同程度の NS3 特異的細胞性免疫誘導能を有することを実証した。

②上記の HCV NS3 発現組換えビフィズス菌を、経口投与粘膜免疫型の HCV 治療ワクチン候補として国内特許出願及び PCT 国際特許出願を行い、共同研究開発を行う関連企業等と連携して社会実装する基盤を整えた。類似のプロジェクトで、HCV 治療ワクチンとして経口投与粘膜免疫型ビフィズス菌ワクチンを研究開発しているプロジェクトは見当たらず、研究の独自性・独創性は高い。

## 4 最近インドネシアで流行しているデングウイルス 1 型～4 型由来のデング prM+E 発現 DNA ワクチンの作製とそのワクチン効果解析に関する成果

①最近インドネシアで流行しているデングウイルス 1 型～4 型を分離し、それぞれの prM+E 遺伝子領域をクローニングして、現在の流行株に最も効果が高いと考えられるデング DNA ワクチン候補を 4 種類作製した。

②上記の 1 型～4 型デングウイルス DNA ワクチンを、それぞれ単独でマウスに免疫して、1 型～4 型のホモタイプウイルスに対する中和抗体が誘導されることを実験的に証明した。

③上記 4 種類のワクチンを混合した 4 価デング DNA ワクチンをマウスに免疫して、1 型～4 型すべての

型のデングウイルスに対する中和抗体が誘導されることを実験的に証明した。

④上記 4 種類のデング DNA ワクチンの研究成果により、インドネシア人共同研究者が、インドネシア政府主導の横断的デングワクチン開発研究コンソーシアムに参加が認められた。これら 4 種類のデング DNA ワクチンについて、インドネシア側が日本側と共同で、インドネシア国内特許出願の予定である。今後は、同コンソーシアムの枠組みの中で非ヒト霊長類試験を実施し、インドネシア国営製薬バイオファルマ社との連携を通して、インドネシア国内で社会実装することを目指しており、本プロジェクトによりその基盤を整えた。

## 5 カウンターパートへの技術移転とその成果

インドネシア人若手研究者のべ 18 人を日本に招へいして、ウイルス学研究技術、植物化学研究技術、遺伝子組換え研究技術、並びに免疫学研究技術の技術移転を行った。そして、インドネシア大学医学部及びアイルランガ大学熱帯病研究所の研究室を整備し、上記のインドネシア人研究員の帰国後も、移転した技術を現地で継続して活用できるようにした。他に、国費外国人留学生を SATREPS 枠で 4 名、一般枠で 4 名受入れ、大学院医学研究科博士課程において、技術移転と人材育成を行った。

また、日本人研究者のべ 47 名を JICA 短期専門家としてインドネシアに派遣して上記の技術移転が効果的かつ持続可能になるよう指導を行った。

さらに、神戸大学特命教員を 4 年間にわたりインドネシア大学医学部の SATREPS 共同研究室に長期常駐派遣して、ウイルス学研究、植物化学研究、及び遺伝子組換え研究に関する技術移転を行った。

その結果、本プロジェクトに関する研究内容は、インドネシア側がほぼ自力で実施できるほどにまで技術移転を行うことができた。とくに、HCV の培養と解析技術、及び核磁気共鳴スペクトル(NMR)装置や液体クロマトグラフィー/質量分析計(LC-MS)等の高度な分析機器を用いた化合物の構造決定の技術が格段に向上したことは特筆すべきことである。

このような技術移転及びそれを通じた研究能力の向上の成果として、中堅クラスのカウンターパート研究者がインドネシア研究技術省や大学独自の競争的研究資金を獲得できるようになり、当該研究を自立的・持続的に発展させる基盤が整ってきた。

## 6 インドネシア人及び日本人若手研究者の人材育成とその成果

インドネシア人若手研究者のべ 18 人を日本に招へいして、上記のウイルス学研究技術、植物化学研究技術、遺伝子組換え研究技術、並びに免疫学研究技術の技術移転を行った。他に、国費外国人留学生を SATREPS 枠で 4 名、一般枠で 4 名受入れ、大学院医学研究科博士課程において、技術移転と人材育成を行った。平成 25 年度末で 4 名の博士(医学)の学位取得者を輩出した。一方、インドネシア国内において研究補助者として指導した者の中には、本プロジェクトで得た知識、技術、経験を生かして、インドネシア政府直轄の研究機関に就職した者が 3 名、大学院に進学した者が 1 名おり、インドネシア人の人材育成における成果といえる。

また、日本人研究者のべ 47 名を JICA 短期専門家としてインドネシアに派遣して上記の技術移転と学術交流を行った。このような技術移転を通じた人物交流、学術交流や人材育成に関しては、限られた人的資源を有効活用して効率的、効果的、持続的に実施することができるように、組織的かつ戦略的な運用を常に心がけた。その結果、ウイルス学、植物化学、ワクチン学の研究グループがそれぞれの単位でまとめ、かつ、お互いが有機的に連携して、日本側、インドネシア側双方で、若手研究者や学生の間での技術移転、学術交流及び人材育成を行うことができた。

とくに、神戸大学特命教員が 4 年間にわたりインドネシア大学医学部の SATREPS 共同研究室に常駐して主体的に本事業に取り組み、インドネシア大学、アイルランガ大学、インドネシア科学院の若手研究者及び指導者レベルの研究者との信頼関係を背景に、積極的に共同研究をリードできる日本人若手研究者として育成されたことは大きな成果である。

### (2)今後期待される効果

①本プロジェクトで見出された抗 HCV 活性を有する化合物が、新規 HCV 治療薬や新規 HCV 感染予防薬の創薬シーズとして、さらに開発が進められることが期待される。

②本プロジェクトで見出された HCV 粒子産生促進剤が、HCV 全粒子不活化ワクチンの量産方法の改良に活用されることが期待される。

- ③HCV 治療ワクチン、あるいは、他のウイルス疾患の治療ワクチンの戦略として、経口投与粘膜免疫型組換えビフィズス菌ワクチンが活用される可能性があり、本技術の意義は大きい。
- ④本プロジェクトにより、将来にわたって、インドネシアの薬用植物や天然資源へのアクセス及びその有効活用が可能になり、社会や産業への波及効果も大きいものと思われる。
- ⑤神戸大学、ひいては日本とインドネシアとの感染症分野における国際共同研究の今後更なる継続的進展につながることが期待できる。

#### 4. 1. 1 抗 HCV 物質研究

(医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター・抗 HCV 物質研究開発グループ)

##### (1)研究実施内容及び成果

医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターが保有する多くの植物抽出エキスについて抗 HCV 活性の1次スクリーニングを行い、その結果効果が認められたマメ科植物を基原とする生薬、ケシ科植物を基原とする生薬E、ジンチョウゲ科植物Sの樹皮、アカネ科植物Yの葉についてさらに精製を進めた。最初は各種有機溶媒による分配を行ったが、それら分画の抗 HCV 結果に細胞毒性の結果などを加味し、ジンチョウゲ科、マメ科、アカネ科の各植物についてさらに精製を進めることとした。ジンチョウゲ科植物は更なる精製途中で細胞毒性が強く見られたため、それ以上の精製は断念した。またマメ科植物を基原とする生薬のKは多くの化合物を単離するに至り、それらが活性本体であることが判明した。このマメ科植物の抗 HCV 活性は一部の主要化合物について既に報告がされているものの、今回我々はそれ以外の多くの化合物について単離に成功し、それらの活性を検討している。またアカネ科植物Yの葉にも活性があることから当初葉の成分であることから精製を妨害するクロロフィルを除去するため活性炭カラムを通したところ全く活性が失われた。そのため強い吸着系クロマトを用いずに精製を進めたところ、抗 HCV 活性はクロロフィル分解物を含む分画に活性が集中することがわかり、最終的にそれらの化学構造を核磁気共鳴スペクトルにより確定した。本植物の果実については既にその抗 HCV活性について報告されているが、葉の成分について初めて報告し、また同定されたクロロフィル誘導体は一般的な葉の主要成分であることから既に活性の報告のある果実にはあまり含まれておらず興味深い結果となった。またインドネシア人研修生を4年間にわたり受け入れ、インドネシア産薬用植物の抗 HCV 活性化合物の探索を行わせた。その結果、多くの化合物を単離し構造を確定させた。また一部の化合物は新規化合物と考えられ、その化学構造の確定作業を行っているところである。またインドネシア人研修生には多くの分析機器を使用させ最先端の分析手法を学ばせた。インドネシア国に当プロジェクトにより核磁気共鳴スペクトル(NMR)装置や液体クロマトグラフィー/質量分析装置(LC-MS)が配置されたことから同国における天然物化学分野の著しい発展が期待される。

##### (2)研究成果の今後期待される効果

現在、活性が認められた他の植物エキスをさらに精製を進めている。合成化合物や微生物代謝産物などと比較して、漢方処方などに用いられる生薬及びインドネシアの薬用植物を材料として用いる優位性は、長年人間の営みにおいて利用されてきた経験から、毒性などの面での最低限の情報の積み重ねがあるということが強みであり、そのような中で各種感染症に有効性が確認されている植物も多く存在する。薬用植物は、全く毒性に関して未知である合成化合物に比較して、経験的に多くの情報が蓄積されており、スクリーニングを進めるのに有効な創薬資源であると考えられる。特にインドネシア産薬用植物から得られた天然有機化合物は、その顕著な抗HCV活性をもとに現地でさらなる発展開発が期待され、最終的に本プロジェクトを通じた国際貢献が可能と考えられる。

#### 4. 1. 2 抗 HCV 物質研究 (神戸大学・抗 HCV 物質研究開発グループ)

##### (1)研究実施内容及び成果

インドネシア大学においては、インドネシア科学院(LIPI)とアイルランガ大学の協力を得て、日本人常駐研究者とインドネシア人共同研究者により、インドネシア産薬用植物エキス、微生物エキス約200種類の抗HCV活性のスクリーニングを行い、抗HCV活性あるいはHCV促進活性を有する化合物の単離・同定を行った。その結果、既に他の研究グループにより抗ウイルス活性が報告されているものを含む16種類の抗HCV化合物を同定した。それらの化合物の作用機序や類縁化合物についても解析した。また、HCV粒子産生を促進する活性を有する化合物を5種類同定した。

アイルランガ大学においては、インドネシア原産の薬用植物を約 50 サンプル収集し、抗 HCV 活性を有する薬用植物粗抽出物を見出した。抗 HCV 活性を指標にそれらの抽出物をさらに分画して、抗 HCV 活性を有する化合物を 1 種類同定した。また、その阻害活性がウイルス侵入時あるいは侵入後のどちらの段階で作用しているかについて明らかにした。

また、医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターで収集した薬用植物等約 150 サンプルの活性を神戸大学において探索し、抗 HCV 活性を有する化合物を 10 種類同定した。

このようにして同定した合計 32 種類の抗 HCV 化合物あるいは HCV 粒子産生促進化合物の中から、医学・医療産業上の利用価値が大きいと考えられる 6 種類の有用化合物を見出した。

①インドネシアの薬用植物 A から有望と思われる抗 HCV 化合物 A を単離・同定した。その活性の強さから、新規 HCV 治療薬の創薬シーズ化合物として有用であるので、抗 HCV 物質としてインドネシアにおいて特許出願の予定である。また、同薬用植物における含有率が高いことも、医薬産業上の利点である。

②インドネシアの微生物 B 由来の化合物及びその類縁化合物で将来の開発に有望と思われる抗 HCV 化合物 B1 及び B2 を同定した。これらの抗 HCV 化合物について、インドネシアにおいて特許出願の予定である。

③インドネシアの微生物 D 由来で、抗 HCV 活性を有する化合物 D を同定した。この化合物 D は、微生物から得られた天然化合物に化学修飾を加えたものである。今後も別の類縁化合物を化学合成し、より有効(高い抗 HCV 活性)、かつ、より安全な(低細胞毒性)化合物を探索する予定である。

④医薬品として認可されている化合物 E が抗 HCV 活性を有することを見出した。化合物 E は HCV 粒子に直接作用し、その感染性を中和することを明らかにした。化合物 E は通常投与量で到達する血中濃度の 1/20 の濃度で HCV 感染性をほぼ完全に阻止することを明らかにした。HCV 肝癌及び非代償性肝硬変の治療目的で実施する肝移植の後の HCV 再感染の予防薬としての臨床応用が期待されるため、用途特許申請を行い、化合物 E 関連の製薬企業等と連携して社会実装する基盤を整えた。

⑤インドネシア大学と LIPI において、HCV の遺伝子複製やタンパク質合成には顕著な影響を及ぼさないが、感染性 HCV 粒子の産生を 40 倍促進させる微生物 F 由来の分画エキスを見出し、その促進活性の責任化合物として化合物 F を単離・同定した。他に、4 種類の類縁化合物が同様の感染性 HCV 粒子産生促進作用を有することを明らかにした。それらの物質を用いて HCV 粒子産生を促進する技術について国内特許出願及び PCT 国際特許出願を行った。この技術は HCV 全粒子不活化ワクチンの量産に有用な方法であり、関連するバイオ関連企業等と連携して社会実装する基盤を整えた。

⑥上記の他に、インドネシアの薬用植物 C 由来で、抗 HCV 活性を有する新規化合物 C を同定した。この化合物 C は、NMR、LC-MS 等の解析により、これまでに報告されていないユニークな構造を持つ化合物であると考えられた。

⑦HCV 以外にも、デングウイルスに対する活性を調べ、抗デングウイルス活性を有する薬用植物・天然物由来粗抽出物を同定した。活性を指標にそれらをさらに HPLC 等で分画・精製し、得られた化合物の構造を NMR や LC-MS を用いて決定して、抗デングウイルス化合物を 11 種類同定した。同定された抗デングウイルス化合物 A は抗 HCV 化合物 A と同じものであり、抗デングウイルス化合物として合わせて特許出願の予定である。

実験室の整備に関しては、インドネシア大学医学部内に、新たに薬用植物エキス抽出と精製のための実験室を設置し、各種分取・分析機器(遠心エバポレーター、高速液体クロマトグラフィー [HPLC]、TLC ビジュアルライザー等)を設置した。また、アイルランガ大学において、P2 安全キャビネット等の主要な抗 HCV 活性スクリーニング用機器一式、HPLC、核磁気共鳴スペクトル(NMR)装置、液体クロマトグラフィー質量/分析計(LC-MS)等の設置を行い、研究に必要な基盤を構築した。なかでも、NMR や LC-MS 等の高度な分析機器の新規導入により、インドネシア側の抗 HCV 化合物の構造決定の技術が格段に向上したことは特筆すべきことである。

<カウンターパートへの技術移転の状況>

インドネシア大学及びアイルランガ大学における BSL2 実験室の設置と遺伝子組換え実験の承認手続きを完了した。また、インドネシアの薬用植物・天然物由来物質の分与(共同使用)に関して、インドネシア大学医学部とインドネシア科学院(LIPI)の間の合意書を締結した。さらに、神戸大学とインド

