

未来を話そう！

## プロジェクト研究の紹介

### 感染制御プロジェクト

インフルエンザウイルス、B 型肝炎ウイルス、そして、C 型肝炎ウイルスによる感染症を研究し、予防法と治療法の開発を目指しています



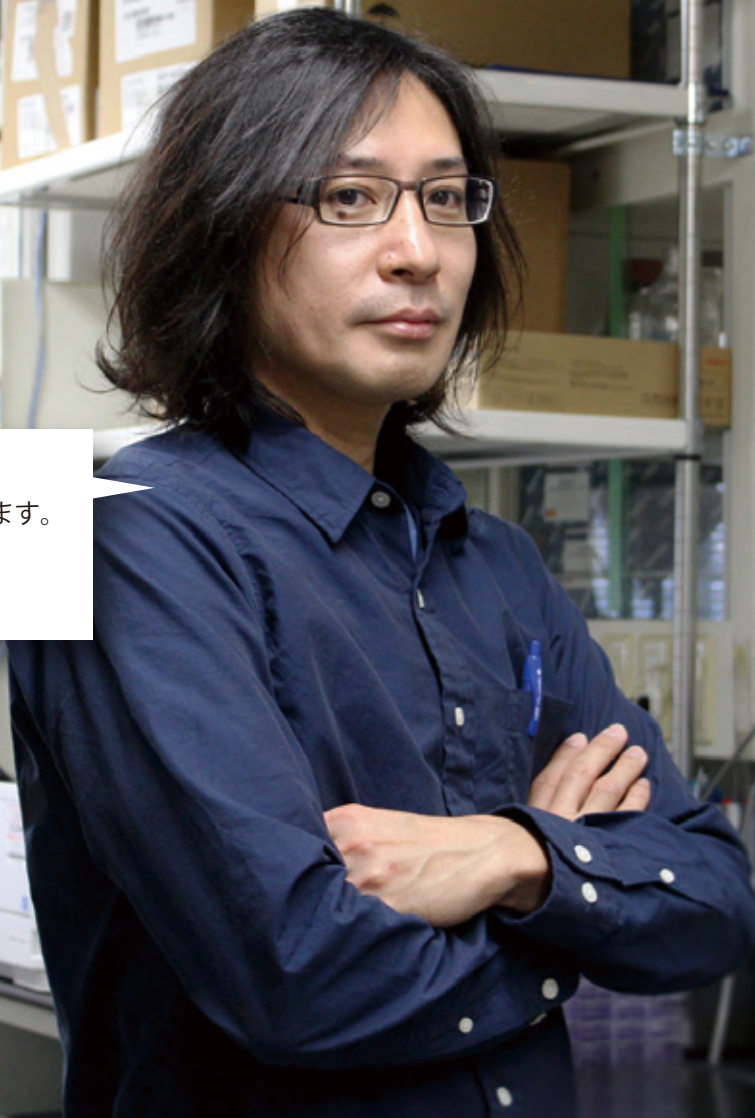
高病原性鳥インフルエンザは死亡率も高く、世界的な流行が心配されています。また、季節性インフルエンザでも毎年多くの方が亡くなっています。

一方、B 型肝炎ウイルスには 110 ～ 140 万人、C 型肝炎ウイルスには 190 ～ 230 万人の日本人が感染していると推定され、日本人の肝がん発症の 7 ～ 8 割の原因となっています。

私たちのプロジェクトでは急性感染症であるインフルエンザ、そして慢性感染症のウイルス性肝炎を研究し、予防法と治療法の開発を目指しています。

感染制御プロジェクト  
安井 文彦 プロジェクトリーダーが解説します。

Fumihiko YASUI  
Project Leader

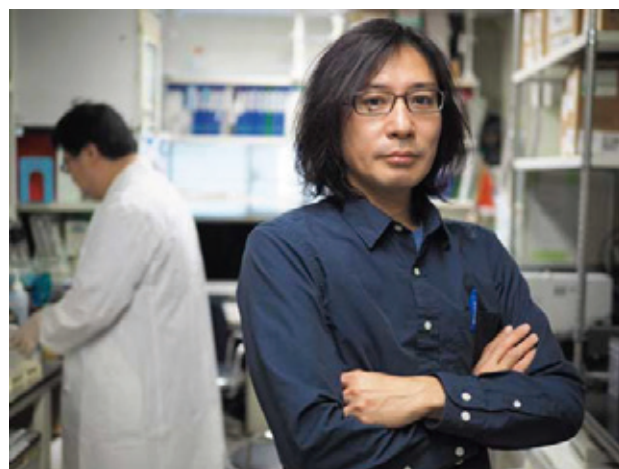


## どんなことに役立つの？

万が一の流行に備えて、強い免疫誘導効果が期待される H5N1 型インフルエンザ向け予防ワクチンの実用化を目指しています。

また、感染後、時間が経過し、重症化した感染者にも効くインフルエンザ治療薬も実用化が期待されています。

C 型肝炎ウイルスの治療ワクチンの開発研究も進んでいます。今後は、根治が難しいとされる慢性 B 型肝炎の治療ワクチンの開発も期待されています。肝硬変、肝がんの治療法についても研究を進めています。



