

安全な人工ウイルス（レプリコン）による抗ウイルス薬の開発

ー ネクストパンデミックに備える ー

鹿児島大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター
ウイルス情報テクノロジー研究分野

池田 正徳

パンデミックに備える

COVID-19

1. ワクチン
ウイルスの変異による免疫回避
2. 抗ウイルス薬
服用薬との組み合わせによる制限

ネクストパンデミック

1. ワクチン
生産体制の整備
2. 抗ウイルス薬
対策が難しい

ウイルス横断的な抗ウイルス薬の開発

これまでのウイルス治療薬開発

- ・ウイルス毎に開発
例) SARS-CoV-2治療薬

私たちが目指すウイルス治療薬開発

- ・ウイルス横断的に開発
例) SARS-CoV-2が属するβコロナウイルスに対する万能型治療薬

ウイルス横断的な抗ウイルス薬開発のメリット

現在流行しているウイルスの治療

例：SARS-CoV-2

将来流行する可能性のあるウイルスに対する備え

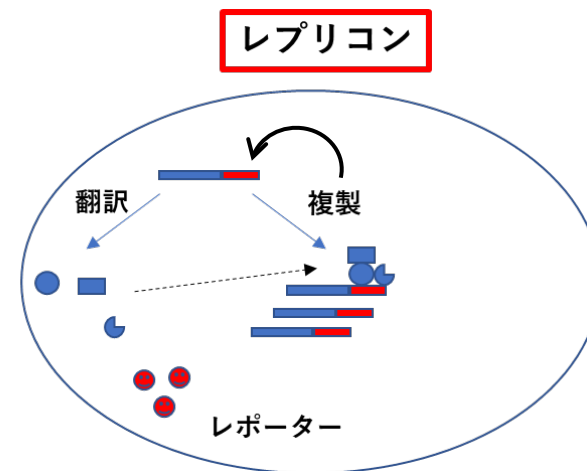
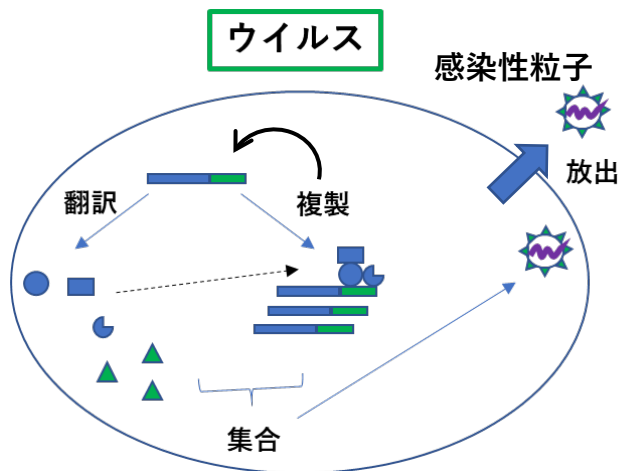
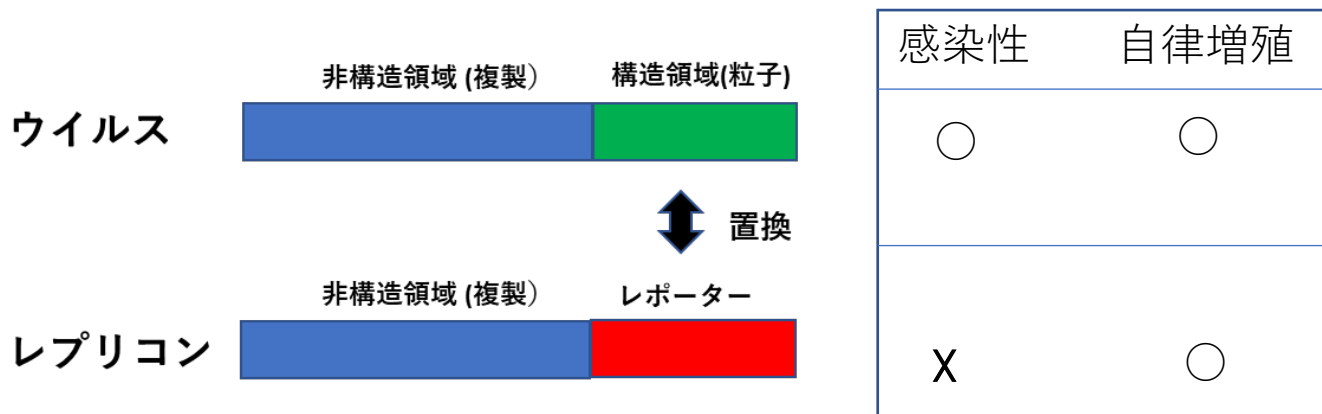
例：SARS-CoV-3, MERS-CoV-2

