

令和 4 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		I 型 IFN 応答を制御する薬剤の開発およびその機構解明		
新規・継続の別		新規		
研究代表者	所属	東京大学医科学研究所感染・免疫部門 ワクチン科学分野	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	特任講師・根岸英雄		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属		/	/
	職名・氏名			
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	分子生体防御分野・教授・高岡晃教		
概要 (100～150 字程度)		申請者はこれまでの研究背景やマテリアルを活かし、感染症対策に資する薬剤の開発を進める中で、強力な I 型 IFN 誘導剤を同定した。本共同研究によって、機構解明を推進したところパターン認識受容体の関与を始めとし、様々な知見を得た。		
研究目的 (300 字程度)		申請者はこれまで自然免疫応答を活性化して I 型 IFN を誘導する内在性の核酸の探索とその制御法の開発を行ってきたが、SARS-CoV-2 の感染拡大を受け、これまでの知見、マテリアルを COVID19 や今後の新たな感染症拡大への備えとして発展させる道を模索し、検討を進めた結果、経口投与で強力に I 型 IFN を誘導する薬剤を同定した。この I 型 IFN 誘導剤はウイルス感染症に対する予防効果を示す可能性がある。一方で、I 型 IFN は mRNA ワクチン効果を阻害することが報告されているが、我々は 2 本鎖 RNA による I 型 IFN 誘導を抑制する化合物を取得しており、ワクチン効果の増強作用を示す可能性がある。 本研究はこれらの予備的知見を補完しつつ、メカニズムの解明を推進し、新たな感染症予防薬や mRNA ワクチン効果を増強する薬剤の開発を目指す。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		I 型 IFN を誘導する薬剤について、産生機構の解析を進めた結果、パターン認識受容体を介して、I 型 IFN 誘導することが示唆された。さらに、パターン認識受容体として、STING/cGAS が特に重要であること、それらのリガンドの放出が薬剤で誘導されることを示唆する知見を得た。また、強力な I 型 IFN 誘導には、ごく少数の細胞が関与していることも判明したことから、そこ		

	に新たな I 型 IFN 高産生のメカニズムの存在が示唆される。今後さらに詳細を解析する。 また、I 型 IFN 応答を抑制する薬剤に関しては、細胞やマウスでの抑制作用を確認するとともに、mRNA ワクチンに対する影響の解析を進めた。その結果、mRNA ワクチンの効果を高めることを示唆する結果が得られた。今後、さらに Dose や投与経路、頻度など様々な条件を検討し、新たなワクチン添加物の開発に繋げたい。 Web 会議を 1 回行うとともに、電子メール等でやり取りを行いつつ、共同研究を推進した。
成果	【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと 1. Hideo Negishi, Yusuke Wada, Ken J Ishii Low molecular compound-induced type I IFN response via STING JSICR/MMCB 2022 Joint Symposium 2022 年 5 月 2. Hideo Negishi, Yusuke Wada, Yoshitaka Shirasaki, Ken J Ishii Type I IFN-inducing cell death by low molecular compounds 第 51 回日本免疫学会 2022 年 12 月 【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと 【新聞報道】