

長崎大学とSHIONOGIとの マラリア研究の産学連携継続について

2024年3月4日

塩野義製薬株式会社 代表取締役会長兼社長CEO

手代木 功

世界に存在する感染症の脅威

COVID-19だけでなく、世界には多くの警戒すべき感染症が存在する

主要な世界規模の脅威

- **3大感染症（HIV/エイズ、マラリア、結核）**
 - 低中所得国を中心に蔓延し、毎年250万人以上の命を奪っている
- **顧みられない熱帯病（Neglected Tropical Diseases, NTDs）**
 - 主に熱帯地域で蔓延しており治療薬の開発が進んでいないデング熱、狂犬病、シャーガス病など21種の疾患
- **薬剤耐性（AMR：Antimicrobial Resistance）**
 - 病原菌が変異することで、既存の抗菌薬が効きにくくなる、または効かなくなる

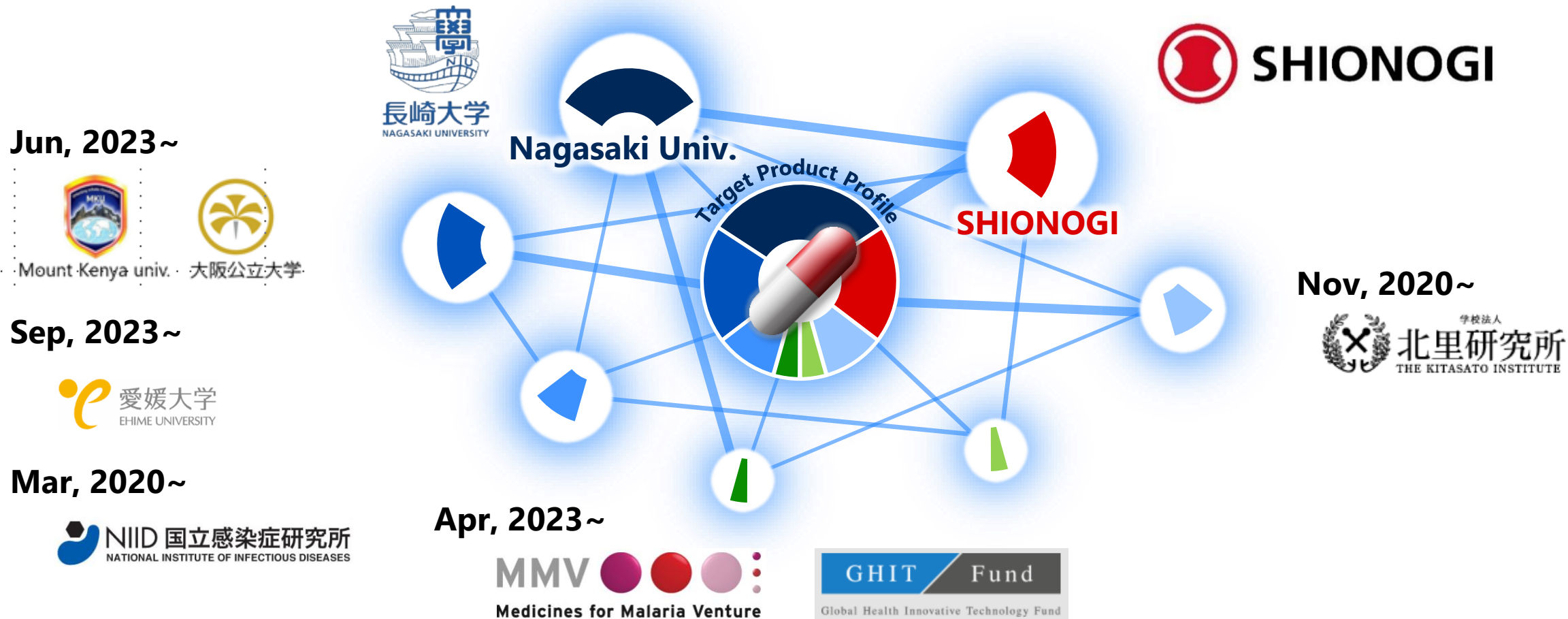
パンデミックからの学び

- 感染症は、「いつ・どこで・何が」、パンデミックを引き起こすのか予測困難
- 国境は無く、誰もが感染、発症し、死に至る可能性
- グローバル社会において、感染症対策は各国ごとの対策だけでは不十分

**感染症対策は、公衆衛生上の大きな課題であり、
製薬企業だけではなく、政府、アカデミア、社会を含むすべてのステークホルダーによる、
“真のパートナーシップ”の構築が必要**

マラリア研究のオープンイノベーションネットワーク構築を推進

長崎大学とSHIONOGIが“協創の核”となり、マラリア撲滅を目指して外部機関と連携



今回の産学連携の概略

マラリア研究に強みを持つ長崎大学と、
2019年から進めてきた包括的連携継続し、
抗マラリア薬の開発品創出を目指す



国立大学法人
長崎大学
NAGASAKI UNIVERSITY



SHIONOGI

第1期に構築したマラリア創薬の研究基盤を基に、
第2期はリード化合物を臨床フェーズへ進めPoC*を獲得するとともに
ワクチン研究は候補品創出から臨床開発入りを目指す

長崎大学と感染症研究

2024年3月4日

長崎大学 学長 永安 武

長崎大学のはじまり ～日本における西洋医学発祥の地にて～

1857年11月12日、長崎奉行所西役所において、第二次海軍伝習所医官ポンペ・ファン・メールデルフォールトが教鞭を取り、医学伝習を開始したことが、長崎大学医学部と、長崎大学の創基となる。



長崎大学附属図書館所蔵

小島養生所



長崎大学附属図書館医学分館所蔵

初代校長ポンペと学生たち



長崎大学附属図書館所蔵

第2代校長ボードインと学生たち



長崎大学附属図書館所蔵

第3代校長マンズフェルトと学生たち

「医師は自らの天職をよく承知していなければならぬ。

ひとたびこの職務を選んだ以上、もはや医師は自分自身のものではなく、病める人のものである。

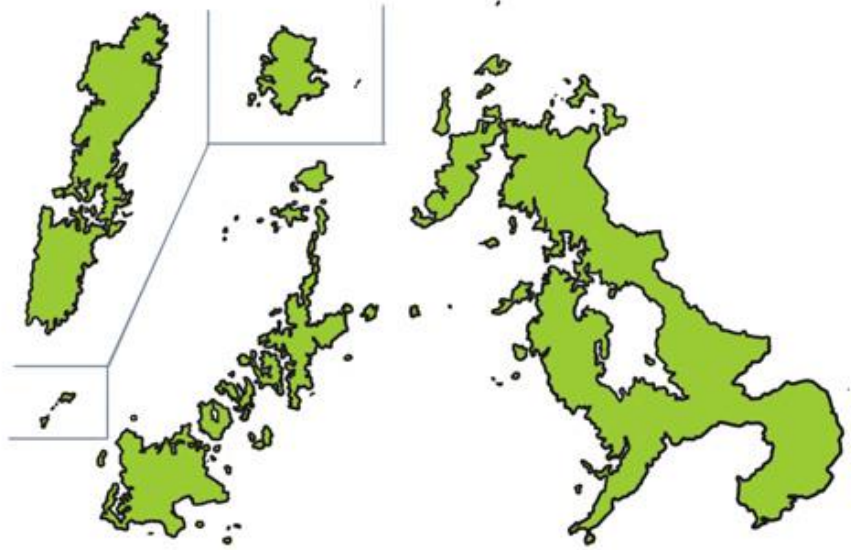
もしそれを好まぬなら、他の職業を選ぶがよい。」

ポンペ・ファン・メールデルフォールト

感染症と長崎大学 ～風土的背景と歴史的背景～

▶風土的背景

長崎は離島が971島ある、日本一の「多島県」
離島や僻地には古くから、フィラリアなどの寄生虫病、成人T細胞白血病（ATL）などのウイルス病といった、多くの風土病が存在し、これらの克服は、長崎の最重要課題だった。