ヒトへの感染が報告されていないCoV

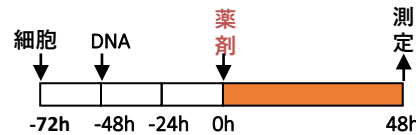
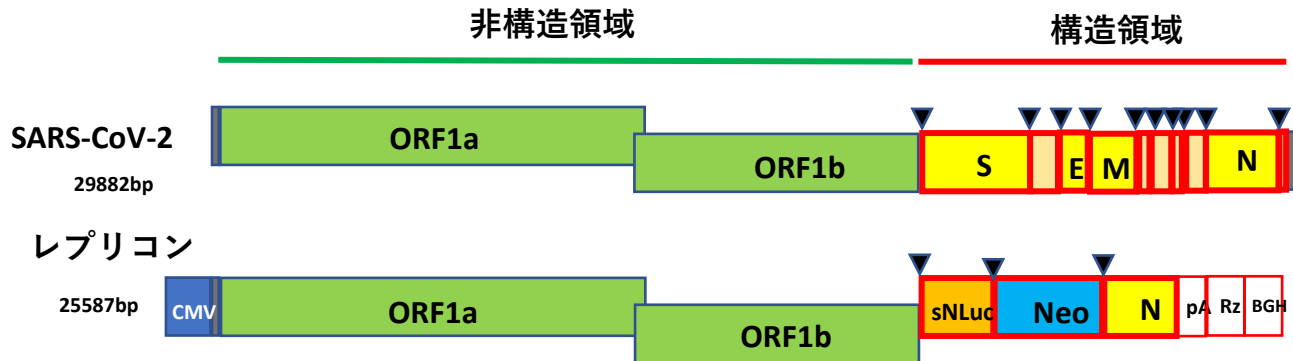
レプリコンとは？

レプリコン

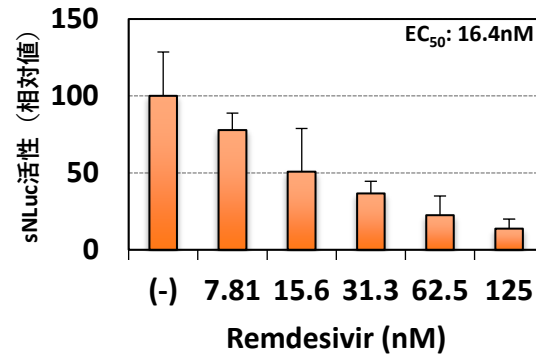
- ・ 構造領域をレポーター遺伝子などに置換した欠損ウイルス
- ・ 感染性は持たないが自律増殖する



SARS-CoV-2レプリコンについて



sNLuc: 分泌型ルシフェラーゼ
Neo: ネオマイシン耐性遺伝子



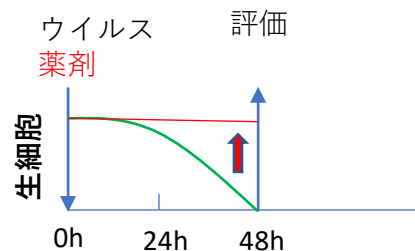
KU細胞

KU細胞株は研究室で樹立したSARS-CoV-2の増殖にフィットした独自の細胞株

SARS-CoV-2治療剤評価法の比較

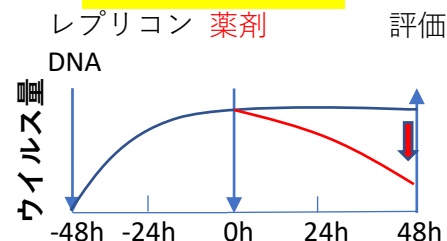
ウイルスの形態	1.評価法	2.薬剤の投与法	3. 細胞	4.Biosafety level
天然ウイルス	細胞死の阻害	感染と同時に	Vero細胞 (サル)	BSL3
レプリコン	ウイルス量の減少	感染後	KU細胞 (ヒト)	BSL2

