

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： ウイルス感染における糖鎖機能の解明と創薬への応用

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究代表者

鈴木 康夫(中部大学生命健康科学部 教授)

主たる共同研究者

鈴木 隆 (静岡県立大学薬学研究科 教授)(平成 18 年 4 月～)

岡 昌吾 (京都大学大学院医学研究科 教授)(～平成 17 年 4 月)

加藤 晃一 (名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授)

西田 芳弘 (千葉大学大学院園芸学研究科 教授)

星野 洪郎 (群馬大学大学院医学系研究科 教授)

森 一泰 (国立感染症研究所エイズ研究センター 主任研究官)(平成 16 年 5 月～)

森田 公一 (長崎大学熱帯医学研究所 教授)

照沼 大陽 (埼玉大学大学院理工学研究科 教授)(平成 18 年 9 月～)

3. 研究内容及び成果

本研究は、「糖鎖」、「ウイルス」、「創薬」をキーワードに構築された。本研究が目指すものは、「ウイルス感染における機能的グライコミックスの推進とこれによる創薬への応用」である。ここで取り上げる「創薬」には、「抗ウイルス薬、ウイルスセンサーなどを含む診断薬、ウイルス吸着素材などの開発基盤の創製」が含まれる。本研究により、今まで申請者が開拓してきた「糖鎖ウイルス学:Glycovirology」領域の我が国および世界における拡充も目指した。

本研究では、克服されるべき重要な感染症原因ウイルス「インフルエンザウイルス、デングウイルス、パラインフルエンザウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)」をとり挙げ、糖鎖構造解析、独自のウイルス糖鎖受容体認識・宿主域特異性解析技術、ウイルス構成分子の感染細胞内 in situ 可視化技術、遺伝子組み換え技術、安全なウイルス遺伝子を backbone とした高病原性ウイルスタンパク質発現ウイルス粒子 (pseudo virus) 作成技術、病原性を著しく低減させたワクチン株ウイルス作成技術、創薬を目的とした糖鎖化学合成およびウイルス感染阻害新評価技術などを開拓、リバーシジェネティクスによる人工変異ウイルス粒子作成法の開拓なども達成し、糖鎖研究、創薬研究と融合させた。

その結果、上記ウイルスの宿主域変異機構、ウイルス流行のメカニズム、ウイルス受容体分子の精密構造と作用機構、ウイルスの増殖、病原性発現機構、ワクチン株ウイルス産生、免疫誘導などにおける糖鎖の役割を明らかにした。これらの成果を基に、様々な糖鎖性ウイルス感染阻害分子、ウイルス吸着分子を発見した。開始当初、「糖鎖」、「ウイルス」、「創薬」をキーワードとし、これらを融合させた新しい研究分野の創製を目指した。現在、「糖鎖生物学/糖鎖化学」、「ウイルス学」、「創薬」を融合させた新しい研究領域が創製されたとと言える。

発表原著論文:119 報;その他の著作物(総説、書籍など):121 報;特許出願数:国内出願、22 件;海外出願 7 件を創出した。

サブグループにおける研究内容及び成果:

鈴木康夫/鈴木 隆・ウイルス感染グライコミックスグループ:代表者(鈴木康夫)は、全体を統括すると同時に、インフルエンザウイルス(高病原性トリインフルエンザウイルスを含む)、パラインフルエンザウイルスおよびデングウイルス感染と糖鎖関連の役割と創薬への応用を担当した。顕著な成果として、インフルエンザウイルス

のシアロ糖鎖を介する宿主間伝播、宿主域変異、抗原性変異、病原性発現、ウイルスの宿主からの出芽機構の解析、世界流行発生機構など、同ウイルス感染におけるウイルスの糖鎖および宿主細胞レセプター糖鎖の構造・役割を解明した。特に、シアロ糖鎖を認識するインフルエンザウイルスヘマグルチニン(HA)およびノイラミニダーゼ(NA)スパイクの変異・進化、それらの病原性、宿主域変異、世界流行における糖鎖の役割を分子レベルで解明した。現在、世界的拡散、ヒトへ伝播を果たしている高病原性トリインフルエンザウイルスのヒト間伝播を可能とする変異機構、1918年スペインインフルエンザのヒト間流行変異機構も、世界に先駆けて解明した。さらに、パラインフルエンザウイルス宿主受容体シアロ糖鎖の構造、感染機構、病原性発現機構、年間800万人を超える感染者を出すデングウイルスの糖鎖受容体などを明らかにした。この過程で、20を超える次世代抗ウイルス薬として期待される天然および化学合成新規糖化合物を見出した。その一部は動物実験でも効果が認められた。

