

## 地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

### 研究課題別追跡評価報告書

#### 1. 研究課題名

「抗 C 型肝炎ウイルス (HCV) 物質の同定及び HCV ならびにデングワクチンの開発」  
(2009 年 11 月～2014 年 2 月)

#### 2. 研究代表者

2-1. 日本側研究代表者： 堀田 博 (神戸大学大学院医学研究科・教授)

2-2. 相手国側研究代表者： : Ratna Sitompul (インドネシア大学医学部 (UI)・学部長)

#### 3. プロジェクトの概要

本プロジェクトは、抗 C 型肝炎ウイルス (HCV) 治療薬ならびに、HCV およびデングウイルスワクチンの開発を目指した。プロジェクト終了時における主な研究成果には、インドネシアや日本の薬用植物・天然抽出物から抗 HCV 治療薬の候補化合物を複数同定、国内企業と連携してビフィズス菌を活用した HCV 経口ワクチン候補の開発に成功、デングウイルス 1 型から 4 型に効果を有する DNA ワクチンにより中和抗体が誘導されることを証明したことが挙げられる。本プロジェクトは、下記の 4 つの研究項目から構成される。

- 1) C 型肝炎ウイルス (HCV) に対する新規抗ウイルス治療薬候補の同定
- 2) HCV 予防・治療両用ワクチン候補株の作製
- 3) デングウイルス DNA ワクチン候補の作製
- 4) 国際共同研究の実施、研究技術及びノウハウの蓄積と研究者の人材育成

#### 4. 評価結果

本プロジェクトの終了後、インドネシア側の学内資金や日本側の外部研究資金が活用され、アイルランガ大学、インドネシア大学、インドネシア科学院 (LIPI) といった当時の共同研究機関との国際研究が継続されていることが評価できる。また、プロジェクト期間中にアイルランガ大学へ導入された核磁気共鳴装置 (以下、NMR と称す) は、現在も学内の共用研究機器として有効活用されており、必要な運営費・維持管理費が学内資金と機器使用料により賄われていることは、相手国の研究開発能力の強化という意味では望ましい成果である。

本プロジェクトでは、インドネシアや日本の薬用植物・天然抽出物から抗 HCV 治療薬の候補化合物が複数同定され、国内企業との連携でビフィズス菌を活用した HCV 経口ワクチン候補が開発された。同ワクチン候補については、ウイルス学的著効率が飛躍的に高まった Direct Acting Antiviral 薬が臨床応用されたことから事業化を断念した。その後、対象症

例を変更した上で国内企業との産学連携が継続している。また、他の国内製薬企業とも連携した HCV とデングウイルスに対する天然物由来の有用成分の開発が継続していることを評価する。しかしながら、本プロジェクトの上位目標（プロジェクト終了から5年後に達成すべき目標）である「各ワクチンの上市」には至っておらず、実用化に向けた研究継続を期待したい。

#### 4-1. 研究の継続・発展

[各グループの現在の状況]

##### 【グループ1】薬用植物からの粗抽出液の採取と分画

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の薬用植物資源研究センター（当時の共同研究機関）の研究資金により、同グループの研究設備・人員などの研究体制がより充実されている。その結果、天然物（薬用植物や動物分泌物など）に由来する有用成分の同定が進み、その生理活性の検討が行われたことは社会実装の観点から望ましい成果といえる。また、国内製薬企業との産学連携によって、HCV とデング熱に有用な成分を含む天然物が探索され、当該感染症やその他の疾病の治療・予防への応用に貢献したと評価できる。

##### 【グループ2】薬用植物の粗抽出液の抗 HCV 作用のスクリーニング、作用機序の解析と粗抽出液分画成分の抗 HCV 作用の検定

インドネシア側の共同研究者（当時）が代表者となり、インドネシアの国際共同研究事業の中で新規抗ウイルス剤の探索・同定が継続されている。また、他国との国際共同研究（京都大学農学研究科とエジプトの大学）では、本プロジェクトで確立された研究手法がサソリ毒などの天然物のスクリーニングに活用されている。

社会実装の観点から、本プロジェクトにて同定された抗 HCV 活性を有する化合物に関して国内特許・PCT 国際特許の出願が行われたことは望ましい成果である。また、本プロジェクトにて策定された感染症対策およびバイオテクノロジーに関する指針がインドネシア政府の政策に反映されたことが評価できる。

