



令和 6 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、有効かつ安全なワクチンの開発が急務となっている。
- 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6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

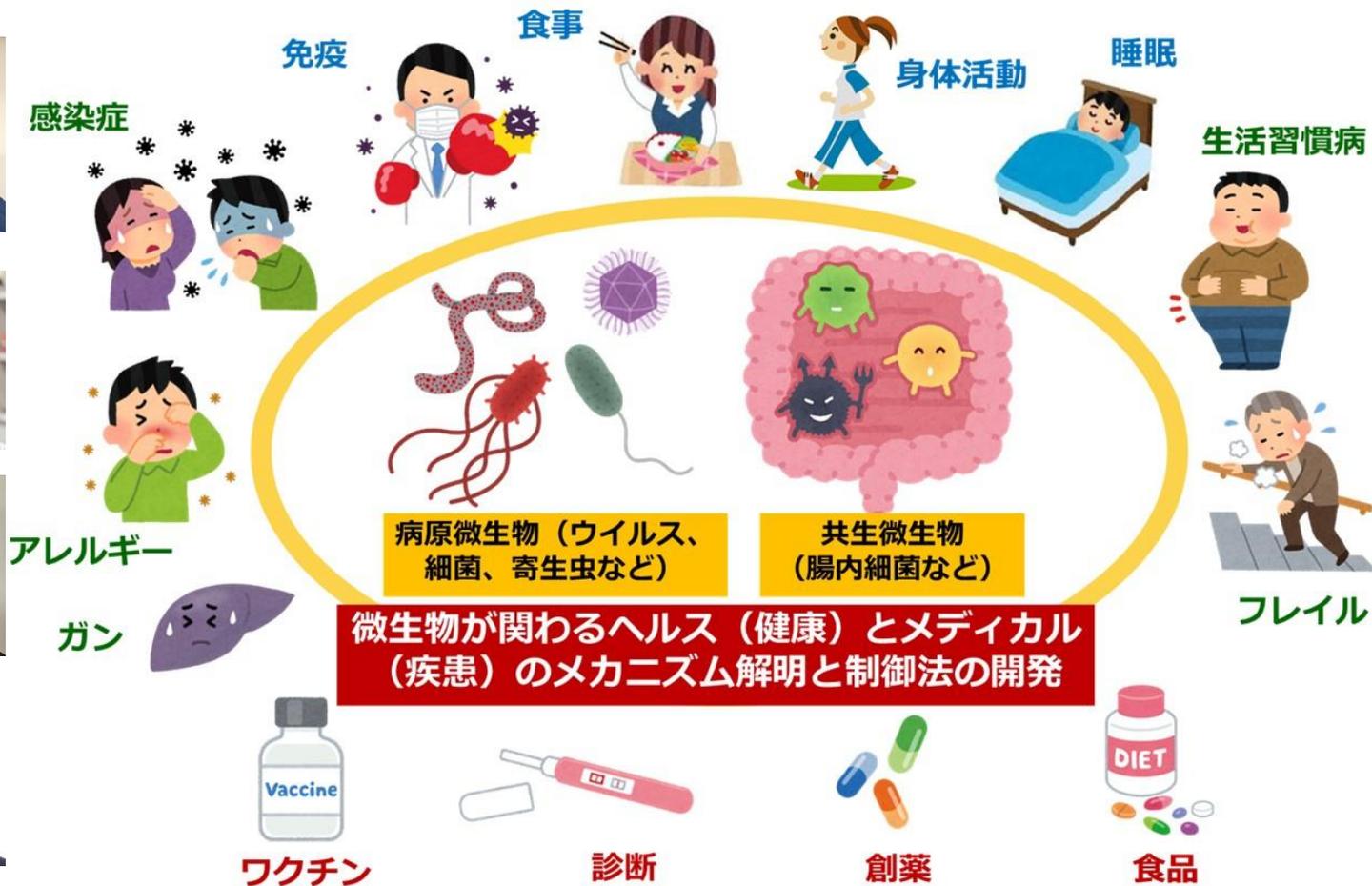
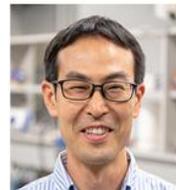
▶ ポイント

- 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
- 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（國澤）
粘膜免疫に着目したワクチン開発
- 腸内環境システムPJ（國澤）
腸内環境を基盤にした新規創薬・ヘルスケア開発
- 細胞ワクチンPJ（河原）
遺伝子細胞治療法や創薬スクリーニング法の開発
- 健康マイクロバイオーームPJ（南里）
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
- 細菌情報学PJ（山口）
ゲノム解析に基づく宿主と細菌の重症化因子の探索有用遺伝資源のマイニング



