

令和5年度運営評議会

ヘルス・メディカル微生物研究センター

▶ 背景・社会的意義等

- 新興・再興感染症が世界的な問題となっている昨今、有効でかつ安全なワクチンの開発が必要急務となっている。
- 超高齢社会に突入し、健康長寿社会の実現を目指す中、食事や腸内細菌などの腸内環境を介した免疫機能の制御と健康との関連が社会的にも大きく注目されている。

▶ 目標・令和5年度実績・成果・課題

- 複数の大型プロジェクトの中核拠点として研究推進
- 学術的成果のみならず、社会的注目度の高い情報発信

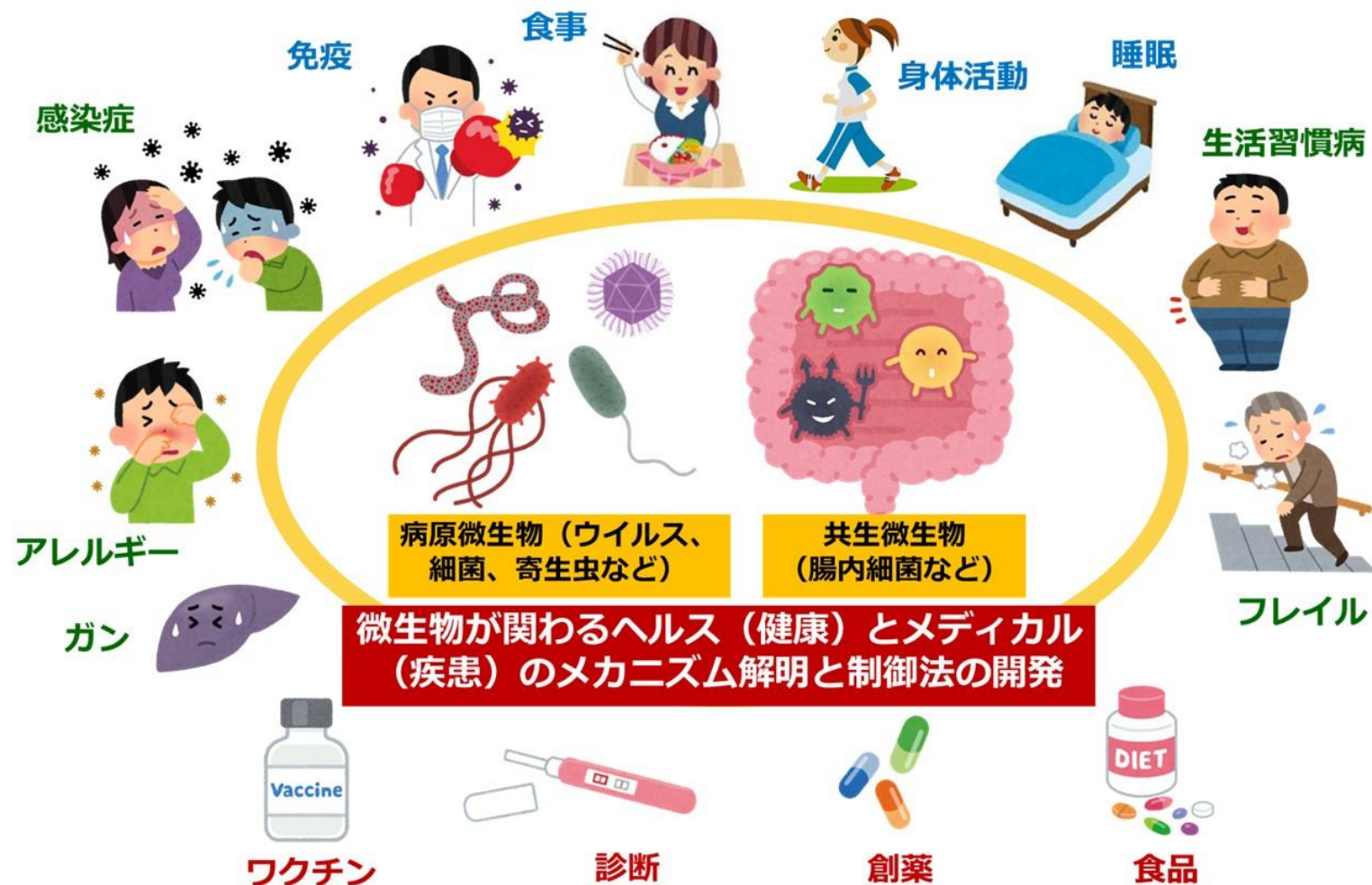
▶ ポイント

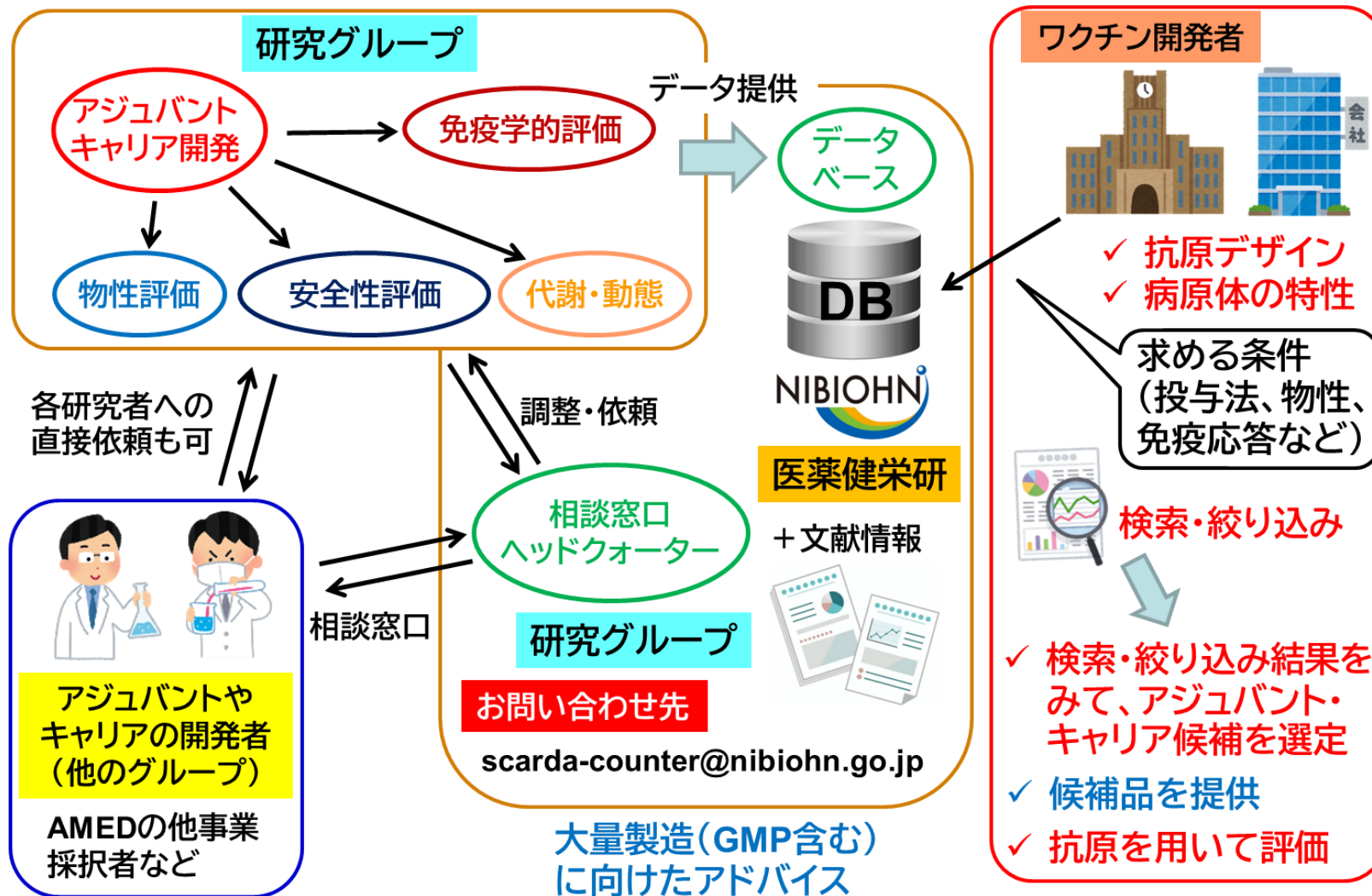
- AMED SCARDA事業を中心に自らのワクチンモダリティ・アジュバント・キャリア開発と他機関への支援
- コロナ医療データの解析とLong COVIDの実態調査とメカニズムの解明
- 腸内環境研究の中核拠点としての拡張
- マイクロバイオーム医薬品の開発とレギュラトリー研究
- 栄養や身体活動と腸内環境との関係
- 精密栄養学に基づく個人ごとに適した食を提案・提供する社会の基盤構築

- ▶ **新興・再興感染症**対策等に資するため、重症病態の解明を行うとともに診断法、治療法、ワクチン及びその免疫反応増強剤(アジュバント)等に関する研究開発を行い、**迅速なワクチンや治療薬等の開発につながる基盤技術の開発、多様な安全性・有効性評価系の構築及び緊急時における研究支援体制の構築**等を目指す。また、その成果等も活用してワクチン等の開発を支援する。
