

特集

ワクチン拠点（ワクチン開発のための世界
トップレベル研究開発拠点の形成事業）

4. 粘膜ワクチン開発を目指す

清 野 宏

千葉大学 未来医療教育研究機構

千葉大学 未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点

Chiba University Synergy Institute for Futuristic Mucosal

Vaccine Research and Development (cSIMVa)

緒言：

ワクチンの開発と普及は人類を病原体による感染症や、それによる生命の危機から救い大きな貢献をもたらした。注射型ワクチンは、確実に体内に防御免疫を誘導する。一方で接種による発熱、疼痛やその他の副作用への懸念は不安を与える。このような物理的・精神的不安や注射針に対する恐怖は、ワクチンによって感染症をコントロールする上で障害にもなる。また、現行の注射型ワクチンは、コールドチェーンを必要とするため開発途上国への輸送・保存は経済的負担がかかり、その普及に影響を与える。さらに、注射器と注射針という医療廃棄物を生むことも、SDGsを掲げる社会では考慮しなくてはならない。近年のCOVID-19のパンデミックに象徴されるように、注射型ワクチンは感染症の重症化を防ぐ上で大きな役割を果たしているが、病原体そのものの侵入を予防出来ずにいる。このような課題を克服するためには、飲む、吸うという、自然に近く痛みや恐怖も少ない生理的行為によって粘膜免疫機構を活性化させ、病原体に対する特異免疫応答を粘膜面（感染予防）と全身（重症化予防）に誘導できる安全・安心な粘膜ワクチンの開発が囑望されている。

拠点目的：

本シナジー拠点 cSIMVa では、ヒト検体、ヒト細胞共

培養システムやヒト呼吸器・消化器オルガノイド技術等を利用したヒト粘膜免疫の理解や、病原性免疫記憶、生体防御免疫記憶、訓練免疫等の免疫誘導の場と記憶免疫の理解に基づいた粘膜ワクチン研究開発を推進している。粘膜ワクチンとして、具体的には「呼吸器感染症をターゲットにしたカチオン化ナノゲル経鼻ワクチン」「腸管感染症の予防を目指すトローチ・舌下・口腔内噴霧型など経口ワクチン」の開発を中心に推進し、研究部門・附属病院・企業との強力な連携により、社会とともに歩む有効で安全・安心な粘膜ワクチンの実用化推進による社会貢献を目指している。

拠点背景：

千葉大学の免疫学研究の特色の一つは、記憶免疫・アレルギー・炎症免疫・がん免疫分野での先導的基礎研究成果を基盤とした治療学研究に重点が置かれていることであり、すでに一部は概念実証（POC）に結びついている（例：花粉症の舌下免疫療法）。さらに、免疫学の新潮流を形成している粘膜免疫学分野を取り入れた新規粘膜ワクチン・免疫療法研究開発を推進するべく、カリフォルニア大学サンディエゴ校（UCSD）との共同により CU-UCSD Center for Mucosal Immunology, Allergy and Vaccine (cMAV) を2016年5月に設立するとともに、故石坂公成氏が創設されたラ・ホヤ免疫学研究所（LJI）との三者共同による Immunology Initiative Program を通して国際的な粘膜免疫学基礎・臨床研究基礎強化を図り、設立以来実績を積み上げてきた（図1）。今回のパンデミックを経験し、その研究開発基盤から生まれる粘膜ワクチンシーズの臨床実装に向けて、中山俊憲学長と横手幸太郎病院長のご理解とご協力を得て、千葉大学附属病院（臨床研究中核病院）に塩野義製薬が参加する粘膜ワクチン創出に向けた「ヒト粘膜ワクチン学部門」を設置し、2022年4月に研究開発を始動した。

