



生体内抗体を抗原送達キャリアとして用いた新たな経鼻ワクチンの開発

微生物病研究所 BIKEN 次世代ワクチン協働研究所 ワクチン創成グループ

特任教授（常勤）吉岡 靖雄

<https://researchmap.jp/read0076530>

研究の概要

経鼻ワクチンは、従来の注射型ワクチンと異なり、血中のみならず、多くの病原体の初発感染部位である上気道でも抗体産生を誘導可能であるなど、重症化だけでなく感染そのものを防御し得る理想のワクチンとして世界中で開発が期待されている。しかし、経鼻ワクチンにおいて、1) 抗原を単独で鼻腔に投与しても、鼻腔リンパ組織への抗原送達効率が悪いため粘膜免疫を効率的に誘導できないことや、2) 粘膜免疫を安全に誘導可能なアジュバントが存在しないなど、未だ多くの問題が山積みされている。そこで本研究では、生体内に既に存在する抗体を抗原送達キャリアとして利用する新たな経鼻ワクチン基盤技術の開発を試みた。その結果、過去の感染やワクチン接種により誘導された生体内抗体を利用することで、経鼻ワクチンにおいてアジュバントを用いることなく、ワクチン抗原特異的免疫応答を誘導可能であることを明らかにした。

研究の背景と結果

鼻からワクチンを吸う経鼻ワクチンは、従来の注射型ワクチンと異なり、血中のみならず、多くの病原体の初発感染部位である気道粘膜でも抗体産生を誘導可能であるなど、重症化だけでなく感染そのものを防御し得る理想のワクチンとして世界中で開発が期待されている。しかし、病原体由来蛋白質をワクチン抗原として用いた経鼻ワクチンにおいて、1) 蛋白質抗原だけを鼻にワクチンしても、抗体産生などの粘膜免疫を効率的に誘導できないことや、2) 粘膜免疫を安全に誘導可能なアジュバントが存在しないなど、未だ多くの問題が山積みされている。

近年、鼻腔内の抗体が鼻腔リンパ組織へ抗原を運び、抗原特異的な免疫応答を効率的に誘導することが明らかとなっている。そのため、鼻腔内に既に存在している抗体が認識する蛋白質（キャリア蛋白質）に、目的のワクチン抗原を融合させることで、生体内の抗体自身が抗原送達キャリア（キャリア抗体）となり、ワクチン抗原を鼻腔リンパ組織に送達し、粘膜免疫を効率良く誘導可能であると考えられた。そこで本研究では、生体内抗体を活用した新たな経鼻ワクチン基盤技術の開発を試みた。

ほぼ全ての成人は、インフルエンザウイルスに罹患歴があるため、インフルエンザウイルスの膜蛋白質であるヘマグルチニン（HA）に対する抗体を、血中および鼻腔中に保有している。そのため、キャリア抗体が認識する蛋白質としてHAを用い、ワクチン標的である新型コロナウイルス由来S蛋白質のレセプター結合ドメイン（RBD）を融合させたRBD-HAをワクチン抗原として用いた。まず、インフルエンザウイルスに罹患歴があり、鼻腔中にHA特異的抗体が存在するマウス（インフルエンザ罹患マウス）にRBD-HAを経鼻ワクチンしたところ、アジュバントを加えなくともRBD特異的抗体産生を強力に誘導可能であり、ウイルス感染を防御可能であることが明らかとなった。また、鼻腔中のIgGがRBD-HAを捕捉し、鼻腔リンパ組織中の樹状細胞に効率的に送達することが免疫誘導に重要であることを明らかにした。さらに本ワクチンシステムは、様々な抗原に活用可能であり汎用性が高いことが実証された。

研究の意義と将来展望

本研究成果は、感染症に対する経鼻ワクチン開発に向けた基盤技術になり得るものと期待される。特に、経鼻ワクチン用アジュバントが未だ開発されていないことを鑑みると、アジュバント不要の本システムは、有効かつ安全、そして“安心”できる経鼻ワクチンを提供できると期待できる。また、生体内抗体を活用したワクチン開発は、経鼻ワクチンのみならず、従来の注射型ワクチンにも活用できるものであり、新たなワクチン開発戦略を提示するものと考えている。

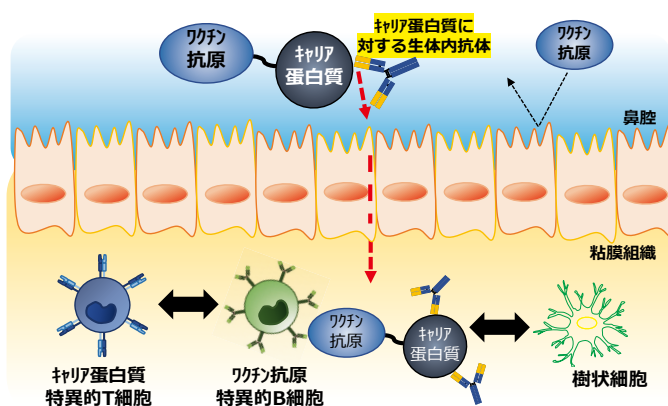


図1：生体内に既に存在する抗体が認識する蛋白質（キャリア蛋白質）に、目的のワクチン抗原を融合させることで、生体内抗体を抗原送達キャリア（キャリア抗体）として利用可能な、新たなコンセプトに基づいた経鼻ワクチンを開発した。

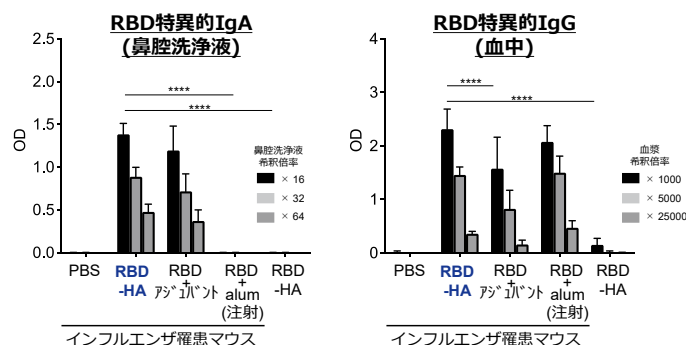


図2：ヒト成人を模倣した、インフルエンザウイルスに罹患経験のあるマウスにRBD-HAを経鼻ワクチンすることで、アジュバントを加えなくとも、鼻腔中および血中にRBD特異的抗体を強力に誘導することが明らかとなった。

特許 PCT/JP2021/038496、PCT/JP2023/013408

論文 Kawai, Atsushi et al. Intranasal immunization with an RBD-hemagglutinin fusion protein harnesses preexisting immunity to enhance antigen-specific responses. Journal of Clinical Investigation. 2023, 133(23), e166827. doi: 10.1172/JCI166827

参考URL <https://www.biken.osaka-u.ac.jp/lab/vaccine-cre/index.html>

キーワード ワクチン、感染症、抗体