天然ウイルス



- ・ 劇症モデル
すべての細胞が死滅する
(感染と同時に薬剤投与)

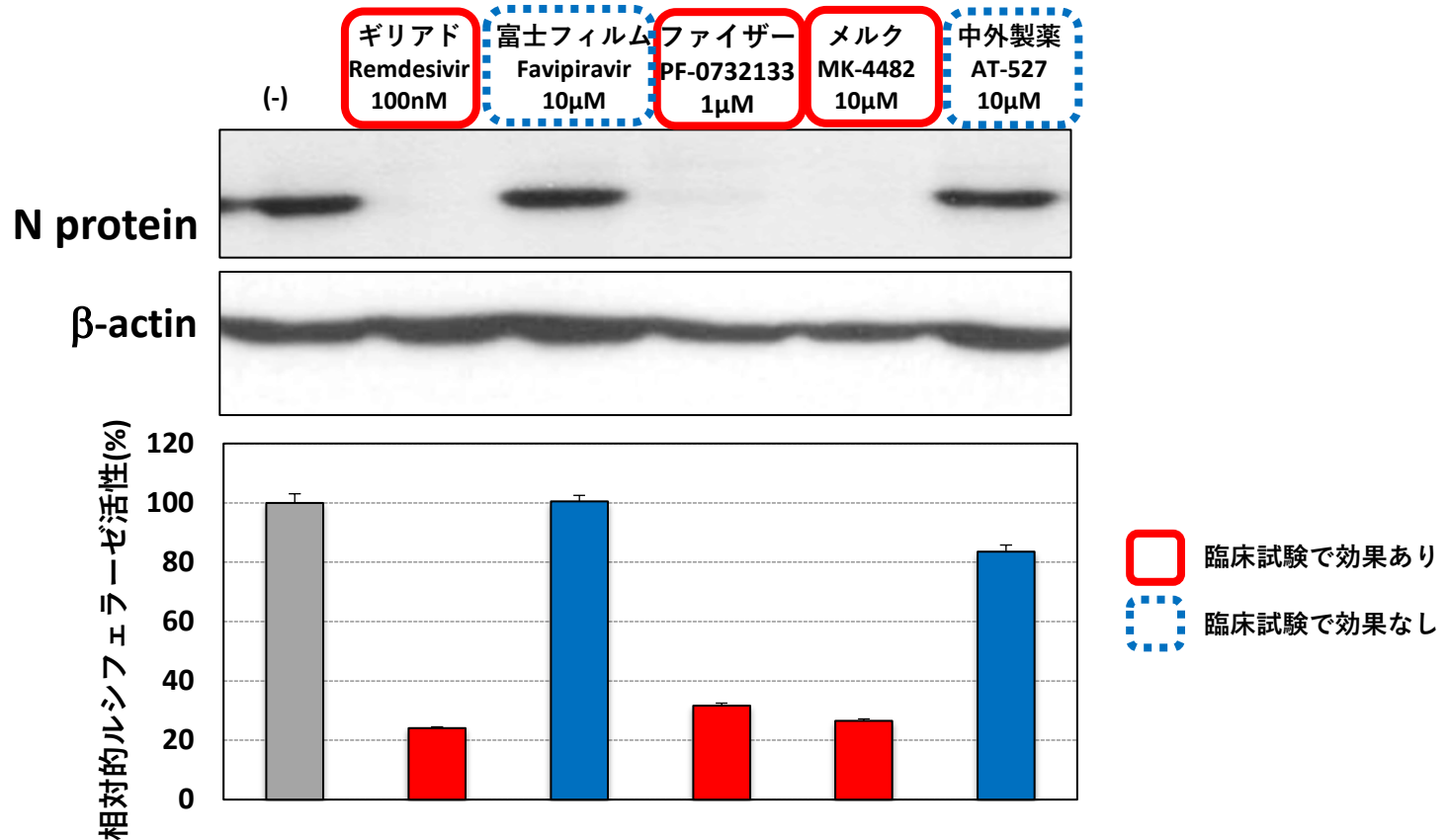
レプリコン



- ・ 急性感染モデル
細胞死なくウイルスが増殖
(感染後に薬剤投与)

