

## 2.1.9 感染症

### (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、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た。また、世界ではデング熱の症例報告国が年々拡大するなど、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）]

##### • 抗菌薬の開発

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、2019年時点で耐性菌による年間死者数は127万人となり、マラリアやエイズによる死者数を既に超えた。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

おり、このままでは2050年には年間1,000万人の死者が出るという警告もある。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<sup>1)</sup>。わが国では、嫌気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 (Deltymba<sup>®</sup>) 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、Delamanid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。

#### • 新たな治療法の可能性：ファージ療法

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<sup>2)</sup>。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。2022年には、ピッツバーグ大学から、20人もの非結核性抗酸菌感染症に対するファージ療法の結果が報告された。20人の患者のうち11人は、何らかの症状の改善もしくは細菌数の減少が確認された<sup>3)</sup>。わが国では、ファージの基礎研究は以前から行われているものの臨床応用までに至らなかったが、ここ数年でファージ療法に関わる研究成果も報告されるようになり、今後の成果が期待される。ファージセラピーを目指して、第一線で活躍している国内有識者らによる「日本ファージセラピー研究会 (JSPT)」も2020年に立ち上がった。

ファージは地球上に $10^{31}$ 個以上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て、遺伝子配列特異的に殺菌する新たな抗菌製剤を開発した報告が相次いだ<sup>4)</sup>。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。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て、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<sup>5)</sup>。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、細菌の遺伝子検出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、栄研化学社や複数の製薬企業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。

#### • 最近の抗ウイルス薬の開発状況

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。ウイルス増殖を抑える薬剤（抗体医薬含む）に関して、以下にウイルス別に開発状況を記載した。

#### • HIV 治療薬

HIV 治療薬は、米欧で多くの化合物が開発されているが、Long-acting（長時間作用型）や抗体医薬レジメンによる long-acting、そして HIV 根治（cure）に集中している。Long Acting では、現在、Cabotegravir (ViiV)<sup>6, 7, 8)</sup> が承認されており、治療と予防で使われている。新規のメカニズム薬剤として、Lenacapavir (GS-6207、Gilead Sciences 社)<sup>9)</sup> が注目されており、米国で申請中である。Lenacapavir は、HIV キャプシドタンパク質（CA）機能を阻害する低分子であり、その薬効（pM レベル）が高く、*in vivo* での全身クリアランスが低く、皮下注射部位での放出速度が遅いため、長時間作用型の治療薬として開発が進められている。HIV ワクチンが Phase I-III 段階に複数ある。

#### • HCV（C 型肝炎ウイルス）治療薬

HCV 治療薬は Gilead Sciences 社の独壇場である。2015 年に承認されたハーボニー配合錠（Ledipasvir and sofosbuvir）<sup>10)</sup> が、国内の殆どの C 型慢性肝炎の患者の治療に用いられている。2017 年にマヴィレット配合錠（glecaprevir and pibrentasvir）、さらに、今年になって、エプクルーサ配合錠（sofosbuvir and velpatasvir）が承認された。用法用量はきわめてシンプルで、1日1回1錠（12-24 週間）であり、飲み易く、治療効果も高い。相次いで有効な経口薬が登場し、適切に使い分けることでほぼ全例でウイルス排除が可能となったことで、C 型肝炎ウイルスは完治可能なウイルス疾患となった。

優れた治療薬があることから、新規低分子治療薬の開発は専ら中国でのみ進められており、日米欧ではほとんどパイプラインが無い。ワクチン開発は、Phase I-II に数個ある。



### • HBV (B型肝炎ウイルス) 治療薬

治療薬は、全て核酸アナログであり、既に、ラミブジン製剤、エンテカビル製剤、アデホビル ピボキシル製剤、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) 製剤、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 (TAF) 製剤が承認されており、これらの併用療法で、治療効果は格段に良好なものとなった。これらの核酸は、細胞内のリン酸化酵素で、3リン酸化体となり、ウイルスの逆転写酵素によるウイルスRNAからDNA複製時に取り込まれ、DNAの合成反応を止める。核酸アナログ治療薬は、既に飽和状態であり、現在、RNAiや antisense 医薬、新規低分子 (capsid 阻害) などが開発中であり、それらと核酸アナログと組み合わせたレジメンの開発が進められているが、Phase III段階のものはなく、まだ承認までしばらくかかるものと思われる。