- ▶ **個別最適化した生活習慣病等対策**に資するよう、**データベースの活用も含めて免疫や腸内細菌叢など腸内環境に関する研究**を行い、免疫システムを標的とした**個別化医療、腸内環境に基づく新たなヘルスケア領域の創生等**を目指す。また、その成果等も活用して医薬品等の開発、ヘルスケア領域での活用を支援する。

プロジェクト/研究室の役割

- ワクチンマテリアルPJ
粘膜免疫に着目したワクチン開発
- 感染メディカル情報PJ
重症ウイルス感染症の病態解明とワクチン・治療法の開発
- 感染症制御PJ
新興・再興感染症に即時対応できるワクチンシーズ開発と製剤最適化
- 細胞ワクチンPJ
遺伝子細胞治療法や創薬スクリーニング法の開発
- 腸内環境システムPJ
腸内環境を基盤にした新規創薬・ヘルスケア開発
- 健康マイクロバイオームPJ
個別最適化した生活習慣病やフレイル予防に資するデータ収集と解析、社会実装



AMED SCARDA ワクチン・新規
モダリティ研究開発事業研究代表者
國澤 純
センター長

NIBIOHN以外から25グループが参画

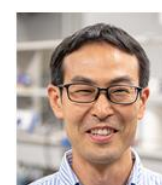
ワクチン開発の中核拠点としてのNIBIOHNの存在感



今井PL



安居PL



河原PL

センター内ならびに
センター間での連携

霊長類医科学研究センター
創薬デザイン研究センター
AI健康・医薬研究センター
難病・免疫ゲノム研究センター

- ✓ アジュバント・キャリアの開発
- ✓ データベース構築
- ✓ アジュバントやキャリアの他グループへの提供
- ✓ 他グループ(企業含む)データのデータベースへの掲載

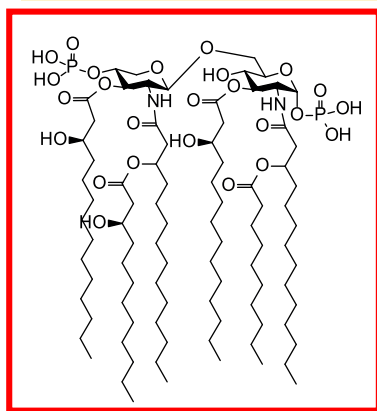
『ワクチンマテリアルPJ』:アルカリゲネスリピドAアジュバントの実用化に向けた研究

