

革新的先端研究開発支援事業（インキュベートタイプ）
事後評価結果および評価コメント

研究開発課題名	インフルエンザ制圧を目指した革新的治療・予防法の研究・開発
代表機関名	東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ウイルス感染分野
研究開発代表者名	河岡 義裕
プログラマージャー	山下 誠（東京大学）

【研究開発の概要】

季節性インフルエンザは主に冬に流行する急性呼吸器疾患であり、高齢者や乳幼児で重症化しやすく、国内では毎年 1 万人程度の犠牲者を出す。さらに数十年に一度発生するパンデミックインフルエンザは、ヒトにとって新しい抗原性を有するウイルスによって引き起こされ、甚大な被害をもたらす。インフルエンザに対する対策として、ワクチンや抗ウイルス薬が使用されているが、現行ワクチンの有効性は 20-50%で効果が高いとはいえず、また、現在承認されている抗ウイルス薬はウイルスタンパク質を標的としているため、薬剤耐性ウイルスの発生・蔓延のリスクが高い。したがって、インフルエンザを制圧するために、安全で効果的な予防法および治療法を開発することは最重要課題である。本プロジェクトでは、①既存薬とは作用機構が異なり耐性化しづらい宿主因子を標的とした薬剤を開発し、さらに、②有効性の高いワクチンの確立によって、インフルエンザの制圧を目指している。

①宿主因子を標的とした薬剤の開発

我々はまず、インフルエンザウイルス感染に関わる宿主因子に着目し、マウスモデルを用いて、それらの阻害剤の抗インフルエンザ作用について検証した。その結果、JAK、STAT、HAT など、合計 10 種類の宿主因子を標的とする阻害剤を投与した群において、ウイルス感染による体重減少の抑制、および延命効果が観察された。これらの中には既存薬との併用により薬効の増強作用を示すものも存在した。さらに、48 種類の標的因子のノックアウト (KO) マウスライブラリを作出し、ウイルス感染に対する感受性を調べたところ、インフルエンザウイルス感染に抵抗性を示す 11 系統の KO マウスを見いだした。この 2 つのアプローチにより、抗インフルエンザ薬の標的となりうる 21 種類の宿主因子が同定された。これらの成果を基に、宿主因子をターゲットとした抗インフルエンザ薬の開発

を目指して企業との共同研究を開始した。

さらに、副作用の少ない効果的な抗体医薬品を目指し、分離年や型・亜型を超えてブロードな活性を示すモノクローナル抗体を作製するとともに人工核酸アプタマーの作製にも着手した。インフルエンザワクチンの接種を受けたヒトの末梢血単核細胞から H1-H18 の全ての HA の亜型に結合する抗体を発見し、それがウイルス放出を阻害する新規作用機構を持つことを明らかにした。加えて人工核酸ライブラリーから HA に結合する配列の濃縮を進め、20 種の配列まで絞り込みを終えている。

また、従来困難であったインフルエンザウイルス感染マウス肺での免疫細胞の動態を生体のまま観察するイメージング手段を確立した。本手段を用いて抗ウイルス薬投与の有無で感染細胞の局在の違いを明らかにし、感染細胞と免疫細胞の相互作用や病態変化をリアルタイムで観察することが可能となった。現在使用しているカニクイザルなどの霊長類実験動物は特殊施設でしか扱えず簡便さに欠けるため、新たな霊長類実験動物の開発も行った。小型霊長類であるマーモセットはインフルエンザウイルス感受性であり、感染動物モデルとしての有用性が確認できた。また、実験動物として汎用されるマウスは最近の H3N2 ウイルスの増殖性が極めて低いため動物実験には適さない。そこでげっ歯類の実験動物としてハムスターでの H3N2 ウイルスの増殖を検討し、ハムスターが実験動物として有用であることを見いだした。

②有効性の高いワクチン

我々はインフルエンザワクチンの高産生システムを構築するために、A 型あるいは B 型インフルエンザウイルスに種々の変異を導入することによって、培養細胞で高い増殖性を示すワクチンウイルスの作出に成功した。さらに、培養細胞における季節性インフルエンザウイルスの増殖効率を向上させるため、培養細胞上に発現するインフルエンザウイルスのレセプター（糖鎖）の発現を調節した糖鎖改変細胞を作出した。糖鎖改変細胞における季節性インフルエンザウイルスの分離効率並びに増殖効率は、ウイルス分離に使われている従来の培養細胞と比べて顕著に高いことがわかった。さらに我々は、インフルエンザウイルスが効率良く増殖するワクチン製造用細胞を開発することを目的として、ウイルス増殖を抑制する宿主因子をノックアウトした細胞株の開発研究を行なった。これらの高増殖性ウイルスや高増殖効率細胞、その両者の組合せによりインフルエンザワクチン高効率製造システムを提供することが可能となり、企業と共同研究に入った。また、近年特に H3N2 ウイルスの分離効率・増殖能が極めて悪くなってきているが、本研究で樹立した糖鎖改変細胞はその点を大きく改善しており、既に国立感染症研究所、地方衛生研究所などの公的機関に供与することで