### • COVID-19 治療薬

COVID-19 治療においては、重症化を防ぐため治療薬が必須であった。コロナウイルスの治療は、「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」と「ウイルスの増殖を抑える薬剤」に分けられる。重症化抑制の抗炎症薬として、ステロイド、IL-6 抗体が承認されている。増殖抑制の薬剤は多くの企業で開発が行われている。抗体医薬のロナプリーブは過去類を見ない速さで創製～緊急使用承認まで至り、重症化を予防した。その後、既往免疫を逃れるスパイク変異をもったオミクロン株が出現し、多くの市販、開発中の抗体医薬が効かなくなった。Sotrovimab (承認済)、AZD7742 (Phase III)、ADG20 (Phase III) だけが、オミクロン株に効果がある抗体である。他のメカニズムの治療薬は、remdesivir、molnupiravir (以上、核酸アナログ、ポリメラーゼ阻害)、nirmatrelvir (プロテアーゼ阻害) が、既に承認済である。現在も、プロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤が複数開発中であり、国内では、塩野義製薬の Ensitrelvir (Xocova) が、日本で緊急承認された。他に、プロテアーゼ阻害剤として、PBI-0451 (Pardes Bioscience 社) が Phase II、EDP-235 (Enanta 社) が Phase I、polymerase 阻害剤として、ASC-10 (Ascleptis 社) mGS-5245 (Gilead Sciences 社) が Phase I である。新規メカニズムとして、ensovibep (Novartis 社) が、申請中 (米国)、Phase III (欧米) であり、この中分子化合物は、スパイクに結合して、ウイルス感染を阻害するペプチドである。

緊急事態であることから、2020年以降、臨床試験に進んでいる薬剤は、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 薬が殆どであった。この中で、Remdesivir (エボラウイルス阻害剤)、molnupiravir (インフルエンザ阻害剤)、SARS-CoV-1 流行時の研究技術の応用である、プロテアーゼ阻害剤 Nirmatrelvir が承認されている。

多くのリポジショニング化合物 (Favipiravir、Kaletra、Nelfinavir、Chloroquine、Nafamostat 等) は、既に臨床で薬剤が見られず脱落している。この事は、事前に Pharmacokinetics (PK) / Pharmacodynamics (PD) 理論から抗ウイルス効果が足りないと思われていただけに、残念な結果となった。

### • RS ウイルス治療薬

コロナウイルス流行下で、インフルエンザウイルスの流行は減少しているが、RSウイルスの流行報告は増えてきている。症状としては、軽い風邪様の症状から重い肺炎まで様々である。初めて感染発症した場合は重くなりやすいといわれており、乳児期、特に乳児期早期 (生後数週間～数カ月間) に初感染した場合は、重篤な症状を引き起こす。初感染乳幼児の約7割は、鼻汁などの上気道炎症のみで軽快するが、約3割では咳が悪化し、喘鳴、呼吸困難症状を示す。抗体医薬である Palivizumab<sup>11, 12)</sup> が承認されており、筋肉注射することにより、重篤な下気道炎症の発症の抑制が期待できるが、投与できる対象の患者は限定されている。

RSウイルス再感染では感冒様症状又は気管支炎症状のみである場合が多く、ウイルス感染症であるとは気付かない年長児や成人が存在していることが、2021年、2022年の流行の原因の1つと考えられている。診断の進歩により、RSウイルス感染症と診断される患者が増えてきた。また、近年の流行に伴い、重症患者も増えており、場合によっては、細気管支炎や肺炎へと進展する。以上のことから、RSウイルスに対する創薬

研究が世界中で進められているが、近年の開発パイプラインから複数(JNJ-53718678、ALX-0171)がドロップしており、新規低分子創薬は苦戦が続いている。RSウイルスのターゲットとして、Fusion (F) タンパク、Nucleo (N) タンパク、Large Polymerase (L) タンパクがあり、市販されている Palivizumab のターゲットである F タンパクがメインのターゲットとなっている。

