

# ワクチン・アジュバント研究センターの 取組と今後の展開について



CVAR

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所  
ワクチン・アジュバント研究センター

國澤 純

# ワクチン・アジュバント研究センター

**CVAR** ワクチン・アジュバント研究センター  
Center for Vaccine & Adjuvant Research

感染症制御ワクチン

今井リーダー

アジュバント開発

黒田リーダー

免疫バイオロジクス

安居リーダー

ワクチンマテリアル

國澤リーダー

アレルギー

(花粉症、皮膚炎、  
食物アレルギー)

ウイルス感染症  
(インフルエンザ、  
ヘルペス、ジカ)

モックアップワクチン

石井リーダー(招聘)

細菌感染症

(食中毒、結核)

アカデミア

大阪大学、神戸大学、  
大阪府立大学、  
大阪市立大学など  
連携大学院や連携協定

所内連携

霊長類医科学研究センター  
創薬デザイン研究センター  
薬用植物資源研究センター  
難治性疾患研究開発・支援センター  
健康・栄養研究所など  
AI健康・医薬研究センター(H31~)

企業  
国立研究所

## 各プロジェクトの成果概略

# ワクチンマテリアルPJ①: ウェルシュ菌毒素C末断片を用いた多価食中毒ワクチンの開発

## C-CPE

ウェルシュ菌が産生する毒素 (CPE) のC末端の受容体結合部位  
 →ワクチン抗原として有効と期待されるが、免疫原性が低い

C-CPEと他の抗原を融合させることで、C-CPEの免疫原性が向上  
 →細菌性食中毒多価ワクチンへ

## Stx2B-C-CPE



腸管出血性大腸菌が産生する毒素(志賀毒素)の受容体結合部位

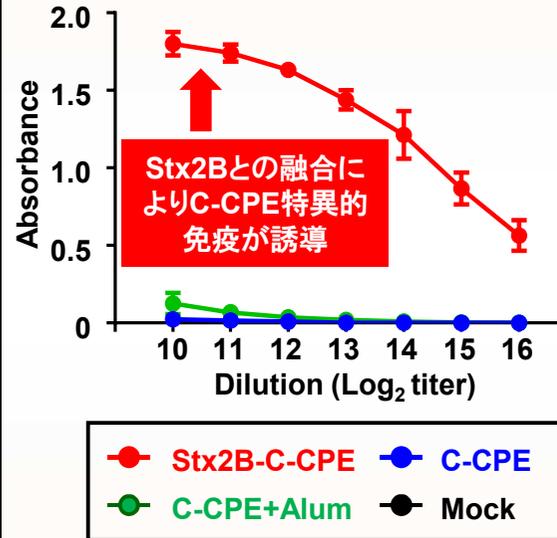
ウェルシュ菌毒素の受容体結合部位

ウェルシュ菌と腸管出血性大腸菌に対する二価ワクチンの開発

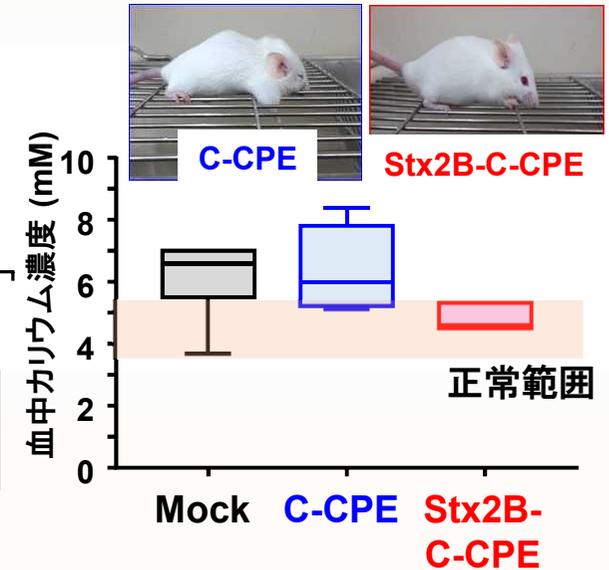
Int Immunol (2019), Front Immunol (2018)  
 PCT/JP2018/6633(BIKENとの共同出願)

抗体ライブラリを用いた新規抗原同定、診断システムの開発(ongoing)

