

2.1.3 感染症（抗菌薬・抗ウイルス薬・ワクチン等）

（1）研究開発領域の定義

人類の健康を脅かす様々な感染症（ウイルス、細菌、真菌、薬剤耐性、人獣共通感染ほか）を克服するために必要な、感染・発症・拡大のメカニズム研究、新規診断・治療技術（抗ウイルス薬、抗菌薬、ファージ治療など）、次世代ワクチン・アジュバントの開発、生産・製造技術確立などの感染症に関する基礎研究から臨床応用研究を包含する領域である。

（2）キーワード

ウイルス、細菌、真菌、新興・再興感染症、薬剤耐性、抗ウイルス薬、抗菌薬、バクテリオファージ、ファージセラピー、mRNAワクチン、ウイルスベクターワクチン、アジュバント

（3）研究開発領域の概要

〔本領域の意義〕

有史以来、最も多くの人類を死に至らしめた疾患は感染症である。公衆衛生・栄養状態の大幅な改善、様々な治療・予防技術の確立により、感染症による健康被害はある程度コントロール可能となった。しかし、海外でエボラ出血熱、ジカ熱などの新興感染症が猛威を振るったのは記憶に新しい。コロナウイルスにおいては、重症急性呼吸器症候群（Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)）、中東呼吸器症候群（Middle East Respiratory Syndrome (MERS)）の流行が局所で見られていたが、2019年末から中国で発生したと思われる新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が、日本国内を含む全世界で流行拡大し、世界経済に大きな影響を与えており、未だに沈静化する気配はない。また、わが国では結核が再燃し患者数を増やすなど、再興感染症も大きな問題である。新たなタイプの感染症として、多剤耐性菌が世界中で問題となっている。感染症は決して過去の疾患ではなく、今も甚大な健康被害をもたらし続ける深刻な疾患である。現在問題となっている感染症、および将来的に登場するであろう未知の感染症の両方への対策は喫緊の課題である。本研究開発領域は、わが国を含む地球上の人類全ての福祉に直結する、重要性の高いものである。

〔研究開発の動向〕

〔治療技術開発（抗菌薬、抗ウイルス薬など）〕

1970年代初頭には、様々な感染症に対するワクチンや抗菌薬の登場により、感染症は過去のものになると思われた時期があった。しかしながら現実には、先進諸国では過去の感染症として忘れられかけたものが再興感染症として新たな脅威となり、また多くの新興感染症が出現している。グローバル化の加速により、顧みられない熱帯病（Neglected Tropical Diseases (NTDs)）への対応も国際社会に求められている。加えて、古くから環境や生体内に存在しながら、宿主生体防御機構が正常に働く限り重篤な感染は起こさない弱毒菌や平素無害菌とよばれる病原体が、医療の進歩に伴う生体防御能の低下した易感染性宿主（compromised host）の増加や、高齢化に伴うハイリスク者の増加、介護施設への集中化によって、いわゆる日和見感染や院内感染を引き起こしている。有効な治療薬剤さえ存在すれば何れのタイプの感染症も治療は可能であり、それによって伝染拡大を防ぐことは可能である。しかし、1950～1980年にかけて多種多様な抗菌剤が上市され、やや過剰に使用されたこともあって、本来は有効なはずの抗菌剤で治療できない薬剤耐性菌（antimicrobial resistance (AMR)）が急速に増加してきた。過去には、薬剤耐性を克服する新たな作用

を示す新規抗生物質や合成抗菌剤が次々と開発され、耐性菌感染を凌ぐことが可能であったが、微生物側の変異能や遺伝子獲得能の高さによって、対応困難な新規耐性菌や多剤耐性菌の増加に歯止めがかからない状況に至っている。このような現状で、新たな治療薬の開発は急務であり、それなしには感染症の脅威を抑制することはできないと危惧される。一方でAMRの根本的解決を促すための新たな試み、たとえばヒトのみならず、家畜、家禽、養殖魚などへの抗生物質の総量を規制し、環境への放出を減らすといった対策から、腸内細菌などの常在菌叢の制御による感染予防、感染防御能力の向上や耐性菌に対するワクチン開発なども考えられている。

戦後急速に新規登録が減少し、抑圧に成功したかに見えた結核でも、世界的に多剤耐性結核 (Multiple Drug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB)) が増加し、さらにMDR-TBのうち実に30%が超多剤耐性結核 (Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (XDR-TB)) となっている¹⁾。わが国では、性菌や原虫に対する抗菌薬であるMetronidazole類似の新規抗結核薬Delamanid (Delytba®) が開発され、2015年にWHOの必須医薬品リストに掲載されるなど画期的な抗菌薬となっている (Delamanidは既存の抗結核薬と作用機序が異なるため (Metronidazoleはプロドラッグで低酸素下でしか活性化しないが、デラマニドは結核菌内で活性化され殺菌効果を示す)、潜在結核にも効く可能性がある抗結核薬である)。

このような画期的な抗菌薬の開発は今後も重要であるが、抗菌薬の開発スピードは大きく低下しているのが現状である。今後深刻さを増すであろうAMRへ対応するには、コンセプトの異なる新たな治療法の確立が期待される。その切り札として近年ますます注目されているものがバクテリオファージ (ファージ) である。

ファージは細菌に感染するウイルスで、細菌の表面構造や鞭毛などを認識して自身のDNAを宿主細胞に注入すると細菌の代謝の仕組みを利用して増殖する。最終的に溶菌酵素によって細菌を溶解させて娘ファージを放出する。この溶菌システムを利用して、細菌感染症の抗菌治療を行うのがファージ療法 (ファージセラピー) である。ファージ療法の歴史は抗菌薬よりも古く、ヒトに対するファージ療法は長年、旧ソ連、ジョージア、ポーランドなど東欧諸国で継続して行われていた。米国でも2016年に、多剤耐性菌アシネトバクターの感染で昏睡状態にあった症例にファージ療法が施され、最終的に回復に至った。これは永らく抗菌薬に頼ってきた米国において、多剤耐性菌感染症を初めてファージの全身投与で抗菌治療に成功した例として大きな反響を呼んだ²⁾。さらに、2017年7月にFDAとNIAID共催のワークショップ「ファージセラピー：科学および行政上の課題」が開催され、ファージの薬事承認が中心的な話題であった。フランス、ベルギー、スイスでは、熱傷患者に対するファージ療法のフェーズIIが2015～17年にかけて行われ、良好な効果を示したと報告されている。その後も、急性呼吸器感染症や関節炎に対するファージ療法の臨床試験が相次いでスタートしている。わが国では以前からファージの基礎研究は行われているものの、これらの成果を生かした臨床応用例はない。