ネシア科学院(LIPI)の間で共同研究合意書(MOA)を締結した。

日本人常駐研究者がインドネシア大学、アイルランガ大学においてインドネシア人研究者に、抗 HCV 活性測定法や細胞毒性試験のスクリーニング方法、リアルタイム PCR による HCV RNA 測定方法、ウェスタンブロットティングによる HCV タンパク質解析方法等の技術指導を行った。

また、インドネシア人研究者の日本における研修については、平成 22 年度に 2 名(延数)をそれぞれ 3 ヶ月間、平成 23 年度に 2 名をそれぞれ 3 ヶ月間、平成 24 年度には 4 名をそれぞれ 3 ヶ月間、平成 24 年度には 3 名をそれぞれ 1-3 ヶ月間 JICA 研修員として神戸大学及び医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターに受け入れ、薬用植物エキスの抗ウイルス活性及び細胞障害活性のスクリーニング並びに生薬成分の分離精製技術、化合物の化学構造決定手法に関する技術移転を行った。上述のように、NMR や LC-MS 等を用いた化合物の構造決定の技術が格段に向上したことは特筆すべきことである。

さらに、国費外国人留学生 SATREPS 枠で 2 名、一般枠で 2 名の留学生を受入れ、大学院医学研究科博士課程において、抗 HCV 物質の探索・同定及び抗ウイルス作用機序の解析、ウイルス増殖機構や病原性発現に関する研究指導を行い、同時に技術移転を行った。その間、数度にわたる共同発表者としての国内及び国際学会発表や共同著者としての数編の学術論文の公表はもとより、筆頭著者として国際学術雑誌に原著論文を公表した。

#### 〈成果の位置づけ〉

HCV 感染に対する抗ウイルス治療薬として PEG インターフェロンとリバビリンの併用療法が行われているが、我が国に多いジェノタイプ 1b の HCV では治療奏効率が約 50%に止まっている。最近認可された NS3 プロテアーゼ阻害薬を加えた三者併用療法でも治療奏効率は約 70%であり、残りの 30%は HCV が排除できず、慢性感染が持続する。また、最近注目されている NS5A 阻害薬と NS3 プロテアーゼ阻害薬の併用療法により、治療奏効率がさらに向上することが期待されているが、一方、すでに薬剤耐性ウイルス株の存在及び新たな発生が確認されており、それを克服する新規 HCV 治療薬の開発が求められている。しかも、現在最も有効な HCV 治療薬は 1 クール 500 万円以上の高価なもので、全世界で 1 億 7000 万人、インドネシアで 700 万人、日本で 150 万~200 万人といわれる HCV 感染者の治療には、安全、有効かつ「安価」な HCV 治療薬の開発が不可欠である。このような状況の下で、本プロジェクトによる抗 HCV 物質探索のアプローチは時宜に適切、適切なものであると考えられる。

本プロジェクトでは、①インドネシアの植物から有望と思われる抗 HCV 化合物 1 種類を単離・同定した。その活性の強さから、新規 HCV 治療薬の創薬シーズ化合物として有用であるので、抗 HCV 物質としてインドネシアにおいて特許出願の準備を進めている。また、同薬用植物における含有率が高いことも、生薬としての使用など医薬産業上の利点である。一方、微生物由来の化合物及びその類縁化合物で将来の開発に有望と思われる抗 HCV 物質も複数同定しており、これらについてもインドネシアにおいて特許申請する準備を進めている。

②医薬品として認可されている化合物 E が、HCV 肝癌及び非代償性 HCV 肝硬変の治療目的で実施する肝移植の後の HCV 再感染の予防薬として臨床応用されることが期待されるため、用途特許申請を行った。

③また、HCV 粒子産生を 40 倍促進させる微生物 F 由来の分画エキスを見出し、その責任化合物 F を単離・同定した。これらの物質を用いた HCV 粒子産生促進技術について国内特許出願及び PCT 国際特許出願を行った。この技術は HCV 全粒子不活化ワクチンの量産に有用な方法である。

#### (2)研究成果の今後期待される効果

インドネシア大学、アイルランガ大学共に、抗 HCV 活性が確認されているその他の植物抽出エキス、画分についても、引き続き精製を行っていることから、今後も新たに活性分子が単離されてくることが見込まれる。また、今までに単離した抗 HCV 化合物においてはその中でも特に有望なものに関して、抗ウイルス活性の作用機序を詳細に解析していくことになる。

インドネシア大学とインドネシア科学院(LIPI)では、今までに単離した抗 HCV 活性を有する化合物のうちの一部をリード化合物として、その構造類縁体や誘導体を設計・合成していく予定である。構造類縁体や誘導体を合成することにより、構造活性相関情報を明らかにでき、活性の増強、化合物安定性の向上、細胞毒性の低減など、よりすぐれた新規化合物の合成が期待される。また、このような研究に対してインドネシア大学及びインドネシア科学院(LIPI)が独自の競争的研究資金の配分を決定

しており、今後のさらなる自立的・持続的発展が期待される。

現在までに得られた研究成果は、特許や国際雑誌や国内外の学会の場で発表を行っている。抗 HCV 活性をもつものとして今回見いだした生薬由来の活性物質の情報はウイルス学研究所の進展に貢献するのみならず、HCV の病原性発現を考える上でも有用な情報になり得る。また、臨床面では、HCV 肝臓及び非代償性 HCV 肝硬変の治療目的で実施する肝移植の後の HCV 再感染の予防薬としての臨床応用が期待される。一方、医薬産業面では、HCV 粒子産生促進技術は全粒子不活化ワクチンの量産に有用な方法であり、国内及び PCT 国際特許出願を行うことにより、関連するバイオ関連企業等と連携して社会実装する基盤を整えることができた。

#### 4. 2 HCV ワクチン研究(神戸大学・HCV ワクチン研究グループ)

##### (1) 研究実施内容及び成果

###### <実施方法・実施内容>

①弱毒生ワクチンである水痘ワクチン(vOka)ゲノムに、細胞性免疫応答誘導能を有する HCV 非構造タンパク質 NS3 領域を挿入した、C 型慢性肝炎に対する治療用ワクチンの作製を試みた。NS3 はセリンプロテアーゼ活性を有し、インターフェロン誘導等の自然免疫応答を阻害するため、その活性を持たない変異体(NS3 変異体)遺伝子の挿入も試みた。得られた NS3 または NS3 変異体遺伝子を保持する vOka ゲノム(vOka-NS3 あるいは vOka-NS3 変異体ゲノム)を、水痘帯状疱疹ウイルス感受性細胞に遺伝子導入し、vOka-NS3 あるいは vOka-NS3 変異体ゲノムからのウイルスの再構築を試みた。

②別途、HCV NS3 遺伝子領域を組み込んだ組換えピフィズス菌を作製し、経口 HCV 治療ワクチン候補としての応用の可能性について検証した。

###### <成果>

①作製した vOka-NS3 および vOka-NS3 変異体ゲノムからのウイルスの再構築に成功した。どちらの組換えウイルスも感受性細胞内で強い増殖能を持つことを確認した。vOka-NS3 および vOka-NS3 変異体ウイルス感染細胞における HCV NS3 タンパク質の発現を Western blotting 法で解析し、その発現を確認した。さらに、NS3 タンパク質は感染細胞の核内および細胞質に局在していることが間接蛍光抗体法により明らかとなった。NS3 タンパク質の野生体および変異体の間で、細胞内局在に差は見られなかった。

②別途、HCV NS3 遺伝子領域を組み込んだ組換えピフィズス菌を作製し、マウスに経口生ワクチンとして投与して、NS3 特異的細胞性免疫が誘導されることを、インターフェロン- $\gamma$  の産生を指標にして実験的に証明した。また、この組換えピフィズス菌を加熱殺菌したものも、生菌と同程度の NS3 特異的細胞性免疫誘導能を有することを実験的に明らかにした。この HCV NS3 発現組換えピフィズス菌を、経口投与粘膜免疫型 HCV 治療ワクチン候補として、国内特許出願及び PCT 国際特許出願を行い、共同研究開発を行う関連企業等と連携して社会実装する基盤を整えた。

###### <カウンターパートへの技術移転の状況>

平成 22 年に国費外国人留学生 SATREPS 枠で 2 名の留学生を受入れ、大学院医学研究科博士課程において、ウイルス増殖機構や病原性発現に関する解析、並びに DNA ワクチンの作製とマウスを用いたワクチン効果の免疫学的解析に関する研究指導を行い、同時に技術移転を行った。

その間、数度にわたる共同発表者としての国内及び国際学会発表や共同著者としての数編の学術論文の公表はもとより、筆頭発表者として国際学会において発表した。また、筆頭著者として原著論文を公表した。

###### <成果の位置づけや類似研究との比較>

これまでに、アデノウイルスやワクシニアウイルスをベースとした HCV NS3 遺伝子発現組換えウイルスが作製されており、その成果が報告されている。しかしながら、ベースとなるウイルスの問題など、更なる安全で有効なワクチンの開発が必要である。一方、強い免疫応答誘導能や高い安全性が示されている水痘ワクチンをベースとすることは、本組換えワクチンウイルスの有効性と安全性に大きく貢献すると考えられることから、本 HCV NS3 遺伝子発現組換え水痘ワクチンウイルスは C 型慢性肝炎の治療用ワクチン候

補として期待できものとする。

また、経口投与粘膜免疫型組換えピフィズス菌ワクチンにより、NS3 特異的細胞性免疫が誘導されることを実験的に証明した。これを経口投与粘膜免疫型 HCV 治療ワクチン候補として、国内及び PCT 国際特許出願を行い、共同研究開発を行う関連企業等と連携して社会実装する基盤を整えた。類似のプロジェクトで、HCV 治療ワクチンとして経口投与粘膜免疫型組換えピフィズス菌ワクチンを研究開発しているプロジェクトは見当たらず、研究の独自性・独創性は高い。

## (2) 研究成果の今後期待される効果

<成果の今後の展開見込、想定される科学技術や社会への波及効果>

今後は動物実験を行い、本組換え水痘ウイルスワクチンの有効性を明らかにする。

また、HCV NS3 発現組換えピフィズス菌については、経口投与粘膜免疫型 HCV 治療ワクチンとしての有効性と安全性を更なる動物実験で確認できれば、将来の臨床応用に繋がる可能性が期待できる。

## 4.3 デング DNA ワクチン研究(神戸大学・デング DNA ワクチン研究グループ)

### (1) 研究実施内容及び成果

<実施方法・実施内容・成果>

神戸大学において、デングウイルスプロトタイプの子表面タンパク(prM/E)をコードする遺伝子領域を発現プラスミドに組み込み、DNA ワクチン候補株を構築した。これをマウスに接種し、抗デングウイルス中和抗体誘導能を証明して、この手法によりデングワクチンが作製できることを確認した。prM/E は、免疫誘導に最も効果的な遺伝子群である。この予備的成果をもとに、インドネシア株に由来するデング DNA ワクチン作製の戦略を構築し、prM/E 領域(prM シグナルを含む)をクローニングするためのプライマー設計を確立した。

インドネシア大学においては、ウイルス分離のための BSL2 実験室の設置やシーケンス解析等の研究基盤の構築がまだ十分ではなかったため、本プロジェクトのデングウイルス研究専用の BSL2 実験室を整備した。具体的には、インドネシアにおけるプロジェクトの実施のために、P2 安全キャビネットや高速遠心機などの機器類の設置により研究基盤の整備を行うとともに、遺伝子組換え実験の承認手続きを行った。

次いで、デングウイルスの全ての血清型(1 型~4 型)それぞれの遺伝子クローニングの戦略についてのノウハウをインドネシア側に移転した。そして、インドネシア大学においてデング流行時に採取した患者血清からデングウイルスの全ての血清型を分離し、prM/E 遺伝子領域の塩基配列を決定した。その配列に基づき設計したプライマーを用いて prM/E 領域をクローニングし、それらを発現プラスミドベクターに組み込んで 4 種類の DNA ワクチン候補株を作製した。第 1 段階のベクターとして哺乳動物細胞発現用の pcDNA3、そして第 2 段階としてヒト用ワクチンベクターである pUMVC4 を用いた。pcDNA3 は実験室では汎用されているが、ヒトに接種するには不適切な配列を含むため、主に pUMVC4 ベースの DNA ワクチン候補について検討を行った。設計通りに DNA ワクチンが作製されたことはシーケンシングにより確認した。

デングウイルス 1 型~4 型に対応する各 DNA ワクチンを単価ワクチンとしてマウスに接種し、同じ血清型に対する中和抗体の産生を指標にして、ワクチンの免疫誘導能について調べた。なお、予備実験として通常の針付注射器を用いて大腿部の筋肉内に注入する方法とジェット式針無注射器を用いて大腿部に注入する方法を比較した結果、後者がより高い中和抗体誘導を導いたため、その後の実験には針無注射法を用いることとした。グループあたり 6 頭の BALB/c マウスに、DNA 量として 25 あるいは 100  $\mu\text{g}$  のワクチンを 3 週間隔で 3 回接種し、それぞれの接種から 2-3 週後に採血して、Vero 細胞を用いた 50%プラーク減少中和試験によりプール血清の抗体価を測定した。2 回目あるいは 3 回目の接種後に中和抗体価の上昇が認められ、いずれの DNA ワクチンにも中和抗体誘導能が確認された。

次に、4 種の DNA ワクチンを混合して投与する 4 価ワクチンの免疫誘導能について調べた。投与する DNA は、それぞれのワクチンを 25  $\mu\text{g}$  用い、総量が 100  $\mu\text{g}$  となるように調整した。上記の実験と同様に、グループあたり 6 頭の BALB/c マウスに 3 週間隔で 3 回接種し、それぞれの接種から 2-3 週後に採血しプール血清を作製して、Vero 細胞を用いた中和試験により抗体価を測定した。後に行う攻撃実験で 4 種の血清型のウイルスを用いるため、攻撃をしない対照を含めて 5 グループで実験を行った。単価ワクチンで得られた抗体誘導の経時的変化と同様に、2 回目に中和抗体価の上昇が認められ、3 回目の接



種後にはさらに上昇した。4 価ワクチンにより、すべての血清型に対する中和抗体がマウスに誘導されることが明らかにされた。

さらに、これらのマウスを用いて攻撃実験を行った。すなわち、デング 4 価 DNA ワクチン免疫マウスに、4 種の血清型のウイルス ( $3 \times 10^5$  PFU) で攻撃し、4、8 及び 21 日後の中和抗体価を測定した。そして、非免疫マウスに同条件で攻撃して得られた中和抗体価と比較した。その結果、4 種のワクチンの中で中和抗体誘導能の最も低かったデング 4 型に対して、攻撃後 4 日目に 4 倍の上昇が免疫マウスにおいて認められたのに対して、非免疫マウスにおいては攻撃後 8 日目から上昇がみられ 21 日目でも免疫マウスの 4 倍低い中和抗体価しか誘導されなかった。この早期に見られた抗体価の上昇は、ワクチン接種による記憶 B 細胞の誘導を示す。記憶 B 細胞は他の血清型のワクチンにも誘導されていると推定されるが、今回の実験では攻撃時の中和抗体価がすでに高値であったために、早期の上昇は捉えられなかったと考えられる。いざれにせよ、攻撃 4 日後の高い中和抗体価の存在は、ヒトにおけるデング症状に直接関わるウイルス血症を低下させるのに有効であり、ワクチンの防御効果が推察される。なお、攻撃による死亡で判定するマウスモデルはヒトの病態と大きく異なるため、本実験ではワクチンによる記憶 B 細胞の誘導を、防御効果を推定する代替法として選択した。また、腹腔内に感染細胞を接種して人工的なウイルス血症を利用した防御レベル測定系を試みたが、現在のところ成功していない。

