

日本医療研究開発機構 ワクチン・新規モダリティ研究開発事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: 化学合成可能なウイルス様粒子ワクチンモダリティの研究開発
R & D of virus-like particle vaccine modality that is compatible with chemical synthesis

研究開発実施期間: 令和5年11月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: 高橋 宜聖
Yoshimasa Takahashi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター センター長
National Institute of Infection Diseases, Research Center for Drug and Vaccine
Development, Director

II 研究開発の概要

近年、mRNA ワクチンやナノ粒子ワクチンといった新規モダリティワクチンの研究開発が進み、一部は既に社会実装に至っている。特に、COVID-19 パンデミックを契機として研究開発が加速した mRNA ワクチンは、その製造に培養細胞・鶏卵等を使用せずに化学合成のみで製造が可能であり、迅速なワクチン供給の観点から利点が期待できる。ただし、細胞に発現されたすべての抗原タンパク質が免疫に提示されると考えられるため、特殊な構造を必要とする抗原タンパク質への適用には制約が生じる可能性がある。一方でナノ粒子ワクチンは粒子表面に目的の抗原構造を直接提示できることから、目的のエピトープに対する抗体を選択的に誘導する点で適している。そこで本研究開発では、化学合成可能なデザイン抗原提示型ナノ粒子ワクチンモダリティを提案し、新たなワクチンモダリティとしての基盤整備を目指した。

インフルエンザに対する現行ワクチンは、ヘマグルチニン (Hemagglutinin ; HA) の抗原変異に対応するため、流行ウイルスの予測に基づき毎シーズンワクチン株が選定されているが、予測と異なるウイルスが流行した際、対応が困難となっている。変異に強いインフルエンザワクチンの開発は社会的要請が高く、パンデミック事前準備として有効な開発アプローチである。研究代表者らが特定している HA 抗原領域 (Long alpha helix ; LAH) はウイルス株間での保存性が高く、かつ LAH 抗体の中には様々なウイルス株に対して交差防御活性を示すものもあることから、LAH 抗体を誘導するワクチンデザインを試みた。本研究開発では多分野融合により、①情報科学的アプローチを駆使して抗原性・免疫原性を改良した LAH ペプチド抗原をデザインし、②化学合成のみでナノ粒子製剤化を達成することを目的とした。

1. 抗原デザインと抗原性評価

我々が以前に同定した LAH 領域は、ウイルス株間での保存性が高いため交差防御能に優れたヒト抗体の標的となる。ただし、現行ワクチンに含まれる HA 抗原ではその領域が内含されており免疫原性が低い。この問題を打開するため、LAH 領域のみを切り出したペプチドをワクチン抗原とする方法が一般的に考えられるが、不安定な抗原構造により十分な免疫原性が確保できないことが予想された。本研究開発では、情報科学のアプローチを取り入れ、インフルエンザ H3 株において安定性・免疫原性を向上させたデザイン LAH 抗原を作製することを目指した。

構造的に不安定である LAH ペプチドの安定性を向上させるという戦略の元、情報科学による抗原デザインと安定性・抗原性評価のサイクルを繰り返し実施した。変異導入の組み合わせにより、オリジナル抗原から安定性が改善した複数のデザイン抗原を特定した。これらのデザイン抗原をマウスに接種することで、オリジナル抗原と比較して LAH 抗体の誘導能を指標とし、100 倍以上の免疫原性が確認された。さらに、ワクチン接種したマウスに対して H3 インフルエンザウイルスを感染させたところ、防御効果の改善も認められた。以上の結果から、抗原性・免疫原性で改善されたデザイン抗原を創出することに成功した。

2. デザイン抗原のヒト免疫原性予測に関する解析

動物実験を用いた免疫原性等の評価では、ヒトが有する免疫履歴や遺伝的背景に起因する種差の影響を予測することは困難である。ヒト外挿性を推定する一つのアプローチとして、ワクチン接種対象者における B 細胞レパトアを解析することが挙げられる。そこで、ワクチン接種対象者におけるインフルエンザ HA に反応する B 細胞レパトアを網羅的に解析することで、ヒト接種後に誘導されうる抗体レパトアの予測を試みた。

接種対象者が保有するヒト記憶 B 細胞を解析した結果、デザイン抗原に対するヒト抗体パネルの結合性は、デザインを施す前の抗原より上昇していた。この結果は、デザイン抗原がオリジナル抗原よりも優れたヒト免疫原性を示す可能性を支持する。また、デザイン抗原に反応する B 細胞レパトアの中には多くの交差抗体が含まれ、系統的に大きく離れた亜型ウイルスの HA に結合するヒト抗体の存在も確認できた。この結果は、デザイン抗原の接種により、オリジナル抗原と比べて誘導された抗体の広域性が高められる可能性を示唆する。

