

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：新興再興感染症に対する経鼻ワクチンの開発・実用化に関する研究
2. 研究開発代表者：長谷川秀樹（国立感染症研究所 感染病理部）
3. 研究開発の成果

現行の注射により接種されるインフルエンザワクチンは、全身性のIgG抗体応答のみを誘導することで、感染に伴う重症化の阻止に有効である。しかしながら、感染を防ぐワクチンではないために、ワクチン接種を受けたにもかかわらずインフルエンザを発症する場合がある。このような背景から、ワクチンの接種率の低下に繋がる恐れもあり、より感染防御効果の高いインフルエンザワクチンの開発・実用化が求められている。マウスを用いた実験から、経鼻インフルエンザワクチンは、感染の場となる上気道粘膜上に交差防御を有する分泌型IgA抗体を誘導し感染自体を防ぐことが示され、新しいワクチンとしての実用化が期待されている。一方で、現行ワクチンの製造は流行予測に基づき選択された製造株を発育鶏卵で増殖し作製されるが、卵馴化の変異がおこり抗原性が流行株と乖離する可能性が示唆されている。そこで、抗原性の乖離を生じないワクチン抗原の製造ならびに評価が必要となる。

研究課題では、国立感染症研究所「ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」承認のもと、健康人ボランティアを対象に経鼻不活化全粒子インフルエンザワクチン接種により誘導される抗体応答を評価した。この結果、ヒトにおいても鼻腔粘膜上の中和抗体は経鼻ワクチン接種によってのみ誘導されることが明らかとなった。さらに、ワクチン接種者から分離された抗体産生細胞から、独自開発の単一細胞由来抗体遺伝子単離システムを用いて、ワクチン接種被検者に誘導された形質細胞におけるアイソタイプの使用頻度と抗体可変領域の多様性、ならびに抗体の特性を評価するための基盤技術を確立した。また、上気道粘膜上IgA抗体に関して、安定同位体標識した内部標準ペプチドとHPLC-MS/MSを用いた質量分析による高感度かつ高精度なIgA1、IgA2サブタイプの鑑別定量系を開発した。抗原変異株に有効な交叉性免疫応答では、複数のインフルエンザヘマグルチニンに交叉結合するB細胞と抗体が重要な役割を果たす。ヒト交叉性B細胞と抗体を迅速かつ網羅的に開発する技術開発を行い、ヒト交叉性B細胞に特有の表現型を明らかにするとともに、交叉性抗体が認識する抗原構造を見いだした。

経鼻インフルエンザワクチンにおいて効率よく粘膜上の抗体応答を誘導するためには、粘膜アジュバントの添加が必要となる。STINGのリガンドであるcGAMP、ならびに新規合成二本鎖RNAは、マウスを用いた実験において、すでに粘膜アジュバントとして知られるTLR3のリガンドであるpolyI:Cと同程度の粘膜アジュバント活性を示すことを明らかにした。後者に関しては、ワクチンの抗原性乖離を回避可能な組換えサブユニットワクチンを抗原とした経鼻ワクチン接種においても、同じく粘膜アジュバント活性が認められた。また、感染細胞を特異的に除去するインフルエンザウイルス特異的なCD8T細胞応答を、肺において効率よく誘導するための新しい経鼻ワクチン接種法を開発した。

最後に、インフルエンザウイルス感染に続発する肺炎球菌感染に対する経鼻ワクチン開発に関する研究を行った。構築したインフルエンザ続発性肺炎球菌感染マウスモデルにおいて、インフルエンザウイルス感染に続発する肺炎球菌感染は肺炎球菌単独感染と比較して重症化するが、肺炎球菌蛋白・糖脂質経鼻ワクチンは、複数の肺炎球菌株の感染に対して防御効果を示し、インフルエンザ続発性肺炎球菌感染防御に対して有用である可能性が明らかになった。

#### 4. その他

これまでに実施した経鼻インフルエンザワクチンの臨床研究の実施手順ならびに得られた結果をもとに、臨床治験実施に向けた臨床開発計画書案および第I相臨床治験プロトコール案を作成した。これは、国内初の経鼻インフルエンザワクチンの第I相臨床治験開始に大きく貢献した。