

3. 北海道大学 ワクチン研究開発拠点

澤 洋 文

北海道大学

1. 北海道大学 ワクチン研究開発拠点の概要

北海道大学 ワクチン研究開発拠点 (Hokkaido University, Institute for Vaccine Research and Development, 以後 HU-IVReD) は、日本医療研究開発機構の「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」において、東京大学 (フラッグシップ拠点)、大阪大学・千葉大学・長崎大学 (シナジー拠点)、とともに、シナジー拠点として採択されたことに伴い、北海道大学総長の直轄組織として 2022 年 10 月 1 日に新設された研究拠点です。HU-IVReD はフラッグシップ拠点、他のシナジー拠点、およびサポート拠点である実験動物中央研究所、医薬基盤・健康・栄養研究所、滋賀医科大学、京都大学、理化学研究所、東京大学と連携して、ワクチン開発に資する研究を推進しています。

HU-IVReD は、北海道大学札幌キャンパス内においてアンダーワンルーフで研究組織を構成し、臨床研究中核病院である北海道大学病院、医学研究院、薬学研究院、獣医学研究院、遺伝子制御研究所、人獣共通感染症国際共同研究所等、オール北海道大学による協力体制に加えて (図 1)、デンカ株式会社、塩野義製薬株式会社、株式会社エヌビー健康研究所等、複数の企業および国立感染症研究所のインフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センターおよび治療薬・ワクチン開発研究センターと強固に連携しています。また、これまでに構築したメルボルン大学、国立アイランド大学ダブリン校、サウジアラビア・アブドラ王立科学技術大学、テキサス A&M 大学、オクスフォード大学、

および新興・再興感染症研究基盤創生事業でザンビア大学に設置したザンビア拠点を含む国際研究ネットワークを活用した機動的な研究開発・情報収集体制を推進しています (図 2)。

北海道大学は、2005 年に世界に先駆けて人獣共通感染症に特化した唯一の機関としての「人獣共通感染症リサーチセンター (現 人獣共通感染症国際共同研究所)」を設置し、人獣共通感染症に特化した研究と教育を強力に推進してきました。また、16 亜型のヘマグルチニン (HA) および 9 亜型のノイラミニダーゼ (NA) の組み合わせ 144 通り全てを含む 4,700 余株のインフルエンザウイルスライブラリーを保有し、そのゲノムのデータも併せた、北大インフルエンザデータベースを公開しています。

COVID-19 対策においても、基礎研究、臨床研究に取り組み、多くの成果を挙げて社会に貢献しています。特筆すべきは、塩野義製薬株式会社との共同研究での抗 COVID-19 治療薬の開発です。人獣共通感染症国際共同研究所では、2006 年から塩野義製薬株式会社と抗インフルエンザ薬に関する研究を開始して以来、抗ウイルス薬の開発の共同研究を継続し、2018 年 4 月に同研究所内に、初の産業創出部門として、「シオノギ抗ウイルス薬研究部門」を設置しました。塩野義製薬株式会社は 2022 年 2 月 5 日、北海道大学との共同研究から創製された日本初の COVID-19 経口治療薬 (3CL プロテアーゼ阻害薬) の製造販売承認を申請し、2022 年 11 月 22 日付で、抗 SARS-CoV-2 剤である「ゾコーバ」について、厚生労働省より「SARS-CoV-2 による感染症」の適応で、緊急承認制度に基づく製造販売承認を取得しました。

さらに、毎年約 150 万人の死者を出している結核に関して、アジアおよびアフリカの国々で家畜および薬剤耐性結核菌等を分離し、その遺伝子を解析する事により、薬剤耐性獲得機構を解析して、迅速・安価に診断する方法を開発して社会への実装を目指しています。

過去 100 年間に WHO が認定した 5 回のパンデミックは、呼吸器感染症病原体であるインフルエンザウイルスおよびコロナウイルスによって引き起こされています。呼吸器感染症は、その伝播経路が他の感染症に比し多彩で、伝播速度も高いことから、次のパンデミックもインフルエンザ、

