

## 文部科学省と国立大学附置研究所・センター 個別定例ランチミーティング

第98回 熊本大学、鹿児島大学

ヒトレトロウイルス学共同研究センター (2024.10.18)

- |                    |  |
|--------------------|--|
| 12:05 – 12:10(5分)  | : センターの概要<br>センター長 久保田龍二                               |
| 12:10 – 12:25(15分) | : 若手研究者からのプレゼン<br>「HIV-1感染症/AIDSの克服に向けた研究」<br>准教授 池田輝政 |
| 12:25 – 12:45(20分) | : 質疑応答   |



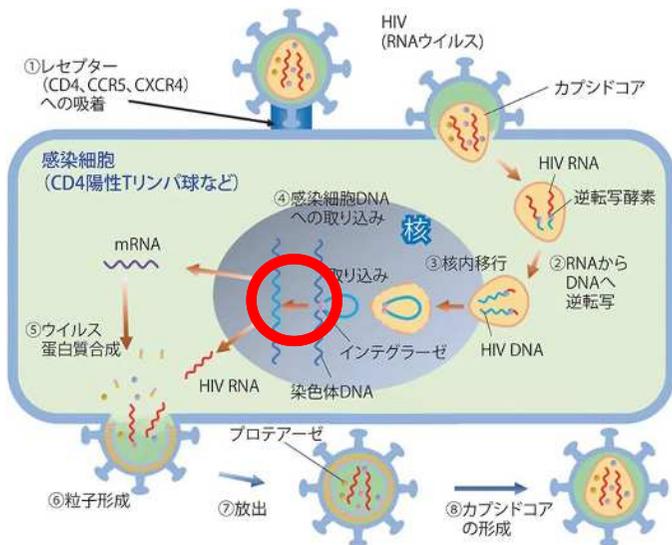
熊本大学・鹿児島大学  
ヒトレトロウイルス学共同研究センター

## センターの概要

センター長：久保田龍二

# レトロウイルスとは？

- 逆転写酵素をもち宿主細胞の遺伝子に入り込むRNAウイルス
- 一度感染すると排除が困難（難治性ウイルス感染症）
- 代表例がHIV-1とHTLV-1



抗HIV治療ガイドラインより一部改変

# ヒトレトロウイルス研究の必要性

## HIV-1研究の必要性

- 世界に3700万人、日本に2.5万人の感染者（推定値）
- 免疫不全症エイズを引き起こす。
- cART療法の確立で死亡者は激減したが、ウイルスは潜伏感染し完全に排除されていない。
- ワクチンは未確立

## HTLV-1研究の必要性

- 世界に1000万人以上、日本に80万人の感染者（推定値）
- 白血病ATL（成人T細胞白血病）、神経難病HAM（HTLV-1関連脊髄症）を引き起こす。
- 南九州に多く、日本は先進国で唯一の浸淫国
- 根治治療およびワクチンは確立されていない。

# ミッション：「難治性ウイルス感染症の克服」

- ・レトロウイルス（逆転写酵素を持ち、宿主細胞の遺伝子に入り込むRNAウイルス）であるHIV-1による**エイズ**、HTLV-1（ヒトT細胞白血病ウイルス1型）による**ATL**（成人T細胞白血病）や**HAM**（HTLV-1関連脊髄症）を中心に、HB型肝炎ウイルス等ヒトに難治性ウイルス感染症を起こす疾患の病態解明・治療法開発・予防法開発を通じて、感染症を制御するだけでなく排除（治癒）を目指す。
- ・次世代若手ウイルス研究者を育成する。

## センター設置時の具体的目標

- （1）**創薬研究活性化**：トランスレーショナル・リサーチ部門を新設し、医薬シーズの社会実装化
- （2）**国際化加速**：国際先端研究部門を新設し、国際共同研究を推進
- （3）**次世代育成**：世界各地より留学生を受け入れ教育を行っている。
- （4）**共同研究促進とレトロウイルス研究拠点化**：センター内での共同研究の推進。
- （5）**共同教育課程設置**：各大学で感染症コースを設置したので、今後共同化を進める。