アルカリゲネス PNAS (2020)
(パイエル板内部に共生)

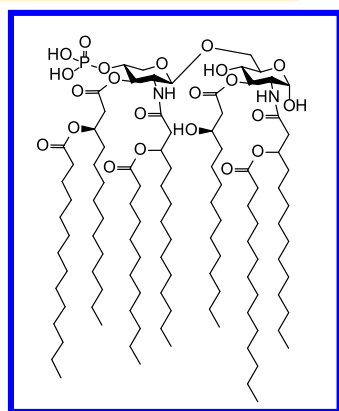


菌体成分リピドAを合成し
研究用アジュバントとして販売中
Angew Chem Int Ed Engl (2021)

臨床応用されているMPLAとの
比較により独自性と優位性を検証

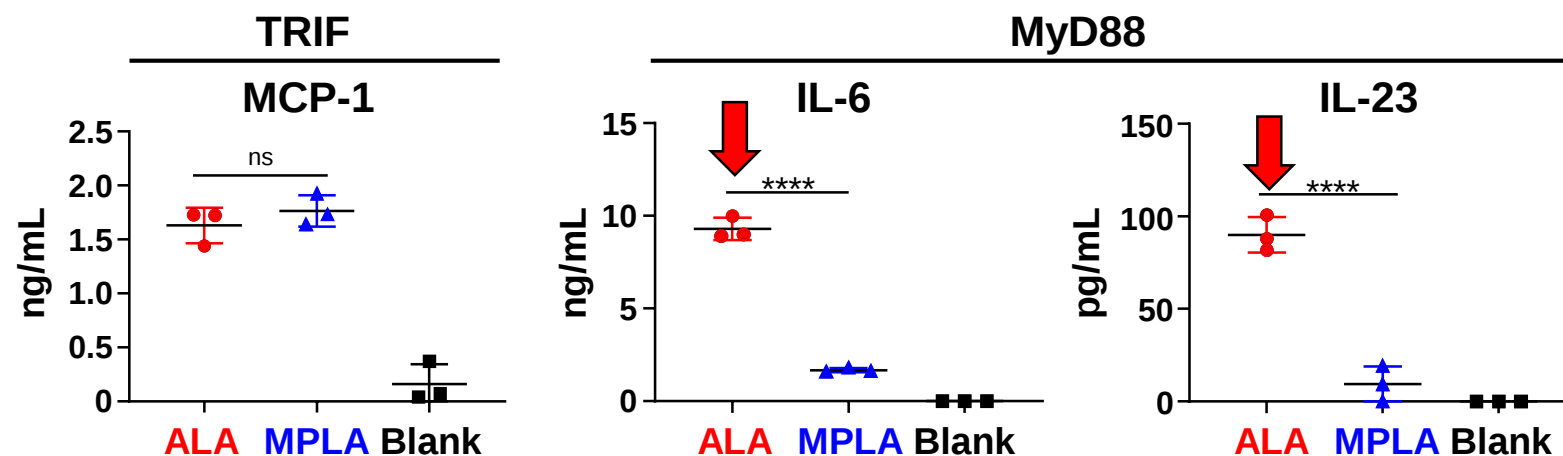


アルカリゲネス
リピドA (ALA)

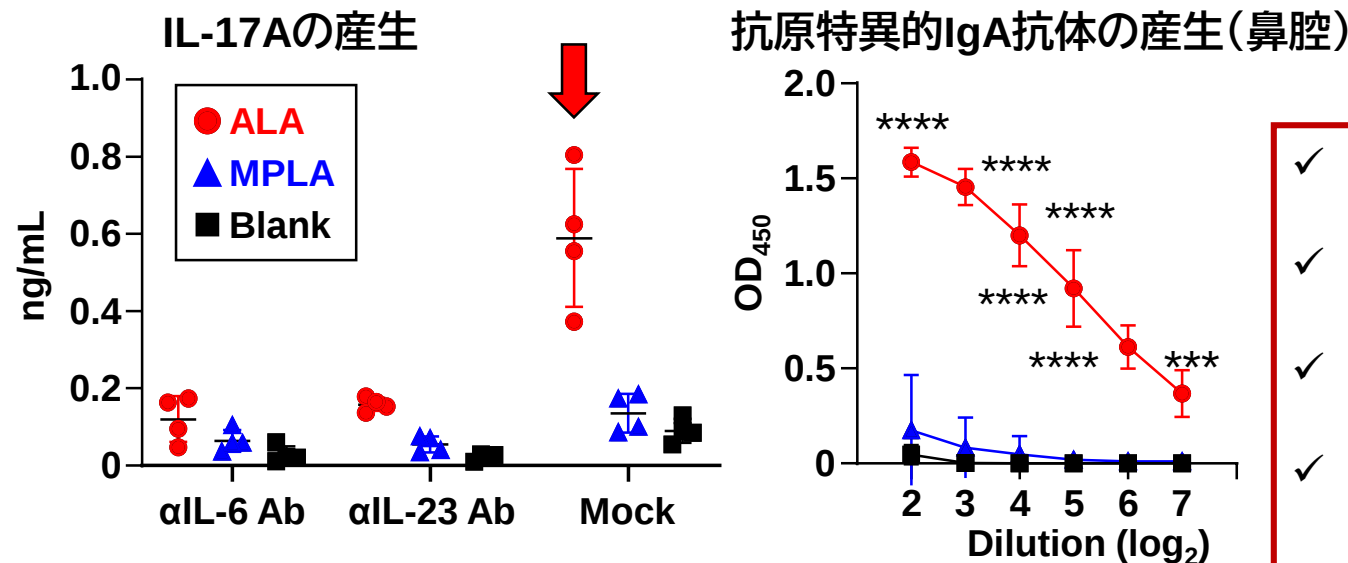


MPLA(サルモネラ
リピドAを改変)

