

2020.12.15

@Webシステム

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



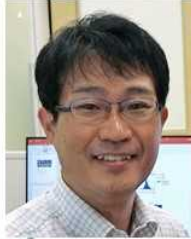
CVAR

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



國澤純リーダー



Vaccine Materials
 Mucosal immunology
 Vaccine delivery
 Gut environment

安居輝人リーダー

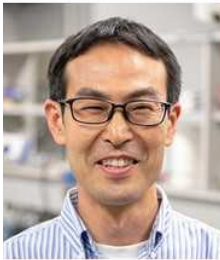


Immunobiologics Evaluation
 Biologics
 Antibody
 Inflammatory disease

今井由美子リーダー



Regulation for Intractable Infectious Diseases
 Severe virus infection
 Influenza
 Virus-host interactions



Cell Vaccine
 Cell therapy
 Receptor engineering
 Molecular design

河原 正浩リーダー



Mockup Vaccine
 Zika, MERS, SARS
 Adjuvant
 mRNA

石井 健リーダー(招へい)

企業
 国立研究所

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

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
 東大医科研(合同セミナー)

各プロジェクトの成果概略

ワクチンマテリアルプロジェクトの研究成果概要

細菌性食中毒(AMED新興・再興感染症など)

1. 病原性大腸菌毒素(志賀毒素)とウェルシュ菌毒素に対する多価ワクチンの開発(BIKEN財団と共同、動物モデルでのPOC取得済み、現在、製造方法検証中)
2. 細菌性食中毒の原因菌(カンピロバクター、サルモネラなど)や原因毒素(志賀毒素、ウェルシュ菌毒素、コレラ毒素など)に対する抗体ライブラリの樹立
→ワクチンデザイン、抗体創薬、診断システムに応用。BIKEN財団と共同研究

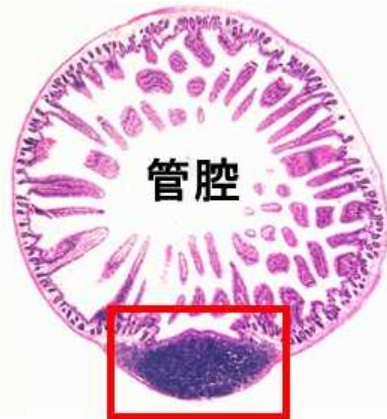
腸内細菌機能を用いたアジュバント、マイクロバイオーム創薬

1. アルカリゲネスリピドAを用いたアジュバント開発(AMED創薬基盤など)
経鼻肺炎球菌ワクチンとしての有効性評価(論文2報発表。現在、ウイルス用ワクチンアジュバントとしての可能性を製薬メーカーと共同研究中(知財はBIKEN財団と共同))

食事性脂質を起点に産生される免疫制御機能を持つ脂質代謝物

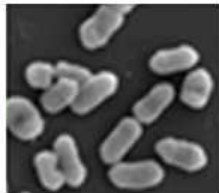
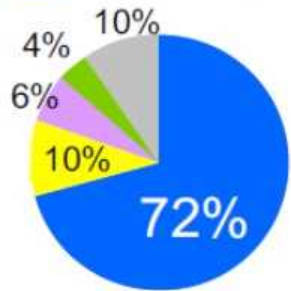
1. オメガ6脂肪酸由来代謝物による腸管IgA産生増強(論文発表)
2. 抗アレルギー、抗炎症活性を持つ脂質代謝物の同定(論文5報発表)(AMED免疫アレルギーなど)

組織内共生細菌アルカリゲネスのLPSを用いたアジュバント開発



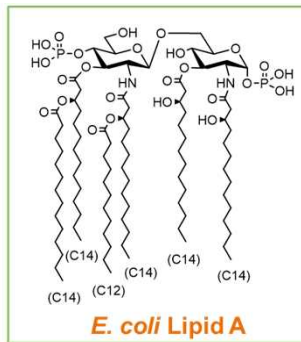
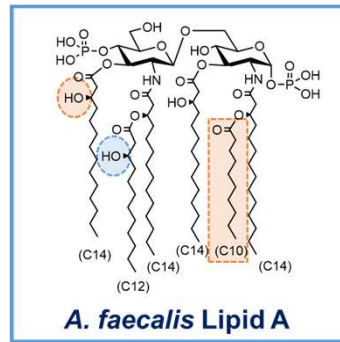
↓
パイエル板