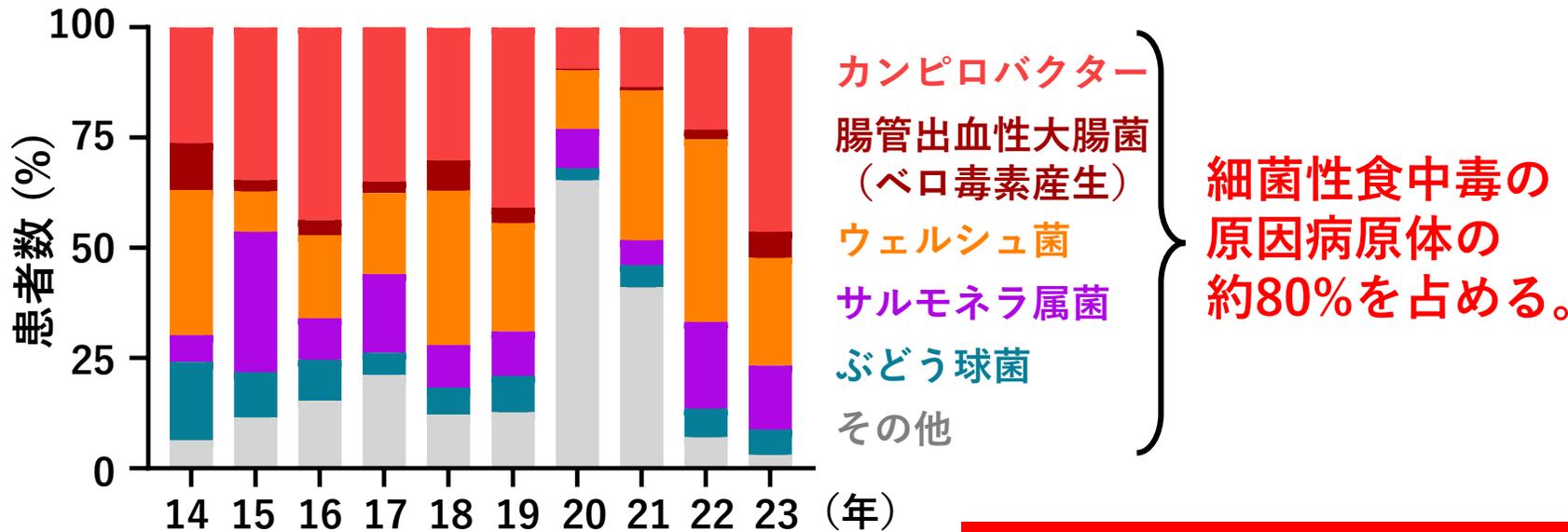
2023年

発生状況	病因別患者数
事件数：1,021 患者数：11,803	細菌：4,501 ウイルス：5,530（ノロウイルス:5,502） 寄生虫：689 自然毒：129 その他：592

最近も頻発しています

- カンピロバクター**：2024.06.26
高校生ら35人が下痢などの症状（小倉市）
- 腸管出血性大腸菌**：2024.05.07
保健所に通う4人がO26に感染（都城市）
- ウェルシュ菌**：2024.06.14
125人が食中毒（長野市）
- サルモネラ**：2023.08.31
32人が食中毒、80代男性が死亡（長野市）
- 黄色ぶどう球菌**：2024.07.29
130人が食中毒、1人死亡（横浜市）

細菌性食中毒の原因病原体別患者数の割合（2014-2023年）

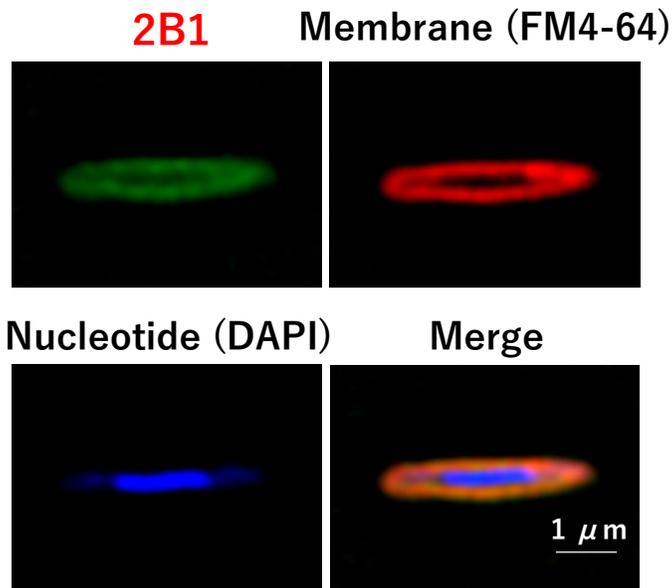
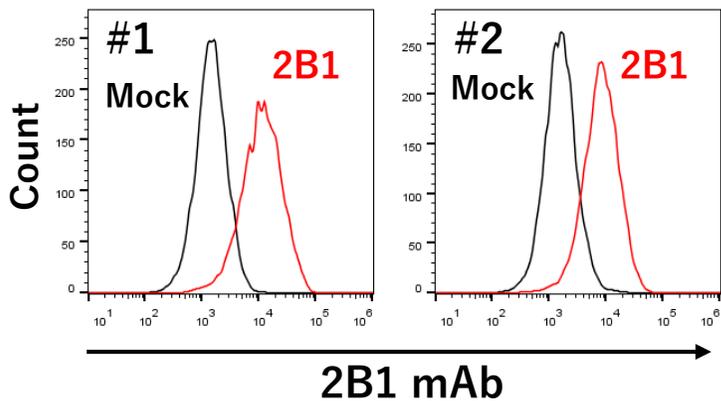