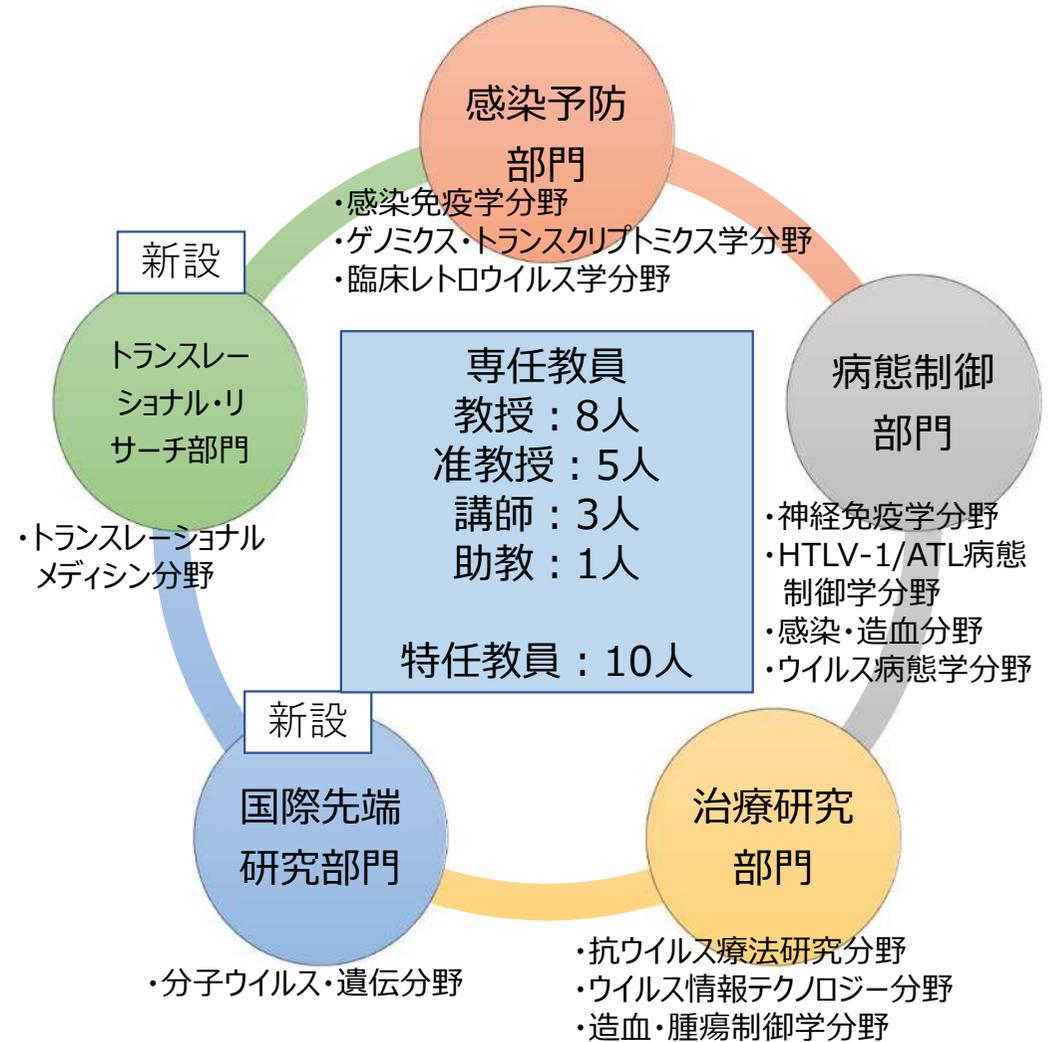
## 設立5年間の主要な研究活動

- ・HIV-1潜伏感染メカニズムの解明研究
- ・HIV-1/HTLV-1細胞間伝播機構の解明
- ・エイズモデルマウスの樹立と応用
- ・HTLV-1潜伏感染・病原性発現機序の解明
- ・HAMに対する新規治療法の開発
- ・新型コロナウイルスに対する中和抗体開発
- ・新型コロナウイルスのレプリコン開発
- ・新型コロナウイルスに対する細胞性免疫の解析
- ・新型コロナウイルス新規変異株の性状解析