■ アルカリゲネス



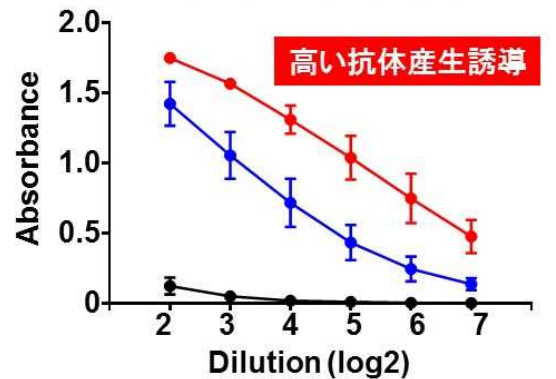
優占種として存在

Obata T et al, PNAS (2008)



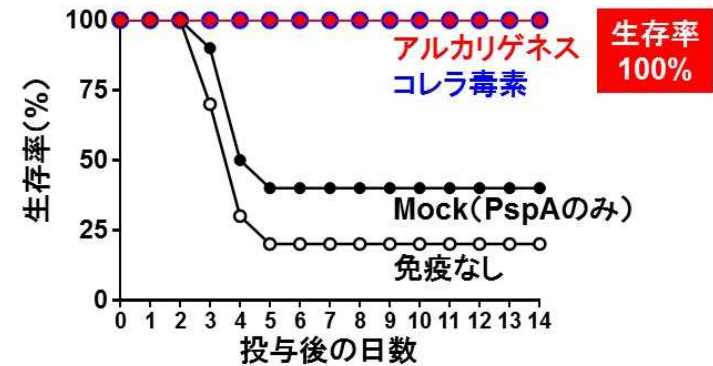
構造解析と全合成に成功(大阪大学
理学研究科・深瀬浩一教授らのグ
ループとの共同研究)
PCT/JP2018/2120(BIKEN財団と
の共願)

PspA特異的な鼻腔IgA抗体



● Mock ● アルカリゲネス ● コレラ毒素

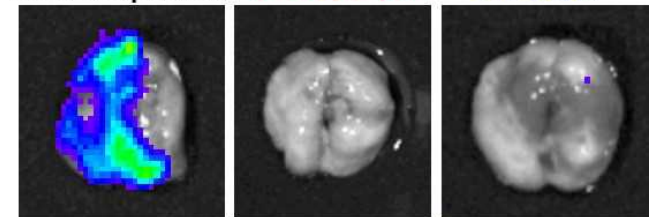
肺炎球菌に対する防御免疫の誘導



生存率
100%

肺炎球菌のバイオイメージング

Mock (PspAのみ) アルカリゲネス コレラ毒素



photons/sec/cm²/sr

BIKEN財団を介して他の製薬
メーカーに提供し、実用化に向
けた共同研究体制を検討中

Yoshi K et al, Microorganisms (2020)

Wang Y et al, Vaccines (2020)

各組織における脂質代謝と抗アレルギー・炎症・免疫制御活性

ω3

αリノレン酸 → EPA

鼻腔 アレルギー性鼻炎
15-HEPE (Nutrients (2019))

母乳
EPA → DPA → 14-HDPA
乳幼児アレルギー (Allergy (2020))

17,18-EpETE

食物アレルギー (Sci Rep (2015))
アレルギー性皮膚炎 (JACI (2018))

構造活性相関

FASEB Bioadv (2019)

保富センター長との共同研究

ω6

リノール酸 → アラキドン酸 → ロイコトリエンB₄

腸内細菌

形質細胞

MyD88 → 細胞増殖 → IgA↑

BLT1

腸管IgA産生の促進 (Mucosal Immunol (2019))