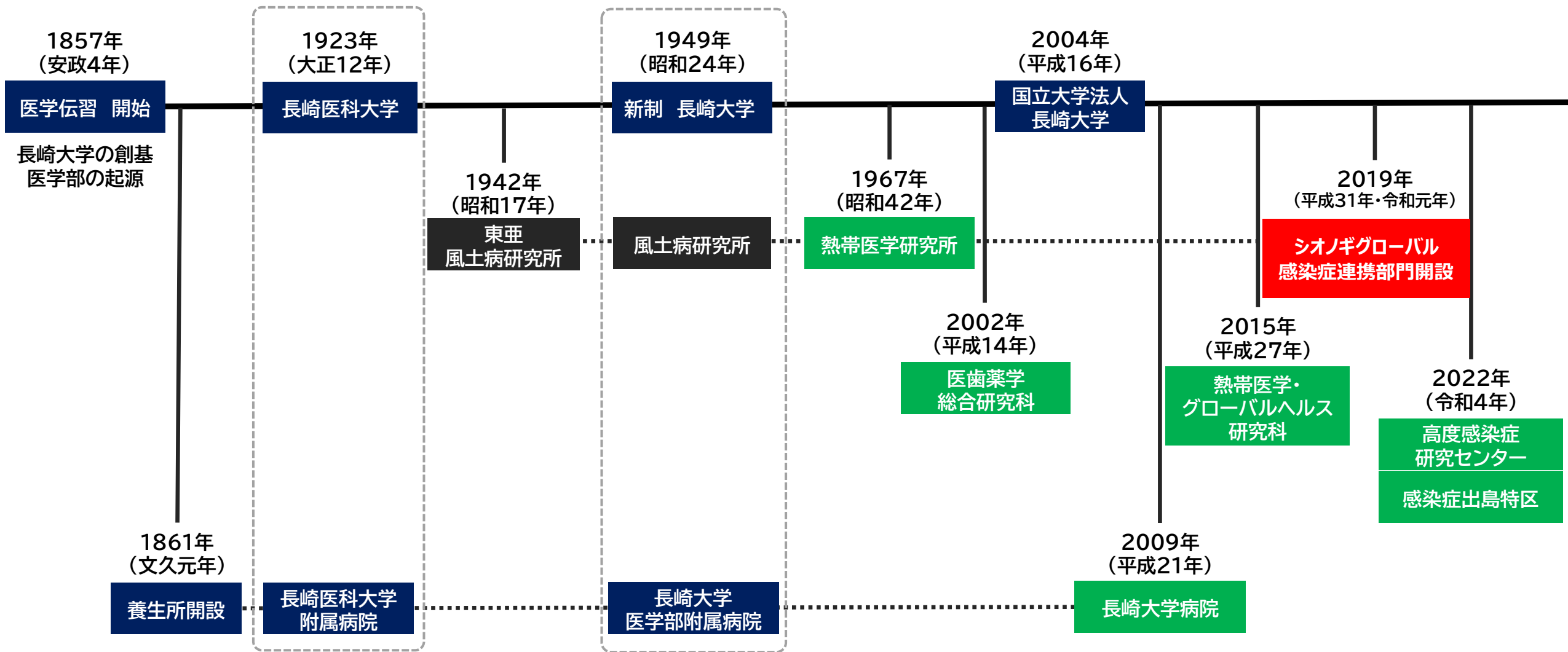
▶歴史的背景

鎖国政策をとっていた江戸時代の日本において、開国するまでの間、日本で唯一ヨーロッパに開かれた窓口であった出島。外国と交流するなかで、それまで日本にはなかったコレラや天然痘などの感染症も、長崎にもたらされ、全国に広がった。



出島を通して、西洋の進んだ学問や技術、西洋医学がもたらされ、感染症の治療についても研究が進んだ。

長崎大学の感染症研究組織 ～沿革～



長崎大学の主な感染症研究組織 ～体制～

感染症研究に関して、基礎研究、創薬、フィールドワーク、BSL-4、教育、人材育成、治療、臨床まで多岐にわたる充実した研究組織構成は、日本国内の大学の中でも非常に稀であり、本学の特色となっています。



熱帯医学研究所

ケニアやベトナム、ブラジルに感染症研究拠点を有し、積極的にフィールド研究も推進。1993年にはWHO研究協力センターに認定。



高度感染症研究センター

BSL-4施設(2021年竣工、厚生労働大臣による一種病原体等取扱施設としての指定を目指し必要な整備を進行中)を有し、BSL-4病原体の研究が可能な日本唯一の施設。



医歯薬学総合研究科

リーディング大学院「熱帯病・新興感染症制御グローバルリーダー育成プログラム」により、感染症研究にかかるリーダーシップを持った国際人材を育成。



熱帯医学・グローバルヘルス研究科

卓越大学院「世界を動かすグローバルヘルス人材育成プログラム」により、ロンドン大学と合同で、新たな知の創造と活用を主導する卓越した人材を育成。



大学病院

特定機能病院として高度な治療を提供すると共に、臨床研究中核病院に指定されており、積極的に臨床研究も推進。

長崎大学感染症研究出島特区について



2021年度にBSL-4施設竣工。

これまで大学として整備してきたアジア・アフリカ教育研究拠点とあわせて世界で蔓延するあらゆる感染症についての研究環境が整備された。しかし、研究組織が多岐にわたるがために、機能が分散してしまうことが新たな課題へ。

2022年4月、学内に分散していた感染症研究資源の統合的運用を可能にし、有能な人材を発掘・育成する仕組みとして「感染症研究出島特区」を新設。

平時は、感染研究の中核をなす5部局に加え、関連人材を有する情報データ科学部、経済学研究科、多文化社会学研究科等、医学系以外の部局の協力も得ながら、基礎研究から臨床研究、医薬品開発にかかわる一連の感染症研究の強化・効率化を推進する役割を担う。

パンデミック等発生時の緊急時においては、病原体解析から臨床研究、迅速な治療薬・ワクチンを開発するプラットフォームとして、トップダウンの緊急対応を行うことを目指している。

長崎大学におけるマラリア研究の推進（1）

長崎大学は、感染症研究の一環としてマラリアに関する研究にも注力。

▶2019年2月

塩野義製薬様と「マラリアを中心とした感染症分野における包括的連携」に関する協定を締結し、マラリアの予防および治療に関する研究を推進。

▶2023年5月

新規マラリア治療薬創出に関する塩野義製薬様・MMV(※)との共同研究契約を締結。

(※最先端のマラリア治療薬の研究開発を行う製品開発パートナーシップ)



PRESS RELEASE

国立大学法人 **長崎大学**
NAGASAKI UNIVERSITY


SHIONOGI

令和5年3月13日

報道機関 各位

**新規マラリア治療薬創出に関する塩野義製薬・MMVとの
共同研究契約の締結と GHIT Fund による採択について**

国立大学法人長崎大学（所在地：長崎県長崎市、学長：河野 茂、以下「長崎大学」）は、塩野義製薬株式会社（本社：大阪市中央区、代表取締役会長兼社長 CEO：手代木 功、以下「塩野義製薬」）ならびに Medicines for Malaria Venture（以下「MMV」）との間におきまして、新規マラリア治療薬の創出に向けた共同研究基本契約を締結しましたのでお知らせいたします。長崎大学と塩野義製薬との既存協定に新たに MMV が加わる

は、新規で効果
その脅威から救う
的には重篤な疾
mmv.orgをご覧ください

長崎大学におけるマラリア研究の推進（2）

Know your enemy: The path to malaria elimination

Scientists are exposing the *Plasmodium* parasite's inner workings to find new drug and vaccine targets, and stop infections from taking hold.

