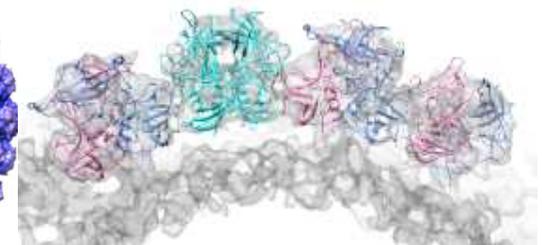
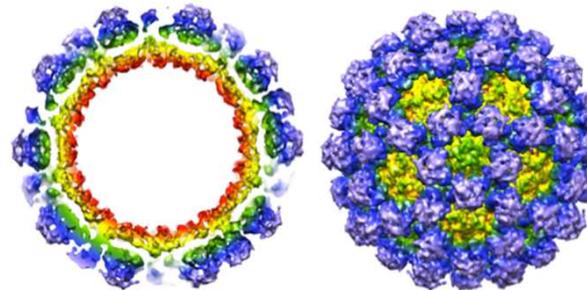
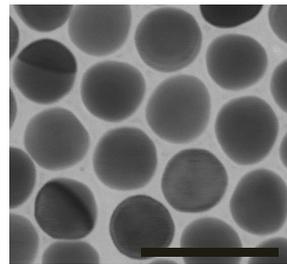
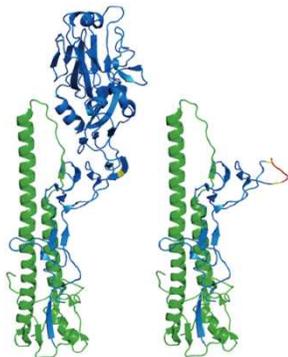


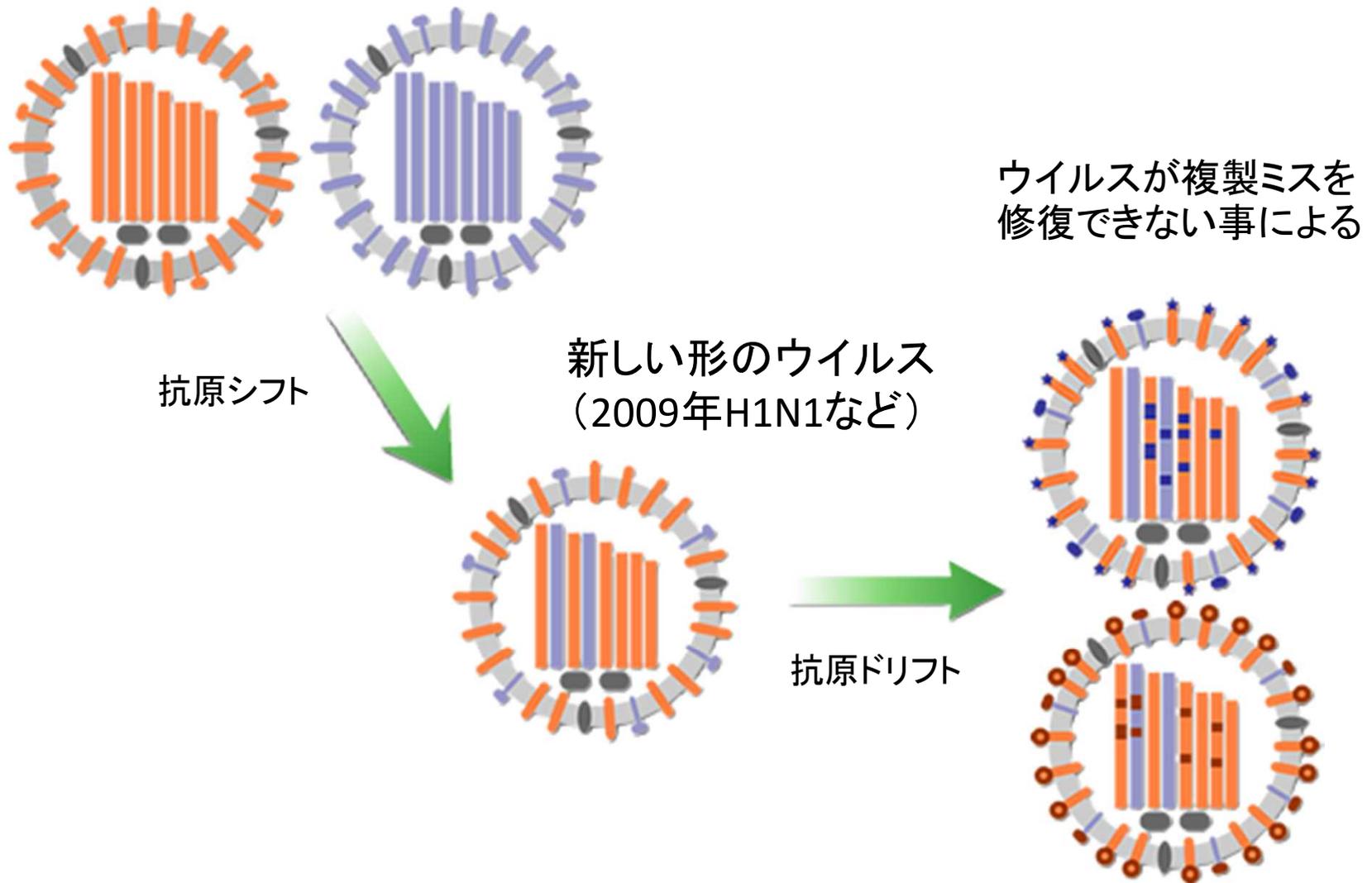
新興・再興感染症に対する画期的な新規ワクチン開発
および実用化に関する研究 (26361701)

