

# 鳥インフルエンザ治療薬の国際共同開発研究

実施予定期間：平成 21 年度～平成 24 年度

代表機関：国立大学法人東京医科歯科大学

代表者：教授 萩原 正敏

国外参画機関：

ハノイ医科大学、国立ワクチン・微生物研究所

代表者：

学長 Nguyen Duc Hinh (ハノイ医科大学)

所長 Le Van Phung (国立ワクチン・微生物研究所)

## I. 概要

我々が独自に開発した抗インフルエンザ活性を有する化合物は、広範なインフルエンザウイルスに対して増殖抑制効果を示し、鳥インフルエンザに対しても効果を有すると予想されている。本研究では、鳥インフルエンザに対する抗ウイルス薬開発を、ベトナムの研究者と連携して実施する。本研究は両国のみならず世界的に有益な研究成果を生み出すものと期待される。

### 1. 研究の目的

ベトナムでは現在も、旧来の日本の農家のように家禽は人家と近接して飼育されているため、ヒトへの感染例もインドネシアと並び世界最多で、高病原性鳥インフルエンザの脅威は現実となりつつある。研究代表者らが東京医科歯科大学で開発した抗ウイルス薬は、宿主細胞の蛋白リン酸化酵素を標的とし、鳥インフルエンザウイルスに対しても効果が期待できるので、両国の研究者が協力して開発を推進し、次世代研究者の組織的交流を促し、最新の創薬技術の普及と研究者育成を図る。

### 2. ネットワーク構築の実現可能性

研究代表者は国際医療センターや感染症研究所とも密接な共同研究を行っており、両国の研究機関のネットワークと連携強化が期待される。またハノイ医科大学はベトナム医療省と密接な連絡・協議を行っているので、本国際共同研究が実施されればベトナム医療省の全面的な協力を得られる可能性が高い

### 3. 本制度により取組を支援する必要性

高病原性鳥インフルエンザのパンデミックは国境を越えた世界的脅威であり、両国の研究機関が相互補完的に密接に協力して新規抗ウイルス薬を共同研究開発する必要がある。本プロジェクトでは、抗鳥インフルエンザ薬開発という目標を共有して先端技術開発を行い、同時に人材の養成と研究者の交流を進めようという、従来にない仕組みの国際共同研究である。

### 4. 継続性の担保（特に課題期間終了後の取組）

ハノイ医科大学と東京医科歯科大学は、学生や研究者の交流を促進する連携協定を締結予定で、フェローシップ制度を整備し、大学院のカリキュラムや入試を英語化するなど、組織的取り組みを行っており、本国際共同研究終了後も、大学院生の受け入れや国際シンポジウムの共催などを継続的に行う予定である。また、本国際共同研究で有望な成果が得られれば、関心を示す内外の製薬企業と開発契約を結び、国際的な臨床試験を共同で実施する予定である。

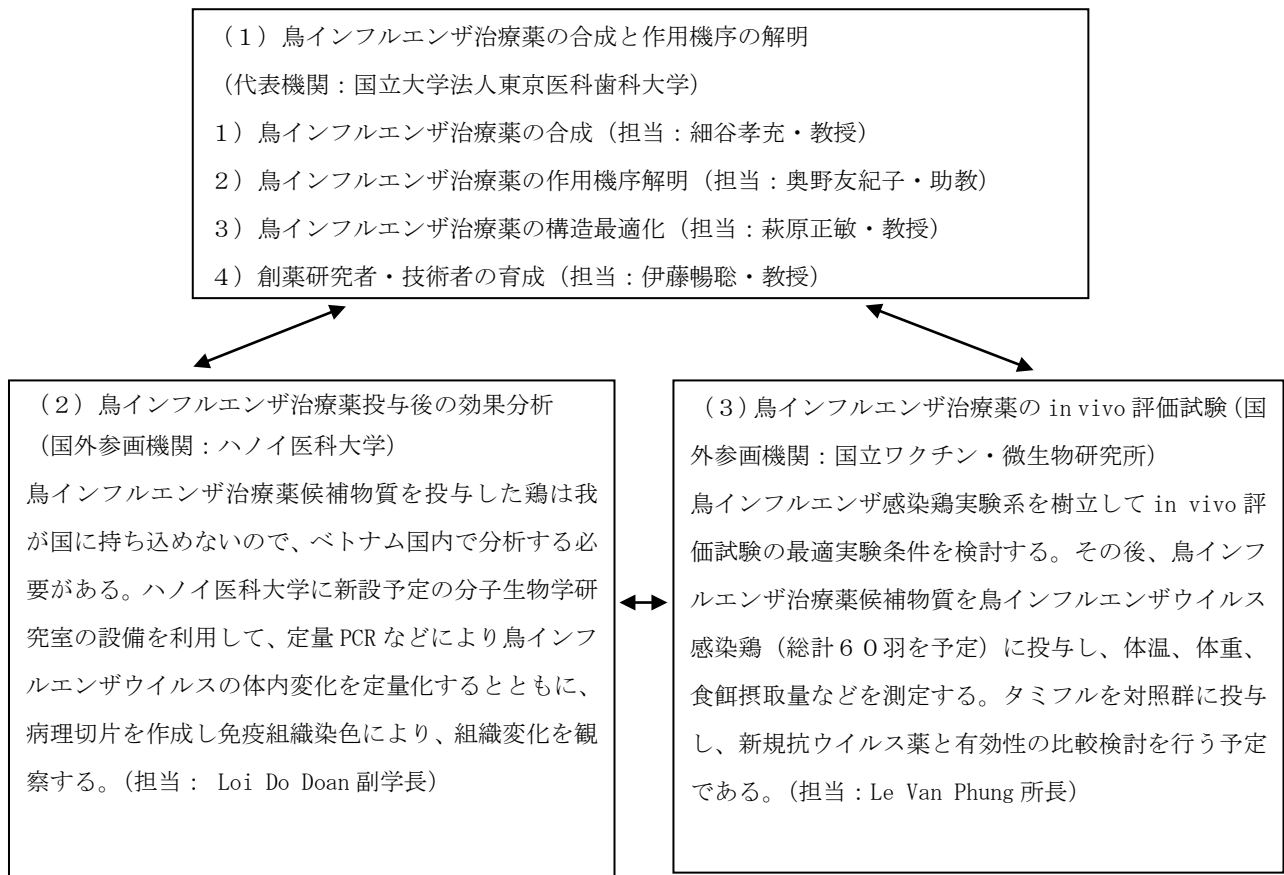
### 5. 我が国を中心としたアジア・アフリカ諸国等との政府レベルでの協力関係の強化・構築への発展性

