

ERATO 河岡感染宿主応答ネットワークプロジェクト事後評価（最終評価）報告書

【研究総括】 河岡 義裕（東京大学医科学研究所／教授）

【評価委員】（敬称略、五十音順）

神奈木 真理（東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 免疫治療学分野／教授）

田代 真人（国立感染症研究所／名誉所員）

山西 弘一（委員長；一般財団法人 阪大微生物病研究会／理事長）

米屋 隆（協和発酵キリン株式会社 東京リサーチパーク環境安全グループ
／マネージャー博士）

評価の概要

ERATO 河岡感染宿主応答ネットワークプロジェクトは、インフルエンザをモデルとして、ウイルス感染における宿主応答の全体像を把握し、宿主におけるウイルスの増殖メカニズムや病原性の発現機構を明らかにすることを目指してきた。インフルエンザは、パンデミックの発生や季節性インフルエンザによる甚大な健康被害と社会的・経済的な影響が大きな問題となっている。しかし、これまでにウイルス学的な知見は多数得られているものの、ウイルスの病原性と宿主応答との関係は不明な点が多い。本研究プロジェクトでは、河岡総括自身のウイルス研究の実績を基盤に、ウイルス、細胞、個体における基礎研究とシステム生物学的手法の融合を図ることで、ウイルス感染に関与する宿主因子の役割や相互作用に関する網羅的解析を行うとともに、宿主応答をネットワークとして体系化し、新たな感染予防法及び治療法の開発に向けたインフルエンザの発症機構解明に取り組んできた。

本プロジェクトの研究体制はウイルス・細胞生物学グループ、宿主細胞応答グループ、免疫学グループ、計算システム生物学グループの4つで構成されており、河岡総括の強力なリーダーシップのもと、各グループが有機的に連携を図り、お互いの解析結果を共有、還元する形で合理的かつ効率的に研究推進が行われた。本プロジェクトでは、免疫沈降法や siRNA を用いた遺伝子抑制などの実験とシステム生物学的な解析によってインフルエンザウイルスの増殖に関わる宿主因子が多数同定され、さらにウイルス粒子の形成、ウイルス RNA 複合体核外輸送など、数種類の宿主因子の機能が明らかにされた。また、マウスやサルを対象とした感染実験により、ウイルスの病原性による免疫応答の違いが明らかにされつつある。このように、本プロジェクトを通して、インフルエンザの発症や症状重篤化のメカニズムの理解に重要な知見が得られた。さらに細胞種別データ解析やドラッグビリティ予測のツール等、本研究を推進する上で必要な *in silico* 技術の改良・開発が積極的に実施されてきた。特に宿主応答ネットワークの体系化にはプロジェクト全体で取り組み、プロジェクト期間中に精度の高い体系化が進んだことで、将来的にインフルエンザの症状重篤化の鍵となる宿主因子や相互作用の経路の解明に役立つと考えられる。これらの解析結果は、感染症の病因病理の理解

が深まるだけでなく、宿主側のコントロールによる感染症の予防法や治療法の開発はもちろんのこと、生命科学全般に対して高く寄与するものと思われる。

また本プロジェクトは、2009年の新型インフルエンザ（H1N1pdm09）の発生直後に新型インフルエンザウイルスをはじめとするパンデミックの可能性の高いウイルスに関する性状解析を研究テーマとして追加した。新型ウイルス（H1N1pdm09）が肺での増殖能が高いことやウイルス性肺炎を引き起こすことを世界に先駆けて報告しただけでなく、2013年のH7N9鳥インフルエンザ発生時にも迅速にウイルスの性状解析に取り組みその性状を報告するなど、パンデミック対策に有効な情報を提供しており、本研究プロジェクトの国際的かつ社会的貢献は高い。

以上のように、精力的に研究が行われ、本プロジェクトを通して得られた知見や技術は、将来的にインフルエンザの新しい予防法や治療法の開発に役立つことが期待できる。本研究プロジェクトは卓越した研究水準を示しており、戦略目標「生命システムの動作原理の解明と活用のための基盤技術の創出」に資する十分な成果が得られたと評する。