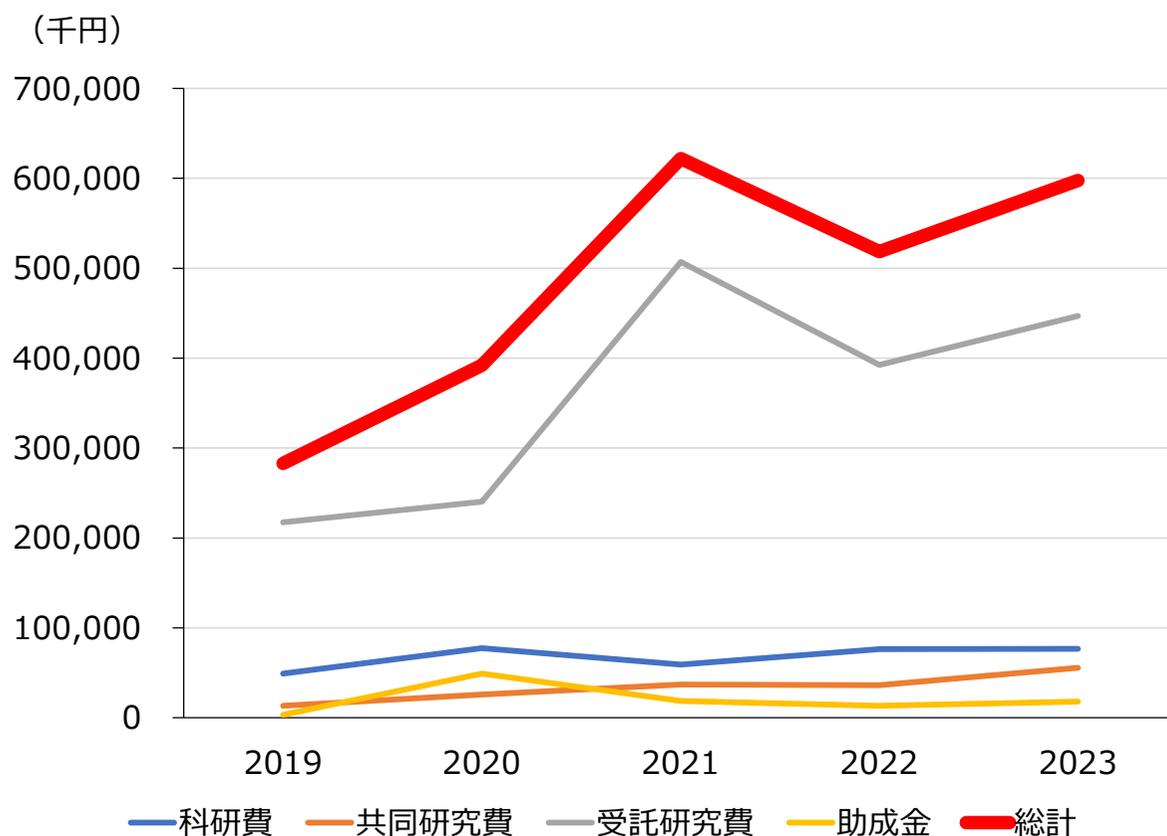
# 沿革



# 部門・構成人員



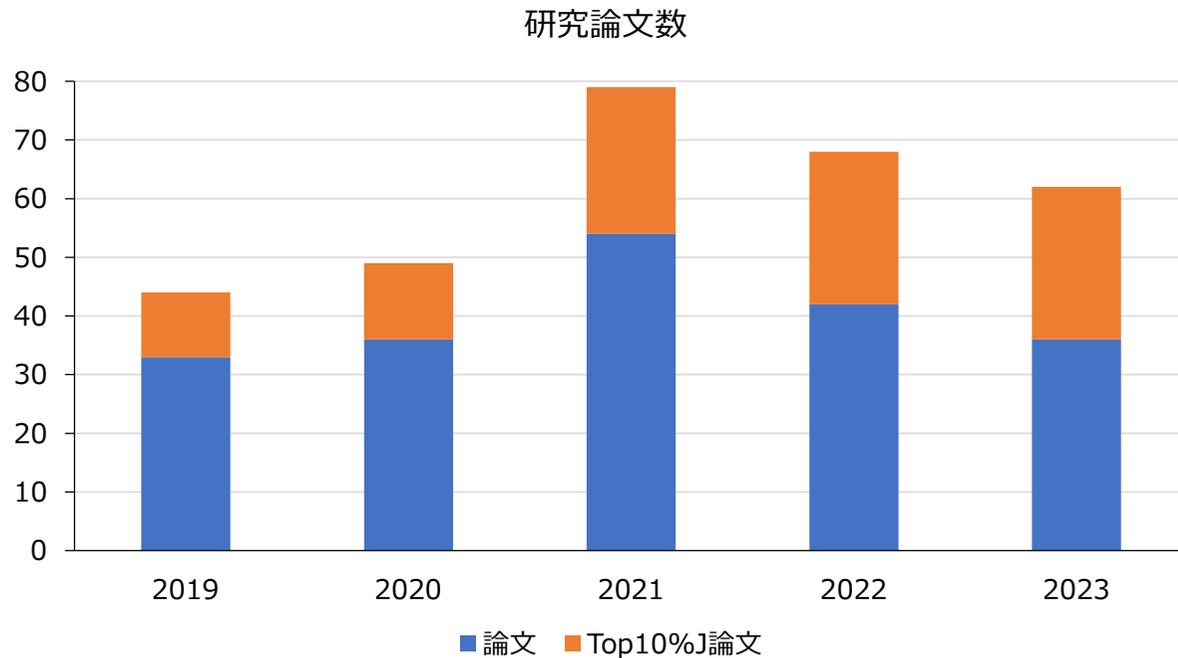
# 研究費獲得状況



2023年度教員1名当たり約3500万円

主な受託研究種目名
<b>エイズ関連</b>
AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
AMED エイズ対策実用化研究事業
AMED 感染症実用化研究事業
JSPS 二国間交流事業
JSPS 拠点形成事業-B.アジア・アフリカ学術基盤形成型
AMED 日米医学協力計画の若手・女性育成のため日米共同研究
<b>HTLV-1関連</b>
AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
AMED 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業
AMED 新興・再興感染症研究基盤創生事業
AMED 感染症研究革新イニシアティブ事業
<b>HBV関連</b>
AMED 感染症実用化研究事業・肝炎等克服実用化研究
<b>新型コロナウイルス関連</b>
AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

# 論文成果



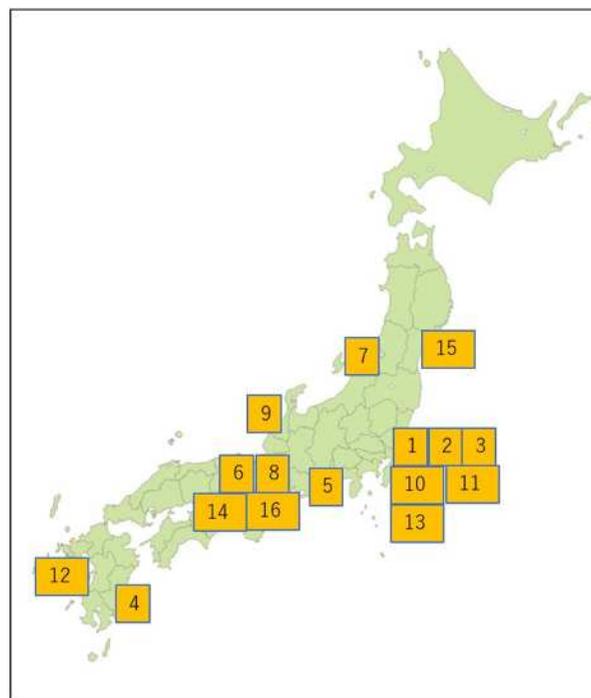
2020年より国内で新型コロナウイルス感染症が広がり、その研究論文が2021年より増加し、ハイインパクトジャーナル論文が増加した。これは今まで培ってきたレトロウイルス研究の手法を応用したものであった。また、熊本エイズセミナーを通じて全国をつなぐ共同研究体制も重要な役割を果たした。

年	代表的ジャーナル	報
2019	Cell Rep	4
	JEM	1
	Plos Biol	1
	Blood	1
2020	Cell rep	2
	Blood	1
	J Virol	2
	Nat Commun	2
2021	Cell Rep	3
	J Virol	6
	Nat Commun	2
	Nature	1
	Cell Host Microbe	1
	JCI	1
2022	J Virol	3
	Nat Commun	5
	Nature	1
	Cell Host Microbe	1
	Cell	2
	N Engl J Med	1
2023	Cell Rep	2
	J Virol	3
	Nat Commun	3
	Cell Host Microbe	1
	Cancer Res	1
	Lancet Infect Dis	1
	PNAS	1

## センター内共同研究

- 共同研究による論文  
(各キャンパス内) JCI, JV, Plos Pathog, Nat Commun, JCI Insight等  
(両キャンパス間) Commun Biol, Sci Rep, Cell Rep Methods等
- 合同研究発表会 (年2回)
- 現在、両キャンパス間で3つの共同研究プロジェクト進行中
  
- 臨床検体の供与
- 研究技術の共有・分担
- 化合物ライブラリーの供与等

## 国内共同研究機関



- 1 国立感染症研究所
- 2 国立国際医療研究センター
- 3 東京大学医科学研究所
- 4 宮崎大学
- 5 名古屋医療センター
- 6 医薬基盤・健康・栄養研究所
- 7 新潟大学微生物学
- 8 関西医科大学微生物学
- 9 金沢大学古代文明・文化資源学研究所
- 10 東京理科大学薬学部薬学科薬物治療学
- 11 東京科学大学生命理工学院生命理工学系
- 12 熊本大学薬学部
- 13 国立がん研究センター
- 14 神戸学院大学薬学部
- 15 東北大学災害研
- 16 京都大学医生物研究所

### 共同研究内容：

- 臨床検体の供与
- 化合物構造解析
- 治療薬探索
- 研究技術供与

# 国際共同研究機関



- 1 英国・オックスフォード大学
- 2 英国・インペリアル・カレッジ・ロンドン
- 3 英国・カーディフ大学
- 4 米国・ハーバード大学
- 5 米国・エモリー大学
- 6 米国・オレゴン健康科学大学
- 7 米国・NIH
- 8 中国・福建医科大学
- 9 台湾・国立台湾大学
- 10 タンザニア・ムヒンビリ健康・関連科学大学
- 11 ペルー・カジエタノエレディア大学

## 共同研究内容：

・HIVの細胞性免疫の研究・HTLV-1の細胞性免疫の研究・HTLV-1の感染細胞・ゲノム解析・中国・台湾のHTLV-1遺伝子研究およびコホート研究・タンザニアのHIV遺伝子研究およびコホート研究・ペルーの腸内細菌とウイルスの研究

# 異分野融合研究

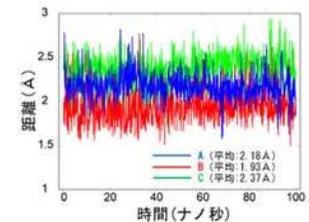
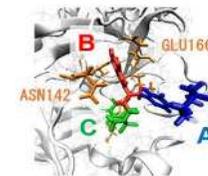
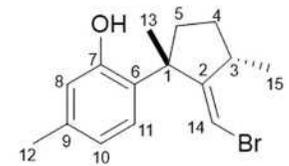
目的：HIV-1の潜伏感染、HBVの再活性化、未だ治療法が確立していないHTLV-1関連疾患等の慢性難治性ウイルス感染症、及び世界で流行を続ける新型コロナウイルス感染症の新規治療法、診断法、予防法の開発研究を理工学研究者と行う。

