

I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑧疾患に対応した研究＜新興・再興感染症＞

見込評価

③ 研究者育成、人的交流、国際連携等に資する活動

- ③-1 若手の感染症研究者育成の推進の結果、キャリアパス支援の枠組みで登用した30名の若手研究者(リサーチ・レジデントを含む)が大学及び研究機関等の職員として採用された。新興・再興感染症事業・J-GRIDにおいて若手登用支援枠により採用したリサーチレジデント同士の交流促進のための発表会を開催した。
- ③-2 若手育成を柱とするJ-PRIDE事業の試みとして、若手研究者を中心とする合宿や合同研究発表会を開催し、異分野間の連携を図ることで若手研究者のさらなる育成を推進した。2017年12月に第1回日英ワークショップを英国で開催、2019年1月には第2回日英ワークショップを東京で開催し、この取り組みにより開始された日英共同研究に迅速に追加支援を行い、若手研究者の英国派遣や最先端技術習得の機会提供などを実現した。これら実績を踏まえ、国際事業部による日英共同公募の実現につなげた。
- ③-3 新興・再興感染症事業において、平成30年度の公募から、若手研究者が応募しやすいよう若手枠を設定した。また、国際レビューア導入に伴い、応募のための提案書の一部を英語化した。採択した研究者7名の研究課題を支援した。
- ③-4 研究者間の人的交流の推進のため、J-GRID市民向け報告会、支援課題主催のサイエンスアゴラ出展や市民公開講座等の開催を支援した。
- ③-5 薬剤耐性(AMR)対策に資する研究支援の強化を図るため、AMED内では創薬戦略部、医薬品研究課、AMED外では厚生労働省、製薬協、感染症学会、PMDA等との連携を進めた。そうした積極的活動の結果として、AMRシンポジウム(2017年9月、2019年5月)、及びヨーロッパのInnovative Medicines Initiatives(IMI)の専門家を迎えてのワークショップを開催(2018年2月)した。
- ③-6 中南米を中心に世界的に流行したジカ熱に対する対策を強化するために、国立感染症研究所・大学等研究機関・企業の連携に加え、ブラジル研究機関との連携を推進し、国際ワークショップを2回開催した。また、ブラジル研究機関主催の現地巡回による臨床検体収集のためのキャラバンへ研究者を派遣し、ジカウイルス感染症由来の胎盤や血液等サンプルを得て、共同研究を実施した。ジカウイルスワクチン開発、ジカウイルス迅速診断法開発等についても、現地との連携を推進した。
- ③-7 GloPID-Rの活動としては、年次総会出席、GloPID-R Newsletter等での情報発信、2019年度GloPID-R総会ホスト、データシェアリングに関するサイドイベント開催に向けての対応等を行った。JPIAMRの活動として、Virtual Research Institute(VRI)に参加し、JPIAMR主催のワークショップに研究者を派遣した。またJPIAMR加盟機関によるAMR研究課題のマッピングとその公開に向けて協力した。

④ 成果目標達成状況(評価指標)

*平成30年度までの達成状況を一部抜粋

【2020年までの達成目標】 ・得られた病原体(インフルエンザ、 Dengue熱、下痢症感染症、薬剤耐性菌)の全ゲノムデータベース等を基にした、薬剤ターゲット部位の特定及び新たな迅速診断法等の開発・実用化	・得られた病原体のデータベース拡充と活用、多剤耐性菌感染症に有効な新規抗菌薬の候補物質を見出し、平成30年度より創薬戦略部に課題を橋渡しすることにより、新規抗菌薬の導出に向けて開発を進めた。 ・ジカウイルスについては、LAMP法を用いた迅速診断キットの製造販売承認を平成30年6月に取得した。 ・A群連鎖球菌特異的な増殖阻害剤候補分子を数種類見出した。
【2020年までの達成目標】 ・ノロウイルスワクチン及び経鼻インフルエンザワクチンに関する臨床研究及び治験の実施並びに薬事承認の申請	・第1世代ノロウイルスワクチンシーズンに関する企業とのライセンス契約締結(企業導出)が完了。 ・経鼻インフルエンザワクチンについて、企業治験(第II相)が完了し(平成29年度)、現在企業治験(第III相)を実施中。
【2030年までの達成目標】 ・新たなワクチンの開発 (例:インフルエンザに対する万能ワクチン等)	・非臨床試験準備に向けたエボラウイルスワクチンの候補ワクチン製造、ジカウイルスワクチンの非臨床試験開始。ヒトでの臨床研究についても実施準備開始。 ・新規全粒子インフルエンザワクチンのI・II相臨床試験(企業治験)開始。 ・新たな次世代ノロウイルスワクチンシーズの開発開始。
【2030年までの達成目標】 ・新たな抗菌薬・抗ウイルス薬等の開発	・Dengueウイルスの全ての血清型にウイルス増殖阻害効果を示す候補化合物の合成展開と新たなヒット化合物の取得。 ・多剤耐性結核菌に有効な新規抗結核薬候補物質の特許出願。 ・超多剤耐性グラム陰性菌に対する高い有効性を示す新規抗菌化合物をin vitroの系より選定。