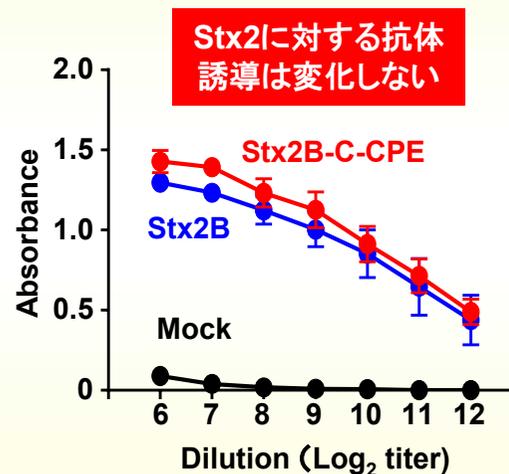
## ウェルシュ菌毒素に対する抗体産生



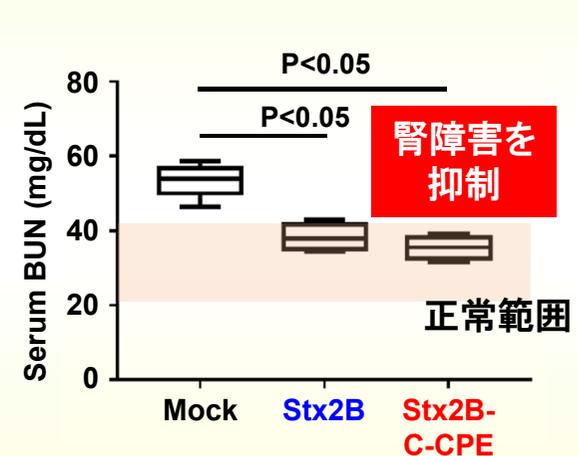
## ウェルシュ菌毒素の血中投与 →高カリウム血症 →四肢のしびれ、筋力低下



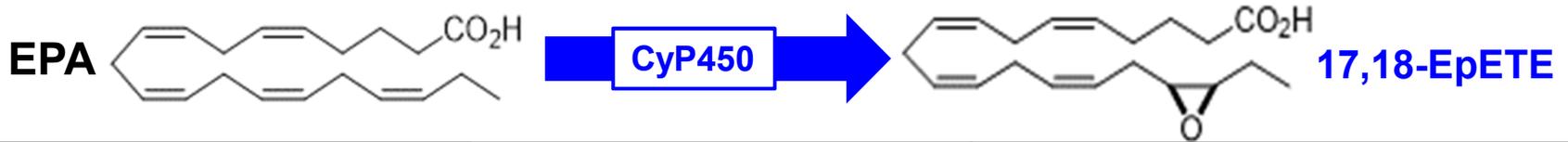
## 志賀毒素に対する抗体産生



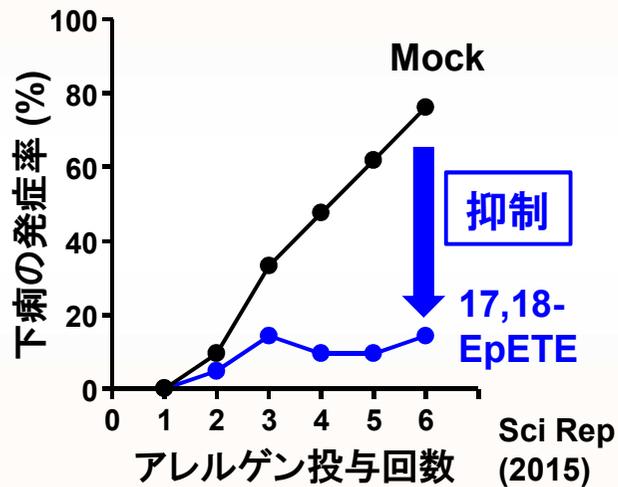
## 志賀毒素による腎障害



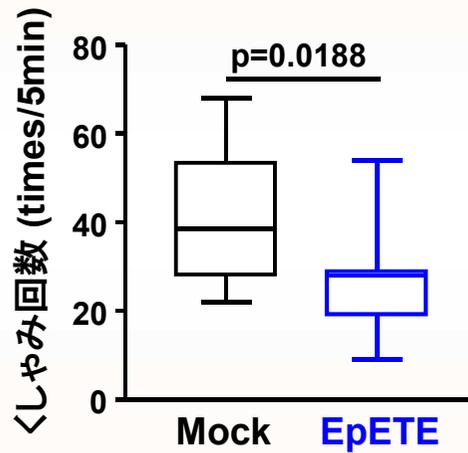
# ワクチンマテリアルPJ②: 機能性脂質を用いたアジュバント、免疫創薬への展開



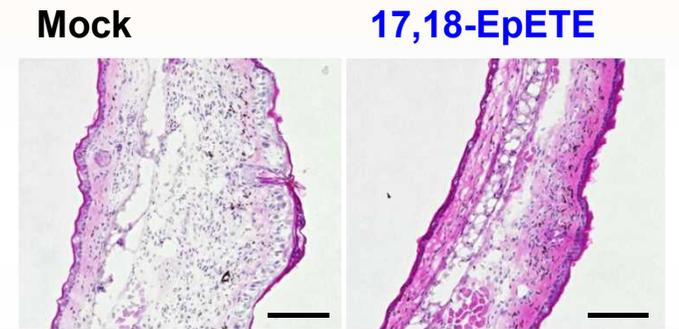
## 食物アレルギーモデル



## 鼻炎モデル



## 接触皮膚炎モデル



梶島健治先生(京大)、石井優先生(阪大)らとの共同研究  
J Allergy Clin Immunol (2018)