1. 研究プロジェクトの設定および運営

1-1. プロジェクトの全体構想

インフルエンザは、他の呼吸器ウイルス感染症に比べ臨床症状が重く、肺炎合併による死亡者も多いことから、社会的に注目されている呼吸器感染症の一つである。毎年繰り返される季節性インフルエンザがもたらす多大な健康被害と社会・経済的な影響に加え、新型インフルエンザによるパンデミック発生の懸念は、大きな社会問題となっている。これらの問題解決のためには、ワクチン・抗ウイルス薬・治療方法などの医療対応、人獣共通感染症としての動物インフルエンザの制圧・管理、インフルエンザ伝播流行抑制と社会機能・経済活動の維持など、多面的な事前準備と緊急対応の確立が必要とされる。これらの対策の実施には、インフルエンザにおける疫学の実態把握と、出現・流行予測、感染伝播の機序、人獣共通感染症としての宿主動物、宿主細胞における増殖機構の解明、それに応じた細胞レベル及び生体レベルでの生体応答機構や免疫機構、宿主に対する病原性・発症機構に関する科学的基盤の理解が必須である。しかしながら、インフルエンザについては、ウイルス学的な知見は多数得られているものの、ウイルスの病原性と宿主応答との関連については未だ不明な点が多い。

本研究構想は、河岡研究総括のウイルス研究に関する実績を基盤に、ウイルス、細胞、個体における基礎研究とシステム生物学との融合を図ることで、ウイルス感染に関与する宿主側の反応について網羅的な解析を行い、感染症の重篤化をもたらす宿主側の生体応答を明らかにすることを目的としている。特に、プロジェクト開始時において、感染症の研究にシステム生物学的なアプローチを取り入れたことは新しい試みであった。また、ウイルス感染に対する宿主応答因子の網羅的解析、各宿主因子の相互作用としてのパスウェイ、ネットワークの全体像の把握を大きな柱としている点は、本研究構想の大きな特色である。さらに、河岡研究総括は、プロジェクトの成果をインフルエンザの予防、診断、治療に活用していくこ

とを見据えて本研究構想を掲げており、本プロジェクトで得られる包括的な知見は、ウイルス感染症の新たな概念の確立と新規治療法の開発へとつながることが期待できる。よって、本プロジェクトの全体構想は独創的かつ挑戦的であり、ERATO に相応しく、戦略目標「生命システムの動作原理の解明と活用のための基盤技術の創出」にも適っていると判断する。

また、プロジェクト開始からまもなく新型インフルエンザウイルス（H1N1pdm09）が世界的に流行したことを受け、本プロジェクトではパンデミックを起こす可能性のあるインフルエンザウイルスに関する性状解析とその出現機構の解明を研究テーマとして追加し、研究拡大を行った。さらに、2013年に中国で発生したH7N9鳥インフルエンザウイルスによるヒトでの感染拡大に際しては、国際的な緊急事態に即応する形で、H1N1pdm09と同様に性状解析、出現機構の解明に取り組んだ。新型インフルエンザ、H7N9鳥インフルエンザの発生直後に、当時の新型インフルエンザだけでなく、今後新たに出現しうるインフルエンザウイルスに対する基礎的な理解や予防・治療のための基盤創出を目的に、本項目を追加したことは極めて適切な措置であったと思料する。

1-2. プロジェクトの運営

本研究プロジェクトでは、当該研究領域を世界的にリードしている河岡研究総括のもとに、ウイルス学、分子生物学、細胞生物学、病理学、免疫学、システム生物学等とバックグラウンドの異なる研究者が集結し、精力的な研究活動が行われてきた。研究体制は、ウイルス・細胞生物学グループ、免疫学グループ、宿主細胞応答グループ、計算システム生物学グループと、明確に役割が規定された4グループで構成され、それぞれの分野において実績を持ち、次世代を担う優秀な研究者がグループリーダーとして参画した。本プロジェクトの目標達成に向け、前者3つの実験科学グループと情報科学解析を担う計算システム生物学グループが有機的な連携を図り、お互いの実験結果（解析結果）を共有、還元することによって、極めて合理的かつ効率の良い研究が行われた。これは、ERATO制度における「異分野融合」の特色を十分に生かしたものと言えよう。また、2009年のパンデミック発生、2013年の中国でのH7N9鳥インフルエンザ発生の直後に、新型インフルエンザウイルスやH7N9鳥インフルエンザウイルスに関する研究を開始し、いち早く研究成果を報告したことは、本プロジェクトが感染症の危機管理に対する意識の高さと優れた機動力を備えていたことを示すものである。新型インフルエンザ発生後の研究拡大の対応も含め、本プロジェクトの運営は、河岡研究総括の強いリーダーシップと的確な指揮のもと、効果的に行われたと認められる。