レトロウイルス研

医歯学研  
究科

理工学研  
究科

- ATLに対する天然化合物治療薬探索
- ATLに対する抗体療法開発
- HAM・ATLに対する細胞療法開発
- HTLV-1感染細胞の糖鎖解析
- 治療候補物質の構造解析
- 新型コロナウイルス感染症の迅速診断法開発



## 今後の方向性

- ・HIV-1、HTLV-1による難治性ウイルス感染症の克服を目指すのみでなく、新型コロナウイルス感染症などのパンデミックを引き起こす新興ウイルス感染症も対象とし、研究手法を他のウイルス疾患にも拡大する。
- ・海外からの留学生教育を充実し、次世代若手ウイルス研究者を育成する。
- ・治療法のシーズをトランスレーショナルリサーチを通じて社会実装化していく。



# HIV-1感染症/AIDSの克服に向けた研究

---

池田 輝政

熊本大学

ヒトレトロウイルス学共同研究センター  
分子ウイルス・遺伝学分野

2024年10月18日

ランチミーティング with 文科省

## 略歴について

1981年：福岡県生まれ

1997年 – 2002年：国立有明工業高等専門学校 物質工学科  
「高分子の分子間相互作用の研究」

2002年 – 2004年：熊本大学 理学部 生物科  
「分裂酵母を用いたmRNA核外輸送の解析」

2004年 – 2006年：熊本大学 大学院医学教育部 修士課程  
「HIV-1 integration siteの解析」

2006年 – 2009年：熊本大学 大学院医学教育部 博士課程（医学）（日本学術振興会特別研究員DC2）  
「小動物由来APOBEC1の抗レトロウイルス活性の解析（主にHIV-1）」

2008年 – 2011年：熊本大学 感染制御分野（日本学術振興会特別研究員PD）  
「小動物由来APOBEC1のレトロウイルス（主にHIV-1）およびレトロエレメント抑制機構の解析」

2011年 – 2019年：米国・ミネソタ大学（日本学術振興会海外特別研究員）  
「ヒトAPOBEC3のHIV-1抑制機構とHIV-1による逃避機構の解析」

2020年から現在まで：熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター  
研究室主宰者として「宿主とウイルスの相互作用の解析」に関する研究を行なっている



## アメリカでの留学生活



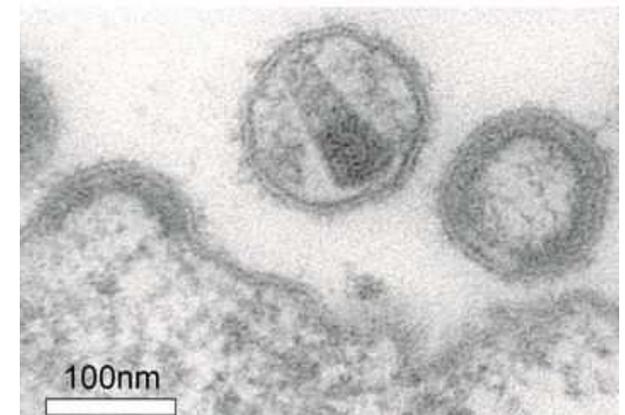
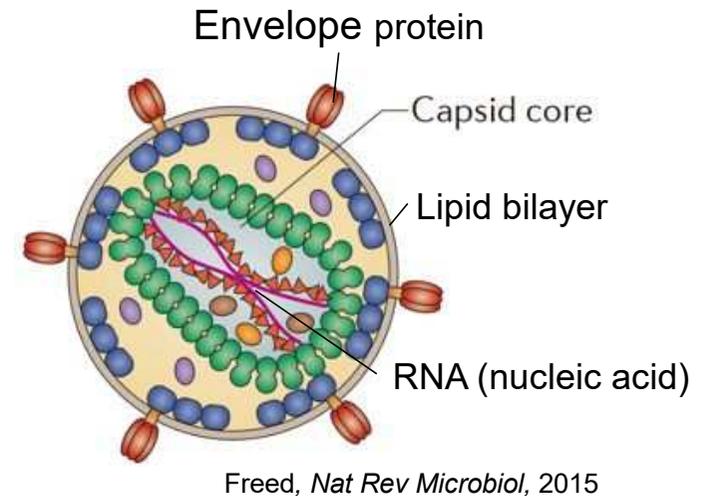
## 研究室メンバー



- 特任助教 1名
- 研究員 2名
- 博士課程学生 1名
- 修士課程学生 3名
- 技術補佐員 1名
- 事務補佐員 1名

## 研究対象であるHIV-1について

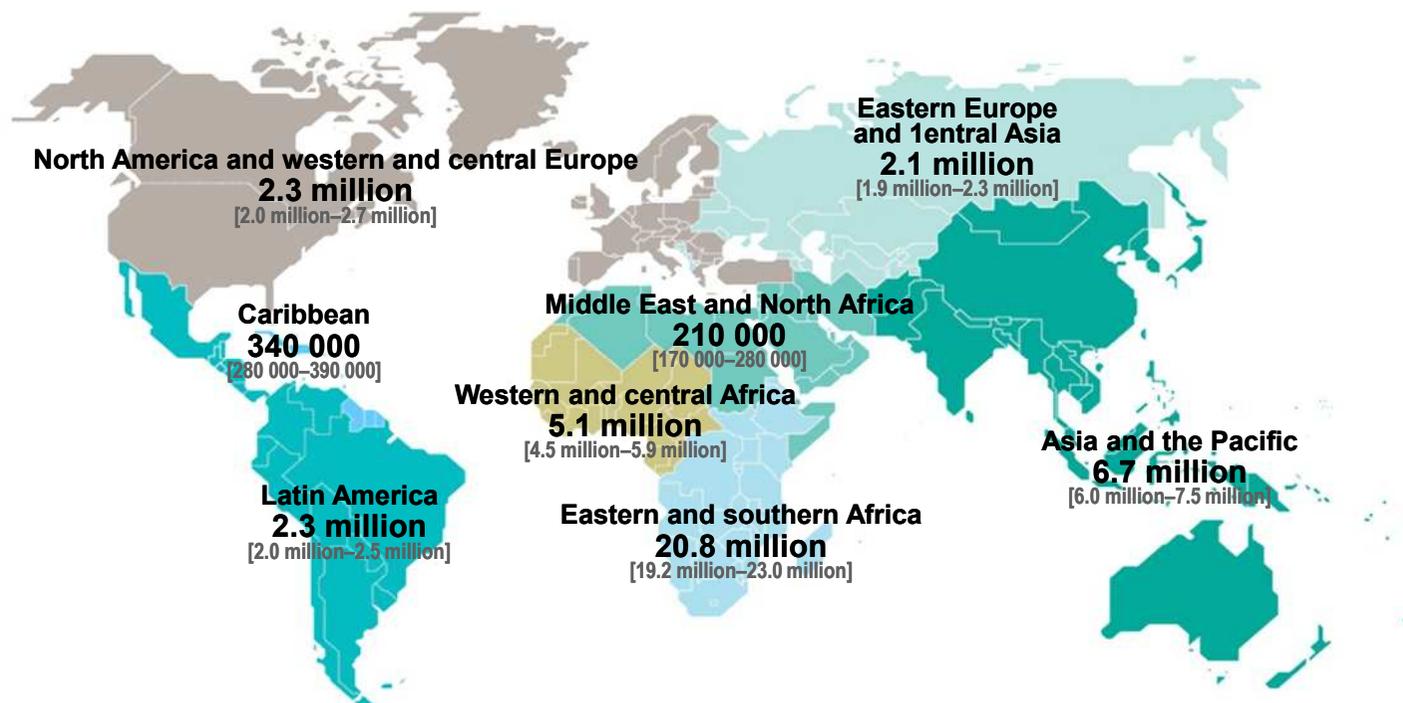
1. (+) 鎖の一本鎖RNAをゲノムとして持つ。
2. 逆転写酵素を持ち、RNAを鋳型にして最終的に二本鎖DNAを合成し、宿主ゲノムにウイルスゲノムを組み込む。
3. HIV-1は、レトロウイルス科の中でもレンチウイルス属に属する (レンチとは、発病までがゆっくりあることを意味する)。
4. HIV-1は、CD4陽性細胞を標的とし、最終的に後天性免疫不全症候群 (AIDS: acquired immunodeficiency syndrome) を引き起こす。