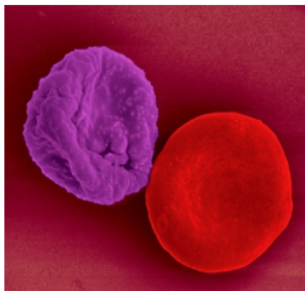
Produced by



Every two minutes, a child in Africa dies from malaria, according to the World Health Organization. And while malaria deaths declined each year between 2000 and 2019, the disease is far from being eliminated worldwide.

In some areas, infection numbers are creeping up again. Pandemic-related disruptions to essential services, such as distributing insecticide-treated bed nets, saw 13.4 million more malaria cases and 63,000 more malaria deaths than expected over 2020 and 2021, most of which were in Africa.

"We are looking for cheap, effective and safe drugs for malaria, and to develop vaccines to protect children, especially, in sub-Saharan Africa," says Kiyoshi Kita, dean of the School of Tropical Medicine and Global Health at Nagasaki University. To find new therapeutic targets, researchers at Nagasaki University are revealing details about the parasite's life cycle and biology in the hope they can be exploited.



Of the handful of parasite species that cause malaria in humans, *Plasmodium falciparum* is the deadliest. When an infected female Anopheles mosquito feeds on a person, it injects saliva into the skin, along with the *Plasmodium* parasite in a form called a sporozoite. These sporozoites migrate to the person's liver, invade hepatocytes — the main cell type in the liver — and develop into another stage called merozoites, which are released into the bloodstream.

塩野義製薬様との連携により、成果も着実に上がっています

▶2023年6月 研究成果発表
マラリアに関する取り組みと研究成果を
Nature誌Nature Outlook Malaria特集にて発表

▶2023年7月 研究成果プレスリリース
マラリア創薬に向けた革新的ツールとなる遺伝子改変原虫を創出
—複数のステージを標的とする新たな抗マラリア薬の開発に期待—

▶2023年9月 研究成果プレスリリース
ナノ粒子を用いたmRNA型ワクチンのマウスモデルでの
実証実験に世界で初めて成功
マラリア感染早期の肝臓での原虫増殖を防ぐ
～細胞性免疫が主役となるマラリアワクチンの実用化に期待～

▶2023年10月 研究成果プレスリリース
マラリアの免疫記憶を量的質的にコントロールする方法を発見
～ワクチン開発や、治療法開発における応用研究に期待～



詳しくは、この後
北 潔 熱帯医学・グローバルヘルス研究科長よりお話をいたします。

PRESS RELEASE

報道機関 各位

2023年 7月 21日

マラリア創薬に向けた革新的ツールとなる遺伝子改変原虫を創出
—複数のステージを標的とする新たな抗マラリア薬の開発に期待—

PRESS RELEASE

報道機関 各位

2023年 9月 20日

ナノ粒子を用いたmRNA（メッセンジャーRNA）型ワクチンの
マウスモデルでの実証実験に世界で初めて成功
マラリア感染早期の肝臓での原虫増殖を防ぐ
～細胞性免疫が主役となるマラリアワクチンの実用化に期待～

本学熱帯医学研究所シオノギグローバル感染症連携部門免疫病制御学分野の中前早百合特任研究員（現・臨床開発学分野助教）、水上修作准教授を中心としたグループは、mRNAを含むナノ粒子を用いたマウスの免疫により、肝臓に留まり続ける記憶T細胞の誘導とこれによるマラリア感染の早期段階で

PRESS RELEASE

報道機関 各位

2023年 10月 25日

マラリアの免疫記憶を量的質的にコントロールする方法を発見
～ワクチン開発や、治療法開発における応用研究に期待～

【研究成果のポイント】
長崎大学 熱帯医学研究所 シオノギグローバル感染症連携部門の由井克之特命教授らの研究グループは、マラリアの免疫記憶に関する動物モデルを使用した研究により以下の点を解明しました。
1、免疫応答に伴い感染初期に産生されるサイトカイン（※1）の一種、インターロイキン27が、マラリア原虫に対する感染抵抗性の獲得とその維持を抑制的に制御することを明らかにしました。
2、さらにマラリア原虫感染に際して、インターロイキン27は特定の記憶リンパ球の分化誘導を阻止することを明らかにしました。
3、免疫応答の初期に産生されるインターロイキン27を人為的に制御することにより、免疫記憶を量的質的にコントロールする可能性が示されました。今後のワクチン開発や、感染症に対する免疫応答を強化する治療法開発への応用が期待されます。

長崎大学の感染症研究のこれから

動物から人へ感染が拡大する「スピルオーバー感染」の研究を強化する体制づくりへ

「統合感染症研究産学官連携棟(仮)」の建設と
産学官連携によるスピルオーバー感染症研究の推進

▶「統合感染症研究産学官連携棟(仮)」
BSL-3実験室等を有した研究施設。シミュレーションではなく、実際に病原体を用いた検証、研究等が可能な施設となる。

▶研究の狙い
収集、解析、保存される動物由来感染症の病原体、人獣共通感染症の個体間の感染伝播・感染状況の解明を目指す。

動物感染症研究に強みを持つ宮崎大学、鹿児島大学と連携し、民間企業との研究開発の推進や、起業や事業創出のサポートも促進する。



感染症研究出島特区
(DIDA)

統合感染症研究産学官連携棟(仮)



連携大学
産業動物防疫リサーチセンター
(CADIC)

感染症情報レジストリ研究施設

動物感染症研究・検査施設



連携大学
越境性動物疾病制御研究センター
(TAD)

感染症制御研究施設(仮)

先端科学C・バイオマテリアルバンク(仮)



ここから世界を変える

©2023 Nagasaki Univ.

