

平成30年11月19日 運営評議会用資料

ワクチン・アジュバント研究センター  
センター長 石井健

代理発表 保富霊長類医科学研究センター長



国立研究開発法人  
医薬基盤・健康・栄養研究所  
National Institutes of  
Biomedical Innovation, Health and Nutrition



2017年4月ワクチン・アジュバント研究センター（CVAR）は、グローバルに展開している次世代ワクチン・アジュバントの革新的研究に加え、産学官の知恵を結集し、総合的に推進・支援する日本における研究開発拠点として国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所内に設置された。革新的なワクチン・アジュバント開発に資する研究に加え、抗原製剤化、免疫評価系構築、臨床試験デザイン、副作用予測システムの開発につながる研究にも取り組んでいる。

## なぜワクチン・アジュバント研究なのか？

- 「健康・医療戦略」（関係閣僚申合せ）や「先駆けパッケージ戦略」（厚生労働省）に国の方針としてワクチンの開発を進めていくことが明記されている。
- ワクチンは予防医療の雄であり、その普及は健康長寿・医療費削減に貢献する。
- アジュバントはワクチンに必須のコンポーネントとして基礎研究・技術革新が進められている。感染症だけでなく、ガンやアレルギー治療などにも利用できることから世界中から注目を集めている。

## なぜ医薬基盤・健康・栄養研究所なのか？

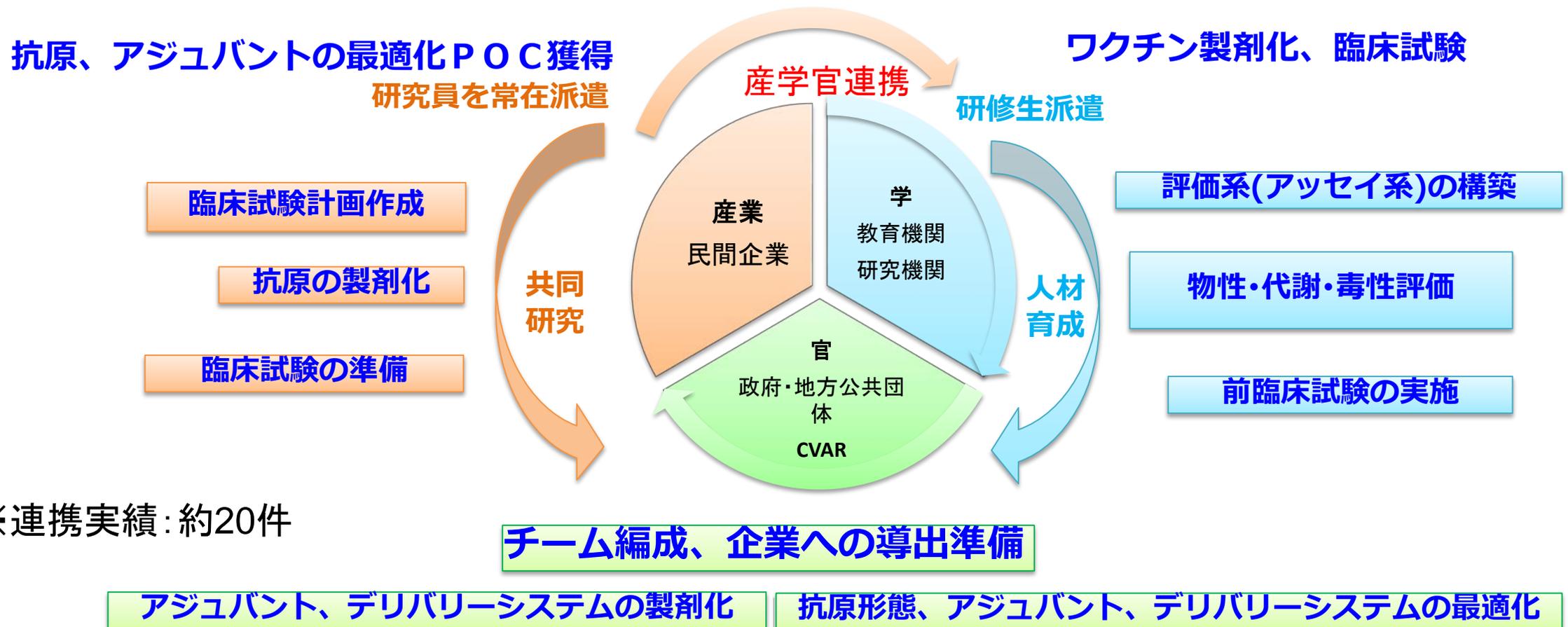
- 「予防接種に関する基本的な計画」（厚生労働省告示）では、当研究所において新規ワクチンの創出に必要な基盤的技術の研究開発が期待されている。
- 創薬支援に特化した国立研究開発法人である当研究所は、「ワクチン研究開発」を中長期計画の重点事項としており、ワクチン・アジュバント研究において世界をリードしている。
- 「ワクチン開発研究機関協議会」、「次世代アジュバント研究会」などのコンソーシアムを主宰しており、産学官の連携実績が豊富である。

