

粘膜ワクチンアジュバントの研究開発事業報告

－ part 2: 新規粘膜アジュバント －

Progress and achievements of Mucosal Vaccine Adjuvant Project: part 2

相川 幸彦, 南谷 武春, 柳橋 努, 渡邊 康春, 小島 理恵子,
本田 裕恵, 柚木 芳, 小林直人, 森田明史, 長谷川千佳, 高津 聖志

Yukihiko AIKAWA, Takeharu MINAMITANI, Tsutomu YANAGIBASHI,
Yasuharu WATANABE, Rieko KOJIMA, Hiroe HONDA,
Kaori YUNOKI, Naoto KOBAYASHI, Akishi MORITA,
Chika HASEGAWA and Kiyoshi TAKATSU

1. はじめに

先稿に続き、富山県が推進する産学官連携プラットフォーム事業「くすりのシリコンバレー TOYAMA創造コンソーシアム」の支援の下に、実施しているテーマ「経鼻投与型インフルエンザワクチン用のアジュバント(免疫賦活剤)の研究開発」の成果について報告する(特願2023-057218「粘膜アジュバント」)は公開前のため、限られた情報となる点をご容赦下さい。

2. これまでの研究成果

経鼻ワクチンは、感染の重篤化防止に寄与する全身の免疫グロブリン(Ig)G抗体に加え、飛沫や空気感染の侵入口である鼻腔や気道、肺などの粘膜にIgA抗体を誘導することから、病原体の感染そのものも防御できる(図1)。しかしながら、経鼻ワクチンの投与部位となる鼻腔粘膜は粘液や繊毛運動など、物理的・化学的バリア機能により異物や病原体を排除し、免疫が誘導され難いことが開発において大きな課題となり、有用な経鼻ワクチンには、粘膜免疫を効率的に誘導できるアジュバントを併用することが極めて有効な手段となる。

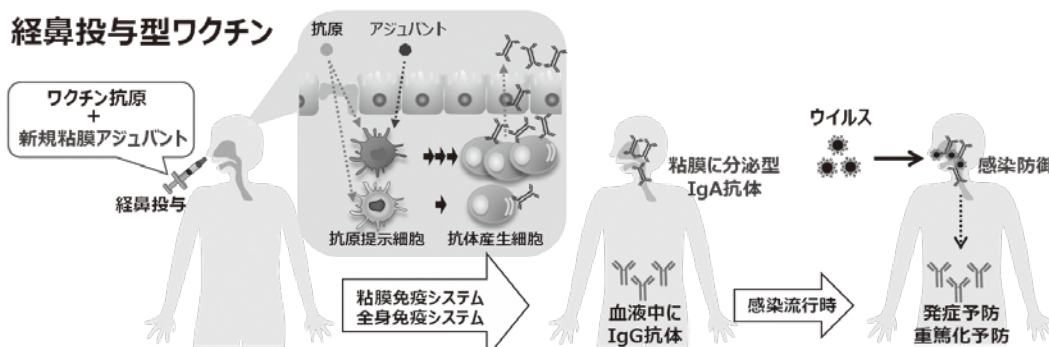


図1 経鼻投与型ワクチンの特長と粘膜アジュバントの役割

当センターでは、約600化合物を対象とした*in vitro*スクリーニングから研究を開始し、新規粘膜アジュバントとして選定した「化合物X」について実用化に向け、化合物、安全性、動態などについての情報収集を行ってきた(図2)。下記に有効性に関するデータを紹介します。

3. インフルエンザワクチンHA抗原を用いた粘膜アジュバント 化合物Xの経鼻投与におけるアジュバント効果

従来の注射型ワクチンの様にヘマグルチニン(HA)抗原のみを皮下投与したマウスでは、血清中の抗原特異的IgG抗体の誘導はみられたが、鼻腔洗浄液中に抗原特異的IgA抗体は検出されなかった。また、HA抗原のみを