TLR4以降のシグナルとサイトカイン産生(樹状細胞)



ALAによるTh17細胞の誘導と経鼻ワクチンアジュバントとしての優位性



現在進行中

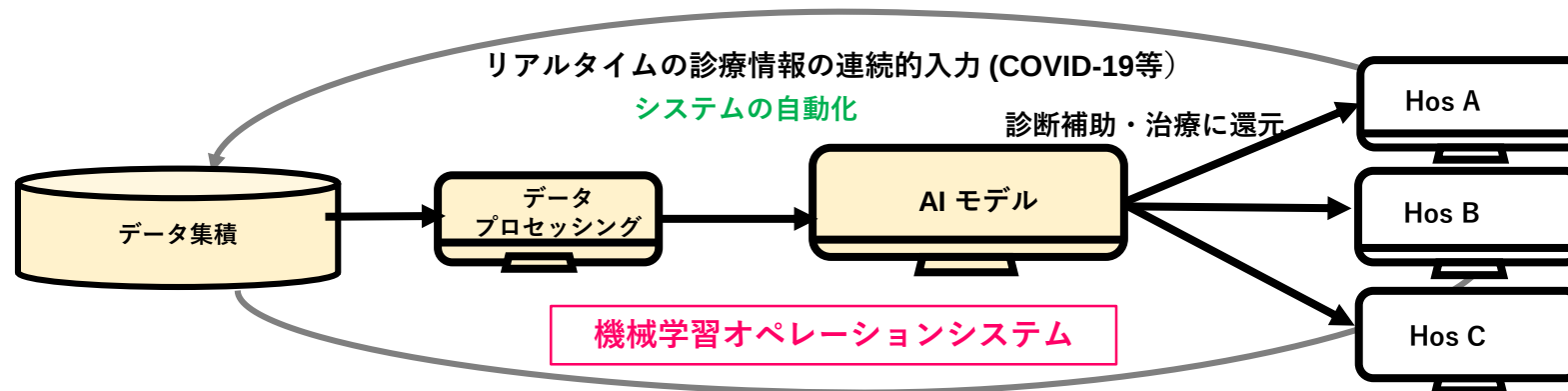
- ✓ 企業と協働で実用化に向けた研究中
- ✓ Ames試験では問題なし
- ✓ 他のアジュバントとの併用効果
- ✓ 類縁体での構造活性相関

① COVID-19 医療データを用いたAI モデルと機械学習オペレーションシステムの構築

重症COVID-19患者 1,794例の複数時点の診療情報をもとに、生死/重症度を予測する機械学習モデルを作成

- 長期予測モデル - - 入院時の診療情報から、退院時の生死を予測
- 短期予測モデル - - 入院中のある時点での診療情報から、3,5,7日後の重症度の遷移を予測

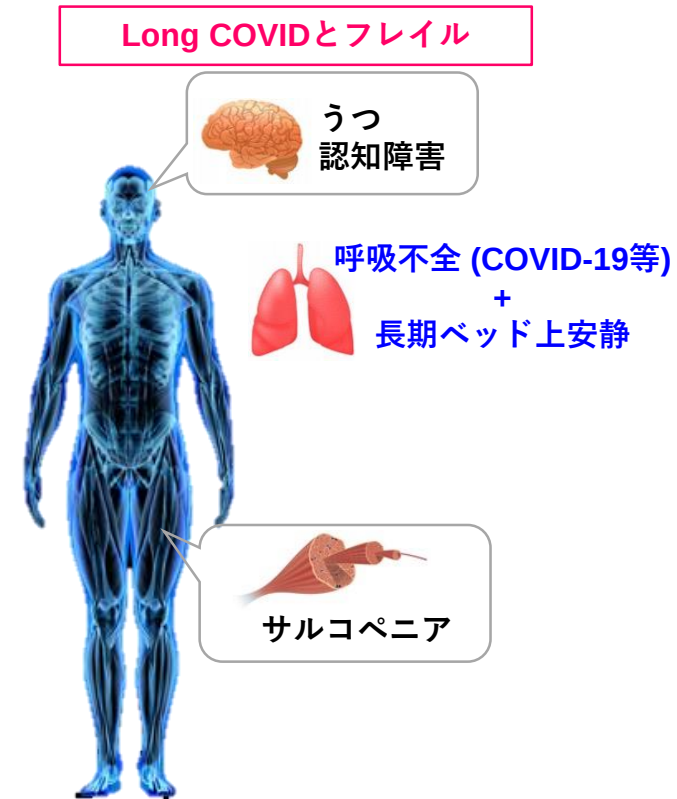
J Mechanical Ventilation, 2023 に発表



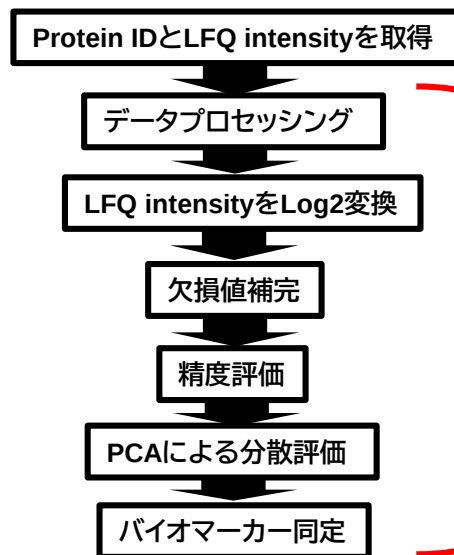
② Long COVIDの実態調査とメカニズムの解明

“Long COVID”の実態調査：国内12万人のCOVID-19感染者の電子カルテを用いた大規模疫学調査
高齢者で廃用症候群（フレイル）の発症頻度が高いこと、高齢者では介護度が上がり、QOLが低下したことを報告
(*JMA-Journal, 2023*)