研究代表者: 阿戸 学
国立感染症研究所免疫部

E-mail: ato@niid.go.jp
<http://www.nih.go.jp/niid/immunology>



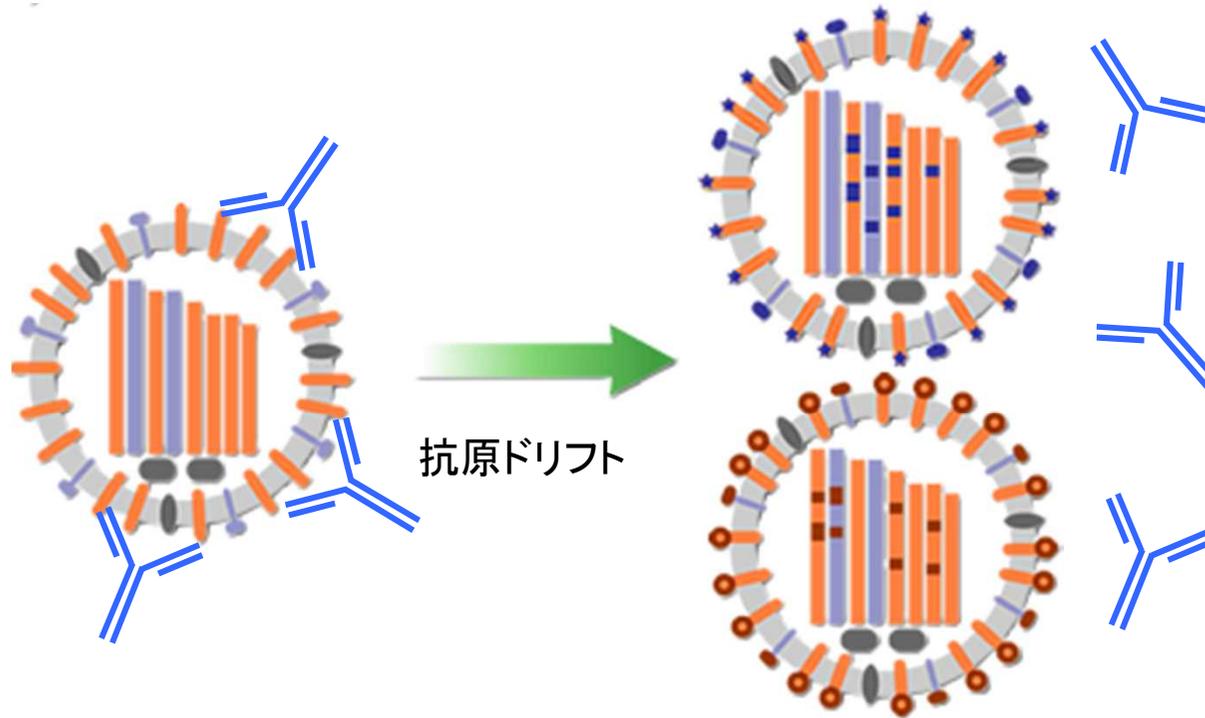
抗原シフトと抗原ドリフトによりインフルエンザウイルスは絶えず変化



抗原シフトと抗原ドリフトによりインフルエンザウイルスは絶えず変化

感染／ワクチンで中和抗体誘導

抗原ドリフトによる中和抗体の無効化



ウイルス流行状況の調査

抗体の有効性予測

ワクチン株の選定

が毎シーズン必要

現行の季節性インフルエンザワクチンの問題点

- インフルエンザウイルスは変異しやすく、またワクチンのスペクトラムが狭いため、流行状況にあったワクチンを毎年接種する必要がある
- ワクチンで誘導される免疫があまり長く持続しないので、毎年ワクチンを接種する必要がある
- 鶏卵馴化に伴う変異が入り、抗原性が変化する可能性がある
- 重症化を抑制することはできるが、感染防御はできない
- 異なる亜型のウイルスには対応できない
→ 新型ウイルスへの効果は期待できない