厚生労働省食中毒統計資料より作図

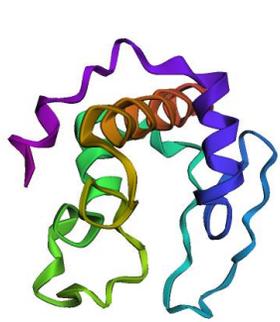
原因病原体が同定されているだけの数
潜在的な患者数は、さらに多いと予想される。

細菌性食中毒の原因病原体に対する感染症対策が必要

細菌表面に発現する分子を認識する2B1抗体の樹立



免疫沈降産物のプロテオーム解析により認識分子を同定

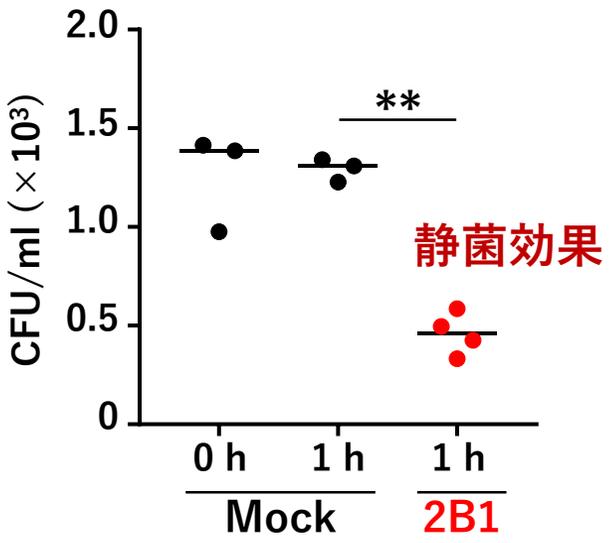
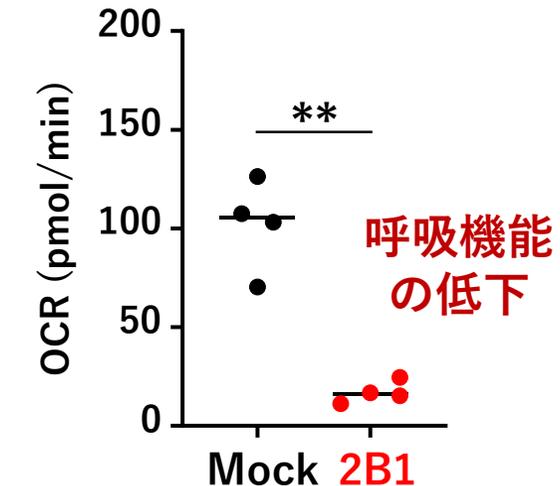


- ✓ 電子をユビキノールからシトクロムcに伝達
- ✓ プロトンポンプとして機能

細胞呼吸の過程で電子を運ぶ役割を果たし、ATPを産生するのに必要なプロトン勾配を形成

多くの細菌やミトコンドリアに存在するが、2B1抗体は微細な構造の違いを認識・識別

抗体薬としての可能性



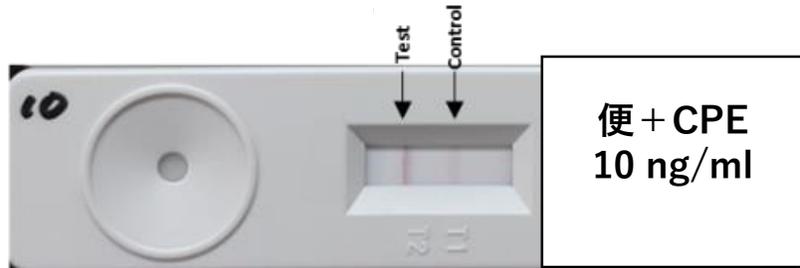
QcrC分子はワクチンとしても有効

診断システム

ウェルシュ菌毒素の検出



ヒト糞便 + ウェルシュ菌毒素



ウェルシュ菌毒素の検出

特願2021-164746

迅速化・高感度化

反応時間：10分間

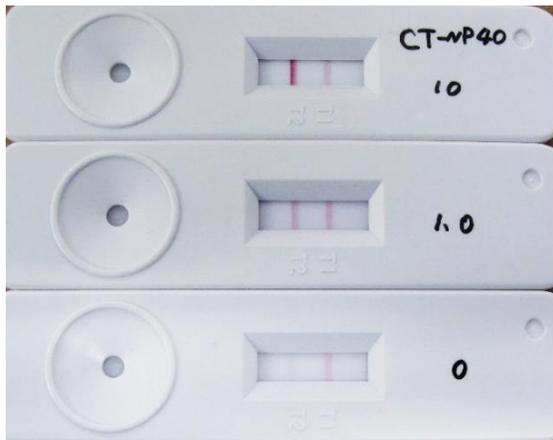
ウェルシュ患者便検体：47件
その他食中毒便検体：64件

患者便検体		Multiplex PCR		合計
		陽性	陰性	
CPE検出 イムノクロマト	陽性	38	1※	39
	陰性	9	63	72
合計		47	64	111
		感度	特異度	
		80.9%	98.4%	

*2年以上前の凍結便検体であるため、検体の劣化が考えられる。
1年以内の便検体については、特異度は100%であった。

コレラ毒素の検出システム

特願2022-5375



コレラ毒素
(ng/ml)