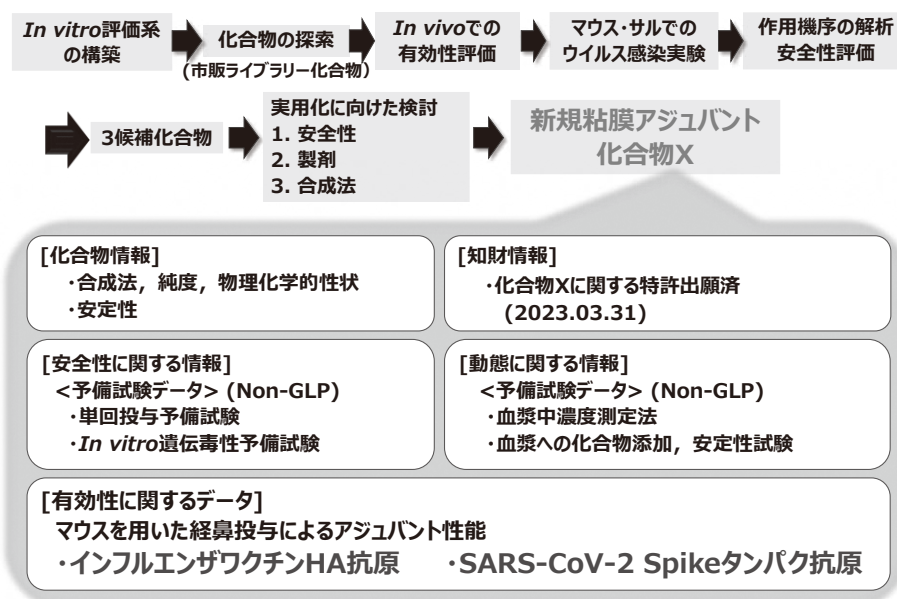


図2 開発の経緯

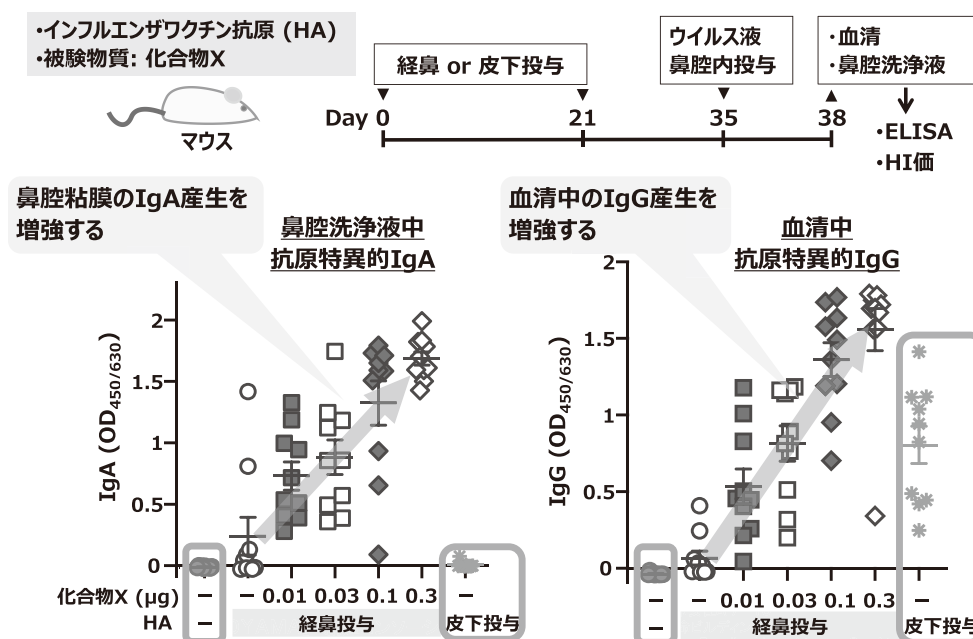


図3 マウスの鼻腔洗浄液中抗原特異的IgA抗体ならびに血清中抗原特異的IgG抗体

経鼻投与しただけでは、IgA抗体及びIgG抗体はほとんど誘導されなかった。これに対して、化合物XをHA抗原と共に経鼻投与したマウスでは、鼻腔洗浄液中の抗原特異的IgA抗体ならびに血清中の抗原特異的IgG抗体が化合物Xの用量に依存して増加した（図3）。

更に、血清中のHI価も併用した化合物Xの用量依存的に増加し、HA 0.1 µg + 化合物X 0.3 µgの経鼻投与では、HA抗原のみの皮下投与と同程度のHI価を示し、ヒトにおけるワクチン効果基準ではあるが、欧州医薬品審査庁（EMA）のインフルエンザワクチンの免疫原性評価基準をクリアしていた（図4）。

2回目の経鼻ならびに皮下投与から2週間後のマウスの鼻腔内にインフルエンザウイルスを接種し、その3日後に鼻腔洗浄液を回収し、感染ウイルス量をウイルス力価として測定した（図5）。HA抗原のみ経鼻投与し

