

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：中国拠点を連携中心とした新興・再興感染症制御に向けた基盤研究

2. 研究開発代表者：川口 寧（東京大学医科学研究所）

3. 研究開発の成果

①プロジェクトの総合推進：東京大学医科学研究所と拠点を設置している中国科学院生物物理研究所（IBPCAS）及び微生物研究所（IMCAS）との間でプロジェクト遂行に関する MOU を締結した。また副拠点においても中国農業科学院ハルビン獣医研究所（HVRI）と MOU を締結した。

②デングウイルスを含むエンベロープウイルス感染制御のための基礎研究：デングウイルス、HIV-1、MERS-CoV の各エンベロープ蛋白質を用いた融合定量系の作製を試みデュアルスプリットプロテインと呼ばれるレポーターを発現する細胞を用いて、HIV-1 エンベロープ蛋白質および MERS-CoV S 蛋白質の一過性発現による細胞融合系を確立した。

③デングウイルスを含むエンベロープウイルス感染阻止化合物のスクリーニング：上記②で確立した実験条件をもとに HIV-1, MERS-CoV については、384 プレートを用いたハイスループットスクリーニング (HTS) 系を確立した。予備的に約 1000 種類からなる化合物ライブラリーを用いて HTS を行った結果、既に膜融合阻害剤として報告されている薬剤が複数ヒットし、HTS 系が適切であることが示された。デングウイルスにおいても融合系の至適条件を検討中である。

④-a. HIV-1 複製における宿主因子の解析：GFP 及び Luciferase レポーターに用いた HIV-1 組換えウイルスをヒト細胞に感染させ、潜伏感染モデル細胞株を樹立した。また、HIV の副受容体指向性解析および骨組織検体を得るため、北京市内の病院と新規研究体制の構築についての交渉を進めた。骨組織検体については、国立感染症研究所エイズ研究センター、京都大学ウイルス研究所の協力を得て、SIV 感染モデルの骨組織における感染細胞の検出、組織染色等の予備実験を開始した。

④-b. ウイルス性下痢症の疫学研究：中国における胃腸炎症例の多くは原因が特定されていないのが現状である。そこでウイルス性下痢症に焦点を絞る目的で、ノロウイルスの疫学調査研究を実施する。当該年度は計画に従い、北京市内の病院との連携関係を基に、ノロウイルスの疫学調査研究についての研究体制構築に関する交渉を進めた。

⑤新規インフルエンザ診断用試薬ならびに予防治療抗体の開発

1. 中国のブタ検体から分離したユーラシア鳥由来豚 H1N1 ウイルス 10 株中 9 株が飛沫伝播能を有しており、一部のヒトは、このうちの 1 株に対する抗体価が陽性であった。よって、中国のブタ間でヒトに感染し得るウイルスが流行していることが明らかとなり、今後の流行状況に注視する必要があると考えられた。

2. 北京 CDC、国立感染症研究所等と遺伝子情報を共有・連携し、変異ウイルスから中和抗体抵抗性に増殖するウイルスを選抜回収後、ウイルスを解析することで流行を予測することに成功した。

3. 中国でヒトから分離した H7N9 亜型に対するモノクローナル抗体を作製し H7 亜型を特異的に検出する迅速診断キットの作製に成功した。

⑥鳥インフルエンザの遺伝子情報解析：インドネシアで 2014-15 シーズンに 7 株のインフルエンザウイルスの分離に成功した。全て H5N1 亜型であり、H7N9 ウイルスは分離されず今回調べた範囲ではインドネシアには侵入していなかった。また、2005 年にベトナムの鶏から分離した H5N1 および 2010 年にベトナムのヒトから分離した H5N1 ウイルスの塩基配列を解析し、北海道大学のデータベースに追加した。

⑦薬剤耐性菌の疫学情報収集体制の構築：北京協和病院感染内科検査部微生物セクションの研究者と Meeting を 2 回開催し、臨床分離カルバペネム耐性腸内細菌科細菌について日本と中国との違いを明らかにすることができた。