

## 2020 年度 第 9 回創発セミナー

### 「2021 年 感謝の集い」報告

大隅基礎科学創成財団理事

大谷清

大隅基礎科学創成財団は 2021 年 7 月 16 日、オンライン方式 (webinar) で「2021 年感謝の集い」を開きました。本来ならご支援を頂いた皆様を会場にお招きして開くべきところ、新型コロナウイルス感染症が未だ収束しない中、オンラインでの催しとなりました。

当日は大隅良典理事長からの活動報告の後、「ポストコロナに向けて」と題して、井上純一郎氏 (東京大学医科学研究所特命教授) が新型コロナウイルス治療薬の開発について、小安重夫氏 (理化学研究所理事) が免疫システムとワクチンについてそれぞれ講演、生命科学研究所をリードするお二人から基礎研究を踏まえた最新の成果や知見を披露していただきました。

続いて当財団から助成を受けて研究中の 2 人の研究者から支援者や財団に対する感謝のメッセージが寄せられた後、当財団のアドバイザーでもある浅野敏雄氏 (がん研究会理事長、旭化成常任相談役) から応援メッセージをいただいて閉会しました。

飯田秀利 (当財団理事) の司会で全国から 190 人余りの支援者のオンライン参加を得て盛会のうちに開かれた「感謝の集い」の様子を以下に報告いたします。

### 財団の活動報告

大隅基礎科学創成財団理事長

大隅良典

長引く新型コロナウイルス感染症は人間社会と科学を見つめなおす機会も与えてくれた。当財団はコロナ禍でさまざまな制約を受けつつも活動を前進させている。企業、個人からの寄付は毎年少しずつではあるが着実に増えている。ひとえに皆様からのご支援の賜物と感謝している。当財団の意義、活動内容がさらに広く知れ渡れば寄付や支援はもっと増えると期待している。

基礎科学研究者への支援はこれまでに 39 人の研究者に総額 1 億 7500 万円の助成を行った。当財団の財政規模からすると決して少ない額ではない。研究者の間で財団の認知度も高まり、応募件数も毎年増え続けている。

今年、最も注力したのは「微生物コンソーシアム」の発足だ。研究助成から一步踏み出して企業とアカデミアの研究者が一緒になってバーチャルな研究所を作り、ともに研究活動をするのが目的で、9 社の企業の参加を得て 3 グループに分かれて活動がスタートした。

基礎研究者と企業の新しい関係の構築をめざす「創発セミナー」もオンラインで開き、若い世代にサイエンスの面白さを知ってもらう「小中高生と最先端研究者とのふれ合いの集い」も広島を含めこれまでに全国各地で 4 回催し、毎回多数の参加者を得た。「市民講座」も 8 月 28 日に「地球上の生命の多様性を支える仕組み」をテーマにオンライン形式で開くこととしたので、全国の支援者のみなさまもぜひ参加していただきたい。

以上の活動の内容は 10 月ごろ改めて書面で支援者のみなさまにお届けする予定である。

講演 1

アカデミアの基礎研究が生んだ新型コロナウイルス感染症治療薬のたね

井上純一郎

東京大学医科学研究所特命教授

初めに、ナファモスタット（商品名フサン）がウイルス感染を阻害する仕組みについて述べ、続いて抗ウイルス薬として見出した経緯、臨床で期待される効能、臨床研究のデザインと現状を紹介した後、今私たちが開発を目指している他の治療薬候補について述べる。

ナファモスタットは、急性膵炎、白血病やがんで起きる播種性血管内凝固症候群（DIC）、血液透析時の凝固などの疾患に日韓で 30 年以上も使われている既存薬で、安全性に関する臨床データが蓄積されている。有効に作用する仕組みは、膵炎の場合、膵液中中に存在するタンパク質を切断、分解する（ので痛みを生じさせる）酵素であるセリンプロテアーゼの働きを阻害であり、DIC の場合には血液凝固に関与する複数のセリンプロテアーゼの阻害である。

一方で、新型コロナウイルスは膜融合を起こしてヒトの気道上皮細胞に侵入、ウイルスのゲノム RNA を細胞内に注入して人に感染する。この侵入の過程で大きな働きをするのがセリンプロテアーゼに属する TMPRSS2 だ。

新型コロナウイルスのもつスパイクタンパク質（S タンパク質）は細胞膜の ACE2 受容体に結合した後、TMPRSS2 で切断される。その結果、S タンパク質が活性化されてウイルス外膜（被膜）と細胞膜を融合させてしまう。私たちはナファモスタットが TMPRSS2 の働きを強力に抑制して新型コロナウイルスの細胞侵入を抑える効果のあることを実験室内で確かめた。