ファージは地球上に 10^{31} 個も存在すると言われ、人類にとって豊富な有用資源である。これまで謎も多かったが、昨今の高速シーケンサー技術や遺伝子編集技術の開発により、その全貌が明らかになりつつあり、遺伝子改変も容易になってきた。今や試験管内で自由にファージを合成できる時代になりつつある。ファージまたはファージ製品は、既存の抗菌薬と比較してさまざまな利点がある。まず、ファージは細菌に特異的に感染し、ヒトや動物細胞には感染しないため副作用が少ない。実際これまで、抗菌治療や臨床試験でファージ粒子による副作用は報告されていない。また、ファージの菌種特異性が高いことから、対象以外の細菌に影響を及ぼさず、常在細菌叢が保護される。他にも、殺菌機序が既存の抗菌薬と異なるため薬剤耐性菌にも効果を示すこと、化学物質と異なり遺伝子改変が可能であることが挙げられる。実際に、遺伝子改変によるファージの殺菌活性や安定性の向上、感染宿主域を拡大させた事例がある。また、ファージに対する耐性菌が出現

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

してもその都度ファージの構造を再構築させることで、耐性菌に対する対応がより容易に実現できる。2014年には、CRISPR-Cas9とファージを組み合わせ、遺伝子配列特異的に殺菌する新たな抗菌剤を開発した報告が相次いだ³⁾。Cas9ファージはELIGO Bioscience社で治療薬の開発が行われ、同じくDNA標的型のCas3ファージの開発はLocus Biosciences社によって治験段階まで進められている。最近国内では、自治医科大学のグループがRNA標的型のCRISPR-Cas13とファージを組み合わせ、狙った細菌を選択的に殺菌する新しい殺菌技術を報告した⁴⁾。DNA標的型のCas9とCas3に比べ、Cas13は標的遺伝子を配列特異的に認識してからRNAを無差別に切断して殺菌するため、遺伝子の局在が染色体かプラスミドかに関係なく標的とすることができる。このような耐性遺伝子や毒素遺伝子を保有する菌を選択的に殺菌する新しい殺菌技術は、既存の化合物型抗菌薬では不可能なことであり、ポスト抗菌薬時代の抗菌治療を担う有望な技術として発展して行くことが期待される。

CRISPR-Casを搭載したファージによる遺伝子標的型殺菌は画期的な技術であり、既存の抗菌薬では不可能であった耐性菌の除去や、細菌の遺伝子検査と遺伝的型別等に使用できることもわかった。しかし、ファージエンジニアリングを用いた治療薬は、搭載遺伝子や宿主域の最適化、製剤の安定化、精製法や投与法の検討などを行なって初めて完成する。また、抗菌治療を行う際にはファージの安定化や宿主域の調節が推奨されるため、これらを容易に行えるプラットフォームの開発が待たれる。ファージ製剤の医薬品化までを考えると開発には時間と労力がかかることに間違いはないが、より効果的なものを創出するためには辛抱強く開発を進める必要がある。国内のファージの医療・産業利用に関する研究開発は遅れているものの、産学連携で開発研究を進める動きが見え始めている。2020年には岐阜大学とアステラス製薬社が新たな細菌感染症治療法の創出を目指し「ファージバイオロジクス研究講座」を開設して治療用ファージの開発を進めている。また、栄研化学社が自治医科大学と共同でファージを利用した抗菌カプシドの開発を進めている。今後このような動きが国内で広がると予想される。

COVID-19治療においては、重症化を防ぐため治療薬が求められる。コロナウイルスの治療は、ウイルスの増殖を抑える薬剤、コロナウイルス感染による生体反応（炎症による重症肺炎等）を治療する薬剤等に分けられる。現在、コロナウイルスで臨床試験まで進んでいる薬剤は、他の疾患の治療薬として承認されている薬剤を用いるDrug repositioningが殆どである。

最近の抗ウイルス薬の開発状況は、Herpes virus、HIVだけでなく、HCV、HBVで相次いで治療効果の高い薬剤が上市されているように、幅広いウイルスに効果が期待される核酸アナログが主流となっている。COVID-19に対しては下記の治療薬候補などで効果の検証が進んでいる。

・核酸アナログ

抗ウイルス核酸アナログは、細胞内のリン酸化酵素で3リン酸化体となり、ウイルスのRNAポリメラーゼによるRNA複製時に取り込まれ、RNAの合成反応を止める。インフルエンザウイルスを含む、他のRNAウイルスに阻害効果が報告されていた薬剤を新型コロナウイルスへ応用したものとして、Remdesivir (Veklury®、Gilead社)、Favipiravir (Avigan®、富士フィルム社)、Molnupiravir (EIDD-2801、Merck社)、Clevudine (Levovir®、Revovir®、Bukwang Pharmaceuticals社) が既に承認、もしくは治験中である。

・Remdesivir (Veklury®)

エボラウイルスの阻害剤として、開発中の化合物であり、エボラ熱患者を用いた臨床試験において、薬効は見られているが、同時に比較した抗体医薬に比べ、薬効が弱いと判断された⁵⁾。新型コロナ患者に対しては、中国、米国主導でPhase3試験を行い、回復期間、死亡率とも有意差は付かなかったが、

改善傾向が見られたため、米国FDAは2020年5月に重症入院患者を対象に緊急使用許可を与え、後に正式承認となった^{6), 7), 8)}。日本国内でも、特例承認となった。核酸アナログは毒性が出やすいことから、Remdesivirはプロドラッグ体であり、Gilead社が抗HIV薬、抗HCV薬で長年研究してきた技術が使われている。

- ・ Favipiravir (Avigan®)

