

**令和 5 年度 創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
中間報告書**

研究開発課題名	ヒアルロン酸ナノゲルによるポリペプチドの可溶化・生体内輸送機能解析とワクチンへの応用	
代表機関名	旭化成株式会社	
研究開発代表者	所属 役職	ライフイノベーション事業本部 ヘルスケアマテリアル事業部 新製品開発推進室 技術開発グループ長
	氏名	勝又徹
全研究開発期間	令和 3 年 11 月 30 日 ～ 令和 8 年 3 月 31 日 (予定)	

研究開発成果概要：

本課題では小児にも接種可能な、より安全性の高い送達基材として、ヒアルロン酸 (HA) ナノゲルの検討を行っている。新型コロナウイルス感染症ワクチン (以下、ワクチン) への応用をモデルケースとして、抗原の複合化技術の確立・製剤としての最適化を行い、HA ナノゲルの技術的優位性を明らかにし、コールドチェーンを必要とせず国内外へ室温で届けられるワクチン製剤化技術を完成させることを目的としている。

抗原として、従来株、デルタ株、オミクロン株の新型コロナウイルス S1 タンパク質を作製し、HA ナノゲルとの複合化検討を実施した。株によらず S1 タンパク質を複合化できることを確認した (HA ナノゲルに対して重量比で 1 割程度の抗原量)。また、凍結乾燥により粉末化し、複数の温度で保管することで、模擬的な安定性加速試験を実施した。室温よりも高い温度で 1 か月保存しても溶液調整直後に用いたワクチンと同程度の抗体価が産生することが分かった。このことから、室温流通や室温保管可能なワクチンとしての可能性が確認された。

S1 タンパク質/HA ナノゲルワクチンは、S1 タンパク質単独よりもやや高い抗体産生を実現できるが、CpG のようなアジュバントを併用することで、さらに高い抗体価を示す。また、それらは 12~18 か月程度高い抗体価を維持できることがわかった。HA ナノゲルワクチンにおける特徴として、アジュバントなく効率的なブーストができることが明らかとなった。具体的には、1, 2 回目接種、およびブースト接種 (2 回目接種から 1 年後に抗体価が落ちた際に接種) 全てでアジュバントを使用しなくても、ブースト後に、アジュバントを併用した際と同程度の高い抗体産生を実現できる可能性が示された。HA ナノゲルを用いずに、S1 タンパク質のみを 3 回の接種に用いたときには、ブースト後の抗体価は高くなかった (S1 タンパク質のみを 2 回接種した後 10 日後の抗体価と同程度)。これらの結果から、HA ナノゲルが、ブースト機能を付与していることが確認できる。また、アジュバントは副作用の原因の一つとも言われており、アジュバントなく抗体価を高められることは、安全性の高いワクチンとしての可能性を示唆している。

リンパ節への送達解析を、蛍光ラベル化した S1 タンパク質および HA ナノゲルを作製して検討した。HA ナノゲルを用いることで効率的に抗原である S1 タンパク質をリンパ節 (B 細胞を含む) に届けていることが確認された。また、S1 タンパク質は、HA ナノゲルに複合化された状態でリンパ節に送達されていることがわかった。

S1 タンパク質を構成するアミノ酸を 15 個ずつ区切ったペプチドを準備し、抗原特異的 T 細胞活性の

評価を実施した。いくつかのペプチドで反応が確認され、S1 タンパクのエピトープが確認できた。また、HA ナノゲル/S1 タンパク質ワクチン（アジュバントなし）2回投与後 7.5 か月で再度評価した場合でも反応が見られ、長期にT細胞が活性していることがわかった。

このように、HA ナノゲルを用いることで、「高い保存安定性」および「アジュバントを使用しないことによる副作用の低減」の可能性が実験データより示唆された。

以上