##### 【グループ3】HCV 発現組換え水痘生ワクチン候補の開発

本プロジェクトでは、国内製薬企業と神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科との共同研究によってビフィズス菌を活用した HCV 経口ワクチン候補が開発された。これは C 型肝炎ウイルスの NS3 タンパク質のエピトープを組換えビフィズス菌に組み込んだものであった。しかしながら、同年に NS3 プロテアーゼ阻害作用と NS5A 多機能タンパク質阻害作用や NS5B RNA ポリメラーゼ阻害作用を有し、ウイルスに直接作用する DAA (Direct Acting Antiviral) 薬が臨床応用され、HCV 排除の劇的な改善が達成されたため、事業化を断念することになった。

#### 【グループ4】 デングウイルス DNA ワクチン候補の開発

デングウイルス 1 型から 4 型に効果を有する DNA ワクチンを作製し、マウス動物実験により中和抗体が誘導されることを証明した。

また、本プロジェクトの共同研究者であった亀岡教授（神戸大学）は CRISPR-Cas9（Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated proteins）を活用し、インドネシア研究者らと HIV 感染 T 細胞における HIV 増殖を抑制する実験的手法を確立した。また、同氏は日本医療研究開発機構（以下、AMED と称す）の「感染症研究国際展開戦略プログラム（J-GRID と称す）」の採択課題でもインドネシア研究者らと HIV 研究を主導していることを評価する。

また、他ファンド（東京都「デング熱感染予防ワクチン開発特別研究」）では開発途中の新規デングワクチンのインドネシア導入が検討されている。新規ワクチン開発にかかる企業からの共同研究講座（寄附講座）が設置されたことも望ましい状況である。

#### 4-2. 地球規模課題の解決に向けた科学技術の進展への貢献

本プロジェクトに参加した日本側若手研究者は、他のファンド（日本学術振興会（JSPS）の二国間共同研究事業、日本医療研究開発機構の感染症研究国際展開戦略プログラム）を獲得して、C 型肝炎ウイルス・B 型肝炎ウイルスに関する国際共同研究を継続している。また、国内製薬企業と連携して HCV とデング熱ウイルスを標的とする天然物由来有用成分を活用した治療薬開発が継続されていることが評価できる。しかしながら、開発されたワクチン等の上市（上位目標）の見通しは立っておらず、これまでの国際共同研究の成果をどのように臨床研究へ繋いでいくのが課題として残っていると考えられる。引き続き、公的なファンドのみならず、国内外の製薬企業との対話や連携による展開を模索することを期待する。

#### 4-3. 地球規模課題の解決および社会実装に向けての発展

本プロジェクトによる提言がインドネシア政府の感染症対策およびバイオテクノロジーに関する政策に反映されたことが評価できる。また、インドネシア国内における研究基盤の整備という観点から、プロジェクト期間中にアイルランガ大学へ導入された NMR が現在も学内の共用研究機器として活用され、運営費・維持管理費が学内資金と機器使用料により賄われていることが評価できる。

#### 4-4. 日本と相手国の人材育成や開発途上国の自立的な研究開発能力の向上

プロジェクト終了後も、NMR を活用してインドネシアにおける薬用植物研究に携わる人材が輩出されていることは望ましい成果である。また、日本側若手研究者が SATREPS に取り組んだことにより、他ファンド（JSPS「二国間共同研究事業」など）を獲得し、国際共同研究のリーダーに成長していることが評価できる。

本プロジェクトに参加した日本側サブリーダー複数名（准教授クラス）は、プロジェクト

終了後に教授へと昇任し、インドネシアとの共同研究を継続している。これは、研究代表者（当時）の堀田教授がプロジェクト終了後に控えた自身の退職に先駆け、サブリーダーらの人材育成に注力してきたことが要因と考えられる。新薬やワクチンには長期の開発期間が必要である。このため、堀田教授の事例のように、退職を控えたプロジェクト代表者は余裕をもってプロジェクト体制や研究室を若手研究者に引き継ぐことが望ましいと考える。

#### **4－5. 国際科学技術協力の強化、科学技術外交への貢献等**

インドネシアのアイランガ大学と神戸大学は、J-GRID の中で感染症対策共同研究を継続しており、その代表者である森教授（神戸大学）が「ヒトヘルペスウイルス 6B 受容体の発見とウイルス侵入機構の解明」について小島三郎記念文化賞を受賞（2017 年 10 月 時点）した。

