

**地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)**  
**研究課題別終了時評価報告書**

**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系研究科・教授)
2. 2. 相手側研究代表者：Ratna Sitompul(インドネシア大学医学部 (UI)・学部長)

**3. 研究概要**

現在、C型肝炎ウイルス(HCV)慢性感染者は、我が国で約200万人、全世界で約1億3,000万人と推定されている。C型肝炎ウイルスに慢性感染している者が肝硬変及び原発性肝がんにより死亡することを防止するために、C型肝炎ウイルス感染に対する抗ウイルス薬治療が不可欠である。現在世界的に最も有効とされているPEG インターフェロンとリバビリンの併用療法によっても、ウイルスを完全に排除して治癒に至るのは約半数の者のみである。残る半数の患者に対しては、新規抗ウイルス治療薬の開発や、治療用ワクチンの開発など、より有効な新規治療法の開発が求められている。

一方、アジア地域の発展途上国を中心に、デング熱/デング出血熱が蔓延しており、保健衛生上、大きな問題になっている。全世界でデング熱の年間患者数は5,000万人、より重症なデング出血熱患者数は50万人、デング出血熱の死亡率は約2.5%と推定されている。地球温暖化等の影響により媒介蚊の生息地域が拡大し、それに伴いデング熱の発生地域も地球規模で拡大している。デング出血熱は血清型の異なるウイルス株に再感染した時におこりやすいことが知られており、デング熱/デング出血熱の予防に必要なワクチンは、複数の血清型のウイルス抗原を同時に免疫する必要があるが、有効なワクチンは未だ開発されていない。予防ワクチン及び抗ウイルス治療薬の開発が強く求められている。

本研究では、HCV 予防・治療両用ワクチン及びデングウイルス予防ワクチンの開発を目指し、下記の研究項目を実施する。

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

医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターが保有する薬用植物、およびインドネシア大学・アイルランガ大学が保有するインドネシア特有の薬用植物資源・天然抽出物を用いて、近い将来、臨床応用可能な HCV 抗ウイルス薬の候補物質を同定すると共に、将来にわたって原発性肝がんや肝硬変の危険性に曝されている多くの慢性 C 型肝炎患者を治療する新規薬剤の開発を目指す。

2) HCV 予防/治療両用ワクチン候補株の作製

水痘生ワクチンに組み込んだ組換え HCV ワクチン候補株を作製し、免疫誘導能につい

て調べる。

3) デングウイルス DNA ワクチン候補の作製

インドネシアで流行している4種類の血清型に対するデングウイルス DNA ワクチン候補株をそれぞれ4種類作製し、免疫誘導能について調べる。

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

インドネシア大学とアイルランガ大学への研究技術や学術情報等のノウハウの移転・蓄積と研究者の人材育成を通して、他の新興・再興感染症に対するワクチンや抗ウイルス薬の開発を可能にする研究基盤を構築する。

## 4. 評価結果

### 総合評価 (A+ : 優れている(所期の計画をやや上回る取り組みが行われ、大きな成果が得られた))

本研究では、当初の計画通り、インドネシアの薬用植物・天然抽出物より抗 HCV 活性を有する化合物を 17 種類同定、医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターの保有する薬用植物より抗 HCV 活性を有する化合物を 10 種類同定した。また HCV 粒子の産生を 40 倍促進する化合物を見出した。同化合物について国内特許申請および PCT 国際特許出願を行なうとともに、HCV 不活化ワクチンの工業的量产に有用なものとして、バイオ関連企業等と連携し実用化を進めている。

さらに、本プロジェクトで見出した技術を応用し、HCV NS3 発現組換えピフィズス菌を作製し、経口投与の治療ワクチン候補を開発した。国内特許出願及び PCT 国際特許出願を行ない、関連企業と連携し実用化を検討している。本ワクチン候補は安価かつ安全な併用治療ワクチンとして期待できるものであり、医療経済上の大きな利点を持っているものと高く評価される。

プロジェクトで多くの成果が得られた要因の一つとして、研究代表者の優れたリーダーシップと長期常駐研究者が中心となり根気よく技術指導を進めたこと、及び研究代表者の長きに渡るインドネシア側研究者との良好な協力関係を基に、両国間において十分にコミュニケーションが図られ研究推進がなされた事が上げられる。

以下に、評価項目における特筆すべき内容を列挙する。

#### 4-1. 地球規模課題解決への貢献

本プロジェクトでは、薬用植物資源・天然抽出物を用いて HCV に対する新規抗ウイルス治療薬候補物質を同定することを1つの目標として進めてきた。情熱と愛情を持ち、効率よく多くの抗 HCV 化合物を見出したことは高く評価できる。特に当初のプロジェクト目標と相反する HCV 粒子産生促進作用を有する化合物を開発し、工業的量产に応用できるものとして実

