

要旨

エボラ出血熱は、エボラウイルス感染によって引き起こされる急性熱性疾患で、突然の発熱とともに疼痛、脱力感等の様々な症状が出現します。その病原性は極めて高く、致死率 50~90%を示すウイルス種も存在します。本感染症は、1976年にスーダンとコンゴ民主共和国（旧ザイール）で初めて確認されて以来、アフリカ諸国で散発的に発生しています。2014年から2016年にかけて西アフリカの3カ国（ギニア・リベリア・シエラレオネ）において、エボラ出血熱の大規模な流行が発生し、28,600以上の感染者と、11,300人以上の犠牲者を出しました。その後も散発的な発生が続いており、2018年から2020年には、コンゴ民主共和国において、史上2番目の規模のアウトブレイクが発生し、3,470名の感染者および2,287名の死亡者が出ました。各国間での人と物の往来が頻繁になっている現代社会では、日本を含む諸外国にもエボラ出血熱が侵入する可能性も大いにあるため、本感染症の重症化メカニズムの解明や予防・治療法の確立は国際的にも非常に重要な課題です。

東京大学医科学研究所の河岡義裕教授の研究グループは、エボラ出血熱の重症化メカニズムを明らかにするために、2014~2016年にエボラ出血熱が流行したシエラレオネ共和国において、エボラウイルス感染者における宿主応答解析を行いました。私は2020年まで河岡研究室に在籍しており、このプロジェクトに参画しました。シエラレオネは、西アフリカの西部、大西洋岸に位置しており、北にギニア、南東にリベリアと国境を接する比較的小さな国です。私たちは2015年の始めに、シエラレオネ大学と関連医療機関の協力を得て、現地において、エボラウイルスを安全に取り扱うための実験システムを立ち上げ、研究を開始することができました。感染の様々なステージ（感染初期・中期、死亡前、あるいは回復後）のエボラ感染者から血液サンプルを採取し、トランスクリプトーム、メタボロミクス、リピドミクス、プロテオミクスなどのマルチオミクス（各種網羅的）解析を行いました。エボラウイルス感染後に、死亡した患者と回復した患者における宿主応答を比較解析したところ、エボラ重症患者（死亡者）の体内で起こる組織障害には、腓酵素や、好中球によって誘起された免疫系の異常反応が関与することが示され、エボラ出血熱の重症化メカニズムの一端が明らかとなりました。さらに重症患者において特異的な発現パターンを示す宿主因子が同定され、これらの因子は病気の帰結を評価しうるバイオマーカーとして有望であることが分かりました[1]。

さらに私はエボラワクチンの開発研究にも参画する機会に恵まれました。河岡

研究室では、効果的で安全なエボラワクチンを開発するため、エボラウイルスの増殖に必須の遺伝子 VP30 を欠損したエボラ Δ VP30 ウイルスを作製しています [2]。このウイルスは通常の細胞では増えませんが、VP30 蛋白質を発現する人工細胞でのみ増殖します。本ウイルスのワクチンとしての効果を検証するため、不活化したエボラ Δ VP30 ウイルスで免疫したサルに、致死量のエボラウイルスを感染させたところ、全てのサルが生き残りました [3]。続いて私たちは、本ウイルスワクチンの実用化を目指して、製造品質管理基準 (GMP) に準拠した施設において、不活化エボラ Δ VP30 ウイルス (以降、“iEvac-Z ワクチン”と呼ぶ) を製造しました。サルを用いた非臨床試験を経て、ヒトにおけるワクチンの有効性と安全性を調べるため、2019 年 12 月より、東京大学医科学研究所附属病院において、iEvac-Z ワクチンの第 1 相試験を実施しています。これまで本ワクチン製剤のヒトへの投与例は国内外ともになく、本試験が First in Human の試験となります。このような取り組みは、エボラ出血熱の制圧に向けた大きな一歩となることが期待されます。

参考文献

1. Einfeld, A.J.; Halfmann, P.J.; Wendler, J.P.; Kyle, J.E.; Burnum-Johnson, K.E.; Peralta, Z.; Maemura, T.; Walters, K.B.; Watanabe, T.; Fukuyama, S.; et al. Multi-platform 'Omics Analysis of Human Ebola Virus Disease Pathogenesis. *Cell Host Microbe* **2017**, *22*, 817-829.e8.
2. Halfmann, P.; Kim, J.H.; Ebihara, H.; Noda, T.; Neumann, G.; Feldmann, H.; Kawaoka, Y. Generation of biologically contained Ebola viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, *105*, 1129–1133.
3. Marzi, A.; Halfmann, P.; Hill-batorski, L.; Feldmann, F.; Shupert, W.L.; Neumann, G.; Feldmann, H.; Kawaoka, Y. Protective in Nonhuman Primates. **2015**, *348*, 439–442.