国内でのみインフルエンザ治療薬として承認されている。インフルエンザ阻害活性も弱く、臨床試験では有意差をもって有効性が示されなかった。催奇形性の危険があるにもかかわらず、ウイルスの遺伝子複製そのものを阻害するという今までの薬剤と全く異なる作用機序が、既存薬に耐性を有するウイルスが蔓延した場合の備えになると期待されて承認された。物質特許が切れている化合物であることから、ロシアでは既にコロナウイルス薬として承認されている。中国、米国、日本で臨床試験を実施しており、有効性があつたとの報告もあるが、その論文を否定している報告もある。In vitroでの抗ウイルス活性値が他の薬剤に比べかなり悪かったが、国内治験におけるウイルスの消失率、症状改善効果に基づいて承認申請された。しかし、厚生労働省はCOVID-19に対する治療薬としての有効性が明確に判断できないとして2020年12月の承認は見送られ、継続審議とされた。

- ・ Molnupiravir

米露冷戦下で、生物兵器の候補であった Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV) の治療薬として研究されていた。近年では、インフルエンザ治療薬として開発中であった⁹⁾。In Vitroでコロナウイルスへの有効性が確認され、Merck社は臨床治験を開始している。

- ・ Clevudine (Levovir®, Revovir®)

B型肝炎ウイルス治療薬として使われている¹⁰⁾。In Vitroでコロナウイルスへの有効性が確認され、Bukwang Pharmaceuticals社は臨床治験を開始した。

- ・ 他のメカニズム薬

- ・ Lopinavir-Ritonavir (Kaletra®)

HIVプロテアーゼ阻害活性のあるLopinavir/Ritonavirの合剤である。HIVとコロナウイルスは、同じセリンプロテアーゼを持ち、ウイルスの産生に必須な酵素であり、SARS-CoV流行時の薬効について報告されている。但し、抗コロナウイルス活性は、HIVに比べ1000倍近く悪い。新型コロナウイルスへの薬効も期待されたが、臨床試験での有効性は確認できなかった。

- ・ Chloroquine、Hydroxychloroquine

リウマチ薬、抗マラリア薬として使われている。FDAから緊急使用許可を得て、臨床試験を行っていたが、有効性が確認できず、副作用も顕在化したことから、WHOも臨床試験を中止すると発表した。

- ・ Camostat (Foiipan®)、Nafamostat (Futhan®)

SARS-CoV、SARS-CoV-2においては、Ace2に加えTMPRSS2がレセプターであることが解っている。TMPRSS2は細胞側プロテアーゼであり、このプロテアーゼがウイルスのSタンパクを切断することによってFusion部分が露出し、細胞とウイルス膜との融合、感染が成立する事が報告されている。肺炎の薬であるCamostat、Nafamostatは、TMPRSS2の阻害剤であることから、in vitroで感染阻害が確認されており、国内でも臨床試験を開始している。しかし、SARS-CoVについてはTMPRSS2を通じた細胞への感染以外の経路(endosomeからCathepsin等の酵素を利用して感染)もあることから、TMPRSS2単独で阻害できるかは、今後の試験結果次第と思われる。

・新規薬剤

SARS-CoV-2の感染拡大を受け、新たに化合物を見出して開発を進めるアカデミア・企業も存在する。化合物スクリーニングから開始すれば、臨床試験終了まで少なくとも数年はかかることになり、今回の流行には間に合わない可能性が高いが、コロナウイルスはSARS、MERS、SARS-CoV-2と、約10年スパンで流行が起こっており、preparednessを考えれば治療薬、治療法は準備すべきである。また、SARS-CoV-2がインフルエンザウイルスのように抗原変異による流行を繰り返す可能性もあることから、ウイルスの増殖を完全に抑える効果を持つ特効薬とも言える薬剤は必須と思われる。海外では、Pfizer社、MSD社などが早期に臨床試験に入ることを表明している。国内でも、塩野義製薬社、小野薬品社が創薬研究を開始したと発表している。

2.1

【予防技術開発（ワクチンなど）】

SARS-CoV-2感染による重症化を防ぐために、ワクチンの開発が急務となっている。ワクチンは現存する医療技術の中でもその起源が最も古く、かつ、有効なもののひとつである。ジェンナーやパスツールに始まるワクチンは、天然痘の撲滅や世界の大部分の地域におけるポリオ根絶宣言に見られるように、公衆衛生としての感染症対策に大きな役割を果たしてきた。現在ではおよそ20種類の病原体に対するワクチンが世界で広く用いられており、疾病の流行防止や疾病の発症抑制および軽症化を目的として接種されている。しかし、三大感染症として対策が求められているエイズ、結核、マラリアをはじめ、数多くの感染症がいまだに世界の多くの人々を苦しめており、先進国中心の従来の枠組みをこえたグローバルなワクチン開発が求められている¹¹⁾。また、頻度は少ないながらもワクチン接種によって引き起こされる様々な程度の副反応や健康被害も、大きな医学的・社会的問題となる可能性を秘めている。これらの課題を解決し、またそれぞれの病態に適した免疫応答を誘導できる有効性と安全性を兼ね備えた次世代のワクチン開発には、現代免疫学の知見に基づいた科学的なアプローチが不可欠である。2011年にワクチン開発に直結する成果の多い自然免疫の研究、樹状細胞の研究の先駆者にノーベル生理学・医学賞が与えられたことから窺えるように、過去十数年の間にワクチン、アジュバントの分子レベルの作用機序解明が急速に進展してきた。抗原探索技術も進み、近年、高速シーケンサーによる未知のウイルスの同定が可能になり、構造生物学のアプローチを用いた多くの病原体株に中和活性をもつ抗体エピトープの解析技術、遺伝子組換え技術を用いたDNAやRNA、ウイルスを用いた次世代ワクチン、またそれらの迅速な作成技術、ウイルスやタンパク質などの大量生産技術など革新が続いている。すなわち、新規ワクチン開発を可能とする技術的基盤は大きく進展した状況にあると言える。

