

優れた B 型肝炎予防ワクチン開発に成功

—既存ワクチンの弱点克服へ—

概要

京都大学ヒト行動進化研究センター 明里宏文 教授、鷲崎彩夏 同特定研究員、国立感染症研究所 加藤孝宣 室長、村山麻子 同研究所研究員、(株)ピークル 郷 保正 代表取締役役らの共同研究グループは、B型肝炎の予防に繋がる優れた新規 B型肝炎ワクチンの開発に成功しました。

B型肝炎は B型肝炎ウイルス(Hepatitis B Virus; HBV)感染によって起こる肝臓の病気です。B型肝炎(HB)ワクチンは B型肝炎の予防に有効なことから、日本を含む世界の多くの国々で HB ワクチンの予防接種が実施されています。しかし近年の研究では、このワクチンをすり抜けてしまう HBV があることが報告されています。この理由として、ウイルスゲノムに特定の変異が生じた HBV は、ワクチン接種により作られる免疫を逃れてしまうことが判ってきました。このような変異を持つ HBV は、ワクチン接種済みの人々にも拡がるのが危惧されています。私達は、こうした変異 HBV にも有効な免疫を作り出すことが可能な、新規ワクチンの開発に成功しました。このワクチンが実用化されれば、既存ワクチンの弱点を克服することで B型肝炎の予防に繋がるのが期待されます。