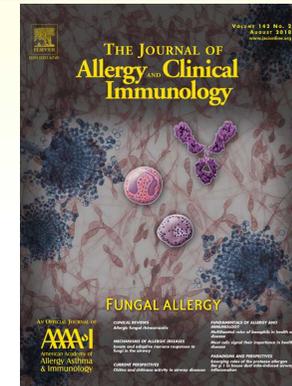
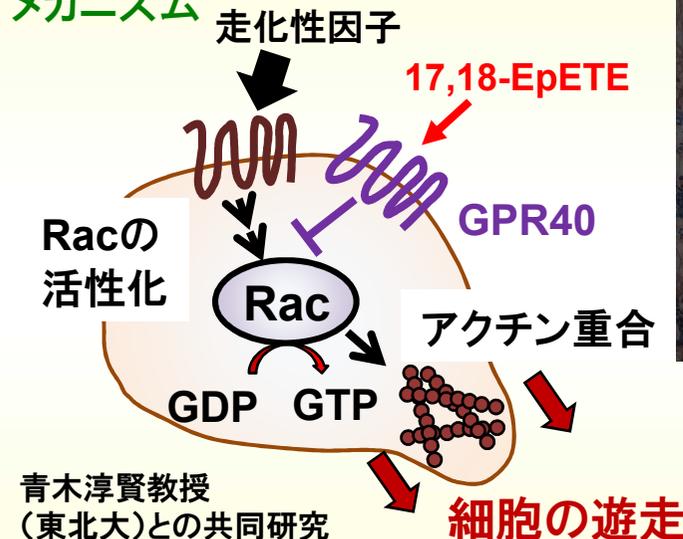
## 霊長類を用いた評価



保富センター長との共同研究

J Allergy Clin Immunol (2018)

## メカニズム



J Allergy Clin Immunol (IF=13.08)に掲載

その他、菌体成分や代謝物を用いたアジュバント開発・創薬研究も遂行中

# 免疫バイオロジクスプロジェクト研究概要

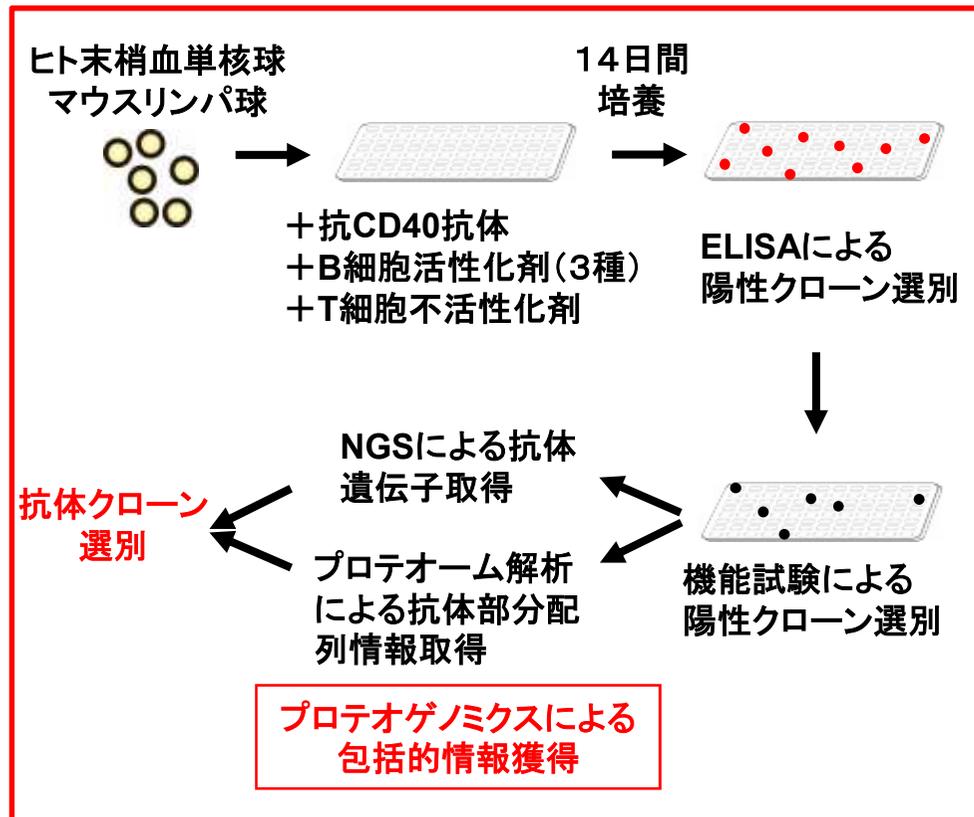
## 研究開発戦略

- ・ヒト病態理解、ヒト検体利用を基盤としたバイオ医薬品シーズ探索
- ・包括的解析ーゲノミクス(次世代シーケンサー)、プロテオミクス(LC-MS)
- ・コア技術の独自性向上ー抗体・ワクチン標的探索技術