現行の季節性インフルエンザワクチンの問題点を
解決するために



VLPを用いた
「万能」インフルエンザワクチンの開発

‘Universal’ Influenza Vaccines

現行のインフルエンザワクチンの問題を解決するには……

副反応を強くせずに、交差反応性の高い免疫応答を誘導するワクチン

経鼻粘膜ワクチン

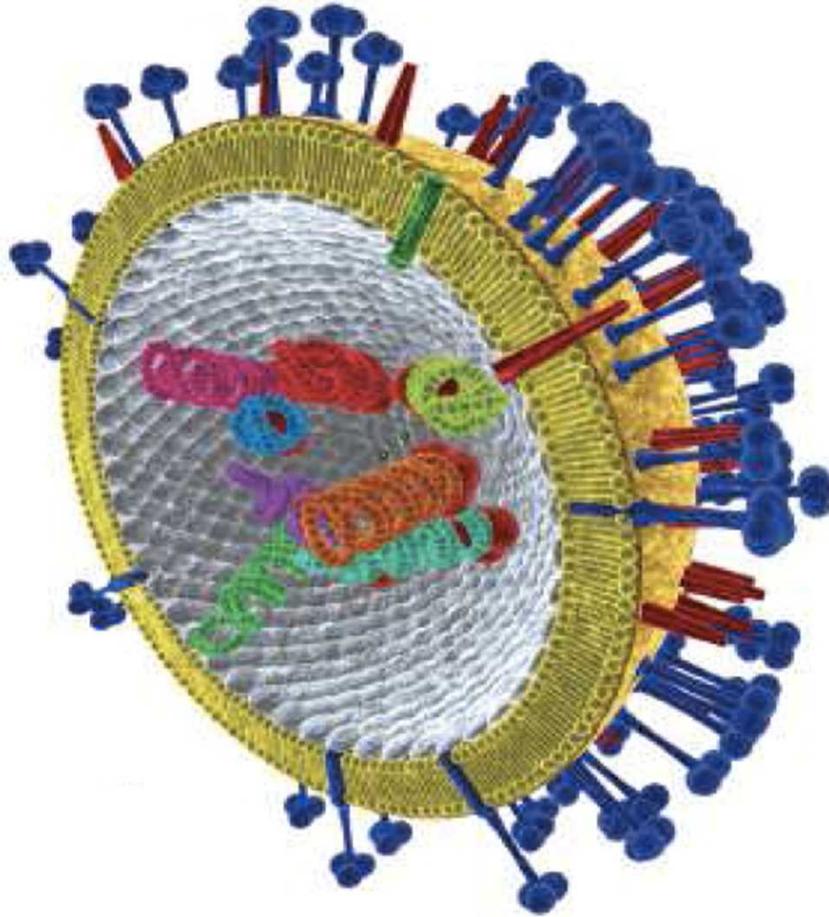
ウイルス間で共通性が高く変異しにくい部分に応答するワクチン

「万能」ワクチン＝交差反応性抗体誘導ワクチン

の開発が期待される

→ 本研究班では、交差反応性抗体誘導ワクチンの開発研究が現在計画されている

標的となるウイルス蛋白について

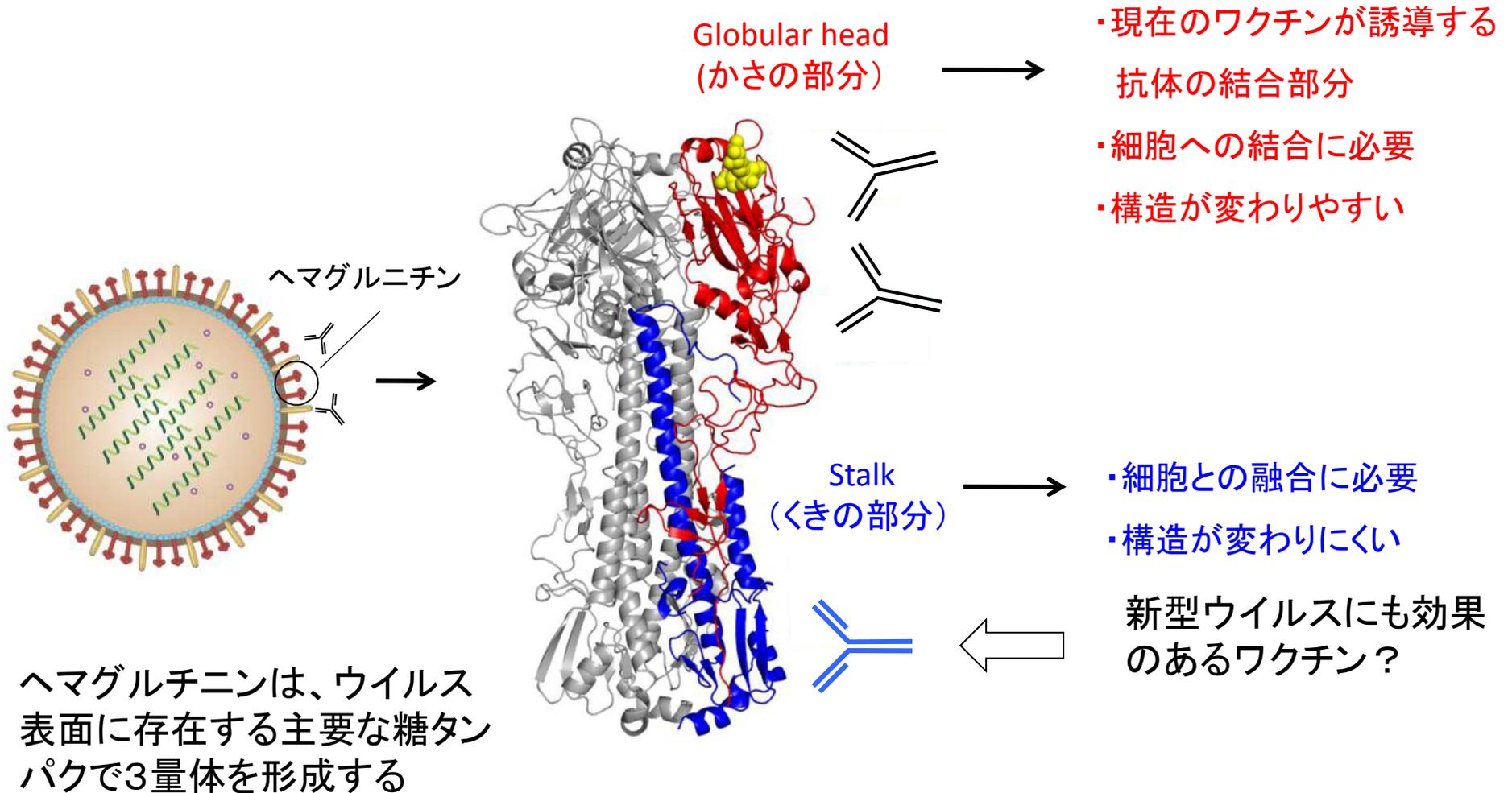


