

各課題の主な成果

①令和5年度追加公募課題

【101】エムポックスを含むオルソポックス属ウイルス感染症対策に資する研究

研究開発課題名	研究成果
研究代表者(所属機関) エムポックスの治療・予防体制の整備に関する研究開発 森岡 慎一郎(国立国際医療研究センター)	エムポックス患者に適切な治療を提供するため、複数の薬剤に関する特定臨床研究を企画し、多施設共同研究として展開した。

②令和5年度追加公募(2次)課題

【101】エムポックスを含むオルソポックス属ウイルス感染症に対する検査・診断法、病態解析、公衆衛生対策強化に資する研究開発

研究開発課題名	研究成果
研究代表者(所属機関) エムポックス変異株に対する防御免疫交差性の解明 加来 奈津子(大阪公立大学)	日本とDRC(コンゴ民主共和国)における多様なエムポックスウイルスの分離と詳細なゲノム解析を進めた。天然痘ワクチン接種やエムポックス自然感染による免疫応答の特性を解明した。医療資源が限られた地域でも活用できるポータブルなエムポックス迅速診断装置を開発した。
ヒト高次培養評価系を用いたエムポックスウイルス-宿主相互作用の理解と治療薬・予防薬開発への応用 高山 和雄(京都大学)	2022年にアウトブレイクした MPXV clade IIb および従来株 3 種類の MPXV をそれぞれ感染させたヒト in vitro 高次評価系において NGS 解析を行い、MPXV clade IIb に特徴的な遺伝子 OPG175 を同定した。OPG175 遺伝子は Wnt シグナルを介してウイルス複製を抑制している可能性があることを確認した
エムポックスウイルス増殖機構の解明と治療薬開発に関する研究 日紫喜 隆行(国立感染症研究所)	本エムポックスウイルスに対する治療薬を開発するために、創薬標的を見出しただけでなく、ジヒドロオロト酸脱水素酵素(DHODH)阻害剤に着目した創薬シーズの開発研究を実施した。また、候補薬をマウスマodelで評価するための実験系を確立した。

【201】COVID-19 罹患後症状に対する治療法の研究開発

研究開発課題名	研究成果
DNAメチル化酵素のS-ニトロシル化修飾を特異的に抑制する低分子化合物を用いた新型コロナウイルス感染後遺症治療法の開発	Long COVID 患者の血漿において S-ニトロシル化タンパク質のレベルが健常者に比べて有意に高いことを明らかにした。また、NO 修飾のみを選択的に阻害する新規化合物 DBIC が、炎症関連遺伝子の発現を抑制する治療候補として有望であることを示した。
研究代表者(所属機関)	
上原 孝(岡山大学)	
クロミプラミン塩酸塩の COVID-19 罹患後症状治療剤としての開発	三環系抗うつ薬クロミプラミンが COVID-19 罹患後症状に対して有効である可能性を検討した。基礎・臨床研究により、抗炎症作用や神経障害関連マーカーの改善が確認され、炎症以外の作用機序も示唆された。
研究代表者(所属機関)	
野田 隆政(国立精神・神経医療研究センター)	

【202】COVID-19 罹患後症状の発症機序・病態解明、診断法・バイオマーカーの研究開発

研究開発課題名	研究成果
研究代表者(所属機関)	
新型コロナウイルス感染症罹患後症状に対するドネペジルの適応判定を目的としたコンパニオン診断薬の開発	新型コロナウイルス感染症罹患後症状患者の約3分の2でヒトヘルペスウイルス 6 の潜伏感染タンパク質 SITH-1 に対する抗体が陽性で、抗体陽性者に対してはドネペジルが有効であった。また、ドネペジル治療のコンパニオン診断薬としての抗 SITH-1 抗体検査の実用化に向けて、ELISA 法及び AI による判定法を開発した。
近藤 一博(東京慈恵会医科大学)	
疾患特異的 read-through 分子 CiDRE に基づく long COVID の分子メカニズム解明およびバイオマーカー開発	単球特異的な融合 mRNA が Long COVID の発症に関与することを明らかにし、その発現量がバイオマーカーとして有用であることを示した。同分子の迅速定量を可能とする 1-step qPCR キットを開発し、実用化に向けた基盤を構築した。
佐藤 莊(東京医科歯科大学)	

【301】重点感染症に係る治療薬開発を迅速かつ効率的に進めるための研究開発

研究開発課題名 研究代表者(所属機関)	研究成果
次なるパンデミックまで見据えた迅速な前臨床試験基盤の供給に向けた研究開発 若林 健二(東京医科歯科大学)	Rapid IVID from GeM-SCUE 法により、最短 10 週間で迅速に前臨床試験を実施できる事が証明できた。また、感染感受性因子群の網羅的探索手法や包括的支援体制の確立により、創薬シーズを <i>in vitro</i> から <i>in vivo</i> 、さらに臨床試験へと向かう一気通貫の前臨床試験基盤が構築された。
重点感染症に対する創薬開発力向上に資する感染評価系の供給整備と支援 渡士 幸一(国立感染症研究所)	重点感染症として新型コロナウイルス感染症やエムポックス、デング熱などに対する創薬シーズを感染実験系で評価し、さまざまなモダリティから開発候補物質を絞り込んだ。必ずしも全ての施設で実施可能ではない感染評価系での成果を広く多くの共同研究プロジェクトで提供し、創薬研究を加速した。