ω9

オレイン酸

必須脂肪酸
欠乏時の代謝

Elovl5
Fads1
Fads2

ミード酸

好中球遊走 血管透過性

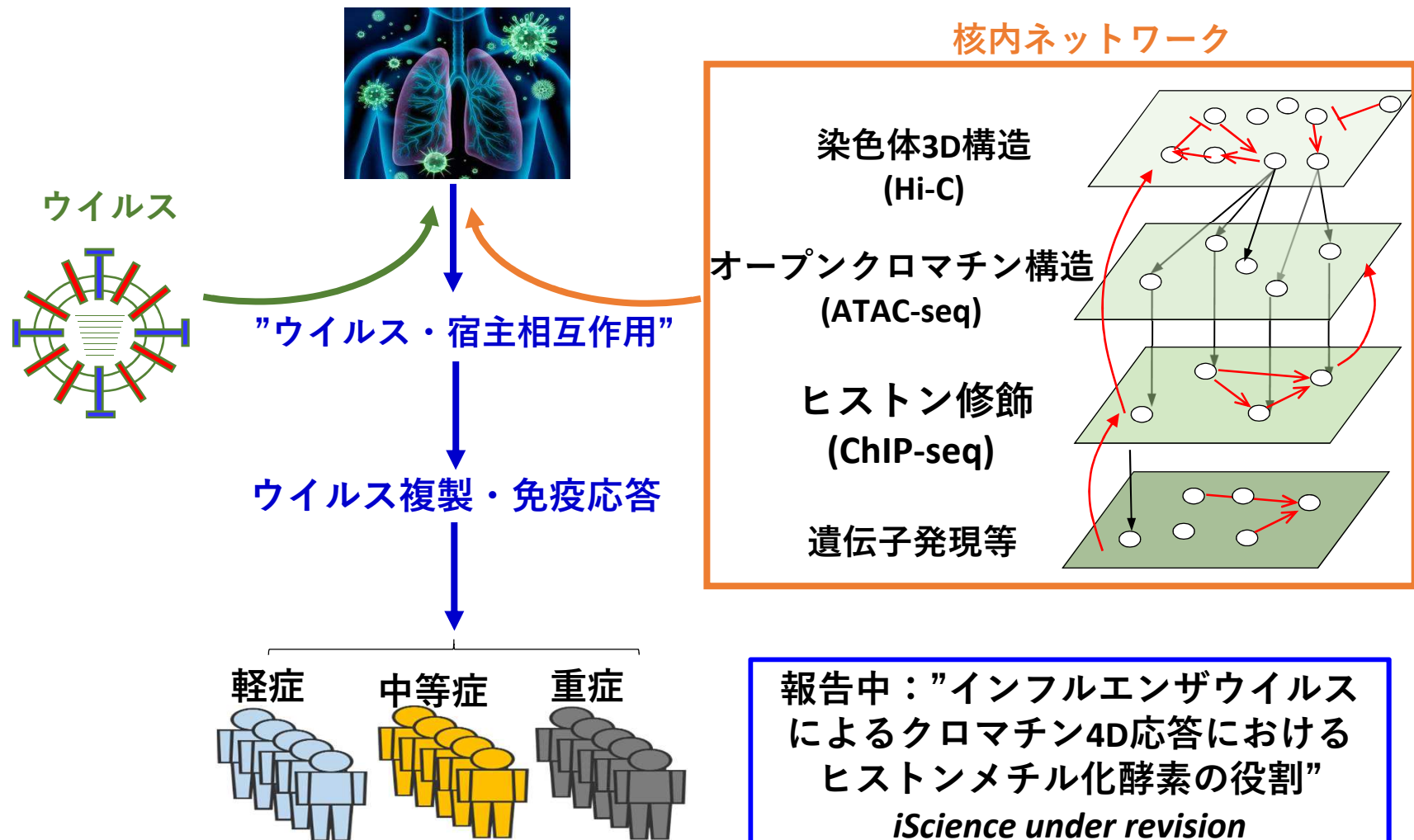
抗炎症作用 (Allergy (2019))

現在、複数の製薬メーカー、食品メーカー、化学メーカーと共同研究中

感染病態制御ワクチンPJ①

インフルエンザ重症化阻止薬開発への基盤情報取得

インフルエンザのウイルス・宿主オミクスネットワーク
ー宿主クロマチン4D応答機構の解明ー



感染症態制御ワクチンPJ②

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の治療薬開発への展開

- **新型コロナウイルス受容体ACE2と同じ機能を持つ微生物酵素B38-CAPに心不全・呼吸不全改善効果のあることを発見**
Nature Communications. 11(1):1058. 2020
- **微生物酵素B38-CAPにCOVID-19の治療効果のあることを発見(報告中)**
Nature Communications under revision