国外では十数年前より、国内でも数年前より、各国政府や国際機関が感染症対策の一環としてワクチン開発やその周辺技術革新に多額の研究費を投入してきた。特に米国、欧州、シンガポール、韓国などでは、バイオインフォマティクスを駆使した防御抗原検索や有効性指標の探索、自然免疫制御能力に応じた各種アジュバント開発研究、ワクチンの効果的なデリバリーに重要なDrug Delivery System (DDS) やベクターの開発研究とその生体イメージング技術の応用などがその投資対象である。逆にわが国では、免疫学や微生物学、細胞生物学、生体工学といった基礎研究は高いレベルにあったものの、ワクチン開発に特化した技術開発、応用研究には目立った国の予算がつかず、過去20年以上、新規のワクチン開発が停滞してきた。これに対して、疫学を中心とした海外感染症研究拠点形成や、緊急ワクチン輸入やワクチン製造施設建設などに国家予算が費やされた。その理由として、前臨床試験から臨床現場まで、利用される動物の数、ボランティアの数、関与が求められる研究者の数、費用、年月のすべてが膨大になっていること、さらには、世論などによるワクチンの安全性に対する厳しい監視の目が考えられる。

しかしながら、ここ数年、ワクチン開発には消極的だった日本の産業界でもインフルエンザをはじめ多くの

感染症をターゲットとしたワクチン開発研究に大手製薬企業やベンチャー企業が参入するなど、ワクチンとその周辺技術を取りまく研究開発は活発になっている¹²⁾。Covid-19に対しては、日本発のワクチンとしてアンジェス社のDNAワクチン、塩野義製薬社の組換えタンパク質ワクチンが臨床試験を開始しており、ほかにもKMバイオロジクス社が不活化ワクチン、第一三共社がmRNAワクチン、IDファーマ社がセンダイウイルスベクターワクチンを開発している。日本の「高品質」すなわち「安全、安心」が強い武器になり得ることも考慮し、韓国、中国、インドなどのアジア諸国と連携しつつも日本がリードする形で規格を作っていくような戦略も有効と考えられる。その他、アジュバントはワクチンが効果的に効くためには必須のものだが、実験的には自己免疫疾患や自己炎症性疾患を誘導するリスクをも負っている。そのため、アジュバント開発は、有効性だけでなく安全性も向上させる研究、すなわち、その分子レベルでの作用機序解明といった地道な努力が必要になると考えられる。特に注目を集めたHPVワクチン接種後に見られる長期体調不良例の報告や、主に北欧諸国で報告が相次いだアジュバントとしてAS03が添加されたH1N1 新型インフルエンザワクチン（日本は特例承認）接種後のナルコレプシー発症の増加など、新しいアジュバントの使用に対して冷静にかつ科学的に検討すべき課題も指摘されている。安全性の向上を目指し、これらの副作用の科学的検証を疫学的、生物学的見地から行う必要が高まっている。

一方で、日本を除くほとんどの諸外国で、がん予防はがん治療（特に進行がん治療）に比べて圧倒的に費用対効果が優れていることから、がん予防に資するワクチン研究も推進されており、免疫チェックポイント薬などと併用する複合療法の臨床試験も活発になってきている。世界のがん免疫療法の潮流と競争における日本のワクチン開発研究能力、ワクチン審査行政の今後の動きが注目される。

Covid-19に対するワクチンは、2020年末までに60品目以上の臨床開発が行われている。米国ではOperation Warp Speedに約180億ドルが投じられて急ピッチで開発が進み、承認まで通常5～10年程度かかる1年以内で完了したものも現れた。

・ mRNA ワクチン

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をmRNAとして生体に導入し、宿主細胞内でスパイクタンパク質が発現することで擬似的なウイルス感染を生じ、スパイクタンパク質に対する液性免疫および細胞性免疫を誘導する。BioNTech社/Pfizer社が共同開発したTozinameran (Comirnaty®) が米国、欧州などで承認、Moderna社のmRNA-1273も米国から使用が始まっている。CureVac社のCVnCoVなど開発品も多い。次世代ワクチンとして挙げられていたモダリティのひとつであり、初の実用化となった。

mRNA医薬は遺伝子治療のモダリティとして上記のベンチャー企業などで研究開発が進んでおり、ワクチンに応用可能な技術があったことで迅速な開発が進んだ。Moderna社は、SARS-CoV-2のRNA塩基配列が報告されてから45日後には臨床試験用製剤を完成させ、66日後には投与を開始している¹³⁾。mRNAを医薬品として開発するための検討から、修飾核酸を利用することによる免疫原性の抑制、タンパク質発現効率の向上、翻訳に必要なcap構造の付加方法、コドン最適化など、基礎的知見、技術の集積があったことで、それらを発展、迅速な臨床応用が実現した。また、mRNAを安定に担持、細胞質へ送達するデリバリー技術も重要な要素であり、Tozinameran、mRNA-1273ともに独自の脂質を構成成分とするLipid nanoparticleを利用している。

Tozinameranの有効性は95%¹⁴⁾、mRNA-1273では94.1%¹⁵⁾と報告されている。

・ ウイルスベクターワクチン

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

ヒトに感染病変を起こさないウイルスをベクターとして、スパイクタンパク質をコードする遺伝子をDNAに組み込んだ組換えウイルスからなり、実際のウイルス感染に近い状態を引き起こす。遺伝子導入効率に優れ、遺伝子治療のベクターとしても検討されているアデノウイルスベクターなどが用いられ、宿主ではDNAからタンパク質合成経路を経てスパイクタンパク質が生成する。ウイルスベクターワクチンもエボラウイルスワクチンとして承認事例はあるが、ヒトでの使用実績は限られている。AstraZeneca社/Oxford大が共同開発したAZD1222が2020年末に英国で承認され、露Gamaleya research institute of epidemiology and microbiologyのGam-COVID-Vac (Sputnik V) もロシアなどで承認されている。Johnson & Johnson社のAd26.COVS.2なども開発が進んでいる。AZD1222は、チンパンジーアデノウイルスをベクターとして用いており、臨床第II/III相および第III相試験の中間解析で、平均70.4%の有効性が示されている¹⁶⁾。アデノウイルスベクターに対する特異抗体も生じることから、ブースター効果を狙ってワクチンを2回投与する効果は低いと考えられている。