# ワクチン・アジュバント研究センター(CVAR)の取り組み

## ワクチン開発研究支援体制

- 1.革新的なワクチン・アジュバント開発に資する基礎研究、基盤研究
- 2.抗原製剤化、免疫評価系構築、臨床試験デザイン、副作用予測システムの開発につながる基礎研究、基盤研究

次世代ワクチン・アジュバントの研究開発拠点として、国内外のアカデミア、企業と連携  
※研究開発を推進



※連携実績：約20件

# ワクチン・アジュバント研究センター体制図



ワクチン・アジュバント研究センター  
Center for Vaccine & Adjuvant Research

理事長  
執行部

センター長 石井 健

戦略企画部・センター事務局

- ・霊長類センター
- ・薬用植物センター
- ・創薬デザインセンター
- ・難治性センター
- ・フロンティア研究領域

## アジュバント開発プロジェクト

石井 健

- 主な研究内容
- ◆ワクチン・アジュバントの細胞内および細胞間シグナルの分子基盤とその応用
  - ◆新規ワクチン技術、アジュバントの開発

## モックアップワクチンプロジェクト

- 主な研究内容
- ◆モックアップワクチンの対象となる病原体の完全合成可能な抗原作成
  - ◆モックアップ抗原と各種アジュバントの組み合わせの最適化ワクチンの作成

## トランスレーショナル免疫プロジェクト

保富 康宏

- 主な研究内容
- ◆ヒト・サル検体を用いた免疫学的解析系の構築
  - ◆感染症、アレルギー、自己免疫性疾患を標的にしたワクチン制御の解析

## ワクチンマテリアルプロジェクト

國澤 純

- 主な研究内容
- ◆微生物機能を活用したワクチンマテリアルの創出
  - ◆食事を介した免疫制御機構の解明と健康維持における役割

## 感染病態制御ワクチンプロジェクト

今井 由美子

- 主な研究内容
- ◆ウイルス感染に対する染色体高次構造変化のダイナミクスと病原性発現機構の解明
  - ◆感染病態形成における免疫・神経臓器間相互作用の解明
  - ◆ウイルス感染の重症病態の形成を司る動的ネットワークの予測と先制治療への応用

## 免疫バイオロジクスプロジェクト

安居 輝人

- 主な研究内容
- ◆感染症・自己免疫疾患病態発現機構の解明
  - ◆自己抗体、感染症中和抗体のリコンビナント製剤開発
  - ◆感染症関連ワクチン抗原のターゲット探索とヒト免疫原性情報の集積化