I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施



⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

H30年度評価

見込評価

①-1 ノロウイルスワクチンシーズの企業導出(平成30年度実績)

- ウイルス様中空粒子(VLP)を用いたノロウイルスワクチンの開発を行い、複数の「ノロウイルスVLPを作出可能な組換えバキュロシドウイルス」とそれぞれの「ノロウイルスVLPを特異的に認識するモノクローナル抗体を作出するハイブリドーマ」から構成される“ノロウイルスワクチンシーズ”の企業導出を行った。(2018年10月)
- 同グループが開発・公開したノロウイルスの流行予測プログラム“NoroCast”を用いて、シーズン毎の流行遺伝子型を予測し、その遺伝子型のVLPを“ノロウイルスワクチンシーズ”から選択し、混合するワクチンの開発が可能となる。

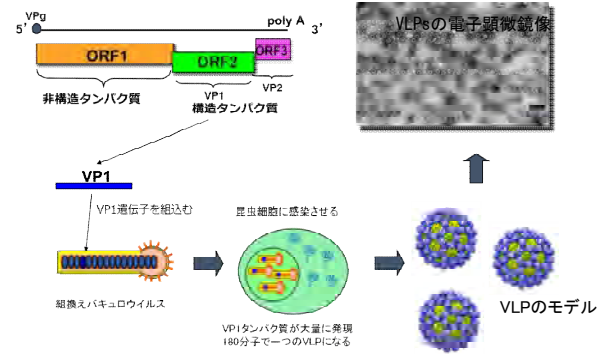
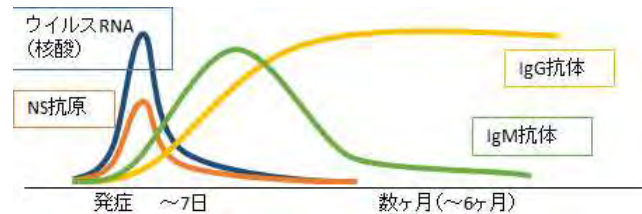


図. ワクチンシーズVLP作製方法

①-2 ジカウイルス感染症の迅速診断キットの製造販売承認取得(平成30年度実績)

- 平成27-28年に中南米で流行したジカウイルス感染症について、ウイルスRNAを検出するRT-LAMP法を応用した簡便で迅速な診断キットを開発し、ブラジルでの臨床性能試験を実施後、平成30年6月に製造販売承認を取得した。



ジカウイルス検出用診断キットの一部(等温増幅蛍光検出装置)

①-3 世界基準の季節性インフルエンザワクチンの開発と実用化(平成30年度実績)

- 現行の季節性インフルエンザワクチン(HAワクチン)は、免疫誘導能が低いため、小児と高齢者の発症と重症化を防ぐ効果を期待し難い。北海道大学と全日本インフルエンザワクチン研究会の連携により、HAワクチンよりも遥かに優れた発症予防効果が期待できる安全な不活化インフルエンザウイルス全粒子ワクチンを開発し、産・学・官連携のプロジェクトとして実用化することを目的とする。
- H30年度調整費により研究成果の前倒しを図り、PMDA RS戦略相談を経て治験届を提出し、第I/II相臨床試験として治験を開始した。



