

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：10105

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07212

研究課題名（和文）リポソーム吸入により集団インフルエンザリスクを減らす治療法の開発

研究課題名（英文）Developing a liposome inhalation therapy useful for Influenza risk management

研究代表者

小川 晴子（Ogawa, Haruko）

帯広畜産大学・畜産学部・教授

研究者番号：10400079

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：インフルエンザウイルスの受容体であるシアル酸と、ヒトが多量の自然抗体を保有するα-ガラクトース、これら2種類の糖鎖を発現するリポソームを吸入する治療法によって、インフルエンザウイルスの反復感染のリスクを低減できるかをマウス実験で検証した。吸入治療による一定の効果は確認されたが、マウスの短い生涯でヒトの季節性インフルエンザに類似したモデルを構築して記憶免疫を活用した治療法について検証するのは難しかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究は、高齢化社会の到来に向けて、集団としてのインフルエンザリスクを減らすために、有効性・安全性・汎用性を併せ持つ個人で実施可能な治療法を開発することを目標とする。2019年に、突如出現した新たなコロナウイルスによるパンデミックが始まり、多くの人命が失われた。人類は今後、インフルエンザウイルスならびにコロナウイルスと共存する道をたどる可能性があり、集団感染リスクを減らすことは重要である。個人で実施可能な感染症治療法の開発は、医療を必要とする重症患者の数を減らし、国の医療費高騰を軽減できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Efficacy of the inhalation therapy using the liposomes expressing two types of carbohydrate chains, sialic acids as receptors of influenza viruses and alpha-galactose as targets of the abundant human natural antibody, was studied in mouse infection models simulating human seasonal influenza model. A certain level of effectiveness was found in the inhalation therapy, however, there were difficulties in developing a mouse model similar to the seasonal influenza and verifying the efficacy of a therapy utilizing the immunological memory.

研究分野：ウイルス学、免疫学、感染症学

キーワード：インフルエンザ 感染リスク リポソーム シアル酸 α-ガラクトース 吸入

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトの季節性インフルエンザは、A型およびB型インフルエンザウイルスの感染によって引き起こされる病気であり、主に寒い季節に病気を引き起こす。原因ウイルスは、季節が真逆の北半球と南半球とを行き来しながら、地球上に存在し続けている。特にA型インフルエンザウイルスは、哺乳動物および鳥類に幅広い宿主域を持ち、多くの種類のウイルスが自然界で入り混じりながら変異し続けている。宿主域が広く、変異しやすく、さらに伝播しやすいウイルスであることから、A型インフルエンザウイルスを地球上から撲滅することは不可能だと考えられる。ワクチンや治療薬が多数開発されているものの、幼児や高齢者を含む健康弱者を中心に毎年多くの死亡者を出している。さらに、21世紀に入ってから、新たなA型インフルエンザウイルスが次々と人類を襲ってきた。鳥由来のH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルス(2003年～)やH7N9低病原性鳥インフルエンザウイルス(2013年～)が人に致死性の病気を起こし、さらに、豚の中で生まれた新たなH1N1インフルエンザウイルスがパンデミックを引き起こした(2009年～)。新たなパンデミックの出現に備えるとともに、季節性インフルエンザのリスクを低減させることは重要である。近い将来我が国が迎える高齢化社会に向けて、医療だけに頼らない国民健康の維持の推進は、国家戦略として取り組まれるべき大きな課題である。

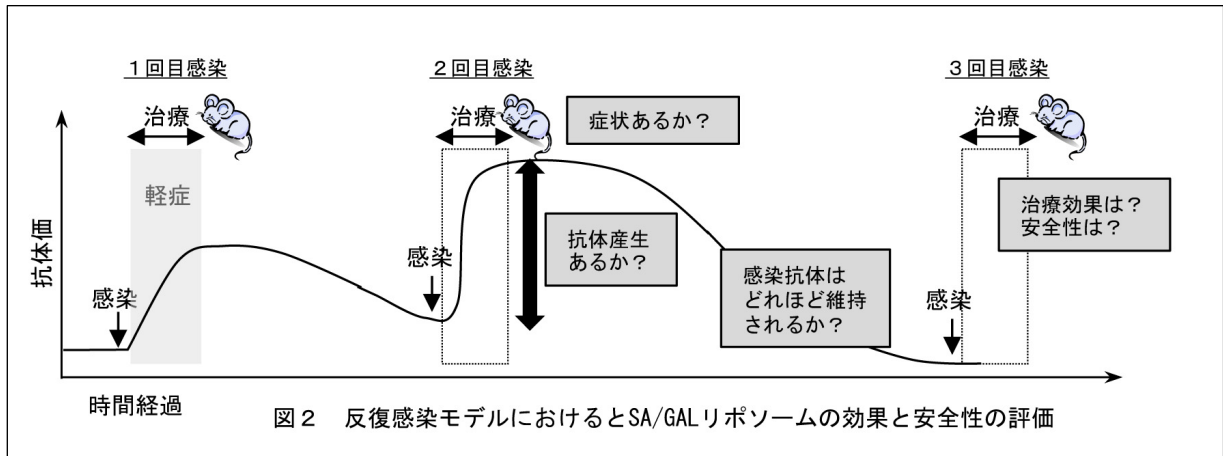
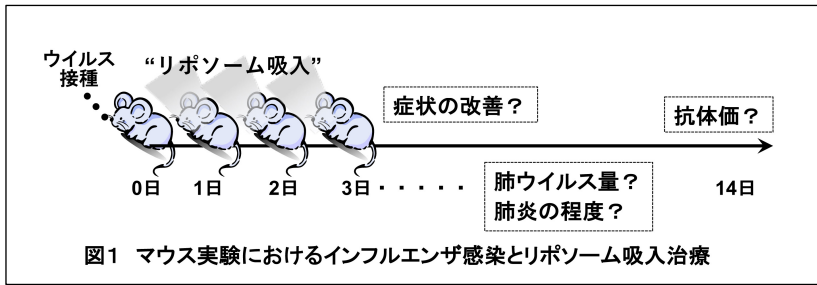
### 2. 研究の目的

