

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：乳幼児に適用可能な安全性と有効性の高いSF-10 アジュバントによるインフルエンザ・RSV 感染防御免疫誘導
2. 研究開発代表者： 木戸 博（徳島大学疾患酵素学研究センター）
3. 研究開発の成果

平成27年度に実施を計画していた下記の5項目について研究進展状況を報告する。

1. SF-10アジュバントの安定製造の検討

- ・安定製造の検討：SF-10アジュバントの主要成分、synthetic surfactant (SSF)は、脂質3成分とペプチド1成分から成る複合体であるが、複合体作成条件によって抗体誘導効果に差が見られる問題がこれまでにあった。平成27年度の研究で、この問題の解決に取り組んだ。アジュバント活性の発現には、脂質膜に疎水性ペプチドのK6L16が一定の配位を持って組み込まれることが重要であり、この配位を不安定にする因子が加わると、アジュバント活性が低下する。そこでK6L16の脂質膜への組み込まれ方を、分子間相互作用のエネルギーを定量的に評価することでモニターできる事を明らかにした。
- ・アジュバント+抗原複合体形成の最適化：抗原運搬体として作用するSF-10アジュバントは、その安定した抗体誘導効果を発揮するために、SF-10アジュバントとインフルエンザウイルス抗原の安定複合体の形成が重要である。平成27年度の研究で、この評価パラメータとして1峰性粒度分布のモニターが有効であることを明らかにした。

2. SF-10アジュバントの免疫増強作用機序の解析

- ・樹状細胞への抗原の取り込み促進機序の解析：SF-10アジュバントは、インフルエンザ抗原をマクロピノサイトーシスで樹状細胞に取り込み、これを促進する。本年度の研究では、マクロピノサイトーシス取り込み促進機序を解析した。その結果、インフルエンザ抗原はエネルギー依存性に樹状細胞へ取り込まれ、取り込まれた抗原は、リソゾーム経由でMHC class IIへ結合する経路と、サイトゾールから小胞体経由でMHC class Iに結合する2種類の経路が明らかになり、クロスポレゼンテーションが証明された。

3. SF-10アジュバントの安全性の検討

- ・SF-10アジュバント+インフルエンザ抗原噴霧局所と全身の免疫系での安全性の検討：マウスを用いて、蛍光標識抗原、蛍光標識SF-10を用いて、鼻腔に投与した抗原とアジュバントのトレース実験を実施した。従来の報告から、強力なアジュバント効果を示すコレラ毒素Bサブユニットでは、嗅神経を介して臭脳に移行することが報告されているが、同様な実験でコレラ毒素Bサブユニットの挙動を確認するとともに、SF-10とインフルエンザ抗原の場合、嗅神経を介した臭脳への移行は起きていないことを証明し、SF-10の安全性が確認された。

4. SF-10アジュバントの抗体誘導臓器の検討

- ・経鼻接種粘膜ワクチンの場合、鼻腔粘膜系以外に全身の粘膜系で抗体産生が予測される。平成27年度は、鼻腔にSF-10アジュバント+インフルエンザ抗原を接種した時の、鼻腔、気管支、唾液、腸管、膿液、血中の抗体産生を検証した。その結果、鼻腔にSF-10アジュバント+インフルエンザ抗原を3回接種した2週間後に、鼻腔、気管支、唾液、腸管、膿液の粘膜で抗インフルエンザIgA抗体と、血液中の抗インフルエンザIgG抗体の著明な誘導が確認された。特に粘膜面積の大きい腸管でのIgA抗体の産生量が最大であった。

5. SF-10アジュバント適用可能抗原の検索

- 上記4の結果から、SF-10アジュバントの腸管免疫と膣免疫への応用が可能であることが明らかになった。腸管感染症の中では、未だワクチンのできていないノロウイルスワクチンがその候補として考えられた。さらに膣感染症では、子宮頸がんワクチンへの応用も考えられ、これらが今後の具体的な検討項目となった。
- RS ウイルスワクチン開発への応用：RS ウイルスワクチンにSF-10 アジュバントを応用するため、各種RS ウイルスのリコンビナント抗原を検索して、SF-10 に適した抗原を検索した。有意な特異抗体の誘導を確認しており、平成28年度は、抗原の最適化を実施す。