【302】重点感染症に対する治療薬等の開発

研究開発課題名 研究代表者(所属機関)	研究成果
bottromycin A2、luminamicin の非結核性抗酸菌症治療薬としての開発研究 瀧井 猛将(結核予防会 結核研究所)	令和4年度に大村天然化合物ライブラリーから見出した活性化合物(BTM A2, LUM)は、臨床分離株に対して既存の抗菌薬と同等以上の活性を示し、交叉耐性や拮抗作用も認められることから難治性である非結核性抗酸菌症に対する新たな治療薬の候補として有望であることが示された。
多剤耐性緑膿菌 RND 型多剤排出ポンプ MexB および MexY に対する dual 阻害剤の創製 西野 邦彦(大阪大学)	本研究開始時に有望であった化合物を起点に SAR 研究を推進し、細胞毒性評価、 <i>in vitro</i> 代謝安定性評価・PK 評価、 <i>in vitro</i> での複数の抗菌剤との組み合わせ評価、 <i>in vivo</i> での生存匹数評価を実施した。化合物 A より優れた有望な化合物を複数取得した。
アムホテリシン B 感受性化剤の実用化研究 浜本 洋(山形大学)	アムホテリシン B の抗真菌活性を特異的に増強する新規化合物について、耐性株を含む広範な真菌種に対する感受性化作用を確認した。マウス感染モデルでの有効性及び安全性、大量合成法も確立したことから、難治性真菌症に対する新たな治療戦略となる可能性が示された。

【401】感染症対策の強化に必要な基盤技術の創出及び革新的な予防・診断・治療法、感染管理手法等に関する研究(一般枠)

研究開発課題名 研究代表者(所属機関)	研究成果
パレコウイルス A3 感染症の克服に必要な基盤研究技術の創出 阿部 隆之(新潟大学)	新興小児ヒトパレコウイルス感染症を克服するための基盤研究技術の開発と応用について、1) パレコウイルス感染機構の機序解明、2) 自然免疫応答を阻害するパレコウイルス X 遺伝子の活性を指標にしたウイルス検出診断系及び創薬評価系、3) 新規パレコウイルス感染動物モデルの作出、4) ウィルス感染を阻害する新規核酸アプタマーの開発に成功した。
新興ヘニパウイルスに対する次世代型創薬基盤技術の導入と治療への応用 梁 明秀(国立感染症研究所)	ニパウイルスのゲノム複製に必須な複製複合体形成に着目し、結合界面の同定やリン酸化による安定性変化といったメカニズムの解明を試みた。本研究で明らかになった複製複合体に関する知見を基に創薬研究を行った結果、抗ウイルス活性を有するペプチドや低分子化合物を新規に見出した。
CRISPR-Cas 搭載ファージ技術を活用した細菌ゲノム疫学解析法の実用化に向けた開発研究 渡邊 真弥(自治医科大学)	CRISPR-Cas13a をファージカプシドに搭載して対象細菌を塩基配列特異的に殺菌する方法を基盤とした技術による細菌遺伝子診断システムを開発し、臨床分離黄色ブドウ球菌株を用いて評価した。この評価結果を元に、本検査システムの改善を行い、さらに迅速診断法を開発した。

【402】感染症対策の強化に必要な基盤技術の創出及び革新的な予防・診断・治療法、感染管理手法等に関する研究(若手育成枠)

研究開発課題名 研究代表者(所属機関)	研究成果
マルチオミクス解析に基づく <i>in vitro</i> 気道上皮感染モデルからの <i>Mycobacterium abscessus</i> 肺感染症のバイオマーカー探索および病態解明研究基盤の確立 鎌田 啓佑(結核予防会 結核研究所)	中枢・末梢気道初代細胞および iPS 由来モデルを用いた <i>M. abscessus</i> 感染の <i>in vitro</i> 解析により、部位・細胞種依存的な代謝応答を明らかにした。一部の代謝物は菌由来が示唆され、患者臨床検体における治療に伴う代謝物変動とも相関を示し、バイオマーカー候補としての有用性が期待される。
革新的生体イメージング技術によるフラビウイルス感染動態を解析できる動物モデルの開発 田村 友和(北海道大学)	スプリット NanoLuc と BRET 技術を融合させた高感度レポーターウイルス系を開発し、生体内でのウイルス感染動態を非侵襲的に可視化・解析する革新的な実験基盤を樹立することに成功した。
RNA センサーを利用した薬剤耐性菌治療法の確立 千原 康太郎(国立感染症研究所)	薬剤耐性菌や発がん毒素を迅速・選択的に検出・殺菌するため、RNA センサー製剤を開発し、カルバペネム耐性遺伝子やコリバクチン産生遺伝子に応答する RNA センサーの設計と機能検証に成功した。

③令和 5 年度追加公募(4 次)課題

【101】感染症臨床研究ネットワークを活用した研究(重症急性呼吸器感染症に関する研究)

研究開発課題名 研究代表者(所属機関)	研究成果
重症呼吸器感染症(SARI)に関するサーベイランス研究 松永 展明(国立国際医療研究センター)	感染症臨床研究ネットワーク(iCROWN)事業を活用した情報と検体の収集および利活用体制の構築を目的として検体と情報を収集する研究を実施し、企業連携も含めた研究体制の課題抽出を行うとともに、今後の感染症診断における検体種の選択について示唆する研究結果を得ることができた。