包括連携の成果と今後の展望

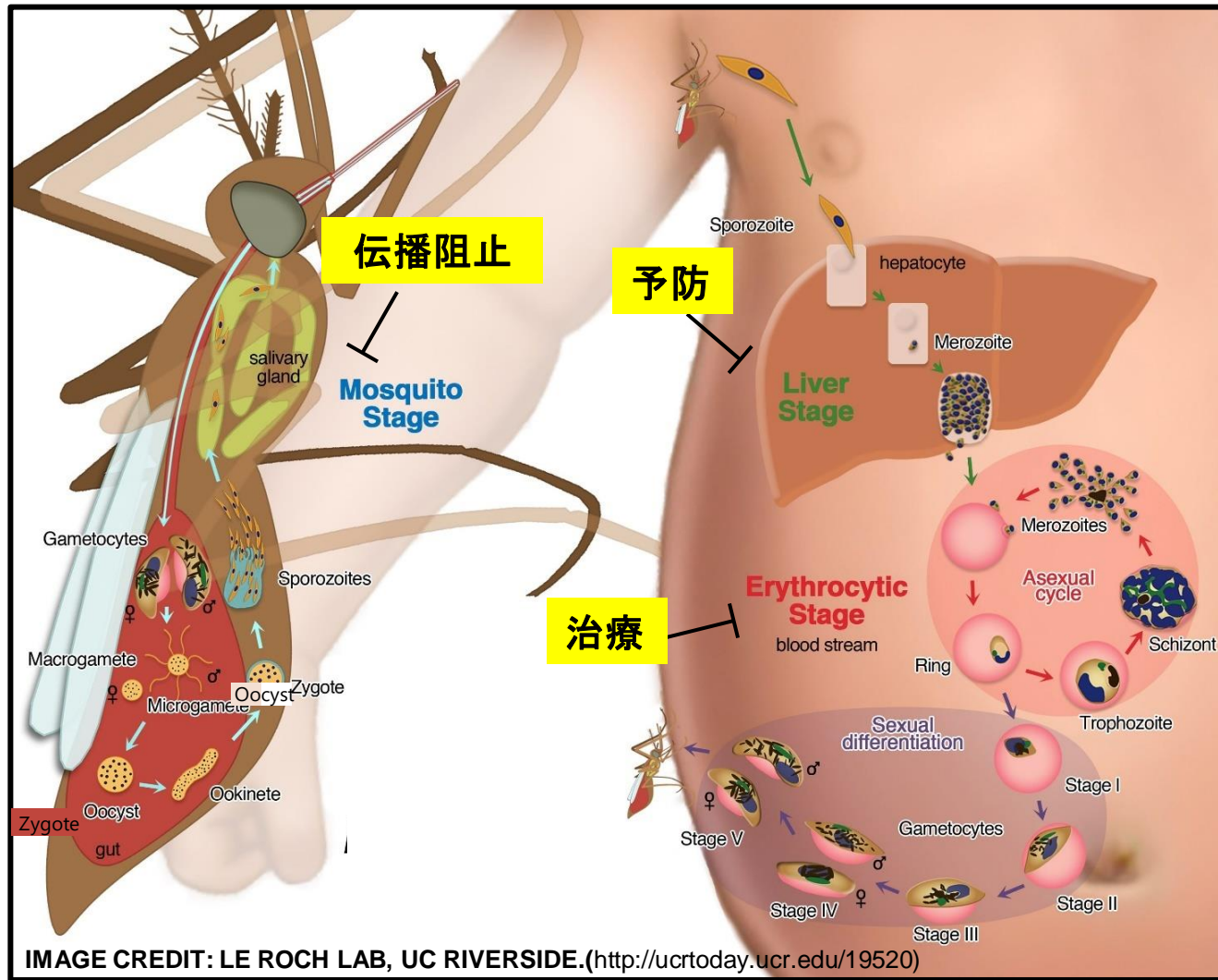
2024年3月4日

長崎大学 熱帯医学・グローバルヘルス研究科長

包括連携 共同運営委員会委員長

北 潔

マラリア原虫のライフサイクル

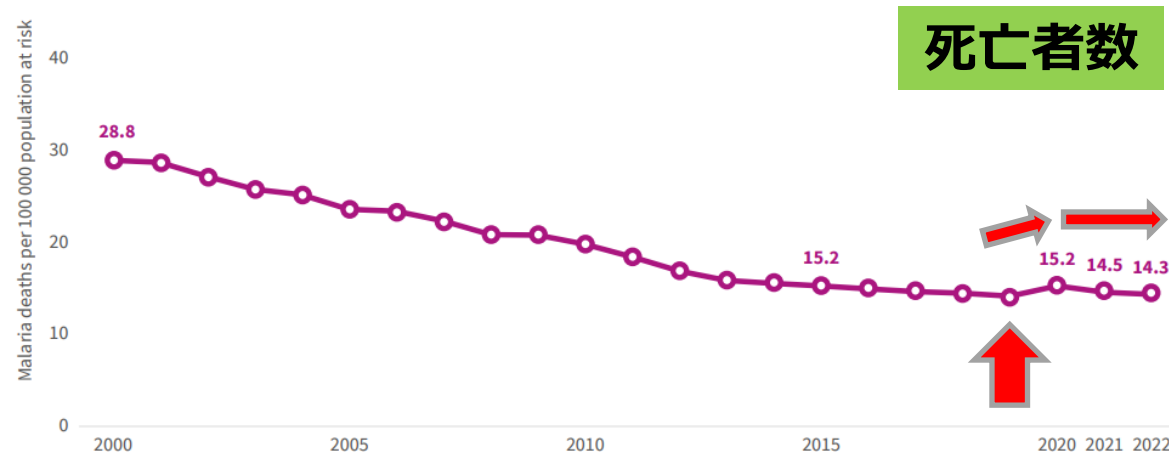
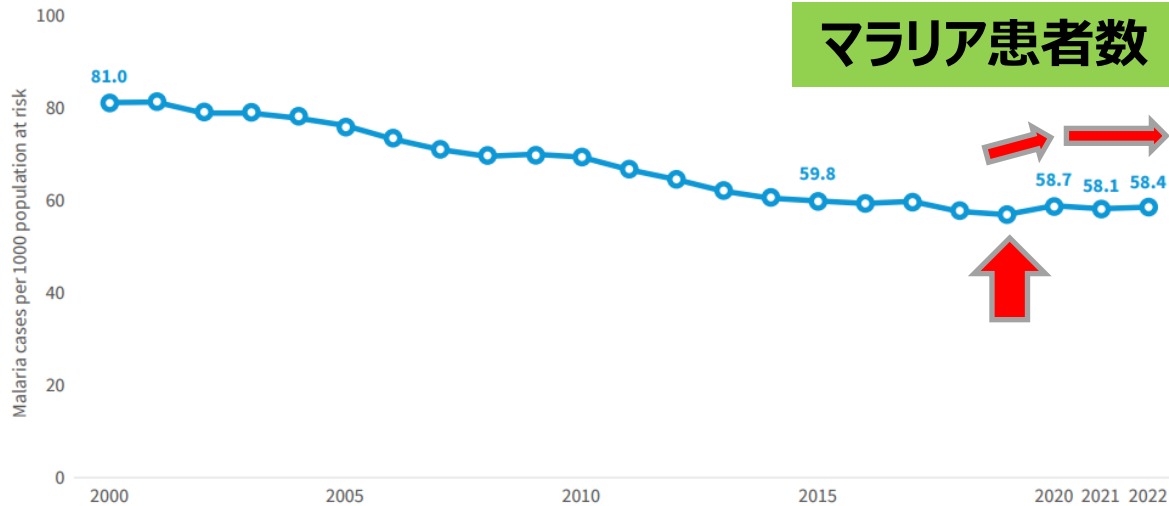


- ✓ 肝臓ステージ（肝細胞期）
- ✓ 赤血球内ステージ（赤血球期）
- ✓ 蚊内ステージ（蚊体内期）

複雑なライフサイクルを経て増殖を繰り返している

マラリアの根絶に向けて、全てのステージにおいて有効な治療・予防法の確立が必要

世界的なマラリアの状況



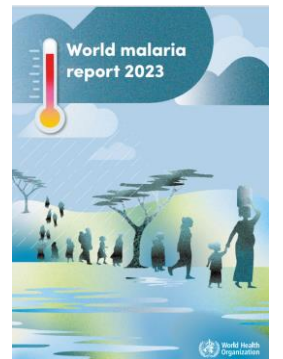
マラリア患者数

2億4,400万人 → **2億4,900万人**
(2021年) (2022年)

マラリア死亡者数

61万人 → **60万8千人**
(2021年) (2022年)

- コロナ禍により患者数・死亡者数ともに増加
- その後も横ばい傾向が続いている



2023 World Malaria Report (WHO)

マラリアに対する長崎大学の取り組み（1）

Nature 誌Nature Outlook Malaria特集にて紹介（2023年6月29日号）

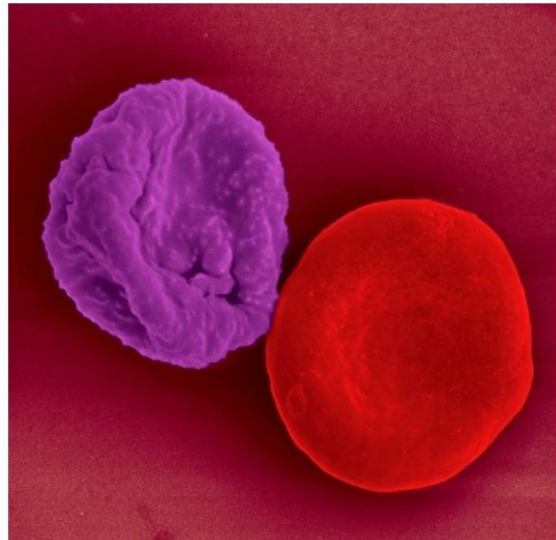
- マラリア原虫の赤血球への侵入機構の解明
- 新しいタイプの蚊帳によるマラリア克服への取り組み
- 安全性の高い抗マラリア薬の開発
- 新規のワクチン開発（SHINE）

