

**女性研究者支援 研究助成 2016—感染症領域—**  
**研究成果報告書(公表用) <概要>**

<b>所 属</b>	京都大学 ウイルス・再生医科学研究所
<b>氏 名</b>	村本 裕紀子
<b>研究テーマ</b>	ウイルス感染症に対する抗体医薬品の開発に関する研究

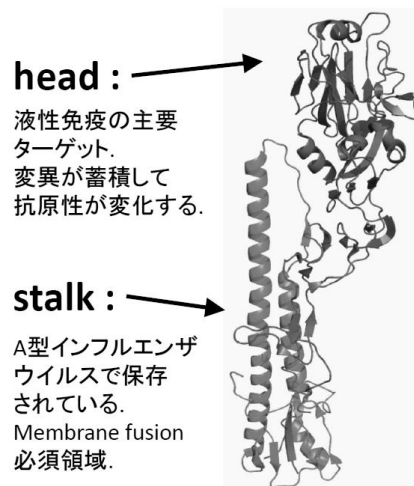
- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

A 型インフルエンザウイルスは患者に呼吸器疾患を引き起こす。特に小児や高齢者では重症化することも多い。また、近年、高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスや H7N9 鳥インフルエンザウイルスが散発的にヒトに感染し致死的な重症肺炎を引き起こし続けているだけでなく、新たに H10N8 型、H5N6 型の鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染・死亡例も報告されており、様々な亜型による新型ウイルスの発生が危惧されている。現在、インフルエンザの治療には、ウイルス蛋白質 NA の阻害薬およびウイルスポリメラーゼ蛋白質 PA の阻害薬が使用されているが、2009 年には NA 阻害薬耐性ウイルスが世界中で流行し、さらに PA 阻害薬についても耐性ウイルスが検出されている。したがって、現行の阻害薬とは作用機序の異なる新規抗インフルエンザ薬の開発は必須である。

抗体医薬品は、一つの抗体が一つの抗原を認識する特異性を利用した、副作用の少ない効果的な治療薬として注目されているが、未だインフルエンザの治療法としては利用されていない。その原因は、インフルエンザウイルスの主要抗原である HA 蛋白質の抗原性が、HA 亜型(H1-H18)により大きく異なること、さらには同一 HA 亜型内でも異なることにある。HA 蛋白質はインフルエンザウイルスに対する液性免疫の主要ターゲットであり、ウイルス感染またはワクチン接種により、HA 蛋白質の head 領域に対する抗体が作られる(図1)。一方、これまでに、ワクチン接種したヒトのメモリー B 細胞や免疫マウスから、複数の亜型の HA 蛋白質を認識するモノクローナル抗体が分離されている。また、近年、全ての HA 亜型を認識しウイルス増殖を中和するモノクローナル抗体が分離された。これらの抗体は、HA 亜型間で構造学的に高度に保存されている HA 蛋白質の stalk 領域を認識していた。以上の報告は、全 HA 亜型を認識し中和するモノクローナル抗体の作出が実現可能であることを示している。

そこで本研究では、全ての HA 亜型のインフルエンザウイルス HA 蛋白質を中和するような広域親和性を示すモノクローナル抗体を作出することを目的とした。まず、H1 亜型および H3 亜型の精製 HA 蛋白質や H1 亜型および H3 亜型の精製ウイルス粒子をマウスに複数回免疫し、マウス血清中の抗体価を ELISA により調べたところ、HA に対する抗体価が非常に高いことがわかった。それらマウスの脾臓からリンパ球を採取し、ミエローマ細胞とのフュージョンを行い、ハイブリドーマの作出を試みた。抗インフルエンザウイルス抗体産生ハイブリドーマのスクリーニングおよび単細胞クローニングを行い、抗 HA 抗体産生ハイブリドーマを多数作出した。そのうち、複数の HA 亜型を認識する抗インフルエンザウイルス抗体産生ハイブリドーマを数クローン確立できた。それらの一部が産生するモノクローナル抗体は、培養細胞におけるインフルエンザウイルスの増殖を阻害すること、また、高親和性を示す可能性が高いことがわかった。今後は、さらに、これらのモノクローナル抗体の性状解析を進めるとともに、別の病原性ウイルスに対しても抗体を作出する計画である。

図1. HAの立体構造





様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2018年7月	第20回日本RNA学会年会. 宮本翔、田村涼馬、 <u>村本裕紀子</u> 、神道慶子、中野雅博、野田岳志. インフルエンザウイルス NP の核小体局在とその意義の解明.
2	2018年6月	Negative Strand Virus 2018. Masahiro Nakano, Keiko Shindo, Yukihiko Sugita, <u>Yukiko Muramoto</u> , Yoshihiro Kawaoka, Matthias Wolf, Takeshi Noda. Ultrastructure of the influenza virus ribonucleoprotein complexes producing viral RNAs.
3	2018年6月	Negative Strand Virus 2018. Sho Miyamoto, <u>Yukiko Muramoto</u> , Keiko Shindo, Jamie L. Gilmore, Masahiro Nakano, Takeshi Noda. The vRNA-vRNA interactions important for HA vRNA packaging of the influenza A virus.
4	2017年3月	27th Annual Meeting of the Society for Virology, Marburg Germany. Takeshi Noda, Shin Murakami, Hirotaka Imai, Sumiho Nakatsu, <u>Yukiko Muramoto</u> , Keiko Shindo, Hiroshi Sagara, Yoshihiro Kawaoka. Seven-segment influenza A virus packages eight ribonucleoprotein complexes.
5	2017年1月	6th Negative Strand Virus-Japan. <u>村本裕紀子</u> 、川上英良、武長徹、神道慶子、野田岳志. 高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルス感染の重症化には感染初期の転写因子活性抑制が関与する.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		