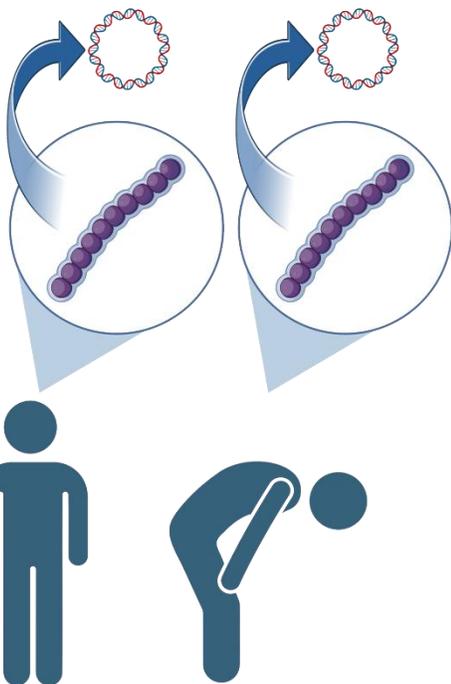
カンピロバクター & サルモネラを追加

現在、BIKEN財団で受託検査サービス
としての実用化を調整中

一般財団法人 阪大微生物病研究会 (BIKEN財団)、
大阪健康安全基盤研究所との共同研究

化膿レンサ球菌感染症と肺炎球菌感染症の解析

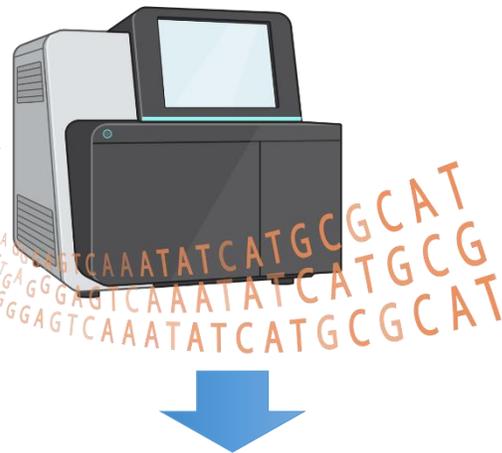
患者の病態情報と分離菌株の収集



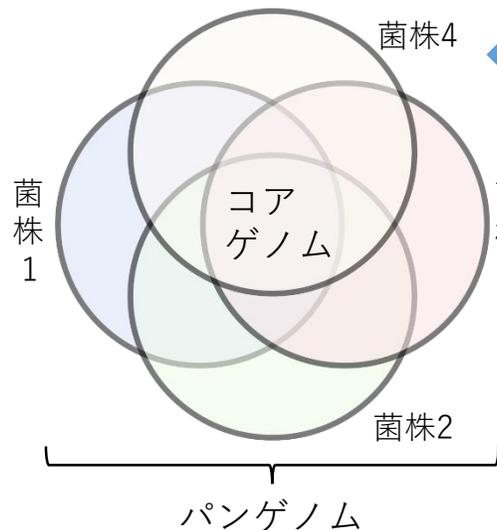
無症候的定着
軽度な疾患

重篤な感染症

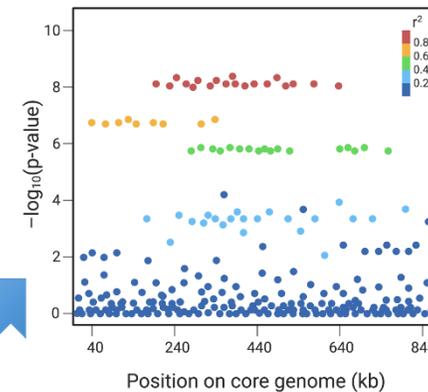
細菌ゲノムの解読



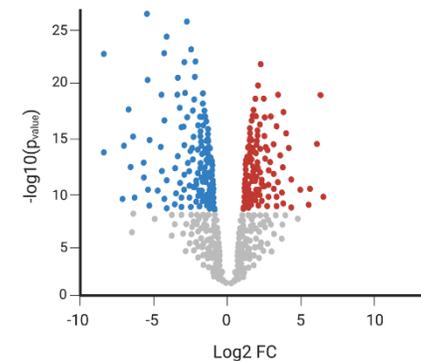
細菌パンゲノムの算出



コアゲノム中の変異と病態の相関



遺伝子の有無と病態の相関



山口雅也
(細菌情報学PJリーダー)

パンゲノム解析に基づく
ワクチン抗原探索

重篤な病態に関連する細菌分子について、機能や局在を解明し、ワクチン抗原としての可能性を検証する。

Ono M., Yamaguchi M.* et al. *eLife* under review

AMED SCARDA ワクチン・新規モダリティ研究開発事業

ワクチン開発の中核拠点としての存在感



研究代表者
國澤 純



センター内並びに
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
創薬資源研究支援センター

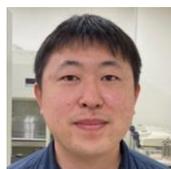
研究分担者



保富康宏



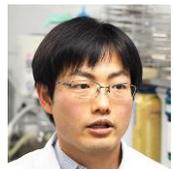
夏目やよい



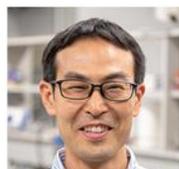
笠原勇矢

研究参加者

推進枠にて参加



山口雅也



河原正浩



山本拓也



小原有弘



鎌田春彦



西田基宏



松永直哉



大阪公立大
植松智



奈良先端大
河合太郎



兵庫医大
黒田悦史

九州大

国衛研



諫田泰成



井上貴雄

感染研



水上拓郎



佐々木永太

All Japanでの研究体制

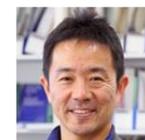


北海道大
西村紳一



東京理科大
西川元也

東京大



石井健



C. Coban

京都大



秋吉一成



上杉志成



新藏礼子



宮田完二郎



井貫晋輔

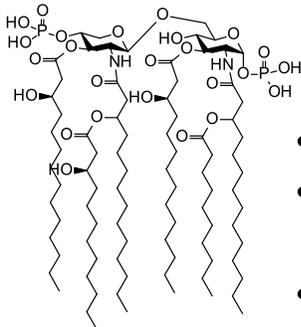
徳島大学
教授へ



齋藤雄太郎

自ら開発しているアジュバントの実用化に向けた研究

Alcaligenes lipid A



- 既存アジュバント（MPLA）に比べ経鼻ワクチンでの高い効果
Sun X et al, Int Immunol (2024)
- 安全性評価（国衛研の諫田先生）
- 類縁体を用いた構造活性相関解析と高度化（阪大理・深瀬先生）
- 他のアジュバントとの併用効果