COVID-19等の呼吸不全が重症化して、ベッド上安静（歩行しない）状態が持続すると、フレイル：サルコペニア・うつ・認知障害が進行するマウスモデルを樹立し、アペリンーAPJを中心とした病態形成のメカニズムを解析

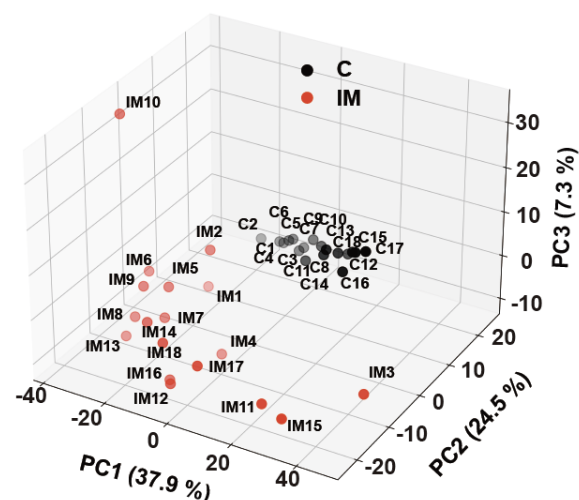


リキッドバイオプシー専用プロテオーム設定と解析アルゴリズム構築

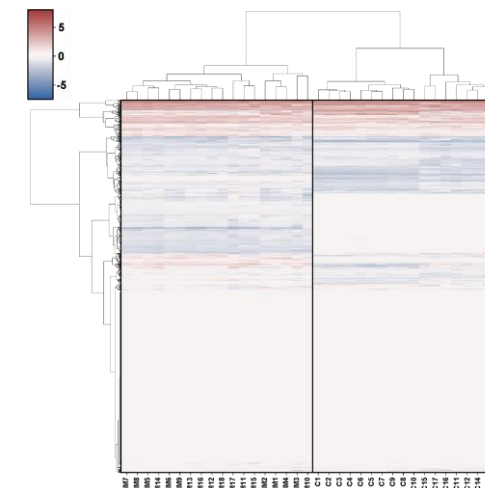


血漿プロテオーム解析と
解析パイプライン

Pythonによる
機械学習

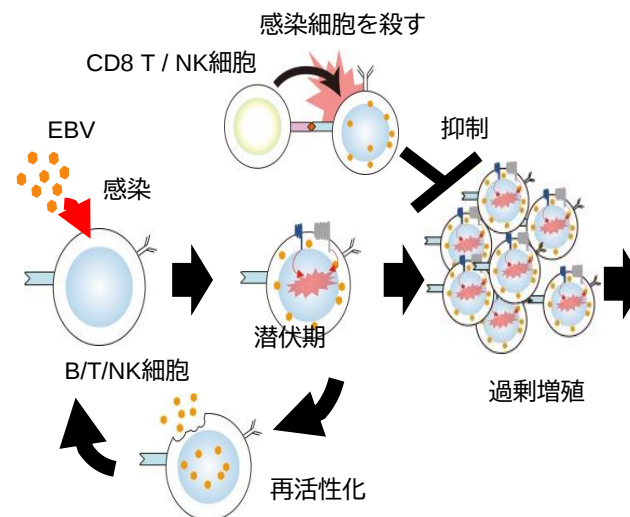


主成分分散分析による探索法評価



クラスタリング
解析による
バイオマーカー
同定

伝染性単核球症特異的
バイオマーカーの同定へ

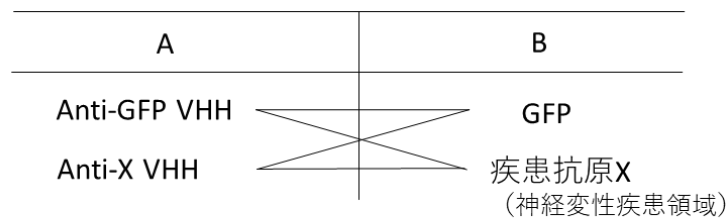


EBウイルス感染症

- ・リンパ増殖疾患:
伝染性単核球症(IM)
慢性活動性EBウイルス感染症
(CAEBV)
ホジキンリンパ腫 (HD)
NKリンパ腫
- ・上皮増殖疾患
上咽頭がん(NPC)

『細胞ワクチンP』: 疾患治療を目指した細胞内抗体選択法の開発

当プロジェクトで開発した**SOLIS**法により、モデル抗原**GFP**とその細胞内抗体ペアとの相互作用検出ができた
 →細胞内抗体の実用化を目指して、まずは疾患抗原で適用できるかを検証
 (阪大・医・未来医療センター **AMED**橋渡し研究プログラム シーズ**H** 採択課題)