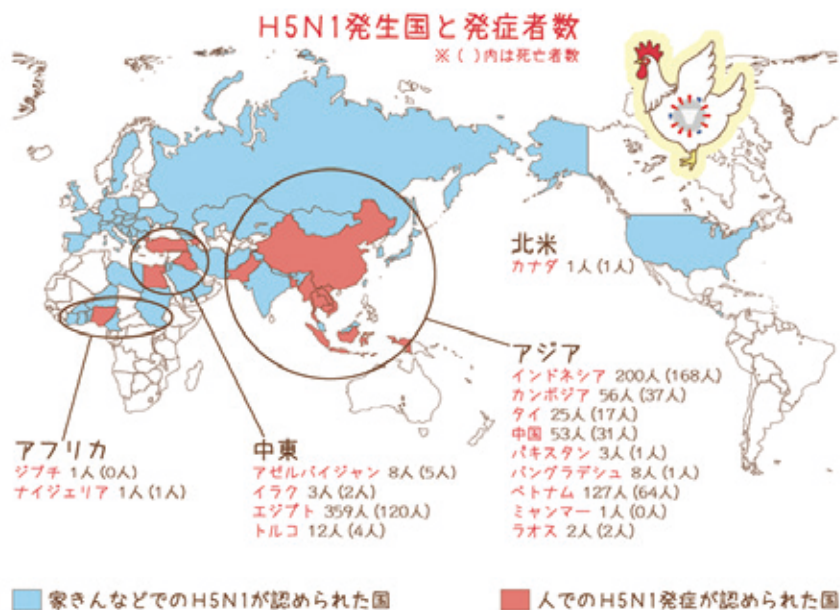
## より強い免疫力がつくワクチンの開発を目指して

## —— インフルエンザウイルスの研究についてお聞かせください。

**安井** インフルエンザウイルスについては、高病原性鳥インフルエンザの一つ、H5N1 型の予防ワクチンの研究を 2009 年から進めています。H5N1 は感染すると重症化することが多く、死亡率も高いものです。通常の季節性インフルエンザと同じ方法で作ったワクチンでは、効果が弱かったため、より免疫誘導効果が高い全粒子不活化ワクチンが備蓄されています。それでもなお、十分な免疫力をつけるためには、複数回接種する必要があるといった問題があります。

2009 年の豚由来のインフルエンザの大流行を見てもわかるように、人から人へ伝播が起ると、瞬く間に世界中に広がってしまいます。そこで、私たちは 1 回の接種で速やかに強い免疫を誘導できるワクチン開発を目指してきました。

また、治療薬の研究も進めています。現在の治療薬は感染後 48 時間以内に服用しないと効果ができませんが、現在の治療薬とは作用メカニズムの異なる、時間がたって重症化した患者さんでも治せるような新しい治療薬の開発を目標にしています。



図表：2017 年 9 月 27 日 WHO(世界保健機関) 発表に基づき、厚生労働省が作成した資料を参考に作成

## —— C型肝炎ウイルスについてはどうでしょうか？

**安井** 前プロジェクトリーダーの小原道法博士の下でC型肝炎研究が長年進められてきました。小原博士は、当時、診断法がなかったC型肝炎の診断薬の開発に携わってきました。C型肝炎ウイルスの中で、遺伝子型1b型ウイルスは治療が困難でしたが、近年、効果的な治療薬が開発され、患者さんの90%以上は治るようになりました。しかし、非常に高価で、手厚い健康保険制度がある日本のような国は別として、世界的には、本治療薬を利用できる人はそれほど多くありません。また、原因が定かではないため治療できない患者さんの問題もあります。そこで、私たちはC型肝炎ワクチンの開発に取り組んできました。以前から、B型・C型肝炎の患者さんが突然治癒する事例の臨床報告を受けており、C型肝炎ウイルスへの免疫を活性化するワクチンによってウイルスを排除できないかと考えたのです。予防ではなく、“治療のためのワクチン”です。また、ワクチンは安価に提供でき、多くの患者さんが利用できるという大きな利点もあります。

