

2021年9月24日
大阪大学大学院理学研究科

合成アルカリゲネス菌リピド A の優れたアジュバント活性を証明

—有効性・安全性の高い次世代ワクチンの開発に光—

新型コロナウイルス感染症の発生により、感染症対策としてのワクチンの重要性が改めて認識されている中、今後の新興・再興感染症の対策において、安全性と有効性を兼ね備えたワクチン開発を進めることが急務となっています。そのためには、ワクチンの効果を最適化できる優れたアジュバント*の開発が必要です。

本研究科深瀬浩一教授の研究グループは、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチン・アジュバント研究センターの國澤純センター長（ワクチンマテリアルプロジェクトリーダー併任）の研究グループ、東京大学の清野宏特任教授の研究グループとの共同研究で、ヒトやマウスの腸管関連リンパ組織*の内部に共生し、過剰な炎症を誘導することなく適度な免疫活性化を行うアルカリゲネス菌 (*Alcaligenes faecalis*) に着目した研究から、菌体成分であるリピド A の化学合成法を確立し、アジュバントとして用いた際の免疫系に対する作用を調べました。その結果、注射型ワクチンとしてだけでなく粘膜免疫の誘導が可能な経鼻型ワクチン*においても、炎症などの副反応をほとんど起こさずにワクチン抗原に対する免疫応答を高めることができるアジュバントとしての優れた効果が示されました。

この度、アルカリゲネス菌リピド A の合成技術が、株式会社ペプチド研究所（※）へ導出され、研究用試薬として販売されることになりました。これにより、アルカリゲネス菌リピド A のアジュバントとしての実用化が促進されると共に、研究用試薬としてワクチンやアジュバントに関する学術研究に貢献することで、感染症対策など国民の健康増進につながることを期待されます。

化学合成したアルカリゲネス菌リピド A の性質と利点

- マウス樹状細胞とヒト末梢血単核細胞を活性化できる
- 注射型と経鼻型の二つのタイプのワクチンに使用可能である
- IgG 抗体や分泌型 IgA 抗体だけではなく、Th17 細胞も誘導できる
- 炎症などの副反応が少なく、安全性に優れている
- 単一化合物の化学合成品であるため、天然由来の不純物を含まない

※株式会社ペプチド研究所「アジュバント/ワクチン研究に期待されるリピド A」

<https://www.peptide.co.jp/new-product/4369.html>

【用語説明】

*アジュバント：

ワクチン抗原に対する免疫応答を増強する作用のある物質のことをアジュバントと総称する。現行の不活化ワクチンでは、アルミニウム塩や弱毒化したサルモネラ菌由来のリピド A、核酸誘導体がアジュバントとして使用されている。

*腸管関連リンパ組織：

ヒトやマウスの腸管に点在するリンパ組織であり、樹状細胞や T 細胞、B 細胞などの免疫細胞が集積し、病原体やワクチンに対する免疫を誘導する場として機能している。

*経鼻型ワクチン：

注射型ワクチンは、血中 IgG 抗体などの全身性の免疫応答を活性化することで、生体内へ侵入した病原体を排除するための免疫を誘導する。一方で、飲む・吸うといった粘膜ワクチンは、注射型ワクチンと同様に、血中 IgG 抗体を誘導できるだけでなく、粘膜面に分泌される IgA 抗体を誘導できる。IgA 抗体は生体の外である粘膜面において、病原体を中和・不活化することで、生体内への侵入（感染）を防ぐことができる。

【参考文献】

1. リピド A の構造決定や合成に関する研究発表

Shimoyama A, Di Lorenzo F, Yamaura H, Mizote K, Palmigiano A, Pither MD, Speciale I, Uto T, Masui S, Sturiale L, Garozzo D, Hosomi K, Shibata N, Kabayama K, Fujimoto Y, Silipo A, Kunisawa J, Kiyono H, Molinaro A, Fukase K. 『Lipopolysaccharide from Gut-Associated Lymphoid-Tissue-Resident *Alcaligenes faecalis*: Complete Structure Determination and Chemical Synthesis of Its Lipid A』 *Angew Chem Int Ed Engl.* 60(18):10023-10031, 2021