プロジェクト	方法	経過・結果	波及効果
1) 特殊血液製剤	第2世代抗体単離技術による機能的ヒトリコンビナント抗体取得	中和活性を有する破傷風毒素3種、HBV8種をリコンビナント化	抗体医薬への進展と企業技術移転
2) ADAMTS13抗体	抗体遺伝子情報取得とクローン拡大	高親和性抗体情報の獲得とヒト化	抗体医薬への進展と企業技術移転
3) Rhマウス	CRISPR/Cas9によるゲノム編集	RhD、RhAGノックアウトマウスの樹立	血液不適合疾患への治療戦略提供
4) バイオ医薬品評価	NGSとプロテオーム解析の共用	共同研究案件の募集とプロテオーム解析準備	バイオ医薬品の品質管理向上
5) 感染コントロール	NGSによる細胞医薬製品の感染微生物検出	包括的な感染微生物同定法確立	バイオロジクスの安全性向上
6) 次世代抗体単離法	NGSとプロテオーム解析の共用	抗体情報の網羅的取得によるクローン増大	抗体シーズ拡大による抗体医薬の開発促進

# 免疫バイオロジクスプロジェクト(抗体探索法開発)

## 第3世代抗体クローン単離法の確立



- ・従来法(第2世代:EBV改変法)
  - ヒト由来抗体産生細胞のみ適用可
  - 特異的抗体産生細胞の検出が低頻度



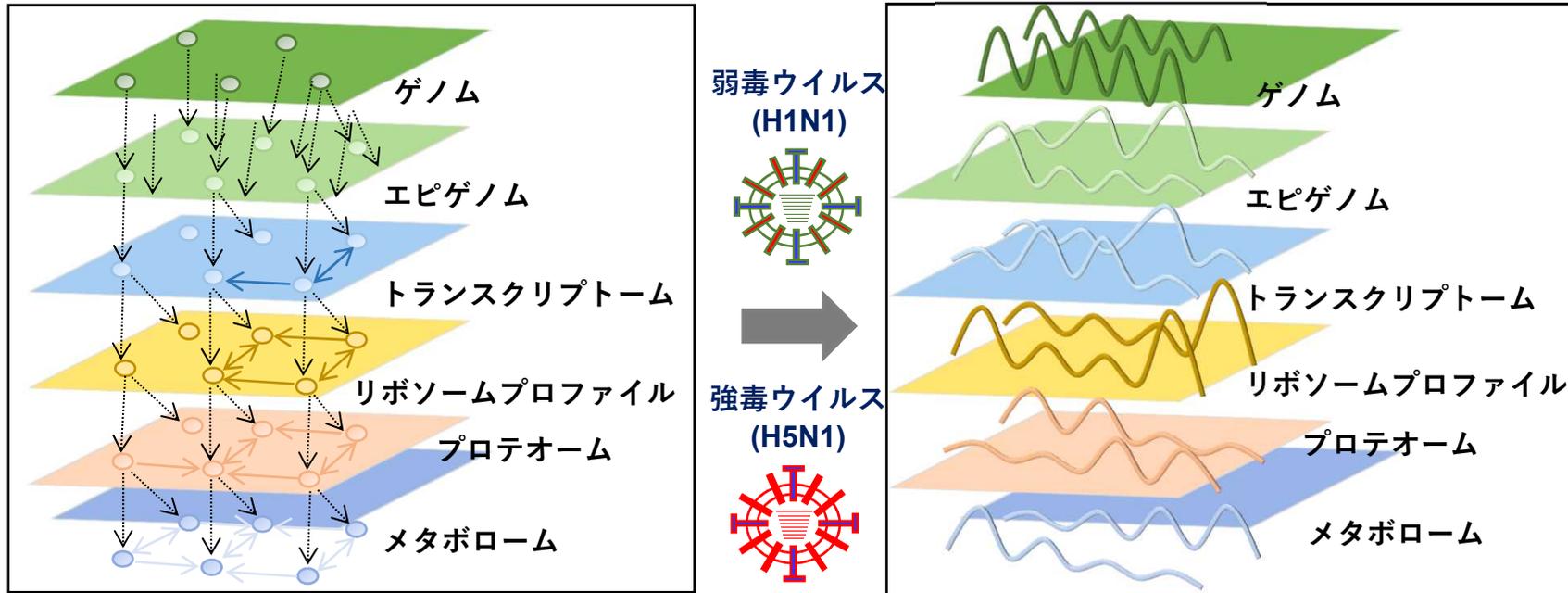
- ・第3世代法
  - 全抗体産生細胞活性化を実現
  - 抗体機能試験も網羅した機能抗体の早期取得
  - オミックス技術を併用(プロテオゲノミクス)
  - ヒトのみならず全動物種で適用可能