EM image : Baumgartel et al., 2012, *Viruses*

## HIV-1感染症/AIDSは人類がまだ克服できていない感染症である

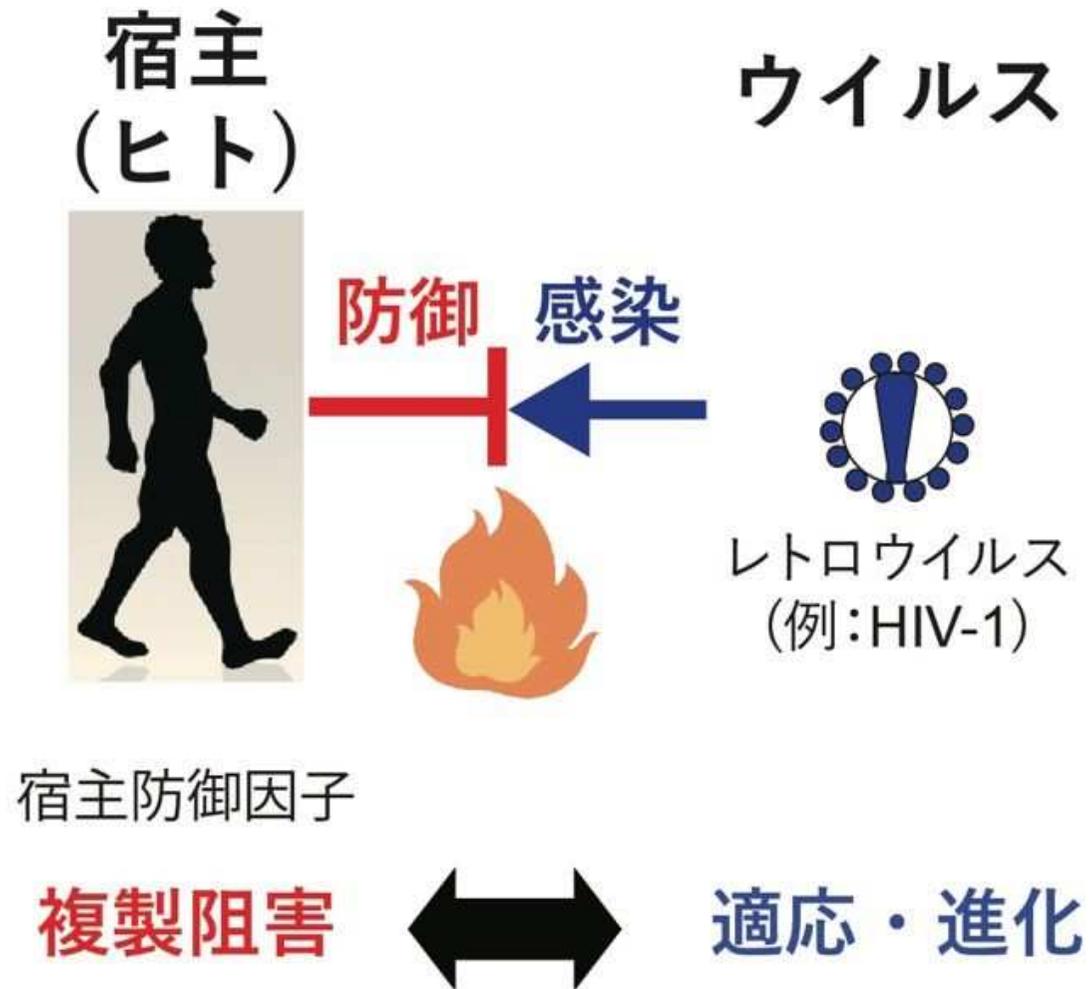
- 2023年時点で、全世界のHIV-1感染者は約4000万人と推定される。
- 2023年のHIV-1新規感染者は約130万人と推定される。
- 2023年のAIDSによる死亡者は約63万人と推定される。



