

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	宿主脂溶性シグナル伝達システムからみたウイルス病原性発現機構の解明
研究機関・部局・職名	秋田大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	今井 由美子

【研究目的】

近年、新型肺炎（SARS）、H5N1 鳥インフルエンザ、H7N1 鳥インフルエンザ、中東呼吸器症候群（MERS）などの重症型の新興呼吸器ウイルス感染症が発生している。これらのウイルス感染症は急性呼吸窮迫症候群（ARDS）や多臓器不全をはじめとした重篤な疾患を引き起こす。一旦重症化すると、ワクチンはもとより現状の抗ウイルス薬は無効となり集中治療室（ICU）で救命治療が必要となるが、未だ有力な治療法がない。ウイルスに感染した宿主細胞ではウイルスと宿主の相互作用から様々なシグナル伝達系が動き出し、これらが重症化の鍵を握ると考えられる。ウイルスの病原性発現に関してこれまでウイルス側の因子に関して精力的な研究が行われてきた一方で、ウイルスの病原性と宿主システムの関係は十分解明されていなかった。本研究課題では、宿主の脂溶性シグナルに焦点を当てて、インフルエンザの病原性を調節するネットワークを明らかにし、これを基に治療薬開発の可能性を探ることを目的とした。

【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

本研究課題は、優れた成果が得られたと判断する。

従来のインフルエンザ研究は、ウイルス側の因子に着目した研究が多い。本研究では宿主因子、特に生体内脂溶性代謝物やその代謝経路に焦点を当てた解析を行い、ウイルスの増殖を抑制する新規の脂肪酸代謝物とその代謝経路を同定している。また同代謝物は、従来の抗インフルエンザ薬とメカニズムを異にし、ウイルス RNA の核外輸送を抑制することによってウイルスの増殖を抑えることが分かった。この成果は新しい視点からの抗インフルエンザ薬の開発に繋がることが期待され、優位性が高いと考えられる。なお、本研究課題を通して得られた研究成果が Cell, New England Journal

of Medicine 誌に掲載されたことは特筆すべきことである。知的財産は申請がされており、研究実施体制、マネジメントも適切であり、助成金の執行状況は問題ない。

② 目的の達成状況

- ・ 所期の目的が
(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

研究計画書に記載された目標、手法に沿った研究の実施と展開がみられた。

本研究課題では、多価不飽和脂肪酸由来の代謝物とその代謝経路に焦点を当てて解析が行われた。その結果、ウイルスの増殖を抑制する新規の脂肪酸代謝物とその代謝経路を同定した。同代謝物は、従来の抗インフルエンザ薬とメカニズムを異にし、ウイルス RNA の核外輸送を抑制することによってウイルスの増殖を抑えることが分かった。本研究成果は、宿主脂溶性シグナルを標的とした重症インフルエンザに対する新しい治療法に繋がり、所期の目的をほぼ達成することができたと考えられる。一方、具体的な臨床応用へは今後の課題であり、更なる発展が期待される。

③ 研究の成果

- ・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

- ・ ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

- ・ 当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

宿主因子を標的とする抗ウイルス薬の開発に道を開く研究であり、独自性、新規性において国際的な優位性を認める。特に、プロテクチン D1 をはじめとした脂肪酸代謝物ならびにその代謝経路が、インフルエンザウイルスの増殖を抑制すること、そのメカニズムとしてウイルス RNA の輸送制御が関わっていることを明らかにした。このように、宿主因子、特に生体内脂溶性代謝物やその代謝経路に焦点を当てた解析を行い、ウイルスの増殖を抑制する新規の脂肪酸代謝物とその代謝経路を同定した。このような宿主の脂溶性シグナルに焦点を当てた研究成果は先進性が高い。さらに、同代謝物は、従来の抗インフルエンザ薬とメカニズムを異にし、ウイルス RNA の核外輸送を抑制することによってウイルスの増殖を抑えることが分かった。この成果は新しい視点からの抗インフルエンザ薬の開発に繋がることが期待され、優位性が高いと考えられる。さらに、同代謝物の産生とウイルスの病原性に負の相関を認めたので、重症化のバイオマーカーとしても有用であることを示した。

これらの研究成果は、宿主脂溶性シグナルを標的としたインフルエンザに対する新しい治療法に繋がることが期待される。

④ 研究成果の効果

- ・ 研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

これまでのインフルエンザ研究では、ウイルス側の因子に着目した研究が多かった。本研究課題では、宿主因子、特に生体内脂溶性代謝物とウイルスの病原性発現を明らかにした。本研究成果は関連した免疫学の分野において” Lipid Immunology” といった新しい学問分野の構築に寄与している。さらに、本研究課題を通して脂溶性代謝物がウイルス RNA の輸送に関わっているという知見が得られた。この成果は、関連した RNA 研究分野に代謝物による RNA 輸送制御という新規の知見をもたらし、同分野の研究に寄与することとなった。

本研究で得られた結果は、インフルエンザウイルスを標的としているが、他の病原性ウイルス研究での応用が可能であり、さらなる研究の進展が期待される。既存の抗インフルエンザ薬の作用機序とことなる新規抗ウイルス薬の開発につながる研究であり、とくに今後国際的に問題となる新型インフルエンザ流行による国際的、社会的脅威への対応として大いなる貢献が期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

適切な研究実施マネジメントが行われている。

計画通りの成果を上げており、実施においては、必要な人員が確保されている。さらに助成金の使用項目、額も適切であり、研究開発マネジメントは適切であると判断する。

研究成果は Cell, New England Journal of Medicine など世界のトップジャーナルで発表されており、今後も継続して PD1 の作用についての研究成果の創出と論文の発表がみこまれる。

インターネット上での研究成果の継続的な発信、大学関係者・一般を対象とした講演会等での研究内容発表、企業関係者等一般を対象とした産学官合同フォーラムでの研究内容発表、企業関係者等一般を対象とした合同フォーラムでの研究内容発表など積極的に実施している。また新聞にも数回掲載されている。知的財産についても申請がなされている。