共同研究として進行中

化学や薬学の先生方との協働が成果として挙がってきています。

阪大理・深瀬グループ
（筆頭著者はダブルメンター制度の大学院生）



Research Article | Open Access | © | ⓘ
Chemical Synthesis of *Acetobacter pasteurianus* Lipid A with a Unique Tetrasaccharide Backbone and Evaluation of Its Immunological Functions
 Haruki Yamaura, Dr. Atsushi Shimoyama, Dr. Koji Hosomi, Dr. Kazuya Kabayama, Prof. Jun Kunisawa, Prof. Koichi Fukase

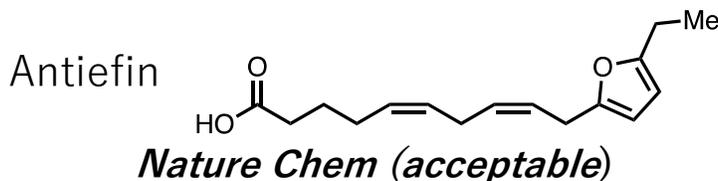
酸性条件に強い酢酸菌リポドA

九大薬・西田グループ
糖尿病マウスにおける
コロナワクチン



Diabetic Mice Spleen Vulnerability Contributes to Decreased Persistence of Antibody Production after SARS-CoV-2 Vaccine
 by Yara Atef, Tomoya Ito, Akitsu Masuda, Yuri Kato, Akiyuki Nishimura, Yasunari Kanda, Jun Kunisawa, Takahiro Kusakabe, and Motohiro Nishida

東大工・山東グループ
オメガ3脂肪酸代謝物を
起点にした抗炎症性化合物



第3回 近未来ワクチンフォーラム
Vaccine Forum for the Future

主催 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 近未来ワクチンフォーラム
AMED SCARDA ワクチン・新規モダリティ研究開発事業
「革新的アジュバント・ワクチンキャリアの開発と技術支援ならびにデータベースの構築」研究班

2025年1月21日(火) 13:30~17:10
オンライン開催 (Zoomウェビナー)
ワクチン開発研究の最新情報を紹介!

東京大学
定量生命科学研究所
新藏 礼子

医薬基盤・健康・栄養研究所
ヘルス・メディカル微生物研究センター
國澤 純

東京大学大学院
工学系研究科
宮田 完二郎

医薬基盤・健康・栄養研究所
霊長類医学研究センター
保富 康宏

徳島大学大学院
医歯薬学研究部
井貫 晋輔

九州大学大学院 薬学研究院
生理学研究所 生命創成探索センター
西田 基宏

アウトリーチ活動

参加者募集中

東京薬大・多田グループ
粘膜附着性ワクチンキャリア

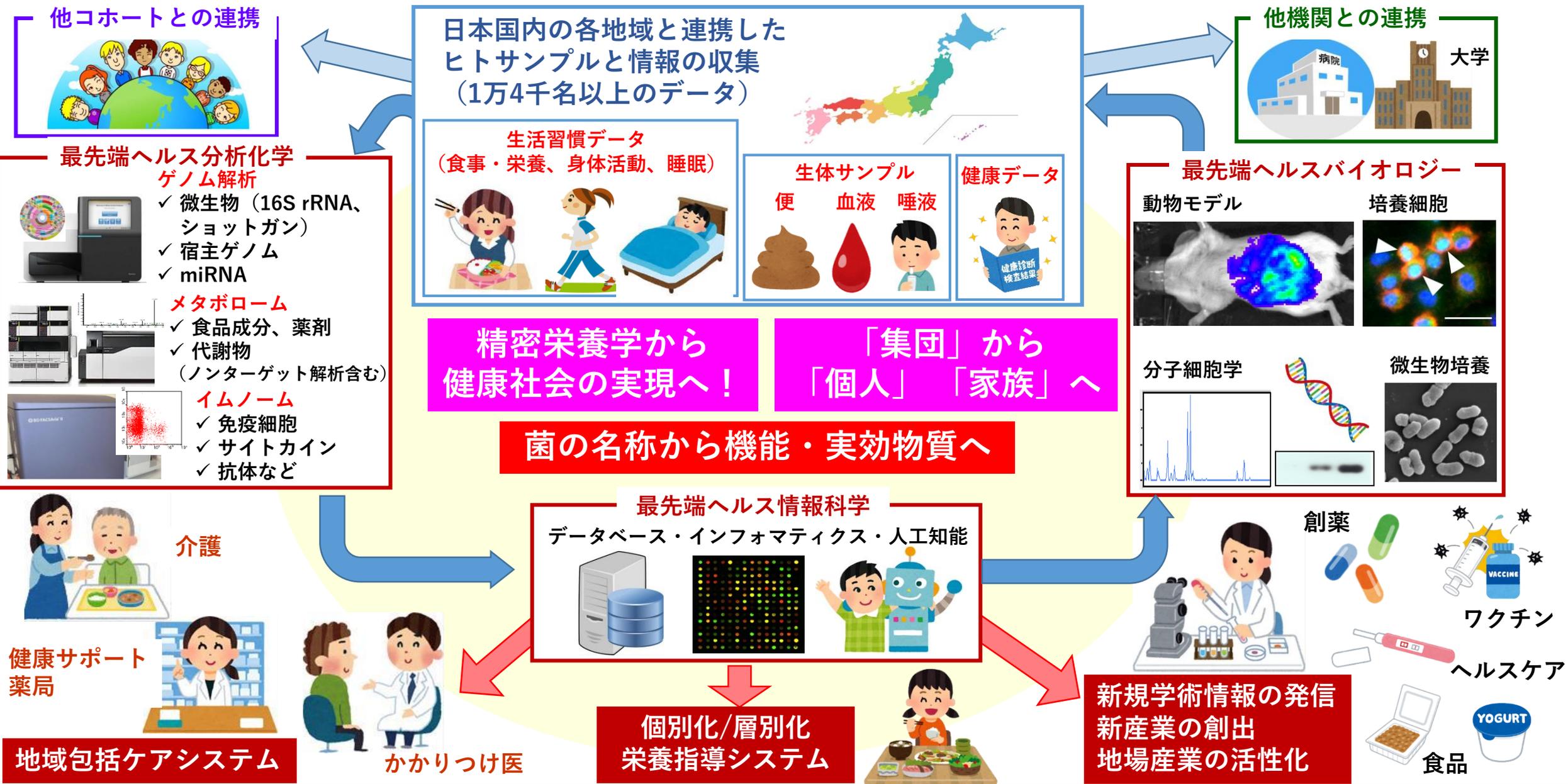
vaccines
Polymeric Caffeic Acid Acts as an Antigen Delivery Carrier for Mucosal Vaccine Formulation by Forming a Complex with an Antigenic Protein
 by Rui Tada, Yuzhuo Nagai, Miki Ogasawara, Momoko Saito, Akihiro Ohshima, Daisuke Yamanaka, Jun Kunisawa, Yoshiyuki Adachi, and Yoichi Negishi