- M2e
- ヘマグルチニン(HA)のくき(stalk)部分
- ノイラミニダーゼ (NA)
- 内部タンパク質

「万能」ワクチン候補の評価

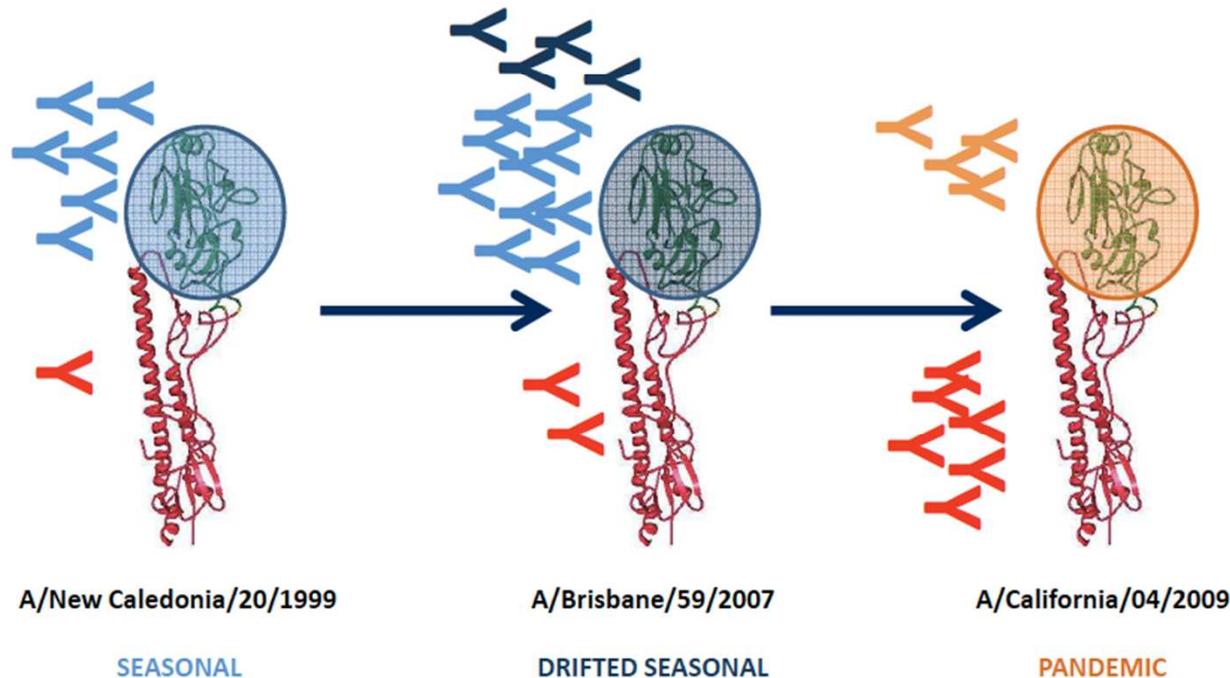
- M2eワクチンで誘導される免疫は、感染を許容してしまう(感染防御免疫ではない)と考えられている
- NAが抗原連続変異を起こす頻度は、HAに比べると低いが存在する
- 内部タンパクは保存性、抗原性に優れているが、抗体は中和に関与しない。
- HAのくき(Stalk)部分は保存性に優れているが、抗原性がかさ(globular head)部分に比べ劣り、免疫学的な改良が課題とされている。

ヘマグルチニンタンパクのくきの構造は、ウイルスが変化しても保存される



ヘマグルチニン(くきの部分)

