

創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
中間評価報告書

研究開発課題名	結核菌糖脂質-レクチン受容体相互作用を活用した新規ナノ粒子アジュバントの創成
代表機関名	大阪大学
研究開発代表者名	山崎 晶
全研究開発期間	2017年 5月 1日 ~ 2022年 3月 31日 (予定)

1. 研究開発成果

本研究は、新規糖脂質-レクチン受容体相互作用を用いたアジュバントの開発を推進し、結核菌が本来有する強い免疫賦活活性を再現する安全なコンポーネントワクチンの創成を目指す研究である。糖脂質リガンドは水への溶解性が低く、製剤化や投与法の観点で克服すべき制約があったが、本研究では、溶解性、吸収性、安全性に優れた脂溶性化合物封入ナノ粒子化技術を用いることでこの問題点の解決を目指す。免疫学的特性を精査することによって効果の高いナノ粒子化条件を最適化し、結核のみならず、他の新興再興感染症やがんに対する新たなワクチンへの応用を目指す。

- (1) 我々が独自に同定した種々のレクチン受容体のリガンドで、アジュバント活性を有する結核菌由来の糖脂質トレハロースジミコレート、トレハロースモノミコレート、アシルホスファチジルイノシトールマンノシドの効率良い分離精製方法を樹立した。またこれらに加え、新たなレクチン受容体の糖脂質リガンドを見出し、そのリガンド成分の精製分離法についても樹立した。さらにアジュバント活性の増強を目的とした合成糖脂質アナログの開発も行っており、糖脂質と抗原ペプチドを連結したアナログ化合物や生体における安定性を向上させたアナログ化合物が免疫賦活作用を有することを明らかにした。
- (2) 様々な条件検討を行い、糖脂質を包埋した均一なナノ粒子を製造出来る条件を見出した。この方法で作成した結核菌糖脂質を含むナノ粒子が認識受容体を介した免疫活性化能を有するか、樹状細胞を用いて炎症性サイトカインの産生を指標に評価を行った。その結果、野生型マウスから樹立した樹状細胞では炎症性サイトカインの産生が認められた一方、認識受容体を欠損したマウス由来の樹状細胞ではその産生が認められなかった。このことから、今回作製した糖脂質ナノ粒子は認識受容体を介した免疫活性化能を有することが明らかになった。
- (3) 糖脂質ナノ粒子が生体内でアジュバント活性を有するか評価を行った。OVA (Ovalbumin) 抗原をモデルとしてナノ粒子と共に野生型マウスに投与し、その抗原特異的な免疫応答についてOVA 特異的な抗体産生を指標として経時的に解析した。その結果、OVA 抗原と結核菌糖脂質を含むナノ粒子を投与した群は、OVA 抗原とナノ粒子のみを投与した対象群に比べて長

期間高い抗体価を維持していた。以上より、作製した結核菌糖脂質を含むナノ粒子はアジュバント活性を有することが明らかになった。

2. 総合評価

- ・妥当である

【評価コメント】

結核菌が本来有する強い免疫賦活活性を再現する安全なコンポーネントワクチンの創成を目指し、結核菌由来糖脂質成分の精製とその受容体を中心とした作用機作解析を推進するとともに、アジュバント活性の増強した合成糖脂質アナログの開発も精力的に進めていることは評価できる。

しかし、アナログ化合物の免疫賦活活性の検討が遅れ気味であるため、研究期間内で達すべきクライテリアを意識し、新規ナノ粒子アジュバントの感染モデルを用いた活性評価も適切に取り組むこと。また、実用化に向け、研究協力先と密接に連携して、本研究で見出した糖脂質包埋ナノ粒子化技術の種々の糖脂質に対する汎用性についても明確化するとともに、製造安定性も検討すること。これら若干の遅延が懸念されるナノ粒子化検討とその活性評価のサイクルをより迅速化することにより、確実にクライテリアを達成し、成果が得られるよう研究開発課題に取り組むこと。

以上