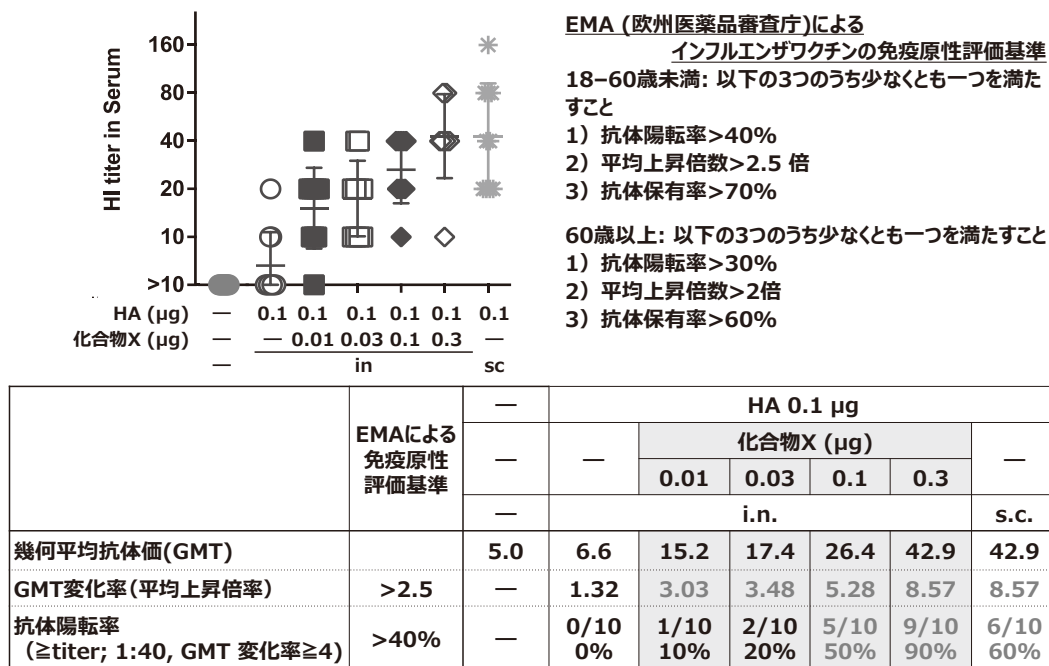


図4 マウスの血清HI価

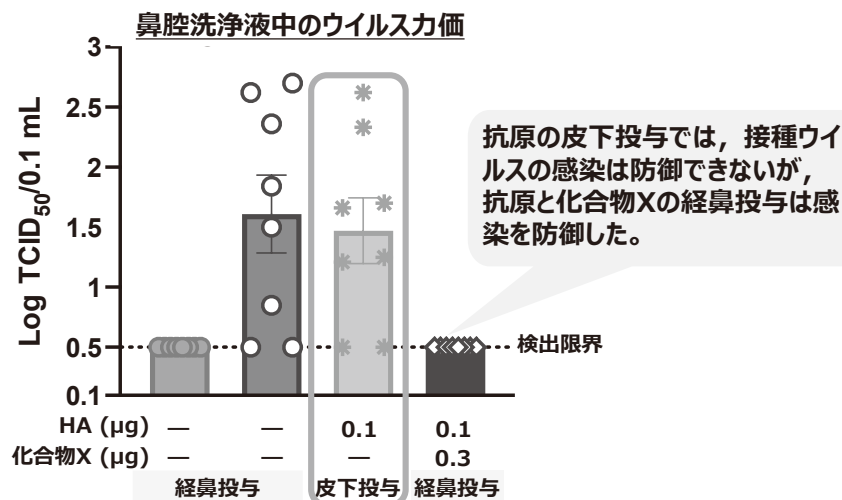


図5 マウスを用いたウイルス感染実験: 鼻腔洗浄液中のウイルス力価

た群ならびにHA抗原を皮下投与した群では鼻腔洗浄液のウイルス力価は高値となり、接種ウイルスの感染が認められた。これに対して、HA 0.1 μg+化合物X 0.3 μgの経鼻投与では、鼻腔洗浄液中にウイルスは検出されず、接種ウイルスの感染が完全に防御された。これらの結果から、経鼻投与により誘導される鼻腔粘膜の抗原特異的IgA抗体は、ウイルスの感染を防御することが確認できた。

4. 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 Sタンパク質をワクチン抗原とした化合物Xの経鼻投与におけるアジュバント効果