I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

H30年度評価

見込評価

①-4 多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの開発・実用化に向けた研究 (平成30年度実績)

- 多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンについて、安全性に係る非臨床試験が完了し、国立病院機構を中心とした3施設医師主導治験実施の準備のため、大阪大学IRB申請を行い、PMDAへ治験計画届出を行った(平成31年2月)。
- 2019年度は、First In Humanにて第I相医師主導治験を実施する予定。

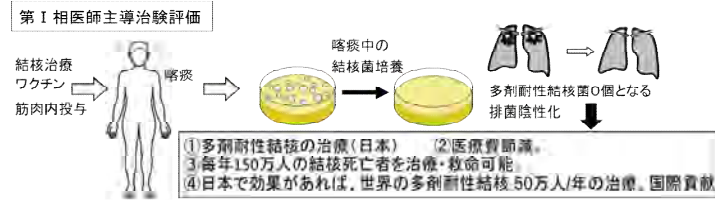


図: 期待される効果と第I相医師主導治験評価

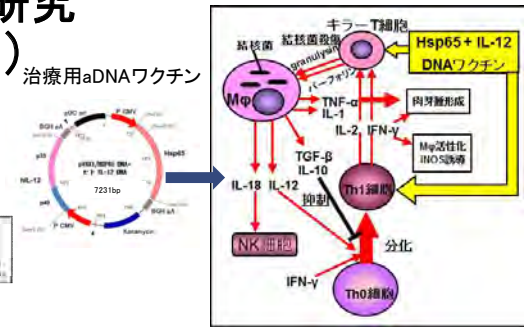
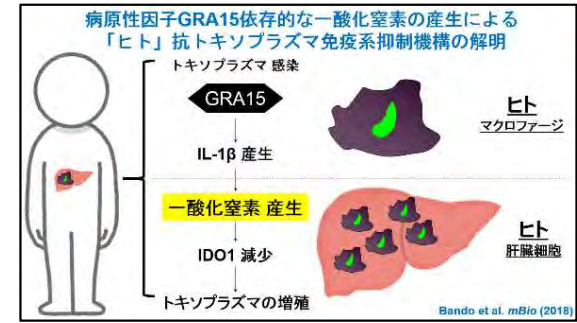


図: ワクチンの薬理効果メカニズム

①-5 トキソプラズマ症におけるヒトでの免疫応答抑制による新規病原性機構の発見 (平成30年度実績)

AMED理事長賞受賞 授賞成果

- トキソプラズマの病原性因子GRA15によって、宿主免疫系が強制的に活性化され一酸化窒素(NO)を産生させられることで、ヒトの抗トキソプラズマ免疫を抑制することを新規の病原性機構を発見。本研究成果により、トキソプラズマ感染時に起きるNOの産生を阻害すれば、トキソプラズマによる免疫抑制作用を回避できることを示唆しており、「ヒト」トキソプラズマ症の新規の治療戦略を提供できると期待される(mBio. DOI: 10.1128/mBio.01738-18 2018)。



①-6 インフルエンザの予防に重要な分泌型IgA(SIgA)抗体の四量体型SIgA抗体作製技術開発 (平成30年度実績)

- インフルエンザの予防に重要な分泌型IgA(SiGA)抗体について、四量体型SIgA抗体を作製する技術を新規開発し、単量体や二量体、四量体のIgA抗体を人工的に作製することに成功した。本技術を用いることで、SIgA抗体は四量体化すると単量体では不活化できないウイルスも不活化できることが明らかになった。本研究成果により臨床開発の一層の加速が期待されるとともに、本技術は新たな抗体医薬のプラットフォームとしても応用が期待される(PLOS Pathogens., DOI: 10.1371/journal.ppat.1007427 2019)。