最後に、誘導された抗体の血清型交差性を、攻撃後 21 日目の血清を用いて調べた。このマウス血清は 4 価 DNA ワクチン免疫後にある型の DENV を接種することにより誘導された中和抗体を含み、ヒトにおいて 4 価ワクチン接種後にある型の自然感染を受けて誘導される免疫応答に相当すると考えられる。単価ワクチン接種群では、4 型を除き交差性の低い中和抗体が誘導された。例えば、デングウイルス 2 型に対する中和抗体価はデング 2 型 DNA ワクチン免疫マウスで 1:640 を示したのに対し、他の型で免疫したものは高くとも 1:20 であり、32 倍以上の差を示した。同様に 1 型や 3 型に対する中和抗体価についても、同じ型で免疫したマウスは他の型で免疫したマウスと 4 倍以上、主に 16 倍以上の差があった。一方、4 価ワクチン接種群では、より交差性の高い中和抗体が誘導された。例えば、デングウイルス 2 型に対する中和抗体価は 2 型免疫マウスで 1:1280 を示したが、同じレベルが 3 型免疫マウスに認められ、他の型で免疫したものでも 1:80 の比較的高値を示した。4 価ワクチン接種群において、異なる型に対しても、比較的高い中和抗体レベルを示したことは、ワクチン接種後の自然感染により、よりブロードな中和抗体が誘導されることを示唆する。

以上の結果から、インドネシア株に由来するデング 4 価 DNA ワクチンが高いレベルの中和抗体をマウスに誘導することが示された。記憶 B 細胞の誘導も推定され、ヒトに用いた場合、接種者が自然感染の暴露時には、中和抗体が比較的短期間で上昇し、重症化に関わるウイルス血症レベルの効果的な低下を導くことが示唆される。また、4 価ワクチン接種後の自然感染ではより交差性の高い中和抗体が誘導されると考えられるため、1 つの血清型による感染でも他の型に対する防御抗体レベルの上昇につながる効果的なワクチンと思われる。また、流行地域では頻繁に暴露されるために、すべての血清型に対して働く中和抗体が長期間維持されることが示唆される。

#### <カウンターパートへの技術移転の状況>

具体的な技術移転の第一段階として、デングウイルス中和抗体産生等の免疫誘導に最も効果的な遺伝子群である prM/E 領域をクローニングするためのプライマー設計情報を、これまでの日本側における成果に基づいて、インドネシア側に伝えた。さらに、インドネシア大学におけるデングウイルス流行株の分離及びウイルス遺伝子のクローニング段階で発生した様々な問題点に対して、神戸大学から解決策を技術移転した。第二段階として、マウス実験の開始に伴い、実験動物の基本的取り扱い法、ワクチン接種法ならびに採血法などの実験技術と共に、倫理関係の規則などの情報も伝えた。また、ワクチン評価法として、中和抗体の誘導をプラーク数減少により調べる方法、そしてメモリー B 細胞の誘導を 2 次免疫応答により調べる方法を伝授した。そして第三段階として、データの解釈や考察、論文のまとめ方を指導した。

日本における JICA 短期研修員としてインドネシア大学医学部若手研究者 5 名を神戸大学に受け入れ、遺伝子操作法による DNA ワクチンの作製法、及びデングウイルス感染実験、ウイルス力価測定実験、ADE 活性と中和活性の測定実験、細胞性免疫の測定実験等を通して、デング DNA ワクチンの評価法を指導した。また、文部科学省国費留学生 1 名を受入、博士課程においてワクチン学及びウイルス学の勉学の機会を提供し、学位指導を行った。

### <成果の位置づけや類似研究との比較>

デングウイルスには4つの血清型があり、またすべての血清型がデング熱と重症型のデング出血熱という2つの病態を示すため、ワクチン開発を困難にしてきた。ある型に感染した後、別の型に感染した場合、中和活性をもたない交差性の抗体が感染増強の機構により重症化(デング出血熱)を導く可能性があるため、1型から4型全てに対する防御免疫を同時に誘導し得る4価ワクチンの開発が不可欠である。

これまで種々の戦略でデングワクチン開発が行われてきたが、その中で最も進んでいるのが弱毒ワクチン及びキメラワクチンである。しかし、これら感染性のあるワクチンにはウイルス間相互の「干渉作用」があるため、4価ワクチンという4種のウイルスを混合して投与する場合には、それぞれの投与量の調整に難があると言われてきた。昨年、黄熱ウイルスワクチン17D株をバックボーンとしたデング4価キメラワクチンの効力を評価する世界初の臨床試験結果がタイから報告された。しかし予想に反して、その効力は約30%と低く、特にデング2型に対しては約10%であった。この原因の1つに干渉作用を指摘する専門家もいる。

一方、DNAワクチンはウイルス感染に見られるような干渉作用は理論的には考えにくく、混合ワクチンの戦略に適すると言われている。また、近年の遺伝子操作技術の発展により、必要な技術・情報また試薬・器具類は広く途上国にも流通しているため、DNAワクチンの本体であるプラスミドの作製や大量生産及び精製には比較的簡便・安価な環境が達成され、熱帯地域におけるワクチン製造に適した戦略と考えられるようになってきた。さらに、弱毒ワクチンやキメラワクチンでは感染性があり、強毒復帰や自然界のウイルスとの相同組換えの可能性が問題であるが、DNAワクチンにはその可能性はなく安全である。懸念されるDNAワクチンの問題点は、生殖細胞への組み込みと自己免疫疾患の誘発であるが、これまでの数多くの非ヒト霊長類試験や臨床試験では観察されていない。

### (2)研究成果の今後期待される効果

本研究では、インドネシアで分離されたデングウイルス株の配列を用いてDNAワクチンを作製し、マウスにおける中和抗体誘導能を証明した。今後、非ヒト霊長類を用いた安全性・効力試験に進み、良い成績であれば臨床試験に進むことを期待している。上記の黄熱ウイルスをバックボーンとしたデング4価キメラワクチンの効力試験はインドネシアでも行われているが、インドネシアでは自国がデングワクチンを開発する気運にある。政府主導の横断的デングワクチン開発研究コンソーシアムが形成され、本プロジェクトのインドネシア側カウンターパートのMirawati博士は、その一員として自らインドネシア政府の競争的研究資金を獲得し、本プロジェクトで開発した独自のDNAワクチン戦略を掲げている。ボゴール大学もコンソーシアムに参加しており、種々の提案戦略の中でDNAワクチンが選ばれば、ボゴール大学における非ヒト霊長類試験に進む可能性が高い。そうなれば、インドネシア国営製薬ビオファルマ社との連携により、インドネシア国内で社会実装される道が開けてくる。

このプロジェクトにおけるデング研究を通じて若手研究者の成長が著しい。ASEAN加盟国では毎年6月15日をNational Dengue Dayとして国民に啓発する活動を2年前から始めた。その最初の式典が開かれたのはインドネシアである(初回のみASEAN Dengue Dayとしてジャカルタで開催)。ASEANの中で、最もデング患者報告数の多いのはインドネシアであり、同国の若手研究者は、デングの重要性をよく理解している。Mirawati博士の教室には学生が多く集まるようになり、この4年間で活気が高まった。インドネシア大学は、このプロジェクト研究に協力するためにMirawati博士に2億ルピア(200万円相当)の補助を行っている。これらの若手研究者が、さらに研鑽を積み上げ、次世代のインドネシアにおける、そして世界におけるデング研究に寄与し、同時に途上国の科学技術力を高めて国際社会に貢献することが期待される。

## §5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0件、国際(欧文)誌 55件)

1. 著者、論文タイトル、掲載誌 巻、号、発行年

Yu L, Aoki C, Shimizu Y, Shimizu K, Hou W, Yagyu F, Wen X, Oshima M, Iwamoto A, Gao B, Lin W, Gao GF, Kitamura Y. Development of a simple system for screening anti-hepatitis C virus drugs

utilizing mutants capable of vigorous replication. *J Virol Methods* 69: 380–384, 2010.

Hayashida K, Shoji I, Deng L, Jiang D-P, Ide Y-H, Hotta H. 17 $\alpha$ -Estradiol inhibits the production of infectious particles of hepatitis C virus. *Microbiol Immunol.* 54(11): 684–690, 2010.

Sasayama M, Deng L, Kim SR, Ide Y-H, Shoji I, and Hotta H. Analysis of neutralizing antibodies against hepatitis C virus in patients who were treated with pegylated-interferon plus ribavirin. *Kobe J Med Sci.* 56(2): E60–66, 2010.

Yamamoto S, Wada J, Katayama T, Jikimoto T, Nakamura M, Kinoshita S, Lee K M, Kawabata M, Shirakawa T. Genetically modified Bifidobacterium displaying Salmonella-antigen protects mice from lethal challenge of *Salmonella Typhimurium* in a murine typhoid fever model. *Vaccine*, 28(41): 6684–6691, 2010.

Deng L, Shoji I, Ogawa W, Kaneda S, Soga T, Jiang DP, Ide YH, Hotta H. Hepatitis C virus infection promotes hepatic gluconeogenesis through an NS5A-mediated, FoxO1-dependent pathway. *J Virol*, 45(17): 8556–8568, 2011.

El-Shamy A, Shoji I, Saito T, Watanabe H, Ide YH, Deng L, Kawata S, Hotta H. Sequence heterogeneity of NS5A and core proteins of hepatitis C virus and virological responses to pegylated-interferon/ribavirin combination therapy. *Microbiol Immunol*, 55(6): 418–426, 2011.

Konishi E, Miyagawa Y, Balance of infection-enhancing and neutralizing antibodies induced by a dengue tetravalent DNA vaccine in a mouse model. *Microbes Infect*, 13(12–13): 1091–1098, 2011.

Konishi E, Takizawa Y. Effect of pre-existing immunity to flaviviruses on balanced induction of neutralizing antibodies by a dengue tetravalent DNA vaccine in mice. *J Vaccin Vaccinat.* 1, 1000102, 2011. (DOI 10.4172/2157-7560.1000102)

Wichit S, Jittmittraphap A, Hidari KI, Thaisomboonsuk B, Petmitr S, Ubol S, Aoki C, Itonori S, Morita K, Suzuki T, Suzuki Y, Jampangern W. Dengue virus type 2 recognizes the carbohydrate moiety of neutral glycosphingolipids in mammalian and mosquito cells. *Microbiol Immunol*, 55(2): 135–140, 2011.

Wakana D, Kawahara N, Goda Y. Three new triterpenyl esters, codonopilates A–C, isolated from *Codonopsis pilosula*. *J Nat Med*, 65 (1): 18–23, 2011.

Amakura Y, Yoshimura M, Kawahara N, Goda Y, Yoshida T. TLC-based identification test for the crude drug “*Salviae miltiorrhizae Radix*” and “*Codonopsis Radix*”. *Jpn J Pharmacognosy*, 65(1): 18–24, 2011.

Kiuchi K, Goda Y, Isizaki M, Ito H, Kawasaki T, Kawahara N, Kanmoto T, Kikuchi Y, Kondo S, Sugimoto C, Narukawa Y, Higano T, Yamamoto Y. Crude drug identification tests with TLC in the Japanese pharmacopoeia (1) – Kanmoto T, Kikuchi Y, Kondo S, Sugimoto C, Narukawa Y, Higano T, *Jpn J Pharmacognosy*, 65 (1): 25–32, 2011.

Kawahara N. Recent progress of international harmonization of crude drugs and medicinal plants – Activity of FHH (The Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines) –. *Yakugaku Zasshi*, 130 (3): 383–393, 2011.

Sugimura K, Iida O, Fuchino H, Kawahara N, Watanabe T, Okada M, Tofu P, Pitisopa F, Koyama T.

Plant inventory in the Solomon islands, with special reference to medicinal plant resources (2). Distribution of useful plant species in relation to habitat in Tetepare island, the Solomon islands. *J Jpn Botany*, 86 (1): 26–35, 2011.

Ishihara R, Takamatsu A, Norito M, Yamashita Y, Hashizume T, Kawahara N. Preparation and quality evaluation of laurolicsine from root of *Lindera strychnifolia fernandez-villar* (Lauraceae) as a standard reference material. *Pharmaceutical Reg Sci*, 42 (8): 714–722, 2011.

Yoshimatsu K, Kawano N, Kawahara N. Seed morphology and alkaloids in genus *Papaver*. *Pharmaceutical Regulatory Science*, 42 (1): 72–84, 2011.

Utsumi T, Hayashi Y, Lusida MI, Amin M, Soetjijpto, Hendra A, Soethiningsih, Yano Y, Hotta H. Prevalence of hepatitis E virus among swine and humans in two different ethnic communities in Indonesia. *Arch Virol*, 156: 689–693, 2011.

Matsui C, Shoji I, Kaneda S, Sianipar IR, Deng L, Hotta H. Hepatitis C virus infection suppresses GLUT2 gene expression via down-regulation of hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ . *J Virol*, 86(23): 12903–12911, 2012.

Shoji I, Deng L, Hotta H. Molecular mechanism of hepatitis C virus-induced glucose metabolic disorders. *Front Microbiol*, 2: A278, 1–5, 2012.

Kamada K, Shoji I, Deng L, Aoki C, Ratnoglik SL, Wakita T, Hotta H. Generation of a recombinant reporter hepatitis C virus useful for the analyses of virus entry, intra-cellular replication and virion production. *Microbes Infect*, 14(1): 69–78. 2012.

Sasayama M, Shoji I, Adianti M, Jiang D-P, Deng L, Saito T, Watanabe H, Kawata S, Aoki C, Hotta H. A point mutation at ASN-534 that disrupts a conserved N-glycosylation motif of the E2 glycoprotein of hepatitis c virus markedly enhances the sensitivity to antibody neutralization. *J Med Virol*, 84(2): 229–234, 2012.

El-Shamy A, Kim SR, Ide YH, Sasase N, Imoto S, Deng L, Shoji I, Hotta H. Polymorphisms of hepatitis C virus NS5A and core proteins and clinical outcome of pegylated Interferon/Ribavirin combination therapy. *Intervirology*, 55(1): 1–11, 2012.

El-Shamy A, Shoji I, El-Akel W, Bilasy SE, Deng L, El-Raziky M, Jiang DP, Esmat G, Hotta H. NS5A sequence heterogeneity of hepatitis C virus genotype 4a predicts clinical outcome of pegylated-interferon/ribavirin therapy in Egyptian patients. *J Clin Microbiol*, 50(12): 3886–3892, 2012.

El-Shamy A, Shoji I, Kim SR, Ide Y, Imoto S, Deng L, Yoon S, Fujisawa T, Tani S, Yano Y, Seo Y, Azuma T, Hotta H. Sequence heterogeneity in NS5A of hepatitis C virus genotypes 2a and 2b and clinical outcome of pegylated-interferon /ribavirin therapy. *PLoS ONE*, 7(2): e30513, 2012.