〔研究プロジェクトの設定および運営〕 a+（特に優れて的確かつ効果的である）

2. 研究成果

2-1. インフルエンザウイルス感染に対する宿主因子の役割

インフルエンザの制圧のためには、インフルエンザウイルスの増殖環の全体像を捉えるこ

とが必要であり、そのためにはウイルスと宿主との相互作用について分子レベルで理解することが重要である。そこで、本プロジェクトでは、インフルエンザウイルスの蛋白質と会合する宿主因子の同定を行うとともに、ウイルス増殖における宿主因子の機能とその重要性の検証を行ってきた。本テーマにおいては、インフルエンザウイルス感染に関与する宿主因子を多数同定するとともに、精力的に研究を推し進め、着実な進捗を示した。また、各因子が増殖のどの過程に関与するのかについて分類を行い、このうちの数種類について詳細な細胞生物学的解析を実施した。これにより、インフルエンザウイルス粒子の形成、ウイルス RNA 蛋白質複合体の核外輸送、ウイルス増殖の初期段階への関与など、宿主因子としての新たな機能を明らかにするとともに、宿主動物および宿主細胞の特異性、個体レベルおよび細胞レベルでの感染成立や宿主でのウイルス増殖機構の解明につながる非常に興味深い結果が得られている。

また、プロジェクトで新規に同定した宿主因子と既知因子との関係性について、システム生物学的手法と分子生物学的手法の両者による解析を実施し、多数の新規宿主因子を新発見した。このように分子生物学的手法を駆使した実験と *in silico* 解析を相互に活用し、ウイルス増殖に関与する新たな宿主因子を発見したことは高く評価できる。本プロジェクトでは、上記の宿主因子「同定」の作業と並行して、インフルエンザウイルス感染における宿主因子の役割について、既存文献に基づく解析を行い、インフルエンザウイルス感染における細胞内パスウェイマップ（ネットワーク図）の作成に取り組んできた。プロジェクト終了後も、当該領域の研究者たちによって、本プロジェクトで作成したネットワーク図と実験で新たに見出された結果の両者について検討が行われることで、さらなる研究展開がもたらされるものと期待できる。

さらに、本プロジェクトでは、個体レベルでの宿主因子の役割について検索を行うため、精原細胞に作用し、宿主遺伝子にランダムに点変異を起こさせる化学物質を用いて、ウイルスの感染に抵抗性又は感受性を示すマウスの作製に取り組んできた。これは非常に忍耐を必要とする研究であるが、作出したマウスの感染実験と遺伝子解析が進捗した。プロジェクト期間内に感受性あるいは抵抗性を示すマウスを得ることはできなかったが、引き続きプロジェクト終了後も感染実験、遺伝子解析を実施することであり、今後、インフルエンザウイルス感受性/抵抗性マウスが作製できれば、薬剤開発に非常に役立つツールになると期待される。

以上のように、インフルエンザを理解する上での宿主因子に関する基盤的知見を構築すべく、精力的に研究を実施してきた状況にあり、本研究テーマにおいては世界的にも非常に高い水準で研究が実施されたといえよう。新たな宿主因子の発見は学術的に価値があることは言うまでもないが、本プロジェクトの成果は、インフルエンザの治療において特異的・選択的な宿主因子が特定される可能性を秘めている。したがって、社会・産業的な面においても、将来的に、これらの宿主因子に関する知見をもとに、宿主蛋白質を標的とした新規の抗ウイルス薬、あるいは宿主遺伝子を標的とした siRNA、shRNA 等によるウイルス増殖抑制などの治療法の開発や、ワクチンウイルス増殖用の遺伝子改変細胞の開発等が期待される。特許出願や成果の発表も既に進められているが、今後、実用化に向けてさらなる研究展開が図られ

