

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： アジュバント安全性評価データベースの構築研究
2. 研究開発代表者： 米田 悦啓（医薬基盤研究所 研究所長）
3. 研究開発の成果

本研究開発課題は、各種アジュバントによるヒト細胞や生体レベルでの生物学的反応を総合的に解析したデータベースを構築することを目的とする。医薬基盤研究所で作成されたトキシゲノミクスデータベースを基盤とし、アジュバントによる生体反応を、マウス、ラットを用いて投与後の各種遺伝子発現解析を行う。また、臨床試験、臨床研究における被験者血清中に存在するmiRNAの塩基配列の同定、発現解析を臨床との連携を行いつつデータベースとして作製することを目指す。

アジュバントデータベースの作製および解析は当初の予定通り順調に進んだ。マウス及びラット実験で採取した臓器サンプルの網羅的遺伝子発現データの取得を計画通り実施し、得られたデータのデータベースへの移行も完了した。アジュバントデータベース初期バージョンの構築が完了し、既に公開の準備は整っている。特にアジュバントデータベースには予定より多数のアジュバントの解析データを収めることが出来た。また、アジュバント（ワクチン）の安全性もしくは有効性の指標解析に向けた研究を進展させた。更に、アジュバントデータベースに格納予定のデータを用いて、ワクチン接種によって発熱が起こるメカニズムの推定をおこなうなどの成果も挙げている。解析ツールとして、遺伝子発現プロファイルから免疫細胞の種類を推測するプログラムや、マイクロRNAプロファイルと遺伝子発現プロファイルの統合解析プログラムの開発も進んだ。アジュバントの作用機序解析では、新たな結核菌アジュバント糖脂質 phosphatidylinositolmannosides (PIM)の解析を進めて免疫応答の仕組みを明らかにした。

臨床サンプルの解析やサルを用いた実験も順調に進行しており、アジュバントデータベースのヒトへの外挿性を高めることができた。ヒトにおけるMucoRice-CTB摂取試験を順調にスタートしており、安全性を基盤にした医師主導型のPhase I臨床試験（治験）は平成28年5月に終了予定である。マイクロRNA解析を積極的に進めた。霊長類を用いた実験系でAg85Bの新規アジュバントとしての可能性が示され、作用機序の解析も進んでいる。

新規アジュバントの探索研究では様々な成果が得られた。IL-33産生誘導因子の探索は精力的に進めており、IL-33による免疫抑制の機序も少しずつ明らかになってきた。アジュバントを用いたワクチン免疫療法の細胞生物学的な解析が成果を挙げており、TLR2アゴニストの作用機序解析やTLR3アゴニストの合成も進んだ。IgAを誘導できる新規粘膜アジュバントとして天然物を同定し、特許出願も出来た。更に、このアジュバントの詳細な解析を進めることができた。また、ウエルシュ菌とアルカリゲネスの2種類の微生物を対象にしたアジュバント開発研究を遂行し、その有効性を提示することが出来た。