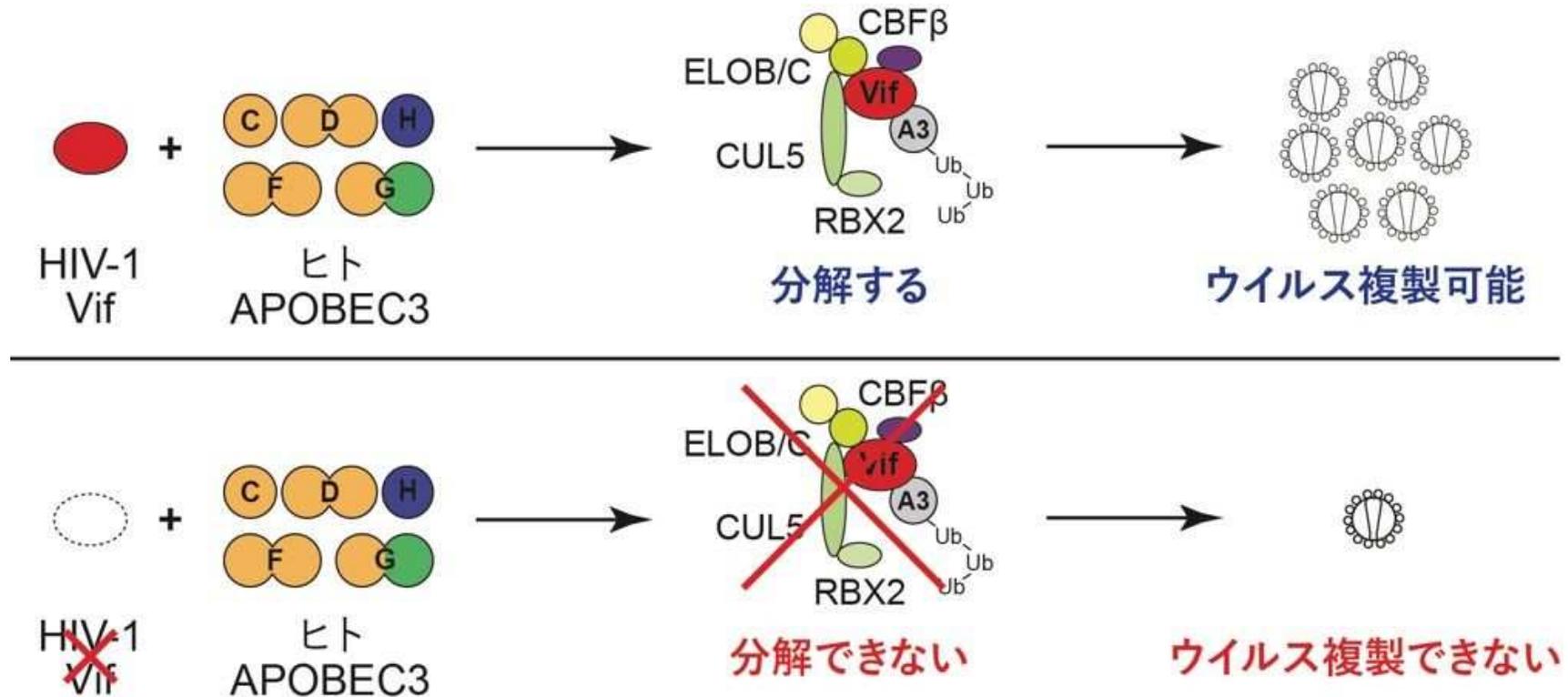
**問題点: 抗レトロウイルス療法により、HIV-1の増殖をコントロール出来るようになったが、根治には至ってない**

Modified from UNAIDS (<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/core-epidemiology-slides>)

# 宿主とウイルスのせめぎ合いを明らかにする



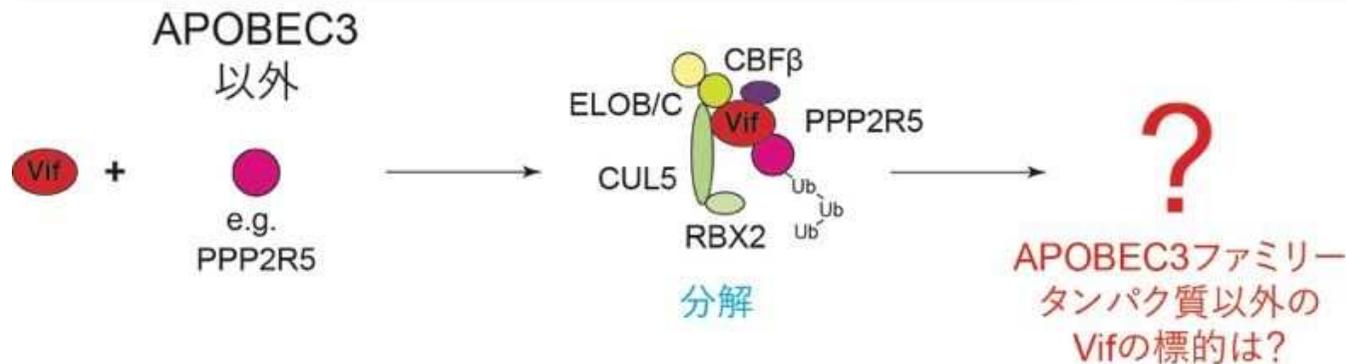
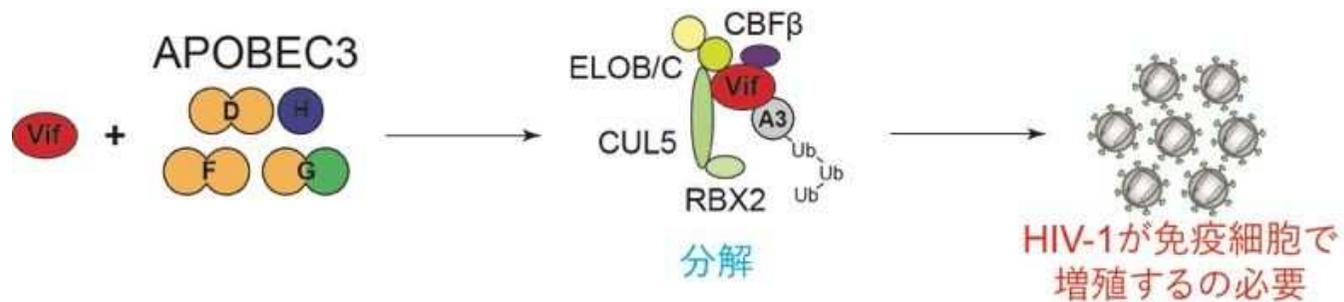
## APOBEC3ファミリータンパク質とHIV-1 Vifの関係