用化を進めていることは、今後のワクチン製造に有用なものとして評価できる。

また、開発したHCV NS3発現組換えビフィズス菌による経口ワクチン候補は、安価かつ安全に作製ができ、開発途上国においても実用化が可能なものであり、かつ、細胞性免疫機能を高めることで、C型肝炎に対する現在の標準治療法の治療効果を向上させ、医療費全体を削減することにもつながるものとして期待できる。

さらに現在インドネシアで流行しているデングウイルス1型から4型の流行株に最も効果が高いと考えられるデングDNAワクチン候補を4種類作製し、それらを混合した4価デングDNAワクチンをマウスに免疫させ、4種の型のホモタイプウイルスに対する中和抗体が誘導されることを実験的に証明した。インドネシア側が日本側と共同でインドネシア国内特許出願を予定している。デング熱ウイルスワクチン開発において、学術的に前進したものとして評価できる。

今後は、本プロジェクトにて見出した薬剤候補の作用メカニズムの解明がより重要であり、また医学・医療産業上利用価値が高いと考えられる化合物及びワクチン候補の実用化に向けて、継続した研究推進を期待したい。

#### 4-2. 相手国ニーズの充足

プロジェクトの成果が与えるインパクトは高い。見出した成果を更に進展させ実用化ができれば、インドネシア国における問題解決に大いに役立つものと評価できる。

また、着実な技術移転がなされ、供与された機材は、研究者に有効活用されている。数多くのインドネシア側研究者に博士号を取得させるなど人材育成の面においてもプロジェクトの貢献度は非常に高い。カウンターパートはじめインドネシア研究者は非常に熱意があり、プロジェクト終了後の成果の実装化について、また機材のメンテナンス等の運用方法についても双方の話し合いの下で具体的に検討されている。研究代表者、長期常駐研究者の熱心な指導と、両国の非常に良好な信頼関係によるものとして高く評価される。

本プロジェクトの研究成果により、インドネシア共同研究者がインドネシア政府主導の横断的デングワクチン開発研究コンソーシアムに参加が認められた。今後は同コンソーシアムの枠組み内で国営製薬企業との連携を通し、インドネシア国内での実用化を目指しており、プロジェクトにおける成果を基盤に持続的に発展し得るものとして期待できる。

#### 4-3. 付随的成果

本プロジェクトにて多くの有益な新規薬剤候補物を同定したこと、新たな治療法を見出したことは、C型肝炎ウイルス感染症対策へ大きく貢献したものと高く評価できる。特に、HCV 組換えビフィズス菌による経口ワクチン候補が実用化されれば、日本の医療経済に与えるインパクトは非常に大きい。

学術成果については、53報(国際誌)の論文が科学雑誌に発表・投稿され、また学会発表は招待講演13件(国内8件、国際4件)、口頭発表48件(国内36件、国際12件)、ポスター発表75

件(国内 60 件、国際 15 件)と非常に多くの成果発表がなされている。さらに、知財出願についても 3 件の国内出願、2 件の PCT 国際出願がなされたことは高く評価出来る。今後の実用化へ向けた研究基盤として期待したい。

研究代表者の優れたリーダーシップにより、両国間、両国内のコミュニケーション、人的ネットワークが良好に構築された。またインドネシアに長期駐在した日本人若手研究者の活躍は、プロジェクトの高い成果を生み出した大きな要因であると評価される。一方で、大学院生を含むより多くの日本人若手研究者をプロジェクトに参画させて欲しかったと言える。

#### **4-4. プロジェクトの運営**

研究代表者は頻繁にインドネシアに渡り、相手国側研究者と十分に協議の上で研究推進がなされた。長きに渡る代表者の人脈と優れたリーダーシップによるものと高く評価される。インドネシア側の 3 つの研究機関共に良好な関係性を構築の上でプロジェクト管理がされたことは、長期駐在研究者の貢献度も非常に高い。

供与された機材の多くも、効率的かつ有効に活用されている。プロジェクト終了後においてもインドネシア側で積極的な活用が見込まれる。

プロジェクトにて得られた成果についても、順調に学会発表、論文化されている。成果物の今後の更なる展開を目指し、継続した研究推進を期待したい。

#### **5. 今後の研究に向けての要改善点および要望事項**

本プロジェクトにて開発した新規化合物及びワクチン候補の実用化に向けて、継続した研究推進を期待したい。

プロジェクトの継続課題としての同様の研究費取得は難しいと考えられるが、積極的に新しい方向性を模索いただき、構築したインドネシア側研究者とのネットワークが今後も継続し発展されることを期待したい。

