

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
産学連携医療イノベーション創出プログラム セットアップスキーム (ACT-MS)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 万能インフルエンザワクチンの創出研究
(英 語) Study of universal influenza vaccine

研究開発実施期間: 2018 年 9 月 11 日～2020 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 高橋宜聖
(英 語) Yoshimasa Takahashi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立感染症研究所・免疫部・部長
(英 語) National Institute Infectious Diseases・Department of Immunology・Director

II 研究開発の概要

A 型インフルエンザは、新型ウイルスの発生により過去 100 年の間で 4 度の世界的大流行を引き起こしてきたばかりでなく、季節性ウイルスにより毎年世界中で 29 万人以上の超過死亡を引き起こす。ユニバーサルインフルエンザワクチンの開発は、国の健康・医療戦略および医療分野研究開発推進計画や WHO Global Influenza Strategy にて達成目標の一つに掲げられているものの、未だ実用化に至ったワクチンは存在しない。課題リーダーのグループ（感染研）では、インフルエンザウイルス感染後に誘導される免疫応答にヒントを得て、全ての A 型インフルエンザに一定の有効性を示す可能性のあるユニバーサルワクチン抗原シーズを製造する方法を開発した（安達ら、Nat. Commun. 2019）。この新規抗原とセットアップ企業（大日本住友製薬）が保有する複数の新規 TLR7 アジュバントをマッチングさせることで、さらなる免疫原性と有効性の改善を目指して本研究開発を実施した。通常のマウスモデルを用いた評価に加え、ヒト外挿を念頭においた動物モデルでバリデーションを行うことで、非臨床・臨床試験に移行するワクチンシーズの絞り込みを行った。とくに、世界有数のカニクイザルコロニーを有する基盤研にて、カニクイザルを用いた評価を実施し、ヒトの免疫履歴を再現したヒト化マウスを用いた評価を感染研にて実施した。

(1) マウスを用いたユニバーサルワクチンシーズのスクリーニングと評価

代表者の研究グループが開発した方法で作製した新規ワクチン抗原シーズと、セットアップ企業が保有する新規 TLR7 アジュバントをマッチングした複数のワクチンシーズを用意した。比較対照として、MF59 アジュバント相当品を添加したワクチンを用意し、マウスに 2 回筋注した後、血清中の IgG サブクラス抗体

価を測定した。我々は、新規ワクチン抗原が LAH というインフルエンザヘマグルチニン不変部位に結合する特定の IgG サブクラス抗体を誘導すると交差防御能を獲得することを報告している（安達ら、Nat. Commun. 2019）。LAH IgG 抗体を有効性評価指標のバイオマーカーとして、複数のワクチンシーズの免疫原性を評価し、MF59 相当品に比べ免疫原性の改善効果を示すワクチンシーズを見出した。さらに、本ワクチンシーズの感染防御活能を評価するために、ワクチンシーズ接種マウスに致死濃度の抗原変異ウイルス株を感染させる攻撃試験を実施した。本ワクチンシーズは、MF59 相当品とマッチングしたワクチンに比べて、統計学的に有意な抗原変異ウイルス感染に対する防御活性を示した。

インフルエンザワクチンの接種対象者の多くは、何らかのインフルエンザに対する免疫を有しており、この免疫履歴がワクチン免疫原性や有効性に大きな影響を与えることが知られている。このヒトの免疫履歴を再現したモデル動物として、健康人由来末梢血細胞を移植して作製したヒト化マウスを本研究開発では使用した。このモデルマウスを使用することで、これまでインフルエンザワクチン抗原の免疫原性を評価することに成功しており、当該アジュバント添加型ワクチンの評価においても同様な条件を用いた。本ワクチンシーズをヒト化マウスに筋注した後、血清中のヒト HA IgG 抗体価を測定することで免疫原性を判定するとともに、通常マウスの場合と同様に、ヒト LAH IgG 抗体を有効性評価指標のバイオマーカーとして評価した。ヒト化マウスに本ワクチンシーズを接種した場合においても、ヒト LAH IgG 抗体が誘導されることを確認し、交差感染防御能を有する開発候補ワクチンシーズを同定した。