関西大・山崎グループ
乳酸菌成分アジュバント

Applied and Environmental Microbiology
Immunostimulatory activity of lipoteichoic acid with three fatty acid residues derived from *Limosilactobacillus antri* JCM 15950^T
 Authors: Shiino Yamasaki-Yashiki, Tsukasa Shiraiishi, Mai Gyobu, Haruna Sasaki, Jun Kunisawa, Shin-ichi Yokota, Yoshio Katakura

兵庫医大・黒田グループ
眼免疫標的アジュバント

Applied and Environmental Microbiology
Bisphenol A triggers activation of ocular immune system and aggravates allergic airway inflammation
 Clinical Immunology
 Volume 268, November 2024, 110370
 Tetsuo Ueda, Takumi Adachi, Tomoya Hayashi, Kaubun Yasuda, Kazufumi Matsushita, Eiko Kaika, Rie Yanagisawa, Takahiro Nogatake, Jun Kunisawa, Kenji Ishii, Kenzo Tsuzuki, Etsushi Kuroda





南里 妃名子
 (健康マイクロバイオームPJリーダー、
 (兼) 行動生理研究室長)

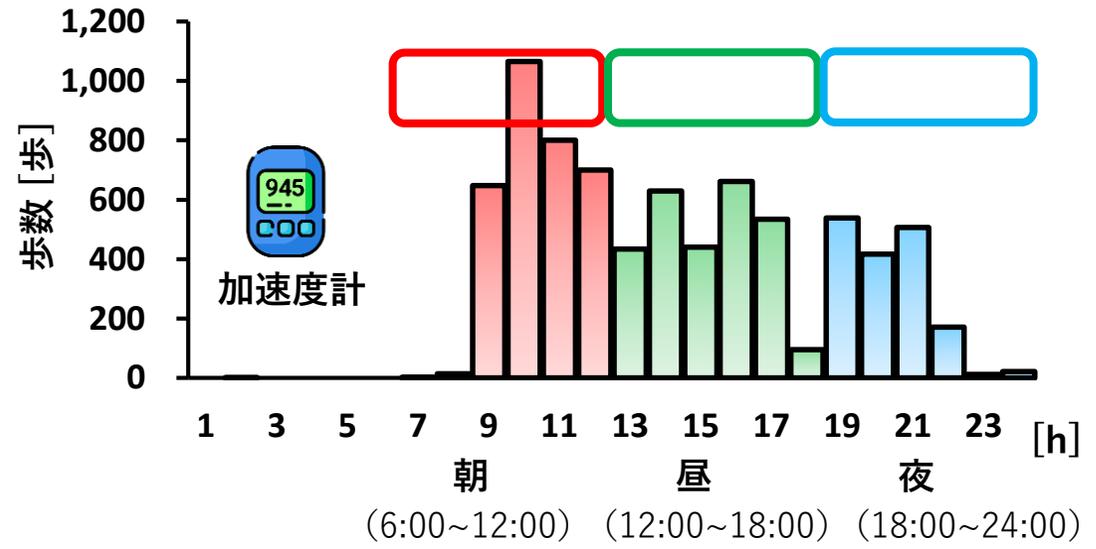
目的 日常生活下における身体活動パターンの違いと腸内細菌叢との関連について検討する。

方法 対象者：成人男女890名 (男性：422名、女性：468名)

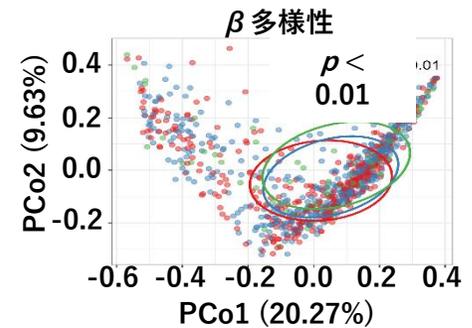
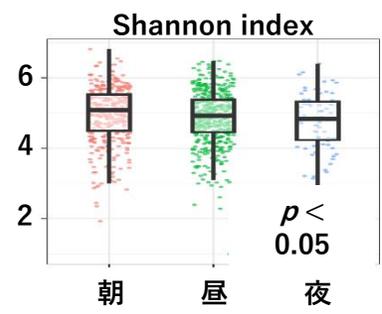
実験プロトコル