以上

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
研究代表者名 (所属機関)	堀田 博 (神戸大学大学院医学研究科 教授)
研究期間	H21採択 平成22年2月23日から平成26年3月31日まで (4年間)
相手国名	インドネシア共和国
主要相手国研究 機関	インドネシア大学 医学部 アイランガン大学 医学部
<b>付随的成果</b>	
日本政府、社会、 産業への貢献	1. HCV全粒子不活化ワクチンの生産効率を飛躍的に向上させる技術を開発 2. 認可済み医薬品を新規HCV感染予防薬として応用可能であることを実証
科学技術の発展	組換えピフイズス菌を用いた経口粘膜ワクチンにより、HCVに対する特異的細胞性免疫を誘導
知財の獲得、国際 標準化の推進、生 物資源へのアクセ ス等	1. HCV全粒子産生促進技術の国内特許出願 及びPCT国際特許出願 2. 認可済み医薬品を新規HCV感染予防薬として応用する国内用途特許出願 3. 経口HCV治療ワクチンのPCT国際特許出願 4. インドネシアの薬用植物や天然資源へのアクセスの確保及びその有効活用
世界で活躍できる 日本人人材の育 成	インドネシア大学、アイランガン大学、インドネシア科学院の若手研究者及び指導者レベルの研究者との信頼関係を背景に、積極的に共同研究をリードできる日本人若手研究者を育成
技術及び人的ネット ワークの構築	上記インドネシア研究機関の他、医薬基盤研究所、神戸大学等の研究者の人的ネットワークを構築。有用化合物の探索・同定・構造変換等の創薬技術ネットワークを構築
成果物(論文等)	国際学術雑誌に論文発表

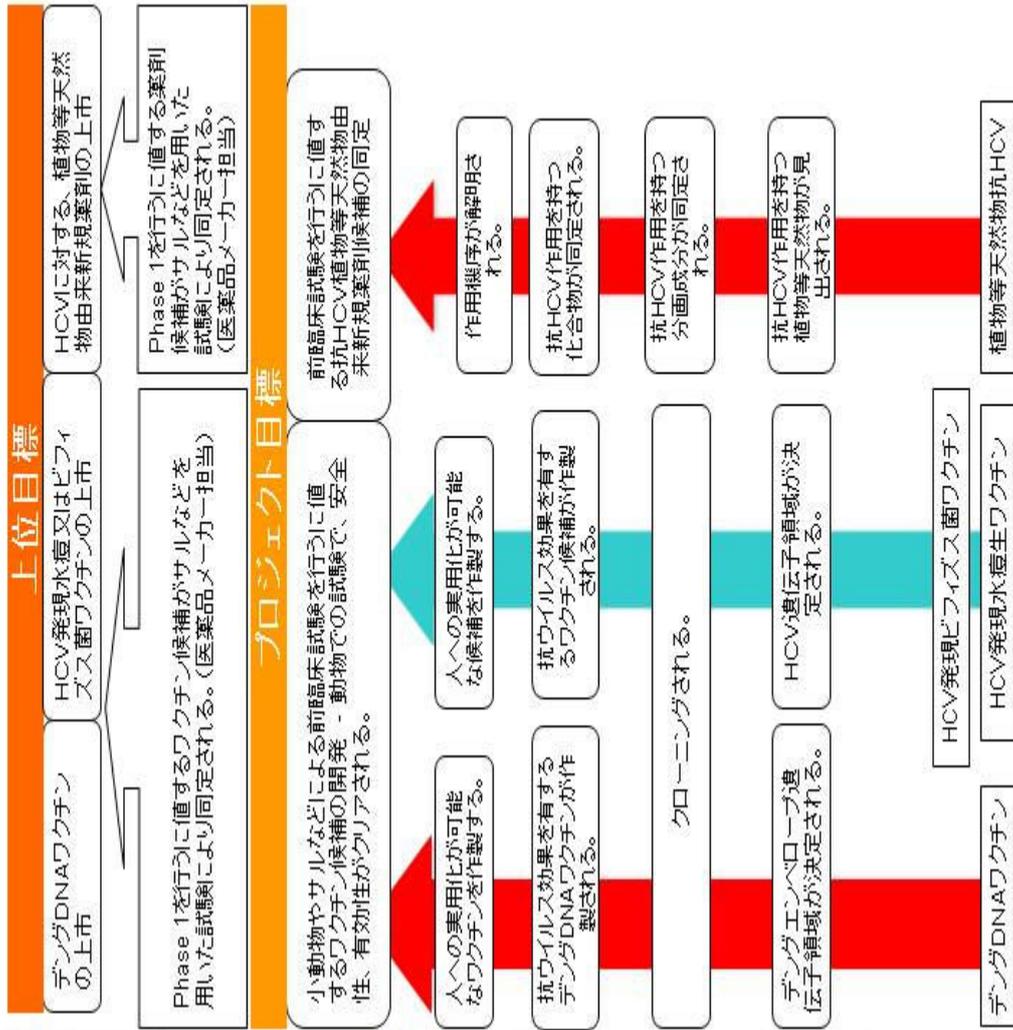


図 1. 成果目標シートと達成状況 (2014 年 2 月時点)