ハノイ医科大学と東京医科歯科大学は連携協定(添付)を締結予定で、フェローシップ制度を整備し、大学院のカリキュラムや入試を英語化するなど、組織的取り組みを行っている。申請者は国際医療センターや感染症研究所とも密接な共同研究を行っており、両国の研究機関のネットワークと連携強化が期待される。またハノイ医科大学 Loi 副学長はベトナム医療省副大臣と密接な連絡・協議を行っているので、本国際共同研究が実施されればベトナム医療省の全面的な協力を得られる可能性が高い。

### 6. 生命倫理・安全面への配慮について

組換え DNA 実験、動物実験、ラジオアイソトープ実験等は、本研究に参画予定の各研究者が所属する大学の実験指針やガイドラインに準拠して実施する。また、人体に有害な作用を及ぼす化学物質の取り扱いに関しても、ドラフト等設備の完備した実験室でガイドラインに準拠して行う。組換えウイルス実験は「遺伝子組換え生物等の第二種使用等をする間に執る拡散防止措置」を文部科学省大臣から承認されている

## 7. 研究実施体制



| 氏名              | 所属部局・職名           | 提案課題における役割                |
|-----------------|-------------------|---------------------------|
| 萩原正敏            | 国立大学法人東京医科歯科大学・教授 | 鳥インフルエンザ治療薬の合成と作用機序の解明    |
| 細谷孝充            | 国立大学法人東京医科歯科大学・教授 | 鳥インフルエンザ治療薬の合成            |
| 奥野友紀子           | 国立大学法人東京医科歯科大学・助教 | 鳥インフルエンザ治療薬の作用機序解明        |
| 萩原正敏            | 国立大学法人東京医科歯科大学・教授 | 鳥インフルエンザ治療薬の構造最適化         |
| 伊藤暢聡            | 国立大学法人東京医科歯科大学・教授 | 創薬研究者・技術者の育成              |
| Le Van Phung    | 国立ワクチン・微生物研究所・所長  | 鳥インフルエンザ治療薬の in vivo 評価試験 |
| Nguyen Duc Hinh | ハノイ医科大学・学長        | 鳥インフルエンザ治療薬投与後の効果分析       |

## 8. 各年度の計画と実績

### a. 平成 21 年度

・計画：鳥インフルエンザ治療薬の合成と作用機序の解明を目指して、この化合物から合成展開を図り、詳細な作用機構解明および構造最適化に着手する。また本プロジェクトに関与するベトナムの若手研究者育成の準備を始め、鳥インフルエンザ治療薬の評価試験や効果分析を実施する準備や調査を実施する。

・実績：平成 21 年度に本事業にて、我々が合成展開した化合物が H1N1、H3N2 など複数の系統のインフルエンザウイルス増殖を抑制することが判明した。この結果を元に構造活性相関解析を行い、構造最適化を進めた。作用機序に関しても特定のインフルエンザウイルスタンパクの発現

を特異的に阻害することが判明した。またベトナムからの若手研究者を日本に呼び分子生物学のトレーニングも実施した。

### b. 平成 22 年度

・計画：平成 22 年度はさらに周辺化合物の合成を進め、鳥インフルエンザ H5N1 に対するこれら化合物の影響を、ベトナムの研究者と協力して判定する。作用機序に関してもインフルエンザウイルスタンパクの発現阻害に関与する分子機構の解明を目指す。また本プロジェクトに関与するベトナムの若手研究者育成をさらに推進し、鳥インフルエンザ治療薬の in vivo 評価試験を実施する体制を整える。

c. 平成 23 年度

・計画：平成 23 年度は、化合物の標的分子を同定して構造最適化をさらに進める。構造最適化した化合物は、その

抗鳥インフルエンザウイルス活性を in vivo で評価する。またハノイより研究者を招聘し、取りまとめの会議と成果発表を行う。

9. 年次計画

| 研究項目  | 1年度目      | 2年度目                 | 3年度目        |
|---|-----------|----------------------|-------------|
| (1) 鳥インフルエンザ治療薬の合成と作用機序の解明<br>(代表機関：東京医科歯科大学)           | 合成展開<br>← | 構造最適化<br>作用機序解明<br>← | ←<br>←<br>← |
| (2) 鳥インフルエンザ治療薬投与後の効果分析<br>(国外参画機関：ハノイ医科大学)             | 鳥インフルエンザ  | 治療薬投与鶏の分析<br>←       | →           |
| (3) 鳥インフルエンザ治療薬の in vivo 評価試験<br>(国外参画機関：国立ワクチン・微生物研究所) | 鳥インフルエンザ  | 感染鶏での治療薬<br>←        | の評価<br>→    |
|   |           |                      | 取りまとめ<br>→  |