### 適用実例

- ヒト抗破傷風毒素中和抗体
- ヒト抗HBV HBs中和抗体
- ヒト抗HBV PreS1中和抗体
- ヒト抗ジフテリア毒素中和抗体
- ヒト抗CMV中和抗体

# インフルエンザウイルス感染に対する宿主オミクスネットワークの応答 @感染病態制御ワクチンプロジェクト

マルチオミクスデータ取得（培養細胞、マウス、臨床検体）



基底状態 (非感染) のネットワーク  
宿主因子：加齢、がん、糖尿病など

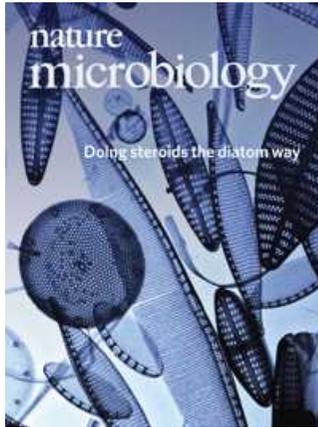
病的状態 (感染) のネットワーク

インフルエンザウイルス感染症のトランスオミクスネットワーク

介入治療効果、重症化の予測・検証（培養細胞、マウス）

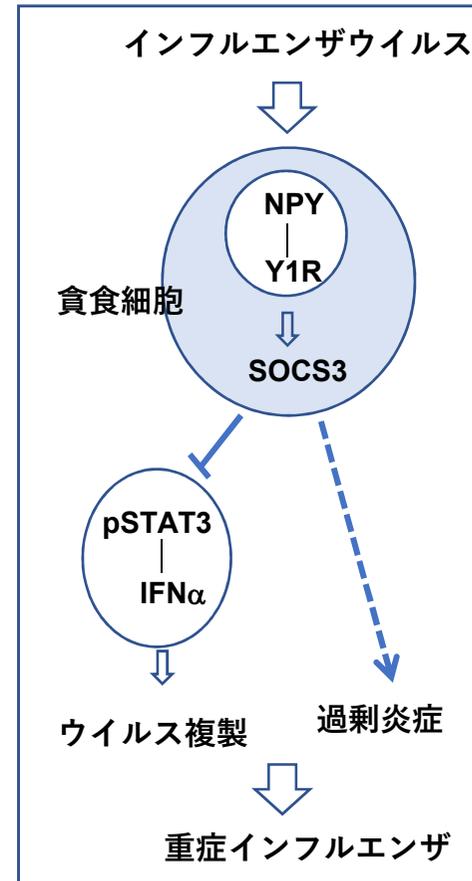
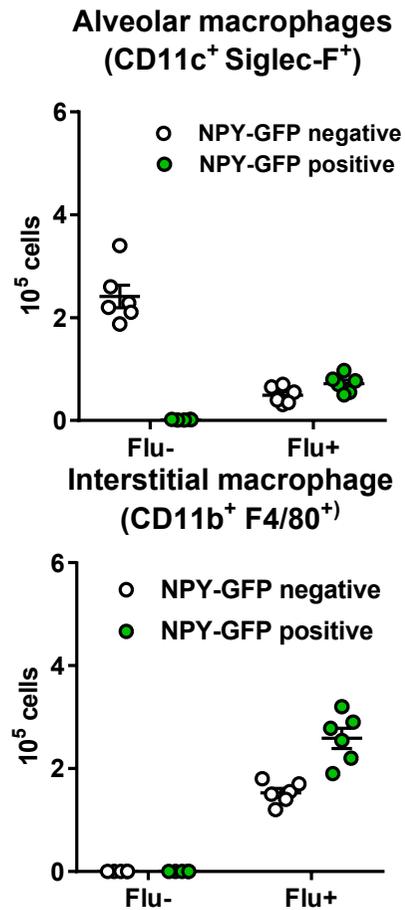
オミクスネットワークを標的とした重症化予測システム、予防・治療法の開発

# 神経ペプチドNPYのインフルエンザにおける役割



**Nature Microbiology 2018に報告**  
**プレスリリースを行い日刊薬業紙などで紹介**

肺の貪食細胞で産生 インフルエンザ重症化に関与



NPY-Y1軸を標的とした、インフルエンザのバイオマーカー、先制医療、新薬の開発につながる。

# アジュバント開発プロジェクト

- 創薬を実践する研究機能
  - ワクチンアジュバント開発研究を遂行する。
    - アジュバントに関する基礎研究
    - 核酸アジュバントの開発、医師主導型治験
    - 次世代アジュバントの開発
- 創薬を支援する研究機能
  - ワクチン、アジュバントの有効性、安全性の向上を目指した活動を行う
    - アジュバントデータベースプロジェクト
    - ガイドライン作成
    - 国際連携、アウトリーチ活動



