

令和 3 年 5 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07140

研究課題名(和文)ヌードマウスを用いたインフルエンザ治療法の検討

研究課題名(英文)Examination of influenza treatment using nude mice

研究代表者

木曾 真紀(Kiso, Maki)

東京大学・医科学研究所・特任助教

研究者番号：00624602

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：免疫不全患者はインフルエンザに感染した場合、抗ウイルス薬による治療にも関わらずウイルスが体内に長期間持続し予後は不良、かつ耐性ウイルス検出事例が数多く報告されている。本研究では免疫不全モデルのヌードマウスを用い、ポリメラーゼ阻害剤およびウイルスのHAに対する抗体2種の併用効果について検討を加えた。その結果、3種併用群のみ、著大な体重減少を示さず188日間生残し、経時的に採取した肺からウイルスが検出されなかった。このことから、抗体2種類とポリメラーゼ阻害剤の併用によりヌードマウスからウイルスが完全に排除されることが判明し、免疫不全患者への治療の選択肢となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで困難であった、免疫不全モデル動物であるヌードマウスから完全にインフルエンザウイルスを排除することが、ポリメラーゼ阻害剤とHAに対する抗体2種を併用することにより可能となった。このことは、これまで予後不良であったり耐性出現が問題であった免疫不全患者に対するインフルエンザ治療法の1つの選択肢として大きな意義を持つと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Immunocompromised influenza patients fails to eradicate the viruses. We attempted to eradicate influenza virus from the respiratory organs of nude mice, which is a model of immunocompromised hosts, by using combination therapy of the viral polymerase inhibitor favipiravir and monoclonal antibodies against the HA protein. The triple combination therapy of favipiravir plus anti-stem and anti-RBS mAbs completely stopped virus replication in nude mice, resulting in virus clearance. Triple combination approaches should be considered for the treatment of human immunocompromised patients with severe influenza.

研究分野：ウイルス感染

キーワード：インフルエンザ ヌードマウス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヌードマウスは、胸腺を欠くため免疫系が阻害されており、免疫不全モデル動物として用いられる。免疫不全患者は、インフルエンザウイルスに感染した場合、抗ウイルス薬による治療にもかかわらずウイルスが体内に長期間持続し、予後は不良、かつ耐性ウイルスが検出される事例が数多く報告されている。

2. 研究の目的

ヌードマウスでのノイラミニダーゼ(NA)阻害剤およびポリメラーゼ阻害剤の併用効果については科研費基盤研究(C) 課題番号 254605 において明らかとしたが、完全にウイルスを排除できず、マウスはすべて死亡した。本研究では、ヌードマウスを用い、ポリメラーゼ阻害剤およびウイルスのHAに対する抗体2種の併用効果について検討を加えた。

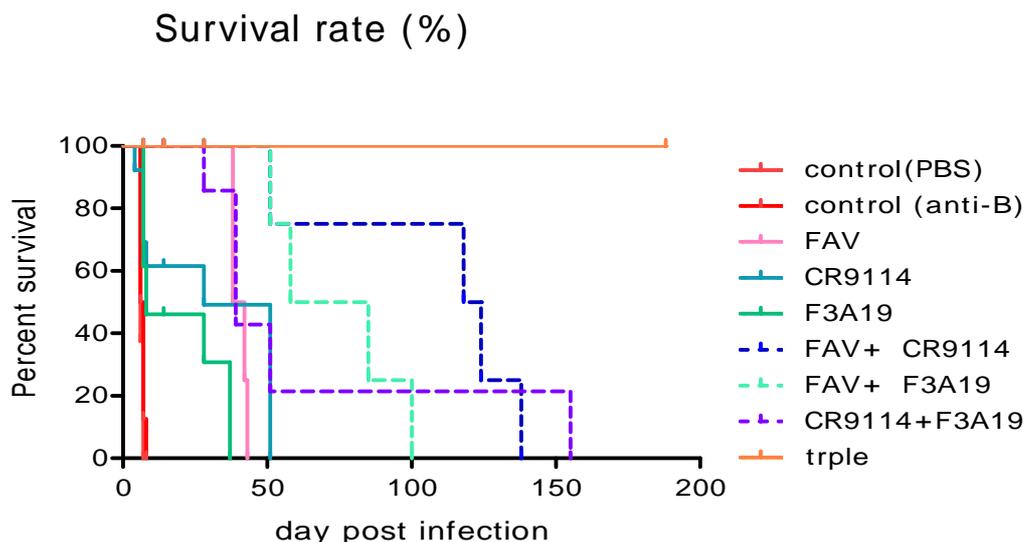
3. 研究の方法

ヌードマウスに、マウス順化 A/California/04/2009 (H1N1pdm) 株を経鼻投与し、ファビピラビルは4週間経口投与、抗体CR9114 およびF3A19については半減期を考慮し、3日に1度、14日間腹腔内投与し、体重、生死等を観察した。一部のマウスについては、経時的および死亡時に肺を採取し、ウイルス分離およびウイルスの性状解析を試みた。28日間経過後は投与を中止し、継続して観察を行った。