2. リピド A の注射型アジュバント効果に関する研究発表

Wang Y, Hosomi K, Shimoyama A, Yoshii K, Yamaura H, Nagatake T, Nishino T, Kiyono H, Fukase K, Kunisawa J. 『Adjuvant Activity of Synthetic Lipid A of *Alcaligenes*, a Gut-Associated Lymphoid Tissue-Resident Commensal Bacterium, to Augment Antigen-Specific IgG and Th17 Responses in Systemic Vaccine』 *Vaccines (Basel).* 8(3):395, 2020

3. リピド A の経鼻型アジュバント効果に関する研究発表

Yoshii K, Hosomi K, Shimoyama A, Wang Y, Yamaura H, Nagatake T, Suzuki H, Lan H, Kiyono H, Fukase K, Kunisawa J. 『Chemically Synthesized *Alcaligenes* Lipid A Shows a Potent and Safe Nasal Vaccine Adjuvant Activity for the Induction of *Streptococcus pneumoniae*-Specific IgA and Th17 Mediated Protective Immunity』 *Microorganisms*. 8(8):1102, 2020

【本件に関するお問い合わせ先】

<研究に関すること：主にリピド A の化学合成法について>

大阪大学大学院理学研究科

深瀬 浩一

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町 1 - 1

TEL: 06-6850-5388 FAX: 06-6850-5419

E-mail: koichi(@)chem.sci.osaka-u.ac.jp

<研究に関すること：主にリピド A のアジュバント効果とワクチン応用について>

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 (NIBIOHN)

ワクチン・アジュバント研究センター (CVAR) センター長

(ワクチンマテリアルプロジェクト プロジェクトリーダー兼任)

國澤 純

〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ 7 丁目 6 番 8 号

TEL: 072-641-9871 FAX: 072-641-9872

E-mail: kunisawa(@)nibiohn.go.jp

<広報に関すること>

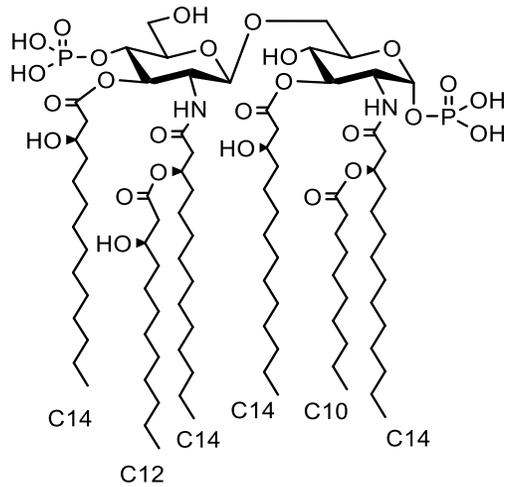
大阪大学大学院理学研究科庶務係

TEL : 06-6850-5280 FAX : 06-6850-5288

E-mail : ri-syomu(@)office.osaka-u.ac.jp

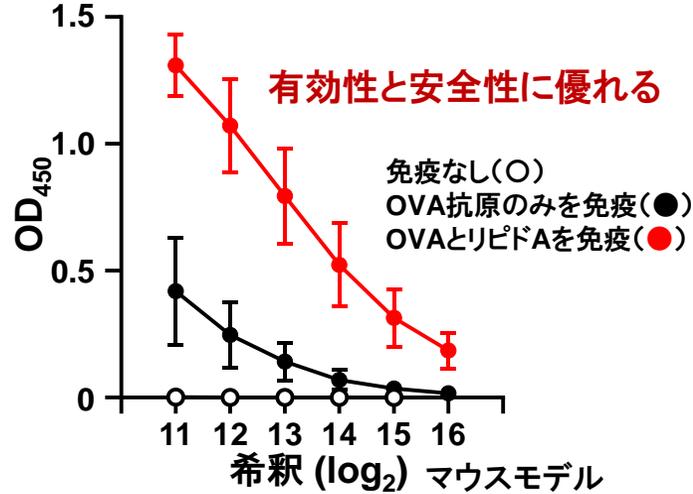
共生菌 *Alcaligenes faecalis* 由来リポドAの優れたアジュバント効果: 注射型と粘膜ワクチンの両方に使用可能