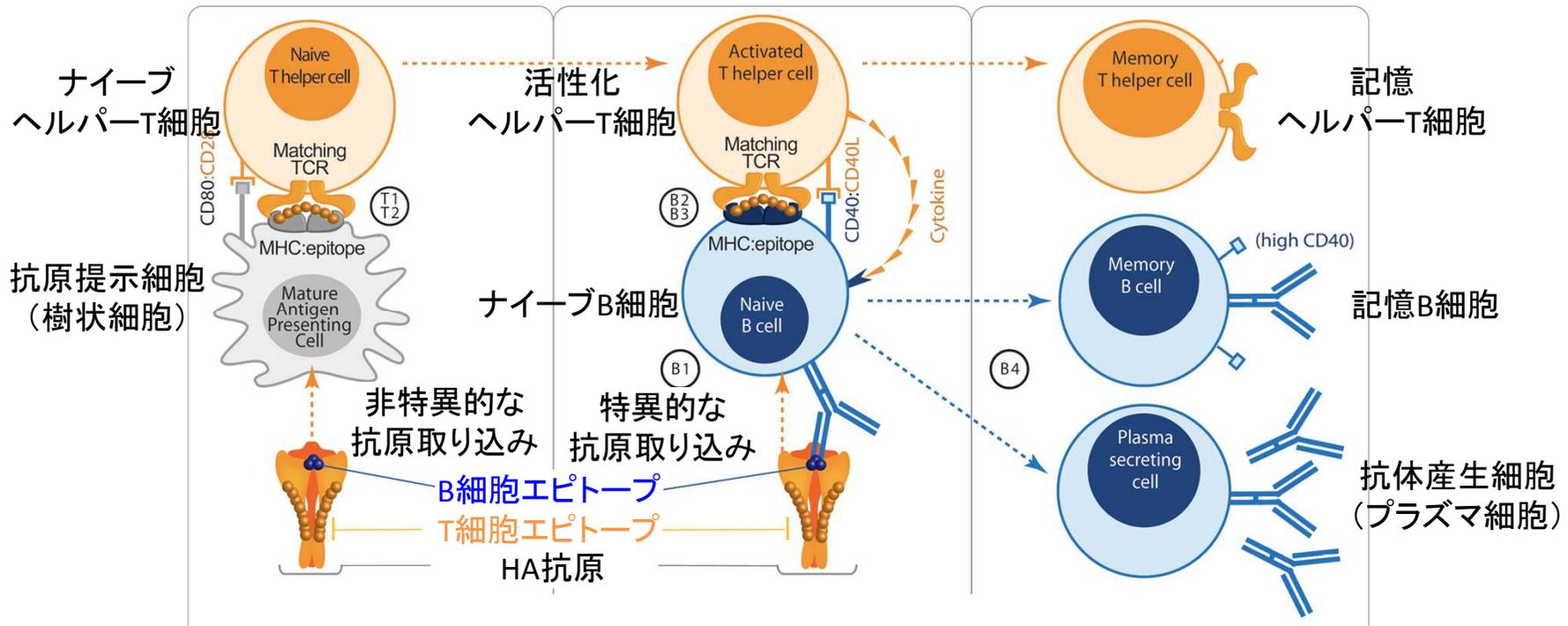
2009 H1N1パンデミックで見られたStalk(くき)反応性抗体の誘導



adapted from Matt Miller, Icahn School of Medicine at Mount Sinai

異なるglobular headを持ったHAで免疫することで、stalkに対する抗体を誘導するという戦略が提案されている→ただし、抗体誘導能は未知数