久場教授(秋田大)・保富センター長・鎌田PL, 永田PL、他との共同研究

SARS-CoV2に対して抗ウイルス効果を持つ候補化合物に関する研究進行中
塩野義製薬・北大との共同研究

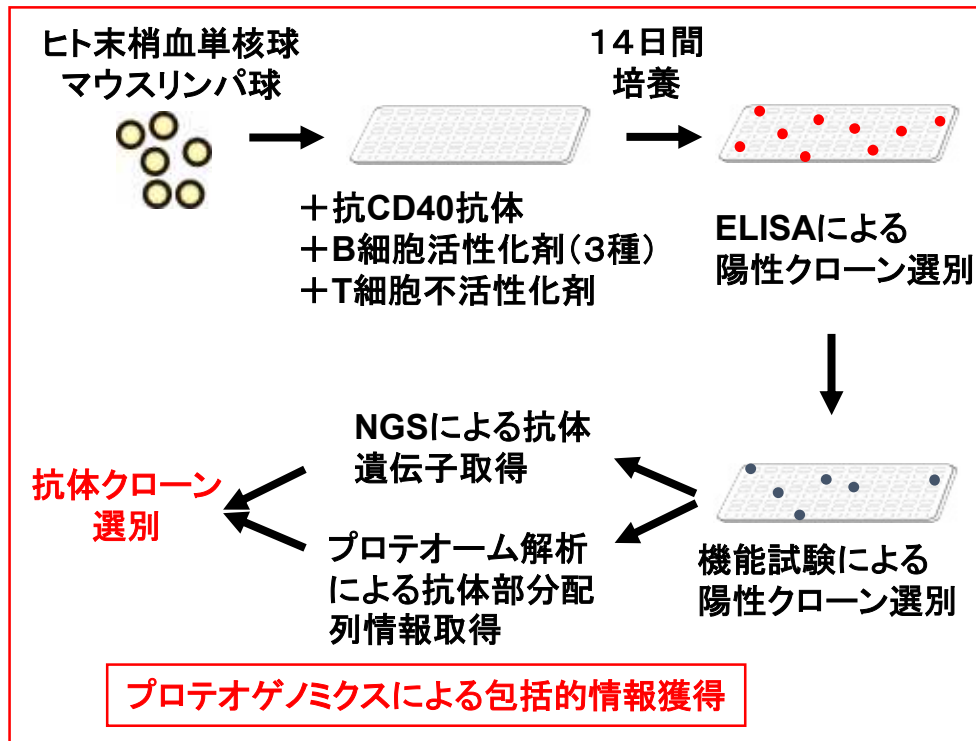
SIP:AIホスピタルによる高度診断・治療システム「新型コロナウイルス感染症の治療薬・ワクチン開発に資するデータ連携基盤の構築」研究遂行中

- **プレスリリースで紹介(2020年6月)**
- **AIホスピタルによる高度診断・治療システムによる動画(日本語・英語)で紹介(2020年8月)**
- **SIP:AIホスピタルシンポジウムで発表(2020年10月)**

SARS-CoV2に対して抗ウイルス効果を持つ核酸薬に関する研究進行中
笠原サブPL他との共同研究

免疫バイオロジクスプロジェクト①（抗体医薬品シーズ探索）

第3世代抗体クローン単離法の応用



- 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

プロジェクト研究開発戦略

- ・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
—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—抗体・ワクチン標的探索技術