## 主たる活動

- ①革新的基礎免疫研究、探索的創薬研究
- ②国内の産学官のシーズ、ニーズを汲んだシームレスなワクチン、アジュバントの開発研究

革新的基盤研究

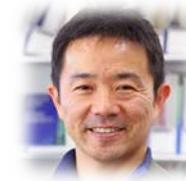
免疫評価系構築

臨床試験デザイン

有効性、安全性予測システムの開発

日本ならではの高品質で安全なワクチン創製へ！！

## アジュバント開発プロジェクト

プロジェクトリーダー  
石井 健

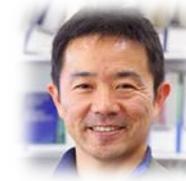
## 研究概要

感染症やその他免疫関連疾患における核酸（DNA、RNA）の免疫制御機構とその生理学的意義の解明、及び核酸を利用したワクチン・アジュバント、代替免疫療法開発を行っています。これらの研究成果をもとに、自身の臨床経験や治験審査の経験など最大限生かし、“Bench to Clinic”の具現化を目標にしております。本プロジェクトではワクチンのアジュバント開発研究に焦点を当て、既存、もしくはは現在開発中のアジュバントの作用機序やその科学的なエビデンスに基づいた有効性、安全性の向上技術の確立を目指します。

## 研究内容

- ・ ワクチン・アジュバントの細胞内および細胞間シグナルの分子基盤とその応用
- ・ 新規ワクチン技術、アジュバントの開発

## モックアップワクチンプロジェクト

プロジェクトリーダー  
石井 健

## 研究概要

近年、新型インフルエンザ、エボラ出血熱、MERS（中東呼吸器症候群）、SFTS（重症熱性血小板減少症候群）等の新たな感染症（新興感染症）の流行が世界各地で発生し、生命に重篤な影響を及ぼすものとして大きな問題となっています。

こうした問題に対し日本でも様々な研究機関・製薬企業が連携して国産の新規モックアップ（模擬）ワクチン開発研究が取り組まれています。本プロジェクトでは、あらゆる新興感染症に対応可能な新規モックアップワクチン開発研究を行い、実用化を含めたプラットフォームの構築を目指します。

## 研究内容

- モックアップワクチンの対象となる病原体の完全合成可能な抗原作成
- モックアップ抗原と各種アジュバントの組み合わせの最適化ワクチンの作成

## ワクチンマテリアルプロジェクト



プロジェクトリーダー  
國澤 純

### 研究概要

生体内の半分以上の免疫細胞が存在する腸管組織の免疫システムに着目し、感染症に対するワクチンやアレルギー・炎症性疾患を予防、改善するための免疫療法、機能性食品の開発を目指した研究を進めています。

ワクチン開発においては、近年「腸内フローラ」として注目されている腸内細菌や各種食中毒を引き起こす病原細菌といった共生・病原微生物の機能や性質を活用したワクチンデリバリーやアジュバント、ワクチン抗原の開発を行っています。また食事にも焦点を当て、食を介した免疫制御とワクチン効果への影響、さらにはそこから波及する健康科学への展開について研究を進めています。

### 研究内容

- 微生物や食品・栄養の免疫学機能解明と機能活用によるワクチンマテリアルの創出
- 病原性微生物に対するワクチンデザインと診断システムの構築

## トランスレーショナル免疫プロジェクト



プロジェクトリーダー  
保富 康宏

### 研究概要

感染症に対する防御効果、治療効果と相関性する免疫因子を見出すことで、新規ワクチンや治療法開発に繋がる研究を行うことを目指しています。そのためには動物実験モデルを用いた研究は必須であると考えており、当研究所霊長類モデルを用いて研究を進めることを実現しています。この霊長類モデルを基盤として、これまで基盤研究で得られた様々なシーズ可能性を免疫学的に検証し、ヒト臨床応用に直結するようなトランスレーショナルリサーチを推し進めています。

