

ウイルス学と薬物送達学を融合させた対ウイルス戦略

～パンデミックウイルスに対するナノ医薬品開発への貢献に期待～

ポイント

- ・パンデミック呼吸器感染ウイルスの性質や生態を包括的に解説。
- ・ウイルス学者と薬物送達学者がパンデミックウイルスに対する理想のナノ医薬品を議論。
- ・脂質ナノ粒子を利用したユニバーサル人工生ワクチンを紹介。

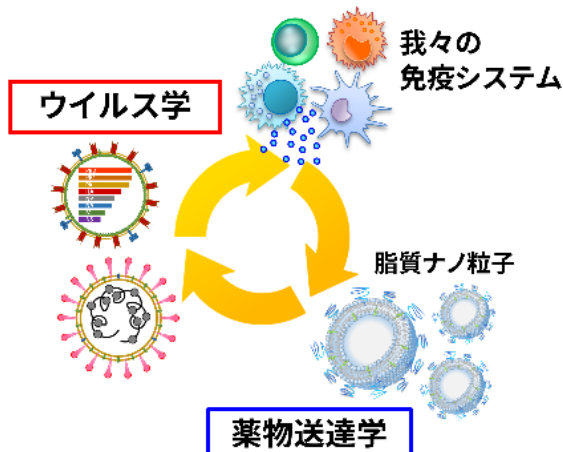
概要

北海道大学大学院薬学研究院の中村孝司助教，原島秀吉教授，同大学院獣医学研究院の磯田典和准教授，迫田義博教授らの研究グループは，インフルエンザや新型コロナウイルス感染症に代表されるパンデミック呼吸器感染症に対するウイルス学と薬物送達学を融合させた治療戦略に関する総説論文を発表しました。

パンデミック呼吸器感染ウイルスの代表はインフルエンザウイルスとコロナウイルスです。インフルエンザウイルスは，スペイン風邪など古くから世界的パンデミックを引き起こしている呼吸器感染ウイルスであり，季節性インフルエンザにおいても毎年多くの死者を出しています。コロナウイルスは，2019年12月より世界的パンデミックを引き起こしている呼吸器感染ウイルスで，新型コロナウイルスとして未だに終息が見通せない状況が続いています。残念ながら，両ウイルスに対して十分な感染予防効果を示すワクチンや高い治療効果を示す抗ウイルス薬の開発には成功していません。この原因の一つにウイルスの性質や生態が挙げられます。一方で，mRNA ワクチンといった最新の薬物送達技術を利用した，新しいタイプの医薬品が突破口になる可能性が見えてきました。

本総説論文では，ウイルス学者と薬物送達学者が議論し，インフルエンザやコロナウイルスなどのパンデミック呼吸器ウイルスに対する理想の医薬品開発戦略を紹介しています。ウイルス学の観点からパンデミック呼吸器ウイルスの性状や疫学を包括的に解説し，薬物送達技術の一つである脂質ナノ粒子を利用したユニバーサル人工生ワクチンについて紹介しています。

なお，本研究成果は，2022年2月3日（木）に Journal of Controlled Release 誌にオンライン掲載されました。



ウイルス学に基づいた薬物送達システムの設計により，パンデミック呼吸器感染ウイルスに対する免疫応答を効果的に活性化することができるワクチンや治療薬の開発への貢献が期待される。

【背景】

飛沫や接触により感染する呼吸器感染ウイルスは、しばしばパンデミックを引き起こしています。特にインフルエンザウイルスは、世界的パンデミックを繰り返して人類に大きな打撃を与えてきました。また、毎年冬に流行する季節性インフルエンザの世界における年間死亡者数は数十万人と推計されています。現在、不活化ワクチンが中心に使用されていますが、その感染予防効果は決して高いとは言えません。さらに抗ウイルス薬に関しても、耐性株の出現など課題が残されています。

もう一つのパンデミック呼吸器感染ウイルスの代表格は 2019 年 12 月に新型コロナウイルスとして出現したコロナウイルスです。世界保健機関によると、2022 年 1 月時点では世界で 3 億人以上が感染し、500 万人以上が亡くなったと推計されています。有効な治療法は確立されておらず、無症状患者や発症前から感染が起こるという特徴が、感染を拡大させている要因になっています。mRNA ワクチンの登場で重症化率を抑えることができましたが、変異株であるオミクロン株の登場で感染拡大が続いています。