本成果は、2022 年 9 月 5 日（現地時刻）に英国の国際学術誌「Nature Communications」にオンライン掲載されました。

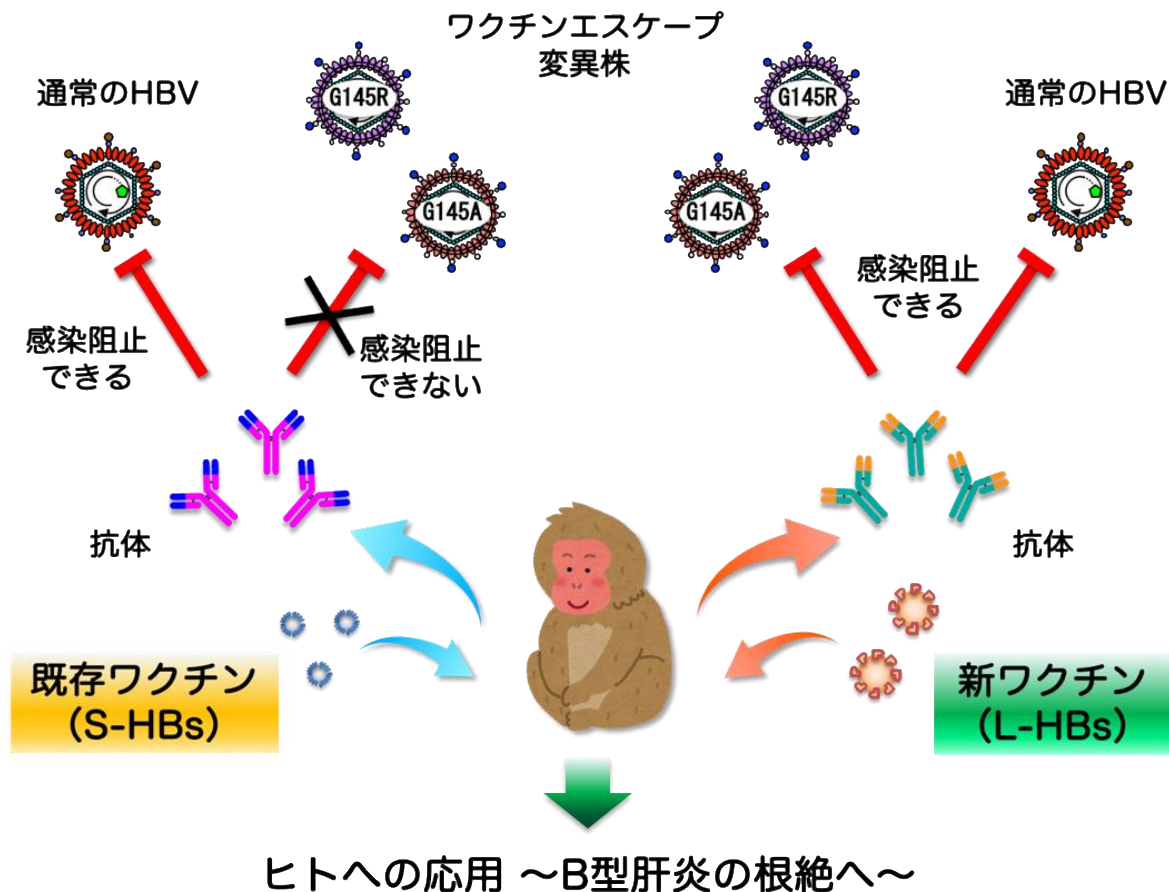


図 1. B 型肝炎の予防に繋がる優れた新規 B 型肝炎ワクチンの開発に成功しました。

1. 背景

B型肝炎はB型肝炎ウイルス（Hepatitis B Virus; HBV）感染によって起こる肝臓の病気です。HBVに感染すると、慢性肝炎、肝硬変を経て肝臓に発癌する恐れがあります。HBVの感染力は極めて強く、極少量の血液や体液でも感染が成立することが知られています。HBVに感染している母親から子への感染（垂直感染）や、家族内・医療行為・性行為などによる感染（水平感染）がHBVの感染ルートとして知られており、その感染は世界中に広がっています。これまでHBV感染が慢性化するのには主に垂直感染で感染した場合であり、成人での水平感染ではその感染は一過性であり慢性化は稀と考えられてきました。

しかし、近年国内で増加しているHBV遺伝子型A株の感染では、成人での感染でも慢性化しやすいことが知られています。現在、B型慢性肝炎の治療にはインターフェロン※や核酸アナログ※が用いられていますが、これらの治療は、HBVの抑制と肝炎の鎮静化には有効であるものの、残念ながら体内のHBVは排除できません。このため、慢性B型肝炎で苦しむ人々を減らすためには、HBワクチン接種による感染予防が必要です。世界保健機構（WHO）は乳児期でのHBワクチンの3回接種を推奨しており、世界190カ国以上で国民全員が接種を受けるワクチン（ユニバーサルワクチン）となっています。また日本でも2016年からHBワクチンの定期接種が開始されました。

現在、HBワクチンとしては酵母由来のSmall-HBs（S-HBs）蛋白を抗原に用いたワクチンが予防接種に使われています。これは副反応の少ない優れたワクチンであり、接種により有効な中和抗体が作られることによりHBV感染を予防することができます。しかしこの完璧に見えるワクチンにも弱点があります。それは、感染中和エピートプ※のアミノ酸が変異したHBV株では、このワクチン接種による免疫でも感染が阻止できないことが報告されており、このようなHBVはワクチンエスケープ変異株と呼ばれています。HBワクチンの定期接種が導入された国において、このワクチンエスケープ変異株の出現頻度が増加していることから、HBワクチン定期接種化後のこれらの株の蔓延はHBV根絶に向けて大きな障害になると危惧されています。そこで私達は、このワクチンエスケープ変異株にも有効な新規HBワクチンの開発を目指し研究を行ってきました。すなわち、酵母で発現させたLarge-HBs（L-HBs）抗原を組み込んだ中空ナノ粒子※を新しいHBワクチンとしてアカゲザルに接種し、ワクチンエスケープ変異株の感染阻止に有効な中和抗体について検討しました。