Kim SR, El-Shamy A, Imoto S, Kim KI, Ide YH, Deng L, Shoji I, Tanaka Y, Hasegawa Y, Ota M, Hotta H. Prediction of response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C genotype 1b and high viral load. *J Gastroenterol*, 47(10): 1143–51, 2012.

Shimizu YK, Hijikata M, Oshima M, Shimizu K, Alter HJ, Purcell RH, Yoshikura H, Hotta H. Isolation of human monoclonal antibodies to the envelope E2 protein of hepatitis C virus and their characterization. *PLoS ONE*, 8(2): e55874, 2013.

El-Shamy A, Shindo M, Shoji I, Deng L, Okuno T, Hotta H. Polymorphisms of the core, NS3 and NS5A proteins of hepatitis C virus genotype 1b associate with development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 58: 555-563, 2013.

Wahyuni TS, Tumewu L, Permanasari AA, Apriani E, Adianti M, Rahman A, Widyawaruyanti A, Lusida MI, Fuad A, Soetjipto, Nasronudin, Fuchino H, Kawahara N, Shoji I, Deng L, Aoki C, Hotta H. Antiviral activities of Indonesian medicinal plants in the East Java region against hepatitis C virus. *Virology*, 10: 259, 2013.

Utsumi T, Yano Y, Lusida MI, Nasronudin, Amin M, Juniastuti, Soetjipto, Hotta H, Hayashi Y. Detection of highly prevalent hepatitis B virus co-infection with HIV in Indonesia. *Hepatol Res*. 43: 1032-1039, 2013.

Ratnoglik SL, Aoki C, Sudarmono P, Komoto M, Deng L, Shoji I, Fuchino H, Kawahara N, Hotta H. Antiviral activity of extracts from *Morinda citrifolia* leaves and chlorophyll catabolites pheophorbide a and pyropheophorbide a, against hepatitis C virus. *Microbiol Immunol*, 58(3) :188-194, 2014.

Adianti M, Aoki C, Komoto M, Deng L, Shoji I, Wahyuni TS, Lusida MI, Soetjipto, Fuchino H, Kawahara N, Hotta H. Anti-hepatitis C virus compounds obtained from *Glycyrrhiza uralensis* and other *Glycyrrhiza* species. *Microbiol Immunol*, 58(3) :180-187, 2014.

Aoki C, Hartati S, Santi MR, Lydwina, Firdaus R, Hanafi M, Kardono LBS, Shimizu Y, Sudarmono P, Hotta H. Isolation and identification of substances with anti-hepatitis C virus activities from *Kalanchoe pinnata*. *Int J Pharm Pharmaceut Sci*, 2014 (in press).

Takei S, Omoto C, Kitagawa K, Morishita N, Katayama T, Shigemura K, Fujisawa M, Kawabata M, Hotta H, Shirakawa T. Oral administration of genetically modified Bifidobacterium displaying HCV-NS3 multi-epitope fusion protein could induce an HCV-NS3-specific systemic immune response in mice. *Vaccine*, (in press)

Yamaji H, Segawa M, Nakamura M, Katsuda T, Kuwahara M, Konishi E. Production of Japanese encephalitis virus-like particles using the baculovirus-insect cell system. *J Biosci Bioeng*. 114(6): 657-662, 2012.

Sjatha F, Takizawa Y, Yamanaka A, Konishi E. Phylogenetic analysis of dengue virus types 1 and 3 isolated in Jakarta, Indonesia in 1988. *Infect Genet Evol*. 12(8): 1938-43, 2012.

Fuchino H, Hishida A, Akagi K, Kiuchi F, Kawahara N. Quality evaluation of Crude Drugs Using LC-NMR/MS (1) in the Cultivation and Processing of *Achyranthes* Roots. *Jpn J Pharmacognosy*, 66(1): 1-16, 2012.

Anjiki N, Hosoe J, Fuchino H, Ikezaki H, Mikage M, Kawahara N, Goda Y. Quality evaluation of essential oils by a taste-sensing system, *Jpn J Food Chem Safety*, 19(1): 32-37, 2012.

Amakura Y, Fuchino H, Yoshimura M, Yamakami S, Yoshida T, Goda Y, Kawahara N. Comparison of components in the crude drugs "Scutellariae Radix" available in Japan. *Pharmaceutical Regulatory Science*, 43(7): 644-649, 2012.

Yoshimatsu K, Kawano N, Kawahara N, Akiyama H, Teshima R, Nishijima M. Current status of application and commercialization of genetically modified plants for human and livestock health and

phytoremediation. *Yakugaku Zasshi*, 132 (5): 629–674, 2012.

Watanabe-Ishitsuka A, Akiyama H, Kondo K, Obitsu S, Kawahara N, Teshima R, Goda Y. Determination of cyanogenic glycoside linamarin in cassava flour using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Jpn J Food Chem Safety*, 19 (1): 38–43, 2012.

Inui T, Kawano N, Shitani N, Yazaki K, Kiuchi F, Kawahara N, Sato F, Yoshimatsu K. Improvement of benzyloisoquinoline alkaloid productivity by overexpression of 3'-hydroxy-N-methylcoclaurine 4'-O-methyltransferase in transgenic *Coptis japonica* plants. *Boil Pharm Bull*, 35 (5): 650–659, 2012.

Kawano N, Kiuchi F, Kawahara N, Yoshimatsu K. Genetic and phenotypic analyses of a *Papaver somniferum* T-DNA insertional mutant with altered alkaloid composition. *Pharmaceuticals*, 5(2): 133–154, 2012.

Daikonya A, Fuchino H, Takahashi Y, Goda Y, Kawahara N. Inhibitory effect of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) from Japanese market on nitric oxide production, and metabolome analysis based on LC/MS. *Jpn J Pharmacognosy*, 67 (1): 1–6, 2013.

Anjiki N, Fushimi H, Hosoe J, Fushimi N, Komatsu K, Cai S-Q, Ikezaki H, Mikage M, Kawahara N, Goda Y. Use of a taste-sensing system to discriminate Kasseki (Aluminum Silicate Hydrate with Silicon Dioxide) in The Japanese Pharmacopoeia from Huashi (Talc) in Pharmacopoeia of The People's Republic of China, *J Trad Med*, 30 (1), 34–40, 2013.

Doui-Ota M, Mikage M, Kawahara N. Quality evaluation of processed ginger products (*shokyo* and *kankyō*) according to their color values and pungent compound concentrations. *J Trad Med*, 30 (2), 62–71, 2013.

Fuchino H, Daikonya A, Kumagai T, Goda Y, Takahashi Y, Kawahara N. Two new labdane diterpenes from fresh leaves of *Leonurus japonicus* and their degradation during drying. *Chem Pharm Bull*, 61 (5), 497–503, 2013.

Tanaka K, Li F, Tezuka Y, Watanabe S, Kawahara N, Kida H. Evaluation of the quality of Chinese and Vietnamese Cassia using LC-MS and multivariate analysis. *Nat Prod Commun*, 8 (1), 75–78, 2013.

Daikonya A, Fuchino H, Arai R, Takahashi Y, Wada H, Goda Y, Kawahara N. Inhibitory effect of *Scutellariae Radix* (*Scutellaria baicalensis* Georgi) from the Japanese market on nitric oxide production, and metabolome analysis based on LC/MS, *Jap J Pharmacognosy*, 67 (2), 35–40, 2013.

Fuchino H, Kiuchi F, Yamanaka A, Obu A, Wada H, Mori-Yasumoto K, Kawahara N, Flores D, Palacios O, Sekita S, Satake M. New Leishmanicidal Stilbenes from a Peruvian Folk Medicine, *Lonchocarpus nicou*. *Chem Pharm Bull*, 61 (9), 979–982, 2013.

Wakana D, Kawahara N, Goda Y. Two new pyrrolidine alkaloides, codonopsiol C and codonopiloside A, isolated from *Codonopsis pilosula*. *Chem Pharm Bull*, 61 (12), 1315–1317, 2013.

Sjatha F, Takizawa Y, Kotaki T, Yamanaka A, Konishi E. Comparison of infection-neutralizing and -enhancing antibody balance induced by two distinct genotype strains of dengue virus type 1 or 3 DNA vaccines in mice. *Microbes Infect*, 15(12), 828–836, 2013.

Sjatha F, Kuwahara M, Sudiro TM, Kameoka M, Konishi E. Evaluation of chimeric DNA vaccines consisting of premembrane and envelope genes of Japanese encephalitis and dengue viruses as a

strategy for reduced induction of dengue virus infection-enhancing antibody response. Microbiol Immunol. 58(2), 126-134, 2014.

Kawabata A, Jasirwan C, Yamanishi K, Mori Y. Human herpesvirus 6 glycoprotein M is essential for virus growth and requires glycoprotein N for its maturation. Virology. 429(1), 21-28, 2012.

Jasirwan C, Furusawa Y, Tang H, Maeki T, Mori Y. Human herpesvirus-6A gQ1 and gQ2 are critical for human CD46 usage. Microbiol Immunol. 58(1), 22-30, 2014.

Hayashi M, Yoshida K, Tang H, Sadaoka T, Kawabata A, Jasirwan C, Mori Y. Characterization of the human herpesvirus 6A U23 gene. Virology. 450-451, 98-105, 2014

## (2) 研修コースや開発されたマニュアル等

① 研修コース概要(コース目的、対象、参加資格等)、研修実施数と修了者数  
(平成 21 年度)  
なし

(平成 22 年度)

1. 抗ウイルス薬スクリーニング研修コース(平成 22 年 5 月 12 日～8 月 13 日)
1. 薬用植物化学分析研修コース(平成 22 年 9 月 24 日～12 月 15 日)
1. DNA ワクチン研修コース(平成 22 年 10 月 25 日～12 月 25 日)
1. 抗ウイルス薬スクリーニング研修コース(平成 22 年 11 月 9 日～12 月 16 日)

(平成 23 年度)

1. 抗ウイルス薬スクリーニング研修コース(平成 23 年 9 月 25 日～12 月 17 日)
1. 薬用植物化学分析研修コース(平成 23 年 9 月 25 日～12 月 16 日)
1. DNA ワクチン研修コース(平成 24 年 1 月 4 日～3 月 31 日)

(平成 24 年度)

1. 抗ウイルス薬スクリーニング研修コース(平成 24 年 9 月 4 日～12 月 1 日)
1. 薬用植物化学分析研修コース(平成 24 年 5 月 14 日～8 月 11 日)
1. 薬用植物化学分析研修コース(平成 24 年 9 月 4 日～12 月 1 日)
1. DNA ワクチン研修コース(平成 25 年 1 月 6 日～3 月 30 日)

(平成 25 年度)

1. DNA ワクチン研修コース(平成 25 年 5 月 7 日～8 月 3 日)
1. DNA ワクチン研修コース(平成 25 年 5 月 7 日～7 月 6 日)
1. 薬用植物化学分析研修コース(平成 25 年 5 月 8 日～8 月 3 日)
1. 薬用植物化学分析研修コース(平成 25 年 5 月 21 日～8 月 3 日)
1. DNA ワクチン研修コース(平成 25 年 5 月 21 日～6 月 29 日)
1. 薬用植物化学分析研修コース(平成 25 年 7 月 2 日～8 月 3 日)

② 開発したテキスト・マニュアル類

## (3) その他の著作物(総説、書籍など)

① 詳細情報

東匡伸, 堀田博, 小熊恵三 編. シンプル微生物学 第 5 版, 南江堂, 2011

内海孝子, 堀田博. 【新時代のウイルス性肝炎学 基礎・臨床研究の進歩】 B 型肝炎 B 型肝炎ウイルス研究の進歩 B 型肝炎ウイルスの分子生物学 HBV の構造と複製・増殖機構. 日本臨床, 69:

344-349, 2011.

内海孝子、林祥剛、堀田博 神戸大学インドネシア拠点における国際共同研究活動 ウイルス 63(1), 59-68, 2013.

Utsumi T, Yano Y, Hotta H. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Asia. World J Med Genet, (in press)

内海孝子、林祥剛、堀田博 インドネシア共和国拠点 神戸大学-インドネシア 新興・再興感染症国際共同研究拠点 化学療法の領域 (印刷中)

川原信夫. 生薬・薬用植物の資源確保、生産流通及び品質規格の動向—(独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターの取り組みについて—. ファルマシア, 47 (5), 419-423, 2011.

Konishi E. Issues Related to recent dengue vaccine development. Tropical Medicine and Health. Advance Publication Article, 6 Aug 2011.

川原信夫、柴田敏郎、菱田敦之、淵野裕之、熊谷健夫、吉松嘉代、河野徳昭、飯田修、杉村康司他. 薬用植物—栽培と品質評価—part 12. 2011.

川原信夫. 医薬品各条(生薬等)に関する技術情報. 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団編, 日本薬局方技術情報, 819-820, 2011.

川原信夫. 漢方薬に使用される生薬・薬用植物の現状. 社団法人東京生薬協会, 会報, 452 (1), 4-8, 2012.

川原信夫. 東日本大震災後の国内薬用植物栽培の方向性を探る. 薬用植物研究, 34 (1), 1-3, 2012.

川原信夫. 漢方薬に使用される生薬・薬用植物の現状. 社団法人東京生薬協会, 会報, 452 (1), 4-8, 2012.

内海孝子、林祥剛、堀田博: 神戸大学インドネシア拠点における国際共同研究活動、ウイルス, 63(1), 59-68, 2013.

川原信夫: 生薬規格の国際標準化と国際調和の動向 (ISO/TC249 と FHH). 漢方と最新治療, 22 (1), 15-20, 2013.

川原信夫: 生薬・薬用植物の資源確保および生産流通の動向. 技術と普及, 50 (8), 25-27, 2013.

川原信夫: 今後の日本における薬用植物の国内栽培化に関する展望. 特産種苗, 16 (9), 1-2, 2013.

川原信夫: (独)医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターの取り組み—薬用植物の国内栽培振興及び資源確保を目指して—. 特産種苗, 16 (9), 6-10, 2013.

川原信夫: FHH における東アジア地域の生薬・薬用植物の国際調和の現状. 特産種苗, 16 (9), 103-108, 2013.

Goda Y, Anjiki N, Kawahara N.: Herbal Medicines. Kiyoshi Toko ed., “Biochemical Sensors: Mimicking Olfactory and Gustatory Senses”, Pan Stanford Publishing Pte Ltd., ISBN:



9789814267076, eBook ISBN: 9789814303422, DOI: 10.4032/9789814303422 pp. 205-230,2013.

(4)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議8件、国際会議4件)

Kawahara N. Project of research center for medicinal plant resources, National Institute of Biomedical Innovation, Japan. Tokyo Forum on International Standardization of Natural Medicines, Tokyo, January 2011.

Hotta H. Chemoprevention of HCV-associated hepatocellular carcinoma. LIPI-ICIAR Workshop & Focus Group Discussion on Food Health and Medical Sciences. Jakarta, October, 2011.