- 7つのA3タンパク質のうち、最大で5つがHIV-1抑制に関与する。
- A3CとA3HのHIV-1抑制活性は遺伝型 (主にアフリカ人に多い) に依存する。

## HIV-1感染に必要なVifの機能の解明

VifはHIV-1が免疫細胞で増殖するために必要なタンパク質であり、様々なタンパク質を標的とする。

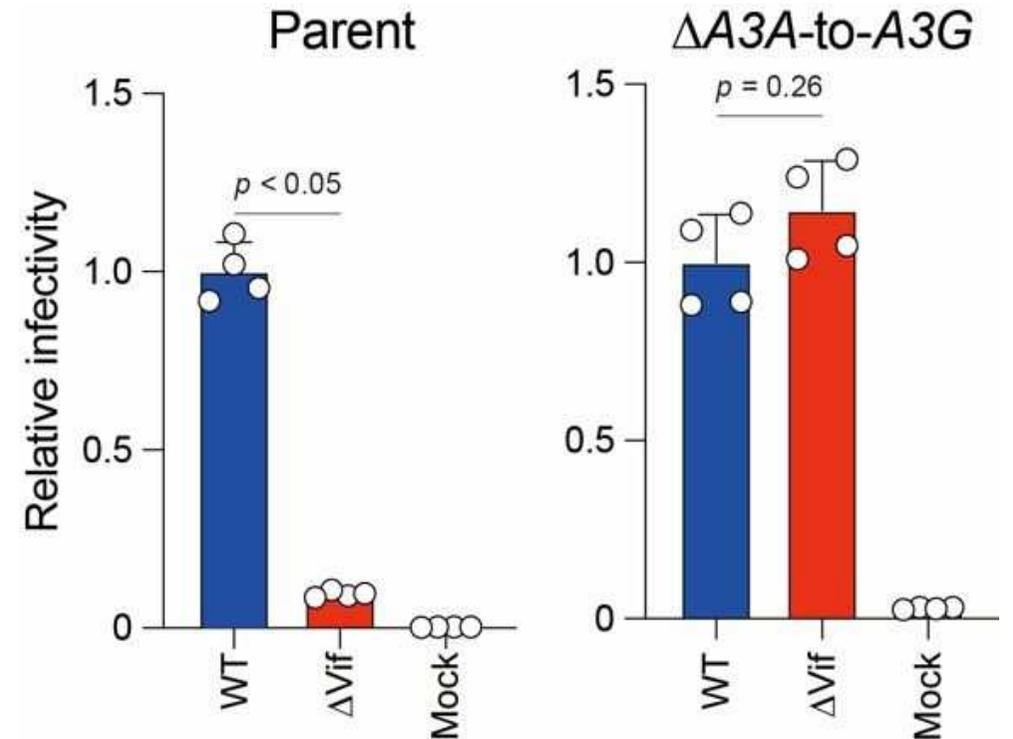
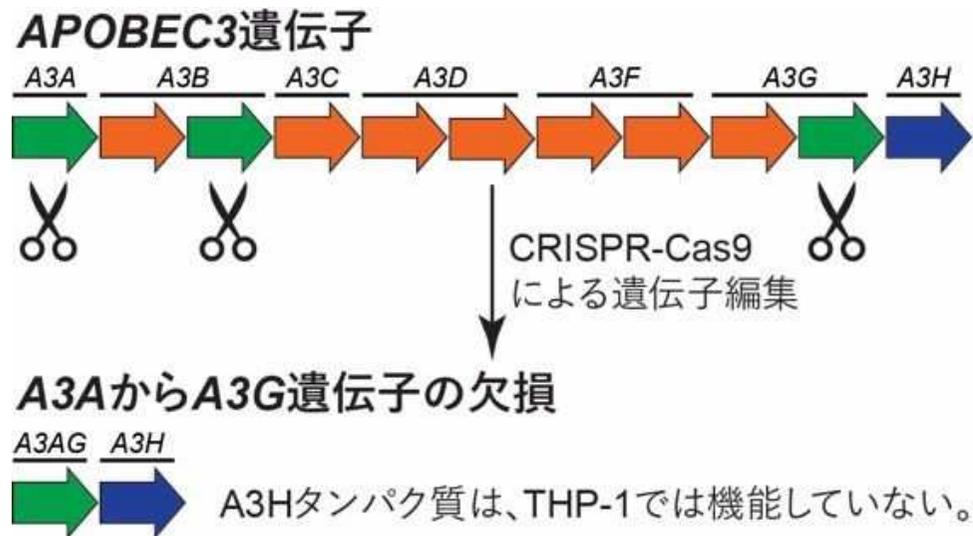


- HIV-1 Vif-human APOBEC3 interaction: *PLoS Genet*, 2014; *PLoS Pathog*, 2018; *Retrovirology*, 2018; *Nat Commun*, 2018; *J Gen Virol*, 2019; *mBio*, 2023
- PPP2R5: *Cell Rep*, 2019

### 問題点：

APOBEC3ファミリータンパク質とその他の標的が複雑に関与するため、Vifのどの標的がウイルス感染に必要なかは結論付けられていない。

# HIV-1感染に必要なVifの機能の解明



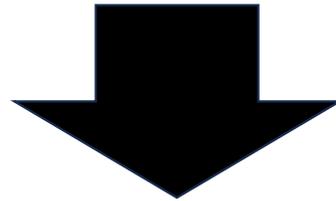
Ikeda et al., *mBio*, 2023  
Shimizu and Jonathan et al., *in process*