### 研究内容

- ヒト・サル検体を用いた免疫学的解析系の構築
- 感染症、アレルギー、自己免疫性疾患を標的にしたワクチン制御の解析

プロジェクトリーダー  
今井 由美子

### 研究概要

当研究室ではウイルス感染に対する宿主の応答、病態の形成をシステムとして理解することを目指しています。とりわけ、ウイルス感染に伴った宿主核内システムの応答、致死的重症病態の形成メカニズムに焦点を当てた研究を進めています。近年のゲノム解析技術、質量分析技術、情報解析技術などの進歩を背景に、感染症・免疫研究分野においても多階層の膨大な定量生命科学データを取得することが可能となってきました。当研究室では、国内外の研究グループと連携して、宿主エピゲノムプロファイリング、mRNA翻訳プロファイリング、感染メタボローム解析、感染一細胞トランスクリプトーム解析、ヒトマイクロバイオーム解析などの定量生命科学データを統合的に解釈して、ウイルス感染症の分子病態や重症化に関わるネットワークを解明し、マウスモデルでのゲノム合成やゲノム編集技術を応用して、これに基づいた創薬、診断法、先制医療の確立を目指した研究を行っています。本プロジェクトでは重症ウイルス感染症の病態をウイルス-宿主核内相互作用の観点から解明し、ワクチンを含む新しい治療法の基盤となる研究を目指しています。

### 研究内容

- ウイルス感染に対する染色体高次構造変化のダイナミクスと病原性発現機構の解明
- ウイルス感染に対する宿主ならびにウイルスmRNA翻訳機構の解明
- 感染病態形成における免疫・神経臓器間相互作用の解明
- ウイルス感染の重症病態の形成を司る動的ネットワークの予測

## 免疫バイオリジクスプロジェクト

プロジェクトリーダー  
安居 輝人

### 研究概要

自己免疫疾患に代表される免疫病、および感染症は、自他己抗原をトリガーとする炎症反応を伴う疾患です。それら疾患の発症機構の解明と予防・治療薬の開発を行っています。特に自己免疫疾患で認められる自己抗体、および感染症治療に用いられる免疫グロブリン製剤の中和抗体等、ヒトリコンビナント抗体開発を通じて、確定診断法や抗体治療戦略の構築を目指します。さらに、“ヒト免疫原性”に則した感染症関連ワクチン抗原のターゲット探索を行い、これらの情報集積によって、ヒトに対してより効果的で安全性の高いバイオリジクス製剤化を推進します。

### 研究内容

- 感染症・自己免疫疾患病態発現機構の解明
- 自己抗体、感染症中和抗体のリコンビナント製剤開発
- 感染症関連ワクチン抗原のターゲット探索とヒト免疫原性情報の集積化

# 日本発、世界初のアジュバントに特化した 研究会を発足（平成22年）、毎年国際シンポジウム開催

CVAR



国立研究開発法人  
医薬基盤・健康・栄養研究所  
National Institutes of  
Biomedical Innovation, Health and Nutrition

CVAR  
ワクチン・アジュバント研究センター  
Center for Vaccine & Adjuvant Research

第11回

## 次世代アジュバント研究会

Meeting of the Japanese Vaccine Adjuvant Research Consortium

<同時開催>

2nd ISV Asia Vaccine and Immunotherapeutic Symposium

2018年1月23日(火) 10:00~17:50

千里ライフサイエンスセンター5階 大阪府豊中市新千里東町1-4-2  
(地下鉄御堂筋線(北大阪急行)千里中央駅北口すぐ)



Jerome Kim  
International Vaccine Institute, Korea



Arnaud Didierlaurent  
Glaxo Smith Kline plc, Belgium



清野 宏 Hiroshi Kiyono  
東京大学医科学研究所



小檜山 康司 Kouji Kobiyama  
La Jolla Institute for Allergy and Immunology, USA



陳 俊叡 Juine-Ruey Chen  
Adimmune Corporation, Taiwan



※参加には事前申し込みが必要です。氏名、所属・役職、e-mailアドレスを明記の上、  
下記アドレスまでお申し込みください。(締切:平成30年1月18日(木))

詳しいプログラム  
は裏面です。

2017/01/24

# 次世代アジュバント研究会 会員の産学官の開発研究従事者による アジュバントの専門書を発行(5年ぶりの改訂)



## 次世代アジュバント開発のためのメカニズム解明と安全性評価

Scientific Mechanism of Action towards Safe Vaccine Adjuvant Development

監修：石井 健(医薬基盤・健康・栄養研究所)