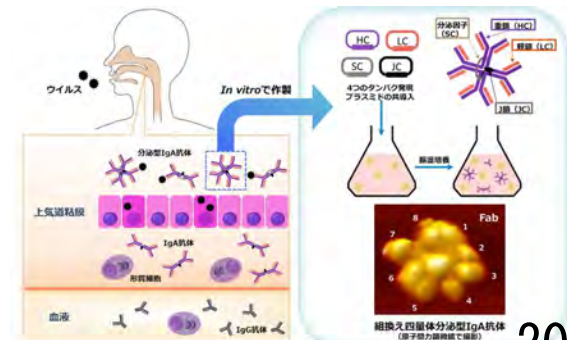


図. 四量体SIgA抗体作製技術

I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

H30年度評価

①-7 ヒトロタウイルスのリバースジェネティクスによる人工合成に成功

- 乳幼児に重篤な下痢症を引き起こすロタウイルスについて、ヒトロタウイルスの11本の遺伝子のうち、NSP2とNSP5遺伝子を他の9本の遺伝子の3倍量にして、さらに、ロタウイルス胃腸炎患者便中のウイルスを効率良く分離する技術(高濃度のトリプシン添加と回転培養)を利用することでリバースジェネティクスを構築し、ヒトロタウイルスを人工合成することに成功した。この研究成果により、ヒトロタウイルスの遺伝子を自由自在に改変することが可能となった。自然なヒトロタウイルスの感染、増殖の機構を再現できるため、ヒトに対する安全性に優れた次世代ワクチンや治療薬開発への応用が期待される(Journal of Virology, JVI.02207-18 2019)。

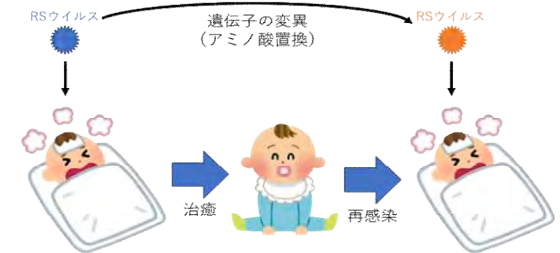


図. ヒトロタウイルスのリバースジェネティクス

①-8 RSウイルスの抗原タンパクのアミノ酸置換による抗原性変化が、再感染の原因である可能性を示唆

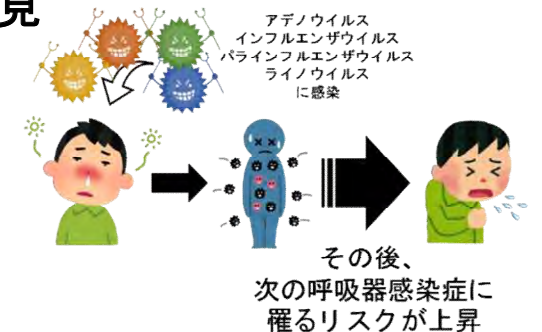
RSウイルス感染症

- フィリピンでの疫学調査によって、RSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)に再感染した4名の小児から検出されたウイルスから、抗原タンパク(FタンパクとGタンパク)の特定の部位にアミノ酸置換が見出された。FタンパクとGタンパクのアミノ酸置換により抗原性が変化したウイルスが再感染を引き起こした可能性がある。Fタンパクのアミノ酸置換部位はRSウイルスのワクチン開発等で現在最も注目されている部位であり、抗ウイルス抗体製剤やワクチン等の抗ウイルス効果に影響を及ぼす可能性がある(Journal of Infectious Diseases, 平成30年5月2日付)。



①-9 特定のウイルスに感染した後、呼吸器感染症のリスクが上昇することを発見

- フィリピンにおいて2014年~2016年の間に約4,000人の小児を対象に、咳や呼吸困難など呼吸器症状を記録し、さらに症状を呈した場合には鼻咽頭ぬぐい液を採取し、遺伝子検査によって存在するウイルスの種類を調べた。その結果、特定のウイルスに罹患したのちに呼吸器感染症のリスクが高まることを見いだした。これまでに知られていなかった呼吸器感染症の危険因子が明らかになった重要な報告であり、より効果的な患者ケアや疾患予防のための公衆衛生的な対策へと貢献することが期待される。(The Journal of Infectious Diseases Vol. 219, Issue 2, 15 January 2019, Pages 197-205)