（２）サルを用いたユニバーサルワクチンシーズの評価

開発候補ワクチンシーズをカニクイザルに接種して免疫原性を評価した。マウスを用いた場合と同様、有効性評価指標のバイオマーカーとして用いた LAH IgG 抗体が高い濃度で誘導されることを確認し、カニクイザルにおいても免疫原性を確認することができた。現行のインフルエンザワクチンの場合、HA IgG 抗体が接種前の 4 倍以上に増加すると、抗体が陽転化し免疫が賦与されたとみなされる。この基準を適用すると、開発候補ワクチンシーズを接種した全てのサル個体で抗体が陽転化し免疫が賦与されたと判定された。以上、ワクチン免疫原性を評価する上で、最もヒト外挿に適した動物モデルの 1 つであるカニクイザルにおいても、開発候補ワクチンシーズが優れた免疫原性を示すことを確認した。

研究開発の成果およびその意義等

本研究開発の実施により、マウスモデルにおいて有効性を確認し、かつヒト外挿を念頭においたヒト化マウスおよびカニクイザルモデルで免疫原性の評価を完了することができた。ワクチン評価をより高度な動物モデルに移行して行う場合、通常マウスを用いた基礎研究に比して多くの時間と費用を要することが先行ワクチンの研究開発例から明らかである。この点から、本課題は比較的高い目標が設定されていたものの、本研究開発に参画した感染研、基盤研、ならびに大日本住友製薬が有する研究開発のノウハウと技術を集約したことで一年半の限られた期間の中でほぼ計画通りに研究開発を推進できたと考えている。本研究開発成果を元に、2020 年度から大日本住友製薬が中心となって当該ワクチンシーズの非臨床・臨床開発を進めることが計画されており、社会実装という目標に向けた大きな弾みとなった。

英文要旨

The proposed research was aimed to develop universal influenza vaccines which are safe and effective against different subtypes of influenza A viruses. Present influenza vaccines are ineffective to antigenic variations through antigenic drift and shift, which generated pandemic virus strains four times during the last 100 years and seasonal strains that have annually caused > 290,000 excess death world-wide. Thus, the development of universal influenza vaccines is listed as one goal of WHO Global Influenza Strategy that need to be achieved by 2030. However, to date, there are no universal influenza vaccines regardless of enormous efforts and social needs for the vaccine development and licensure in world-wide.

By performing high-throughput epitope mapping analysis on infection-induced antibody responses, we have successfully developed new formulation of vaccine antigens which are able to elicit broadly protective antibodies upon vaccination in mice. Our vaccine antigen seed is unique in the formulations and simplicity for manufacturing process. Although our vaccine antigen seed is as effective as other vaccine antigen seeds by itself, it is possible that the antigen improves the efficacy when it is co-administered with novel TLR7 adjuvants which have been developed by the pharmaceutical company in our research group. Therefore, universal vaccine seeds composing of our antigen and novel TLR7 adjuvants have the possible superior efficacy to that provided by the previously published vaccines seeds. In this research and development, we have screened and evaluated the immunogenicity and efficacy of our universal vaccine seeds using several animal models including humanized mouse and crab-eating macaque model. We showed here that the universal vaccine candidate elicited elevated amounts of LAH IgG antibody in mouse model, a surrogate for broadly protective antibodies we have recently identified (Adachi et al., Nat. Commun., 2019). Moreover, the vaccinated mice conferred protection against lethal infection by antigenically drifted viruses. The vaccine candidate was administered into humanized mice in which immune memory cells in original donors are reconstituted. Even under the humanized mouse model, we found sufficient immunogenicity of the vaccine candidate for eliciting human LAH IgG antibodies. Finally, the vaccinated crab-eating macaque demonstrated an immunogenicity of the vaccine candidate for eliciting LAH IgG antibodies. Thus, by combining the unique antigen and novel TLR7 adjuvant, we have developed the universal vaccine candidate that elicits immune surrogate for broadly protective antibodies in humanized mouse and crab-eating macaque models, thereby accelerating pre-clinical and clinical development of our universal vaccine candidate.

III 事後評価総合所見

簡単な処理（酸性処理）によって生成する膜融合型スプリットワクチンが交差防御抗体を誘導してユニバーサルワクチンになりうるという課題リーダーらの基本技術は独自性があります。アジュバントに関しては、セットアップ企業が保有するその候補からの選定を終え、本スプリットワクチンと組み合わせた結果、マウスとサルで抗原特異的抗体産生が確認されました。マウス感染モデルで感染抵抗性増強作用も認められています。

良好な産学連携が築かれており、今後7年間、CiCLEの支援を受けて、企業主導での社会実装に向けた展開に期待します。