

総括研究報告書

研究課題名：感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業 i
「肝炎ウイルス特異的免疫賦活化による根治治療的ワクチンの開発に関する研究」

2. 研究開発代表者：公益財団法人東京都医学総合研究所 ゲノム医科学研究分野 プロジェクトリーダー 小原 道法 シニア研究員

3. 研究開発の成果：

C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染者に対する特異的免疫賦活化による根治を目指した治療的ワクチンの開発を目的とする。HCV は感染することにより 80% の被感染者が慢性化してしまうが、20% は慢性化せず自己の免疫によりウイルスを排除する。これらのことは、免疫を賦活化することによりウイルスのコントロールができる可能性を示唆している。HCV による持続感染化機構は十分に解明されていない。そこで、HCV による宿主免疫抑制を回避し、特異的免疫賦活化による根治を目指す。

本研究では細胞性免疫を効果的に誘導できる DNA ワクチンと HCV 遺伝子組換えワクシニアワクチン (HCV-rVV) を組み合わせた Prime/Boost ワクチンの手法を用いることで強力な治療効果が認められた。Prime と Boost において一部の遺伝子のみが重複する Prime/Boost ワクチン接種方法が、全ての HCV 遺伝子の重複するワクチンより CTL の誘導および HCV core 蛋白の排除に非常に効果的であった。本発見について特許申請を行った (特願 2014-229283)。さらに Prime/Boost ワクチンに加えて、炎症を惹起しないアジュバントを併用し、より強力な治療効果の取得を目指す。また、ワクチンの効果を判定する動物モデルとして成獣のツパイに HCV genotype 1b, 2a, 4a のウイルスを接種し経過を観察している。いずれの遺伝子型を接種したツパイにおいても HCV の感染増殖及び抗体の産生が観察された。この C 型肝炎モデル動物に治療ワクチンを用いることで、感染者における免疫反応の解析と治療効果の評価を行う。

HCV 粒子構成蛋白質のみから構成される 1 回感染型 HCV 粒子 (HCVtcp) の効率の良い産生系を確立することにより、ワクチンで誘導される抗体の各種遺伝子型 HCV に対する中和抗体の探索及びエピトープの解析を進めた。幅広い遺伝子型の HCV に対して中和活性を有する抗体を探索したところ、1a, 1b, 2a, 3a の複数の遺伝子型の HCVtcp に対して中和活性を示す抗 E1 モノクローナル抗体を見だし、この抗体のエピトープ領域を同定した。

特異的免疫反応は一度誘導されれば長期にわたり効果が持続することから、少ない投与回数で効果の持続が期待でき、薬剤耐性や重篤な副作用の問題も克服できるものと期待される。さらに Prime/Boost ワクチンに加えて、遺伝子発現量を増加した HCV-rVV あるいは炎症を惹起しないアジュバントを併用し、より強力な安全な治療効果の取得を目指す。