ることを期待する。

2-2. インフルエンザウイルス感染に対する宿主応答解析

これまでインフルエンザウイルスの病原性決定因子については様々な報告があるが、ウイルス感染によって生じる病原性発現と宿主応答との関連性については不明な点が多いとされてきた。そこで、本プロジェクトでは、ウイルスの病原性と宿主応答の関連性を明らかにするため、マウスとサル動物モデルを用いて、病原性の異なるインフルエンザウイルスを感染させた個体における宿主応答について詳細な解析に取り組んだ。

高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）、季節性（H1N1）、新型（H1N1pdm09）の3種類のウイルスをマウスに経鼻接種し、肺でのウイルス増殖能やマイクロアレイによる肺での宿主遺伝子発現の解析、サイトカイン/ケモカイン産生量測定を実施した結果、ウイルスの種類によって自然免疫応答が異なること、炎症性サイトカイン/ケモカインの産生が肺のウイルス量と相関があることを明らかにした。また、感染初期に発現が変化する230遺伝子について、*in silico*解析によりネットワーク上中心的な役割としてその多くが、自然免疫や急性炎症に関与するインターフェロン誘導遺伝子であることを見出した。さらに*in silico*解析を行い、ウイルス感染との関係から、特定の因子によって引き起こされる宿主応答のメカニズムのモデルを見出しており、この成果は未発表ではあるが、ウイルスの病原性出現に関する知見として新たな理論となる可能性があり、大変興味深い。

新型（H1N1pdm09）と季節性（H1N1）の2種類のウイルスに感染した際の病態像と宿主応答の違いについて、サルを用いて検討を行った。マイクロアレイ解析により、季節性ウイルスに比べ、新型ウイルスに感染した肺では炎症反応、免疫細胞の遊走、抗原提示に関する遺伝子の発現が有意に上昇しているなど、遺伝子発現と病理学的所見との相関を認める結果が得られている。さらに発現の差が見られた遺伝子について、蛋白質の機能、パスウェイ、遺伝子発現制御に関与する転写因子、蛋白質-蛋白質相互作用などの情報を統合して、宿主応答のネットワークとしてまとめた上で、季節性、新型に対する宿主応答の違いを*in silico*解析により検証した。その結果、病原性と相関がある特定のネットワークや転写因子を同定した。

また、H5N1鳥インフルエンザウイルスの強毒株と弱毒株を用いたサルの比較感染実験によって、弱毒株の感染では気管支粘膜での自然免疫応答が早期から惹起されるもののすぐに減少すること、強毒型ではその応答が持続することを見出した。この通り、ウイルスの病原性と免疫応答の反応性との関連について、インフルエンザ発症機序の理解につながる多数の興味深い結果が得られた。さらに、ウイルス感染初期において、滲出性マクロファージや好中球の感染部位への集簇が起こってアポトーシスが誘導されることや、それが起点となって炎症や組織障害が惹起されることなど、症状重篤化に関連する免疫応答機構や肺マクロファージの機能について、マウスを用いた感染実験により検討が進められた。また、生体内でのウイルス感染細胞のイメージングを検討し、その手段として蛍光蛋白導入ウイルス（Venus-PR8）を開発した。これは既報のものよりも蛍光タンパク質の発現が安定しており、ウイルスの病原性も維持されたままという点で、この先、病態イメージング解析において極めて重要なツールとなると思われる。

上記の通り、本プロジェクトにおいて、インフルエンザウイルス感染における個体レベルでの宿主応答には多様性があることが示され、本研究テーマにおいて得られた知見の多くは、肺におけるインフルエンザウイルス感染病態を新たに解明したものとして、高く評価できる。今後も、マウスやサルを用いた宿主応答の生物学的な意義付けが進めば、個体レベルでのウイルス感染・増殖を調整することが可能となり、ウイルスの違いによる病原性発現を選択的にコントロールできる可能性も考えられる。本プロジェクトにおけるインフルエンザにおける宿主応答の解明は、2-1.の研究と同様に、科学的にも産業的にも重要であり、宿主応答を標的とした新たな選択特性を持つ治療薬、治療方法の開発につながることを期待される。

2-3. パンデミックに影響するインフルエンザウイルスの特性に関する研究

本研究プロジェクトでは、プロジェクト開始直後の2009年に発生した「新型インフルエンザ(H1N1pdm09)」の流行を受け、パンデミックに影響するインフルエンザウイルスの特性についての解析と、新型インフルエンザの出現に関する基礎の理解を新たな課題として追加し、研究拡大を図った。また、2013年に中国でH7N9鳥インフルエンザ感染が発生した際も、その性状解析にいち早く取り組んだ。