本シナジー拠点 cSIMVa では、これまでの粘膜免疫学

連絡先

〒260-8670

千葉県千葉市中央区亥鼻1丁目8-1

千葉大学

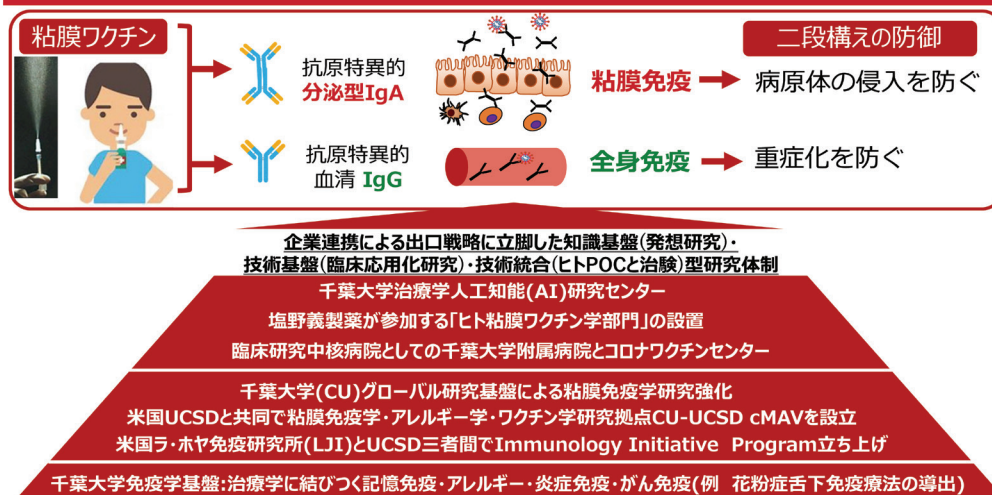
未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点事務部門

