



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Basic research contributing to the development of treatments for viral infections and antimicrobial resistant bacterial infections
Author(s)	鳥羽, 晋輔
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	乙第7239号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.r7239
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99855
Type	doctoral thesis
File Information	Shinsuke_Toba_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（感染症学）

氏名：鳥羽 晋輔

審査委員	主査	教授	澤 洋文
	副査	教授	迫田 義博
	副査	特任教授	荻和 宏明
	副査	教授	大場 靖子

学位論文題名

Basic research contributing to the development of treatments
for viral infections and antimicrobial resistant bacterial infections
(ウイルス感染症および薬剤耐性細菌感染症の治療法の確立に資する基盤研究)

ウイルス感染症においては、未だに有効な治療薬が無い感染症が存在している。ラッサ熱、2019 年以降に世界的な流行が問題となった新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 等の新興感染症に対しては、流行が発生した時点で有効な治療薬は存在していない。そのため通常の創薬に加えて、既に開発・承認が進められており薬理作用や安全性などの情報が明らかである化合物を用いた、ドラッグリポジショニングの有用性が注目されている。一方、細菌感染症においては多剤耐性菌の出現が問題となっており、これらは院内感染や日和見感染の原因となる。特に免疫力が低下した易感染状態の症例では日和見感染は大きなリスクとなる。そのため多剤耐性菌に対する治療薬開発は急務である。

上述の課題に対する研究として、第 1 章ではラッサウイルスを含むブニヤウイルスに対する阻害剤の同定を試みた。ブニヤウイルスの複製にはキャップ依存性エンドヌクレアーゼ (CEN) が必須であることから、本研究では CEN 阻害剤 (CENi) ライブラリーを用いて化合物スクリーニングを実施し、リバビリンに比べて最大 1,000 倍の活性を示す化合物を複数同定した。これらの化合物は、ラッサウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV)、フニンウイルスを含む複数のブニヤウイルスに対して活性を有していた。阻害機構を明らかにするために薬剤耐性ウイルスを選択し、CEN 領域におけるアミノ酸置換を同定した。さらに LCMV 感染マウスモデルを用いて、化合物治療により血液中のウイルス RNA 量が大幅に減少し、マウスの生存率が向上することが明らかとなった。以上より、CEN 阻害剤がブニヤウイルス感染症の広域治療薬としての可能性を有することが示された。

COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 は、2 型膜貫通型セリンプロテアーゼ (TMPRSS2) およびカテプシンプロテアーゼという 2 つの異なる経路で細胞に

侵入すること、また S 遺伝子のフーリン切断部位を欠失した SARS-CoV-2 変異株 (del2) では、野生株と細胞指向性が異なることが報告されている。

第 2 章ではプロテアーゼ阻害剤の抗ウイルス活性を評価し、TMPRSS2 阻害剤であるカモスタットが野生株に対して強い抗ウイルス活性を示すが、del2 変異株に対しては活性を示さないこと、カテプシン B/L 阻害剤である K11777 は、del2 ウイルスに対して強力な抗ウイルス活性を示すことを明らかにした。次に SARS-CoV-2 の K11777 耐性変異ウイルスを単離し、ウイルスが有する変異がカテプシン L を介した S タンパク質における S2'部位での切断を促進することを明らかにした。最後に、SARS-CoV-2 感染ハムスターモデルにおいて K11777 とカモスタットの併用治療で SARS-CoV-2 の感染が強力に阻害されることを示した。本研究結果から COVID-19 に対する治療戦略として、TMPRSS2 およびカテプシンプロテアーゼを標的とした併用療法の有用性が示唆された。

第 3 章では日和見感染の原因菌として重要な *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) に着目し、多剤耐性発現において重要な因子である RND 型多剤排出ポンプの機能を評価した。*S. marcescens* Db10 株のゲノムから 8 つの RND 型多剤排出ポンプ遺伝子を同定し、薬剤感性大腸菌である KAM32 株で発現させた場合、8 つの内 6 つにおいて複数の抗菌薬および消毒薬に対する最小発育阻止濃度 (MIC) が上昇し、これらの RND 型多剤排出ポンプが消毒薬耐性をもたらすことが示唆された。また、臨床分離多剤耐性 *S. marcescens* 株の派生株から RND 型多剤排出ポンプの構成遺伝子である *sdeXY* の欠損株を構築し、抗菌薬の MIC を測定した結果、*sdeXY* 欠損株が広範囲の抗菌薬に感受性を示すことが明らかとなった。本結果から、多剤耐性 *S. marcescens* においても多剤排出ポンプの阻害により、耐性を示す抗菌薬の感受性を回復させ得ることが示唆された。

第 1 章では CEN、第 2 章では TMPRSS2 およびカテプシンプロテアーゼ、また第 3 章では RND 型多剤排出ポンプを対象として、創薬開発の基盤となる研究を実施した。これらの研究によって、対象としたウイルスおよび細菌において未検証であった標的分子について、創薬標的としての有用性を明らかにした。これにより、ウイルスおよび細菌感染症に対する新たな治療戦略の構築に貢献するものであり、今後の感染症対策において基盤となる知見を提供するものである。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 鳥羽 晋輔氏が博士（感染症学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。