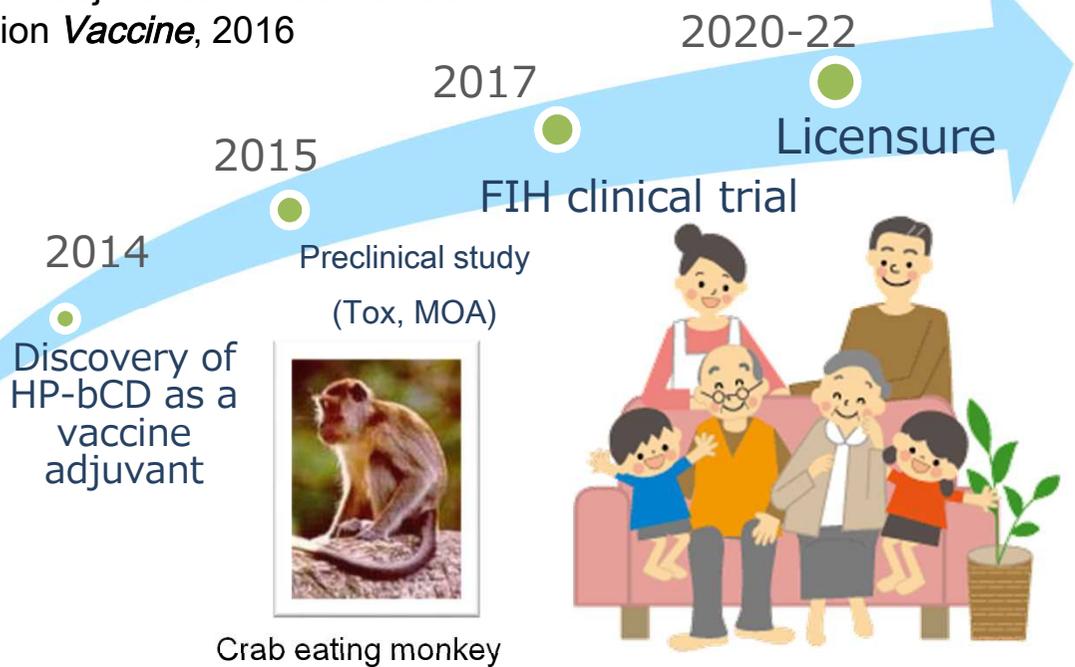
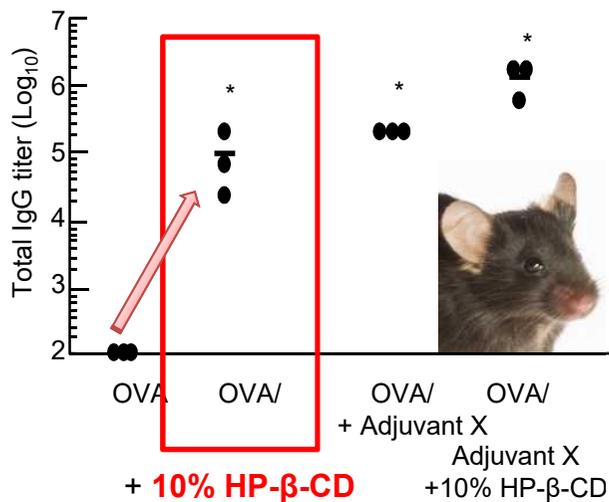
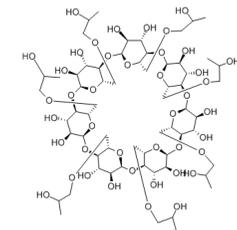
# 汎用添加剤シクロデキストリンの アジュバントへのリポジショニングの成功 →企業導出

## H30年度成果：→インフルワクチン臨床試験(阪大病院)

Onishi M, et al

Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin spikes local inflammation that induces Th2 cell and T follicular helper cell responses to the coadministered antigen. *J Immunol.* 2015

Kusakabe T, Ozasa K, Kobari S, Momota M, Kishishita N, Kobiyama K, Kuroda E, Ishii KJ. Intranasal hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin-adjuvanted influenza vaccine protects against sub-heterologous virus infection *Vaccine*, 2016



JSTプレスリリース 2018年6月14日 アジュバント開発プロジェクトの新規アジュバントの開発と臨床試験の概要が国立究開発法人 科学技術振興機構(JST)を介して持続可能な開発目標(SDGs)への科学技術イノベーションの貢献として関連の政府、国際機関に紹介された。

# H30年度成果: 第一世代 免疫核酸アジュバント CpGODN:K3 (コードネーム)

アジュバント開発Pが発明者および治験AROの役割を担って開発した第一世代CpGODN(コードネーム:K3)は**日本発世界初のマラリアワクチンアジュバント**として、  
1)日本での医師主導型治験(P1a)が大阪大学医学部附属病院で終了、安全性、有効性とも良好な結果を得た。  
2)その結果を得て、現在西アフリカのブルキナファッソでGHIT、AMED-CICLEのサポートを得て**Ph2の治験**が開始された(2017-2019)。

## 進行肺癌に対するCpG-ODN(K3)を用いた 新規がん免疫療法の開発: 第1相臨床試験

西田 純幸、石井 健、熊ノ郷 淳

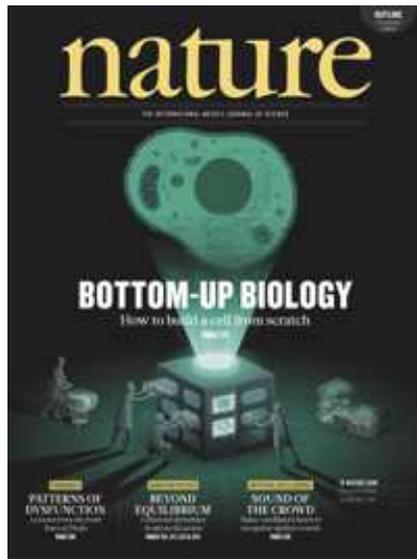
大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学  
医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチンアジュバント研究センター



