

プロジェクト名	細胞内 VHH 抗体と新規放線菌資源の融合による、難治性・耐性感染症の革新的治療戦略の構築
代 表 者	医学部微生物学講座、教授、飯笹久
達成に資する SDGs 目標	3 すべての人に健康と福祉を 4 質の高い教育をみんなに 9 産業と技術革新の基盤を作ろう
プロジェクト の意義、成果 及び波及効果	本プロジェクトは、従来の抗微生物剤では制御が困難なウイルス、真菌に対して、タンパク質間相互作用の制御と新規抗真菌化合物の創出というアプローチにより、新たな抗感染症戦略の確立を目指す。 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染者の約 7%において、3 か月以上症状が持続するコロナ後遺症が報告されている。その一因として、消化管を含む組織におけるウイルスの持続的感染が示唆されているが、既存の抗 SARS-CoV-2 薬では十分な効果が得られていない。我々は最近、SARS-CoV-2 の 2 つのウイルスタンパク質間相互作用がウイルス複製に必須であることを見出した(投稿準備中)。また、B 型肝炎ウイルス(HBV)では、近年、逆転写酵素阻害薬エンテカビルの登場によりウイルス性肝炎はコントロールできるようになってきた。しかし、核内に存在する covalently closed circular DNA (cccDNA) が維持されるため、この薬を使っても HBV 感染の完全排除には至らない。cccDNA の維持およびウイルス RNA 発現には、HBV の HBx と宿主因子 DDB1 の相互作用が重要であるが、これを標的とした治療法は確立されていない。これらの背景から、本研究ではアルパカ由来抗体の抗原結合ドメイン VHH に着目する。VHH は従来の抗体の 1/10 の大きさであるため、修飾によって細胞外から VHH を細胞内に入れることができる(細胞内抗体)。このため、VHH 抗体を使えば、従来の低分子化合物では困難であった相互作用界面の阻害を実現できる。本手法は、相互作用界面の保存性の高さから薬剤耐性変異の影響を受けにくいと期待され、ウイルスに対する新たな治療基盤となる。 真菌の1つ <i>Candida auris</i> (<i>C. auris</i>) は、接触感染を介してヒトからヒトへ伝搬し、薬剤耐性を獲得しやすいため、临床上大きな問題となっている。我々は、<i>C. auris</i> にウラシル要求性を付加した弱毒株を樹立し、安全性を担保したスクリーニング系の基盤を構築した。さらに、低濃度有機溶媒処理と顕微鏡による形態観察を組み合わせることで、土壌中から放線菌を迅速に分離する手法を確立した。本手法は高度な微生物操作技術に依存せず、抗真菌活性を有する化合物の探索・同定を効率化するものである。実際に、分離した 54 株中 14 株に <i>C. auris</i> の増殖抑制活性を確認しており(投稿準備中)、本アプローチの有効性を支持する結果を得ている。 本プロジェクトでは、微生物学講座における感染モデルおよび抗微生物活性評価系と、生化学講座における細胞内抗体の組換えタンパク質作製技術およびマルチオミクス解析技術を融合することで、作用機序の異なる抗感染症手法を統合的に開発する。このような学際的連携により、既存薬では制御困難な感染症に対する新規治療戦略の創出を目指す。 これらの研究は、以下の SDGs 目標に資する。SDGs 3 すべての人に健康と福祉をウイルス、ならびに真菌に対する新規治療法の開発は、感染症による死亡率および罹患率の低減に直結する。特に持続感染および薬剤耐性真菌に対する新規作用機序の提示は、グローバルヘルスの向上に貢献する。SDGs 4 質の高い教育を

	みんなに 本研究に従事する若手研究者や大学院生の育成を行い、更に市民公開講座を通じて薬剤耐性微生物に関する理解を社会に普及し、教育機会の拡充に寄与する。SDGs 9 産業と技術革新の基盤を作ろう 細胞内抗体技術および放線菌由来微生物資源を活用した創薬基盤の構築は、バイオ医薬品および抗真菌薬開発における技術革新を促進する。また、本研究で確立される手法は創薬産業への応用が期待され、産学連携の強化にもつながる。	
実 施 体 制	担当部局名・職名・氏名	役割
	医学部・准教授・和田真実 医学部・講師・岡田俊平 医学部・教授・加藤太陽 医学部・准教授・尾林栄治 医学部・助教・川上慶 医学部・助教・藤木亮次	組換え HBV の作成、細胞培養 組換え SARS-CoV-2 の作成、細胞培養 酵母遺伝学、放線菌の分離、インフォマティクス 組換えタンパク質(抗体)の作成及び産生 酵母遺伝学、核酸精製と分析 次世代シーケンス、プロテオミクス、細胞培養