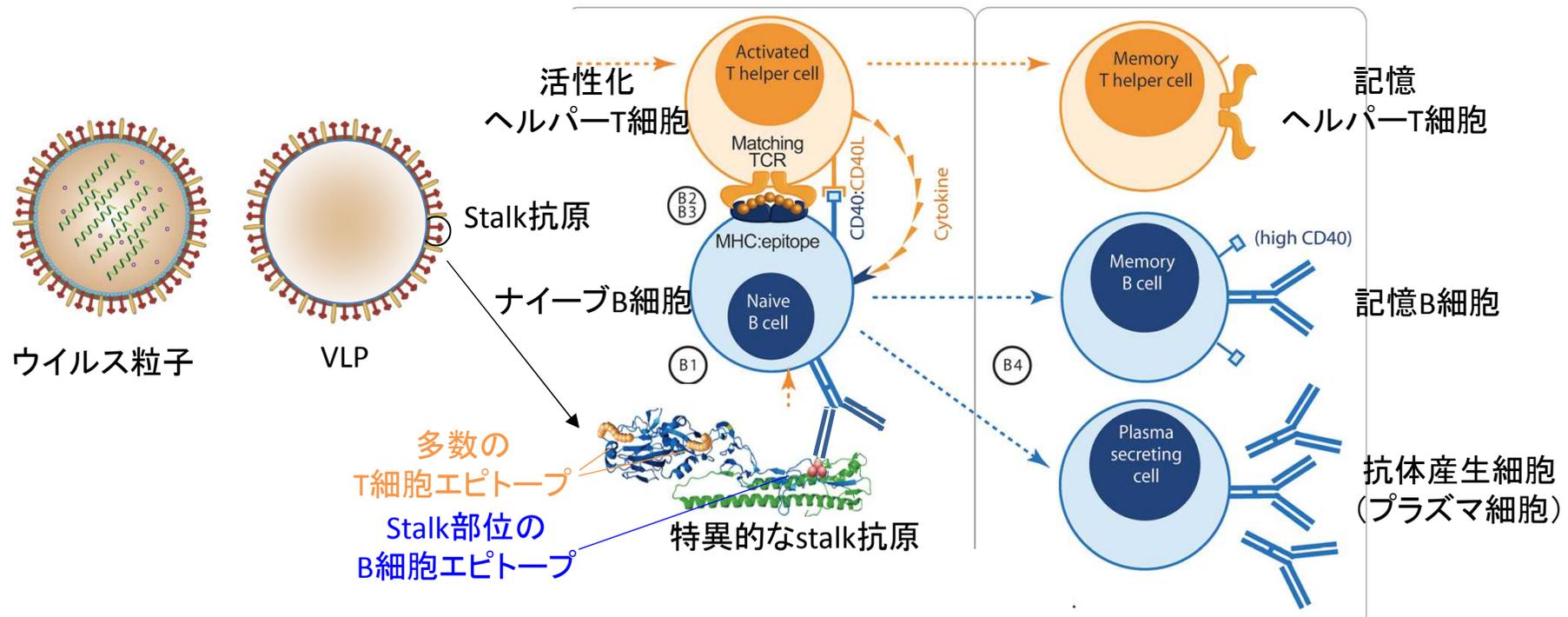
T細胞認識部位とB細胞(抗体)認識部位は一致しなくても記憶B細胞が誘導される



Human Vaccines 4:148-157 (2008)

- 同一抗原タンパクにT, B細胞両方のエピトープが存在することが重要
- T細胞エピトープは、過去に経験したものに入れ替えてもよいが、種類は多い方がよい
- 交差反応するB細胞は少数派なので、抗原と出会うような工夫が必要