Hotta H. Chemoprevention of virus-mediated cancer. LIPI-ISCC International Seminar on Translational Research in Cancer Chemoprevention. Jakarta, October, 2011.

Kawahara N. Establishment of the “Comprehensive Medicinal Plant Database” aiming at standardization and industrial promotion of the medicinal plants in Japan. 5<sup>th</sup> International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine. Toyama, October 13, 2012.

小西英二. デングワクチンの開発と抗体依存性感染増強への対策。第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 2012 年 11 月.

小西英二. 小瀧将裕、山中敦史, デングワクチンによる感染増強抗体誘導の懸念と最小化の戦略。第 16 回日本ワクチン学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月.

川原信夫. 生薬・薬用植物に関する最近の動向と薬用植物資源研究センターの取り組み—薬用植物資源の収集、栽培、育種及び品質評価等を中心に— 第 58 回北海道薬学大会: 日本生薬学会北海道支部特別講演、札幌、2011 年 5 月.

川原信夫. 生薬・薬用植物情報の集積と発信 日本生薬学会第58回年会シンポジウム、東京、2011 年 9 月.

川原信夫. 漢方薬・生薬関連産業及び薬用植物栽培振興を指向した薬用植物総合情報データベースの構築. 日本生薬学会第 59 回年会シンポジウム, 千葉、2012 年 9 月 18 日.

browse 裕之: 薬用植物総合情報データベースの成分分析情報について. 第 41 回生薬分析シンポジウム, 大阪、2012 年 11 月 29 日.

browse 裕之: LCMS、LC-NMR/MS を用いた生薬の品質評価について. 第 258 回液体クロマトグラフィ—研究懇談会, 東京、2012 年 12 月 27 日

川原信夫. WHO/FHH の話題. 第 30 回和漢医薬学会学術大会シンポジウム, 金沢、2013 年 9 月 1 日.

②口頭発表(国内会議36件、国際会議12件)

宮川優子、小西英二. デングワクチンがマウスに誘導する中和及び感染増強抗体の解析 第57回日本ウイルス学会学術集会、2009年10月.

Hotta H. An overview of hepatitis C virus infection and clinical significance of viral sequence variations. International Seminar on Viral Diseases: Control and Prevention. Jakarta, September 2010.

Konishi E. Dengue DNA Vaccine Research under Indonesia-Japan collaboration. International Seminar on Viral Diseases: Control and Management. Jakarta, September 2010.

瀧澤山人、小西英二. ジャカルタで1988年に患者から分離されたデング1型および3型ウイルスの遺伝子系統樹解析 第45回日本脳炎ウイルス生態学研究会、東京、2010年5月.

瀧澤山人、小西英二. インドネシア流行株およびプロトタイプに基づくデングワクチンの中和抗体誘導能の比較 第58回日本ウイルス学会学術集会、徳島、2010年11月.

Hotta H. Dengue research under J-GRID and SATREPS Indonesia-Japan collaboration: UNAIR, UI & Kobe. International Scientific Meeting on Infectious Diseases. Jakarta, September 2011.

Hotta H. Carcinogenesis in hepatitis B and C infection. International Scientific Meeting on Infectious Diseases. Jakarta, September 2011.

Dewi B E. Pathogenesis of dengue viral infection. International Scientific Meeting on Infectious Diseases. Jakarta, September 2011.

Tedja M D. Implication of agent and host diversity in hepatitis virus infection. International Scientific Meeting on Infectious Diseases. Jakarta, September 2011.

Hotta H. HCV pathogenesis eptemberreplication and glucose metabolism. Video Conference on Pathogenesis of Hepatitis C Viral Infection, Jakarta, September 2011.

Shoji I, Okada N, Gan X, Miyagawa S, Makimoto M, El-Shamy A, Deng L, Jiang DP, Ide Y-H, Hotta H. Identification of an E3 ubiquitin ligase that mediated ubiquitylation of hepatitis C virus NS5A protein. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Japan. September, 2011.

吉松嘉代、河野徳昭、乾貴幸、千田浩隆、柴田敏郎、川原信夫. 閉鎖型植物生産施設における薬用植物の生産に関する研究(2)ウラルカンゾウ優良株の作出と増殖 日本生薬学会第58回年会、東京、2011年9月.

高上馬希重、林茂樹、柴田敏郎、川原信夫、山本豊. 高品質カンゾウの開発研究. ウラルカンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis*) のグリチルリチン酸高含有系統におけるリクイリチン特性 日本生薬学会第58回年会、東京、2011年9月.

天倉吉章、武田理沙、好村守生、吉田隆志、瀧野裕之、川原信夫、合田幸広. 薬用植物総合データベース構築のための基盤整備に関する研究 ―ソウジュツについて― 日本生薬学会第58回年会、東京、2011年9月.

Deng L, Chen M, Jiang DP, Shoji I, Hotta H. Up-regulation of MAPK phosphatase 3 is involved in HCV-induced suppression of FoxO1 phosphorylation. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Venice, Italy. October 5-9, 2012.

Hotta H. Hepatitis C virus heterogeneity and responses to interferon-based therapy and risk for development of hepatocellular carcinoma. Scientific Meeting on Infectious Diseases. Jakarta, October 2012.

Wahyuni TS, Tumewu L, Permatasari AA, Apriani E, Adianti M, Rahman A, Widyawaruyanti A, Lusida MI, Fuad A, Soetjipto, Aoki C, Fuchino H, Kawahara N, Hotta H. Antiviral activity of Indonesian plants from east java region against hepatitis C virus. International Conference on Natural Products, Shah Alam, Malaysia, 4-6 March 2013.

内海孝子、堀田 博. 神戸大学インドネシア拠点の紹介. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 2012 年 11 月 (シンポジウム)

姜 大鵬、Ratnoglik Lulut Suratno<sup>1</sup>、青木千恵、Deng Lin、勝二郁夫、堀田 博. C 型肝炎ウイルスに対する予防および治療ワクチン開発に関する研究. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 2012 年 11 月.

DENG Lin、金子 昌裕、河本真理、姜 大鵬、勝二郁夫、堀田 博. C型肝炎ウイルス感染による転写因子 FoxO1 脱リン酸化の分子機序の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 2012 年 11 月.

陳 明、甘 翔、DENG Lin、勝二郁夫、堀田 博. C 型肝炎ウイルス NS5A 蛋白質の新規結合因子ヒストンメチル基転移酵素 SMYD3 の同定と機能解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 2012 年 11 月.

松井千絵子、勝二郁夫、DENG Lin、堀田 博. C 型肝炎ウイルスによる GLUT2 遺伝子発現抑制の分子機構. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 2012 年 11 月.

Sjatha F, Konishi E. Chimeric Japanese encephalitis-dengue DNA vaccine as a strategy to reduce induction of dengue virus infection-enhancing antibodies in mice. 第 47 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 熊本, 2012 年 5 月.

Sudiro TM, Yunita R, Putri D, Antonjaya U, Sjatha F, Dewi BE, Rukmana A, Mustaqim, Sudarmono P, Konishi E. Immunogenicity of DNA vaccine containing premembrane and envelope genes of Dengue virus type 2 Indonesian isolate. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 2012 年 11 月.

Sjatha F, Kuwahara M, Sudiro TM, Konishi E. Dengue virus envelope protein domain III substitution on Japanese encephalitis DNA vaccine reduced induction of infection-enhancing antibodies in vaccinated mice. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 2012 年 11 月.

Sudiro TM, Yunita R, Putri DH, Antonjaya U, Sjatha F, Dewi BE, Rukmana A, Mustaqim, Sudarmono P, Konishi E. Immunogenicity of DNA vaccine containing premembrane & envelope genes of dengue virus type 2 Indonesian isolate. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 2012 年 11 月.

林茂樹、菱田敦之、柴田敏郎、川原信夫、高上馬希重、山本豊. 成分含量および収量性からみたカンゾウ(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.)の品種育成: 栄養繁殖 3 年目株の形質再現性評価と第 2 次選抜. 日本生薬学会北海道支部第 36 回例会, 札幌, 2012 年 6 月 16 日.

金尚永、高上馬希重、林茂樹、菱田敦之、柴田敏郎、川原信夫、山本豊. 生薬「甘草(カンゾウ)」の原植物 *Glycyrrhiza uralensis* におけるリクイリチン含有量の多様性について. 日本生薬学会北海道支部第 36 回例会, 札幌, 2012 年 6 月 16 日.

大根谷章浩、瀧野裕之、高橋豊、鎌倉浩之、合田幸広、川原信夫。食品としても用いられる薬用植物の一酸化窒素産生抑制活性について(その2)。日本食品化学学会第18回総会・学術大会，函館，2012年6月 20-21日。

乾貴幸、河野徳昭、萩尾高志、吉松嘉代、柴田敏郎、川原信夫、飯田修。ナイモウオウギへの遺伝子導入法の開発 (2)。第30回日本植物細胞分子生物学会(生駒)大会・シンポジウム，奈良 2012年8月6-8日。

吉松嘉代、松本敏一、岩本嗣、乾貴幸、河野徳昭、川原信夫。漢方薬に使用される薬用植物の組織培養及び効率的増殖法に関する情報整備 (2)。第30回日本植物細胞分子生物学会(生駒)大会・シンポジウム，奈良，2012年8月6-8日。

河野徳昭、丸山卓郎、合田幸広、小松かつ子、吉松嘉代、川原信夫。薬用植物総合情報データベースの構築 - 生薬の遺伝子鑑別に関する情報整備 -。第30回日本植物細胞分子生物学会(生駒)大会・シンポジウム，奈良，2012年8月6-8日。

若菜大悟、内山奈穂子、丸山卓郎、山本豊、神谷洋、川崎武志、林茂樹、菱田敦之、川原信夫、柴田敏郎、合田幸広。シヤクヤク及びカンゾウの多変量解析を用いた品質評価。第 41 回生薬分析シンポジウム，大阪，2012年 11月 29日。

好村守生、天倉吉章、山上沙織、吉田隆志、瀧野裕之、合田幸広、川原信夫。HPTLC による国内流通生薬の成分比較～サイコ、サンシン、シヤクヤク、ソヨウ、ダイオウについて。第 29 回和漢医薬学会学術大会，東京，2012年 9月 1-2日。

高上馬希重、金尚永、林茂樹、菱田敦之、柴田敏郎、川原信夫、山本豊。薬用植物カンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis*)におけるグリチルリチン酸高含有系統の開発研究。第 37 回根研究会集会，京都，2012年 12月 1-2日。

森順子，姜大鵬，定岡知彦，山西弘一，堀田博，森康子。HCV非構造タンパク質NS3遺伝子を発現する組換え水痘ワクチンの作製。第28回ヘルペスウイルス会，淡路，2013年5月

Deng L，Chen M，Shoji I，Hotta H。HCV upregulates Bim through ROS/JNK signaling pathway leading to Bax-mediated apoptosis. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Melbourne, Australia. October 6-10, 2013.

青木千恵，清水洋子，Pratiwi Sudarmono，Muhammad Hanafi，Leonardus Kardono，堀田博。Aspergillus terreus 抽出液及びそれに含まれるロバスタチンは高濃度でC型肝炎ウイルス感染性粒子産生を促進する。第 61 回日本ウイルス学会学術集会。神戸，2013年11月。

DENG Lin，陳 明，勝二郁夫，堀田博。C型肝炎ウイルス感染による Bax 活性化の分子機序の解析。第 61 回日本ウイルス学会学術集会。神戸，2013年11月。

Dwi Hilda Putri，Novia Rachmayanti，Eni Nuraeni，Angky Budianti，Rina Yunita，Dimas S Prasetyo，Fithriyah Sjatha，Beti E Dewi，Andriansjah Rukmana，Pratiwi Sudarmono，Eiji Konishi，T. Mirawati Sudiro。Tetravalent dengue DNA vaccine containing pre-membrane and envelope genes of dengue virus isolates in Indonesia. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会。神戸，2013年11月。

森順子、姜大鵬、定岡知彦、山西弘一、堀田博、森康子. HCV非構造タンパク質NS3遺伝子を発現する組換え水痘ワクチンウイルスの作製. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 2013年11月.

大屋厚, 田中直伸, 小林淳一, 金尚永, 高上馬希重, 林茂樹, 菱田敦之, 川原信夫. オトギリソウ科植物ミズオトギリより単離した新規ベンゾフェノン誘導体の構造. 日本生薬学会北海道支部 第37回例会, 札幌, 2013年5月18日.

菱田敦之, 林茂樹, 中西大樹, 瀧野裕之, 川原信夫. 薬用植物, 生薬の多元素一斉分析法の開発. 日本生薬学会北海道支部 第37回例会, 札幌, 2013年5月18日.

林茂樹、菱田敦之、柴田敏郎、高上馬希重、山本豊、川原信夫. 生薬の持続的供給を目指したカンゾウ国内栽培化への取り組み. 第6回甘草に関するシンポジウム, 北海道当別町, 2013年7月6日.

吉松嘉代、河野徳昭、乾貴幸、瀧野裕之、川原信夫、工藤善、高橋豊、新穂大介、田村幸吉、大月典子、穂山浩. 人工水耕栽培システムにより生産した甘草等漢方薬原料生薬の実用化に向けた実証的研究. 第6回甘草に関するシンポジウム, 北海道当別町, 2013年7月6日.

大月典子、穂山浩、工藤善、杉山圭一、阿部裕、六鹿元雄、伊藤裕才、多田敦子、杉本直樹、瀧野裕之、川原信夫、吉松嘉代. 人工水耕栽培により生産した甘草の安全性評価に関する研究. 第6回甘草に関するシンポジウム, 北海道当別町, 2013年7月6日.

大屋厚、田中直伸、金尚永、高上馬希重、林茂樹、菱田敦之、川原信夫、高橋梓、五ノ井透、小林淳一:ミズオトギリ *Triadenum japonicum*より単離した新規ベンゾフェノン誘導体の構造. 日本生薬学会第60回年会, 北海道医療大学, 2013年9月7-8日

林茂樹、菱田敦之、柴田敏郎、川原信夫: 薬用植物の持続的供給を目指した新品種の育成および生産技術の開発について. 第42回生薬分析シンポジウム, 大阪, 2013年11月29日

### ③ ポスター発表 (国内会議60件、国際会議15件)

#### 1. 発表者(所属)、タイトル、学会名、場所、月日

瀧澤山人、小西英二. デング2型ウイルスによる前免疫がデング4価DNAワクチンの免疫原性に及ぼす影響. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 2009年10月.

Sasayama M, Shoji I, Adianti M, Ide Y-H, Deng L, Hotta H. Identification of an amino acid residue that determines sensitivity to virus neutralization by nonspecific inhibitors and specific neutralizing antibodies in human sera. 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Yokohama, September 2010.

Shi G, Yagyu F, Yu L, Shimizu Y, Shimizu K, Oshima M, Iwamoto I, Gao B, Liu FW, Gao GF, Kitamura Y. A bicistronic reporter system evaluating activity of the internal ribosome entry site of hepatitis C virus. 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Yokohama, September 2010.

Yu L, Aoki C, Shimizu Y, Shimizu K, Yagyu F, Hou W, Oshima M, Iwamoto I, Gao B, Liu W, Gao GF, Kitamura Y. Variants of hepatitis C virus JFH-1 strain adapted to Huh7 cells. 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Yokohama, September 2010.

