

地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

研究課題別終了時評価報告書

1. 研究課題名

デング出血熱等に対するヒト型抗体による治療法の開発と新規薬剤候補物質の探索
(2009年4月－2013年7月)

2. 研究代表者

2. 1. 日本側研究代表者：生田 和良 (大阪大学・微生物病研究所・教授)
2. 2. 相手側研究代表者：Pathom Sawanpanyalert (タイ保健省・医科学局・所長)

3. 研究概要

デング熱やデング出血熱などのデングウイルス感染症は熱帯地域において、年間 5 千万人が感染し、25 万人の重症化例をみる、世界的に重要な蚊媒介性の疾患である。しかし、未だ有効な治療法が確立されていない疾患である。また、肺炎を併発しやすい高齢者や、稀に脳炎や脳症を併発する場合がある幼児にとってインフルエンザ、あるいは、インフルエンザ・パンデミックを引き起こすことが危惧されている鳥インフルエンザウイルスも、世界的な対応が迫られている緊要課題である。一方、タイにおいていまだにたびたび集団発生が認められるボツリヌス中毒症は、その治療に必要とされるボツリヌス抗毒素製剤の国内備蓄がなく、アウトブレイク発生のたびにその確保にあたって世界各国に供給支援を依頼しているのが現状である。

本プロジェクトの目的は、タイにおいて重要な疾患であるデングウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、ボツリヌス中毒症に有効なヒト型単クローン抗体を作製することである。また、熱帯地域であるタイに生育する放線菌からデング疾患に有効な機能物質を探索・発見することである。さらに、これらの研究を通して、本プロジェクトに参加しているタイ側研究グループの研究レベル向上、および日本人若手研究者の意識向上を目指すと共に、タイにおいて、ひいては地球規模での感染症対策に寄与することである。

4. 評価結果

総合評価 (A+：優れている (大きな成果が期待出来る))

本プロジェクトでは、当初の計画通り、デングウイルス、インフルエンザウイルスおよびボツリヌス中毒症に対する抗体研究において順調に成果をあげているのみならず、抗体製剤開発に向けて企業などとの連携についても積極的に協議が行われている。さらに、研

究代表者の強いリーダーシップにより高いモチベーションが維持されており、全体として、将来の社会実装を含めた大きな成果が期待される。また、当初の研究計画にはなかった成果として、企業と連携して、抗体遺伝情報をもとにしたインフルエンザ感染診断キットを開発し、さらに、デングウイルス感染診断キットの開発も進められている。

また、研究代表者が頻繁にタイに出張するとともに、経験・マネジメント能力に優れた業務調整員により、両国間のコミュニケーションは円滑であり、双方の理解の深化と信頼関係の醸成に尽くしたことがプロジェクトの順調な運用に大きく貢献したと考えられる。また、それら研究交流を通じて、日本側、タイ側の多くの若手研究者が育成されたことは本プロジェクトの大きな成果である。

さらに、プロジェクトで多くの成果が得られた要因として、大阪大学とタイ側研究機関との間で、これまでに多くの事業が実施されてきており、タイに日本との共同事業への基盤があったことが大きな要因と考えられる。

4-1. 地球規模課題解決への貢献

デング熱・デング出血熱、鳥インフルエンザ、およびボツリヌス中毒症などの新興・再興感染症の対策は世界的に緊要な課題である。

本プロジェクトでは、デングウイルス、インフルエンザウイルス、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体の作製を目標に掲げて進めてきた。

特に、デングウイルスに対する抗体研究を中心課題として、タイ側の医科学局とマヒドン大学熱帯医学部の両者が並行して実施する体制で行った。その結果、ほとんどのエフォートをこの研究に絞ったマヒドン大学熱帯医学部で、デング患者由来の末梢血単核球を用いて、きわめて効率良くヒト型単クローン抗体が作製され、得られた単クローン抗体の活性も1~4型デングウイルスのいずれも中和した。その後、医科学局においても、小児タイ人デング患者由来の末梢血単核球を用いて、同様な抗体がいくつか得られた。これらの成果は、マヒドン大学熱帯医学部、医科学局がそれぞれ独立の形で、2011年に米国へ特許の仮申請をし、その1年後に双方の内容を併せてPCT出願を行った。マヒドン大学熱帯医学部で得られた成果は論文として発表し、その後の詳細な解析結果についても現在投稿準備中である。

これら抗体は、マーモセットを用いた *in vivo* 評価実験によって、有効性と安全性が確認されたことから、抗体医薬開発の候補として期待される。すでに、いくつかの製薬企業と薬剤開発についての協議を進めている。

また、マウスを用いたデングウイルス感染症治療評価モデル系の開発は予定よりやや遅れているが、モデル系として使用できる実験系が確立しつつあり、継続して研究を実施する体制もすでに構築している。