TEL: 043-226-2072

FAX: 043-311-3306

E-mail: wkyoten-soumu@chiba-u.jp

図1 千葉大学未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点が目指す次世代ワクチン開発



研究をさらに加速させ、その成果を基盤とした有効で安全・安心な粘膜ワクチンの実用化と持続的な粘膜ワクチン創出のための研究開発基盤構築を進めている。

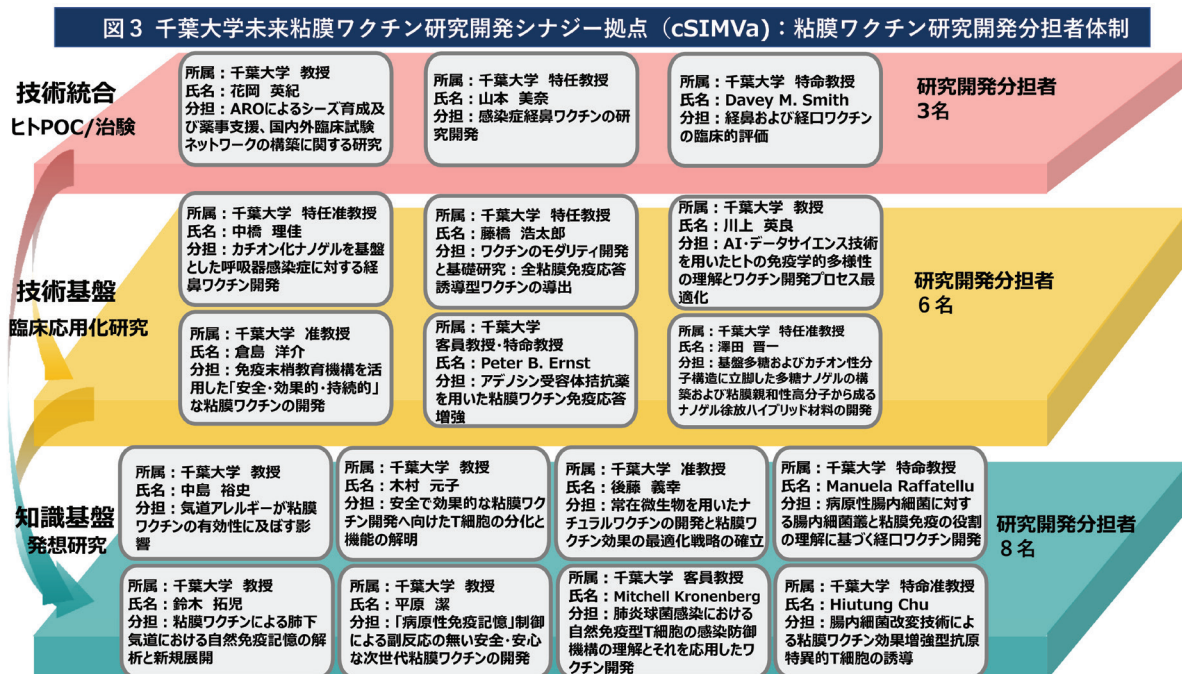
なぜ粘膜ワクチンなのか：

現在実用化されているワクチンのほとんどは注射型であり、確実に全身免疫に代表されるワクチン抗原特異的血中IgG抗体産生により、体内に防御免疫を惹起し、感染による重症化を防いでいる。一方で、病原体の入門戸である呼吸器・消化器・泌尿生殖器などの粘膜面における病原体侵入阻止を図る粘膜免疫は効果的に誘導されていない。経鼻・経口に代表される粘膜ワクチンは、注射型ワクチンでは誘導が難しい粘膜免疫を駆使した防御抗体（例、分泌型IgA抗体）をも惹起し、さらに注射型と同様に血中IgG抗体も誘導できるので、感染阻止と重症化回避の両面が期待され真の意味での予防ワクチンになりうる。また、粘膜ワクチンは将来的に自己接種も可能になる要素を有しており、注射型ワクチンで必要となる接種者など医療資源に対する負担も軽く、大規模なワクチン接種体制を迅速に整える事が可能になる。

拠点運営体制・拠点人材育成：

本シナジー拠点 cSIMVa は、拠点長のリーダーシップを基盤とし、それを補佐する4名の副拠点長と17名の研究開発分担者で構成する（図2）。粘膜免疫学の創生と粘膜ワクチン研究開発において国際的に取り組んできた筆者が拠点長としてリーダーシップを発揮し、4名の副拠点長を配し、中山俊憲千葉大学学長（本部）からの全面的なサポートのもと粘膜ワクチンの基礎研究と開発、実用化を目指す運営を推進している。副拠点長（産業界）として木

山竜一塩野義製薬上席執行役員をクロスアポイントメントにより配置し、産業界における業務プロセスを本拠点に導入し、研究・開発・生産・販売が一気通貫で実現する拠点の構築に貢献している。また、副拠点長（臨床）としてヒト免疫学で先導的役割を果たしている中島裕史千葉大学附属病院副院長を配置している。中島副拠点長はPhysician-Scientistとしての長年の臨床経験に基づき臨床研究・治験に向けた的確なプロジェクトの進捗管理を行うとともに、粘膜ワクチンにとどまらず、幅広い臨床ニーズを把握し、本拠点において実施する基礎研究と臨床研究に反映させる。また、データ駆動型ワクチン開発に向けてバイオインフォマティクスを駆使したAI・データサイエンス医学で先端的研究を展開している川上英良教授を副拠点長（研究）、この分野の人材育成に向けて本学医学薬学府長として大学院教育を統括している斎藤哲一郎教授を副拠点長（大学院）として配置している。本シナジー拠点 cSIMVa の人材育成の視点から、中山学長主導により大学院医学薬学府に令和5年度から開講されたワクチン学コースと感染症コースを通じて我が国のワクチン学専門家の人材育成体制を強化する。このコースからは医師や研究者ばかりでなく、コミュニケーター、知財専門家、アントレプレナーなどが育成され、新たなワクチンの実用化に貢献することにより、全世界に健康社会が持続的に広がる事が期待される。また、千葉大学とUCSDの双方の大学で学位取得可能な卓越大学院プログラム（ジョイントディグリー制度）も立ち上げ、機能的アンダーワンルーフでの研究・開発・人材育成体制の構築を進めている。UCSDから本シナジー拠点に参画する研究開発分担者5名は、本学クロスアポイントメント教員として研究と大学院教育を担うとともに、米国における日米同時治験実施システムの構築などにも貢



献していく。UCSDの研究開発分担者の参画には、そこで研究開発活動を行なうポストドクや大学院生も加わることで、将来的にはより多くの外国人研究者の参画につながることが期待される。