加藤晃一・構造解析グループ: 多次元 HPLC 法、質量分析法、NMR 法を駆使してウイルスや宿主細胞に含まれる糖鎖の構造解析を行う世界でもトップクラスの技術基盤を確立した。これを応用して、インフルエンザウイルス糖鎖、宿主細胞レセプターシアロ糖鎖のプロファイリング、構造・相互作用を明らかにした。

西田芳弘/小林一清・ナノ糖鎖クラスターグループ: 糖鎖とウイルスとの結合性は糖鎖をクラスター化することにより数百倍上昇することを確認、その上で、硫酸化糖とシアル酸の構造類似性に着目、各種シアロ糖鎖、硫酸化糖鎖クラスターの分子設計、合成法の確立、ライブラリーの作成を行い、10を超える抗インフルエンザ活性糖鎖を合成した。

星野洪郎/森 一泰・HIV 感染における糖鎖機能解析グループ: HIV 感染に必須なコレセプター、GPR-1 の N-末ペプチドによる強力な感染阻害活性を発見。HIV および HTLV-1 感染において、ヘパラン硫酸プロテオグリカンの重要な関与を見出した。サルを用いた研究で、免疫不全ウイルス(SIV)糖鎖欠失による弱毒化を発見、全く新規なデザインによるワクチン開発の可能性を開いた。

森田公一・糖鎖機能によるデングウイルス感染の制御グループ: デングウイルス (I-IV 型) に共通な新たな糖鎖受容体分子 (パラグロボシド) を同定し、これを利用したデングウイルス感染阻止剤の開発を行った。現在、治療薬、ワクチンが皆無のデング熱、デング出血熱の制圧をめざす独創的成果が得られた。

照沼太陽・糖鎖合成グループ: ウイルスの糖鎖受容体を模倣した新規クラスター化糖鎖(デンドリマー)を合成し、抗インフルエンザ活性、抗デングウイルス活性分子を見出した。

以上、各サブグループは各々の専門性を生かし、且つ、一丸となって協力した結果、本研究拠点が世界に例を見ない「糖鎖ウイルス学, Glycovirology」という新領域遂行拠点として成長したと思われる。

4. 事後評価結果

4 - 1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

シアロ糖鎖を認識するインフルエンザウイルスヘマグルチニン(HA)およびノイラミニダーゼ(NA)スパイクの変異・進化、それらの病原性、宿主域変異および世界流行における糖鎖の役割を分子レベルで解明した。現在、ヒトへ伝播している高病原性トリインフルエンザウイルスのヒト間伝播を可能とする変異機構および 1918 年スペインインフルエンザのヒト間流行変異機構を、世界に先駆けて解明した。また、デングウイルス(I - 型)に共通な新たな糖鎖受容体を同定し、これを利用したデングウイルス感染阻止剤の開発を行なった。インフルエンザばかりでなく、パラインフルエンザ、HIV、SIV、デングウイルスに対する感染阻害剤 23 種類を見出し、これらの成果を多数の論文発表や特許出願している。

論文発表(国内 0件、国際 119件) 招待講演(国内 20件、国際 23件)

口頭発表(国内 192件、国際 50件) 特許出願(国内 22件、海外 7件)

4 - 2 . 成果の戦略目標・科学技術への貢献

インフルエンザウイルスは変異し易い。特にトリインフルエンザウイルスがヒトに伝播し易い型に変異する分子機構を明らかにしたことは、高く評価される。また、ヒト-ヒト間の伝播を可能とする変異の分子シグナルを捕らえる監視技術の開発等、ユニークな研究成果があった。スペイン風邪の様なパンデミックなインフルエンザ発症の阻止に向けた研究成果と言える。インフルエンザの新しい感染阻害剤として、ウイルスの宿主への吸着・侵入の阻害、出芽の阻害、転写阻害、吸着・出芽の両ステップの阻害等、多数見出しており、これらが創薬に結び付くことを期待したい。現在、治療薬、ワクチンが皆無のデング熱、デング出血熱の制圧をめざす手がかりが得られたことも評価したい。これらの研究成果は、社会的に要請度の高いものであり、今後の発展も期待できる。

4 - 3 . その他の特記事項(受賞歴など)

研究チームはウイルス感染に関する研究グループにより構成され、代表者が全体をうまくコントロールして成果を挙げた。研究代表者のウイルス学と糖鎖科学を融合させた糖鎖ウイルス学を充実させたいという意気込みが、この5年間の研究により実ってきたという印象を受ける。グループの一員にウイルス病態学の専門家が必要だったかも知れない。

研究代表者の鈴木康夫は、平成 16 年度日本薬学会賞および平成 16 年度中日文化賞を受賞した。また代表者は Sialoglycoscience 2006, 5th International Conference, Mishima, Japan を開催した。