適用事例

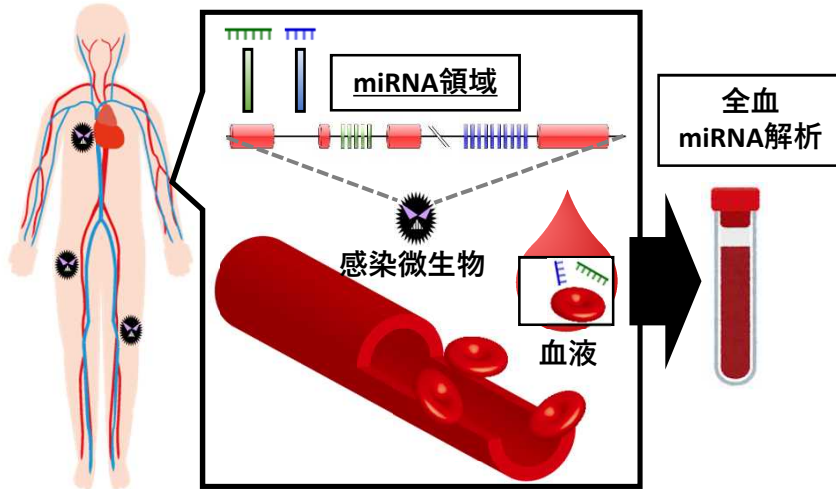
ヒト抗破傷風毒素中和抗体
ヒト抗HBV HBs中和抗体

特許出願：ヒト抗破傷風毒素抗体（特願2020-089756）
特許出願：新規抗HBs抗体（特願2020-127957）

新興・再興感染症への緊急対応—治療シーズ開発への貢献

免疫バイオロジクスプロジェクト②（感染微生物検出法開発）

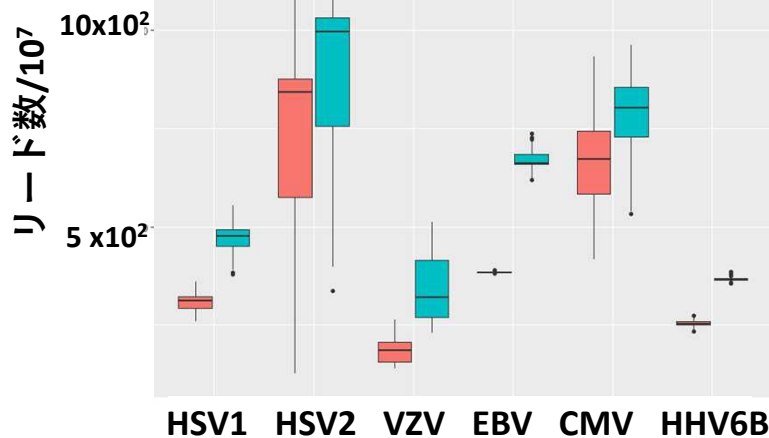
ヒト血液・臍帯血miRNAseqによる微生物感染動態の検出



EBV miRNA

| Donor_name | miRNA_name | Sequence | Length | Mapped reads (Bowtie2 mapping) | Raw reads |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------|--------------------------------|------------|
| 154 | ebv-miR-bart9* | uacuggaccucgaaauuggaaac | 22 | 1 | 13,658,040 |
| | ebv-miR-bart19-3p | uuuuuuuugcuugggaaugcu | 21 | 6 | 13,658,040 |
| | ebv-miR-bart10_-1_5 | acauaaccauggaguuggcug | 21 | 1 | 13,658,040 |
| | ebv-miR-bart10 | uacauaaccauggaguuggcugu | 23 | 1 | 13,658,040 |
| 489 | ebv-miR-bart9 | uaacacuucuaugggcccguagu | 23 | 4 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart8* | gucacaaucuaugggucguaga | 23 | 3 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart8 | uacgguuuccuagauuguacag | 22 | 2 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart7 | caucauaguccaguguccaggg | 22 | 6 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart6-3p | cggggauccgcuagccuuaga | 22 | 8 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart22 | uuacaaagucuauggcuaguagu | 23 | 10 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart21-5p | ucacuauggaaggaacuaac | 21 | 1 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart19-3p | uuuuuuuugcuugggaaugcu | 21 | 13 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart17-5p | uaagaggcgcaggcauacaag | 22 | 3 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart17-3p | uguaugccugugucccuuagu | 23 | 2 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart16 | uuagaauagaguggugugucucu | 24 | 33 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart1-5p | ucuuaguggaagugagcugcugug | 24 | 90 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart14* | uaccuacgcugcgauuuaca | 22 | 3 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart1-3p | uagcaccgcuauccacuauauc | 22 | 1 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart13* | aaccggcucguggcucguacag | 22 | 9 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart11-5p | ucagacaguuggugcguaguug | 24 | 4 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart10_-1_5 | acauaaccauggaguuggcug | 21 | 9 | 19,707,028 |
| | ebv-miR-bart10 | uacauaaccauggaguuggcugu | 23 | 9 | 19,707,028 |
| ebv-miR-bart1 | ucuuaguggaagugagcugcugug | 24 | 90 | 19,707,028 | |