・不活化ワクチン

ウイルスの感染性や病原性を消失させたワクチンであり、これまでに感染症ワクチンとして多くの実績がある。SARS-CoV-2では、Vero細胞などの培養細胞でウイルスを増殖させ、不活化、精製する。詳細な増殖や不活化の条件検討などが必要であり、調製に時間が掛かる。インドBharat Biotech社のCovaxin™、中国Sinopharm社のBBIBP-CorV、中国Sinovac Biotech社のCoronaVacが承認を得ている。

・組換えタンパク質ワクチン

抗原となるウイルスの構成成分タンパク質を大腸菌、酵母、動物細胞などで調製し、精製したワクチンであり、インフルエンザワクチンなどとして使用実績があるモダリティである。米Novavax社のNVX-CoV2373は、昆虫細胞で発現させたスパイクタンパク質が多量体としてナノ粒子を形成したものであり、サポニンをベースとしたアジュバントとともに製剤化されており、臨床試験が進んでいる。中国の安徽智飛龍科馬生物製薬社はスパイクタンパク質のACE2結合部位である受容体結合ドメインの二量体を抗原とする組換えタンパク質ワクチンを開発している。

Covid-19に対する緊急の対応として様々なワクチンの開発が一斉に進み、これまでの投与実績が乏しいmRNAワクチン、ウイルスベクターワクチンがグローバルに使用され始めている。WHOや各国規制当局は、拙速な開発、承認が行われないよう警鐘を鳴らしている。パンデミックにあっても、新しいワクチン、治療薬の潜在的なベネフィット及びリスクに細心の注意が必要である。

ワクチンによって誘導される液性免疫、細胞性免疫と実際に感染した場合との質的・量的な差異の有無、免疫の持続期間など、不明な点も多い。長期的視点に立って、ワクチンの作用原理や免疫記憶等のメカニズムの更なる研究の推進が必須である。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

・遺伝子組換えファージによるファージセラピー

2014年、Cas9をファージに搭載することによって、細菌の染色体上の遺伝子を標的とする遺伝子標的型抗菌剤が報告された。翌年にはCRISPR-Cas搭載ファージが薬剤耐性遺伝子の伝搬の阻止に有効であること、

2018年にはマウス感染モデルにおけるCas9搭載ファージの治療効果が報告された¹⁷⁾。2019年には、米Johnson & Johnson社がLocus Biosciences社に巨額な資金を投じ、Cas3を搭載したファージによる医薬品開発に乗り出した。Cas3を含むタンパク質-核酸複合体は、標的DNAを切断した後に周囲の一本鎖DNAを分解することが知られ、Cas9よりもDNA修復が生じにくい。このCas3搭載ファージcrPhageを用いた大腸菌とクレブジエラをターゲットにした臨床治験（第1b相）が2019年12月から始まっている。これらDNA標的型のCasは、標的遺伝子がプラスミドに載っている場合に殺菌できない問題があるが、2020年に自治医大 氣賀らはCas13を用いることによりこの問題を解決した¹⁸⁾。この新手法は、標的細菌の殺菌のみならず、細菌の遺伝子検出に使用できることも明らかにされた。

・ファージによる腸内細菌叢の改変

ファージを用いた腸内細菌叢の改変を行い、腸疾患を治療する動きも盛んである。米Intralytix社は、2019年から腸管接着性侵入性大腸菌を対象としたファージによるクローン病治療の臨床治験（第1/2相）を行っている。イスラエルのBiomX社が武田薬品工業社やJohnson & Johnson社などの大手製薬企業から出資を受け、炎症性腸疾患治療用ファージの開発を進めている。さらに、Locus Biosciences社がCRISPR/Cas3搭載ファージを、Eligo bioscience社がCRISPR/Cas9搭載ファージを炎症性腸疾患に応用する研究を行っており、近年中に臨床治験に移行する予定である。

・Viromeの研究

細菌叢の研究は2010年頃から盛んに行われてきたが、ここ数年ではウイルス叢も注目されている。100兆以上もの細菌がいる腸内でも、ほぼ同数のウイルスが存在することが報告されている。これらのウイルスのほぼ全てがファージである。細菌叢と同様にウイルス叢の違いが疾患に影響することも明らかになってきた。また、ファージは特定の細菌を標的にできるため、細菌叢の改変に非常に有用である。抗菌薬は細菌叢を乱し、菌交代症の原因となっていることも知られる。細菌叢の乱れが原因の疾患にファージやファージ由来の溶菌酵素などを用いる研究が進められている。

・ファージに対するディフェンスシステム

CRISPR-Casは、ファージや外来の核酸の侵入に備えた細菌の防御機構である。この機構が革新的なゲノム編集ツールを生み出した。ファージに対する防御機構は、CRISPR-Cas以外にもrestriction modification、Argonaute、BREX、DISARM、Abortive infection、Toxin-antitoxinなどが報告されている。近年CRISPR-Casの周囲にこれらとは異なる新たなディフェンスシステム群が確認された。これらの機構はCRISPR-Casのようなツールを生み出す可能性を秘めている。

・抗ウイルス治療薬開発

インターフェロン治療が主体であったHCVの治療は、ウイルスを標的とする直接作用型抗ウイルス薬の開発が進み、2015年に登場した抗HCV薬Ledipasvir-Sofosbuvir（Harvoni®）が大きな成功を収めた。抗HBV薬も核酸アナログの併用で治療効果が見られており、既存の治療薬のあるウイルス疾患に対する治療薬は充実してきている。抗HIV薬では新たな展開が見られている。HIV感染症に対しては、1997年後半からHAART（Highly Active Antiretroviral Therapy：多剤併用療法）という治療ができるようになり、HIV感染者の生存率は飛躍的に改善した。最近ではART（Antiretroviral Therapy）またはcART