笹山美紀子、勝二郁夫、Adianti Myrna、井出良浩、姜大鵬、Lin Deng、堀田博. 慢性C型肝炎患者血清および非感染者血清を用いたC型肝炎ウイルス中和感受性決定部位の検討 第58回日本ウイルス学会学術集会、徳島、2010年11月.

Deng L, Shoji I, Ogawa W, Kaneda S, Soga T, Jiang DP, Ide Y-H, Hotta H. Hepatitis C virus infection promotes hepatic gluconeogenesis through an NS5A-mediated, FoxO1-dependent pathway. 18th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seattle, USA. September 2011.

Matsui C, Shoji I, Kaneda S, Deng L, Jiang DP, Ide Y-H, Hotta H. HCV-induced suppression of glucose transporter 2 gene expression via downregulation of hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ . 18th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seattle, USA. September 2011.

Shoji I, Okada N, Gan X, Miyagawa S, Makimoto M, El-Shamy A, Deng L, Jiang DP, Ide Y-H, Hotta H. Identification of an E3 ubiquitin ligase that targets hepatitis C virus NS5A protein for ubiquitylation. 18th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Seattle, USA. September, 2011.

Deng L, Shoji I, Ogawa W, Kaneda S, Soga T, Jiang DP, Ide Y-H, Hotta H. Molecular mechanisms involved in HCV infection-induced hepatic gluconeogenesis. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Japan. September 2011.

El-Shamy A, Shoji I, Saito T, Ide Y-H, Deng L, Kawata S, Hotta H. Polymorphisms of serine protease-domain of NS3 and Core protein of hepatitis C virus genotype 1b associate with hepatocellular carcinoma development. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Japan. September 2011.

Matsui C, Shoji I, Kaneda S, Deng L, Jiang DP, Ide Y-H, Hotta H. Hepatitis C virus infection suppresses glucose transporter 2 gene expression by downregulation of hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ . International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, Japan. September 2011.

Jiang DP, Ratnoglik S L, Aoki C, Deng L, Shoji I, Hotta H. Development of therapeutic and preventive vaccines against hepatitis C virus. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Venice, Italy, October 5-9, 2012.

Chen M, Gan X, Deng L, Shoji I, Hotta H. Identification and characterization of a novel NS5A-interacting protein, SMYD3. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Venice, Italy, October 5-9, 2012.

Matsui C, Shoji I, Deng L, Hotta H. HCV infection induces lysosomal degradation of hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  via interaction with HCV NS5A protein. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Venice, Italy, October 5-9, 2012.

中島謙治、竹内健司、千原一泰、堀口朋子、孫 雪東、Deng Lin、勝二郁夫、堀田博、定 清直. C型肝炎ウイルスNS5A蛋白質のSrc homology 2/3ドメイン結合能とB細胞での発現によるSrcファミリーキナーゼFynの活性化. 第35回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012年12月.

勝二郁夫、松井千絵子、兼田崇作、Imelda Rosalyn Sianipar、Deng Lin、堀田博. C型肝炎ウイルス

感染はHNF-1  $\alpha$ の発現を負に制御しGLUT2 遺伝子発現を抑制する. 第35回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012年12月.

Ratnoglik SL, Jiang DP, Aoki C, Sudarmono P, Deng L, Shoji I, Hotta H. Development of a prophylactic and therapeutic vaccine against Hepatitis C virus. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Melbourne, Australia. October 6-10, 2013.

Chen M, Gan X, Deng L, Shoji I, Hotta H. HCV NS5A interacts with SMYD3 and upregulates SMYD3-mediated expression of AGR3 mRNA. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Melbourne, Australia. October 6-10, 2013.

Matsui C, Shoji I, Minami N, Sianipar IR, Deng L, Hotta H. Regulation of hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  by hepatitis C virus NS5A protein. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Melbourne, Australia. October 6-10, 2013.

菱田敦之、林茂樹、川原信夫、柴田敏郎、菊池原、武田修己. ケイガイの栽培に関する研究 施肥量が花穂収量に及ぼす影響. 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月28-31日.

杉村康司、飯田修、瀧野裕之、大根谷章浩、川原信夫、渡邊高志、岡田稔、小山鐵夫、Tofu, Patteson, Pitisopa, Fred. ソロモン諸島における有用植物資源のインベントリー調査(6)ソロモン諸島産シダ植物の生薬素材としての有用性に関する研究. 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月28-31日.

渡邊高志、小山鐵夫、杉村康司、飯田修、瀧野裕之、川原信夫、Jeffrey Taugenga、Tofu Patteson、Pitisopa Fred. ソロモン諸島における有用植物資源のインベントリー調査(7)レンネル島における伝承的代替生薬素材の調査について. 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月28-31日.

吉松嘉代、河野徳昭、乾貴幸、川原信夫、松本敏一、岩本嗣. 漢方薬に使用される薬用植物の組織培養及び効率的増殖法に関する情報整備(1). 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月28-31日.

河野徳昭、丸山卓郎、合田幸広、小松かつ子、吉松嘉代、川原信夫. 漢方薬に使用される薬用植物の遺伝子鑑別に関する研究 -黄連について-. 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月28-31日.

乾貴幸、河野徳昭、萩尾高志、吉松嘉代、柴田敏郎、川原信夫、飯田修. ナイモウオウギへの遺伝子導入法の開発. 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月28-31日.

瀧野裕之、大根谷章浩、川原信夫、赤木謙一、寺林進、合田幸広、高橋豊. 薬用植物総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究—オウゴン、サンシシ、オウレン市場流通品の成分比較について—. 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月28-31日.

大根谷章浩、瀧野裕之、高橋豊、川原信夫. 国内流通生薬のNO産生抑制活性とLC/MSメタボローム解析(その2). 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月28-31日.

天倉吉章、瀧野裕之、山上沙織、好村守生、吉田隆志、合田幸広、川原信夫. HPTLCによる国内流通生薬の成分比較. 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月28-31日.

熊谷健夫、瀧野裕之、川原信夫:薬用植物の種子発芽に関する研究—メハジキ、アマ、アイ、ジギタリス、カワラケツメイ、ケイガイ、トロロアオイの種子発芽に及ぼす温度の影響. 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月28-31日.

瀧野裕之、大根谷章浩、熊谷健夫、川原信夫、新井玲子、和田浩志、高橋豊。オウゴン<sup>1</sup>の加工調製法に関する研究—乾燥温度および栽培年数における成分の違いについて—。日本薬学会第132年会，札幌，2012年3月28-31日。

安食菜穂子、細江潤子、伏見裕利、池崎秀和、御影雅幸、川原信夫、合田幸広。生薬「滑石」の基原について：X線粉末回折及び味認識用脂質膜センサによる識別。日本薬学会第132年会，札幌，2012年3月28-31日。

平倉一弘、神本敏弘、余村かおり、菊地祐一、勝原孝雄、西村浩昭、森下勇夫、碓井公利、牧野文昌、橋本和則、若菜大悟、川原信夫、合田幸広、木内文之。TLCによる炙甘草と甘草の化学的識別。日本薬学会第132年会，札幌，2012年3月28-31日。

仲田果林、星野達郎、成川佑次、木内文之、瀧野裕之、川原信夫、山本豊。HPLCによるゴシツのサポニン分析。日本薬学会第132年会，札幌，2012年3月28-31日。

林茂樹、菱田敦之、柴田敏郎、川原信夫。高塩濃度の土壌におけるウラルカンゾウ(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.)の成育応答性。日本生薬学会第59回年会，千葉，2012年9月17-18日。

高上馬希重、金尚永、林茂樹、菱田敦之、柴田敏郎、川原信夫、山本豊。高品質カンゾウの開発研究：ウラルカンゾウ(*Glycyrrhiza uralensis*)のグリチルリチン酸高含量系統におけるクローン増殖。日本生薬学会第59回年会，千葉，2012年9月17-18日。

杉村康司、飯田修、川原信夫、富澤裕一郎、神谷洋、川崎武志。インドジャボクの調製法と生薬の品質評価に関する研究。日本生薬学会第59回年会，千葉，2012年9月17-18日。

伏見直子、伏見裕利、安食菜穂子、池崎秀和、御影雅幸、川原信夫、合田幸広。生薬「滑石」の基原について(2)：分光測色計による識別。日本生薬学会第59回年会，千葉，2012年9月17-18日。

瀧野裕之、大根谷章浩、川原信夫、合田幸広、高橋豊。薬用植物総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究—ビャクジュツ、チンピ市場流通品の成分比較について—。日本生薬学会第59回年会，千葉，2012年9月17-18日。

熊谷健夫、北澤尚、瀧野裕之、川原信夫。ハマボウフウの直播栽培の生育、収量に及ぼす播種期の影響。日本生薬学会第59回年会，千葉，2012年9月17-18日。

吉松嘉代、河野徳昭、乾貴幸、川原信夫。種々栽培環境条件下で養液栽培したウラルカンゾウ優良株の形質。日本生薬学会第59回年会，千葉，2012年9月17-18日。

乾貴幸、河野徳昭、川原信夫、吉松嘉代。養液栽培によるセリバオウレンの効率的生産。日本生薬学会第59回年会，千葉，2012年9月17-18日。

大根谷章浩、竹脇大気、瀧野裕之、高橋豊、和田浩志、鎌倉浩之、合田幸広、川原信夫。国内流通生薬のNO産生抑制活性とLC/MSメタボローム解析(その3)。日本生薬学会第59回年会千葉，2012年9月17-18日。

河野徳昭、飯田修、吉松嘉代、川原信夫、渡辺信。先島諸島に産するサルトリイバラ科植物の遺伝子多型に関する研究。日本生薬学会第59回年会，千葉，2012年9月17-18日。

Suratno Lulut Ratnoglik、青木千恵、河本真理、Pratiwi Sudarmono、Lin Deng、勝二郁夫、瀧野裕之、川原信夫、堀田博。Chlorophyll分解産物Pheophorbide a、Chlorin e6及び半合成誘導



体 Mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) は C 型肝炎ウイルス増殖を阻害する. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 2013年11月.

松井千絵子、勝二郁夫、南奈苗、Sianipar Imelda Rosalyn、Deng Lin、堀田博. HCV NS5A と Hepatocyte nuclear factor (HNF) -1 $\alpha$  の相互作用と病態生理. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 2013年11月.

松岡陽子、朝日朱美、Deng Lin、勝二郁夫、堀田博. C 型肝炎ウイルス感染による Smad1/Smad5 経路の脱制御とその分子機序について. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 2013年11月.

Fithriyah Sjatha、眞武紀史、瀧野裕之、川原信夫、堀田博、亀岡正典. Antiviral activity of crude extracts from Japanese medical plants against dengue virus type-2. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 2013年11月.

杉村康司、飯田修、渡邊高志、小山鐵夫、Patteson Tofu、Fred Pitisopa、瀧野裕之、大根谷章浩、川原信夫. ソロモン諸島における有用植物資源のインベントリー調査(8)ソロモン諸島産セッコク属植物(Dendrobium)の多変量解析を用いた成分比較に関する研究. 日本薬学会第133年会, 横浜, 2013年3月28-30日.

渥美さやか、高橋豊、寺坂和祥、水上元、橋井則貴、袴塚高志、瀧野裕之、川原信夫、合田幸広. イオンモビリティ分離技術を利用した生薬中の異性体成分の構造推定法に関する研究. 日本薬学会第133年会, 横浜, 2013年3月28-30日.

吉松嘉代、河野徳昭、飯田修、根岸直希、中浜克彦、河岡明義、御影雅幸、川原信夫. 人工環境制御下でのマオウ属種苗の保存と効率的増殖に関する研究. 日本薬学会第133年会, 横浜, 2013年3月28-30日.

河野徳昭、吉松嘉代、川原信夫、合田幸広. ケシ属植物の実用的遺伝子鑑別法の開発. 日本薬学会第133年会, 横浜, 2013年3月28-30日.

乾貴幸、河野徳昭、吉松嘉代、柴田敏郎、川原信夫、飯田修. 薬用植物優良種苗育成を志向した遺伝子鑑別法の開発(3). 日本薬学会第133年会, 横浜, 2013年3月28-30日.

大根谷章浩、瀧野裕之、高橋豊、川原信夫. 国内流通生薬のNO産生抑制活性とLC/MSメタボローム解析(その4). 日本薬学会第133年会, 横浜, 2013年3月28-30日.

田内伽奈、和田浩志、瀧野裕之、大根谷章浩、飯田修、川原信夫. ショウキョウのNO産生抑制活性成分に関する研究. 日本薬学会第133年会, 横浜, 2013年3月28-30日.

山上沙織、天倉吉章、好村守生、吉田隆志、瀧野裕之、合田幸広、川原信夫. HPTLCによる国内流通生薬の成分比較. 日本薬学会第133年会, 横浜, 2013年3月28-30日.

熊谷健夫、瀧野裕之、川原信夫. 薬用植物の種子発芽に関する研究—コガネバナ、コエンドロ、キササゲ、ゴマ、ミシマサイコ、カララヨモギの種子発芽に及ぼす温度の影響. 日本薬学会第133年会, 横浜, 2013年3月28-30日.

安元(森)加奈美、瀧野裕之、我妻豊、佐竹元吉、関田節子. 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索(その25)—ミャンマー産植物 *Kyun Tectona grandis* Linn. f.の成分について. 日本薬学会第133年会, 横浜, 2013年3月28-30日.

