

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11361

研究課題名(和文)新規アジュバントを用いた鼻腔投与型インフルエンザウイルスワクチンの開発

研究課題名(英文) Evaluation of new adjuvants coadministered with nasal recombinant hemagglutinin influenza vaccine

研究代表者

川野 利明 (Kawano, Toshiaki)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：30633424

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：複数アジュバントによる鼻腔投与インフルエンザウイルスワクチンの有効性と副反応の検討を行った。複数アジュバントワクチンは、感染後にリンパ節のB細胞とNK細胞および肺のB細胞を誘導するのに有効であった。脾臓では成熟T細胞およびB細胞の誘導の増強を認めた。鼻腔組織の検討では複数アジュバントワクチン群では、鼻粘膜損傷が抑制されていた。複数アジュバントはさまざまな臓器の抗体産生や免疫細胞に効果的に作用することがわかり、鼻腔粘膜に対する局所障害という副作用を抑制した。複数アジュバントはワクチンの有効性の向上と副反応の軽減を認めることが分かった。今後はヒトに対するワクチンとして臨床応用を目指す必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在本邦で用いられているシーズン型インフルエンザウイルスワクチンにはアジュバントは付加されておらず、投与経路は皮下注射型のみである。本検討は新たなワクチン投与形態として鼻腔投与を選択し、さらに有効性向上と副反応の軽減を目指し、新たな複数アジュバントの付加型ワクチンを作成した。複数アジュバント群においては単独群よりも免疫誘導能力は増強され、局所における副反応は軽減されることが示された。注射を行わないことは特に小児においては痛みの軽減が図られる。有効で新たなワクチン作成の可能性を示唆した研究であり、社会的意義のある検討であったと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the efficacy and side-effects of nasal influenza virus vaccines with double adjuvants. The double adjuvanted vaccine was effective for inducing B cells and NK cells in LNs and B cells in the lungs after infection. The spleen, which constitutes secondary lymphoid tissue, is the organ where mature T cells and B cells respond to immune responses, and B-cell responses are stimulated by high-concentration and double adjuvanted vaccines. Double adjuvants were found to work effectively on antibody production and immune cells of various organs, and had suppressive effects on allergic side-effects. It suggested that combining CpG with Alum could bring out two benefits: enhanced efficacy and reduced side effects. In the future, further research needs to be conducted for applying this strategy in humans.

研究分野：感染症、免疫学

キーワード：インフルエンザウイルス 鼻腔投与ワクチン アジュバント 免疫誘導

1. 研究開始当初の背景

現在日本で主に使用されているインフルエンザウイルスワクチンは、ヘマグルチニン(HA)やノイラミニダーゼ(NA)を用いた split 型もしくは subunit 型インフルエンザワクチンである。このタイプのワクチンは推奨株と流行株が一致した場合効果が高いが、異なった場合には有効性は低下する。ワクチンは本邦では未承認であり副作用が多いことが欠点だが、インフルエンザ未感染の小児において有効性は通常の split 型や subunit 型インフルエンザよりも高いと報告されている。今後有効で効率的なインフルエンザワクチンの作成を行うためには、ワクチンを用いた基礎的研究データの蓄積と臨床へとつなげるトランスレーショナルな実験が重要となる。さらにワクチンに様々なアジュバントを添付して投与ワクチン量を減らすとともにその有効率を上昇させれば、世界中の人々へのパブリックヘルスに貢献することができると思う

2. 研究の目的

これまでアジュバントを付加した季節型インフルエンザウイルスワクチンは本邦では認可されていない。今後安全性を高め、さらに有効なインフルエンザワクチンの作成にアジュバントの研究は必須の領域と考えられる。そこでマウスによるインフルエンザウイルス感染モデルを作成し、これまで本邦で使用されていないタイプのアジュバントを鼻腔投与型ワクチンと組み合わせることで、インフルエンザウイルス感染制御の臨床応用への可能性について検討する。さらに T 細胞のメモリー分化や活性化因子、B 細胞の機能と抗体反応を制御する濾胞性ヘルパー T 細胞の細胞内シグナル伝達解析、Monocyte の動態などを検討しその分子標的治療の応用について検討を行う。またインフルエンザウイルスワクチンの有効性を評価するために感染防御効果の原因となる因子の分子生物学的検証を行う。