金子 修 教授（熱帯医学研究所）

皆川 昇 教授（熱帯医学研究所）

北 潔 教授（熱帯医学・グローバルヘルス研究科）

水上修作 准教授（熱帯医学研究所）



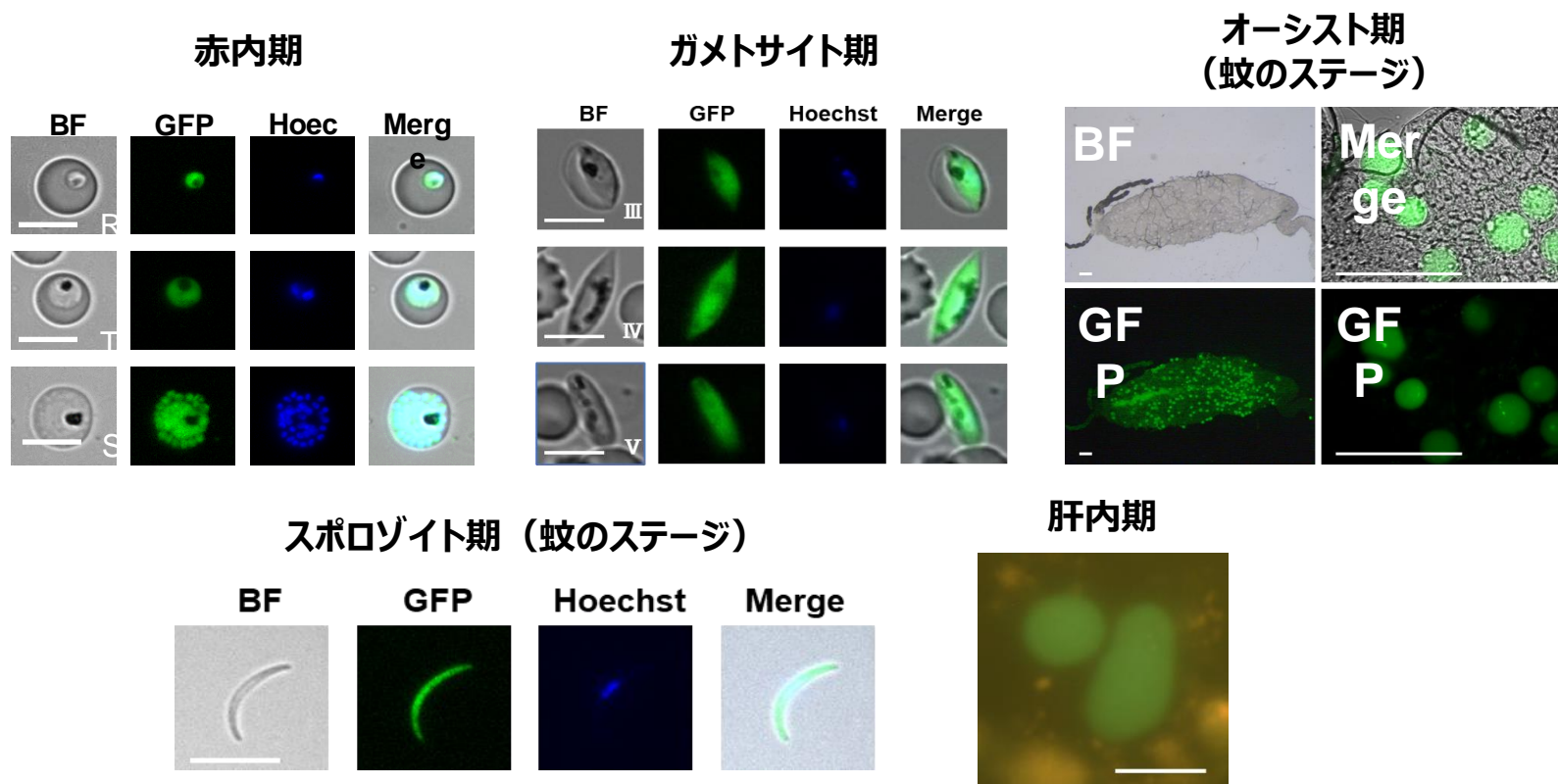
マラリアに対する長崎大学の取り組み（2）

マラリア創薬に向けた革新的ツールとなる遺伝子改変原虫を創出
—複数のステージを標的とする新たな抗マラリア薬の開発に期待—

2023年 7月 21日 プレスリリース

熱帯医学研究所
原虫学分野 宮崎幸子 助教
SHINE

細胞環境構築学分野 宮崎真也 助教

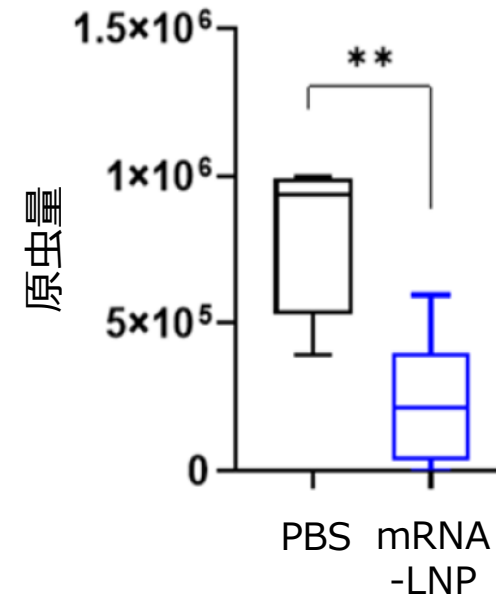
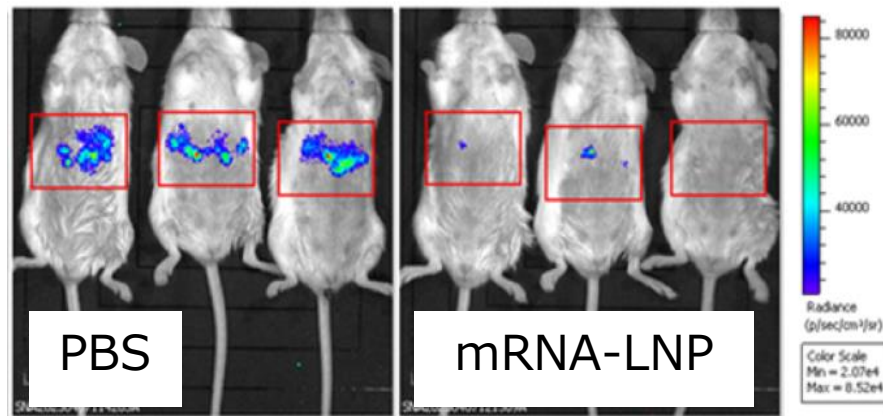


熱帯熱マラリア原虫の様々なステージにおける GFP 発現を確認

マラリアに対する長崎大学の取り組み（3）

ナノ粒子を用いたmRNA（メッセンジャーRNA）型ワクチンの
マウスモデルでの実証実験に世界で初めて成功
マラリア感染早期の肝臓での原虫増殖を防ぐ
～細胞性免疫が主役となるマラリアワクチンの実用化に期待～