社会貢献につなげている。

現在の不活化インフルエンザワクチンの大きな問題点である免疫原性の低さを改善するために、安全で有効な新規アジュバントの探索にも取り組んだ。ヒトでの使用が認可されている注射添加剤と食品添加剤からアラムと同等以上の抗体価を誘導し、マウスモデルで高い感染防御を誘導するアジュバント化合物を60種以上見出し、企業と共同研究を開始した。

さらにインフルエンザワクチンはワクチン株の抗原性と流行株のそれが異なると有効性が減弱するため、ウイルスの抗原性が変化しても効果のあるワクチンの開発が望まれている。我々は異なる亜型間でも保存性の高いHAのステム領域を抗原としたワクチン開発に着手し、その有用性を確かめる共同研究を企業と開始した。一方、流行株の抗原性を事前に予測できれば、その技術はワクチン株選定の際の有用なツールとなる。我々は抗原地図法を駆使した新たな予測技術を開発した。本技術は、既にワクチン株選定の際に利用されている。

以上、①宿主因子を標的とした抗ウイルス薬やブロードな活性を有する抗体医薬の研究開発に道筋をつけ、生体のまま細胞レベルでウイルスや宿主免疫細胞のダイナミックな動きを捉えることを可能とし、新たな実験動物の確立に成功した。②高効率に生産可能な細胞ワクチン製造システムを樹立した。さらにより有効で安全なアジュバントの発見、ブロードな反応性をもつワクチンの開発、ワクチン株のより正確な選択を可能にする抗原予測技術の確立、により有効なワクチン製剤の研究開発に道筋をつけた。

本研究開発によって得られた成果は、インフルエンザに対する安全で効果的な治療法および予防法の確立につながり、今後のインフルエンザ対策に大いに貢献することが期待される。

【評価結果】

特に優れている

【評価コメント】

A. 宿主因子を標的とした薬剤やブロード反応性抗体によるインフルエンザ制圧

in silico解析を用いた化合物の探索、独自に作製した宿主遺伝子ノックアウトマウスによる評価の両アプローチから、抗インフルエンザ薬開発のターゲットとなり得る標的宿主因子を合計21個見だし、当初の目標以上の成果が得られた。標的としての有効性を判断し、候補因子絞り込むためには、今後の追加データが必要である。宿主因子を標的にした新薬開発は、創薬開発段階においては初期探索過程にある。実際に診断薬・治療薬を目指した研究開発段階への移行

には企業との連携を行う必要がある。

また、多くのインフルエンザ亜型にブロードに反応するヒトモノクローナル抗体クローンを獲得し、ヌードマウス感染モデルにおいて防御効果が示されたことで、研究開発計画を達成した。

なお、ワクチンや抗ウイルス薬の効果や病態を、動物、器官、細胞レベルで解析するため、二光子励起顕微鏡システムなどによるイメージングシステムを構築したことは優れた成果であり、今後の医療分野の進展や新技術の創出に資すると考えられる。

B. ワクチンを利用したインフルエンザ制圧

高増殖性ウイルス候補2株（A型、B型）を作製して知的財産を申請し、並行して宿主因子を利用したワクチン高生産性培養細胞株を開発し、研究開発計画を達成した。これらの成果により、ワクチン製造における効率的な増殖システムの実現が期待される。なお、当該細胞株が国立感染症研究所や地方衛生研究所に供与され、既存の細胞株では増殖困難であった流行性インフルエンザウイルスを増殖させ検出することを可能としたことは、公衆衛生事業に資する成果である。

安全性の高い新規アジュバントの探索において、41の食品添加物と20の注射剤添加物で感染防御効果とともにアジュバント効果を同定したが、実用化に向けてはさらなる検討が必要である。

ワクチンの宿主応答性解析に関しては、分子的な解析までは至らなかった。

季節性インフルエンザウイルスライブラリーを用いた流行株の予測が、ある程度成功していることは非常に意義がある。今後、実際の流行と一致するかの検討が期待される。

これまでに得られた成果は、企業導出や薬事承認取得・製品販売の実現を目指した段階へ移行することになる。研究サイドからのシーズプッシュによる成果をいかに企業サイドのニーズに反映させるかの開発戦略を立案し、企業との共同研究にスピード感を発揮していくことが期待される。多くの面で一定の成果が認められたが、今後その中から強みのある領域にリソースを絞って集中的に実用化を目指すことも重要であろう。

以上