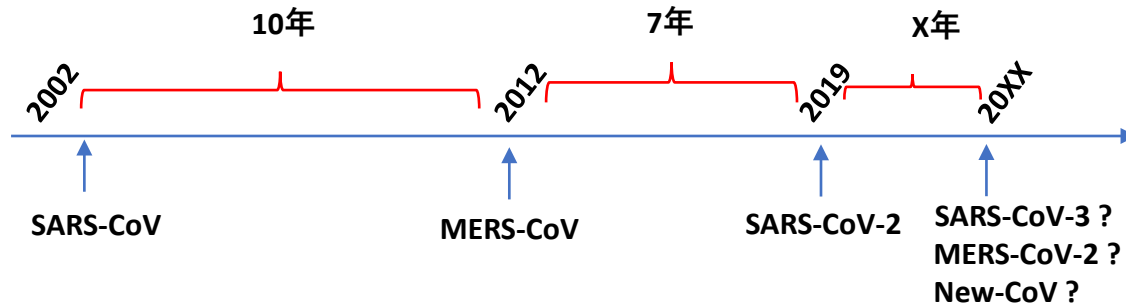
レプリコンアッセイはCOVID-19の臨床像、治療法に近いモデル

臨床試験で使用された治療薬候補のレプリコンでの評価

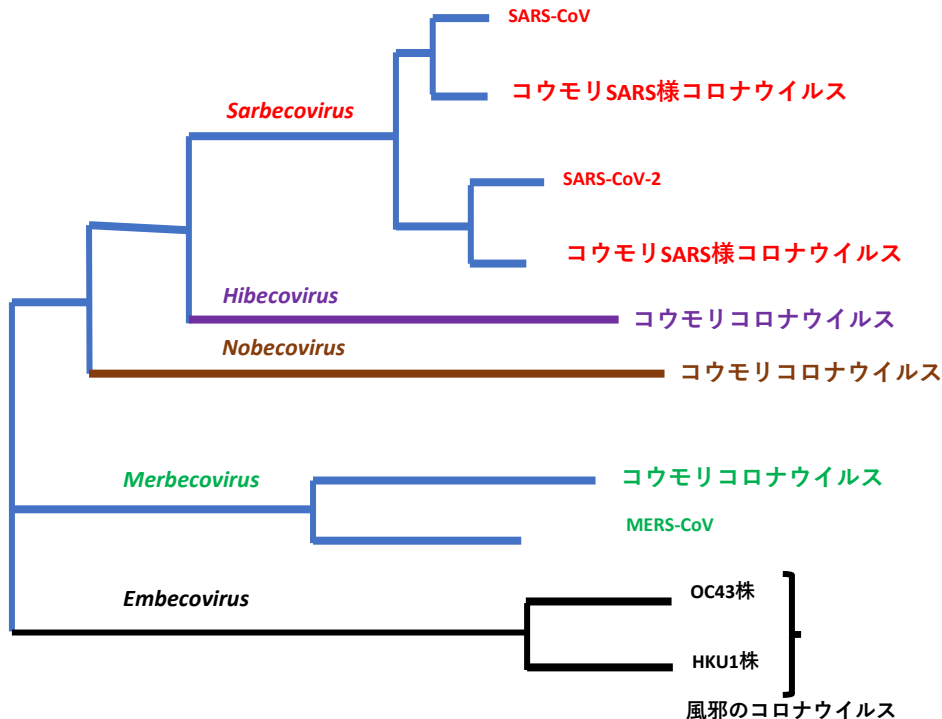


レプリコンでの治療薬評価は臨床での効果と一致した

コロナウイルスのアウトブレイクサイクルは短くなっている



βコロナウイルスには5つの亜型がある



レプリコンによって可能になること

BSL4でも取り扱うことが困難なウイルスの治療剤の開発

どのようなウイルス？

ヒトへの感染が報告されていないネクストパンデミック候補となるウイルス

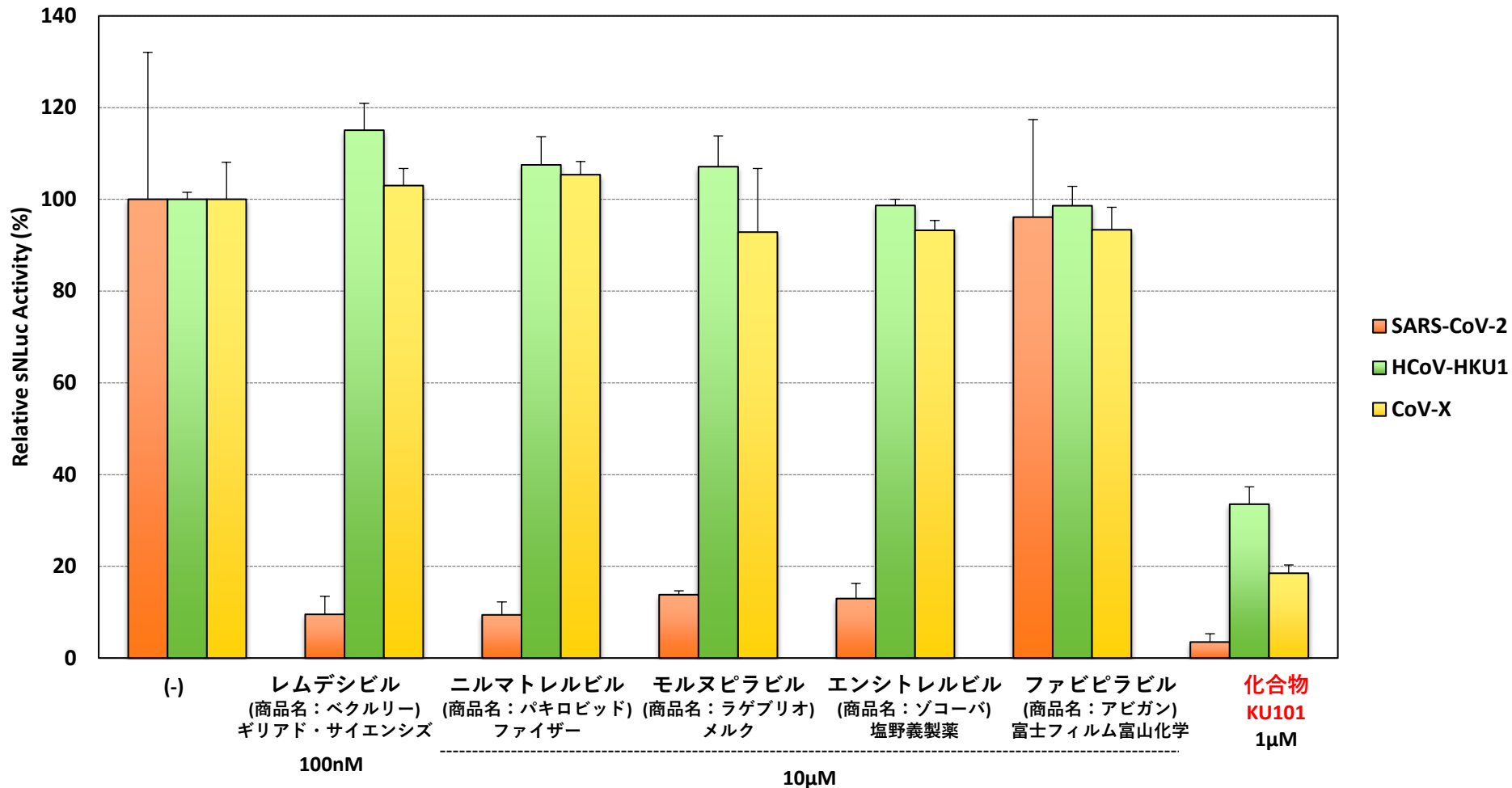
どうして

ヒトへの感染が報告されていないウイルスは人為的流失事故によるパンデミックのリスクがあるため地域住民の同意が得られない

それではどうすればいいのか？

天然ウイルスを鋳型として使用せずにレプリコンを完全人工合成する
流失事故によるパンデミックが起こらないため、安全に治療剤のスクリーニングを実施できる

βコロナウイルスレプリコンに対する化合物の効果



HCoV-HKU1: 風邪のコロナウイルス

CoV-X: ヒトへの感染が報告されていないコロナウイルス

化合物KU101はSARS-CoV-2のみならずネクストコロナにも有効な治療薬候補 10

2022年10月に哺乳類間（ミンク）で初めて高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）の流行が報告された

Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection
in farmed minks, October 2022
Monteserrat Aguero et al. Nature 28(3) 2023