連絡先

〒001-0021

北海道札幌市北区北 21 条西 11 丁目

北海道大学 北キャンパス総合研究棟 7 号館 4 階

TEL: 011-706-9730

FAX: 011-706-9726

E-mail: h-sawa@ivred.hokudai.ac.jp



図1 同一キャンパス内の多様な部局等とオール北海道大学の協力体制



図2 海外研究機関等とのネットワークを活用した機動的な研究開発・情報収集体制

コロナウイルス感染症等によって引き起こされる可能性が高いと予想されます。COVID-19の流行から明らかな様に、パンデミックを克服するにはワクチンと治療薬の迅速な開発が必須であり、危機管理の面から、外国頼みではなく、国産ワクチンを速やかに提供できる体制の構築が急務と考えます。

2. HU-IVReD の組織

HU-IVReDは資金 北海道大学総長の直轄の組織として、増田研究担当理事と連携して、運営を円滑に推進しています。HU-IVReDは研究部門として、「ワクチン開発部門」、「生体応答解析部門」、「臨床開発部門」の3部門を設置し、そ

れぞれミッションをもって研究開発に取り組んでいます。また、これらの部門における研究体制をサポートする組織として、研究支援部門を設置しています。ワクチン開発部門には部門長として、デンカ株式会社所属でHU-IVReD副拠点長の池田特任教授が就任し、研究開発分担者としてUniversity Professorの喜田特任教授が不活化インフルエンザウイルス全粒子ワクチンの開発、Distinguished Professorの薬学研究院の原島教授が脂質ナノ粒子を用いたDDSの開発、同じく薬学研究院の前仲教授がクライオ電子顕微鏡等を用いた構造解析研究を推進しています。生体応答解析部門はDistinguished ProfessorであるHU-IVReD拠点長の澤教授が部門長を務め、研究開発分担者として、遺伝子



図 3 IVReD の組織図

病制御研究所所長の村上教授が獲得免疫，医学研究院の小林教授が自然免疫，メルボルン大学 ピーター・ドハーティー感染免疫研究所の Kedzierska 教授がヒトの宿主応答の解析を実施しています。臨床開発研究部門は，北海道大学病院 臨床開発研究センター長，および HU-IVReD 副拠点長の佐藤教授が部門長となり，研究開発分担者には北海道大学病院および医学研究院呼吸器内科の今野教授が臨床検体を用いた解析，塩野義製薬株式会社および人獣共通感染症国際共同研究所シオノギ抗ウイルス薬研究部門の佐藤客員教授が細胞を用いた評価系の構築，日本ビーシー製造株式会社出身の松尾特任教授が新規 CTL 誘導アジュバントを用いたワクチンの開発，株式会社エヌビー健康研究所の高山社長（客員教授）が動物を用いた評価系の構築を実施しております。さらに，研究支援部門は Distinguished Professor の人獣共通感染症国際共同研究所の鈴木教授が部門長となり，国際社会における感染症情報の収集・分析およびバイオインフォマティクスを活用したワクチン開発研究を担当する外国人特任准教授はじめ広報担当の特定専門職員，事務職員と共に研究の推進を多岐に渡って支援しています（図 3）。

3. HU-IVReD の研究計画と人材育成計画

HU-IVReD は，インフルエンザウイルス，コロナウイルス，結核菌を中心とした人獣共通感染症病原体を対象として以下の研究を推進しています。

①病原体等の研究：国内外の共同研究ネットワークを活用して，人獣共通感染症病原体を野鳥，マウス等の野生動

物，ヒト臨床検体等から分離，または入手します。また，ゲノム情報を基にして北海道大学医学研究院でウイルスを作製します。得られた病原体を本拠点に整備するライブラリーに保管し，伝播性，病原性を解析してワクチン開発研究の候補を選択します。さらに，ザンビア国立公衆衛生研究所等から得られる感染症発生情報，国際研究ネットワークを介して得られる，最先端の研究開発動向に関する情報を収集します。

②構造生物学研究：世界初の BSL3 内に設置したクライオ電子顕微鏡および BSL2 の同機器を用いて病原体およびそのタンパク質，さらに抗体との結合を解析する構造生物学研究を推進します。塩野義製薬株式会社，株式会社エヌビー健康研究所と連携して，細胞および動物個体における病原体の病原性を解析し，感染の分子基盤を解明する研究を推進します。