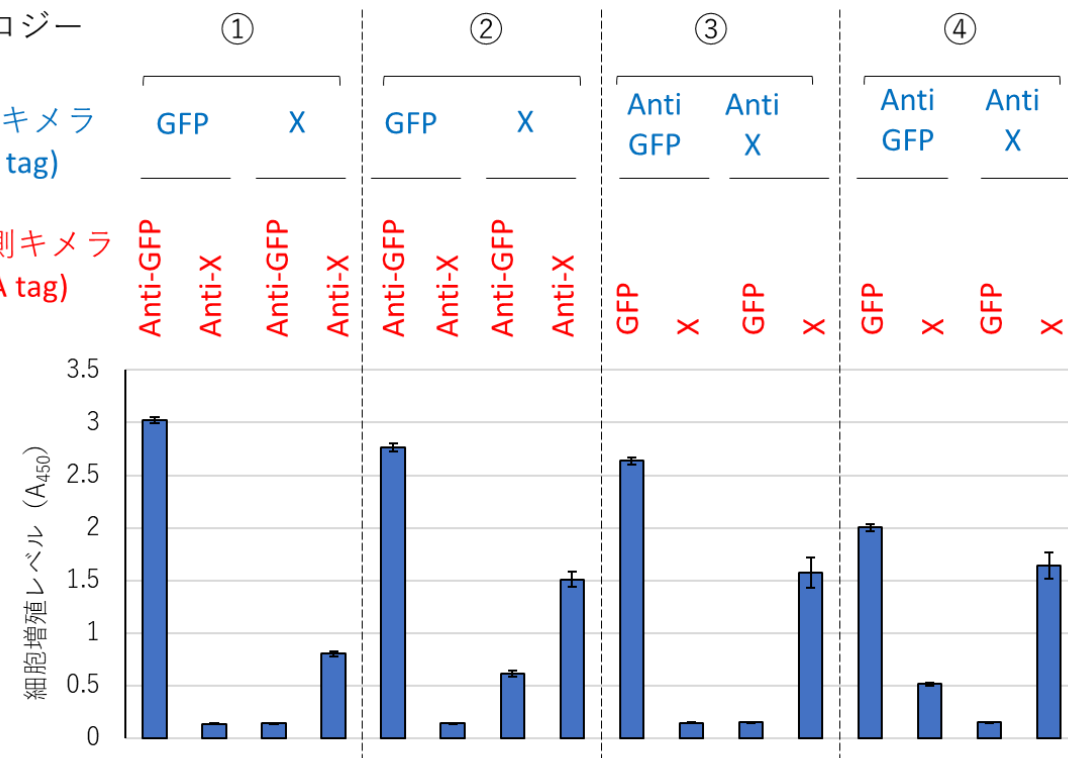


- ・陽性対照としてGFPとanti-GFP VHHのペアも作製
- ・陰性対照として非特異的なペアを共発現させた細胞も作製

トポロジー

SOS側キメラ
(V5 tag)

CAAX側キメラ
(HA tag)