また、インフルエンザウイルスに対する抗体については、B型に対して中和活性を示す

単クローン抗体が数株作製され、2012年に米国へ特許の仮申請をし、1年後にPCT出願を行い、論文として報告した。また、A型(2009H1N1)に対する抗体についても一定の成果が得られている。これら候補抗体は、すでに、マウス評価実験で有効性が認められており、インフルエンザに関しては多くの薬剤が既に存在するが、ハイリスク群に対する特殊な「医薬品候補」となり得る可能性がある。

さらに、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作製に関しては、これまでに、有望な抗体を4株得ている。このうち、1株はタイでの主要な血清型であるA型、3株はB型の毒素に対して中和活性を示した。特に、B型毒素に対する2株は強い相乗効果を示した。米国へ特許の仮申請をし、論文投稿準備中である。

一方、タイ原産の植物、昆虫、土壌からの微生物を対象とする抗 Dengue ウイルス活性を示す新規機能物質の探索において幾つかの有望な粗抽出物が認められているが、まだ最終の候補化合物発見にまで至っていない。しかしながら、新規構造を有すると考えられる候補化合物が見出されたので、今後の評価・解析が期待される。

4-2. 相手国ニーズの充足

タイは、新興感染症の出現がしばしば認められる東南アジアに位置し、熱帯性気候の国である。しかしながら、感染症分野における研究者のレベルは、周辺国に比べ比較的高いので、タイは開発途上国の多い同地域における指導的立場をとりつつある。

さらに、タイにおいて、Dengue ウイルス、インフルエンザウイルスおよびボツリヌス毒素に対する抗体医薬開発の論理的根拠は維持されている。特に Dengue 熱や Dengue 出血熱に対しては未だに有効な治療薬、予防薬が存在せず、対症療法が中心である。近年では、タイにおいても都市部での感染数が増加傾向であり、1型から4型の全てのウイルスに有効な医薬品の開発への欲求が高まっている。

また、本プロジェクトを通じてヒト型単クローン抗体や新規機能物質探索に係る多くの技術が移転され、多くの若手研究者が育成された。また、多くの最新研究機材が整備されたことから、本プロジェクトで確立された技術に関しては技術的持続性が見込まれるとともに、タイ研究者が修得した多くの最新研究手法はその他の疾患へも応用可能であり、将来的には他の科学分野への応用も期待される。

4-3. 付随的成果

本プロジェクトにおけるヒト型単クローン抗体作製を通じて構築した多くの研究ノウハウは悪性腫瘍や自己免疫性疾患など他の疾患に対する抗体医薬開発に応用でき、将来的には対象拡大も理論的に可能である。特に、ヒト型抗体を作製するフュージョンパートナー細胞を用いた細胞融合法は広い応用が期待される。

プロジェクトで作製した新型インフルエンザウイルス（H1N1pdm）に対する単クローン抗体を利用し、日本の診断キットメーカーと協力し、イムノクロマトグラフ法を用いた迅速診断キットが開発・発売された。新たなパンデミックの際に有効な診断キットとなることが期待される。さらに、プロジェクトで作製したデングウイルスに対するヒト型抗体を利用したイムノクロマトグラフ法によるデングウイルス感染症の迅速診断キットについても開発を進めている。マヒドン-大阪感染症センター（MOCID）と民間企業が協力し測定感度や特異性の評価をタイで実施する計画である。

学術成果は、論文発表については、17報（国際16報、国内1報）の論文がレベルの高い科学雑誌に発表・投稿（一部は準備中）され、また、学会発表は招待講演9件（国内4件、国際5件）、口頭発表（国内会議 6件、国際会議 17件）、ポスター発表（国内会議 7件、国際会議 6件）がなされている。さらに、知財出願についても国内出願2件、海外出願5件の特許を出願した。

人材育成に関しては、プロジェクトのホームページを開設し、各研究員の実験情報が共有できるシステムを運用し、研究者間の情報交換と競争心を高め、研究レベルの向上が成された。さらに、年2回 Scientific Meeting をタイで開催し、多くの若手日本人研究者も積極的に各自の成果を発表し、研究者としての能力・経験を大きく向上させた。

4-4. プロジェクトの運営

マヒドン大学熱帯医学部では、SATREPS プロジェクトのための共同研究実験室スペースを新たに確保し、SATREPS 予算で購入した機器とマヒドン大学熱帯医学部からサポートされた機器を搬入することで充実した実験施設となった。それにより、日本からの専門員にとってもマヒドン大学熱帯医学部の施設がトレーニングや共同研究を実施しやすい環境となり、今後の研究の継続とさらなる発展が期待される。一方、保健省医科学局ではデンググループ、インフルエンザグループ、ボツリヌスグループがそれぞれの実験室に機器を購入し、それぞれのグループ内の設備を充実させた。

また、デング研究のみならず、インフルエンザ研究やボツリヌス研究、デングウイルスに対する新規機能物質の検索についても、プロジェクト期間終了後も研究の継続が必要である。本プロジェクトチームでは日本側、タイ国側双方の研究機関は外部資金獲得のための取り組みを開始しており、本プロジェクトの研究継続に向けて外部資金等の財政的リソース確保に向け具体的なアプローチが行われている。