HIV-1感染に必要なVifの標的はAPOBEC3ファミリータンパク質である。

## 今後の研究構想

---

これまでに行ってきたAPOBEC3とVifの相互作用解析の研究

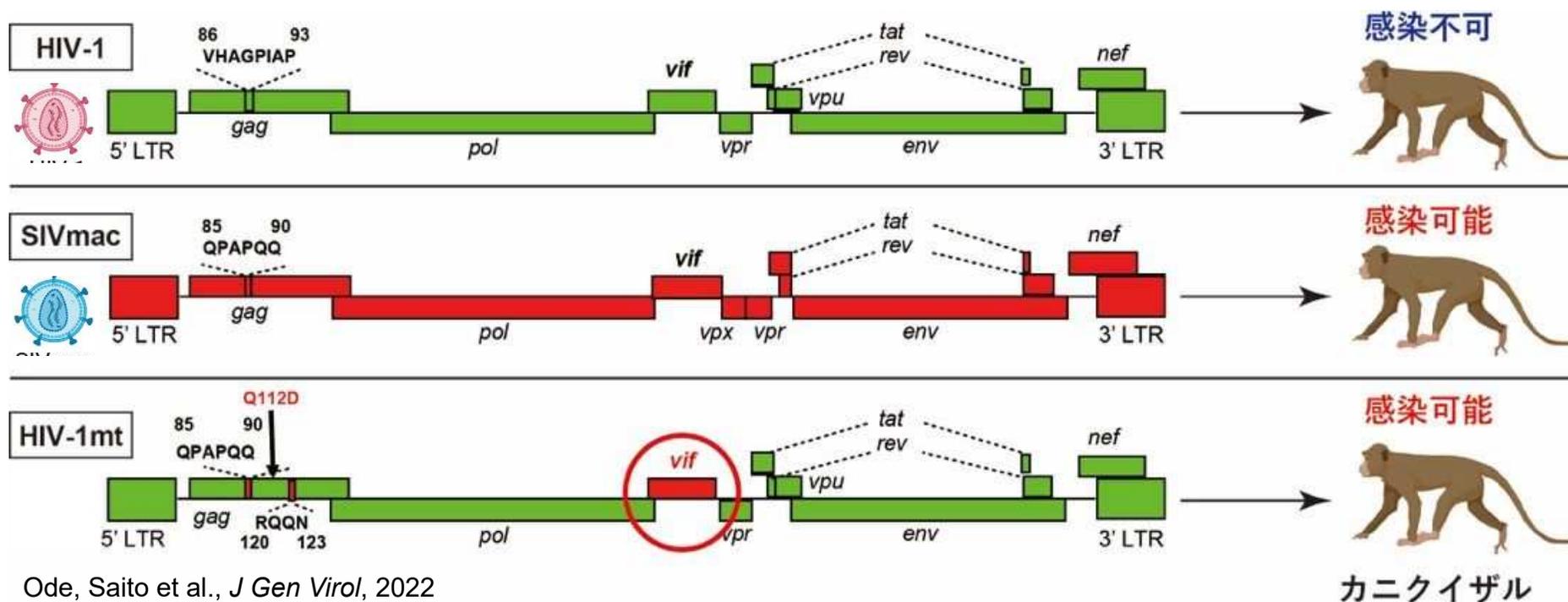


**HIV-1感染症/AIDSの克服に向けた研究**

1. 真のHIV-1感染サルモデルの開発

## 真のHIV-1感染サルモデルの開発に向けて

HIV-1感染症/AIDSの病態解明や治療法開発のためには、HIV-1感染を個体レベルで実験的に解析できる動物モデルが必要不可欠である。



### 研究目的：

世界初となる、カニクイザルAPOBEC3ファミリータンパク質に拮抗可能なHIV-1 Vifを持つサル指向性HIV-1を樹立し、真のHIV-1感染サルモデルを構築する

「次のパンデミック」に備えるために、  
なにができるか？  
なにをすべきか？

1. **G2P-Japan**としての研究活動の継続
2. 若手研究者の育成・啓蒙 = **G2P-Japan**の「使命」

## 2021年1月：G2P-Japan Consortiumの発足



### The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium

感染症有事における基礎ウイルス学 연구를推進するために発足した、  
若手研究者主体の研究コンソーシアム



**佐藤佳**  
東大医科研



**齊藤暁**  
宮崎大



**橋口隆生**  
京都大医研



**本園千尋**  
熊本大



**澤洋文**  
北海道大人獣研



**池田輝政**  
熊本大



**高山和雄**  
京都大iPS研



**入江崇**  
広島大



**上野貴将**  
熊本大



**田中伸哉**  
北海道大



**福原崇介**  
北海道大 (現・九州大)



**中川草**  
東海大



**松野啓太**  
北海道大人獣研

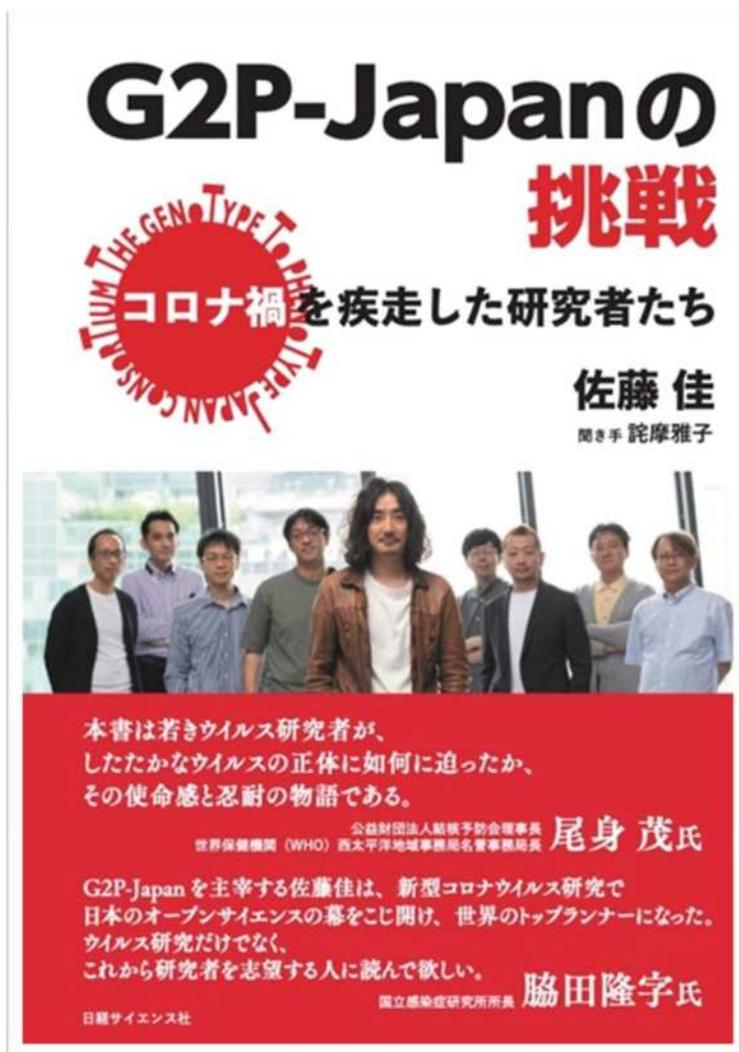


**白川康太郎**  
京都大



**高折晃文**  
京都大

## G2P-Japanとしての活動：G2P-Japan奮闘記が書籍化！



G2P-Japanの約3年間の研究活動を取材いただき、書籍化されました！

\* **全国すべての高校**に無償で配布されました！

詳しくはこちらから↓



←**尾身茂先生、脇田隆字先生**  
の推薦文付き！

## G2P-Japanとしての活動：出前講義を開催中！

G2P-Japanのメンバーで手分けして、感染症研究の重要性を全国の高校生達に伝えるための講演活動を行なっている。



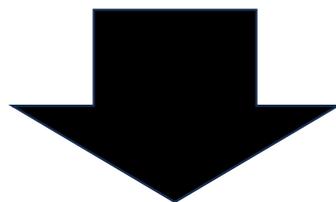
2024年9月11日@野田学園中学校・高等学校

## 次世代育成の取り組みについて

---

**目標**：HIV-1研究を通して次の感染症パンデミックが起こった際に国際的に活躍できる研究者を育成する。

なぜHIV-1研究を通して？



HIV-1の基礎研究を通して習得した技術は、他のウイルス研究にも応用可能である。  
例：新型コロナウイルス新規変異株のウイルス学的解析にも応用可能であった。

次なるパンデミックに備える基礎研究として、HIV研究領域はかなり魅力的な分野です！