黒柳正典、代田修、安元加奈美、関田節子、瀧野裕之、パキスタン産Artemisia scopariaの抗リーシュマニア活性物質。日本薬学会第133年会、横浜、2013年3月28-30日。

緒方潤、花尻(木倉)瑠理、吉松嘉代、川原信夫、阿久津守、合田幸広。大麻種子1粒からのISSR法による系統識別。日本薬学会第133年会、横浜、2013年3月28-30日。

土屋堯之、一柳幸生、吉田亜那香、深谷晴彦、竹谷孝一、川原信夫。茜草根より単離した新規 RA 二量体化合物の構造。日本薬学会第 133 年会、横浜、2013 年 3 月 28-30 日。

太田(堂井)美里、飯田修、菱田敦之、杉村康司、林茂樹、川原信夫、御影雅幸。ショウガの品質の地域特性。第30回和漢医薬学会学術大会、金沢、2013年 8月31-9月1日。

田中謙、李鵬、渡辺志朗、川原信夫。ケイヒのLC-MSによる網羅的成分分析と産地特有マーカー化合物の同定。第30回和漢医薬学会学術大会、金沢、2013年 8月31-9月1日。

浅沼舞、山路誠一、寺林進、酒井英二、合田幸広、川原信夫。薬用植物総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究～市場流通生薬の組織形態(1)・ハンゲ～。第30回和漢医薬学会学術大会、金沢、2013年 8月31-9月1日。

山路誠一、浅沼舞、寺林進、酒井英二、合田幸広、川原信夫。薬用植物総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究～市場流通生薬の組織形態(2)・カクコン～。第30回和漢医薬学会学術大会、金沢、2013年 8月31-9月1日。

伏見直子、伏見裕利、安食菜穂子、御影雅幸、川原信夫、合田幸広：生薬「滑石」の基原について(3)：日本薬局方および中国薬典収載品の分光測色計による鑑別。日本生薬学会第60回年会、北海道医療大学、2013年9月7-8日

豊岡寛美、土田貴志、林茂樹、菱田敦之、柴田俊郎、川原信夫：蘇葉の品質及び生産に関する研究。日本生薬学会第60回年会、北海道医療大学、2013年9月7-8日

安食菜穂子、瀧野裕之、川原信夫：味認識装置を用いた生薬エキスの味覚評価(1)。日本生薬学会第60回年会、北海道医療大学、2013年9月7-8日

林茂樹、菱田敦之、瀧野裕之、竹脇大気、和田浩志、京極春樹、川原信夫：土壌水分環境の違がムラサキの生育およびshikonin誘導体含量へ及ぼす影響。日本生薬学会第60回年会、北海道医療大学、2013年9月7-8日

菱田敦之、林茂樹、菊地原、武田修己、柴田俊郎、川原信夫：北海道におけるオクトリカブト栽培の施肥方法。日本生薬学会第60回年会、北海道医療大学、2013年9月7-8日

杉村康司、志賀幸生、鎌田文広、香月茂樹、川原信夫、飯田修：種子島におけるハトムギ3系統の栽培特性の比較。日本生薬学会第60回年会、北海道医療大学、2013年9月7-8日

宮永賢、大根谷章浩、瀧野裕之、高橋豊、川原信夫：国内流通生薬ゴシュユのNO産生抑制活性とLC-MSメタボローム解析。日本生薬学会第60回年会、北海道医療大学、2013年9月7-8日

熊谷健夫、北澤尚、根本素行、瀧野裕之、川原信夫：メハジキの栽培に関する研究—直播栽培とセル苗移植栽培の生育、収量。日本生薬学会第60回年会、北海道医療大学、2013年9月7-8日

瀧野裕之、大根谷章浩、宮永賢、青木千恵、Suratno Lulut Ratnoglik、堀田博、川原信夫：抗HCV活性を有する薬用植物の探索。日本生薬学会第60回年会、北海道医療大学、2013年9月7-8日

乾貴幸、河野徳昭、新穂大介、田村幸吉、飯田修、川原信夫、吉松嘉代：新規ウラルカンゾウ優良株選抜法。日本生薬学会第60回年会，北海道医療大学，2013年9月7-8日

河野徳昭、渡辺信、飯田修、吉松嘉代、川原信夫：先島諸島に産するサルトリイバラ科植物の遺伝子多型に関する研究(2)。日本生薬学会第60回年会，北海道医療大学，2013年9月7-8日

#### (5)知財出願

- ① 国内出願 (3 件)
- ② 海外外出願 (2 件)

#### (6)受賞・報道等

##### ① 受賞

川原信夫：日本生薬学会学術貢献賞「評価科学を指向した生薬、薬用植物及びその他化学物質に関する天然物化学的研究」、2010年9月25日

刈野裕之、菱田敦之、赤木謙一、木内文之、川原信夫：日本生薬学会論文賞「LC-NMR/MS を用いた生薬の品質評価法に関する研究(1)—生薬ゴシツの栽培および加工調整法について—」、2013年9月7日

##### ② マスコミ(新聞・TV等)報道

朝日新聞、2009年8月7日：ワクチン後進国 日本。

薬事日報、2010年8月2日：薬用植物資源研究センター5年間の活動 薬用植物の収集・育種等で成果。(川原信夫)

薬事日報、2010年8月4日：薬用植物の総合DB構築へ 栽培振興や資源確保が狙い。(川原信夫)

じゃかるた新聞、2010年9月29日：神戸大とインドネシア大 共同研究に新たな拠点 肝炎とデング熱のワクチン開発へ。(堀田博)

薬事日報、2010年10月4日：薬用植物資源研究センターの挑戦。(川原信夫)

薬事日報、2010年10月27日：薬用植物研究センターを紹介。(川原信夫)

じゃかるた新聞、2011年9月28日：インドネシア大学主催の国際セミナーについて紹介。(堀田博)

神戸新聞、2013年8月10日：肝がん招く危険ウイルス発見 予防、発症リスク低下へ。(堀田博)

東京テレビ『佐藤隆太の地球元気』：2013年9月27日 21:54~22:00:プロジェクト紹介  
同・再放送：2013年9月28日 12:25~12:30:プロジェクト紹介

プレス発表(文部科学省記者クラブ、外国特派員クラブに資料配布)、2014年3月20日：善玉ビフィズス菌を利用したC型肝炎の経口治療ワクチン候補の開発に成功。(神戸大学、JST、JICA)

日本経済新聞、東京新聞、他、2014年3月21日：C型肝炎治療 飲むワクチン。(堀田博)

##### ③ その他

インドネシア-日本国間の感染症制御に係る共同研究の推進。RISTEK(インドネシア国研究技術省)ホームページ、2010年9月28日

地球規模課題対応国際科学技術協力事業(SATREPS)感染症分野(インドネシア)における神戸大学-インドネシア大学共同国際セミナーの開催。JICAホームページ、2010年9月29日(堀田博)

感染症セミナーを開催しました。神戸大学ホームページ、2010年10月12日(堀田博、小西英二)

(科学技術)抗C型肝炎ウイルス(HCV)物質の同定及びHCVならびにデングワクチンの開発プロジェクト。JICAホームページ、2010年11月2日(堀田博)

世界 HOT アングル;インドネシア発の抗ウイルス薬の開発を目指して。JICA ホームページ、2011 年 2 月 18 日(青木千恵)

JST-JICA SATREPS Project パンフレット作製: 2012 年 10 月

JICA's World, No.51, 8-11, 2012 年 12 月:自然の力と科学技術で地球の未来をつくる。

「ODA 見える化サイト」プロジェクト紹介、JICA ホームページ

(<http://www.jica.go.jp/oda/project/0900261/index.html>)

インドネシア大学医学部非常勤教授拜命、2012 年 11 月 13 日(堀田博)

#### (7)成果展開事例

##### ①実用化に向けての展開

<公開可能なもの>

該当なし

##### ② 社会実装(研究成果の社会還元)への展開活動

- 1) 本プロジェクトの成果を、インドネシアにおける SATREPS 事業の成功例の一つとして、2014 年 8 月に開催される ASEAN Science and Technology Week や関連のホームページで紹介したい旨、研究技術省(RISTEK)から申し入れがあった。SATREPS 活動を通してインドネシアの科学技術の向上に貢献しているわが国のプレゼンスを高く評価してもらい、科学技術外交に一部貢献した。
- 2) 上記のインドネシア政府を通じた広報活動や我々独自の相談活動を通して、インドネシア国内のワクチン企業等に HCV 経口ワクチンやデング DNA ワクチンの情報を発信し、社会実装への展開活動を行っている。

## § 6 プロジェクト期間中の主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

<国際セミナー等>

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2010 年 9 月 28・29 日	第 1 回国際セミナー	シヤングリラ ホテル(ジャ カルタ)	200	テーマ:「ウイルス性疾患その 制御と管理」
2011 年 6 月 13 日～15 日	ASEAN Dengue Conference	Sari Pan Pacific Hotel	200	プロジェクトから小西准教 授、青木特命助教が出席
2011 年 9 月 21 日	第 2 回国際セミナー	インドネシ ア大学	100	テーマ:「International Scientific Meeting on Infectious Diseases Dengue, Hepatitis and HIV Infection: From Basic Sciences to Clinical Approach」
2012 年 10 月 24 日	第 3 回国際セミナー	インドネシ ア大学	300	テーマ:「Advance Update on Pathogenesis of Viral Infection」
2013 年 10 月 17 日	第 4 回国際セミナー	アイルランガ 大学	250	テ ェ マ : 「 Seminar on Infectious Diseases: Prevention and Treatment

				using Natural Products, Vaccines and Antivirals]
--	--	--	--	--

<プログレスミーティング等>

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2010年3月18日	合同プログレスミーティング(第1回)(非公開)	インドネシア大学	40	デング及びHCVグループの進捗状況報告(小西准教授、Dr. Mirawati)
2010年7月24日	協力大学連携ミーティング(第1回)(非公開)	アイルランガ大学	12	HCVグループの進捗状況報告(研修、機材購入、研究に関する打合せ)(堀田教授、青木特命助教、Dr. Soetjipto)
2010年8月5日	合同プログレスミーティング(第2回)(非公開)	インドネシア大学	40	デング及びHCVのミニレクチャー(小西准教授、青木特命助教、清水学術推進研究員、Dr. Pratiwi, Dr. Mirawati)
2010年9月23日	合同プログレスミーティング(第3回)(非公開)	インドネシア大学	18	デング及びHCVグループの進捗状況報告(堀田教授、林教授、青木特命助教、Dr. Pratiwi, Dr. Mirawati)
2010年10月25日	協力大学連携ミーティング(第2回)(非公開)	アイルランガ大学	12	HCVグループの進捗状況報告(研修、機材購入、研究に関する打合せ)(堀田教授、青木特命助教、Dr. Soetjipto)
2010年11月11日	合同プログレスミーティング(第4回)(非公開)	インドネシア大学	9	デング及びHCVグループの進捗状況報告(青木特命助教、Dr. Pratiwi, Dr. Mirawati, Ms. Aditya)
2010年12月8日	合同プログレスミーティング(第5回)(非公開)	インドネシア大学	13	デング及びHCVグループの進捗状況報告(青木特命助教、清水学術推進研究員、Dr. Mirawati, Dr. Beti, Dr. Ungke, Dr. Dwi)
2011年1月12日	合同プログレスミーティング(第6回)(非公開)	インドネシア大学	14	デング及びHCVグループの進捗状況報告(青木特命助教、Dr. Pratiwi, Dr. Mirawati, Dr. Beti, Ms. Rininta, Ms. Aditya)
2011年2月23日	合同プログレスミーティング(第7回)(非公開)	インドネシア大学	14	デング及びHCVグループの進捗状況報告(小西准教授、青木特命助教、清水学術推進研究員、Dr. Pratiwi, Dr. Mirawati, Dr. Beti, Ms. Rininta, Ms. Aditya)
2011年3月9日	協力大学連携ミー	アイルラン	12	次年度研究計画(研修、機

日	ディング(第3回) (非公開)	ガ大学		材購入、研究に関する次年度の計画(堀田教授、青木特命助教、Dr. Soetjpto, Dr. Maria Inge, Dr. Aty)
2011年3月22日	合同プログレスミーティング(第8回)(非公開)	インドネシア大学	14	デング及びHCVグループの進捗状況報告(青木特命助教、Dr. Mirawati, Dr. Beti, Ms. Rininta, Ms. Aditya)
2011年5月23日	合同プログレスミーティング(第9回)(非公開)	インドネシア大学	14	デング及びHCVグループの進捗状況報告(堀田教授、Dr. Riyanto, Dr. Mirawati, LIPI, 青木特命助教)
2011年5月27日	協力大学連携ミーティング(第4回)(非公開)	アイルランガ大学	12	HCVグループの進捗状況報告及び次年度研究計画(Dr. Soetjpto, Dr. Maria Inge, Dr. Fuad, Dr. Aty, 青木特命助教)
2011年6月5日	合同プログレスミーティング(第10回)(非公開)	インドネシア大学	14	デング及びHCVグループの進捗状況報告(Dr. Pratiwi, Dr. Mirawati, LIPI, 青木特命助教)
2011年6月12日	研究打合せ(非公開)	インドネシア大学	6	デンググループ研究打合せ(Dr. Mirawati, Dr. Beti, Dr. Andri, 小西准教授)
2011年7月12日	研究打合せ(非公開)	インドネシア大学	4	HCVグループ研究打合せ(清水学術推進研究員、青木特命助教、Ms. Rininta, Ms. Ulfia)
2011年7月26日	Meeting with LIPI(非公開)	LIPI HQ	10	共同研究の協力内容に関する話し合い。(LIPI 長官、副長官、対外協力局長、Dr. Pratiwi, Dr. Ponco, 堀田教授、青木特命助教)
2011年8月9日	合同プログレスミーティング(第11回)(非公開)	インドネシア大学	16	デング及びHCVグループの進捗状況報告(Dr. Pratiwi, Dr. Rino, Dr. Riyanto, Dr. Mirawati, Dr. Beti, LIPI, 青木専門家)
2011年9月22日	進捗状況報告会(非公開)	インドネシア大学	40	デング及びHCVグループの進捗状況報告(JCC 出席者及び全ての研究者)
2011年9月23日	インドネシア全国テレビ遠隔会議	インドネシア大学	200	(インドネシア大学主催) 「Video Conference on Pathogenesis Hepatitis C Viral Infection」
2011年11月1日	合同プログレスミ	インドネシ	15	デング及びHCVグループ

日	ーティング(第12回)(非公開)	ア大学		の進捗状況報告(Dr. Rianto, Dr. Mirawati, LIPI(Dr. Kardono, Dr. Hartati), Dr. Adisti, 青木特命助教, T/A7名)
2011年11月21日	協力大学連携ミーティング(第5回)(非公開)	アイルランガ大学	12	HCVグループの進捗状況報告及び次年度研究計画(Dr. Soetjipto, Dr. Maria Inge, Dr. Fuad, T/A2名, 青木特命助教)
2011年12月6日	合同プログレスミーティング(第13回)(非公開)	インドネシア大学	17	デング及びHCVグループの進捗状況報告(Dr. Pratiwi, Dr. Prima, Dr. Rianto, Dr. Andri, Dr. Beti, LIPI(Dr. Hartati, Dr. Melva, T/A7名, 青木特命助教)
2011年12月15日	中間レビューヒアリング	インドネシア大学	20	デング及びHCVグループからの研究進捗状況等のヒアリング。調査団は、JSTから倉田先生、北先生、川端主査、JICAから牛尾審議役、加藤企画役、井上さんが参加。イ大からは、Dr. Rianto, Dr. Rino, Dr. Mirawati, Dr. Andri, Dr. Beti, Dr. Melva, LIPI(Dr. Hartati), 堀田教授 青木特命助教が参加。
2011年12月16日	中間レビューヒアリング	アイルランガ大学	18	HCVグループの研究進捗状況等のヒアリング。調査団は、JSTから倉田先生、北先生、川端主査、JICAから牛尾審議役、加藤企画役、井上さんが参加。ア大からは、Dr. Soetjipto, Dr. Maria Inge, Dr. Fuad, Dr. Aty, Dr. Abdul, T/A2名, 堀田教授、青木特命助教が参加
2011年12月20日	中間レビュー評価レポートに関する合同協議(TV会議)	インドネシア大学	18	調査団から北先生、川端主査、牛尾審議役、加藤企画役、井上さん、イ大から Dr. Pratiwi, Dr. Mirawati, Dr. Rino, Dr. Melva, Dr. Andri, ア大から Dr. Maria, Dr. Aty, Ms. Wahyuni、堀田教授、青木特命助教が参加

2012年1月20日	合同プログレスミーティング(第14回)(非公開)	インドネシア大学	14	デング及びHCVグループの進捗状況報告(Dr. Pratiwi, Dr. Mirawati, Dr. Melva, Dr. Adisti, LIPI(Dr. Kardono, Dr. Hartati), T/A5名, 青木特命助教)
2012年3月1日	協力大学連携ミーティング(第6回)(非公開)	アイルランガ大学	3	HCVグループの進捗状況報告(Dr. Maria Inge, T/A1名, 青木特命助教)
2012年3月10日	協力大学連携ミーティング(第7回)(非公開)	アイルランガ大学	12	HCVグループの進捗状況報告及び次年度研究計画(Dr. Soetjipto, Dr. Maria Inge, Dr. Fuad, Dr. Aty, T/A2名, 堀田教授、青木特命助教)
2012年3月12日	Meeting with LIPI(非公開)	LIPI本部	15	共同研究のMOU及び研究内容に関する話し合い。(LIPI長官、副長官、対外協力局長、Dr. Andri, Dr. Ponco、堀田教授、青木特命助教)
2012年3月15日	合同プログレスミーティング(第15回)(非公開)	インドネシア大学	23	デング及びHCVグループの進捗状況報告(Dr. Pratiwi, Dr. Rino, Dr. Rianto, Dr. Fera, Dr. Mirawati, Dr. Beti, Dr. Andri, Dr. Melva, Dr. Adisti, LIPI(Dr. Hartati, Ms. Marissa, T/A8名, 堀田教授、青木特命助教)
2012年4月16日	合同プログレスミーティング(第16回)(非公開)	インドネシア大学	19	デング及びHCVグループの進捗状況報告(Dr. Pratiwi, Dr. Mirawati, Dr. Beti, Dr. Adisti, LIPI(Dr. Kardono, Dr. Hartati), T/A3名, 青木特命助教)
2012年5月9日	協力大学連携ミーティング(第8回)(非公開)	アイルランガ大学	9	HCVグループの進捗状況報告及び次年度研究計画(Dr. Nasronudin, Dr. Maria Inge, Dr. Aty, T/A4名, 青木特命助教)
2012年6月17日	合同プログレスミーティング(第17回)(非公開)	インドネシア大学	19	デング及びHCVグループの進捗状況報告(Dr. Pratiwi, Dr. Rino, Dr. Fera, Dr. Mirawati, Dr. Beti, Dr.