2023年 9月 20日 プレスリリース
熱帯医学研究所 SHINE
免疫病態制御学分野 水上修作 准教授

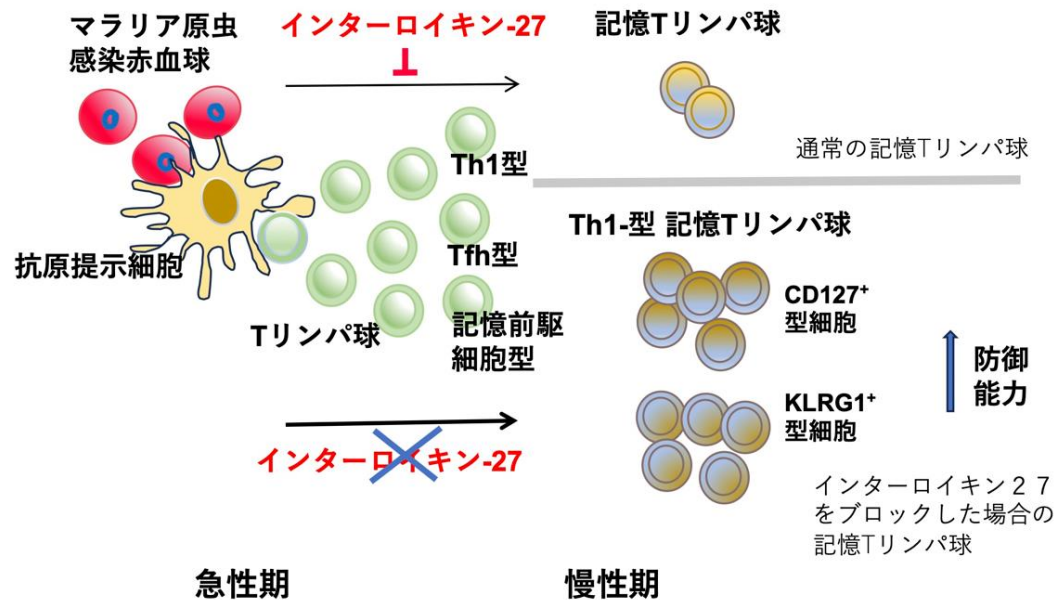


マウスマラリアに感染したスポロゾイトの増殖をmRNA-LNP 投与が抑制することを確認

マラリアに対する長崎大学の取り組み（4）

マラリアの免疫記憶を量的質的にコントロールする方法を発見
～ワクチン開発や、治療法開発における応用研究に期待～

2023年 10月 25日 プレスリリース
熱帯医学研究所
シオノギグローバル感染症連携部門
由井克之 特命教授



1. 免疫応答に伴い感染初期に産生されるサイトカインの一種、インターロイキン27が、マラリア原虫に対する感染抵抗性の獲得とその維持を抑制的に制御することを発見
2. マラリア原虫感染に際して、インターロイキン27は特定の記憶リンパ球の分化誘導を阻止
3. 免疫応答の初期に産生されるインターロイキン27を人為的に制御することにより、免疫記憶を量的質的にコントロールできる可能性

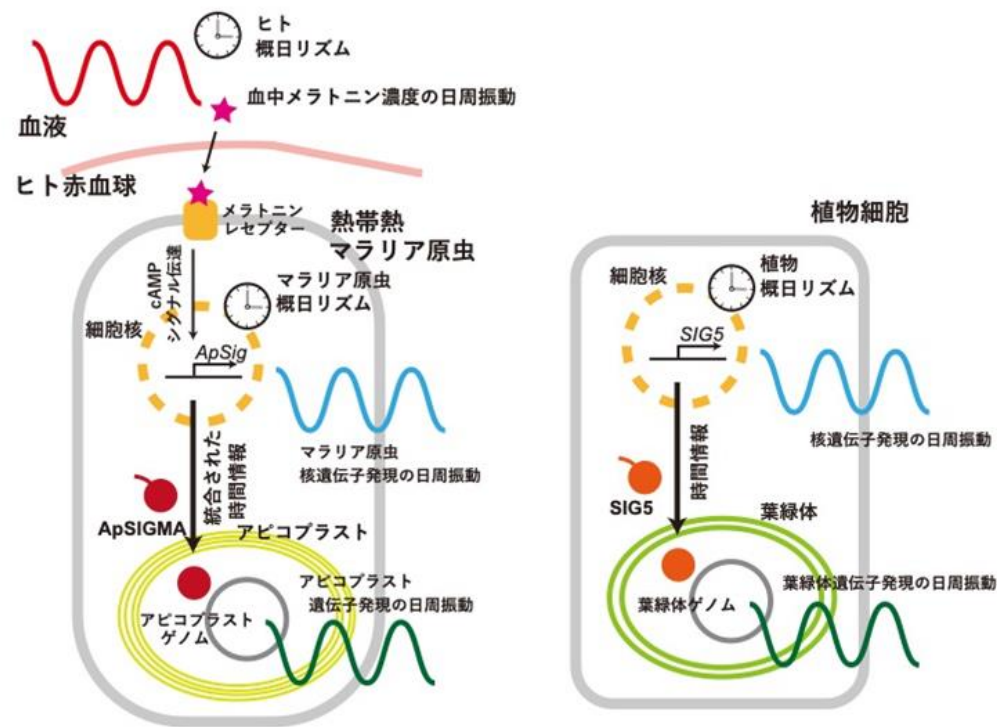
マラリアに対する長崎大学の取り組み（5）

マラリア原虫とヒトの概日リズムの同調メカニズムを発見
— 新規抗マラリア薬の開発に期待 —

2023年 6月 29日 プレスリリース

東京工業大学
田中 寛 教授

長崎大学大学院
熱帯医学・グローバルヘルス 研究科
北 潔 教授



- マラリア原虫が感染後、宿主ヒトの概日リズムと同期する仕組みを解明
- マラリア原虫は血中メラトニンの感知により自身のリズムをヒトに同期させることを発見
- マラリア発症の分子機構を標的とした、新規抗マラリア薬開発への期待