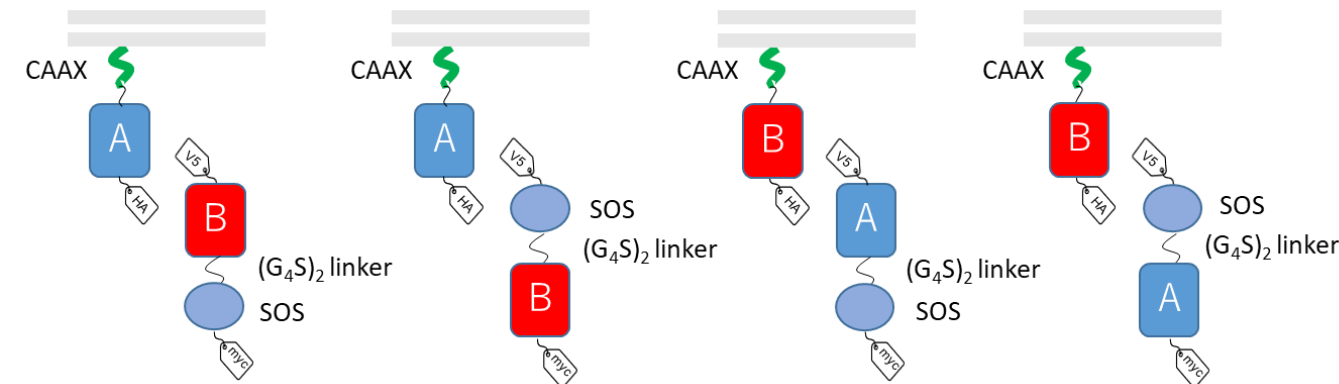
キメラ蛋白質の4種類のトポロジー

①従来型

②SOSの位置を入れ替え

③抗原-抗体入れ替え

④抗原-抗体入れ替え + SOSの位置を入れ替え

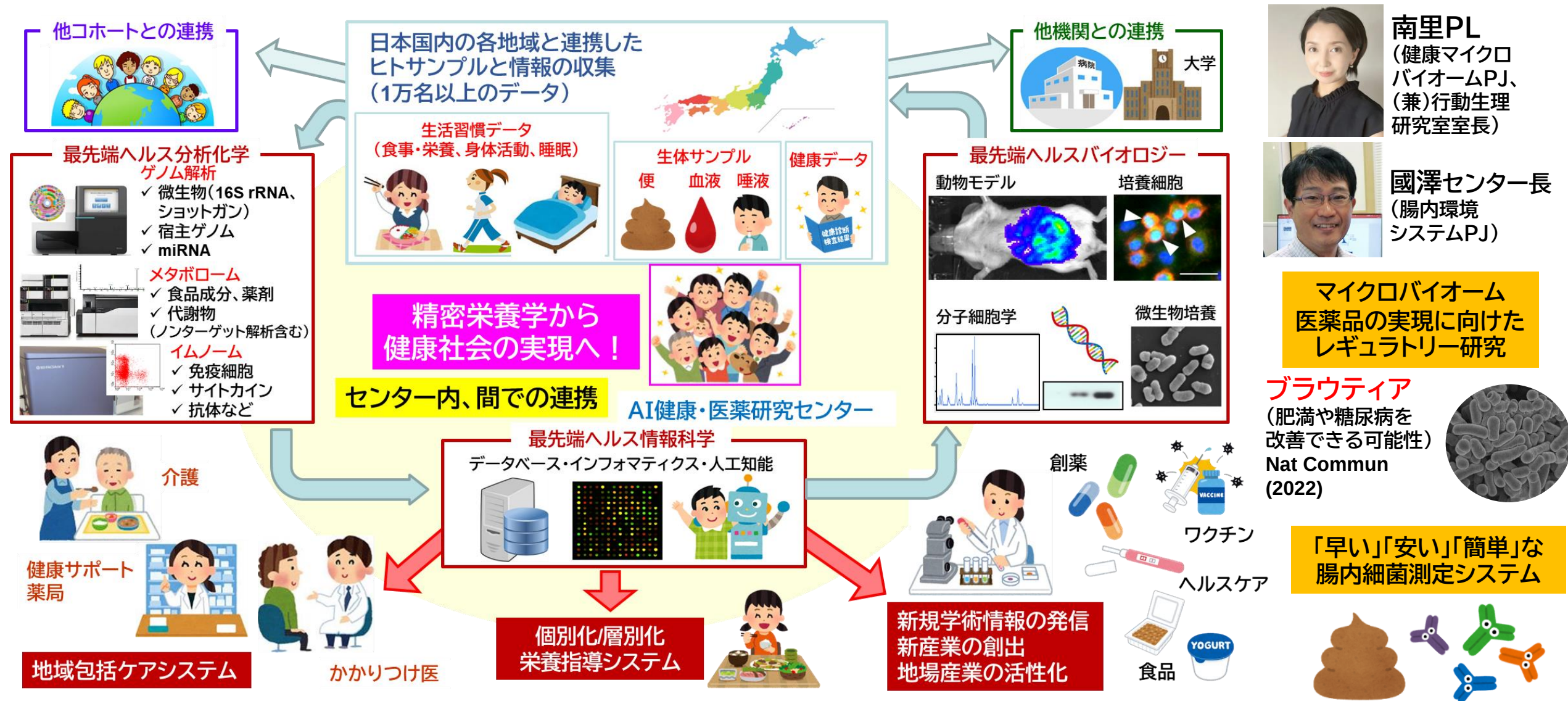


疾患抗原**X**と細胞内抗体(**anti-X VHH**)との相互作用を検出可能か検証

どのトポロジーでも、疾患抗原**X**と特異的細胞内抗体キメラ共発現細胞において細胞増殖が誘導され、相互作用検出に成功した

別の**2**つの疾患抗原と細胞内抗体ペアでも相互作用検出できた → 実用化に向けて前進

腸内環境を基軸にした健康科学の発展と新規創薬・ヘルスケア産業創出への展開

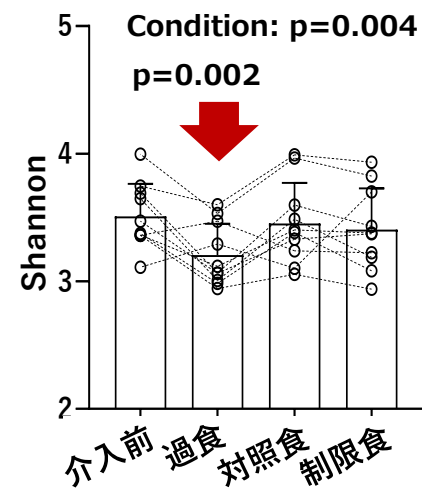
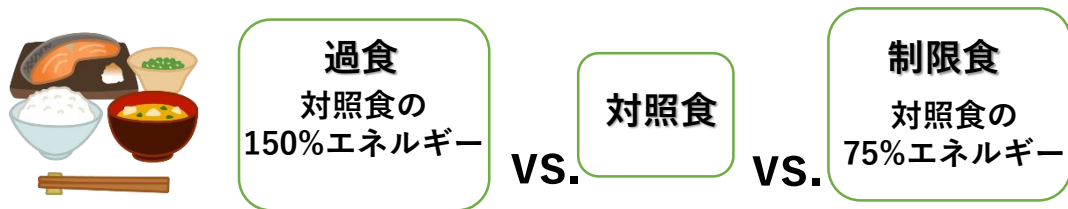


食事量と腸内細菌叢・エネルギー排泄量との関連解明

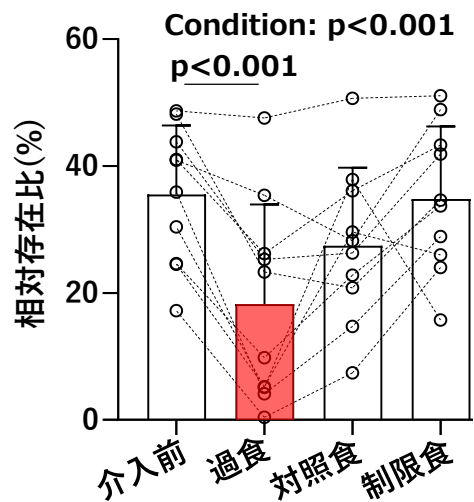
Yoshimura E et al. 2023. Obesity.