③ワクチンの基礎研究：ヒトおよびマウスでの感染症免疫系網羅的解析プラットフォームを用いて，ワクチン接種，感染後のマウスおよびヒト臨床検体における，宿主のインターフェロン経路，MHC クラス I/II 抗原提示関連遺伝子を中心とした自然免疫応答および，抗原特異性解析を含む獲得免疫反応，さらに非免疫細胞の反応を解析します。

④ワクチンの基盤研究：②，③で得られた基礎的知見および，①で分離・同定した病原体を，既存ワクチンの改良研究，新規の Drug Delivery System (DDS) の開発研究，新規アジュバントの開発研究に活用します。さらに，P3 実験室を拠点内に設置して，迅速ワクチン製造のための基盤を整備します。

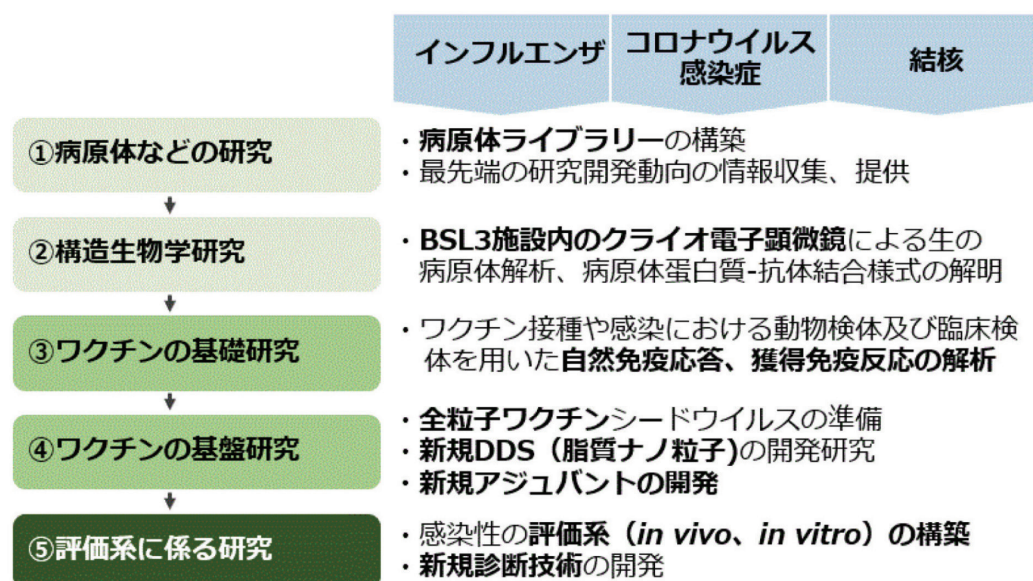


図4 IVReDの研究開発計画概要

⑤評価系に係る研究：感染によって生じる生物学的変化を指標にした、感染性の評価系を *in vitro*, *in vivo* で構築します。新規診断技術として、multiple RT-LAMP クロマトグラフィーを用いた迅速診断法、AI ナノポアを用いた新規の高精度の粒子構造識別法等を開発します。

上記の開発研究において得られた成果について、HU-IVReDはSCARDAの方針の下、北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構プロモーションユニットに所属する治験・臨床試験の専門家、生物統計家と連携し、臨床試験を計画します。また、臨床現場と連携して、臨床検体を活用して、診断法の開発、感染の分子基盤に関する研究、生体応答解析研究にフィードバックする「リバー

サ」を推進し、ワクチン開発に資する基礎研究を推進するとともに、学内外の関係機関との協力・連携によって得られた成果を導出し、社会実装する体制を構築します。

また、本拠点では、後期博士課程である北海道大学国際感染症学院を修了した3名が2023年に特任助教として、バイオインフォマティクスの専門家である若手外国人が特任准教授として就任します。さらに、国際感染症学院を修了する予定の留学生を博士研究員として、メルボルン大学から2名の若手研究者が教員として参画する予定です。これらの活動を以て、ワクチン研究開発に資する若手研究者の育成および研究活動の国際化を目指しております。