宿主ヒトとマラリア原虫、および植物細胞の概日リズムの統合メカニズム

包括連携の成果について

長崎大 - SHIONOGI連携の全体戦略



- ✓ 感染症研究の歴史とプレゼンス
- ✓ ノウハウの蓄積
- ✓ グローバル・ネットワーク

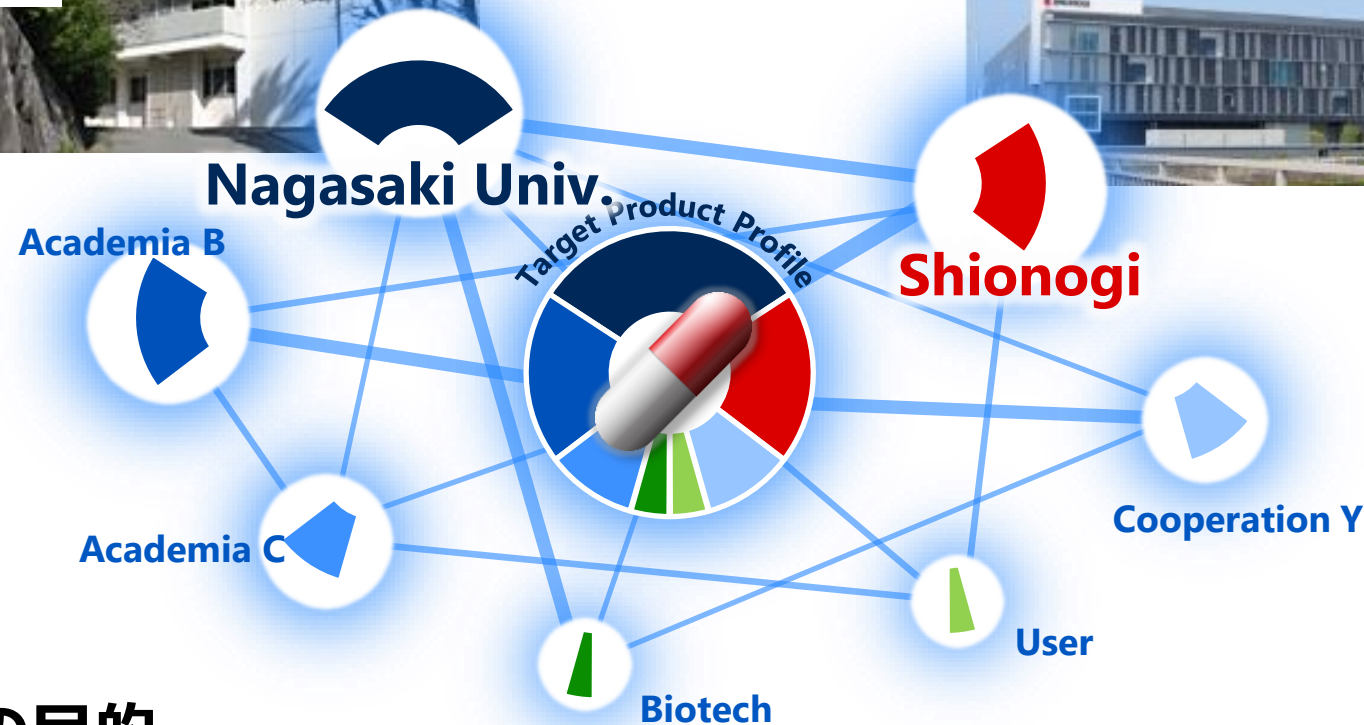


- ✓ 低分子創薬エンジン
- ✓ アジュバント研究
- ✓ 感染症領域でのプレゼンス

2019年2月 包括連携契約締結
同4月 シオノギグローバル感染症連携部門 (SHINE) 開設

**マラリアを中心とした新興・再興感染症で
命を失う人々を救うための治療法を見出す研究を推進する**

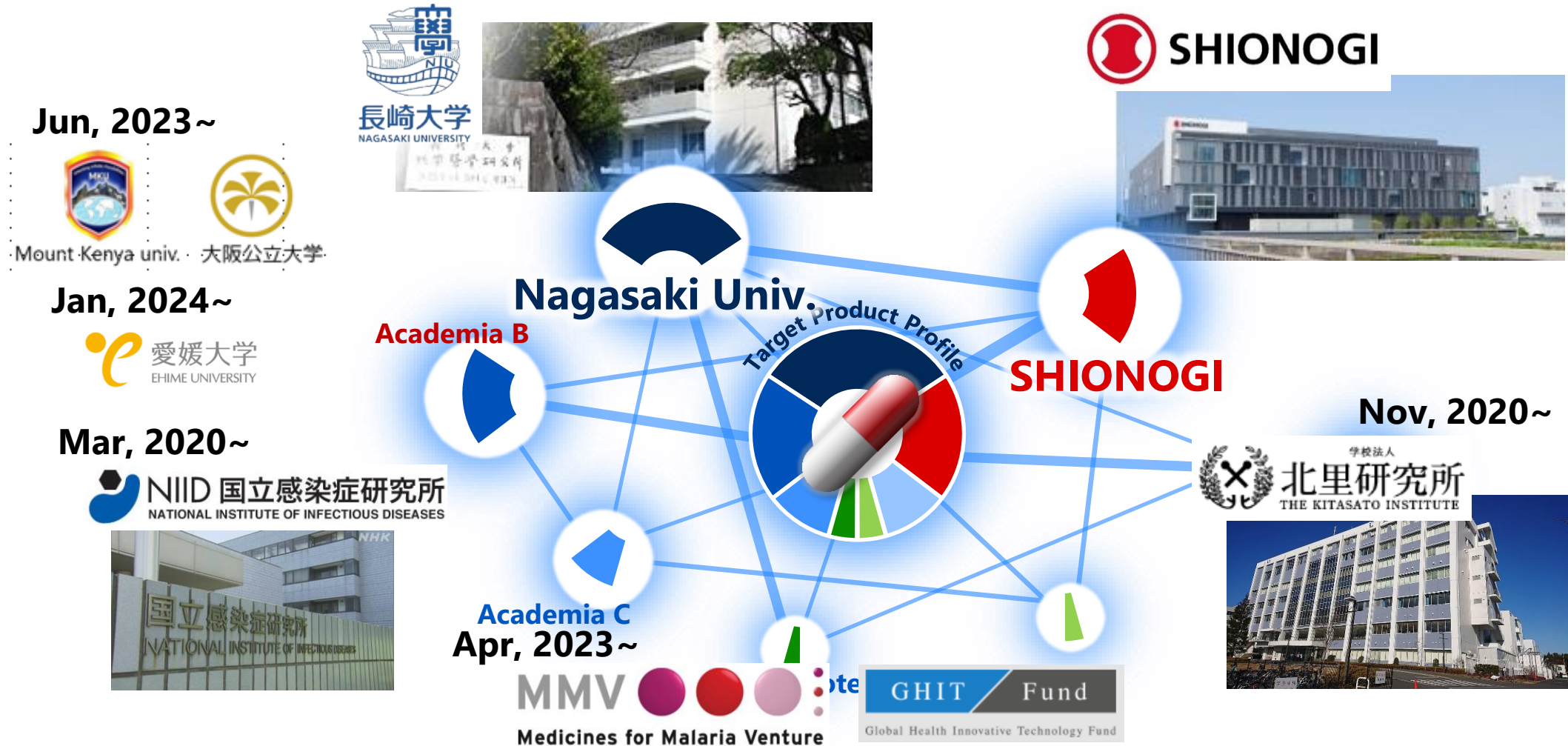
マラリアと戦う『新たなオープンイノベーション』拠点を構成



本連携の目的

- オープンイノベーション型産学連携の推進
- 「マラリア治療薬」を中心とした「くすり」の研究・開発推進
- 感染症への取り組みの強化・発展

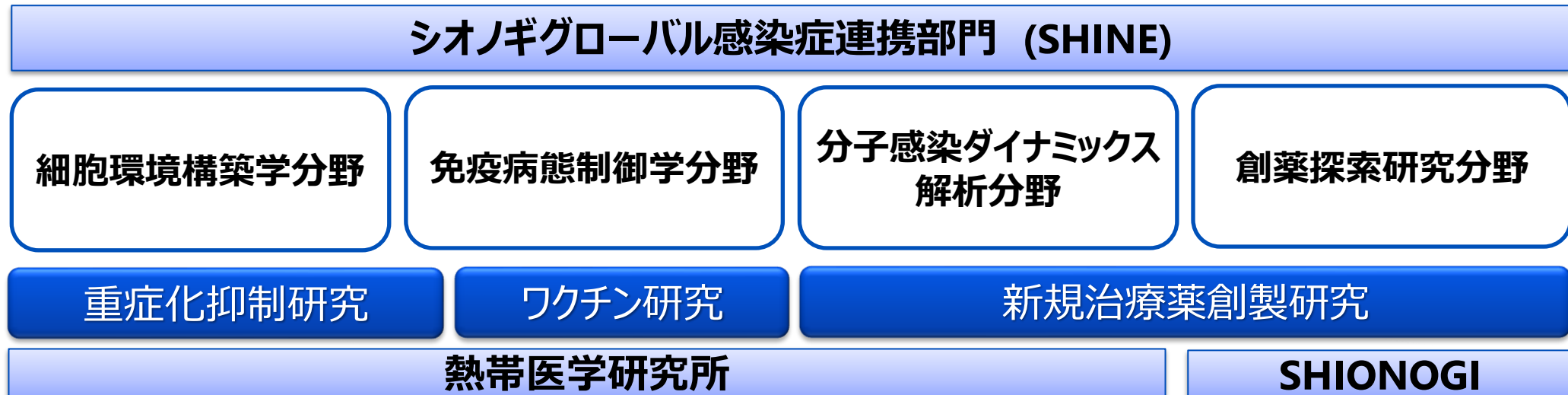
マラリア研究のオープンイノベーションネットワーク構築を推進 (2024年3月時点)



