



ビフィズス菌を用いた経口ワクチンプラットフォームの研究開発



研究者所属・職名：科学技術イノベーション研究科・
教授

ふりがな しらかわ としろう

氏名：白川 利朗

主な採択課題：

- [基盤研究 \(C\)「新規経口ワクチンを用いたC型慢性肝炎治療法の開発研究」\(2014-2016\)](#)
- [基盤研究 \(C\)「抗原タンパク表層ディスプレイ型ビフィズス菌を用いた慢性肝炎経口治療ワクチンの開発」\(2011-2013\)](#)
- [基盤研究 \(C\)「抗原タンパクを表面ディスプレイする遺伝子組換えビフィズス菌を用いた経口ワクチン」\(2008-2010\)](#)

分野：生体防御学、免疫療法

キーワード：経口ワクチン、プロバイオティクス、ビフィズス菌、がんワクチン、新型コロナウイルス感染症

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

近年、様々な疾病に対するワクチン開発への期待が高まっているが、ほとんどのワクチンは注射剤である。注射器を用いずに自宅で自己服用できる経口ワクチンは大きな利便性を有するが、抗原タンパクを腸管免疫系へ効率よくデリバリーする技術の開発が長年の課題となっていた。一方、様々な腸内細菌が腸管免疫に関連するプロバイオティクス作用を有することもよく知られていることから、ビフィズス菌を抗原タンパクのデリバリーベクターとした経口ワクチンプラットフォームの開発を着想した。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

本経口ワクチンプラットフォームの開発にあたって、まず最初にビフィズス菌の表層発現システムを構築した（図1）。ビフィズス菌由来のABC輸送体であるGLBPタンパクをアンカーとして抗原タンパクをビフィズス菌表層に発現させることに成功した。この表層発現システムでは、大腸菌とビフィズス菌のどちらでも複製されるプラスミドをシャトルベクターとして、抗原タンパクとGLBPの融合遺伝子をビフィズス菌に導入することにより、様々な経口ワクチンを作製することが可能である。

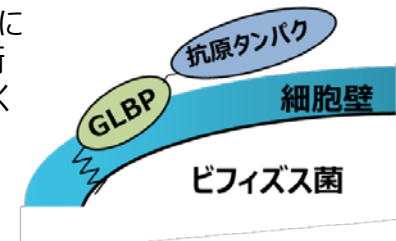


図1 表層発現システム

ビフィズス菌を用いた経口ワクチンプラットフォームの研究開発

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

本経口ワクチンプラットフォームを利用して、サルモネラ菌のフラジエリタンパクを表層発現するビフィズス菌を経口腸チフスワクチンとして作製した (**Vaccine**, 28:6684-91, 2010)。チフス菌と同じ感染様式をマウスで示す致死量のネズミチフス菌 (*Salmonella Typhimurium*) をマウスに投与したところ、本経口腸チフスワクチンで致死率が大きく改善した (図2)。細胞内寄生菌であるネズミチフス菌の感染を抑えるためには抗原特異的な細胞性免疫の誘導が必須である。

本経口ワクチンプラットフォームで強力な細胞性免疫を誘導できることが判明したことから、次に慢性ウイルス感染症の治療ワクチンとしてC型肝炎ウイルス (HCV) のNS3タンパクを標的とした経口C型肝炎治療ワクチンを作製した (**Vaccine**, 32:3066-74, 2014)。マウスのHCV感染モデルが存在しないことから、NS3タンパク発現マウス皮下腫瘍モデルを用いて抗原特異的な細胞性免疫を評価したところ、腫瘍増殖抑制効果が示されたことから経口がんワクチンの開発を開始した。

経口がんワクチンとして腫瘍関連抗原タンパクであるWT1タンパクを表層発現するビフィズス菌を作製した (**Cancer Immunol Immunother**, 66: 787-98, 2017)。またマウス前立腺がんモデルを用いた試験で、本経口がんワクチンと免疫チェックポイント阻害剤である抗PD-1抗体の併用が顕著な抗腫瘍効果を有することを確認した (**Mol Cancer Ther**, 18: 980-90, 2019)。

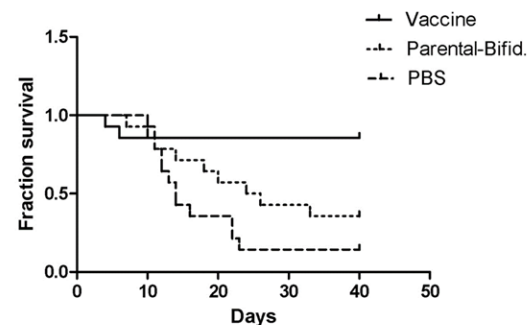


図2 経口腸チフスワクチンによる致死率改善
Vaccine, 28:6684-91, 2010

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

本経口ワクチンは、腸管上皮のM細胞を介してパイエル版の樹状細胞に取り込まれ、その後、腸間膜リンパ節でリンパ球に抗原を提示し全身性の抗原特異的な免疫を誘導する (図3)。

現在、上述の経口がんワクチンと本プラットフォームを用いた新型コロナウイルス感染症に対する経口ワクチンの前臨床開発をAMED (日本医療研究開発機構) の支援を受けて実施している。いずれのワクチンも2022年には臨床試験を開始する予定で、これら2つのワクチンを実用化することにより、注射剤を中心とした従来のワクチンからのパラダイムシフトを起こすことができると展望している。

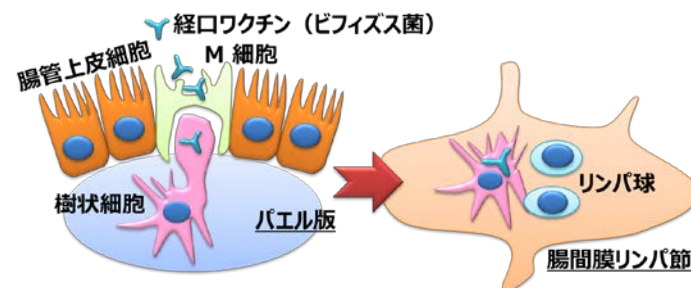


図3 経口ワクチンによる抗原提示メカニズム