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

(Combination Antiretroviral Therapy) とも呼ばれている。現在は、ViiV Healthcare社、Gilead Science社の二大会社が熾烈な開発競争を実施しており、強い抗ウイルス活性を持つインテグラーゼ阻害剤 (INI) を含む、一日一回の経口薬として、Abacavir-Dolutegravir (INI) -Lamivudine (Triumeq®)、Bictegravir (INI) -Emtricitabine-Tenofovir alafenamide (Biktarvy®)、インテグラーゼ阻害剤と核酸アナログ二剤の合剤が主流となっている。さらに、インテグラーゼ阻害剤 Dolutegravir を含む二剤の合剤による治療薬 (Dolutegravir-Lamivudine (Dovato®)、Dolutegravir-Rilpivirine (Juluca®)) も登場した。これらの治療法は、耐性ウイルスや副作用の出現が少ないことから、治療満足度が高く、抗 HIV 薬の大手各社は、次世代の治療として持続型製剤、根治薬研究開発へ注力している。

ViiV Healthcare 社が開発した持続型注射製剤として、一ヶ月に一回の注射剤 Cabotegravir-Rilpivirine が承認された¹⁹⁾。服薬アドヒランスの向上に有用な投薬手段となっている。また、HIV 感染予防薬として Cabotegravir の開発も進められており、二ヶ月に一回の注射で予防効果があることが報告された²⁰⁾。更に長い持続注射製剤も検討されている。他の大手製薬企業も少し遅れて持続製剤への取組みを開始し、Gilead Science 社では Lenacapavir に注力しており、Bictegravir と組み合わせた持続型注射製剤、または持続型経口剤を検討している。Merck 社では、週に一回投与可能な Islatravir (熊本大 満屋らが開発) を中心に開発している。

他の新興感染症ウイルス薬として、国内では、ダニが媒介する重症熱性血小板減少症候群ウイルス (severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV)) に対する Favipiravir の治験が進められている²¹⁾。抗インフルエンザウイルス薬である Baloxavir marboxil (Xofluza®) についても、SFTSV、ハンタウイルスへの薬効が報告されている^{22), 23)}。Covid-19 の全世界への拡大によって、新興感染症パンデミックへの備え ("prototype pathogen preparedness") の考え方が、今後は世界的に広まるものと考えられ、広域な抗ウイルス活性を持つ薬剤 (特に、核酸アナログ) の開発研究が進むと考えられる。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

・薬剤耐性菌 (AMR) アクションファンド

2020年7月に、国際製薬団体連合会 (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA)) の有志製薬企業による新たな抗菌薬候補への投資、並びに開発支援を行うグローバルイニシアティブが設立された。2030年までに新規抗菌薬2~4剤を製品化することを目指した取り組みである。製薬企業23社が参画し、日本からはエーザイ社、塩野義製薬社、第一三共社、武田薬品工業社、中外製薬社が参画する。資金総額は10億ドルである。以下の活動内容が示されている。

- ・公衆衛生上の最優先のニーズに対応し、臨床現場での治療を大きく変え、命を救う革新的な抗菌薬の開発に傾注する小規模なバイオテクノロジー企業に投資する。
- ・投資先企業に技術的な支援を行い、それら企業に大手バイオ製薬企業が持つ深い専門知識と資源へのアクセスを提供することで、研究開発を強化するとともに、抗菌薬へのアクセスと適切使用を支援する。
- ・業界と、慈善団体・開発銀行・国際機関を含む業界外の関係団体との広範な連合体を主導し、抗菌薬パイプラインへの持続可能な投資を実現するための市場環境を創出するよう各国政府に促す。

・AMED「新興・再興感染症研究基盤創生事業」

AMED「感染症研究国際展開戦略プログラム (J-GRID)」、「感染症研究革新イニシアティブ (J-PRIDE)」を再編し、2020年より「新興・再興感染症研究基盤創生事業」が開始された。2つの取り組みが勧められ

ることとなっている。

- ・我が国における感染症研究基盤の強化・充実
 - ⇒海外の感染症流行地の研究拠点における研究の推進
 - ⇒長崎大学 BSL4 施設を中核とした研究基盤整備
- ・新興・再興感染症制御のための基礎的研究
 - ⇒海外研究拠点で得られる検体・情報等を活用する研究
 - ⇒多様な視点からの斬新な着想に基づく革新的な研究の推進

(5) 科学技術的課題

既存のファージ療法において、治療効果を上げることは、最も重要な課題である。ファージはその形態、大きさ、性質などが異なる様々な種類があるが、どのようなファージの治療効果が高いのか、まだはっきりとした答えは出ていない。in vivoでどのような種類のファージの治療効果が高いのかを系統的に調べる研究が必要である。

また、ファージ療法の実施において、ファージの感染宿主域の狭さは問題である。その感染宿主域を広げるために、細菌を認識するファージの尾部をライブラリー化する手法も考案されているが、尾部以外の構造が宿主域を規定していることも多い。ファージのカクテル化も提案されているが、創薬の観点からも混合物はできれば避けたい。このような状況から、新しいコンセプトを含む、広範な感染宿主域をもつファージの開発が求められている。ファージの感染宿主域と共に重要なのが、ファージの人体内での安定性である。ファージ尾部を主題とする基礎研究は多いが、実際に治療効果に影響するのはファージの体内安定性の方である。ファージの体内安定性についてはこれまであまり研究が進んでいなかったが、今後は非常に重要なテーマになるのは間違いない。

ファージの開発研究を国内で展開するためには、質の高いファージバンクの構築が必要である。国内の現状は、ファージ研究者それぞれが研究室にファージを多かれ少なかれ保有しているものの、それらを管理・提供しているファージバンクは無い。少なくとも基礎研究を起動するために、モデルファージを提供できる、全ゲノム配列とセットのバンクが求められるであろう。自然界に 10^{31} 個とも言われる巨大なファージプールが存在するので、ファージバンクに入れるファージを選別する必要もある。さらに、菌種毎にファージの増殖法が異なるので、それぞれの研究者がファージバンクを分担して行う必要であろう。