これまで散発的な哺乳類間でのH5N1の感染は報告されていたが哺乳類間での流行の報告は初めて

ミンク感染H5N1では鳥では見られないPB2のT271A変異が報告されている。

T271A変異は2009年のH1N1パンデミックでも報告されており、哺乳類への感染性との関連が示唆されている。

哺乳類間での感染を増強する変異はヒトからのヒトへの流行のリスクを高めるかもしれない



Home / News / Ongoing avian influenza outbreaks in animals pose risk to humans

Ongoing avian influenza outbreaks in animals pose risk to humans

Situation analysis and advice to countries from FAO, WHO, WOA

12 July 2023 | Statement | Geneva/Paris/Rome
| Reading time: 6 min (1743 words)

BIRD FLU OUTBREAK IN MINK SPARKS CONCERN ABOUT SPREAD IN PEOPLE

A variant of H5N1 influenza that can spread between mammals could pose an increased risk.

By Saima May Sidik

An outbreak of avian influenza on a mink farm in Spain provides the strongest evidence so far that the H5N1 strain of flu can spread from one infected mammal to another.

The outbreak of H5N1 flu, reported in *Eurosurveillance* on 19 January, occurred on an American mink (*Neovison vison*) farm in Carral in October 2022 (M. Aguero et al. *Eurosurveillance* 28, 2300001; 2023).

Genetic sequencing showed that the animals were infected with a new variant of H5N1 that includes genetic material from a strain found in seagulls, as well as a genetic change known to increase the ability of some animal-flu viruses to reproduce in mammals.

The new variant puts bird flu in "uncharted territory", says Wendy Puryear, a virologist at Tufts University in Medford, Massachusetts. Researchers have warned that, unless careful precautions are taken, the disease might eventually spread among people.



A new variant of H5N1 influenza had been spreading among animals on a mink farm.

Sidik SM, Nature, 2023

世界保健機関（WHO）は、鳥インフルエンザについて、哺乳類への感染が最近急増していることで、ヒトに感染しやすく適応する恐れがあると警告した。(2023.7.12)