じつは新型コロナウイルスが感染拡大する 4 年前の 2016 年に、私たちは、ナファモスタットが類似薬のカモスタットに比べ 10 倍以上強く気道上皮細胞への MERS コロナウイルスの感染を阻害することを実験室内で確かめていた。MERS コロナウイルスは肺炎を主症状として、無症状の例から重篤な急性呼吸窮迫症候群まで、サウジアラビアなどの中東諸国や韓国などで合計 2486 例の感染者、851 例の死者（致死率 34.4%、2019 年 9 月末）が報告され、ワクチンや効果的な治療薬がない。

以下、基礎研究の成果がナファモスタットの発見に繋がる経緯を説明する。東京大学医科学研究所は中国の科学院生物物理研究所との間で「アジア感染症研究拠点」という共同研究室を北京に持っている。そこの松田善衛特任教授は細胞融合を定量するリポーターとなる DSP

（dual split protein）というタンパク質を開発し、エイズウイルスによる細胞融合を発光で定量することに成功した。中国でコロナウイルスの研究が盛んであったこともあり、次に MERS コロナウイルスの S タンパク質による細胞膜融合を定量する実験に取り組んだ。東大医科研助教の山本瑞生博士らと TMPRSS2 と CD26（MERS コロナウイルスの受容体）を入れた細胞と、MERS コロナウイルスの S タンパク質を入れた細胞との細胞融合を DSP による発光値で検討したところ、TMPRSS2 と CD26 の両方の入った細胞の発光量が CD26 単独の細胞より顕著に高かった。つまり TMPRSS2 が膜融合に必須であることが確認された。この TMPRSS2 の働きを阻害する薬をみつければウイルスの感染を阻害することができると考え、私たちは米国食品医薬品局（FDA）承認済みの 1017 種類の薬をスクリーニングした。その結果、ナファモスタットが TMPRSS2 を強く阻害することを発見した。こうして私たちはナファモスタットが TMPRSS2 を標的として MERS コロナウイルスの感染を阻害することを見出した。



2020年の1月10日に新型コロナウイルスのSタンパク質のゲノム配列が公開されたとき、多くの研究者がSARSコロナウイルスやMERSコロナウイルスのSタンパク質との相同性から新型コロナウイルスの感染にもSタンパク質のTMPRSS2による切断が必須であると想定した。そして私たちは急いで実験に入り、ナファモスタットが新型コロナウイルスの気道上皮細胞への感染を阻害することを確認することができた。

ナファモスタットは静脈注射（点滴）で投与されるので入院が必要であるが、臨床で期待される治療効果としては①ウイルス感染を防ぐ抗ウイルス作用、②血栓の形成を防ぐ抗凝固作用、③炎症を抑える抗炎症作用である。

東京大学医学部附属病院で新型コロナウイルス感染症の重症患者（ICUで治療）11名にナファモスタットとアビガンを併用投与した観察研究では、一人を除き症状が改善し最終的に退院した。また、人工呼吸器を使用した7名のうち6名が離脱、ECMO（体外式膜型人工肺）を使用した3名は全員離脱した。これらの結果は、ナファモスタットの治療効果を期待させるものであり、重症患者への投与の安全性も確認された。この結果をもとに、現在、アビガンとの併用で特定臨床試験を実施中である。

現在、私たちは変異株にも強い他の治療薬の開発にも取り組んでいる。注目しているのはモノクローナル抗体、VHH抗体(ナノボディー)、ペプチドなどで、理化学研究所の協力も得ながらナファモスタット以外の低分子化合物治療薬への可能性も探っている。新型コロナ感染症の克服、そしてコロナ後の安らぎを獲得するためにアカデミアの役割は大きい。重点的に推進すべきはコロナウイルスの基礎研究とともに多様な治療薬の開発だと考えている。

以上

注)

セリンプロテアーゼ

活性中心にセリン残基を持つタンパク質分解酵素の総称。

ACE2

angiotensin-converting enzyme 2. 細胞膜に存在するメタロプロテアーゼでアンジオテンシン II からアンジオテンシン 1-7 を生成する。

TMPRSS2

transmembrane protease, serine 2. 細胞膜に存在するセリンプロテアーゼで、SARSコロナウイルスのSタンパク質は宿主受容体に結合後、このTMPRSS2で分解されるとされており、このタンパク質分解がないと膜融合能を獲得できない。

CD26

766のアミノ酸からなる単鎖膜糖タンパク質。T細胞活性化抗原としてリンパ球のみならず腎臓、胆管、膵管、腸管、前立腺などの上皮のほか血管内皮細胞や子宮粘膜にも発現している。

## 免疫とワクチンの話

小安重夫

理化学研究所理事、日本免疫学会理事長

自分で自分を複製できるものが生物だとすると、ウイルスは生物ではない。自己複製できず、ヒトの細胞を乗っ取って自らを複製、細胞から外へ出て新しい細胞に入り、増殖する。1個のウイルスから100~1000個のウイルスが作られる。

