インフルエンザウイルス感染の新規診断キット、予防薬、治療薬の実用化研究

育成研究：ＪＳＴイノベーションプラザ北海道　平成１７年度採択課題
「インフルエンザウイルス感染の新規診断キット、予防薬、治療薬の実用化研究」

代表研究者：北海道大学　人獣共通感染症リサーチセンター
センター長・教授　喜田　宏

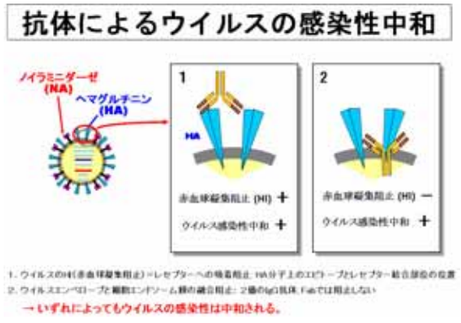
■ 研究概要

本研究では、北海道大学の持つ世界で最も充実したインフルエンザウイルス株およびその遺伝子ライブラリーを活用し、Ｈ５亜型を含む多様なインフルエンザウイルスに対応するため、新規診断キット、予防薬、治療薬の実用化研究を実施した。タミフルとは異なる作用機序の治療薬として、(1)「抗インフルエンザウイルスヒト化抗体製剤の開発」および(2)「アポトーシス誘導制御薬の開発」、予防薬として(3)「Ｈ５亜型等インフルエンザウイルス感染に対するワクチン開発」、また、(1)で得られた抗体を応用して(4)「インフルエンザの新規診断キット開発」を実施した。

■ 研究内容、研究成果

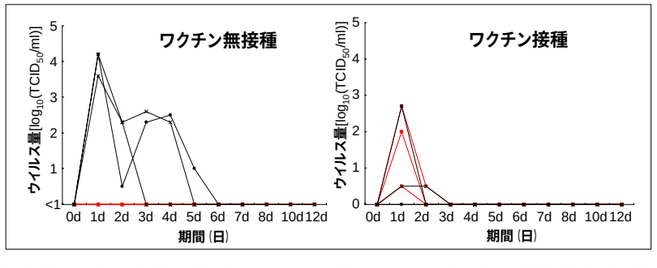
(1) 抗インフルエンザウイルスヒト化抗体製剤の開発

Ｈ５亜型インフルエンザウイルス等の HA に結合しウイルスの感染性を中和する抗体、およびこれらをキメラ/ヒト型化し、人へも適用可能な抗体を作出した。マウス感染モデルにおいて、２種類についてＨ５亜型インフルエンザウイルスに対する感染予防有効を有する事が証明され、そのうち１種類は治療効果も確認された。これと平行して、これらの抗体の大量生産を可能とするベクター系も完成させた。



(2) アポトーシス誘導制御薬の開発

インフルエンザの病態悪化には、宿主細胞のアポトーシス誘導に働く蛋白質Ａの発現および機能がかかわることを見出した。蛋白質Ａとその受容体Ａ'との結合を阻害する蛋白質Ｂを作出し、インフルエンザの治療効果を評価した。その結果、コントロール群ではウイルス感染７日後の生存率は 0%だが、蛋白質Ｂ投与群では半数あまり生存率が上昇した。このシグナルはウイルスの排除には関与しないため、蛋白質Ｂは抗ウイルス薬との併用により、インフルエンザの治療に役立てることが示された。

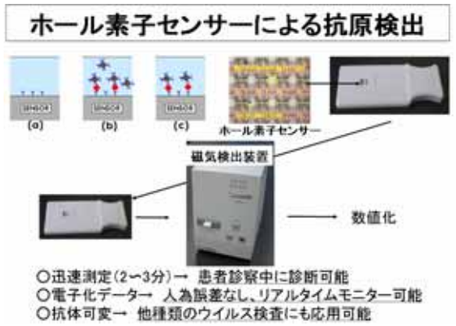


(3) 新規インフルエンザワクチンの開発

遺伝子再集合により作出したインフルエンザウイルスを用いたワクチンを試製し、サルを用いた感染モデル実験で強毒Ｈ５Ｎ１ウイルスに対する感染防御効果を評価した。試製したワクチンは哺乳類および鳥類に対して病原性を示さず、発育鶏卵で効率良く増殖するものであった。このワクチンはサルに対してウイルス中和抗体を誘導し、強毒Ｈ５Ｎ１亜型インフルエンザウイルスに対する感染防御免疫を賦与した。

(4) インフルエンザ新規迅速診断キットの開発

磁気を電気信号に変換するホール素子を基盤としてウイルス特異抗体と磁気ビーズを用いてサンプル中のウイルス抗原を検出するという新しい原理のインフルエンザ抗原検出キットの実験室レベルプロトタイプキット（右図）を試製した。本キットは現在幅広く使われているイムノクロマトグラフィーキットと同等の感度を示し、判定までの時間は５分の１に短縮された。本キットではシグナルは数値化でき、目視判定の従来キットに比べて個人差がないという利点も有していた。



■ 今後の展開、将来の展望

(1) ヒト化抗体製剤の開発

本研究で作出したＨ５亜型特異的抗体および亜型間交叉反応性抗体の実用化に関して、中堅製薬会社と共同開発に関する協議中。

(2) アポトーシス誘導制御剤の開発

病原体を対象とした感染症の医薬品の場合、耐性のある病原体が出現する可能性がある。生体側の機能制御薬との併用が治療に有効であると想定され、開発について製薬会社と協議中。

(3) 新規インフルエンザワクチンの開発

Ｈ５亜型インフルエンザワクチンのサルにおける動物実験が終了したため、JST 研究開発資源活用型のプログラムに移行し、現在他の亜型であるＨ７およびＨ９亜型のインフルエンザウイルスに対するワクチンを開発中。

(4) インフルエンザ新規迅速診断キットの開発

実験室レベルでのプロトタイプキットが完成したため、JST 研究開発資源活用型のプログラムに移行し感度評価や量産化等の検討を実施中。

■ 研究体制

- **代表研究者**
  北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター　センター長・教授　喜田　宏
- **研究者**
  宮崎　忠昭（北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター）
  鈴木　定彦（北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター）
  岩井　淳　（北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター）
  藤倉　大輔（ＪＳＴ）
  樋口　恵　（ＪＳＴ）
- **共同研究機関**
  旭化成株式会社
  株式会社オステオファーマ

■ 研究期間

平成１８年４月　～　平成２１年３月