A. faecalis由来リポドAの構造



注射型アジュバント活性

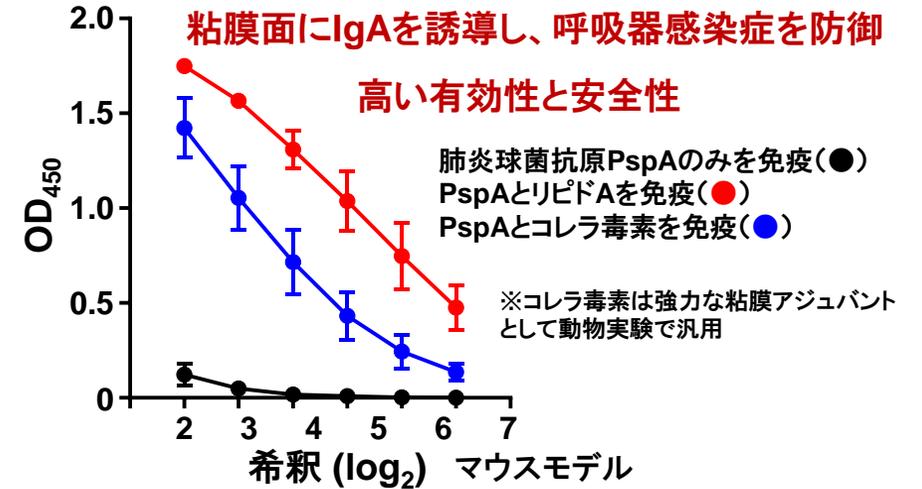
血中IgG抗体の増加



Wang Y., et al., Vaccines, 8(3):395, 2020より一部改変。

経鼻アジュバント活性

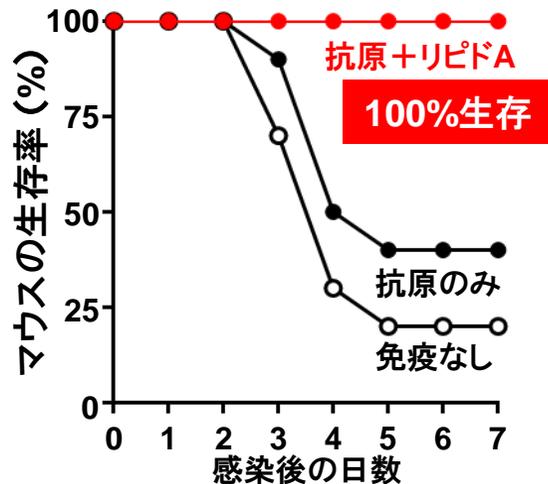
鼻腔IgA抗体の誘導 肺炎球菌ワクチン



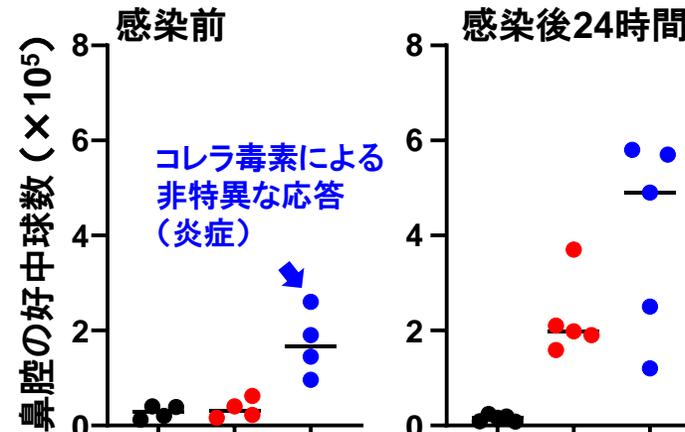
Yoshii K., et al., Microorganisms, 8(8):1102, 2020より一部改変。

肺炎球菌感染によるマウスの死亡を防御

肺炎球菌ワクチンの感染予防効果



感染後のみ特異的な好中球応答を誘導



コレラ毒素と異なり、免疫による局所炎症は惹起せず、感染時のみに迅速な応答を誘導