Stalk抗原に反応する抗体を効果的に誘導する交差性抗体誘導ワクチンデザイン

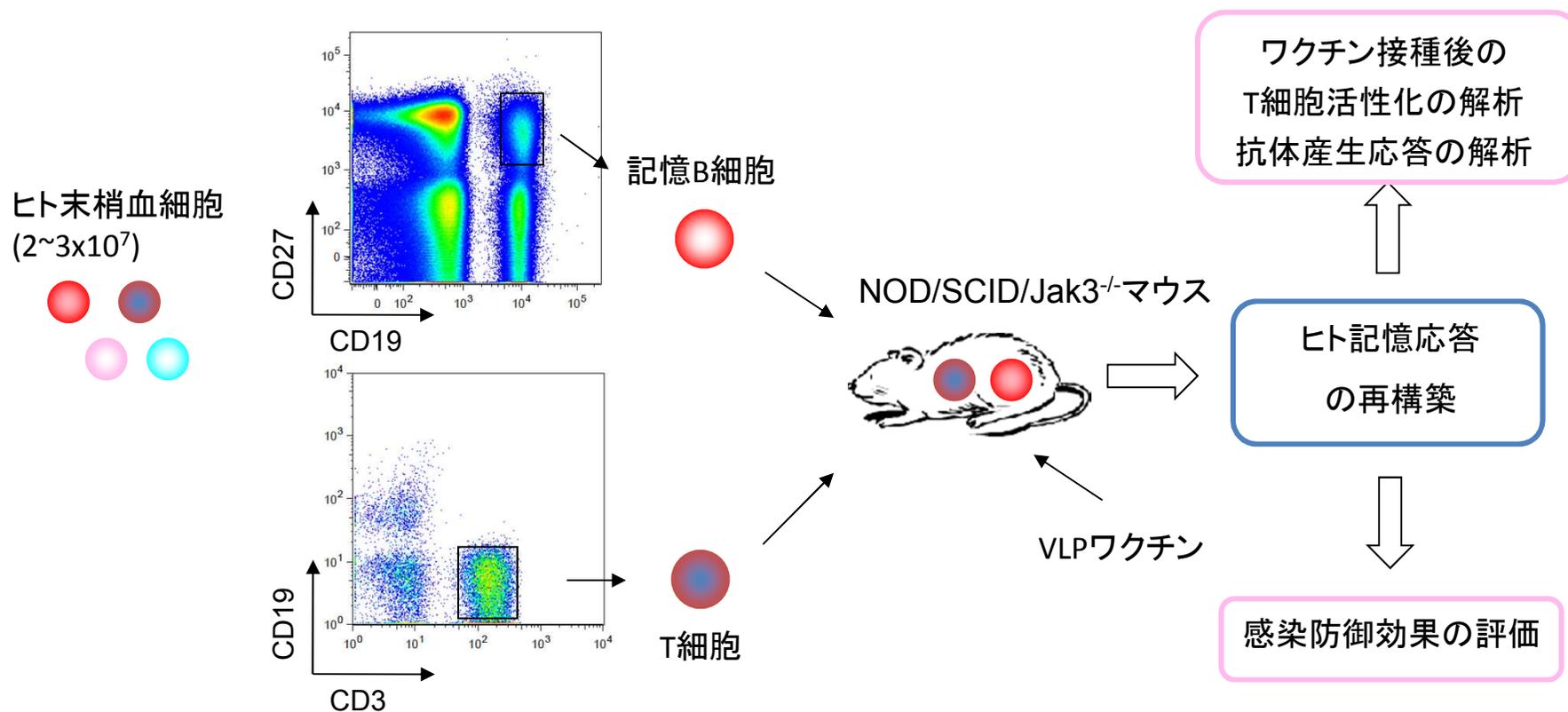


Stalk反応性 B細胞による認識性を高めたB細胞エピトープの開発と、T細胞エピトープを多数組み込んで、反応するT細胞を多くした抗原をデザイン



VLPにこれらの抗原を多数発現させる

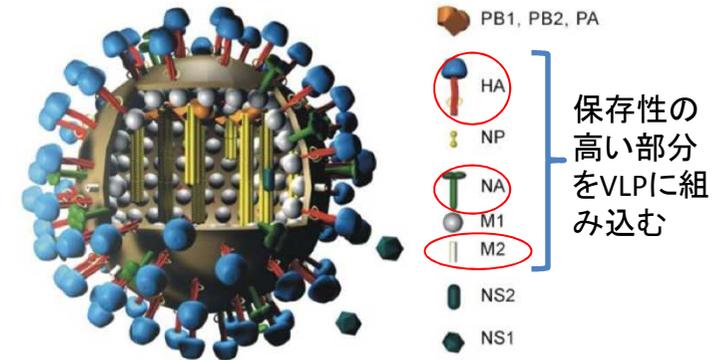
ヒト末梢血リンパ球移植マウスを用いたヒトに対するワクチン効果の評価系



臨床研究を逐一行わずに、ワクチンに対する抗体産生応答が予測できる

今後の研究計画

- 抗原を調整したHA/NA/M2e VLP (H1, H3)の作製を複数の系で行う。



- VLPの作製条件(遺伝子配列、発現系、培養条件等)の最適化を図る。

- マウスに免疫(皮下、経鼻等)し、抗体価を測定する。
- ウイルスで攻撃試験を行う。

- ヒト化マウスでの結果を踏まえてVLPの再デザインを行い、免疫原性評価を行う

VLPを用いた「万能」インフルエンザワクチンの開発目標

- 保存性の高いウイルス蛋白をVLPに組み込む
- 投与経路として経鼻、経口、舌下、経皮等を検討
- アジュバントを検討
- 低コストで製造可能な系を検討



- **スペクトラムが広く、ウイルスの変異に対応可能**
- **DNAから発現させるので、変異が入らず、抗原性が変化しない**
- 異なる亜型のウイルスにも対応可能
→ **新型ウイルスへの効果も期待できる**

ワクチンが実用化していないウイルス感染症に対する 次世代ワクチンの開発に資する橋渡し研究