わが国における新興感染症研究に関して、BSL-4の研究施設が国内に乏しいことは問題である。現在、BSL-4施設は世界で24の国と地域で59以上が稼働している（平成29年12月長崎大学調べ）。わが国を除くアジアでは、インド、台湾、シンガポール、中国、韓国にある。わが国では、国立感染症研究所村山庁舎（東京都武蔵村山市）に設置されている施設が、2015年8月に厚生労働省からBSL-4の指定を受けている。ヒトの交流が盛んになりウイルス蔓延が容易に起こる状態にあるが、日本国内にはBSL-4の研究施設が乏しく、場合によってはこの分野のウイルス研究をするために海外施設を借りる必要が生じている。現在、長崎大にBSL-4研究施設を中核とする研究拠点の整備が進められている。

(6) その他の課題

ファージの臨床応用について、法的整備や規制緩和が求められる。米国ではFDAがファージをeIND（emergency Investigational New Drug）として使用することを認可したため、ファージ療法が成立した。

eINDとは、緊急時の場合は未承認の薬剤であっても実験室のデータを基に使用可能とするシステムである。欧州ではすでにファージ療法の臨床試験が始まっている。わが国ではさまざまなバックグラウンドを持つ研究者がファージ研究に参入し始めており、今後の発展が期待される。

現代のように、交通網が発達した世界では、インフルエンザ (A/H1N1/pdm09)、今回の新型コロナウイルスのように、国内でのウイルス感染を防ぐことは難しい。また、SFTSVだけでなく、国内では新たなウイルス感染の報告^{24), 25)}もあり、今後も新たな感染症出現に注意し、準備することが必要である。BSL-4施設以外にもウイルス研究にはBSL-3施設が必要あり、研究場所が限られること、そのためウイルス研究者が少ないこと、国内企業で取り組んでいる企業は少なく、アカデミアに限られた大学となっている。さらに、国内の新興感染症ウイルス研究を推進させようというファンドや事業も少ない。新型コロナウイルスの研究報告でもわかるように、コロナに関係する日本発の学術論文数が、世界の中でかなり少ないことが証明している。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	- 免疫学、微生物学、細胞生物学、生体工学といった関連分野は他国と比較して強みを有するが、ワクチンや治療薬に関しては停滞してきた。 - ファージの基礎研究では結晶構造解析など、専門的な領域で研究が進み、最近では、合成生物学者や腸内フローラの研究者も参入し、活性化している。
	応用研究・開発	△	↗	- 大塚製薬社の多剤耐性肺結核治療薬Delamanid (Deltysba®)、富士フイルム富山化学社の抗インフルエンザウイルス薬Favipiravir (Avigan®) など、新薬開発力を有している。 - 国内製薬企業、ベンチャー企業がワクチン事業へ進出、製薬企業の薬剤耐性菌 (AMR) アクションファンドへの参画など、感染症領域への投入リソースが増大する機運がみられる。 - ファージ療法の臨床試験はまだ行われていないが、マウス、馬、牛などの動物を用いた非臨床試験はいくつかの施設で行われている。
米国	基礎研究	◎	→	- 多くの分野で着実に優れた成果を上げている。ワクチン、創薬開発関連分野に加え、ゲノム、疫学、レギュラトリーサイエンスも強い。 - 微生物の病原性発現機構や感染の免疫応答に関して、息の長い純粋基礎研究が高いレベルで継続されており、その成果は結果的に応用へ確実に反映されている。 - ファージ研究の合成生物学や遺伝子工学分野はアメリカが世界をリードしている。
	応用研究・開発	◎	→	- ワクチン市場の50%近くを米Merck社とPfizer社で占めている。Covid-19に対してもOperation Warp Speedによって迅速なワクチン開発をリードした。 - メガファーマやGilead Sciences社など、精力的に感染症治療薬の開発が進められている。日本などで開発された薬剤も欧米のメガファーマに導出されるケースが多く、臨床試験も米国を中心に進められている。 2006年に初めてファージ療法に成功した。UCSDなどを中心にファージ療法の臨床試験が行われている。 - 医療、食品、農業、遺伝子改変ファージを含んださまざまなファージ関連企業が存在する。

欧州	基礎研究	○	→	- EU では特にドイツ、フランスを中心として、米国に匹敵するレベルの研究が行われているが、感染を対象とする基礎研究が拡大している状況にはない。 - 古典的な微生物学を基にしたファージの基礎研究が盛んである。
	応用研究・開発	◎	↗	- 英 GlaxoSmithKline 社、仏 Sanofi 社と米の 2 社でワクチンの市場をほぼ独占している。独 BioNTech 社は mRNA ベースのインフルエンザワクチン、HIV ワクチンなど感染症を対象としたプログラムを複数有している。 - フランスを中心にファージ療法の臨床試験である PhagoBurn（大腸菌と緑膿菌による熱傷。2013-2017）、PneumoPhage（急性呼吸器感染症。2015-）、PHOSA（細菌性関節炎。2015-）が実施されている。 - 医療、食品、農業、遺伝子改変ファージを含んださまざまなファージ関連企業が存在する
中国	基礎研究	△	↗	- ウイルス学分野の基礎研究には優れたものがみられる。海外で育った優れた中国人研究者の任用と予算の集中化により学術論文は著増し、内容も世界的レベルに到達しつつある。 - ファージ研究は急速に進んでいる。
	応用研究・開発	△	↗	- Boehringer Ingelheim 社、Roche 社は中国に研究拠点を設立し、アカデミアとの共同研究も含めて感染症治療に関する研究開発を実施している。 - 中国製薬企業は感染症ワクチン、治療薬開発に力を入れている。CanSino Biologics 社のエボラウイルスワクチン Ad5-EBOV が中国で承認を得ている。Frontier Biotechnologies 社は HIV 治療薬 Albuvirtide (Aikening®) の承認を得ており、抗 HIV 抗体との併用で多剤耐性 HIV に対する臨床試験を米国でも実施している。 - ファージ療法について、まだ臨床までは進んでいないが、基礎研究開発のスピードから推測するに、応用研究も近いうちに急速に進むと考えられる。
韓国	基礎研究	△	↗	- 感染症研究にそれほど重点が置かれていないが、発表される微生物学関連論文の質は、格段に上昇してきている。 - 国際ワクチン研究所の疫学研究は注目すべきレベルを示している。 - 遺伝子組換えファージを含め、基礎研究開発も積極的に行われている。
	応用研究・開発	△	↗	- 韓国生命工学研究院を設立し、バイオサイエンスの推進、バイオベンチャーの育成を行っているが、薬剤開発に向けた感染症研究の比重は高くない。 - ワクチン開発については国を挙げて試験などのサポート体制を向上させている。 - 臨床試験はまだだが、ファージバンクも整備されており、準備は整いつつある。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