国内外の機関との連携を推進・強化

SHINE 発足時の成果目標と研究体制

- 抗マラリア薬開発候補品の創出
- ワクチン候補の獲得
- マラリア重症化抑制に関する創薬プログラムの開始



SHINE これまでの成果（1）

• 重症化抑制研究

- マラリア原虫の生存とマラリア重症化に関わる脂質代謝関連タンパク質と複数の創薬ターゲット候補の発見

• ワクチン研究

- 高い有効性が期待されるワクチンモダリティの確立
- mRNA-LNPを使用した肝内T_{RM}誘導*の肝細胞期マラリア防御に対する有用性を確認

• 新規治療薬創製研究

- 新規ハイスループットスクリーニング系によるシード化合物群の発見
- 新規評価系による構造活性相関に基づく複数の有望候補化合物群の発見

これまでの成果から、更に創薬・ワクチン研究を進める候補を絞り込み

SHINE これまでの成果（2）

新規マラリア治療薬創出に関する塩野義製薬・MMVとの
共同研究契約の締結と GHIT Fund による採択について

2023年 3月 13日 プレスリリース

- Medicines for Malaria Venture*（以下「MMV」）との間において、新規マラリア治療薬の創出に向けた共同研究基本契約を締結
- 長崎大学と塩野義製薬との既存協定に新たに MMV が加わる 本研究プロジェクトは、公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金（以下、「GHIT Fund」）に採択され、資金の提供を受けて実施

SHINE これまでの成果（3）

- **複数の特許出願、論文、外部発表**
 - 特許：3件、外部公表：41件、学内外受賞：6件
- **研究者の育成**
 - 教授への昇任・異動 2名
 - 大学院生 修士 3名、博士 4名
- **外部との連携**
 - 複数の外部機関（7機関）との共同研究・連携を実施

**積極的な外部への発信、感染症研究を強化・発展させるための
人材育成と外部連携を推進**

SHINE第2期について

SHINE第2期の戦略について

- 第1期で培われた低分子創薬・ワクチン創薬の成果を更に進展させ、臨床へと繋げる
- これまでに構築した外部との連携をすすめて発展させると共に、新たな連携を構築する

**感染症への取り組みをより強化・発展させ、
「マラリア治療薬」の開発を中心とした人類の脅威となる感染症に対する
「くすり」の研究・開発を推進**

SHINE第2期の体制

SHIONOGIグローバル感染症連携部門 (SHINE)

分子感染ダイナミクス
解析分野

創薬探索研究分野

マラリアワクチン分野

新規治療薬創製研究

ワクチン研究

候補品の
進捗状況

研究推進会議体

SHIONOGI
臨床開発メンバー

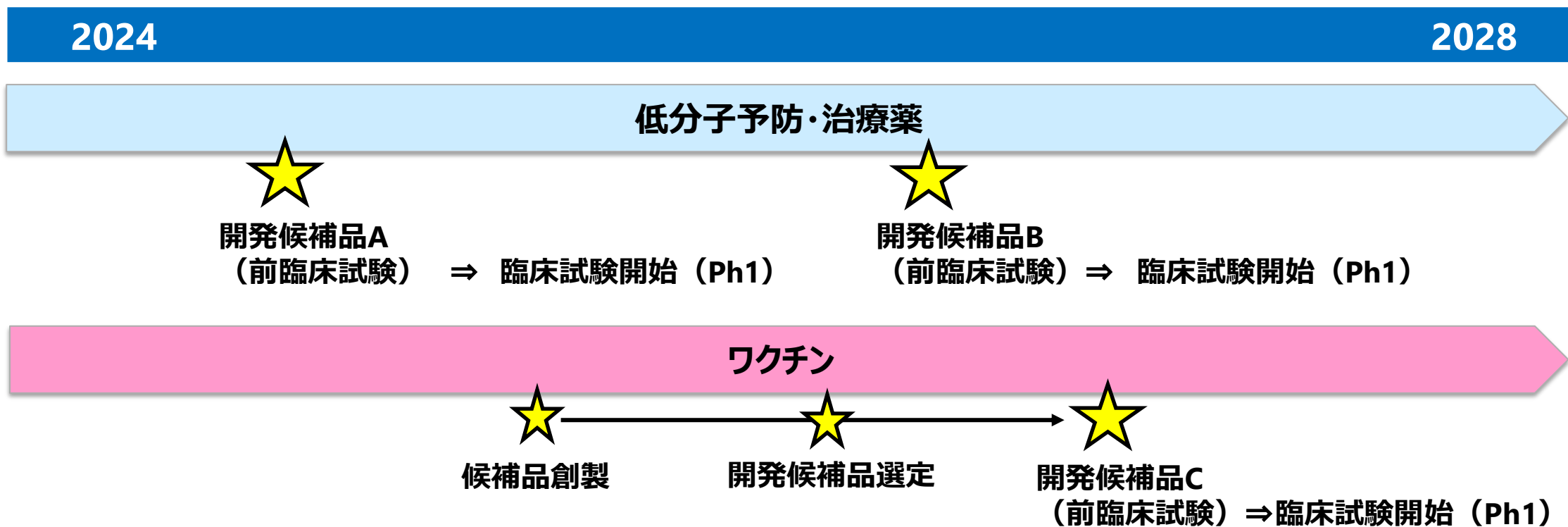
外部機関共同研究
メンバー

長崎大海外拠点
メンバー (ケニア拠点等)

各方面のメンバーが参加し、開発推進に向けた準備、
議論を通じて臨床開発に進める

SHINE第2期の成果目標

- 早期に臨床開発候補品を選定し、臨床開発へとフェーズを進める
- 更に外部との連携を深め、オープンイノベーションを推進する



将来の見通しに関する注意事項

- 本資料において提供される情報は、いわゆる「見通し情報」(forward-looking statements)を含みます。これらの文言は、現在における見込み、予測、リスクを伴う想定、実質的にこれらの文言とは異なる現実的な結論・結果を招き得る不確実性に基づくものです。
- それらリスクや不確実性には、一般的な業界ならびに市場の状況、金利、通貨為替変動といった一般的な国内および国際的な経済状況が含まれます。
リスクや不確実性は、特に製品に関連した見通し情報に存在します。製品のリスク、不確実性には、技術的進歩、特許の競合他社による獲得、臨床試験の完了、製品の安全性ならびに効果に関するクレームや懸念、規制機関による審査期間や承認取得、国内外の保険関連改革、マネジドケア、健康管理コスト抑制への傾向、国内外の事業に影響を与える政府の法規制など、新製品開発に付随する課題などが含まれますが、これらに限定されるものではありません。
- 承認済みの製品に関しては、製造およびマーケティングのリスクがあり、需要を満たす製造能力を構築する能力を欠く状況、原材料の入手困難、市場の受容が得られない場合などが含まれますが、これに限定されるものではありません。
- 新しい情報、将来の出来事もしくはその他の事項により、見通し情報に更新もしくは改正が望ましい場合であっても、それを行う意図を有するものではなく、義務を負うものではありません。
- 本資料には、医薬品（開発中の製品を含む）に関する情報が含まれておりますが、その内容は宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。
- 本資料は国内外を問わず、投資勧誘またはそれに類する行為を目的として作成されたものではありません。
- 本資料の利用にあたっては、利用者の責任によるものとし、情報の誤りや瑕疵、目標数値の変更、その他本資料の利用の結果生じたいかなる損害についても、当社は一切責任を負いません。