### 研究の進捗

## 強い免疫を誘導することで感染症を治す

## —— インフルエンザワクチン開発の進捗はいかがですか？

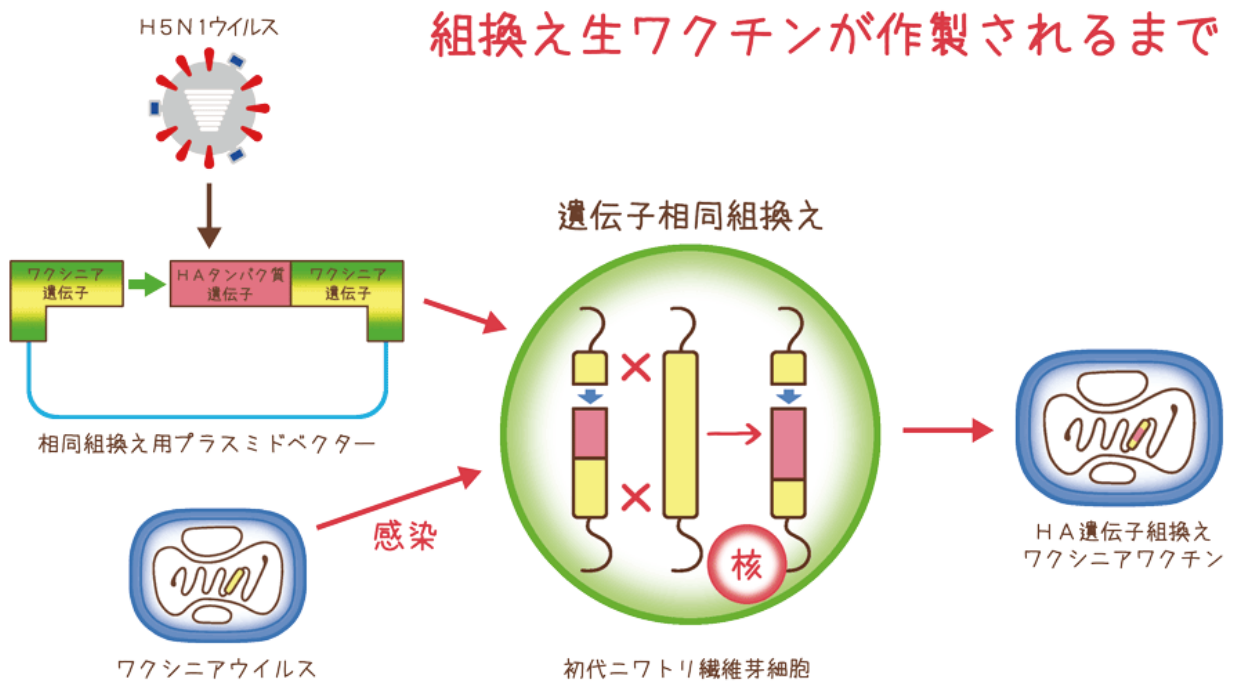
**安井** インフルエンザウイルスが、人や動物の細胞に感染する時にウイルス表面にあるHAタンパク質（ヘマグルチニン）が必要となることに注目し、HAタンパク質をターゲットとするワクチンの研究を進めてきました。高い安全性を持つ「ワクシニアウイルス」というワクチン株にH5N1インフルエンザウイルスのHAタンパク質の遺伝子を組み込んだ「組換え生ワクチン」を作ることにすでに成功しています。

H5N1亜型ウイルスは、非常に多くのウイルス株が存在し、複数のクレード\*に分類されて

います。備蓄されているプレパンデミックワクチンは、クレードごとに作る必要がありますが、検証の結果、「クレード 2.2」のワクチンで H5N1 ウイルスの多くのクレードに対応できることが明らかになりました。一種のワクチンで、H5N1 のインフルエンザすべてを防御できることが期待されます。

\*クレード

インフルエンザウイルスは、遺伝的に安定ではなく、血清型が変わることはないが、遺伝子に変化して、病原性や抗原性などが変化する。現在までに、H5N1 亜型ウイルスは、数千の株が分離されており、僅かな抗原性の違いによっていくつかの種類（クレード）に分けられている。



ヒトで接種された実績のあるワクシニアウイルス株を感染させた初代ニワトリ繊維芽細胞の中に、ワクシニアウイルス遺伝子断片内にインフルエンザウイルス HA タンパク質遺伝子を組み込んだプラスミドベクターを導入すると、ニワトリ繊維芽細胞内で相同性のある（DNA の塩基配列の似ている）遺伝子配列部分で組換えが起こり、インフルエンザウイルス HA タンパク質遺伝子を持つ、組換えワクシニアウイルスができあがる。この組換えウイルスを精製し、増殖させてワクチンとする。