ワクチン製造上、ウイルス学的、または免疫学的諸問題

ワクチン開発タイムライン

病原体の分離・同定



防御因子・機構の確定



ワクチン剤型・投与方法
(有効性、安全性の確認)



コスト／社会的要請

インフルエンザ
ウイルス

- HAにT細胞免疫応答エピトープがないため、ワクチン効果が弱い(H7)
- 新型・ドリフトウイルスの出現ごとにワクチン作成

ノロウイルス

- ウイルス培養不可
- 新型・ドリフトウイルスの出現

RSウイルス
デングウイルス

免疫/ワクチンによる
感染増悪の危険性

新興・再興感染症に対する画期的な新規ワクチン開発および実用化

◆ ゲノムデータに基づく流行予測

◆ VLP技術の共有・改良



国立感染症研究所が所有するワクチンシーズ

有効かつ安全なワクチンの開発関連技術

アジュバント等による免疫賦活

ナノ技術による免疫制御

ウイルス培養技術革新

ヒトを反映した動物モデル

感染研部局横断的研究

我が国のワクチンメーカーがオブザーバーとして参加

新型ワクチンの実用化による社会への還元

新興・再興感染症に対する画期的な新規ワクチン開発および実用化

◆ ゲノムデータに基づく流行予測

◆ VLP技術の共有・改良



有効かつ安全なワクチンの開発関連技術

アジュバント等による免疫賦活

ナノ技術による免疫制御

ウイルス培養技術革新

ヒトを反映した動物モデル

国内ワクチンメーカーとの協力・連携

2017年まで:

シードワクチン候補の免疫原性評価

2020年まで:

ワクチンメーカーにシードを提供

新型ワクチンの実用化による社会への還元