3. 研究の方法

本研究は、インフルエンザワクチン投与マウスモデルにおける病態の分子基盤を解明し、新たなインフルエンザウイルスワクチン投与につなげるため以下の計画を実施する。

鼻腔投与型ワクチン免疫マウスモデル樹立と感染後炎症病態の免疫学的解析

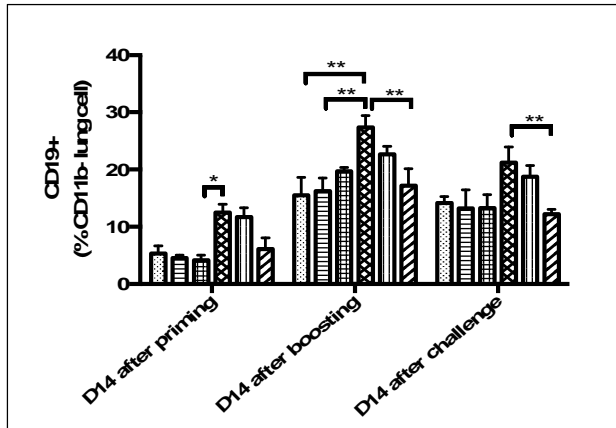
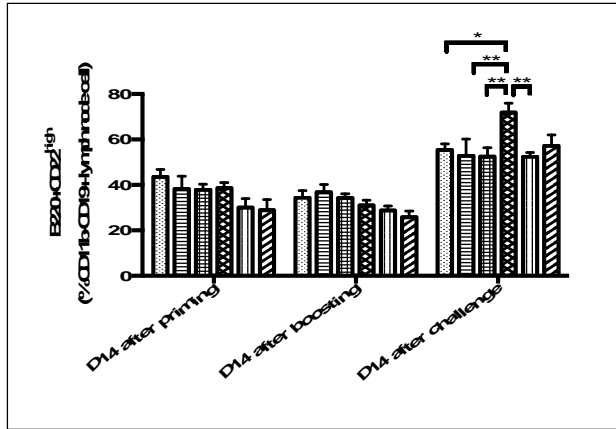
アジュバントを付加したワクチンでの安全性と有効性の解析

血清・肺、および炎症細胞における炎症性カスケードの解明および細胞内シグナル伝達の解析

フローサイトメトリーを用いたマウスの各臓器内での免疫細胞動態の解析

4. 研究成果

本邦での現在のシーズン型インフルエンザウイルスワクチンは皮下投与型のみでアジュバントは付加されていない。新たな複数のアジュバント付加型鼻腔投与ワクチンの作成を行い、マウスを用いて有効性と安全性の確認を行った。Alum と CpG ODN というこれまで用いられていなかったワクチンアジュバントの組み合わせを鼻腔内投与することにより、血液や脾臓、肺での T 細胞や B 細胞といった免疫細胞の誘導がワクチンのみで、または単独アジュバントワクチンより有効に誘導されることがわかった。特にリンパ節では B 細胞や NK 細胞が複数アジュバント群で増強され、肺では B 細胞の誘導に有効であった。また複数アジュバントは脾臓では 成熟 T 細胞と B 細胞が強く誘導されていた。



高濃度ワクチンや単独ワクチンでは鼻腔投与すると強く局所粘膜反応を起こすが、複数アジュバント群では鼻腔の組織において局所粘膜障害を抑制することが分かった。TSLP というアレルギーを誘導するサイトカインの粘膜発現を測定することにより、複数アジュバント群では II 型のアレルギー反応を抑制することが分かった。今後複数アジュバントをワクチンに付加し、鼻腔投与することはワクチンの有効性を増強し、アレルギーなどの副作用を軽減することが可能になることを示唆した。今後新たなインフルエンザウイルスに対するワクチン作成に寄与する可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Toshiaki Kawano, Takashi Hirano, Hideaki Mabuchi, Kazue Ito, Ryosuke Gobaru, Takayuki Matsunaga, Masashi Suzuki
2. 発表標題 The expression of T and B cell activation markers following nasal adjuvant for influenza vaccine
3. 学会等名 American Society for Virology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideaki Mabuchi, Toshiaki Kawano, Takashi Hirano, Kazue Ito, Ryosuke Gobaru, Takayuki Matsunaga, Masashi Suzuki
2. 発表標題 Analysis of immunogenesis of multiple adjuvants coadministered with nasal recombinant hemagglutinin influenza vaccine
3. 学会等名 American Society for Virology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryosuke Gobaru, Toshiaki Kawano, Takashi Hirano, Hideaki Mabuchi, Kazue Ito, Takayuki Matsunaga, Masashi Suzuki
2. 発表標題 Comparison of human tonsil or serum immune cell response after 3 years seasonal parenteral influenza virus vaccination
3. 学会等名 American Society for Virology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川野利明、平野隆、馬淵英彰、合原良亮、鈴木正志
2. 発表標題 鼻腔投与型インフルエンザウイルスワクチンにおける付加アジュバントによる免疫細胞応答
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川野利明、平野隆、合原良亮、馬淵英彰、伊東和恵、立山香織、鈴木正志
2. 発表標題 インフルエンザウイルスワクチンによる扁桃細胞増殖能の免疫学的検討
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科・免疫アレルギー学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiaki Kawano, Takashi Hirano, Hideaki Mabuchi, Masashi Suzuki
2. 発表標題 Analysis of follicular helper T cells in mice following nasal adjuvanted recombinant HA vaccination after influenza virus infection
3. 学会等名 36th Annual Meeting of the American Society for Virology Madison, Wisconsin, USA (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hideaki Mabuchi, Toshiaki Kawano, Takashi Hirano, Masashi Suzuki
2. 発表標題 Effect of multiple adjuvants coadministered with nasal recombinant hemagglutinin influenza (H1N1) vaccine on T cells in mice
3. 学会等名 36th Annual Meeting of the American Society for Virology Madison, Wisconsin, USA (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川野利明、平野隆、馬淵英彰、松永崇志、鈴木正志
2. 発表標題 鼻腔投与型インフルエンザウイルスワクチンにおけるアジュバントの免疫応答
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科、鼻科学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	平野 隆 (Hirano Takashi) (20305056)	大分大学・医学部・講師 (17501)	
研究 分担者	鈴木 正志 (Suzuki Masashi) (60211314)	大分大学・医学部・教授 (17501)	