さらに、プロジェクト成果の出口戦略として、企業向けセミナーあるいはプレス発表会を開催するなど広報活動にも取り組んでいる。その結果、すでに抗体医薬としての開発について興味を示す民間企業もいくつか出てきており、本格的薬剤開発についても期待される。

以上

| | |
|------------------|--|
| 研究課題名 | デング出血熱等に対するヒト型抗体による治療法の開発と新規薬剤候補物質の探索 |
| 研究代表者名 (所属機関) | 生田 和良 (大阪大学 微生物病研究所 教授) |
| 研究期間 | H20 採択 平成21年7月1日から平成25年3月31日まで (4年間) |
| 相手国名 | タイ王国 |
| 主要相手国研究機関 | タイ保健省・医科学局 |

付随的成果

| | | | |
|-----------------------|--|--|------------------------------------|
| 商品の普及 | 各国の研究所 SPYMEGの利 用が増加 | 他の感染症研究 やワクチン開発へ の応用 | マウスモデ ル系の普 及 |
| 特許出願 | 新規モノクローナル抗体 生成法の特許出願 | 新規物質の発見と利用 法の特許出願 | |
| レビュー付 雑誌への 掲載 | 新規モノ クロー ナル抗 体生成 法につ いて掲 載 | Antibody- dependent enhancement 現象による病 態機序につ いて掲 載 | 新規物質 の発見と 利用方法 について 掲載 |
| 人材育成 | 参画学生名でレビュー付 雑誌への論文掲載 | 特任研究員、特任助教 名でレビュー付雑誌へ の論文掲載 | |
| 生物資源へ のアクセス の確立 | 病原体持ち帰りによる日 本でのストック確保 | (免疫応答能を有する) 血液サンプル入手経路 の確立 | |

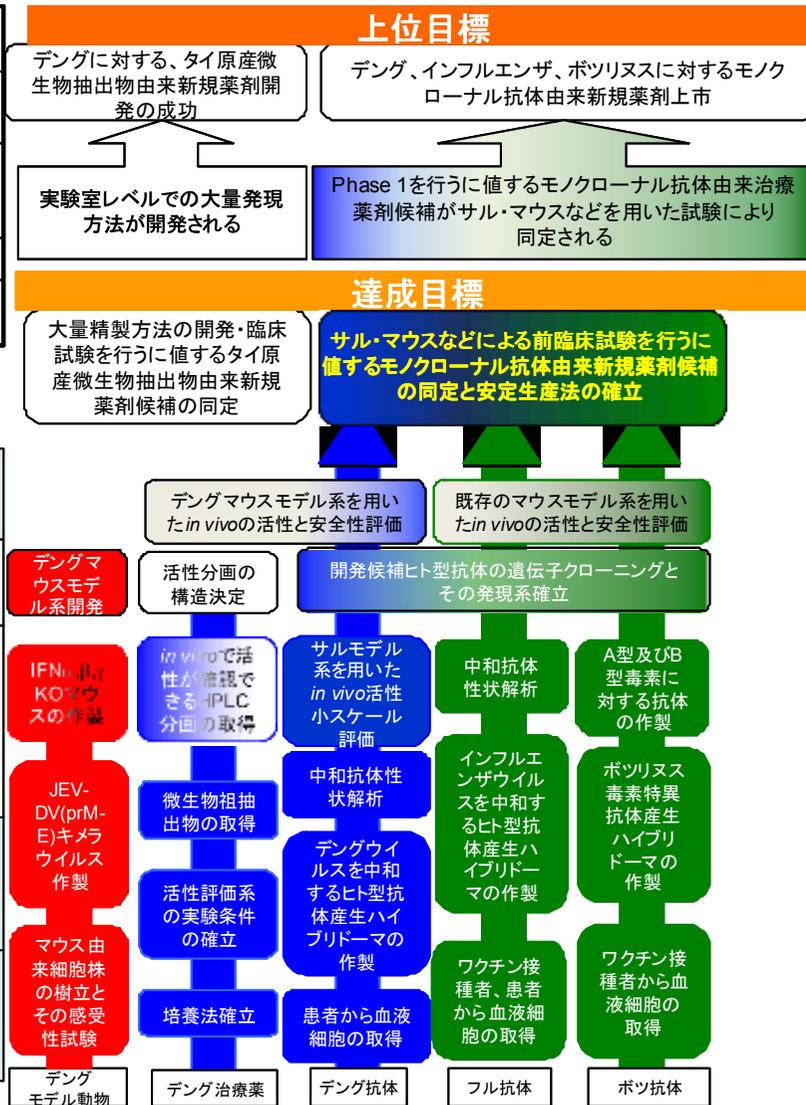


図1 成果目標シートと達成状況 (2013年7月時点)