## —— 肝炎の治療ワクチンの研究はどの段階にあるのでしょうか？

**安井** C型肝炎ウイルスの治療ワクチンは、30年近く世界各国の学者が研究してきたのですが、なかなか成功しませんでした。

しかし、私たちは最近、C型肝炎ウイルスのウイルス粒子を作るタンパク質（構造タンパク質）とウイルス増殖のためのタンパク質（非構造タンパク質）をターゲットとした異なる種類のワクチンの接種方法や接種する順番を変えることによって、非常に強い免疫を誘導できることを発見しました。現在、C型肝炎ウイルス遺伝子をマウスのゲノムの中に組み込んだトランスジェニックマウス\*を用いて、効果の検証を進めており、C型肝炎ウイルスのタンパク質を減少できることと症状を改善できることがわかってきました。

### \*トランスジェニックマウス

受精卵に人為的に外来遺伝子を導入し、マウスのゲノム内に外来遺伝子を組み込んだマウス。トランスジェニックマウスでは、組み込まれた遺伝子からできるタンパク質などの性質や機能を解析できる。私たちの研究では、通常、マウスが感染しないC型肝炎ウイルスの遺伝子をマウスのゲノム内に組み込むことで、C型肝炎を発症させ、ワクチンの効果を解析している。

## —— 研究で苦労された点は？

**安井** アイディアを証明する段階で動物モデルが必要な点ですね。治療が難しい疾患は、得てして、研究を進めるうえで重要かつ最適な動物モデルが存在しないことが多いです。B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスは、宿主域が狭く、人とチンパンジーにしか効率良く感染しません。そこで、C型肝炎の研究では、先ほどお話ししたトランスジェニックマウスで治療効果を検証しています。人での使用を考えるうえでは、さらに、人に近い動物モデルの開発と治療効果、安全性を確認したいと思います。

## 重症化インフルエンザも、 B型・C型肝炎も治る時代に

### —— 今後の研究についてどのような展望をお持ちですか？

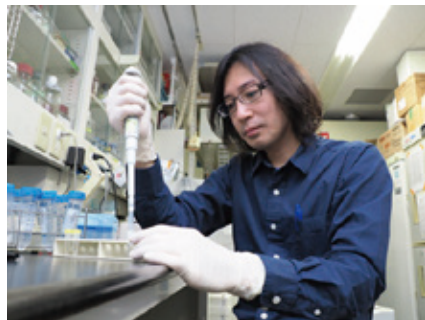
**安井** H5N1 ワクチンは、製薬会社と一緒に人に使えるものを作りつつあるところです。次の段階は治験。数年で実用化の目途が立つようにし、万が一の事態に備えたいですね。いずれは、中国で感染が広がりつつある H7N9 ウイルスへのワクチンや毎年流行する季節性インフルエンザについても、免疫誘導効果の高い新規ワクチンを開発していきたいです。肝炎ウイルスの治療ワクチンも、実用化に向けて製薬会社と相談をしていこうというところ です。B型肝炎ウイルスの治療ワクチンの開発も進めていきたいですね。また、肝硬変の治療薬の開発も良好な結果を得ることができてきましたので、さらに研究を発展させたいと思います。





## 感染後、時間がたっても効果を発揮する インフルエンザ治療薬ができる？

現在、臨床で用いられている抗インフルエンザ治療薬は感染から 48 時間以内に服用しないと効果がなく、重症化した患者さんを治すことができません。



しかし、重症化したインフルエンザ患者に回復患者の血漿を投与したところ、劇的に回復し

たという報告もあります。詳細な作用メカニズムはわかりませんが、インフルエンザウイルスに対する抗体によって治癒するのではないかということです。

既存のインフルエンザ治療薬はインフルエンザウイルス内のノイラミニダーゼ NA タンパクを標的にしていますが、私たちのプロジェクトでは細胞とくっつく働きがあり、細胞内でのウイルス増殖に大きな役割を果たす HA タンパク質をターゲットとした抗体医薬の開発を進めてきました。HA タンパク質による細胞への吸着阻害に加え、ウイルス侵入後における細胞膜への融合も阻害することが明らかになっています。すでに動物モデルでの治療効果も確認できています。

### 【ウイルスの構造模式図】

8分節のRNA遺伝子をもつ

#### HA (ヘマグルチニン)

気道上皮細胞表面のシアル酸 (レセプター) に結合し、ウイルスの細胞内への侵入に必須。1~16の亜型がある。

#### NA (ノイラミニダーゼ)

ウイルスが細胞内で複製して感染細胞からウイルスを遊離させるのに重要。放出されたウイルスは拡散していく。1~9の亜型がある。