4. 研究成果

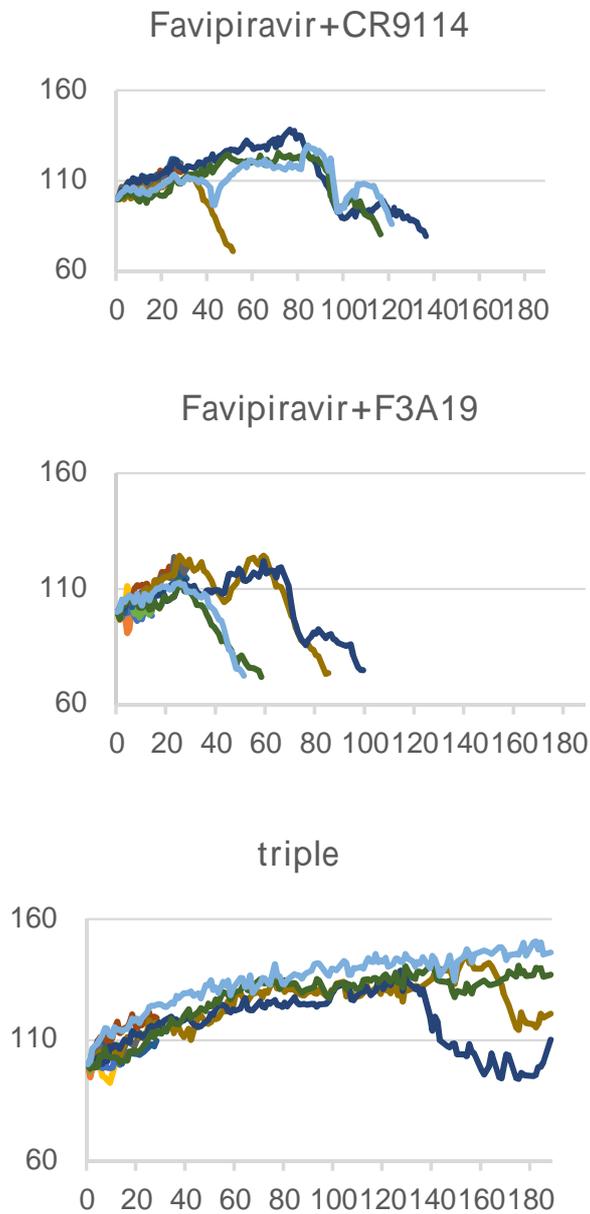
ファビピラビル投与群は、投与を中止すると早い段階で死亡する個体が出始めた。また、抗体単剤およびファビピラビルと抗体を併用した群では比較的長期間マウスは生残したものの、最終的にはすべてのマウスが死亡した。(図1)

(図1)



しかし、ファビピラビル、抗体CR9114、F3A19の3種を併用した群では大幅な体重変化を示すことなく、188日間生残した。(図2) 経時的に採取した肺について、単剤投与および2種の併用群の肺からは多量のウイルスが検出されたが、3種併用群からはウイルスが検出されなかった。(表1)

(図 2) Weight change % from day of infection (each mouse)



(表 1)

	day7	day14	day28
Control(PBS)	7.4±0.07	n.d.	n.d.
Favipiravir	6.1±0.20	5.9±0.28	5.5±0.28
CR9114	7.1±0.18	7.0±0.37	7.1±0.8
F3A19	6.3±0.77	5.2±1.75	7.0, 6.9
Favipiravir+ CR9114	4.2±0.43	3.9±0.53	4.6±0.76
Favipiravir+F3A19	2.9, <, 3.4	<, <, 4.1	<, <, <
CR9114 +F3A19	6.6±0.64	3.71±0.72	6.5±0.67
Triple combination	<, <, <	<, <, <	<, <, <

経時的に採取した肺および死亡時に採取した肺については、ウイルスを分離し、薬剤感受性および用いた抗体に対するのエスケープ変異出現の有無を確認した。その結果、ファビピラビル感受性低下ウイルスは検出されなかった。また、分離

したウイルスについて使用抗体に対する中和抗体価を確認したところ、エスケープミュータントの出現はなかったものと判断された。

以上のことから、抗体2種類とポリメラーゼ阻害剤を併用投与すれば、ヌードマウスからウイルスが完全に排除されることが判明し、今後、免疫不全患者に対する治療の選択肢となりうることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kiso Maki, Yamayoshi Seiya, Kawaoka Yoshihiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Triple combination therapy of favipiravir plus two monoclonal antibodies eradicates influenza virus from nude mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-020-0952-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木曾真紀、山吉誠也、河岡義裕
2. 発表標題 ヌードマウスにおけるインフルエンザ感染と抗インフルエンザ薬及び抗体の併用効果
3. 学会等名 9th Negative strand virus-Japan
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------