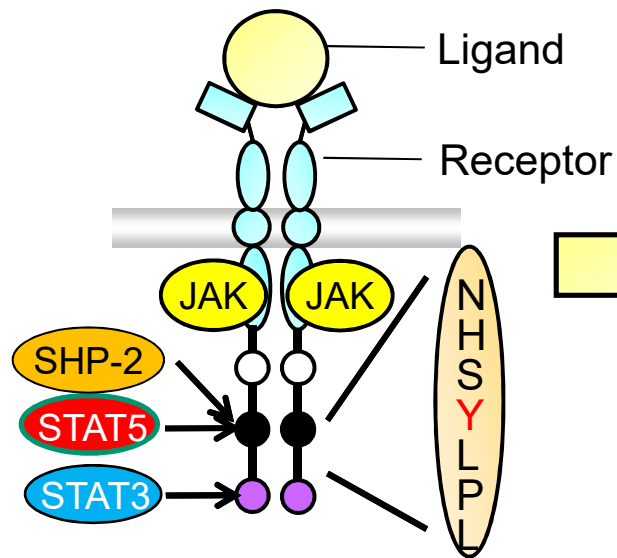
健康人2例における
持続感染ウイルスmiRNA検出



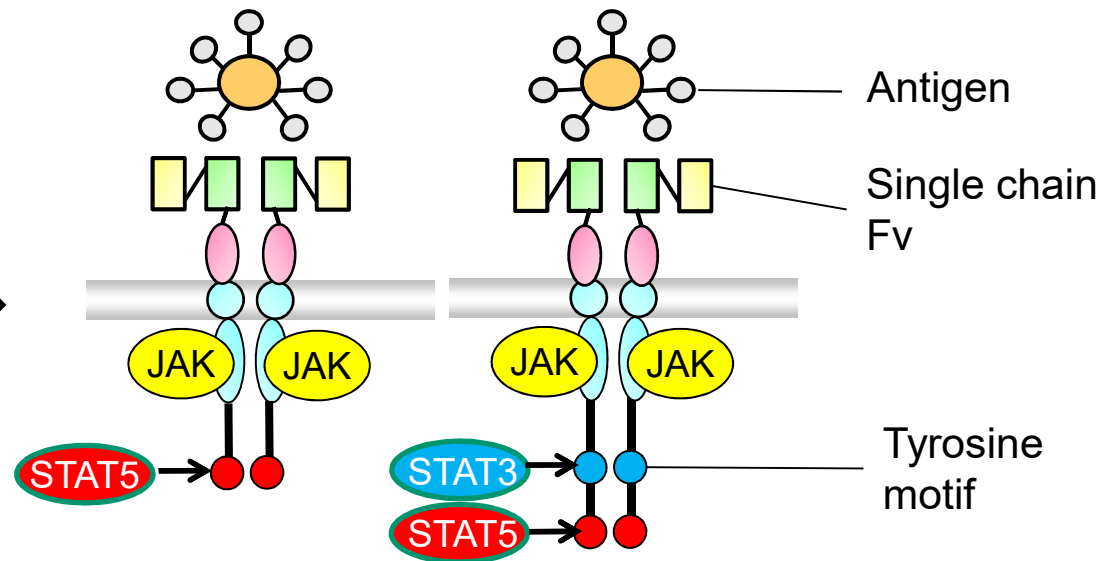
- 感染部位に依存しない微生物感染検出
- 感染ウィンドウ時期を考慮しない
- miRNA検出数による感染微生物活性化
- 感染微生物種特異的miRNAの感染診断マーカー利用
- 先天性感染症診断等、臍帯血への応用

細胞ワクチンP(人工受容体の合理的設計)

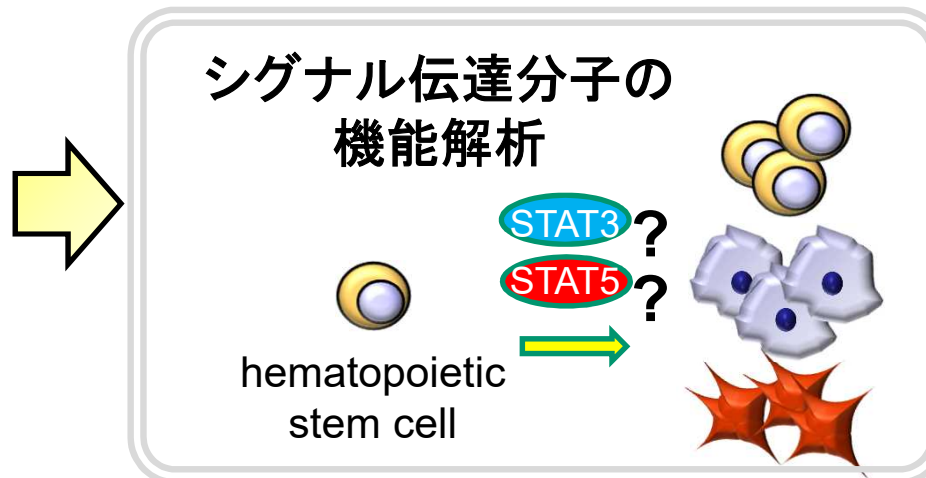
天然型受容体 (c-Mpl)



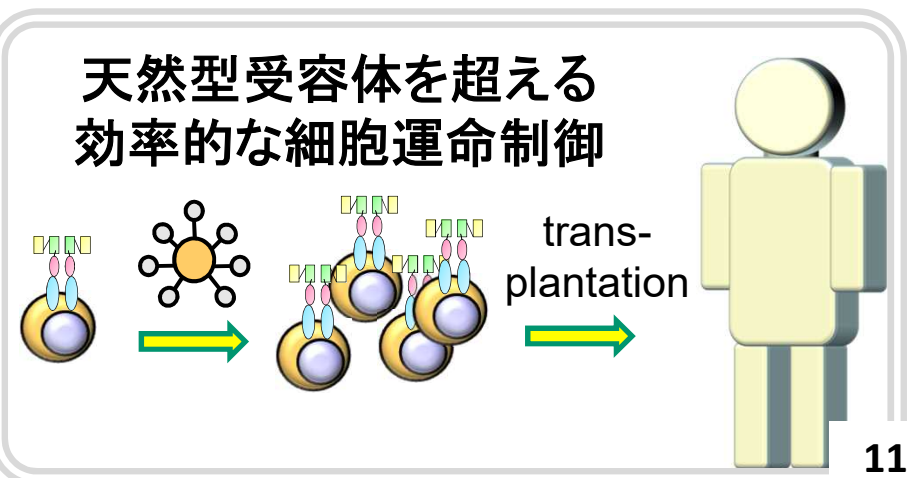
人工受容体



シグナル伝達分子の 機能解析



天然型受容体を超える 効率的な細胞運命制御



モックアップワクチン プロジェクト

PL:石井健(東大医科研兼務)