最も開発が進んでいるのは、中国で開発が先行している Ziresovir (RO-0529, AK0529) である。Ziresovir は RS ウイルスの F タンパク阻害剤であり、中国で Phase III、米国で Phase I 段階である。同じ F タンパクをターゲットとする Sisunatovir (RV-521) は Phase II、N タンパクをターゲットとする EDP-938 も Phase II 開発中である。F タンパクをターゲットとする抗体医薬は開発が進んでおり、nirsevimab (AstraZeneca 社) は欧州で申請中 (日米で Phase III) であり、clesrovimab (Merck 社) は Phase III 開発中である。

### • インフルエンザウイルス治療薬

インフルエンザウイルスの抗ウイルス薬は、既に多くの薬剤が承認されており、低分子の開発化合物はほぼ無く、Phase III 試験を実施しているものはない。インフルエンザ大流行の懸念から、現状のウイルス薬とは作用機序が異なる治療薬として、抗体医薬が注目されている。Phase II 段階の抗体医薬として、CD-388 (Cidara Therapeutic 社)、NP-025 (Emergent BioSolutions 社)、VIR-2582 (Vir Biotechnology 社) が開発されている。ウイルス性感染症に対する抗体医薬は既に COVID-19 で実績がある。

### • DENV (デングウイルス) 治療薬含む、フラビウイルス

フラビウイルスに属するウイルス (デング、日本脳炎、ジカ、黄熱) において、日本脳炎ワクチンは一定の成果を示している。DENV に関しては、CYD-TDV (Sanofi 社)、DENVax (武田薬品工業社)、TetraVax-DV (Merck & Co 社、Instituto Butantan 社) の弱毒キメラワクチンの開発が先行している。CYD-TDV は、2015 年にメキシコで承認され、世界で使用されている。しかし、長期追跡調査によって、DENV に対する抗体陰性者においては本剤を接種した群のほうが非接種者群における入院のリスクに比べて高いという結果が報告され、WHO は抗 DENV 抗体陽性者に対してのみ CYD-TDV を接種することを推奨している。2022 年、武田薬品工業社の QDENG A (4 価弱毒生デング熱ワクチン) がインドネシアにおいて承認された。

低分子化合物については、核酸アナログ AT-752 (Atea Pharmaceutical 社) がインド等で Phase II、JJ-1802 (Johnson & Johnson 社) が米国・東南アジア等で Phase II、 $\alpha$ -glucosidase 阻害の celgosivir (60 degrees Pharmaceuticals 社) がシンガポールで Phase I/II である。DENV 抗体医薬は、Dengushield (Serum Inst India 社) がインドで Phase II、ジカウイルス抗体医薬は Tyzivumab (Tychan 社) がシンガポールで Phase I 実施中である。

### 【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、3 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超えたグローバルなワクチン開発が求められている<sup>13)</sup>。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。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（2011年）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付かず、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に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とする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<sup>14)</sup>。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。また、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、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、日本を除くほとんどの諸外国で、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。

国内のCOVID-19の状況は、発売されたModerna社製、Pfizer社製等のRNAワクチンの成功により、重症化患者数が減少し、落ち着きを取り戻した。日本国内のワクチンについては、武田薬品工業社がノババックス社からの技術供与により作成した組換えワクチンが、2022年4月に国内承認された。他のワクチンについては、アカデミアと企業が共同で基礎研究から開始していたが、国内発の研究開発品はいまだ承認に至っていない。



## (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<sup>15)</sup>。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試験 (Phase Ib) 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年に自治医大の氣賀らはCas13を用いることによりこの問題を解決した<sup>16)</sup>。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Intralix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Phase I/II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、近年中に臨床試験に移行する予定である。現在、国内でもファージ技術による腸内細菌叢制御に関するいくつかのAMED事業が進んでいる。

#### • 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、ファージやその産生品を用いる研究が進められている。

#### • ファージに対する防御機構

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防御機構群が確認された。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。最近では、ファージに対する防御機構が、ヒトヘルペスウイルスも認識することがわかり、ヒトウイルス感染症治療への応用への期待も高まっている。