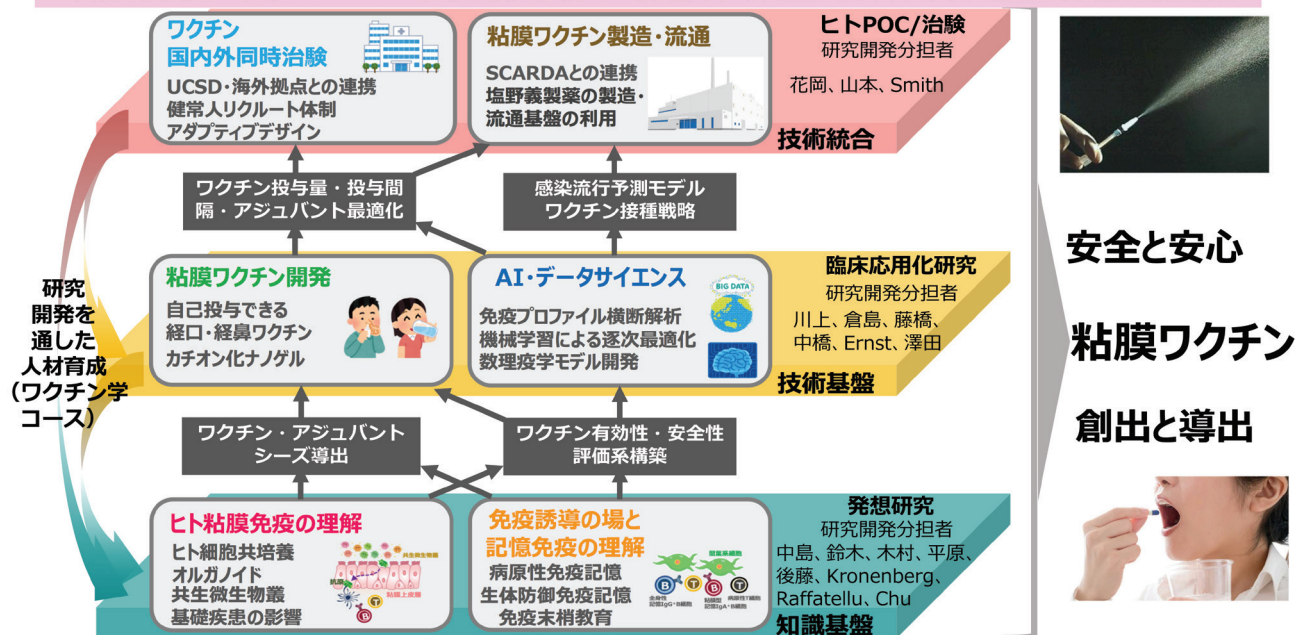
拠点研究体制：

実際の研究開発推進に向けて、本シナジー拠点は千葉大とUCSDを中心とし基礎系14名、臨床系3名、計17名の研究開発分担者から構成されている（図3）。

それぞれの研究開発分担者をIntegrated Three-level Strategic Planning System (iTSP: 統合的循環型三層戦略的研究計画)に配置し、ボトムアップによるシーズから実装化に向かいシームレスな出口戦略を推進している（図4）。第一層・知識基盤（発想研究）の戦略として「ヒト粘膜免疫の誘導機序とその記憶維持機構の解明」をテーマに掲げ、粘膜ワクチン開発・実用化に欠かすことができない粘膜免疫における自然・獲得免疫の誘導・制御機構を明らかにし、それらを第二層となる技術基盤へと受け渡す。第

図4 Integrated Three-level Strategic Planning System (iTSP:統合的循環型三層戦略的研究計画)

千葉大学シナジー拠点cSIMVa：平時はボトムアップシズ導出中心、緊急時はトップダウンで迅速な要件定義と開発



二層・技術基盤（臨床応用化研究）では、知識基盤から導出された新知見・技術を呼吸器・腸管感染症の原因病原体に対する粘膜ワクチンやアジュバント候補の具体化に向けての開発研究を行う。理論的・技術的基盤の構築およびAI・データサイエンスによるワクチン抗原やアジュバントの最適化によって有効で安全・安心な粘膜ワクチンのPhase I試験実施に向けての準備を行う。第三層・技術統合（ヒトPOCと治験）では、ボトムアップによって開発された粘膜ワクチン・アジュバント候補のヒトPOCと治験を行う。さらに、企業による粘膜ワクチンの製造や流通体制を構築することによって実用化を推進する。技術統合で浮かび上がった課題については、直ちに技術基盤・知識基盤に還元され、その課題解決を行う。つまり当cSIMVaシナジー拠点のiTSPシステムは三層から構成されるが、常に循環していることになる。

