

ワクチン・新規モダリティ研究開発事業 事後評価結果報告書

1. 事後評価を実施した課題

課題名	iPS 細胞技術に基づく量産型呼吸器上皮細胞由来エクソソームを用いた吸入 mRNA ワクチン開発
研究開発代表者	HiLung 株式会社 代表取締役 山本 佑樹
公募枠	感染症ワクチンへの応用が期待される新規モダリティの研究開発（ワクチンへ応用するために必要な技術的課題を解決することを目指したものに限る）（異分野参入促進型）

2. 本課題の概要

新型コロナウイルス感染症を対象に、量産型呼吸器上皮細胞由来エクソソームを担体とした、局所免疫誘導性、安全性そして汎用性の高い吸入型 mRNA ワクチンに関する研究開発を進めた。具体的には、mRNA 搭載ヒト iPS 呼吸器上皮細胞由来細胞外小胞（HiREC-EV）の安定的な量産系確立、ヒト呼吸器細胞用いた mRNA 送達効率を評価する *in vitro* 試験、ウイルス抗原 mRNA 搭載 HiREC-EV を用いた吸入ワクチンのマウスを用いた免疫惹起の評価を行った。

3. 評価結果

本研究における iPS 細胞由来 Exosome に搭載した mRNA ワクチンは、mRNA ワクチンの副反応の低減、抗原量削減、特定の臓器で目的遺伝子の発現等に寄与する技術であり、遺伝子治療等にも適用可能なため、実現すればその応用範囲は広いと考えられる。また海外競合他社の Exosome 技術を用いた SARS-CoV-2 ワクチンは第 1 相段階である。京都大学発のベンチャー企業である HiLung は、iPS 細胞から、繰り返し、均一な品質の Exosome を製造することを目標としている。

Exosome への高効率な mRNA 搭載を可能とする Lipofectamine は、GMP 製造で使用する可能な製品が入手困難であり、その代替法であるエレクトロポレーション法による mRNA 搭載では、Exosome が劣化し、RNase 感受性を示すことが明らかとなった。したがって、mRNA の iPS 細胞由来 Exosome への搭載方法の確立は未達と判断した。

iPS 細胞由来 Exosome に搭載した mRNA ワクチンは、*in vitro* の検討において、LNP に搭載した mRNA ワクチン（内製）と比較し、標的である肺由来細胞への遺伝子導入効率が 3 倍程度優れていることが明らかとなった。一方、マウス *in vivo* では免疫原性が認められなかった。なお、マウス *in vivo* では、陽性対照である LNP 搭載 mRNA ワクチン（内製、*in*、*im* 投与）においても免疫原性は認められず、非臨床薬効 POC は未達と判断した。

以上、iPS 細胞由来 Exosome による Delivery 効率の向上というコンセプトは未だ魅力があるものの、mRNA の封入技術が未成熟であり、結果として非臨床薬効 POC は未達であったことから、「計画した成果を下回る成果にとどまった」と評価した。今後は、LNP、Exosome への mRNA 封入技術の向上に努めるとともに、mRNA 封入技術を有する研究機関等との連携体制を構築することも必要であろう。

以上