本プロジェクトでは、日本側研究者らはインドネシアに足繁く通い、相手国研究者らとの信頼関係の構築に努めた。その結果、相手国研究者らとのイコールパートナーシップが形成され、プロジェクト終了後の共同研究の円滑な実施が可能になったと評価できる。

本プロジェクトの終了評価時の要望事項にもあるように、引き続き新規化合物およびワクチン候補の実用化・上市に向けて研究を継続することを期待する。

以上

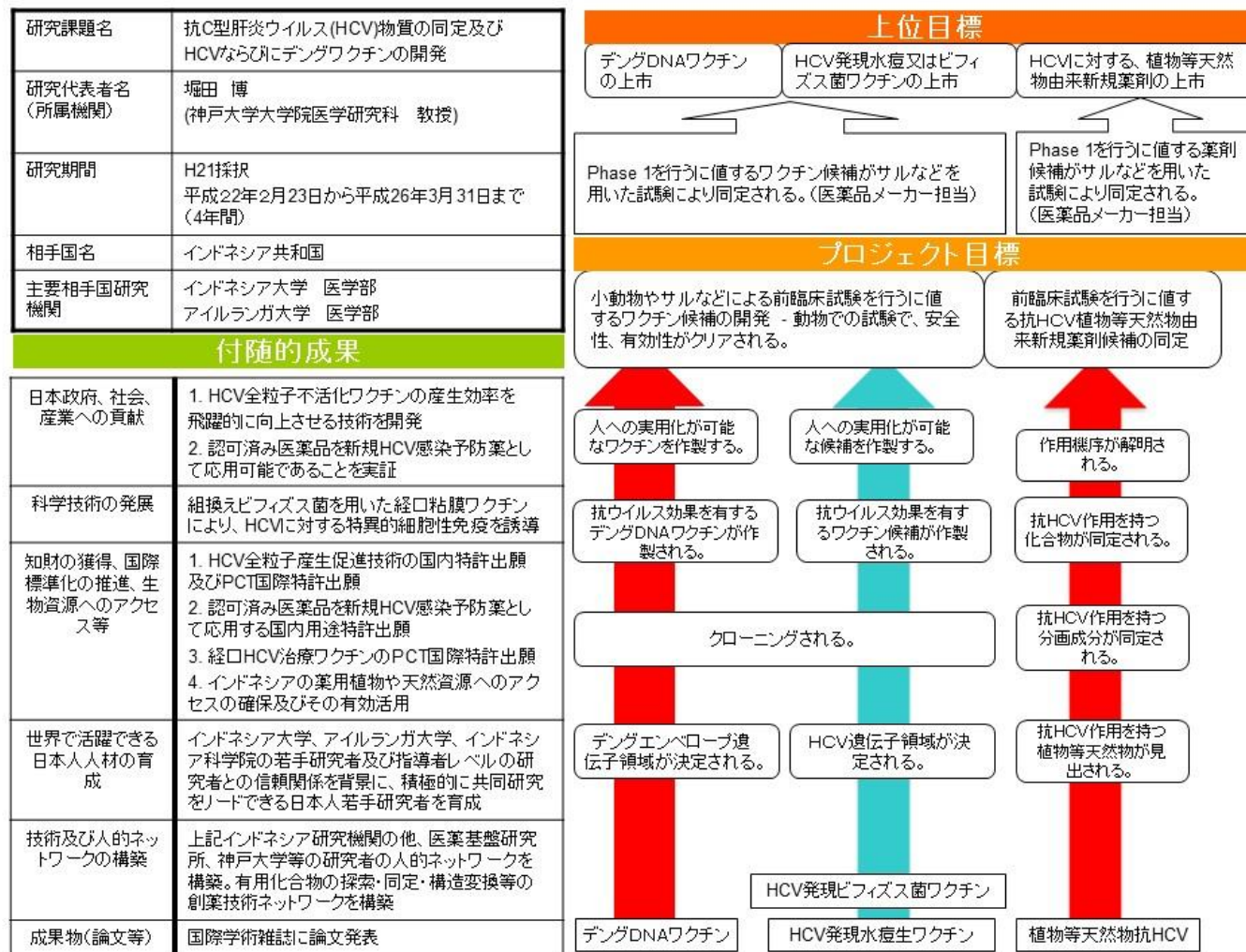


図1 プロジェクト終了時における成果目標シートと達成状況