# モックアップワクチンPJ 平成30年度成果

- MERSウイルスに対するmRNAワクチンのプロトタイプの開発に成功した。
- マウスならびにカニクイザルでの免疫実験を終え、非常によい免疫原性の結果を得た。
- これらの結果に関連して同様のプラットフォーム技術を用いた他のワクチン開発にてAMEDのCiCLE事業に採択された(5年28億 HPVワクチン)。
- ジカ熱ウイルス、パンデミックインフルエンザウイルス、HTLVに対するmRNAワクチンプロトタイプを作製し、動物試験にて免疫原性を確認した。

# センターとしてのアウトリーチ活動



# NATUREの2018年11月8日号にアジアのワクチン開発研究の特集が生まれ、当センターの研究開発の内容が紹介されました

ASIA

ADVERTISEMENT FEATURE

## The best ingredients make the best vaccines

NIBIOHN SCIENTISTS ARE HELPING RESEARCHERS PICK THE RIGHT ADJUVANT FOR THEIR VACCINES.

Of all the medical innovations in modern times, vaccines have probably saved the most lives. Diseases that used to claim the lives of around one in three children have now been eradicated from large parts of the world. Now, a new wave of vaccines is tackling not only emerging infectious diseases, but also cancer, obesity and metabolic diseases, and even smoking.

### THE UNSUNG HERO OF VACCINES IS A COMPONENT CALLED THE ADJUVANT

By focusing on making cheaper, more effective and faster-acting vaccines to target a range of diseases

and infections, the Center for Vaccine and Adjuvant Research at the National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN) in Japan, is at the forefront of this vaccine revolution.

#### Building more effective vaccines

The unsung hero of vaccines is a component called the adjuvant. It puts a "red flag" on the antigenic component of the vaccine — an inactivated whole or part of a virus or bacteria — and instructs the immune system to mount a defence against that antigen whenever it is encountered. Without adjuvants, vaccines would be ineffective, because the immune system would not be primed enough to



NIBIOHN scientists participate in an outreach programme for elementary and junior high school students.

recognize and react to the pathogenic threat.

One adjuvant might work well in a vaccine against influenza, but cause an immune over-reaction in a different vaccine. This is because adjuvants are like spices, explains Ken Ishii, director of the Center for Vaccine and Adjuvant Research. "Every spice has a different taste, but you can't compare which is the best or worst — for each disease, you need a different adjuvant."

To help researchers choose the best adjuvant for their vaccine, the Center established the Adjuvant Database Project 7 years ago. The database now

has over 30 vaccine adjuvants listed, all of which are either approved for use or are under development in clinical trials.

Choosing the right adjuvant may be the key to expanding the reach of vaccines well beyond the traditional model of infectious disease prevention.

Take smoking, for example. The ingredient that makes cigarettes so addictive is nicotine, because it causes cravings that can only be relieved by more nicotine. But what if you could immunize the body against nicotine, so there was no reward gained from inhaling nicotine into the lungs?

The problem is that if you simply inject nicotine into

the body, the immune system doesn't recognize the chemical as a threat. But administer nicotine along with the right adjuvant, and the adjuvant will flag the nicotine to the immune system, marking it as a threat that needs to be neutralized. Suddenly, nicotine becomes an antigen, the immune system learns to recognize it, and you have a vaccine that can help smokers to quit the habit.

The same principle could apply to recreational drugs, and possibly, over-eating. "Some people are working on an anti-obesity vaccine, or a vaccine against ghrelin, which is the hormone that makes you feel hungry," Ishii explains.

#### Faster and cheaper using DNA

In the traditional method of manufacturing some vaccines, such as influenza, the virus is injected into chicken eggs to incubate, then harvested, inactivated and purified to extract the viral antigen for vaccine manufacturing. It's a complex process that can take 6 to 12 months.

Researchers at the Center for Vaccine and Adjuvant Research are looking at ways to make this both faster and cheaper, by using messenger RNA — the genetic material that transmits the instructions from DNA to the protein-manufacturing facilities in the cells.



Discussing data at the NIBIOHN vaccine festival.



Burcu Temizoz (left) and Takayuki Shibahara (right) in the lab.



(left to right) Ken Ishii, Jun Kunisawa and Yumiko Imai.

translate it into the protein," Ishii says. "But then the host cell says 'oops, we are making someone else's protein', the immune system comes and recognizes this protein as foreign, and produces antibodies to recognize and attack it."

Another advantage of using messenger RNA or plasmids as the basis of vaccines is that they are much tougher than viruses. This means that not only will these vaccines be able to survive without refrigeration, they can be administered by various methods, including nasal spray.