新型インフルエンザの候補ウイルスについて、パンデミックの可能性や、健康被害、社会的影響を推定することは非常に重要である。また、パンデミックに関するリスク評価を行うには様々なパラメーターの解析が必要とされる。そこで、本プロジェクトは、新型インフルエンザの発生直後に、H1N1pdm09ウイルスに関するリスク評価を迅速に開始し、H1N1pdm09ウイルスが季節性ウイルスと比較して肺での増殖能が強いことや、このウイルスに対して抗インフルエンザ薬が効果を有することを世界に先駆けて報告した。新型インフルエンザウイルスの性状や宿主免疫応答に関する解析がタイムリーに実施され、国内外における緊急対応に活用されたことは、インフルエンザのパンデミックポテンシャルに関するリスク管理の点で、非常に高く評価できる。さらにその後も解析を続け、HA遺伝子の変異が新型インフルエンザの病原性に関与することを明らかにするとともに、H1N1pdm09ウイルスがヒトで増殖しやすくなったことを示すPB2の変異部位を発見している。

この通り、H1N1pdm09ウイルスの遺伝子変異と性状（特徴）の関係について数々の知見を見出しており、新型インフルエンザの対策検討に重要な知見として活用されている。

さらに、新型インフルエンザについて、ヒトから分離されたウイルス株(H1N1pdm09)の病原性と伝播性について検討し、タミフル耐性株がタミフル感受性株と同様の感染性、伝播性を保持していることを示した。

このことは、今後も耐性ウイルスの伝播について監視する必要性を示す重要な結果であり、今後のインフルエンザ対策の基礎的知見としても重要なものである。

本研究プロジェクトの河岡研究総括は、ウイスコンシン大学との共同研究で、高病原性の鳥インフルエンザウイルスH5N1の亜型ウイルスを用いてフェレットで飛沫感染が起こることを証明した。これに関し、ERATOのプロジェクトでは、研究協力として、HAのアミノ酸変異に関する解析等を担当し、この変異が飛沫感染と関与しているとの情報を提供した。H5N1ウイルスによるパンデミックの可能性については、それを否定する専門家もいた中で、

動物モデルで実証した意義は大きく、世界的にも高く評価されている。また、鳥 H5N1 ウイルスが、ほんの数カ所の遺伝子変異によって、容易にヒトのパンデミックを起こす可能性を示したことは、世界レベルでのパンデミック対策の緊急性、重要性を知らしめる重要な研究成果と言えよう。これらの実績は、この先もパンデミック候補とされるウイルスの評価に活用できると考えられる。また、この H5N1 亜型ウイルスに関する研究の実施について問題は無かったと判断されるが、デュアルユース性の懸念から社会的な議論を呼ぶこととなった。デュアルユースに関する議論は、本プロジェクトに限ったことではないが、本件に関する河岡研究総括の対応は、科学者として、また公衆衛生にも責任を持つ立場から、適切に行われていると判断される。今後、国内におけるルール作りを急ぎ、当該実験の実施を推進すべきであろう。

また、2013 年に中国で多数のヒトへの感染が認められた H7N9 鳥インフルエンザウイルスについても、哺乳類で増殖できる能力を持ちフェレット間で限定的ながらも空気伝播することや、ヒトは H7N9 ウイルスに対する免疫を持たないことを明らかにした。さらに、動物実験ではこのウイルスが既存のノイラミニダーゼ阻害剤に対する感受性が低いことを明らかにした。新型インフルエンザウイルスの時と同様に、新たな感染として出現したウイルスの性状解析に迅速に対応できたことは、社会貢献の面で高く評価する。