– 緊急感染症対策としてのモックアップ(模擬)ワクチンの開発研究

- SARS-CoV2に対するLNP-mRNAワクチン
 - 東大医科研及び第一三共との共同開発(第一三共との共同出願あり)
 - » MERSウイルス、ジカ熱ウイルスに加え、HPV,SARS-CoV2に対するワクチンのプロトタイプを開発。R2年にはCOVID-19に対するワクチン開発を推進
- SARS-CoV2に対するアジュバント開発
 - 薬用植物研究センター河原センター長との共同研究
 - » 漢方熱水抽出物のアジュバント効果のスクリーニングにていくつかの候補を機械学習を用いて同定。インフルエンザ、COVID-19に対するワクチン開発へ
- SARS-CoV2に対する抗体医薬開発
 - CVAR感染制御プロジェクトの安居輝人リーダーとの共同研究にてSARS-CoV2に対するモノクローナル抗体を開発。COVID-19に対する予防、治療用抗体医薬開発へむけて知財、論文、導出準備中。動物からの同様のモノクローナル抗体も取得し診断薬開発へ

センターとしてのアウトリーチ活動

モックアップワクチン プロジェクト(R2)

PL:石井健(東大医科研兼務)

– アウトリーチ活動

- COVID-19関連のワクチン開発研究、行政に関する発信; ワクチン安全性を最優先する急がば回れの開発の必要性を啓発。
 - NHK「ニュース7」、「ニュースウォッチ9」、ラジオ・BSの定時ニュースなど (6月30日、7月1日、22日、24日、9月9日、10日等)
 - 日経BP(7月31日、9月11日)
 - Nikkei Asia(9月30日)
 - 読売新聞(6月7日、9月29日)
 - 朝日新聞(8月22日、9月5日、30日)
 - 日経新聞(9月10日、15日、25日)
 - 毎日新聞(4月5日、9月5日、30日、10月13日)



NHK World の番組にて

(COVID-19: The True Value of Vaccines September 22, 2020)



健常人を対象とした生活環境とマイクロバイオームに関する研究 @ 医薬基盤・健康・栄養研究所 (NIBIOHN)

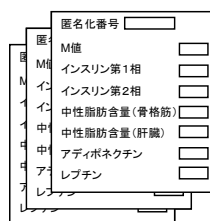
食事



運動

**NIBIOHNの
コホート研究**

宮地部長、
水口センター長
との共同研究



日本各地にお住まいの方の
生活習慣や健康診断情報

睡眠



服薬

血液



便



唾液



遺伝子多型

ゲノムワイド
関連解析
(GWAS) など

生活習慣

食事(+BDHQによる
各栄養素摂取情報)、
睡眠、運動、服薬、病
歴

生理指標

健康診断データ(血液
データ、血圧、BMIなど)
身体活動(運動強度など)

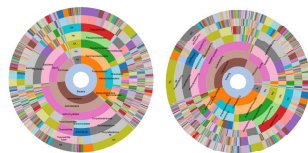


統合データベースの作成

測定項目

- (1) 健康診断データ
- (2) 疾患情報
- (3) 血液(血清、血漿)
- (4) 糞便(保存液、凍結)
- (5) 唾液(凍結)
- (6) 食生活(BDHQなど)
- (7) 身体活動量(活動量計)

マイクロバイオーム



メタボローム



生体因子

サイトカイン、抗体
(ワクチン)、など

情報科学を駆使
した最先端解析

腸内環境を介した免疫制御・健康科学に関する基礎から社会実装までの研究が全国的にも注目されています！！

ガッテン！NHKが取材に来てくれました
2019年11月20日（水）に放送

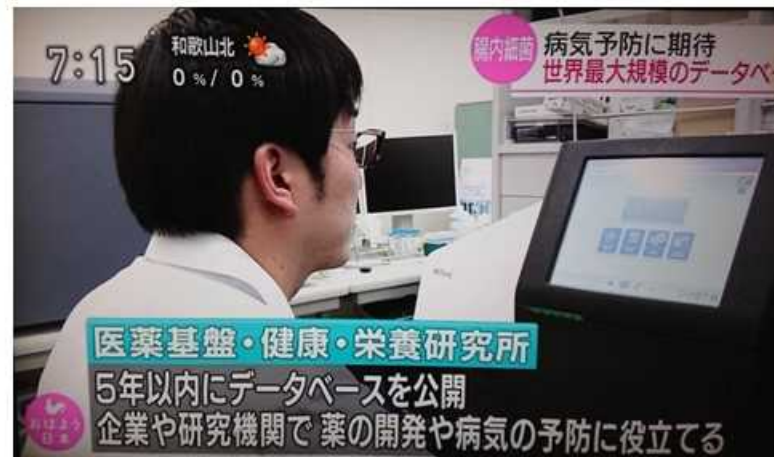


山口県周南市、新南陽商工会議所と、周南市出身で腸内環境研究が専門の 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 の國澤純先生が提携して取り組んだ『腸内細菌研究』がきっかけとなり、生まれた商品です。