これと戦うのが免疫だ。「免疫は二度なし」といわれる。はしかや水ぼうそうなどは一度かかると体が覚えていて二度はかからないといわれている。これを免疫記憶と呼び、ワクチンもこの免疫記憶を支える仕組み、原理を応用して作られる。「二度はかからない」というのは実は不正確な表現で、正確には、かかっても免疫記憶が働いて症状が出ないというのが正しい。



免疫記憶を支える仕組みは白血球の一種であるリンパ球がカギを握っている。リンパ球には、抗体を作るBリンパ球と、ウイルスが感染した細胞を見つけ出して殺すTリンパ球の二つがある。ヒトの体は37兆個の細胞できていて、そのうちの1兆個がリンパ球だ。

では免疫は、はしかと水ぼうそうのウイルスが体内に入ってきたときにそれらをどう区別して戦うのか。この区別する仕組みを見つけ出したのが利根川進先生で、1987年のノーベル生理学・医学賞につながった。

はしか、水ぼうそう、コロナ感染症などにかかると、血液中を循環しているB細胞がどんなウイルスかを見分けてそれに対する抗体をつくとともに分裂して数が増える。同時に、侵入したウイルスが感染した細胞を殺すことのできるTリンパ球もたくさん増える。それゆえに、次に同じ異物が再び侵入したときに素早くこれを撃退することができる。B細胞はどんな異物の侵入に対してもそれに応じた抗体をつくることができ、その種類は100億個を超えるといわれる。

この「抗体多様性」の仕組みについて利根川先生は「B細胞だけは自らの抗体遺伝子を自在に組み換えて無数の異物に対する無数の抗体を作ることができる」ことを証明した。本来、遺伝情報を担う遺伝子であるDNAの構造は個人ごとに異なり、また修正不変と考えられている。にもかかわらず、変化しないと思われていた遺伝子に組み換えが起きることを利根川先生が発見した。同じような仕組みでT細胞もウイルス感染細胞を見つけ出すための多様なT細胞受容体をつくる。

この免疫記憶の担い手であるリンパ球を増やして抗体を作らせるのがワクチンだ。ワクチンは病気にならずに、病気と闘えるリンパ球を増やす。

ワクチンにもいろいろな種類がある。歴史的に最も成功したワクチンといわれるのが天然痘に対する種痘だ。ウシのウイルス（牛痘）をヒトに移し、ウシの病気ゆえにヒトは重篤な病気にはならず天然痘と戦えるリンパ球を増やして治す。天然痘は1980年に地球上から根絶したといわれる。

試験管内で病気の原因となるウイルスを増やし、その間に病気を引き起こす能力を低くしたのがポリオ（小児麻痺）に対するワクチンで、生ワクチンと呼ぶ。ポリオは北米、欧州、西太平洋で根絶したとされる。

ウイルスや細菌が持つタンパク質を用いて作ったのがインフルエンザや肺炎球菌ワクチンだ。免疫を作るのに必要な成分だけを製剤にしたもので、成分ワクチンとも呼ばれる。ジフテリア、百日咳、破傷風は細菌がつくる毒素で病気になるが、毒性を完全になくした成分ワクチンが3種混合ワクチンである。

さて新型コロナウイルスに対するワクチンとして注目されているのが mRNA (メッセンジャーRNA) ワクチンだ。そもそも COVID-19 の原因である新型コロナウイルスはコウモリ社会から新たに人間社会に入り込んだ7番目のコロナウイルスだ。5番目は2002年から2003年にかけて流行した重症急性呼吸器症候群の SARS コロナウイルス、6番目が中東呼吸器症候群の MERS コロナウイルス。

新型コロナウイルスは膜融合を起こしてヒトの細胞に侵入、ウイルスの持つゲノム RNA を細胞内に注入してヒトに感染する。これに対して mRNA ワクチンは、新型コロナウイルスの遺伝子からスパイク (S) タンパク質を作る mRNA を人工合成し、これを接種するとあたかも新型コロナウイルスに感染したかのような細胞=抗原提示細胞=が作られる。それを体内を循環している免疫細胞が察知して抗体を作り、免疫反応が起きて新型コロナウイルスと戦える T リンパ球と B リンパ球を増やし、抗体を作ることで新型コロナウイルスが記憶される。

これまでの臨床データから mRNA ワクチンが発症を阻止できた率 (ワクチン有効率) は 95%、mRNA ワクチンを接種した人と接種していない人では 51 倍もの抗体価上昇率の差があるとの結果も出て、その有効性が注目されている。副反応のひとつとされるアナフィラキシーの発生率は欧米、日本とも治験では 10 万人に 1 人程度で、万一現れたらアドレナリンの投与で対応できる。