さらに、本プロジェクトでは、新たなインフルエンザウイルスの出現機構の解明にも取り組んでいる。インフルエンザウイルスは、同じ細胞に同時に 2 種類以上のインフルエンザウイルスが感染すると、ウイルス同士の遺伝子の一部が入れ替わるといふ、遺伝子のリアソートメント（遺伝子再集合）が起こることが知られており、リアソートメントは新型インフルエンザウイルス出現の重要な要因とされている。本プロジェクトでは、走査型透過電子顕微鏡を用いた電子線トモグラフィ法を用いて、インフルエンザウイルス粒子中に取り込まれたウイルス遺伝子（リボヌクレオタンパク質複合体）の立体構造解析に成功した。8 種類のウイルス遺伝子分節が核酸様の紐状構造物を介して互いに結合し、1 つの超複合体を形成することや、複合体の形成に遺伝子分節間の適合性が関与していることを見出している。これらの知見は、リアソータントの発生機構を解明する上で非常に重要であり、新型インフルエンザ出現に関する基礎的理解として学術的にも価値の高い成果と認められる。

以上の通り、これまでの本プロジェクトの研究成果が今後の新型インフルエンザに対する事前準備と新型インフルエンザ対策委員会への提言等に繋がっていることは、プロジェクトの研究成果が社会貢献につながっていることを示している。さらに、本研究成果は国際的にも高く評価されており、WHO（世界保健機関）、FAO（国際連合食料農業機関）、OIE（国際獣疫事務局）などの国際機関におけるリスク評価やインフルエンザ対策計画の策定、実施に必要な知見、情報を提供している。新型インフルエンザのモニタリングにおいて、動物インフルエンザを含む解析パラメーター情報の入手には限界があり、継続的にモニターを行う必要がある。この点を踏まえ、本研究テーマに関する継続的な解析が実施され、新たに出現したウイルスにも迅速に対応したことは、国際的にも社会的にも非常に意義の高い活動として評価できる。

2-4. 感染宿主応答に必要な in silico 技術・プラットフォーム開発

本プロジェクトでは、計算システム生物学グループがプロジェクトに必要な in silico 解析のパイプラインを構成し、それに伴う技術の改良やプラットフォームの開発を進めてきた。これは、プロジェクトの研究基盤を支えるものとして重要な役割を果たした。具体的には、計算システム生物学グループが、実験的検証を必要とする反応過程や未知の宿主因子を in silico 解析によって推定し、推定された結果について実験科学的アプローチを取っている 3 グループが実証実験を進めるという形で、研究が展開されてきた。

本グループが開発した CTen (Cell Type enrichment analysis for microarray data) は、2-2. に記載した宿主応答解析において、マイクロアレイ中の免疫細胞の種類を識別するためのツールとしての有用性が示されており、プロジェクト終了後も広く活用されることが期待される。また、本グループは、ネットワーク内のどの要素を制御するとネットワーク全体のバランスを制御できるかを検討するための解析ツールとして制御性解析ツール (Controllability Analysis tool) の開発に取り組んできた。これは、上手く機能すれば重要ノード (因子) の推定に有用と思われる。ただし、性能評価を十分に行う必要があり、有用性の検討は、プロジェクト終了後も引き続き行われるべきである。また、ネットワーク解析から創薬への展開として、ドラッグビリティ予測ツールの開発にも取り組んだが、高い性能が担保されれば、創薬への貢献という観点からは重要な情報を与えるものであり、産業上のインパクトは大きい。本ツールも、引き続き手法や学習データ、精度等の検討を進めつつ、活用することが重要と思われる。

また、本プロジェクトでは、文献情報をもとに、インフルエンザウイルス感染に関連する宿主因子やネットワークを網羅した地図 (ネットワーク図) の作成に取り組んだ。これに関してはプロジェクト終了後も情報の追加・更新が続けられることが望ましいが、異なる動物種の異なる細胞についての情報を、すべて統合した一つのネットワーク図にまとめるのではなく、幅広く共通するものと、(既に取り組まれてはいるが) 各動物、各組織/細胞に特異的なものを区別することが望ましい。このような方向性により、生命現象の普遍性と特異性の両側面を捉えることが期待できる。プロジェクトは終了したが、本プロジェクトで形成された基盤を活かし、ネットワーク図の使用目的に応じて、細胞の違い、由来動物の違いなどを加味した、更に大きな総括的な多次元のネットワーク図作成が次の本領域の課題となろう。このネットワーク図の作成は、大変な力仕事ではあるが、研究基盤として極めて重要な作業であり、インフルエンザ研究分野に留まらず、生命科学全体の研究コミュニティに対しても大きな貢献となるものと期待される。