I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施



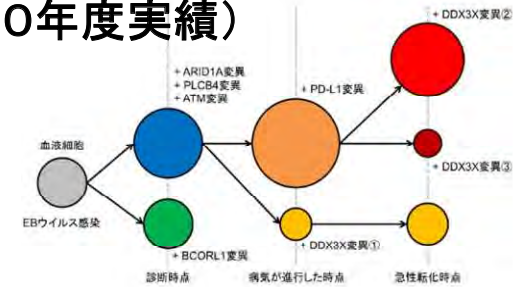
⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

H30年度評価

見込評価

①-10 慢性活動性EBウイルスが血液がんを引き起こす仕組みを解明(平成30年度実績)

- 次世代シーケンサーを使った新規臨床データの遺伝子解析によって、慢性活動性EBウイルスが血液がんを引き起こすメカニズムを解明した。発がんの仕組みが明らかにされたことで、様々な合併症を引き起こす難病である慢性活動性EBウイルス感染症の治療法開発の進展が期待される。若手を中核としたチームによる異分野連携に基づく成果の創出(Nature Microbiology, 平成31年1月21日付)。



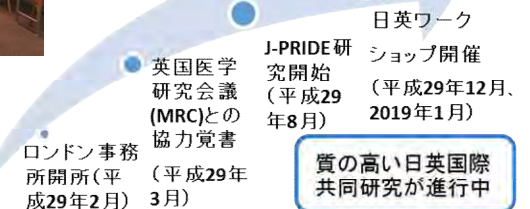
EBウイルス感染細胞に生じた突然変異(一例)

③-2 日英ワークショップを開催、新たな日英共同研究開始や既存の共同研究発展の可能性を探った

- 感染症研究革新イニシアティブ(J-PRIDE)は、【拠点形成研究】と【公募研究】の2本の柱で構成され、平成29年度新規事業としてスタートした。公募研究では229提案から若手研究者の提案を優先的に採択、2017年8月に30課題の支援を開始した。強い病原性を持つウイルスやヒトに潜伏・持続感染するウイルス、血液脳関門の破綻を誘導する病原体等によって生じる重症感染症の発症過程と病態を分子レベルで理解し、革新的な医薬品の創出を将来に見据えて、創薬の標的探索につながる基礎からの感染症研究を推進している。
- 若手育成を柱とするJ-PRIDE事業の試みとして、平成29年12月に第1回日英ワークショップを英国で開催、平成30年1月には、第2回日英ワークショップを東京で開催した。第2回目は、在京英国大使館の協力を得てAMEDとMRCの共催により実施、日本(J-PRIDE)側から12名、英国側から12名の感染症研究者が参加した。具体的な日英協力の進展を受けて、2019年1月の安倍首相訪英後の日英共同声明に、「2017年に署名されたMOCに基づく国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)と英国医学研究会議(MRC)の間の協力並びに特に2019年に開始された感染症及び再生医療分野に関する協働を歓迎する。」との文言が盛り込まれた。



第2回 日英ワークショップ開催



I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>



見込評価

①-4 2年連続でのAMED 理事長賞(日本医療研究開発大賞)受賞研究者の輩出

・医療分野の研究開発の推進に多大な貢献をした事例に関して、功績を称えることにより、国民の関心と理解を深めるとともに、研究者等のインセンティブを高めることを目的として設置された日本医療研究開発大賞のうち、45歳以下の若手研究者を対象としたAMED理事長賞を2年連続で輩出。

日本医療研究開発機構 (AMED) 理事長賞

H29 抗ウイルス薬及びワクチン開発に繋がるウイルス・受容体・抗体の構造基盤解明

<受賞者名>

・橋口 隆生 (九州大学大学院医学研究院 准教授)

<功績>

橋口氏は、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、エボラ・マールブルグウイルスについて、ウイルス・受容体・抗体の構造を原子レベルの分解能で可視化することに成功し、その構造の基盤解明に尽力した。橋口氏の研究は、抗ウイルス薬やワクチン開発の推進に多大な貢献を果たした。