#### • ファージバンク

菌株ごとのファージに対する感受性が異なり、ファージ耐性化も起きる可能性があるため、複数のファージをカクテル化して治療に用いる必要がある。このファージカクテル剤を調製するには、多様な宿主細菌に対して感染性を持つファージを集めたファージライブラリーを構築する必要がある。ベルギーでは、ファージライ

ブラリーを国レベルで整備し、そのライブラリーから患者の感染細菌にあったファージを選定し、カクテル化して応用するパーソナライズドファージセラピーを行なっている。米国 Adaptive phage therapeutics 社のファージバンクプログラムでは、米国国防総省から総額 3,120 万ドルの資金提供がなされている。以下、世界各国のファージセラピーを目的としたファージバンクとそれぞれのストック数を記載する。

- Eliava Institute of Bacteriophages (ジョージア) : 1,000 以上
- Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy (ポーランド) : 850 以上
- Felix d'Herelle Reference Center for Bacterial Viruses (カナダ) : 400 以上
- American Type Culture Collection (ATCC) (米国) : 350 以上
- SEA PHAGES (米国) : 20,000 以上
- German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (DSMZ) (ドイツ) : 450 以上
- National Collection of Type Cultures (NCTC) (英国) : 100 以上
- Australian Phage Network (オーストラリア) : 2,000 以上
- Bacteriophage Bank of Korea (韓国) : 1,000 以上
- Bioresource Collection and Research Center (BCRC) (中国) : 100 以上
- The Israeli Phage Bank (IPB) (イスラエル) : 300 以上
- Viral Host Range database (パスツール研究所, フランス) : 700 以上

#### [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。以下の2つの取り組みが進められることとなっている。

- ・わ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 BSL-4 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



## ・ワクチン開発・生産体制強化戦略関連事業 (SCARDA)

ワクチン実用化に向け政府と一体となって戦略的な研究費配分を行う体制として、2022年3月、AMEDにSCARDAが新設された。さらに、新型コロナウイルスなどの感染症の国産ワクチンや治療薬の開発を進める国内の研究拠点（ワクチン拠点）として、中心となる東京大学のほか北海道、千葉、大阪、長崎の各大学を加えた5大学を選定した。政府が昨年6月にまとめたワクチン国産化国家戦略に基づく措置で、新型コロナウイルスの新たな流行などに備えて、遅れているワクチン国産化を促進するのが狙いである。1拠点あたり今後5年で最大77億円を支援する。

また、これら5拠点を支援する「サポート機関」に、実験動物分野では実験動物中央研究所、医薬基盤・健康・栄養研究所、滋賀大学を、免疫解析分野では京都大学と理化学研究所を、ゲノム解析分野では東京大学を、それぞれ選定した。

### (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ため、その手法で宿主域問題の解決は困難である。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」、もしくは「宿主域を合わせられるファージ」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、ファージの体内安定性である。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、今後ファージセラピーの臨床応用が進むにつれ、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内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。また、過去数十年間に渡りファージ研究者が少なかったことから、質の担保されたライブラリーも無い。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 $10^{31}$ 個以上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業務を分担して行うことが必要であろう。

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た。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ったが、国内で国立感染症研究所村山庁舎（東京都武蔵村山市）に次ぐ2か所目のBSL-4研究施設が長崎大に完成し、2022年10月に、長崎大学感染症研究出島特区・高度感染症研究センター出航式を開催した。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（2017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。2023年2月現在で長崎の感染症研究センターはまだ稼働していないが、十分な研究が行えるよう予算や人材も充実させていく必要がある。