参考・引用文献

- 1) 露口一成, 大野秀明「第84回総会ミニシンポジウム: V. 日本における多剤耐性結核」『結核』85巻2号 (2010): 125-137. [https://www.kekkaku.gr.jp/pub/Vol.85 \(2010\) /Vol85_No2/Vol85No2P125-137.pdf](https://www.kekkaku.gr.jp/pub/Vol.85 (2010) /Vol85_No2/Vol85No2P125-137.pdf)
- 2) R. T. Schooley et al., “Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails to Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection”, *Antimicrob. Agents and Chemother.* 61, no. 10 (2017): e00954 doi: 10.1128/AAC.00954-17
- 3) A. C. Greene, “CRISPR-based antibacterials: transforming bacterial defense into offense”, *Trends Biotechnol.* 36, no. 2 (2018): 127–130. doi: 10.1016/j.tibtech.2017.10.021
- 4) K. Kiga et al., “Development of CRISPR-Cas13a-based antimicrobials capable of sequence-specific killing of target bacteria”, *Nat. Commun.* 11 (2020): 2934. doi: 10.1038/s41467-020-16731-6
- 5) S. Mulangu et al., “A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics”, *New Engl. J. Med.* 381, no. 24 (2019): 2293-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993
- 6) Y. Wang et al., “Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial”, *Trials* 21 (2020): 422. doi: 10.1186/s13063-020-04352-9
- 7) J. D. Goldman et al., “Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19”, *New Engl. J. Med.* 383 (2020): 1827-1837. doi: 10.1056/NEJMoa2015301
- 8) C. D. Spinner et al., “Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial”, *JAMA* 324, no. 11 (2020): 1048-1057. doi: 10.1001/jama.2020.16349
- 9) M. Toots et al., “Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia”, *Sci. Transl. Med.* 11, no. 515: eaax5866. doi: 10.1126/scitranslmed.aax5866
- 10) S. Choung et al., “Long-term treatment efficacy and safety of clevudine therapy in naïve patients with chronic hepatitis B”, *Gut Liver* 6, no. 4 (2012): 486-492. doi: 10.5009/gnl.2012.6.4.486
- 11) R. Rappuoli et al., “Vaccines for the twenty-first century society”, *Nat. Rev. Immunol.* 11, no. 12 (2011): 865-872. doi: 10.1038/nri3085
- 12) 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団『ワクチン（感染症、がん、アルツハイマー 病など）の開発の現状と規制動向、予防医療と疾病治療の新たな展開に向けて: 規制動向調査報告書』HS レポート66（東京: ヒューマンサイエンス振興財団, 2009）, <http://id.ndl.go.jp/bib/000010116419>.
- 13) L. A. Jackson et al., “An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report”, *New Engl. J. Med.* 383, no. 20 (2020): 1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa2022483
- 14) F. P. Polack et al., “Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine”, *The New England Journal of Medicine* 383, no. 27 (2020): 2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577

- 15) L. R. Baden et al., “Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine”, *The New England Journal of Medicine* (2020) . doi : 10.1056/NEJMoa2035389
- 16) M. Voysey et al., “Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2 : an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK”, *Lancet* 397, no. 10269 (2021) : 99-111. doi : 10.1016/S0140-6736 (20) 32661-1
- 17) A. C. Greene, “CRISPR-based antibacterials : transforming bacterial defense into offense”, *Trends Biotechnol.* 36, no. 2 (2018) : 127-130. doi : 10.1016/j.tibtech.2017.10.021
- 18) G. Ram et al., “Conversion of staphylococcal pathogenicity islands to crispr-carrying antibacterial agents that cure infections in mice”, *Nat. Biotechnol.* 36 (2018) : 971-976. doi : 10.1038/nbt.4203
- 19) K. Kiga et al., “Development of CRISPR-Cas13a-based antimicrobials capable of sequence-specific killing of target bacteria”, *Nat. Commun.* 11 (2020) : 2934. doi : 10.1038/s41467-020-16731-6
- 20) S. Swindells et al., “Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression”, *New Engl. J. Med.* 382, no. 12 (2020) : 1112-1123. doi : 10.1056/NEJMoa1904398
- 21) T. Kirby, “Data from the HPTN 083 trial have shown long-acting injectable cabotegravir to be more effective than oral PrEP in preventing HIV. Tony Kirby reports”, *Lancet Infect Dis.* 20, no. 7 (2020) : 781. doi : 10.1016/S1473-3099 (20) 30497-7
- 22) H. Tani et al., “Therapeutic effects of favipiravir against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in a lethal mouse model : Dose-efficacy studies upon oral administration”, *PLoS One* 13, no. 10 (2018) : e0206416. doi : 10.1371/journal.pone.0206416
- 23) W. Wenjie et al., “The Cap-Snatching SFTSV Endonuclease Domain Is an Antiviral Target”, *Cell Rep.* 30, no. 1 (2020) : 153-163.e5. doi : 10.1016/j.celrep.2019.12.020
- 24) C. Ye et al., “An Improved Enzyme-Linked Focus Formation Assay Revealed Baloxavir Acid as a Potential Antiviral Therapeutic Against Hantavirus Infection”, *Front Pharmacol.* 10 (2019) : 1203. doi : 10.3389/fphar.2019.01203
- 25) 山口宏樹 他「2017年の北海道におけるダニ媒介脳炎」『IASR』39巻3月号 (2018) : 46-47. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/tick-encephalitis-m/tick-encephalitis-iasrd/7919-457d01.html>
- 26) 児玉文宏 他「北海道における新規オルソナイロウイルス (エゾウイルス : Yezo virus) によるマダニ媒介性急性発熱性疾患の発見」『IASR』41巻1月号 (2020) : 11-13. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/route/arthropod/1774-idsc/iasr-in/9354-479d01.html>

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療