				Andri, Dr. Melva, LIPI(Dr. Hanafi, Ms. Marissa) T/A5名、青木特命助教
2012年8月15日	協力大学連携ミーティング(第9回)(非公開)	アイルランガ大学	12	HCVグループの進捗状況報告及び次年度研究計画(Dr. Soetjipto, Dr. Nasronudin, Dr. Maria Inge, Dr. Aty, Dr. Fuad, T/A4名、青木特命助教)
2012年8月16日	合同プロGRESSミーティング(第18回)(非公開)	インドネシア大学	16	デング及びHCVグループの進捗状況報告(Dr. Pratiwi, Dr. Fera, Dr. Mirawati, Dr. Rianto, Dr. Andri, Dr. Melva, LIPI(Dr. Hanafi, Dr. Hartati) T/A4名、青木特命助教)
2012年9月26日	合同プロGRESSミーティング(第19回)(非公開)	インドネシア大学	17	デング及びHCVグループの進捗状況報告(Dr. Pratiwi, Dr. Fera, Dr. Mirawati, Dr. Andri, Dr. Melva, LIPI(Dr. Hanafi, Dr. Hartati) T/A4名、青木特命助教)
2012年10月25日	進捗状況報告会(非公開)	インドネシア大学	47	デング及びHCVグループの進捗状況報告(JCC出席者及び全ての研究者)
2012年12月12日	協力大学連携ミーティング(第10回)(非公開)	アイルランガ大学	9	HCVグループの進捗状況報告(Dr. Maria Inge, Dr. Aty, T/A3名(AU)、T/A2名(UI)、青木特命助教、清水学術推進研究員)
2012年12月19日	合同プロGRESSミーティング(第20回)(非公開)	インドネシア大学	18	デング及びHCVグループの進捗状況報告(Dr. Pratiwi, Dr. Beti, Dr. Merry, Dr. Melva, LIPI(Dr. Kardono, Dr. Hanafi, Dr. Hartati) T/A8名、青木特命助教)
2013年2月19日	合同プロGRESSミーティング(第21回)(非公開)	インドネシア大学	17	デング及びHCVグループの進捗状況報告(Dr. Pratiwi, Dr. Mirawati, Dr. Beti, Dr. Melva, Dr. Adisti LIPI(Dr. Hartati) T/A5名、青木特命助教、清水学術推進研究員)

2013年4月15日	合同プロGRESSミーティング(第22回) (非公開)	インドネシア大学	25	デング及び HCV グループの進捗状況報告 (Dr. Pratiwi, Dr. Rino, Dr. Fera, Dr. Mirawati, Dr. Beti, Dr. Melva, Dr. Adisti, LIPI(Prof. Kardono, Dr. Hartati, Ms. Marrassa) T/A10名、堀田教授、青木特命助教、加藤さん(交換留学生)
2013年4月16日	協力大学連携ミーティング(第11回) (非公開)	アイルランガ大学	12	HCVグループの進捗状況報告 (Prof. Soetjipto, Prof. Maria Dr. Ahmad Fuak, Dr. Aty, Mr. Abdul, Ms. Tutik Wahyuni, T/A3 名, 堀田教授、青木特命助教)
2013年7月22日	協力大学連携ミーティング(第12回) (非公開)	アイルランガ大学	10	HCVグループの進捗状況報告 (Prof. Soetjipto, Prof. Nasronudin, Prof. Maria Inge, Dr. Achmad Fuad, Dr. Aty, Ms. Evhy Apriyani, Ms. Retno Handiarti, 堀田教授、青木特命助教)
2013年9月9日	合同プロGRESSミーティング(第23回) (非公開)	インドネシア大学	17	デング及び HCV グループの進捗状況報告 (Prof Pratiwi, Dr. Mirawati Sudiro, Dr. Beto Ernawati, Dr. Melva Louisa, Dr. Adisti Dwi, Dr. Sri Hartati from LIPI, T/A8 名, 青木特命助教)
2013年9月23日	合同プロGRESSミーティング(第24回) (非公開)	インドネシア大学	15	デング及び HCV グループの進捗状況報告 (Prof Pratiwi, Dr. Mirawati Sudiro, Dr. Beto Ernawati, Dr. Melva Louisa, Dr. Adisti, Dr. Ade Arsianti, Dr. Leonardud Kardono and Dr. Muhammad Hanafi from LIPI, T/A3 名, 堀田教授、青木特命助教)
2013年12月5日	終了時評価研究報告会	インドネシア大学	38	Dr. Ratna, Prof Pratiwi, Dr. Rinogani, Dr. Mirawati Sudiro, Dr. Andriansyah, Dr. Beti Ernawati, Dr. Melva Louisa, Dr. Adisti, Dr. Ade Arsianti, Dr. Leonardud Kardono and Dr. Muhammad Hanafi from LIPI, T/A10 名, 堀田教授、小西客員教授、森教授、林教授、白川准教授、青木特命助教青木特命助教、神戸大留学生3名、JST 倉田 PO、JST 佐藤職員、

				JICA 金井審議役、JICA 新田主任調査役、評価コンサルタント井上さん
2013年12月6日	終了時評価ヒアリング	インドネシア大学	11	Dr. Ratna, Prof Pratiwi, Dr. Mirawati Sudiro, Dr. Beto Ernawati, Dr. Melva Louisa, Dr. Ade Arsianti, 堀田教授、小西客員教授、森教授、白川准教授、青木特命助教
2013年12月7日	終了時評価研究報告会	アイルランガ大学	18	Dr. Nasronudin, Dr. Maria Inge, Dr. Fuad, Dr. Aty, Ms. Lidya, Ms. Evhy, Ms. Adita, Ms. Destia, 堀田教授、小西客員教授、JST 倉田 PO、JST 佐藤職員、JICA 金井審議役、JICA 新田主任調査役、評価コンサルタント井上さん
2014年2月4日	合同プログレスミーティング(第25回)(非公開)	インドネシア大学	15(予定)	デング及び HCV グループの進捗状況報告 (Prof Pratiwi, Dr. Mirawati Sudiro, Dr. Beto Ernawati, Dr. Melva Louisa, Dr. Adisti, Dr. Ade Arsianti, Dr. Leonardud Kardono and Dr. Muhammad Hanafi from LIPI, T/A3 名, 堀田教授、青木特命助教)
2014年2月6日	協力大学連携ミーティング(第13回)(非公開)	アイルランガ大学	10(予定)	HCVグループの進捗状況報告 (Prof. Soetjipto, Prof. Nasronudin, Prof. Maria Inge, Dr. Achmad Fuad, Dr. Aty, Ms. Evhy Apriyani, Ms. Retno Handiarti, 堀田教授、青木特命助教)

## § 7 国際共同研究実施上の課題とそれを克服するための工夫、教訓など

### (1) 共同研究全体

- プロジェクト全体の現状と課題、相手国側研究機関の状況と問題点、プロジェクト関連分野の現状と課題。

これまではインドネシア政府の方針により、ウイルスや薬用植物等のわが国への持ち込みが原則的に非常に困難で、インドネシアと日本の間でサンプルを自由にやりとりして研究することができないことが問題点になっていた。

- 各種課題を踏まえ、研究プロジェクトの妥当性・有効性・効率性・自立発展性・インパクトを高めるために実際に行った工夫。

本プロジェクトでは終始一貫して、相互信頼に基づく共同研究や平等・対等な関係での特許申請等を行ったのでインドネシア側との信頼関係が更に強化され、必要に応じて Material Transfer Agreement (MTA) に基づいてインドネシア人研究者が持参・来日し、薬用植物由来化合物の単離・同定とそれに必要な技術移転を行うことができた。また、カウンターパートの大学に必要な機器を導入し、インドネシアが自前で化合物の構造決定ができるように NMR 等の最新機器を用いた現地での技術移

転も実施した。このように、カウンターパートの大学・研究機関及びインドネシア政府との協力関係は更に緊密かつ学術的にも高度なものに深化した。

#### (2) 抗 HCV 物質研究開発グループ

- ・ 相手国側研究機関との共同研究実施状況と問題点、その問題点を克服するための工夫、今後への活用。  
インドネシア原産薬用植物成分の分画・精製・化合物の単離・同定をより効率良く、かつ、円滑に行うため、インドネシア大学及びアイルランガ大学と必要に応じて MTA を締結し、共同研究を進めた。  
また、インドネシア科学院 (LIPI) との Memorandum of Understanding (MOU) を締結し、より緊密な共同研究が可能になった。

- ・ 類似プロジェクト、類似分野への今後の協力実施にあたっての教訓、提言等  
上記(1)で述べたように平等・対等な関係 (equal partnership) で共同研究を進めることが重要。

#### (3) HCV ワクチン研究開発グループ

- ・ 相手国側研究機関との共同研究実施状況と問題点、その問題点を克服するための工夫、今後への活用。  
本研究グループでは当初から相手国側研究機関との合意の上で、わが国での組換え水痘ウイルスワクチン開発の技術移転に主眼を置いた。そのため、共同研究実施場所は神戸大学に限定された。一方、組換え水痘ウイルス以外のベクター (DNA ワクチン、組換えビフィズス菌ワクチン等) を用いたワクチン開発研究に関して、新たに共同研究を実施し、一部技術移転を行った。

- ・ 類似プロジェクト、類似分野への今後の協力実施にあたっての教訓、提言等  
上記(1)で述べたように平等・対等な関係 (equal partnership) で共同研究を進めることが重要。

#### (4) デング DNA ワクチン研究開発グループ

- ・ 相手国側研究機関との共同研究実施状況と問題点、その問題点を克服するための工夫、今後への活用。  
インドネシア国内で共同研究を進めており、共同研究実施に関してとくに問題点はないと考えられる。強いてあげれば、日本国内で使用・保管しているデングウイルス標準株等をインドネシアに移転 (日本から輸出) することは、外国為替及び外国貿易管理法に定める安全保障輸出管理の規定により事実上不可能であることがあげられる。その問題点を克服するためには、インドネシアでの分離ウイルス株を用いること、及びインドネシア側で独自に米国等から標準ウイルス株等を入手することが考えられる。

- ・ 類似プロジェクト、類似分野への今後の協力実施にあたっての教訓、提言等  
上記(1)で述べたように平等・対等な関係 (equal partnership) で共同研究を進めることが重要。

## §8 結び

本プロジェクトの当初の計画はほぼ達成されたと考える。その根拠として、①インドネシアの薬用植物及び微生物から有望と思われる複数の抗 HCV 化合物を単離・同定し、特許出願またはその準備中であること、②肝移植の後の HCV 再感染の予防薬として使用可能な化合物 E を同定し、用途特許申請を行い、社会実装する基盤を整えたこと、③HCV 粒子産生を著しく促進させる化合物を同定し、それらについて国内特許及び PCT 国際特許出願を行い、HCV 全粒子不活化ワクチンの量産に係る社会実装の基盤を整えたこと、④HCV NS3 発現組換えビフィズス菌を経口 HCV 治療ワクチン候補として国内特許及び PCT 国際特許出願を行い、共同研究開発を行う関連企業等と連携して社会実装する基盤を整えたこと、⑤新規の 4 価デング DNA ワクチンを開発し、インドネシア国内で社会実装する基盤を整えたこと、⑥技術移転、共同研究、人材育成においてしかるべき成果があったこと、⑦これらを通して日本 (神戸大学、医薬基盤研究所) とインドネシア (インドネシア大学、アイルランガ大学、インドネシア科学院) の間の友好関係・学術交流・共同研究が強化され、Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development (SATREPS) の目的を達成することができたこと等をあげることができる。⑦の項目については、イコールパートナーシップの良好な関係のもとで共同研究を実施し、インドネシア人研究者が、インドネシア政府・研究機関等から独自の競争的研究資金 (COE 研究費、コンソーシアム研究費、個別の研究費等) を獲得できるようになり、研究の持続性 (sustainability) を支える基盤がより強固になってきたこと、さ

らに、当初は研究計画に含まれていなかった研究課題(例えば、抗デングウイルス物質の探索・同定や、化合物の有機化学合成による修飾)でも、研究の進捗とともに、本プロジェクトで見出した成果をもとに新たな取り組みや新たな研究グループの積極的な参加があったことは、将来のさらなる共同研究の積極的かつ持続的発展に向けて大きく期待できるものと思われた。

最後に、本プロジェクトの運営に関して、インドネシア及び日本の多くの共同研究者や研究を支えていただいた事務担当の方々に御礼申し上げるとともに、本プロジェクトに参加した若手研究者の今後益々の活躍を期待している。

## § 9 PDM の変遷 (該当する場合)

該当しない

スナップ写真 1. インドネシア大学 SATREPS 共同研究室での研究活動のひとコマ



(“OECD Global Science Forum, 2011”の表紙より抜粋)

スナップ写真 2. お揃いの T シャツを着て SATREPS 国際セミナーの関係者集合！



(2012 年 10 月 24 日、インドネシア大学医学部本館にて)

以上