

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	革新的な粘膜免疫誘導型アジュバントの実用化研究
代表機関名	大阪市立大学
研究開発代表者名	植松 智
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

1) リポソームまたはエマルジョンを基剤にしたワクチン製剤の滞留性の評価 (H29-30年度)

本課題によるアジュバント技術は、樹状細胞の活性化のために Toll-like receptor 9 (TLR9) のリガンドである CpG DNA を、樹状細胞を粘膜型にして IgA 産生 B 細胞誘導能を付与するために β 1,3-グルカン抗原と IFA と共に筋注するものである。安全性の面から人への応用が難しい IFA に代わる滞留性に優れた安全性の高い製剤への変更を試みる。Alum は臨床応用の実績のあるアジュバントであるが、Th2 応答を誘導し抗原特異的な IgE を誘導してしまう可能性があるため、粘膜面への抗原負荷によるブーストを行う際に、アナフィラキシーショックを起してしまう可能性があり禁忌である。田辺三菱製薬との共同研究において、IFA の粒子性という点で類似のリポソーム、または IFA の滞留性という点で類似のエマルジョンを基剤として OVA、CpG DNA、 β 1,3-グルカンを包埋する製剤を調製するヒトへの生態適合性が高いと期待される赤血球膜の脂質膜組成 (Phosphatidylcholine:Cholesterol = 3:1) を模倣したリポソームを作成する。一方、ヒトへの使用実績のあるスクアランをベースとして、Tween 80 と Span 85 を含有する水中油中水型(W/O/W)エマルジョンを使用する。蛍光標識 CpG の蛍光量を指標に、筋注投与した直後の蛍光量を 100%とした時の 24、48 時間後の蛍光残存率を滞留性として評価し、動的光散乱法(Dynamic Light Scattering)を用いて粒子径の評価をする。作成したリポソームでは滞留性は向上しなかった。ただし、150 nm ほどの粒子径であることから、樹状細胞への取り込み、所属リンパ節への移行効率が向上することが期待された。一方、リポソームと同様にエマルジョンの滞留性を評価すると、滞留性が有意に向上するのが分かった。研究計画の予定通り、H30 年度末までに滞留性の評価を終了し、エマルジョンの滞留性がリポソームよりも優れていることを確認した。

2) リポソームまたはエマルジョンを基剤にしたワクチン製剤によって誘導される免疫応答の解析と基剤の最適化 (H29-R2 年度)

リポソームを基剤に OVA、CpG DNA、 β 1,3-グルカンを包埋した製剤をマウスに筋注し、Ag 特異的 IgG (血中) と Ag 特異的 IgA (糞中) の誘導を検討した。リポソームの場合は、IFA と比較して抗原特異的な IgA は弱かった。そのため、プライム後、粘膜面に抗原を付加しても IFA ほどの IgA 誘導効果が認められなかった。そのため、0 週と 3 週にプライムを行い、7 週目に抗原の経口負荷をおこなったところ、IFA と同程度の IgA 誘導能となった。この様に、リポソーム

の免疫誘導能は IFA に比較してかなり弱いことが明らかになった。一方、エマルジョンによる免疫は、プライム後 3 週後に IFA と同様に一過性の抗原特異的な IgA の誘導が認められた。さらにプライム後 6 週後に抗原を経口負荷すると、高力価の抗原特異的な IgA を腸管で誘導することに成功した。この様に、IgA に代表される粘膜免疫応答の誘導に関して、エマルジョンによる免疫法が IFA の免疫誘導に近いことが分かった。基剤の最適化に関して令和元年度において、研究計画の 90%を達成出来ており、3)の猿の実験計画を遂行する基盤を構築した。

3) カニクイザルにおけるワクチン効果の評価 (R1-R3 年度)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センターにおいて、カニクイザルにおけるワクチン効果に関して評価を行う。令和元年度は、予備検討を実施するため実験計画書を提出し承認されている。現在同センターのセンター長の保富康博先生、山本拓也先生と予備検討の検討条件について協議中である。全体計画の 10%が終了している。

2. 総合評価

- ・優れている

【評価コメント】

抗原特異的 IgA の産生誘導に成功するなど一定の成果をあげ、さらに、粘膜面での感染防御の実用化を見据え、我が国だけでなく、欧米における知財の確保も進めていることは評価できる。

今後は、IFA に代わる滞留性に優れたリポソーム化又はエマルジョン化製剤の創成とヒトでの安全性の懸念をきちんとクリアできるのかどうか確認・検討することも含め、実用化に向け、製剤の安定性評価、安全性対策、薬事戦略の検討も意識して研究を進めること。

以上