

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	革新的技術に裏打ちされた有効かつ安全な次世代アジュバント開発
代表機関名	医薬基盤・健康・栄養研究所
研究開発代表者名	石井 健
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

近年、ワクチン開発においてアジュバントの重要性が注目されており、企業およびアカデミアにおいて新規アジュバントの研究開発が進められている。しかしながら、現在はアジュバントを適切に評価する評価法が存在しておらず、現行の薬機法（旧薬事法）ではアジュバントは生物活性を有さない添加剤として扱われている。そのため安全かつ有効な新規アジュバント開発のためにはアジュバントの評価法やガイドラインの作成が必要不可欠であると考えられる。

我々は前事業の「アジュバント安全性評価データベースの構築研究」において、アジュバントの安全性や有効性に関する膨大なデータを得ることに成功した。さらに最近では、1) アジュバントの生体内分布、2) 食事や代謝の違いが生み出すアジュバントの感受性の違い、3) 霊長類を用いた安全性と有効性の評価、などが求められており、それらの情報を利用した、4) トランスオミクス解析も注目されている。

そこで本研究開発では、アジュバントデータベースのデータに加え、上記した4つの評価法を確立し統合することにより、精度の高いアジュバントの評価を構築し、それを利用した有効かつ安全な次世代アジュバントの開発を行う。また、新規アジュバント開発には製薬企業との連携や導出を行うことで、新規アジュバントの実用化を目指す。

中間評価までにおいては、以下の成果を得た。

- 1) アジュバント開発研究と作用機序解析では、現在開発を進めている新規アジュバントであるハイドロキシプロピル (HP) β シクロデキストリン (HP β CD) を季節性インフルエンザワクチンのアジュバントとして大阪大学医学部附属病院で臨床試験(医師主導型臨床研究)を行い、詳細の血清学的、免疫学的解析を進めた結果、安全性が確認された。加えて、遺伝子欠損マウスを用いた作用機序解析を行い、アジュバントと抗原の生体内分布を解析し、その動態からアジュバントの特性や有効性を評価する系を確立した。(石井 健・黒田 悦史)
- 2) 食事、腸内細菌、代謝とアジュバント効果についての解析では、食事や腸内細菌環境を変えたマウスを用い、ワクチンやアジュバントの効果を評価することで、ワクチンの効果における腸内細菌の関与について明らかにした。(國澤 純)。
- 3) 霊長類を用いたアジュバントの解析では、アジュバント組み込みエイズウイルスワクチンに関して、カニクイザルを用いた *in vitro* および *in vivo* の評価を終了した。(保富 康弘)
- 4) バイオインフォマティクス解析によるアジュバントの評価では、アジュバント投与後の

mRNA および miRNA の動態に着目したバイオインフォマティクス解析を行い、アジュバント活性の評価やバイオマーカーの探索を行った。(夏目 やよい)

今後、今までのアジュバント開発の技術基盤の向上とともに新規評価法を構築することで、製薬企業のみならずアカデミアにおけるアジュバント開発研究の促進をつづける。またアジュバント開発における行政審査の参考資料としても有用であることから、ガイドライン作成などの道筋をつけたい。

2. 総合評価

- ・優れている

【評価コメント】

安全かつ有効なアジュバント開発を進める技術基盤の向上のため、既に構築しているアジュバント安全性評価データベースを基に、新規アジュバントの有用性・安全性研究、アジュバント効果の食事等による影響把握、霊長類での評価法確立、アジュバント効果の評価・バイオマーカー探索研究の4つの研究開発項目において、着実な成果が得られている。多くのアウトリーチ活動も行っており、有効性の高い新規ワクチンの創成に関わる重要な研究である。

幅広い研究全体について、アジュバント研究の道筋を明確にするため、方向性、連動性を意識して研究を推進すること。また、国際動向も視野に入れ、厚生労働省担当課等とも相談し、ガイドラインの位置付けや作成の道筋を明らかにしておくこと。

以上