以上に基づき、研究成果を俯瞰すると、各テーマにおいて優れた研究成果を上げており、ERATO に相応しい研究活動を実施したと評価できる。また、本研究の成果として、実験科学的アプローチだけでなく、in silico 解析を駆使することによって、プロジェクト開始当初に未解決であった問題が次々と解決されるとともに、新たな疑問、課題が見出され、その結果、研究の幅、深さが拡大した。したがって、本研究における異分野融合の構想は適切であり、成功したと判断される。また、本プロジェクトは、他の研究においてもモデルとして応用さ

れるべき、大きな教訓を提供した。

本プロジェクトにおける宿主応答やインフルエンザのパンデミックポテンシャルに関する成果は、生物学的、医学的にも重要であるだけでなく、医療や公衆衛生においても直結する知見が多く、極めて重要である。また、宿主因子やネットワークに関する新発見がインフルエンザに特異的なものであると特定できれば、インフルエンザの診断や治療の開発に応用できると考えられ、産業的・社会的価値を生み出していくことは間違いないと思われる。プロジェクト全体で取り組み、高い精度で進められた宿主応答ネットワークの体系化は、感染症の分野だけでなく、さまざまな生命科学の分野における研究の基盤として役立つと考えられる。

〔研究活動の状況〕 a+（特筆して望ましい研究展開を示している）

〔研究成果（科学技術的側面）〕 a+（成果として秀逸である）

〔研究成果（産業・社会的側面）〕 a+（成果として秀逸である）

3. 総合評価

本プロジェクトは、宿主応答の全体像を宿主応答ネットワークとして体系化し、新たな感染予防法や治療法の開発に向けて、インフルエンザの発症や症状重篤化のメカニズムを明らかにすることを目指してきた。これまでの各個撃破の研究アプローチとは異なり、河岡研究総括の指揮のもと、実験科学を担う3つのグループとシステム生物学の専門グループとの間で、多方向の摺合せによる網羅的、系統的な解析が実施され、効率的かつ精力的な研究展開が見られた。

また、本プロジェクトを通して、インフルエンザウイルスの増殖に関わる新たな宿主因子が多数同定されており、ウイルスの病原性による宿主応答の違いや症状重篤化に関与する免疫応答機構などが明らかにされてきた。感染における宿主応答の全体像が明らかになるに伴い、宿主因子の本来の機能と生物学的意義について多くの新規知見が見出されたことは、感染症の研究分野においてだけでなく、生命科学全般においても大きなインパクトをもたらすものと思われる。本プロジェクトの成果は、これまでのウイルス側の因子を制御することによって開発されてきた抗ウイルス薬の開発戦略とは異なり、宿主因子や宿主応答を選択的に制御することによって、ウイルスの感染増殖過程やウイルスの違いによる病原性発現過程を選択的にコントロールする治療法の開発へと、将来的につながることを期待される。さらに、他の多くのウイルス感染症の制圧とともに、がんや代謝疾患等の制圧にも応用できる可能性があり、産業・社会的側面においても非常に価値の高い研究が行われたと評価する。

さらに、本プロジェクトの拡大テーマとして取り組まれたインフルエンザウイルスのパンデミックポテンシャルに関する研究は、正攻法の戦略を取っており、将来の新型インフルエンザ対策に資する基礎研究として国際的にも高い評価を得ている。パンデミックのリスク評価、対応方針の策定に資するウイルス学的解析、パンデミックウイルス発生の分子基盤と条件等に関する緊急的な課題への対応として、期待に十分に答える適切な研究がなされたと言

えよう。

以上を総合すると、ERATO 河岡感染宿主応答ネットワークプロジェクトは卓越した研究水準を示したと判断できる。したがって、戦略目標「生命システムの動作原理の解明と活用のための基盤技術の創出」に資する十分な成果が得られたと評価する。

〔総合評価〕 A+（十分な成果が得られた）

以上

※ 河岡研究総括と田代委員の関係について

2013年3月に中国において、鳥インフルエンザウイルス（H7N9）のヒトへの感染が報告されたことを受けて、河岡研究総括と田代委員との間で危機対応としての共同研究が開始されましたが、その後間もなく完了し、本評価が実施された2015年2月時点には、両氏の間には共同研究等の利害関係はなかったことを確認しております。ただし、共同研究の実績が生じたことを踏まえ、予備評価時の田代委員に代わり、本評価では山西委員が委員長を務めました。