本研究は、高齢化社会の到来を視野に、集団としてのインフルエンザリスクを減らすために、有効性・安全性・汎用性を併せ持つ個人で実施可能な治療法を開発することを目的としている。容易に使用できる簡易吸入器を用いて、糖鎖構造であるシアル酸(SA)と $\alpha$ -ガラクトース(GAL)を発現する脂質微粒子リポソームを吸入する方法である。糖鎖SAは、インフルエンザウイルスの受容体であり、ウイルスをリポソームに吸着させる。糖鎖GALは、人がこれに対する大量の自然抗体を保有するため、それら抗体をリポソームに吸着させる。その結果、リポソームにウイルスと抗体が結合した免疫複合体が形成され、オプソニン効果によりウイルス抗原特異的な免疫応答が速やかに誘導されることが期待できる。リポソームは、脂質膜で構成され毒性や抗原性が低く、吸入剤薬物輸送システムとして既に用いられている。一方、SAとGALを発現するリポソームの医療への活用は例がない。ヒトと同様にGALに対する自然抗体を保有する唯一の小動物モデルであるGAL生成酵素遺伝子ノックアウトマウスを用いて、ヒトが季節性インフルエンザウイルスへ反復暴露される状態をシミュレーションし、本治療法の有効性と安全性を検証することを目的とした。

### 3. 研究の方法

GAL生成酵素遺伝子ノックアウトマウスを用い、ヒト同様に抗GAL抗体を保有する条件下で、H1N1亜型ヒトインフルエンザウイルスを用いた感染実験を繰り返して行い、発症の程度、肺におけるウイルス量、抗体産生について調べた。治療の有無による、抗体価の推移の違い、次回感染への抵抗性を比較検証した。

実験方法は大きく2つに分けられ、単回のウイルス感染モデル(図1)および反復ウイルス感染モデル(図2)の両者における検証を目指した。



#### 4. 研究成果

単回のウイルス感染モデルを用いた実験では、インフルエンザウイルスを感染させた後、マウスにSAとGALを発現するリポソーム（SA/GALリポソーム）を吸入させる処置を行ったところ、以前の結果と一致しリポソーム吸入治療による致死率の低下が観察された(図3)。

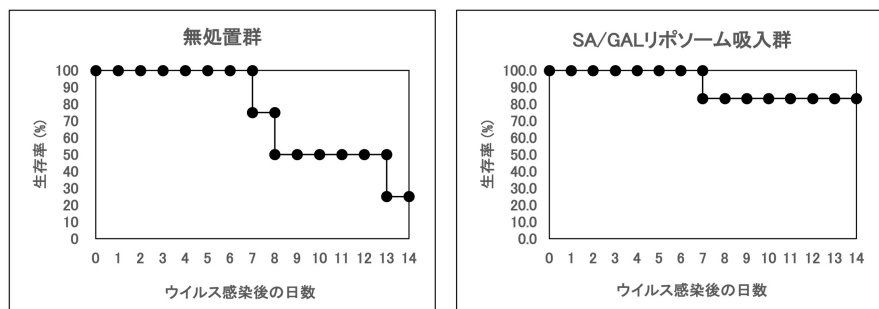


図3 マウスのインフルエンザウイルス単回感染実験におけるリポソーム吸入治療の効果

SA/GALリポソームの吸入による治療効

果をさらに引き出すためには、インフルエンザウイルスの感染もしくはワクチン接種により誘導された獲得免疫の記憶が成立している個体における検証が必要である。なぜならば、SA/GALリポソームの吸入によってインフルエンザウイルスと抗GAL抗体が結合した免疫複合体が形成される結果、オプソニン効果によって免疫記憶に基づく強い感染防御効果が誘導されると考えられるからである。実際、ヒトのほとんどがインフルエンザウイルスに対する記憶免疫をある程度保持しつつ、記憶が薄れた段階で感染して発症し、場合によっては重症化が起きる。同じような状況をマウスモデルで構築して、SA/GALリポソームの吸入治療の効果と安全性を検証する必要があると言える。そこで、図2のシナリオを想定し、インフルエンザウイルスに反復して感染するマウスモデルの構築を目指した。インフルエンザウイルス感染によって生じた特異抗体は、感染6ヶ月後には低下が認められたが、その段階で2回目にウイルス感染を施しても、多くの個体で感染が成立せず、発症しなかった。適切なモデル構築には、初回感染の程度の調節、不活化ワクチン接種と感染との組み合わせなどの工夫が必要であり、さらなる検証を続けている。

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 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takeda Yohei, Murata Toshihiro, Jamsransuren Dulamjav, Suganuma Keisuke, Kazami Yuta, Batkhuu Javzan, Badral Duger, Ogawa Haruko	4. 巻 12
2. 論文標題 Saxifraga spinulosa-Derived Components Rapidly Inactivate Multiple Viruses Including SARS-CoV-2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 699 ~ 699
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/v12070699	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究 分 担 者	武田 洋平  (Takeda Yohei)  (30804447)	帯広畜産大学・グローバルアグロメディシン研究センター・ 助教    (10105)	

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