#### Cooperation and collaboration

The Center for Vaccine and Adjuvant Research is trailblazing its way through vaccine research, thanks in no small part to its principal investigators, Jun Kunisawa, Yumiko Imai, Yasuhiro Yasutomi and Teruhito Yasui. But Ishii is also particularly proud of its role in cultivating collaboration among scientists across the Asian region through initiatives such as the Japanese Vaccine Adjuvant Research Consortium, which in 2018 held its 11th meeting in Osaka, and the Asia Vaccine and Immunotherapeutic Workshop. "Peace comes not from politicians but from people like us, working without borders to help people who suffer from disease around the world," he says. ■

# 日本発をめざし次世代アジュバント研究会を計12回開催



## 第12回 次世代アジュバント研究会

## 第12回 次世代アジュバント研究会

Meeting of the Japanese Vaccine Adjuvant Research Consortium

主催 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所、次世代アジュバント研究会、AMED創薬基盤推進研究事業「革新的技術に裏打ちされた有効かつ安全な次世代アジュバント開発」研究班  
協賛 国立研究開発法人日本医療研究開発機構

**ワクチン開発研究に欠かせない  
アジュバント(免疫増強剤)の最新情報を紹介!**

**2019年1月22日(火) 10:00~17:00**

千里ライフサイエンスセンター5階  
大阪府豊中市新千里東町1-4-2 (Osaka Metro御堂筋線(北大阪急行)千里中央駅北口すぐ)

定員250名  
参加無料

件名「[参加申込み]第12回次世代アジュバント研究会」とし  
1.氏名、2.所属・役職、3.メールアドレスを jisedaiadju@nibiohn.go.jp までお申込みください

各専門分野からの講演やポスターセッションによる発表をおこないます



お問合せ

次世代アジュバント研究会事務局 (医薬基盤・健康・栄養研究所内)  
住所: 茨木市彩都あさぎ7丁目6番8号 TEL: 072-641-9832 E-mail: jisedaiadju@nibiohn.go.jp  
<http://www.nibiohn.go.jp/CVAR/>

- 日時 平成31年1月22日(火) 10時から17時00分まで(受付開始: 9:30から)
- 場所 千里ライフサイエンスセンター 5階 山村雄一記念ライフホール・サイエンスホール  
大阪府豊中市新千里東町1-4-2 地下鉄御堂筋線(北大阪急行)千里中央駅北口すぐ

### ■プログラム

※敬称略

10:00-10:05	開会挨拶 山西 弘一 / 一般財団法人 阪大微生物病研究会 理事長
10:05-10:35 (30min)	川口 寧 / 東京大学医学部研究所 宿主免疫による単純ヘルペスウイルスの認識機構とウイルスによる免疫回避機構
10:35-11:05 (30min)	金城 雄樹 / 東京慈恵会医科大学細菌学講座 糖脂質によるNKT細胞活性化の肺炎球菌ワクチンへの応用
11:05-11:35 (30min)	Quentin Sattentau / University of Oxford Harnessing the intrinsic adjuvant properties of aldehydic adducts
11:35-11:55 (20min)	石井 健 / 東京大学 医科学研究所 國澤 純 / 医薬基盤・健康・栄養研究所
11:55-12:50	昼食
12:50-13:50	ポスターセッション
13:50-14:20 (30min)	安居 輝人 / 医薬基盤・健康・栄養研究所 ヒト免疫原性を基盤としたバイオリジクス開発戦略
14:20-14:50 (30min)	今井 由美子 / 医薬基盤・健康・栄養研究所 宿主核内システムから見たウイルス感染症の重症化機構
14:50-15:00 (10min)	口頭発表ポスター№07 君塚 善文 / 防衛医科大学校内科学講座 感染症・呼吸器 インフルエンザワクチンにおける近赤外光レーザーアジュバント
15:00-15:10 (10min)	口頭発表ポスター№06 渡邊あかね / 大阪大学院医学系研究科 免疫内科 Co-administration of Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin in seasonal influenza vaccine showed the antigen-dose sparing effect: A phase 1 clinical study
15:10-15:20 (10min)	口頭発表ポスター№04 松尾 和浩 / 日本ビーシージー製造株式会社 免疫療法を標的とした、B-OMSの新規アジュバントとしての免疫活性
15:20-15:50 (30min)	コーヒーブレイク&ポスターセッション
15:50-16:20 (30min)	平原 潔 / 千葉大学大学院医学研究院免疫発生学 好酸球性気道炎症において線維化誘導-病原性ヘルパーT細胞が誘導する組織線維化の形成機構について
16:20-16:50 (30min)	高津 聖志 / 富山県薬事総合研究開発センター 経鼻インフルエンザワクチンのためのアジュバント開発(仮題)
16:50-16:55	閉会挨拶 國澤 純 / 医薬基盤・健康・栄養研究所

## H30年度 研究業績（センター全体）

学術論文	査読付	掲載済	43 件	学会発表	国内学会	招待講演	71 件	特許出願	国内	3 件
		印刷中	10 件			一般講演	38 件			
	その他	掲載済	40 件		国際学会	招待講演	19 件		国際	4 件
		印刷中	5 件			一般講演	17 件			

◇ 現在10企業との共同研究を進行中

◇ 行政関係

- ・PMDA科学委員会委員「アカデミアと企業との連携による創薬を促進するための課題と提言」
- ・JST-CRDS「俯瞰報告書」の分担執筆
- ・文部科学省 感染症研究の推進の在り方に関する検討会
- ・厚生労働省 免疫アレルギー疾患研究戦略検討会

◇ 受賞

1. 日本ワクチン学会（高橋奨励賞）
2. バイオインダストリー奨励賞