一つ注意しておきたいのは PCR 検査のことだ。PCR 検査の感度 (陽性者が正しく陽性と判定される率) は 90%、特異度 (陰性の方が正しく陰性と判定される率) は 99.9%といわれる。検査が陰性であっても病原体数が少なく偽陰性である場合や、検査後に感染するリスクは常にある。今日の陰性が明日の陰性を決して証明しないことは理解しておく必要がある。

さて有効率 95% のワクチンを人口の 74% の人が接種すると  $74 \times 0.95 = 70\%$  の人が免疫を獲得して集団免疫が成立する。私もワクチン接種を選択した。ヒトが免疫を獲得してウイルスの病原性が下がり「新たな風邪ウイルス」になるのか、あるいは SARS、MARS のようにヒトが適応できないままウイルスが消え去るのか、今後の成り行きを注視したい。

以上

## 研究助成対象者からのメッセージ

堀沙耶香

東京女子医科大学統合教育学修センター基礎科学講師

私は「逃避行動様式の決定に関する分子遺伝学的研究」で大隅財団から研究助成を頂いた。線虫を使って、刺激によって行動を変える神経基盤の研究を行っている。助成のおかげで独立のポジションに昇進でき、臨時職員の雇用も可能になりささやかながら研究室も持つことになった。日本動物学会の川口賞も受賞した。現在、大学経営が厳しい折から大学からの研究費が削減されたが、幸い大隅財団からの助成金と科研費で研究を続けられている。改めて感謝申し上げます。

正井久雄  
東京都医学総合研究所所長

DNA複製の研究を40年にわたって続けてきた。私のようなシニアの研究者にも大隅財団が助成をくださったことに感謝申し上げる。1959年のノーベル生理学医学賞受賞者アーサー・コーンバーグ博士の残された“十戒”に「ウイルスを用いて窓を開け（depend on viruses to open windows）」がある。新型コロナウイルスのワクチンや治療薬開発にも基礎研究がいかに大事かが示された。現在の日本は樹に咲く花や実にしか目を配らない。根がない限り葉も花も実も得られない。目立たないが、根=基礎研究=を無視してはいけない。私も科学の樹に肥料を与えられるよう尽力したい。

### 財団への応援メッセージ

浅野敏雄  
公益財団法人がん研究会理事長、旭化成常任相談役

私は第二の人生の新しいミッションとしてこの6月にがん研の理事長をお引き受けした。がん研は、がんの研究と治療をリードしているが、改めて大隅財団の先見の明を感じている。新型コロナウイルス感染症でもあきらかになったように、日本の課題の一つが医療にあること、そして日本の発展に貢献した科学技術が劣後しつつあることが課題であること、それらの解決には基礎研究の充実が大切であることを大隅先生がかねて強調されていたからだ。

大隅先生の人柄について先ず触れたい。ノーベル賞受賞後のある朝食会にて、論文を書く為に先生ご自身も大変時間を要したと偉ぶることなく言葉をかけて頂いた。企業の研究者として大変感激した。また、当社の吉野氏のノーベル賞受賞が決まった直後、大隅先生がストックホルムでの式の模様等をお話ししたいと吉野夫妻をご自宅に招かれた。先生の親身なご親切が非常に有難かったと吉野氏から聞いている。

大隅財団は基礎研究の支援に力を注いでいる。同じノーベル賞受賞者の故小柴昌敏先生などのニュートリノ研究や小惑星探査機「はやぶさ」のようなビッグサイエンスを見て基礎研究には多額の資金が必要と思われるかもしれない。しかし多くの基礎研究は100万円や200万円、極端に言えば数十万円でも素晴らしい研究成果が得られる。大隅先生の目利きの力によって優れた研究者に支援が行われていることは非常に意義深いと思う。

小中高生向けの講座を全国各地で開かれているのも楽しみだ。私自身、化学に興味を持ったのは小学生の時にデュポンという会社が米国を動かし世界の発展に貢献していると知ったのがきっかけだ。後年、旭化成に入社したのも同社が「東洋のデュポンをめざす」とうたっていたからだ（今なら「東洋の」ではなく「世界の」だが）。大隅財団の催しでサイエンスに関心を持つ子供たちが多く育って欲しい。

企業の立場では、企業と積極的にコラボレーションを進めていることも有難い。企業の厳しい研究環境で頑張っている研究者にとって大隅財団を中心としたコンソーシアムでの議論等は大きな励みになっているだろう。

ノーベル賞は素晴らしい業績を称えるだけでなく受賞を機に更に社会、世界に貢献することが受賞者に期待されている。大隅先生はまさに大隅財団の創設、運営でそれを体現されている。今後も微力ながらご支援を続けていきたい。

以上