粘膜アジュバントとしての性能とその利用拡大の可能性の確認として、インフルエンザワクチン以外での効

果を検証すべく、新型コロナ SARS-CoV-2 Sタンパク質を抗原として実験を行った。結果、SARS-CoV-2 Sタンパク質のみをマウスに経鼻投与しただけでは、抗原特異的IgA抗体ならびに抗原特異的IgG抗体の誘導はみられず、陽性対照としたSARS-CoV-2 Sタンパク質+水酸化アルミニウムゲル（Alum）の皮下投与では、血清中の抗原特異的IgG抗体が増加したが、鼻腔洗浄液中に抗原特異的IgA抗体は検出されなかった。これに対して、SARS-CoV-2 Sタンパク質+化合物X 0.3 µgを経鼻投与したマウスでは、鼻腔粘膜の抗原特異的IgA抗体ならびに血清中の抗原特異的IgG抗体が増加し、IgG抗体は陽性対照を上回る誘導量であった。

こうした結果から、化合物Xは、様々な抗原においても粘膜アジュバント効果を発揮し、経鼻ワクチンの開発に有用であることが示唆された。

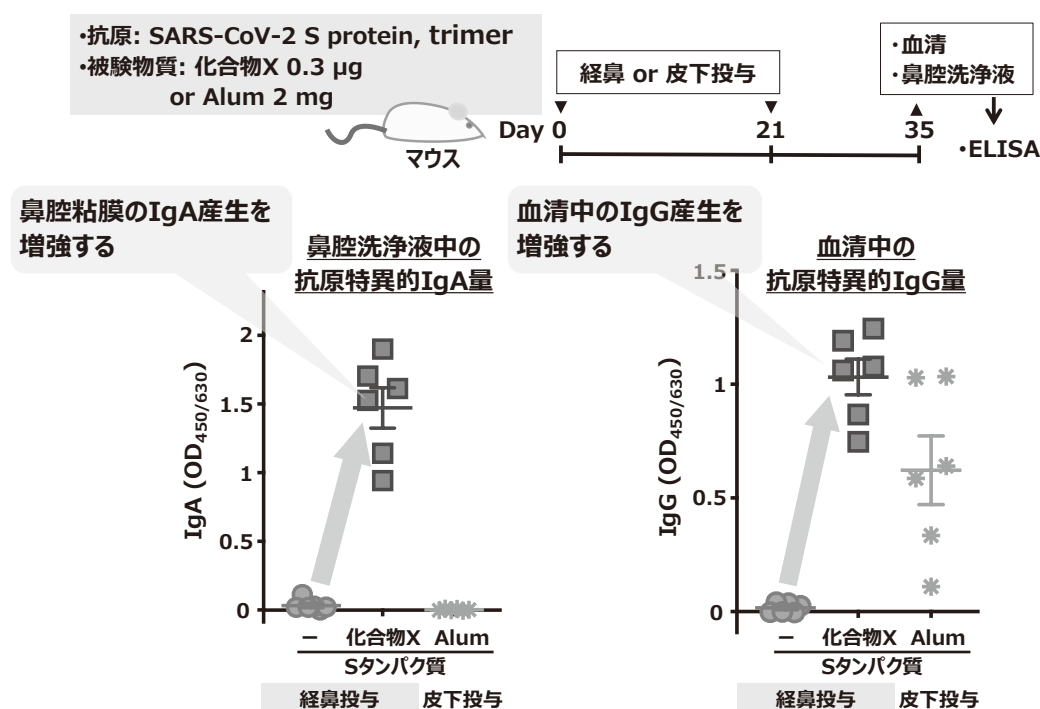


図6 SARS-CoV-2 Sタンパク質を抗原とした化合物Xの粘膜アジュバント効果

5. まとめ

本研究開発において粘膜アジュバントとして見出した化合物Xは、自然免疫を活性化するものであり、本アジュバントを用いる粘膜ワクチンは、粘膜上への分泌型IgA産生の誘導により、ウイルスまたは病原菌などの病原体による感染を防御し得ることが検証できた。抗原との組み合わせにより、様々な粘膜ワクチンを提供できる可能性を示した。また、新規粘膜アジュバントの使用により、少ない抗原量で有効な経鼻投与型ワクチンが実用化できれば、感染そのものを防御できるワクチンを短期間に製造し、医療現場に供給できることが期待される。今回の成果は、新型コロナウイルスの出現などにより、更にその重要性が高まっているパンデミック対策という点においても有益な手段になると考えている。今後、インフルエンザをはじめとする種々の感染症に有効な経鼻投与型ワクチン用アジュバントとしての有用性を示し、社会実装に向け、企業による開発へと繋げたいと考えている。