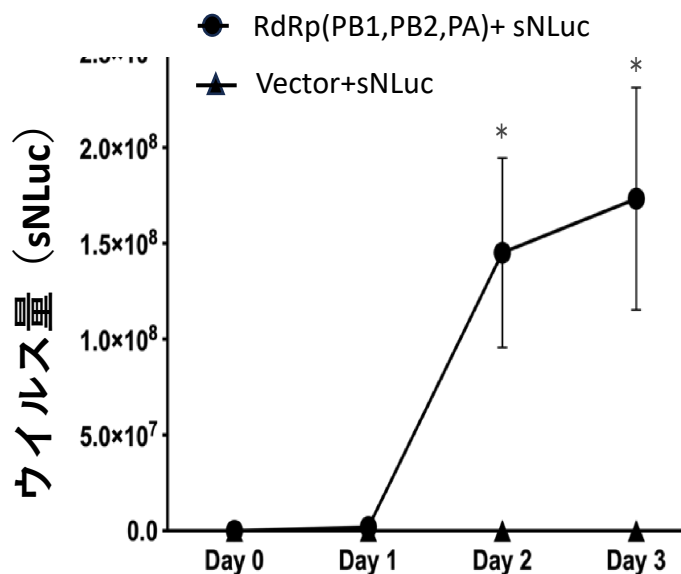
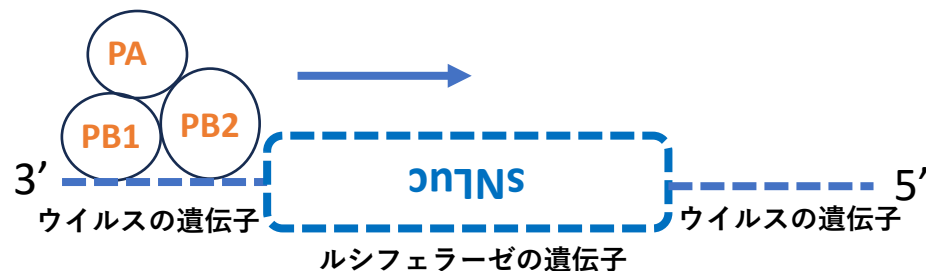
化合物KU201は野生型と変異型H5N1 RdRpに強い効果を示した

RdRp: RNA dependent RNA polymerase
の構成成分

PB1: RNAの合成

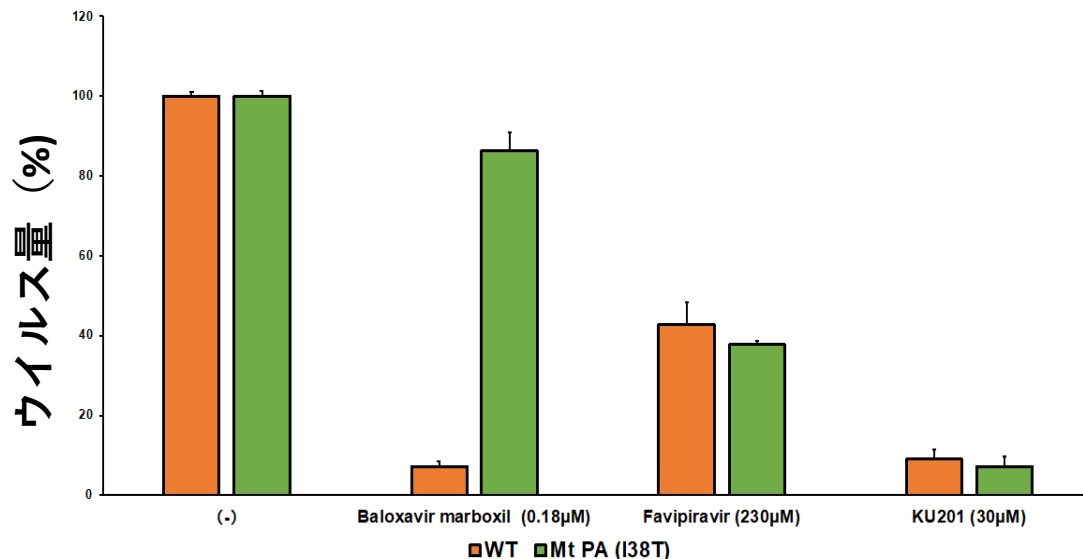
PB2: Capに結合

PA: Capの切断, ゴフルーザの標的



A/Hong Kong/213/2003(H5N1)