これらパンデミックウイルス感染症に打ち勝つためには、ウイルスの性状や疫学を理解した上で、それらに応じた戦略によって医薬品開発を進めていく必要があります。

【研究成果】

本総説論文では、ウイルスのプロフェッショナル（ウイルス学者）と薬物送達の専門家（薬物送達者）が分野を超えて議論し、インフルエンザや新型コロナウイルスなどのパンデミック呼吸器ウイルスに対する、理想の医薬品開発戦略を紹介しています。

インフルエンザウイルスは、エンベロープと呼ばれる外膜で覆われ、RNA による遺伝情報をもつ分節型のウイルスです。ヒトの季節性インフルエンザの原因となるのは A 型の一部 (H1 及び H3 亜型) と B 型に限られますが、RNA の突然変異や、遺伝子分節の組換えによる、抗原性の異なるウイルスの出現がインフルエンザ対策を難しくさせている最大の要因です。特に A 型インフルエンザウイルスは、表面の抗原タンパク質の組み合わせにより 100 種類以上の亜型がパンデミックウイルスとして出現する可能性があるため、パンデミックへの先回り対策や抗ウイルス薬の開発は困難です。他にもインフルエンザウイルスの性状や疫学を、ウイルス学の観点から概説しています。

コロナウイルスもインフルエンザウイルス同様、RNA による遺伝情報をもつウイルスです。現在流行している新型コロナウイルスは、ヒトに対して病原性を示す 7 番目のコロナウイルスであり、人類にとって未知のウイルスであったこと、有効なワクチンや抗ウイルス薬が存在しなかったこと、及び発症前や無症状の感染者からも感染が起こることが、未曾有の世界的パンデミックへと発展した大きな要因です。

また、このウイルスは初期の免疫応答を抑制する能力を持っているため、基礎疾患を持つ人や高齢者の重症化を引き起こします。最近では、新たな変異株の出現による感染拡大が続いている状況です。他にも、コロナウイルスの性質や生態をウイルス学の観点から概説しています。

未知のウイルスを含めた、病原体に対する人類の最大の武器は自身の免疫システムです。人類は免疫システムを利用したワクチンを開発し、多くの感染症の制御に成功してきました。ワクチンは種類によって効果が異なり、弱毒化した病原体を用いた生ワクチンが最も高い感染予防効果を示します。これは、生ワクチンが実際の病原体に感染した場合に近い免疫応答を起こすことができるためです。ところが、病原性が高いウイルスや、変異が起こりやすいウイルスには、生ワクチンはリスクが高いため使用することができません。そのため、弱毒化した病原体を使わずに生ワクチンに近い効果を示すワクチンの開発が進められています。他にも他の種類のワクチンや抗ウイルス薬について概説し

ています。

また、医薬品を作る技術の一つに薬物送達システム（Drug Delivery System：DDS）と呼ばれるものがあります。DDSは薬物の投与方法や投与形態に工夫を施すことで、薬物の効果部位への集積を最適化するための技術です。DDSは新型コロナウイルス感染症に対する mRNA ワクチンにも使用されていて、「脂質ナノ粒子」という最新の DDS 技術になります。脂質ナノ粒子は、脂質膜で作られたナノサイズの粒子で、その中に mRNA が封入されています。このようなナノサイズの粒子を利用した DDS はナノ DDS と呼ばれていて、様々な分子や薬物を分解から保護しつつ、目的の場所までそれらをお届ける機能を発揮させるため、多くの医薬品開発研究で利用されています。このような医薬品はナノ医薬品と呼ばれ、次世代の医薬品として期待されています。加えて、本総説論文の中では、ナノ DDS 技術を用いた免疫システムの制御について、事例を交えて紹介しています。

脂質ナノ粒子は様々な分子や薬物を搭載可能で、免疫システムを活性化させる分子であるアジュバントを搭載することで、免疫システムを効果的に活性化することができます。特に効果が期待できるのは、ワクチンや治療法がない、未知のウイルスに遭遇した場合です。未知のウイルスに対しては、人類自身の免疫システムが唯一の武器なので、アジュバントを搭載した脂質ナノ粒子を投与することで、免疫システムを強化することが可能であると考えます。本総説論文では、自然免疫ブースター戦略として紹介しています。