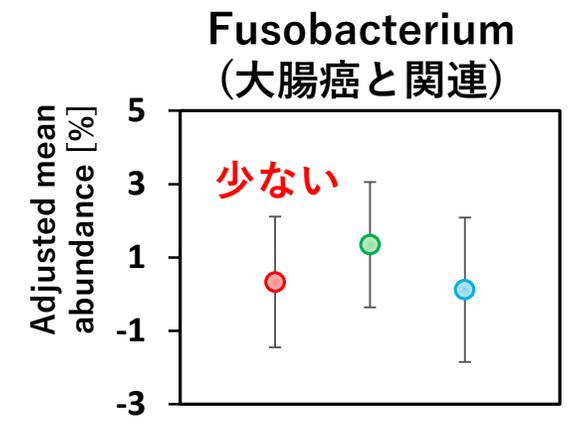
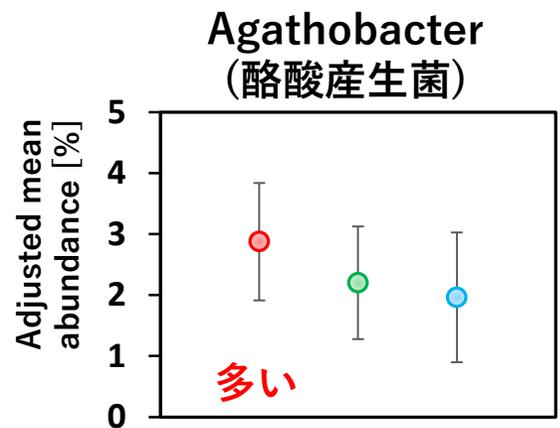
日常生活で身体活動量が最も多い時間帯は朝



多様性



腸内細菌叢(属レベル)