2. 研究手法・成果

研究手法

現行のHBワクチンに用いられているS-HBs抗原には、HBVの感染レセプターであるNTCP※に結合する領域（preS1領域）が含まれていません。そこで酵母で発現させたpreS1領域を含むL-HBs抗原を組み込んだ中空ナノ粒子を、強力な免疫活性化作用を持つアジュバント※であるAddaVaxとともにアカゲザルに接種しました。このワクチン免疫により誘導された抗体の感染中和活性の評価には、HBVの感染が簡便に定量できるHBVレポーターウイルス感染系※を用いました。ワクチン接種後のアカゲザルの血清から精製した抗体とHBVレポーターウイルスを混合し、HBVのレセプターを表出する培養細胞に感染させ感染阻止の効率を評価しました。ワクチンエスケープ変異株に対する感染中和活性の評価として、代表的なワクチンエスケープ変異として知られているG145R、G145Aについて検討を行いました。

成果

L-HBs抗原を組み込んだ中空ナノ粒子とAddaVaxを組み合わせた新規HBワクチンをアカゲザルに接種したところ、通常のHBV株に対して従来のS-HBs抗原ベースのワクチンと同等もしくはそれ以上の感染中和活性を持つ抗体が生じました。従来のHBワクチン接種により生じた抗体では、通常のHBV株には強い感染中和活性を示しましたが、ワクチンエスケープ変異であるG145Rを持つ株では8分の1、G145Aを持つ株では3分の1に感染中和活性が低下していました。一方、L-HBs抗原とAddaVaxを組み合わせた新規HBワクチ

ンの接種では、ワクチンエスケープ変異株に対しても通常の HBV 株と同様に強力な感染中和活性を持つ抗体が生じました。これらの結果より、私達が開発した新規 HB ワクチンは、通常の HBV 株のみならず、ワクチンエスケープ変異株にも有効な感染防御免疫を作り出すことが示されました。

3. 波及効果、今後の予定

近年の研究では、このワクチンをすり抜けてしまう HBV があることが報告されています。このようなワクチンエスケープ変異株は、ワクチン接種済みの人々にも拡がるのが危惧されています。私達が開発した新規ワクチンは、こうした変異株にも有効な免疫を作り出すことが可能です。このワクチンが実用化されれば、既存ワクチンの弱点を克服することでより優れた B 型肝炎の予防に繋がります。また、WHO が掲げる”Hepatitis B Immunization Agenda for 2030” (B 型肝炎患者を 2030 年までに 95%減少)にも貢献出来るものと期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)；肝炎等克服実用化研究事業 B 型肝炎創薬実用化等研究事業 (JP19fk0310120, JP21fk0310103, JP22fk0310503, JP22fk0310517)、公益財団法人 大樹生命厚生財団などの支援の下で実施されました。

<用語解説>

- ※1 **インターフェロン**：免疫細胞から分泌され抗ウイルス、抗腫瘍作用などを持つサイトカイン
- ※2 **核酸アナログ**：HBV の増殖を直接阻害する薬剤
- ※3 **エピトープ**：T リンパ球や B リンパ球によって認識される抗原部位
- ※4 **中空ナノ粒子**：内部は空となっているナノメートルのオーダーの粒子
- ※5 **NTCP**：肝細胞表面に存在する胆汁酸輸送体で HBV 感染のリセプター分子として作用する
- ※6 **アジュバント**：ワクチンに用いる抗原物質への免疫反応を活性化させる物質
- ※7 **レポーターウイルス感染系**：蛍光タンパクなどを用いてウイルス感染を簡便に定量するシステム

<論文タイトルと著者>

タイトル：Neutralization of Hepatitis B Virus with Vaccine-Escape Mutations by Hepatitis B Vaccine with Large-HBs Antigen (L-HBs 抗原を用いた HB ワクチンによる HBV ワクチンエスケープ変異株の感染中和)

著者：鷺崎彩夏[†], 村山麻子[†], 村田めぐみ, 清原知子, 矢藤慶悟, 山田典栄, フセインアリ, 田中智久, 森石恆司, 西辻裕紀, 下遠野邦忠, 郷保正, 石井健, 四柳宏, 村松正道, 石井孝司, 高橋宜聖, 鈴木亮介, 明里宏文*, 加藤孝宣*. ([†]Equal contribution; *Corresponding authors)

掲載誌：Nature Communications

DOI：https://doi.org/10.1038/s41467-022-32910-z