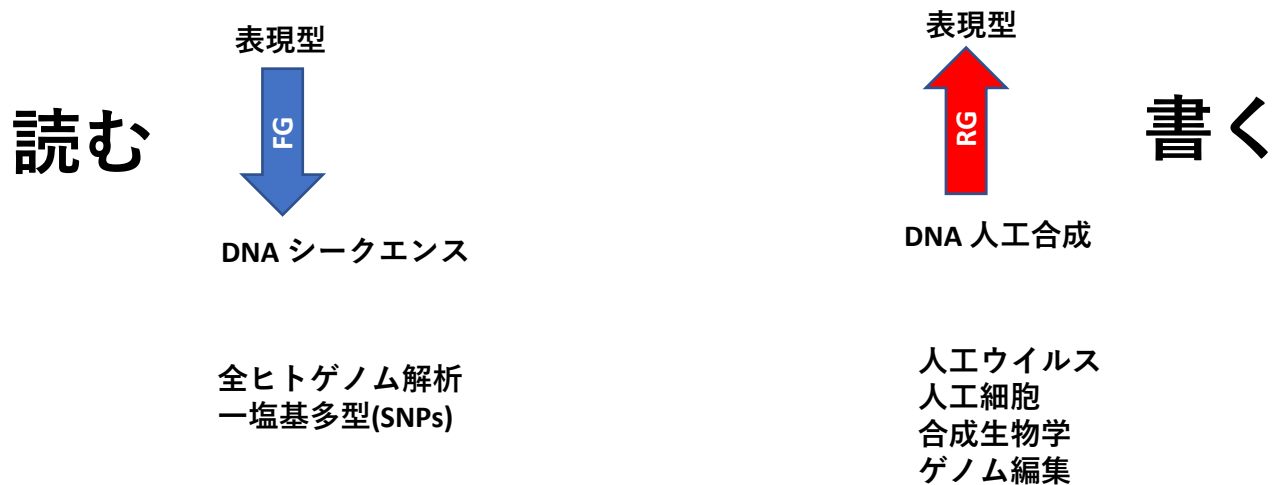
血中濃度(Cmax)での比較



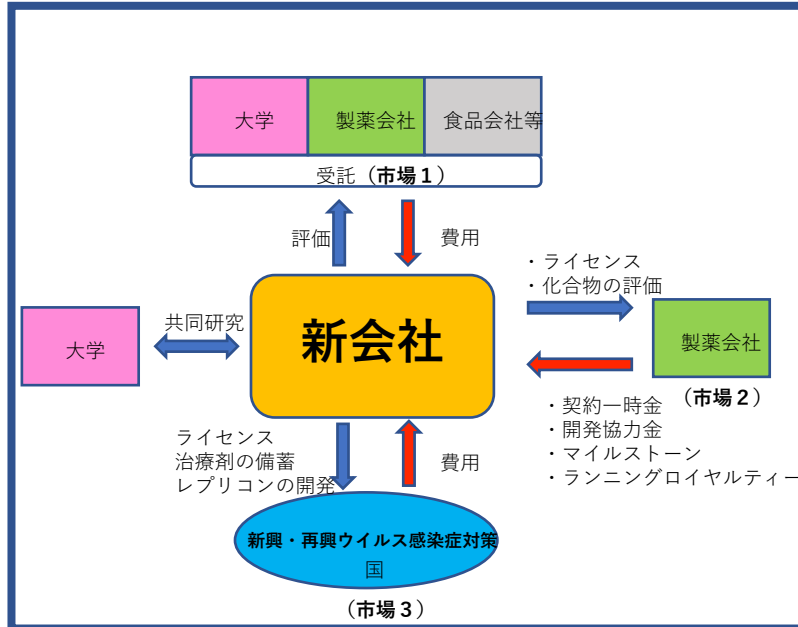
PAmt: I38T Baloxavir marboxil耐性 12

ウイルス工学により新たな価値を創造しウイルス感染症では死なない社会を実現する

～ 遺伝子を「読む」時代から「書く」時代へ～



ビジネスモデル



感染性ウイルス

自律増殖 + 感染・放出

レプリコン (自律増殖)

遺伝子の複製に必要な
タンパク質(RdRp)の遺伝子
を自ら増やす

RdRp (一回のみの増殖)

RdRpを構成するタンパク質
のみを発現する

レプリコン・RdRp

- 1) 開発済み
HCV, HBV, β コロナウイルス, flu (H1N1, H5N1)
- 2) 開発中
デングウイルス, ノロウイルス
- 3) 計画
SFTSV, HTLV-1, HPV, ニューモウイルス,
エボラウイルスなど

目標

- ・レプリコン・RdRpライブラリー
を構築しウイルス横断的治療薬
の開発を目指す