この周南市民を対象とした『腸内細菌研究』のデータを生かし、特産品の開発に活用しようと、各機関が協力し、アドバイスをいただきながら新商品「アマニ粒入り肉みそ」が完成しました。

山口県周南市、新南陽商工会議所と 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 が提携

2020年1月11日（土）朝のニュース@NHK



現在、収集済みコホートデータを用いてワクチンに対する免疫応答と関連する腸内細菌や食事性成分を解析すると共に、新規ワクチンコホートを設立中

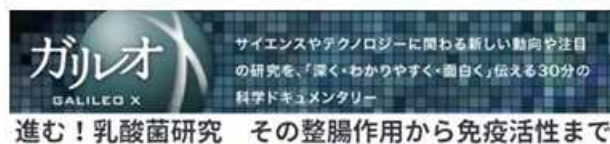
「美と若さの新常識」@NHK BSプレミアム
(2019年12月17日)



「林修の今でしょ！講座」テレビ朝日
(2020年4月14日)



「ガリレオX」BSフジ
(2020年2月9日)



「健康カプセル！ゲンキの時間」TBS
(2020年10月25日)





腸内環境を整えて健康な体に

【健康であるためには、腸内環境を整えることが大切である。腸内環境を整えることで、免疫力が向上し、病気や感染症から身を守ることができる。また、腸内環境を整えることで、便秘や下痢などの腸のトラブルを防ぐこともできる。腸内環境を整えるには、食事や生活習慣が大切である。...



国立研究開発法人 医薬学総合研究センター 免疫学センター 免疫学グループ長 国澤純さん



母校での講演の後、全校生徒から拍手で見送られる国沢純さん(左)=14日、周南市

人との出会い 大切にしよう 研究者の国沢さん 周南の母校で講演 周南市久米の本館中学校で14日、同校の本館生を招いた講演会があり、国立研究開発法人医薬学総合研究センター(大府)茨木...

タ刊フジ (6/30から3週連載)

「アマンニ油は母乳経由で乳幼児のアレルギーにも効果!?」

Article snippet from 'タ刊フジ' magazine featuring 'アマンニ油は母乳経由で乳幼児のアレルギーにも効果!?' and 'ホントの話'.

YAHOO! JAPAN ニュース article snippet: '感染から体を守る粘膜免疫 高める食事、ここがポイント'.

YAHOO! JAPAN ニュース article snippet: '細菌やウイルスから守る腸管免疫って何? 整った免疫状態を維持する腸内細菌がポイント'.

その他、多くのメディアで紹介

日本発をめざし次世代アジュバント研究会を計13回開催

今年度はWebinarで開催予定！

第13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
後援 国立研究開発法人日本医療研究開発機構（予定）

2020年1月21日(火) 10:00~16:50

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)

ワクチン開発研究の最新情報を紹介！

| | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| 大阪府立大学 医学部 ワクチン開発 榎松 智 | 千葉大学 薬学部 秋田 英万 | 京都大学 薬学部 井貫 晋輔 | 国立医薬品研究 院 佐々木 永太 |
| 医薬基盤健康栄養研 究所 ワクチン開発 小川 孝 | 東京大学 薬学部 石井 健 | 東京大学 薬学部 白崎 善隆 | 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 黒田 悦史 |

定員250名
参加 無料

参加申込 <https://registry-support.nibiohn.go.jp/registration/adjuvant/>
お問い合わせ 医薬基盤・健康・栄養研究所
次世代アジュバント研究会
TEL: 072-641-9832
mail: jisedaiadju@nibiohn.go.jp

第14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
後援 国立研究開発法人日本医療研究開発機構

2021年1月19日(火) 15:00~17:20

オンライン開催 (Zoomウェビナー)

ワクチン開発研究の最新情報を紹介！

| | |
|---|--|
| 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 センター長 國澤 純 | 医薬基盤・健康・栄養研 究所 感染症制御ワクチンプロ ジェクト プロジェクトリーダー 今井 由美子 |
| 東京大学医科学研究 所 (兼) 医薬基盤・健康・栄養研 究所 モックアップワクチンプロ ジェクト 教授/招へいプロジェクト リーダー 石井 健 | 医薬基盤・健康・栄養研 究所 薬理薬理学研究セン ター センター長 保富 康宏 |

定員200名
参加 無料

参加申込 下記URLもしくはQRコードからお申込みください
https://zoom.us/join/register/WN_vKkP4ylnS4iRjX-DQv43zA
お問い合わせ 医薬基盤・健康・栄養研究所
次世代アジュバント研究会
mail: jisedaiadju@nibiohn.go.jp