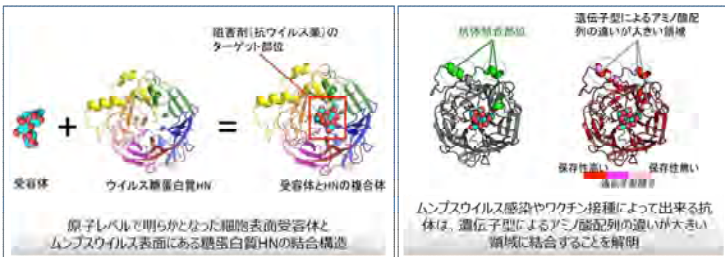
<概要>

麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、エボラ・マールブルグウイルスは、麻疹(はしか)、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)、エボラ・マールブルグ出血熱といった感染症を引き起こす病原体である。これらの感染症は、今もなお、小児や途上国を中心に流行を繰り返している。

橋口氏は、これらのウイルスとその受容体・抗体の結合構造を原子レベルで明らかにし、ウイルス感染症の病態解明、ウイルスの細胞侵入メカニズムや抗体による中和メカニズムの解明に精力的に取り組んできた。

このような橋口氏に取り組んできた構造基盤の解明に関する研究は、ウイルス感染症に対する抗ウイルス薬、ワクチン、抗体医薬の開発に繋がることが期待される。橋口氏は現在、これらウイルスに対する感染阻害剤の探索研究にも着手しており、治療薬開発を推進している。

<参考> 抗ウイルス薬及びワクチン開発に繋がるウイルス・受容体・抗体の構造基盤解明の例



・流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)の原因ウイルスであるムンプスウイルスの受容体構造の解明
・既感染者やワクチン接種者の一部がムンプスウイルスに感染する理由解明への手がかりを発見

PNAS 113 41:11579-11584, 2016

AMED理事長賞

H30 宿主免疫系による病原性寄生虫感染症の制御機構の解明

<受賞者>

山本 雅裕 (大阪大学微生物病研究所 教授)

<功績>

山本氏は、最先端の寄生虫免疫学の研究から、トキソプラズマ原虫による感染症をモデルに、原虫感染症に対する防御機構、また、原虫による免疫抑制機構を解明した。これらの取組みは、原虫感染症克服のための新たな治療戦略に多大な貢献を果たすとともに、新しい微生物学、免疫学の領域を切り拓いている。

<概要>

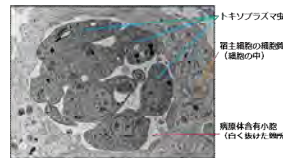
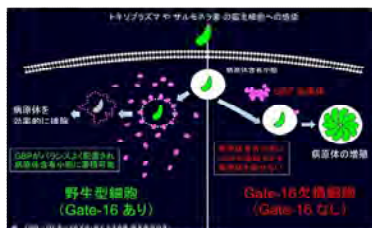
トキソプラズマ原虫は、土壌や水、食肉などを介してヒトに経口感染する。世界的には全人類の約1/3での感染が推測され、健康者が感染した場合には、顕在化しないか一過性に発熱する程度だが、免疫不全者では致死的事となることもある。山本氏は、病原性寄生虫トキソプラズマ原虫による感染を宿主免疫系が制御するメカニズム、また逆に高病原性トキソプラズマ原虫が宿主免疫系を抑制するメカニズムを、免疫学と寄生虫学を融合した最先端の寄生虫免疫学で明らかにした。

トキソプラズマは感染すると「病原体含有小胞」を作り、小胞内で増殖するが、同氏は、Gate-16分子がインターフェロンに依存して働く抗病原体因子GBPの発現を増強することで、小胞の破壊・内部の病原体の殺傷が起き、発病を抑えることを見出した。同氏による宿主自然免疫系のメカニズム解明は、創薬を含む感染症対策のためのシーズや新たな治療戦略の分子基盤を提供することが期待される。

<参考>

宿主分子Gate-16(ゲート16)の役割: インターフェロン誘導性の病原体排除の効率を大幅にアップする。

電子顕微鏡写真: 「病原体含有小胞」に包まれたトキソプラズマ



(Nature Immunology, Vol. 18, pp.899-910, 2017)



H29年 第1回授賞式



H30年 第2回授賞式