平時には、本シナジー拠点からの粘膜ワクチン・アジュバント研究成果についてフラッグシップ拠点・他のシナジー拠点と共有し他のワクチンモダリティへの導出に協力し、また必要に応じてフラッグシップ拠点・他のシナジー拠点の技術・ノウハウを導入して粘膜ワクチンの実現を推進する。一方、感染症有事にはAMED-SCARDAとフラッグシップ拠点の指示・方針に沿って、他のシナジー拠点と連携しつつ全面的に協力し、拠点長の指揮下で注射型mRNAワクチン等の緊急用ワクチンの開発などの必要案件をOne Team体制で迅速に対応する。

拠点企業連携：

本シナジー拠点においては塩野義製薬及びライセンス契約を締結している大学発ベンチャー HanaVax が中心的な役割を果たし、粘膜ワクチンの臨床治験とそれに続く、承認、製造、販売を主導する。塩野義製薬、HanaVaxに加え、アカデミック研究機関や企業が本シナジー拠点に加わり（計11社）、粘膜ワクチンの実用化に向け、統合的循環型三層研究開発の各層において連携する（図2）。これには、企業・ベンチャーによるインフラ利用提供、技術、解析、製品の提供・応用利用などのサポートも含まれ、基盤技術ライブラリの構築にはヒト粘膜ワクチン学部門や各PIの研究室などが協力し、知財維持・管理グループとInnovation Management Organization (IMO, イノベーション推進機構) 及び未来医療教育研究機構が連携してその管理、運営を行なっている。

拠点活動状況：

拠点の運営会議を通し、拠点長の下で、副拠点長、拠点長サポート部門及び事務部門等が密接に連携・協力するとともに、PI会議、臨床研究調整会議にて常時進捗情報等を共有している。このように、拠点の全ての活動内容と情報が迅速に集約される体制により、拠点長を中心として産業界及び臨床現場とダイレクトに連携した運営体制を構築している。また、拠点長サポート部門はSCARDAや他の拠点等との連携について拠点長を補佐するとともに、研究開発分担者や拠点メンバー等がその人脈と情報網を駆使し

て把握したグローバルな最先端の研究開発動向や研究 IR の結果を定期的にとりまとめて情報共有する。定期的に cSIMVa シンポジウム・ワークショップ・セミナーを開催し、研究成果の共有や情報交換を推進している。本年、キックオフセレモニー・国際シンポジウム・アドバイザーボードを開催し、当拠点の取り組みについて国際発信した。また、千葉県かずさアカデミアパークにおいて、新たな共同研究の機会を構築することを目的として連携企業とのワークショップを開催し、それぞれの研究・事業の理解を深めた。サポート機関である実験動物中央研究所や企業等の本拠点訪問による新たなニーズ導入や共同研究の機会に加え、シングルセル遺伝子発現解析等の最先端技術に関するワークショップを開催することで研修・教育の機会を研究者に提供している。

まとめ：

本シナジー拠点 cSIMVa のビジョンは安心して体に優しい粘膜ワクチンが命を守る、そして、ミッションは痛みと不安がない粘膜ワクチンの創出である。目標が達成される

ことにより、よく効く、体に優しい、ストレスフリーな新時代の粘膜ワクチンとして国民に広く受け入れられ、安全・安心なワクチン接種社会の構築に結びつく。さらに、本拠点により導出された粘膜ワクチンは、UCSD 等を通じて海外にも迅速に普及し、グローバルスタンダードとして欧米諸国での新たなワクチン開発に応用されるばかりでなく、開発途上国への供給などから SDGs への貢献をはじめとした国際貢献は計り知れない。

謝辞：

本事業は AMED-SCARDA によりサポートされており、この場をかりて御礼申し上げます。執筆にあたり協力いただいた cSIMVa 拠点長特別補佐 藤橋浩太郎先生と拠点長サポート部門 URA 大江洋子先生に感謝いたします。

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