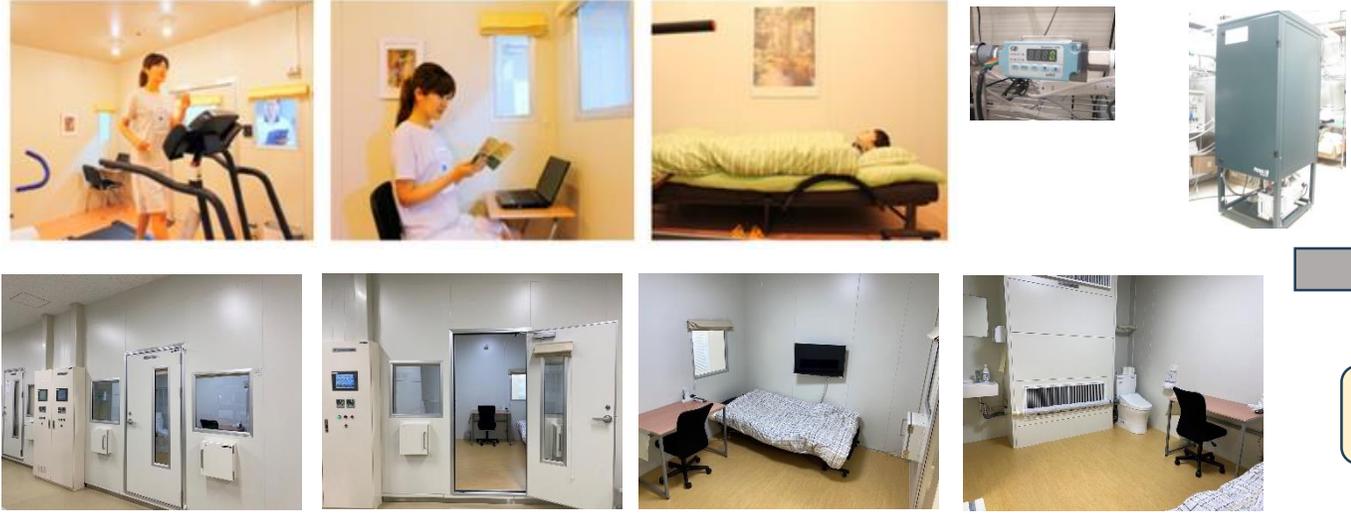


調整変数：性別, 年齢, BMI, 地域, 歩数, MVPA, 喫煙状況, エネルギー摂取量, 食物繊維摂取量, タンパク質摂取量, アルコール摂取量, 既往歴

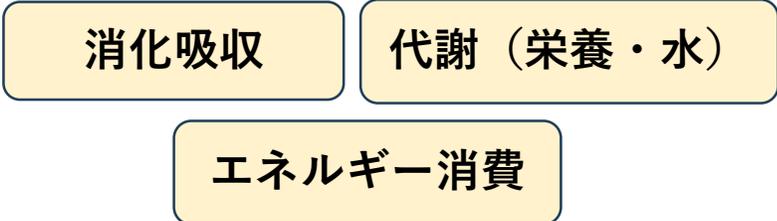
朝の身体活動量が多い人は、

- ✓ 腸内細菌の種類が多く (多様性がある)
- ✓ 酢酸産生菌 (善玉) が多く
- ✓ フソバクテリウム (悪玉) が少ない

●ヒューマンカロリメーター：ヒトの熱発生量を直接測定する

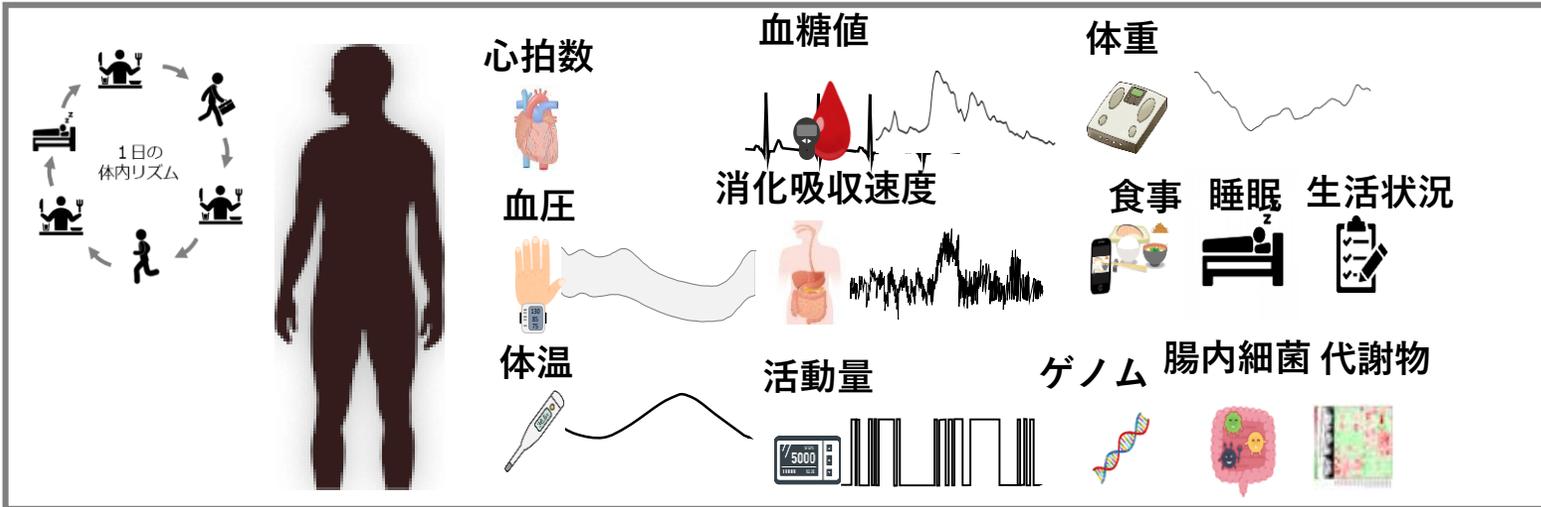


管理条件下で得られた
モニタリングデータや
精密情報を用いて個人
差を解明



吉村英一
(健康マイクロバームPJ、(兼) エネルギー代謝研究室長)

●管理条件下における多様なデータの測定

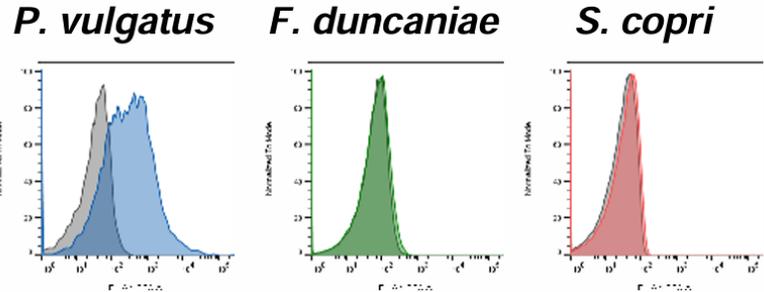


健康状態や疾患発症との関
連を検討し、個別化栄養指
導システムへと展開する。

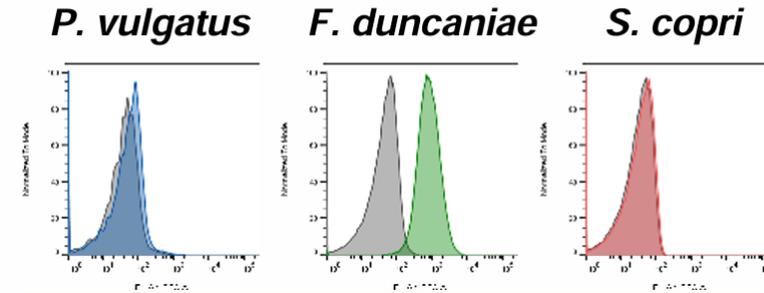
現在、12種類の腸内・口腔細菌に対する抗体を複数クローン樹立済み

様々な測定キットに展開可能
(例、フローサイトメトリー、ELISA、
イムノクロマトなど)

Anti-*P. vulgatus* (PV-L2B7-117K1)



Anti-*F. duncaniae* (FD-S2D3-18K1)



職務発明として承認後、
複数社とMTA、実施許諾契約



【開発中の腸内細菌検査キット（イメージ）】

大阪・関西万博に提供予定



2024年12月10日

もっと多くの人に腸内環境を知る機会を創出

ヘルスケアシステムズと医薬基盤・健康・栄養研究所
新技術を採用した腸内細菌検査キットを共同開発

株式会社ヘルスケアシステムズ（本社：愛知県名古屋市、代表取締役社長：瀧本陽介、以下ヘルスケアシステムズ）と国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所（大阪府茨木市、理事長：中村祐輔、以下医薬健栄研）は、新技術を採用した腸内細菌検査キットを共同開発しました。

このたびの腸内細菌検査は、特定の腸内細菌に反応する抗体を使って便中の細菌を特定する、従来と異なる技術を用いたものです。この技術は、医薬健栄研の國澤純 副所長によって研究されてきました。今はまだ一般的ではない腸内細菌を測る機会をより多くの方に提供したいと、両者で実用化に向けて共同開発が進められ、腸内細菌検査キットの製品化に成功しました。

検査キットは、ヘルスケアシステムズが協賛する2025年大阪・関西万博の大阪ヘルスケアパビリオンの公式アプリからの提供に向けて、準備が進められています。



- ワクチンアジュバント・キャリアのデータベース拡張・公開により利活用開始
- 自機関での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)
- 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