### (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

emergency Investigational New Drug (eIND) 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。欧州では既にファージ療法の臨床試験が始まっている。また、野生型ファージの場合、第三者が類似のファージを自然環境から簡単に分離できるため、知財権の保護戦略も重要である。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) や COVID-19 のように、国内でのウイルス感染を防ぐことは難しい。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。しかし、ウイルス研究には、BSL-4 施設以外にも BSL-3 施設が必要であり研究場所が限られる。そのためウイルス研究者が少なく、国内で取り組んでいる企業もアカデミアも限られている。新型コロナウイルスの研究報告でもわかるように、COVID-19 に関係する日本発の学術論文数は 2019 年からの 2 年間で 10 倍に増えたが、世界と比較するとまだ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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>ファージの基礎研究では、結晶構造解析などの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。</li> <li>COVID-19 関連の論文数は年を追うごとに増加しているものの、欧米と比較するとその絶対数及び伸びの割合は劣る</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>大塚製薬社の多剤耐性肺結核治療薬 Delamanid (Deltiba®)、富士フィ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。</li> <li>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。</li> <li>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。近年、国内製薬企業の動きも見え始めている。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>微生物の病原性発現機構や感染の免疫応答に関して、息の長い基礎研究が高いレベルで継続されている。</li> <li>ファージ研究の合成生物学や遺伝子工学分野において世界をリードしている。多くの微生物学者や CRISPR-Cas の研究者が参入しており、非常にホットな研究領域になっている。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>メガファーマや Gilead Sciences 社などにより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。</li> <li>2006 年に初めてファージ療法に成功した。UCSD やピッツバーグ大学などを中心にファージ療法の臨床試験やファージセラピー研究が行われている。</li> <li>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。</li> </ul>
欧州	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>米国の勢いには劣るが古典的な微生物学を基にしたハイレベルなファージの基礎研究が行われている。</li> </ul>

欧州	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・フランスを中心にファージ療法の臨床治験である 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。</li> <li>・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</li> </ul>
中国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・結晶構造解析などを中心にファージ研究は急速に進んでいる。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
韓国	基礎研究	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・ワクチン開発については国を挙げて治験などのサポート体制を向上させている。</li> <li>・臨床試験はまだだが、ファージバンクも10年前から整備されており、準備は整いつつある。</li> </ul>

(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",
- 3) Rebekah M. Dedrick et al., Phage Therapy of Mycobacterium Infections: Compassionate-use



- of Phages in Twenty Patients with Drug-Resistant Mycobacterial Disease. *Clinical Infectious Diseases*. (2022) doi.org/10.1093/cid/ciac453
- 4) 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
  - 5) 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
  - 6) Garris C P. et al., “Perspectives of people living with HIV-1 on implementation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine in US healthcare settings: results from the CUSTOMIZE hybrid III implementation-effectiveness study” *J Int AIDS Soc.* 2022 Sep ; 25 (9) : e26006. doi: 10.1002/jia2.26006.
  - 7) Swindells S, et al., “Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression” *N Engl J Med.* 2020 Mar 19 ; 382 (12) : 1112-1123. doi: 10.1056/NEJMoa1904398. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32130809
  - 8) Kirby T. “Cabotegravir, a new option for PrEP” *Lancet Infect Dis.* 2020 Jul ; 20 (7) : 781. doi: 10.1016/S1473-3099 (20) 30497-7. PMID: 32592669
  - 9) Cespedes M. et al., “Proactive strategies to optimize engagement of Black, Hispanic/Latinx, transgender, and nonbinary individuals in a trial of a novel agent for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP)” *PLoS One.* 2022 Jun 3 ; 17 (6) : e0267780. doi: 10.1371/journal.pone.0267780. eCollection 2022.
  - 10) Kowdley K V., et al., “Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis” *N Engl J Med.* 2014 May 15 ; 370 (20) : 1879-88. doi: 10.1056/NEJMoa1402355. Epub 2014 Apr 10.
  - 11) Alansari K, et al., “Monoclonal Antibody Treatment of RSV Bronchiolitis in Young Infants: A Randomized Trial. *Pediatrics*” 2019 Mar ; 143 (3). pii: e20182308. doi: 10.1542/peds.2018-2308. Epub 2019 Feb 13.
  - 12) Mochizuki H, et al., “Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing. Six-Year Follow-up Study” *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Jul 1 ; 196 (1) : 29-38. doi: 10.1164/rccm.201609-1812OC. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar 1 ; 197 (5) : 685.
  - 13) R. Rappuoli et al., “Vaccines for the twenty-first century society”, *Nat. Rev. Immunol.* 11, no. 12 (2011) : 865-872. doi: 10.1038/nri3085
  - 14) 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>.
  - 15) 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
  - 16) 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