- ・食事量を変えたときに腸内細菌叢がどのように変化するか不明
- ・摂取したエネルギー・排泄したエネルギーと腸内細菌叢との関係は不明

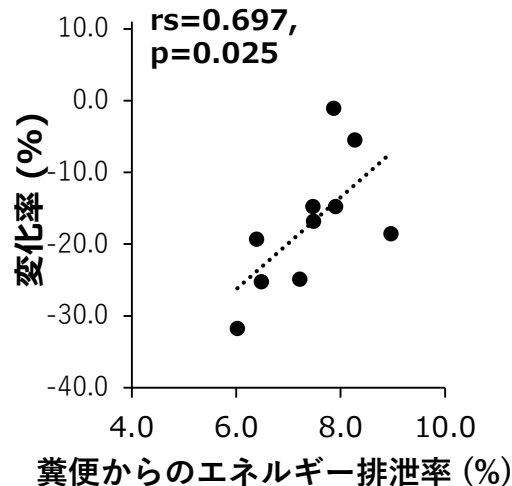
→3条件の無作為クロスオーバー試験(8日間)



過食で α 多様性減少



Bacteroidetes門は
過食で減少



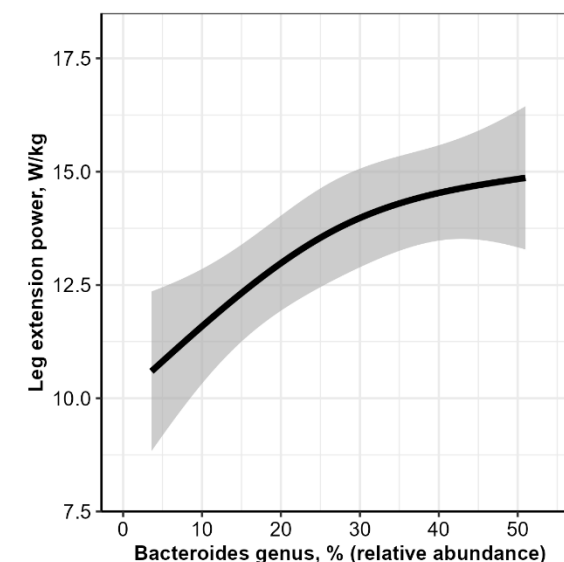
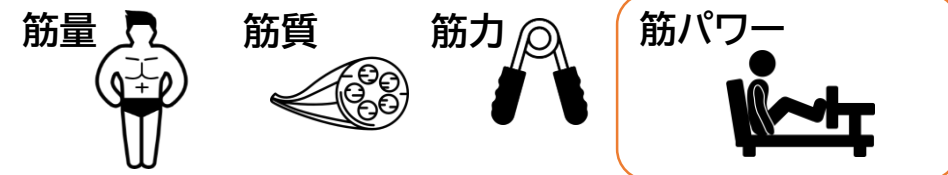
エネルギー排泄率は
Bacteroidetes門の変化と関連

腸内細菌叢と骨格筋機能・量・質の関連解析

Iwasaka C et al. 2024. Geriatr Gerontol Int.

- ・腸内細菌叢とサルコペニア決定要因（筋機能・量・質）との関連性については明らかでない

→35～80歳の一般成人男女164名を対象に腸内細菌叢と骨格筋表現型との関連について解析



・60歳以上群でバクテロイデス属の相対存在量と筋パワーとの間に正の関連あり

※ 年齢・性別・BMI・身体活動・エネルギー摂取・たんぱく質摂取・食物繊維摂取・病歴を調整



健康に良いと言われる食品の摂取
(オメガ3脂肪酸、食物繊維など)



レスポnderとノン・レスポnderを比較

アマニポリフェノール

大麦の健康効果

Maruyama S et al,
Microorganisms (2023)

健康状態を指標

期待通りの良好な健康状態

VS

期待された健康効果が得られず

有効

VS

無効

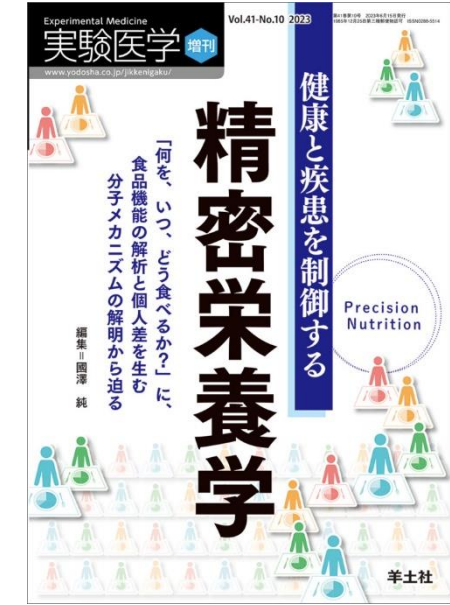
健康効果のある実効物質の産生を指標

腸内細菌などのデータを用いたAI解析



食品の健康効果を予測する
層別化/個別化AIの開発

効果が期待されない人への代替法の提案



精密栄養学の構築に向けた
NIBIOHNの存在感のアピール

- ✓ 國澤が企画・編集
- ✓ NIBIOHNメンバーが多く、項目を執筆

Science

Minding microbial metabolites: The molecular link between gut bacteria and human health

SPEAKER BIOS



Jun Kunisawa, Ph.D.
NIBIOHN
Osaka, Japan
Prof. Jun Kunisawa is Director of Micro...



Federico E. Rey, Ph.D.
University of Wisconsin
Madison, WI
Federico Rey, Ph.D., is originally from Cordoba, Argentina, where he studied clinical...

世界的にも注目！

腸内細菌代謝物と健康に関する研究成果をScience誌主催のWebinarで講演

『ヘルス・メディカル微生物研究センター』における今後の取組

- ワクチンアジュバント・キャリアの開発と実用化（ワクチン、アジュバント、診断システム）
- ワクチンアジュバント・キャリアのデータベース拡張・公開による支援体制の強化
- 腸内環境と健康・疾患に関するデータベースの利活用拡大（乳幼児、児童、家族や疾患の拡大）
- マイクロバイオーム医薬品、微生物代謝物の創薬・ヘルスケアへの展開とレギュラトリー研究
- 精密栄養学に基づく「個別化・層別化栄養システム」の確立に向けた基盤技術の開発



ワクチン・新規モダリティ研究開発事業

乳幼児、児童、家族や対象疾患の拡大
（大阪母子医療センターとの連携など）



次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
（腸内マイクロバイオーム制御による次世代創薬技術の開発）



Precision Nutritionの実践プラットフォームの構築と社会実装