パンデミックを抑えるためのワクチン開発として重要なポイントは、十分な感染予防効果（発症予防や重症化予防ではない）と変異株にも有効であることです。感染予防効果を得るためには、ウイルスの感染部位（多くは外界と接する粘膜面です）での免疫を活性化する必要があります。インフルエンザウイルスや新型コロナウイルスのような呼吸器感染ウイルスの場合は、上気道粘膜になります。粘膜の免疫システムを活性化させるためには、従来の注射型ワクチンでは難しく、鼻や口から投与するタイプの粘膜ワクチンと呼ばれる戦略が必要です。しかし、粘膜面でワクチンを働かせることは非常に難しく、生ワクチンのように生きた（感染する）ウイルスが必要でした。ところが、脂質ナノ粒子は薬物などを届ける能力があるため、人工的に粘膜面での感染（細胞への侵入）を起こして、擬似的に生ワクチンを模倣することが可能です。また、変異に対してはユニバーサルワクチンという戦略が提唱されています。ユニバーサルワクチンとは、様々な変異株においても共通の抗原（ユニバーサル抗原）を用いたワクチンのことです。本総説論文では、脂質ナノ粒子技術とユニバーサル抗原を組み合わせて、安全な生ワクチンとして、ユニバーサル人工生ワクチン（図 1）の可能性について議論しています。

【今後への期待】

本総説論文では、ウイルス学と薬物送達学が融合することで、ウイルスの性質や生態を理解した上での戦略的なナノ医薬品開発について紹介しました。今回発信した内容を、インフルエンザウイルスや新型コロナウイルスなどのパンデミックウイルスに打ち勝つための、ナノ医薬品の開発研究へと繋げていきたいと考えています。

【謝辞】

本研究は、北海道大学新型コロナウイルス感染症関連研究加速支援事業、北海道大学創成特定研究事業の支援を受けて実施されました。

論文情報

論文名 Strategies for fighting pandemic virus infections: integration of virology and drug delivery
(パンデミックウイルス感染症と戦うための戦略: ウイルス学と薬物送達学の融合)
著者名 中村孝司¹, 磯田典和², 迫田義博², 原島秀吉¹ (¹北海道大学大学院薬学研究院, ²北海道大学大学院獣医学研究院)
雑誌名 Journal of Controlled Release (薬物送達学の専門誌)
DOI 10.1016/j.jconrel.2022.01.046
公表日 2022年2月3日(木)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 助教 中村孝司 (なかむらたかし)

T E L 011-706-3918 F A X 011-706-3734 メール tnakam@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakusetu/index.html>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

ユニバーサル人工生ワクチン

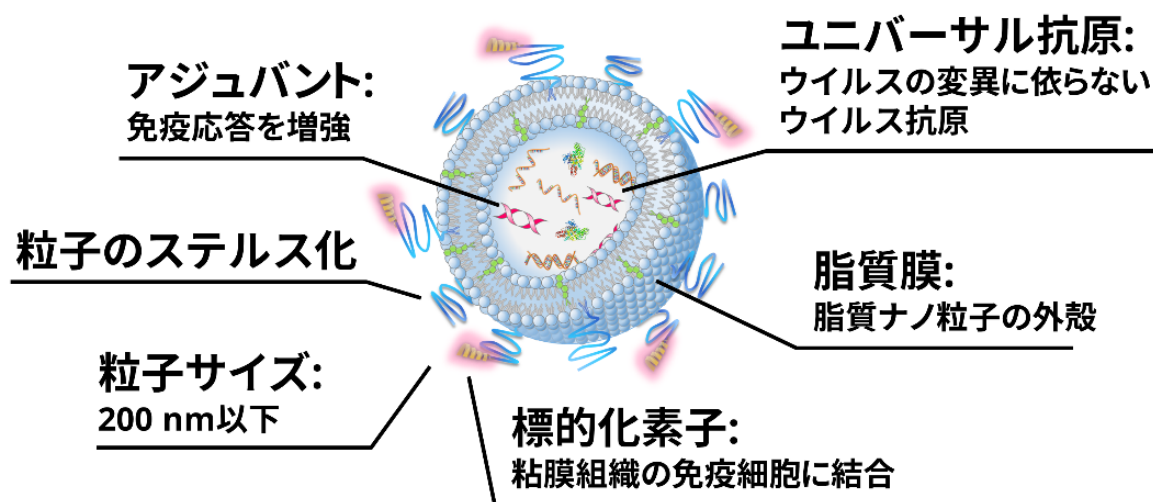


図1. 脂質ナノ粒子を利用したユニバーサル人工生ワクチンの概略図