3. デザイン抗原を提示したナノ粒子ワクチン製剤の製造

抗原、アジュバント、粒子製剤のすべてを化学合成で賄うナノ粒子ワクチンは、安定的な供給が可能な新規モダリティになることが期待される。本研究開発にて標的とする LAH ペプチド抗原の様々な物性を考慮し、抗原ペプチド、アジュバントを内包する様々な条件検討を行った結果、これらを高い純度で内包するナノ粒子製剤を作出することに成功した。

4. デザイン抗原提示型ナノ粒子ワクチンのマウスモデルにおける薬効評価

抗原修飾リポソームワクチン接種による抗体誘導能を検証した結果、現行インフルエンザワクチン接種と比較して顕著な LAH 抗体の誘導を確認した。抗原性の異なるウイルスによる攻撃試験において防御効果の改善効果も確認された。当初計画していたマイルストーンを達成し、交差防御抗体の効率的な誘導を目的としたナノ粒子ワクチンを化学合成で作製するというコンセプトをマウスモデルにて実証することに成功した。

5. H1 株由来デザイン抗原の免疫原性評価

18 種類の亜型からなる A 型インフルエンザウイルスに対し、広域なワクチン予防効果を付与するため、1 価ワクチンではカバーしきれない亜型を 2 価ワクチンで補完する戦略が挙げられる。上記 1～4 において、H3 株由来デ

ザイン抗原の作製・評価を通して得た知見を基に、H1株由来デザイン抗原を準備することは、ワクチンの広域性を着実に高める上で重要な意義がある。

H3株由来デザイン抗原で培ったノウハウをもとに、H1株由来抗原のデザインを進め安定性の向上を図った。H1株由来デザイン抗原の免疫原性をマウスモデルにおいて評価した結果、約800倍のH1 LAH抗体誘導能を確認し、さらに誘導された抗体は異なる亜型HAへの結合性を示し、広域性に優れた抗体を誘導した。

以上、本研究開発ではH3株由来デザイン抗原の設計・免疫原性・防御効果を評価し、オリジナル抗原より全ての指標で優位性を示すデザイン抗原を特定した。さらにデザイン抗原を提示したナノ粒子ワクチンの製造方法を確立し、従来型ワクチンと比較して優れた感染防御効果を付与することを確認した。本研究で得られた結果は、標的とするエピトープに対する抗体を選択的に誘導する新しいワクチンモダリティの基盤構築に寄与すると考えられ、今後各ステップの最適化をさらに進めることで、抗原変異への対応が必要なるインフルエンザウイルスやSARS-CoV-2ウイルス等に対する次世代ワクチン開発に貢献することが期待できる。

Vaccine R&D has dramatically accelerated with the introduction of new platforms such as mRNA. The mRNA vaccine platform has a major advantage in that it can be produced entirely through chemical synthesis, without the need for biological materials required by other vaccine platforms. This provides significant benefits in terms of CMC and other factors. However, a potential caveat of the mRNA platform includes precise control of the antigen structure presented to the immune system, as all antigens translated in cells that take up lipid nanoparticle-encapsulated mRNA are potentially exposed to immune system. In contrast, nanoparticle vaccines can display antigens on their surface in a particle conformation, making them suitable for presenting specific epitope structures for eliciting on-target antibodies. In this R&D project, we aimed to establish the basis for a novel vaccine platform that enables the generation of chemically synthesized nanoparticle vaccines presenting designed antigens to selectively induce on-target antibodies.

Current seasonal influenza vaccines are developed based on predictions of epidemic strains, which makes it difficult to tackle antigenically divergent viruses. Therefore, there is a strong need to develop influenza vaccines that can selectively elicit broadly protective antibodies for pandemic preparedness. We recently identified the long alpha helix (LAH) region in the influenza HA protein as a highly conserved epitope capable of eliciting broadly protective antibodies against antigenically distinct virus strains. This project aimed to (1) design an H3 strain-derived LAH antigen with enhanced stability, antigenicity, and immunogenicity using computer-aided approaches, and (2) achieve nanoparticle formulation using chemical synthesis alone.

By introducing multiple mutations to enhance the stability of the LAH peptide, we achieved improved antigen stability compared to the original sequence. Vaccination with the designed antigen resulted in LAH-specific IgG titers that were 100-fold higher than those elicited by the original antigen. In addition, mice vaccinated with the designed antigen showed enhanced protection against H3N2 influenza virus infection. The designed peptides, along with adjuvants and other materials, were chemically synthesized and incorporated into nanoparticles under various conditions. We successfully established optimal conditions for producing nanoparticles containing all required components with sufficient purity. Mice immunized with the nanoparticle vaccine produced higher levels of LAH-specific antibodies than those immunized with current influenza vaccines and exhibited protection against H3N2 influenza virus infection.

As originally planned in our proposal, we successfully established a multidisciplinary approach for generating chemically synthesized nanoparticle vaccines that present specific epitopes to induce on-target antibody responses. This novel vaccine platform is applicable for the vaccines against rapidly mutating viruses such as influenza and SARS-CoV-2.