- ★感染症、がん、アレルギーや自己免疫疾患の予防・治療方法として活用が期待されているアジュバント！
- ★有効かつ安全なアジュバントを探索するための作用メカニズム、アジュバント各論、前臨床・臨床事例、評価・審査行政を専門家が徹底解説！
- ★世界のワクチン市場の拡大に伴うアジュバント研究開発競争が激化！日本のワクチン産業活性化に向け一助となる書籍！

- 発行／2017年3月
- 定価／本体86,000円＋税
- 体裁／B5判・355頁
- ISBN978-4-7813-1238-5 C3047



### 書籍紹介

有効なワクチン開発に必須で、誘導する免疫の方向性を決めることができる「アジュバント」の開発は、今後のワクチン、免疫療法における創薬の「鍵」となると期待されている。本書は、初版にもまして、ワクチン開発研究になくてはならなくなってきた、「アジュバント」に関する、基礎研究、臨床開発、免疫学的評価法、レギュラトリーサイエンス、審査行政にわたる網羅的な内容を提供する意欲的なものである。今回も前回同様、国内はもとより、グローバルな視点でユニークかつトップレベルの仕事をしている方々に執筆をお願いした。  
(「はじめに」より抜粋)

### キーワード

アジュバント／ワクチン／メカニズム／免疫療法／免疫担当細胞／NK細胞／樹状細胞／Toll様受容体／自然免疫／獲得免疫／DAMPs／核酸／抗酸菌／原虫／細菌／真菌／STING／粘膜／DDS／サイトカイン／界面活性剤／エマルジョン／リポソーム／鉱酸塩／抗菌ペプチド／βグルカン／シクロデキストリン／がん／アレルギー／感染症／自己免疫疾患／臨床／バイオマーカー／毒性／副反応／安全性／有効性／ガイドライン／レギュレーション

### 関連書籍

- 核酸医薬の創製と応用展開 (2016年2月) T0991
- DDSキャリア作製プロトコル集 (2015年8月) S0800
- ドラッグデリバリーシステムの新展開Ⅱー核酸医薬・抗体医薬・ワクチン医療を支えるDDS技術ー (2012年3月) T0847

### 執筆者一覧(執筆順)

石井 健 医薬基盤・健康・栄養研究所	黒田悦史 大阪大学	中西憲司 兵庫医科大学	高橋宜聖 国立感染症研究所
清水敏之 東京大学	中橋理佳 東京大学	角田慎一 神戸学院大学	飯島則文 医薬基盤・健康・栄養研究所
青枝大貴 大阪大学	幸 義和 東京大学	吉開泰信 九州大学	土井雅津代 鳥居薬品(株)
細見晃司 医薬基盤・健康・栄養研究所	清野 宏 東京大学	岩田 晃 セバ・ジャパン(株)	伊藤弘康 岐阜大学
國澤 純 医薬基盤・健康・栄養研究所	日下部峻斗 医薬基盤・健康・栄養研究所	Michelle Sue Jann Lee Osaka University	石川哲也 名古屋大学
小山正平 大阪大学	林 正行 田辺三菱製薬(株)	Yoshikatsu Igari Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.	加藤孝宣 国立感染症研究所
辻村祐佑 医薬基盤・健康・栄養研究所	武村直紀 千葉大学	Kyoko Matsuda Osaka University	明里宏文 京都大学
保富康宏 医薬基盤・健康・栄養研究所	植松 智 徳島大学	Toshihiro Tsukui Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.	夏目やよい 医薬基盤・健康・栄養研究所
吉田裕樹 佐賀大学	木本貴士 徳島大学	Cevayir Coban Osaka University	水口賢司 医薬基盤・健康・栄養研究所
三宅靖延 佐賀大学	木戸 博 徳島大学	宮本朋美 富山県薬事研究所	岸下奈津子 医薬基盤・健康・栄養研究所
原 博満 鹿児島大学	中村孝司 北海道大学	長井良憲 富山大学	升田雄士 医薬基盤・健康・栄養研究所
上地貴音 九州大学	原島秀吉 北海道大学	高津聖志 富山県薬事研究所	山本拓也 医薬基盤・健康・栄養研究所
本園千尋 九州大学	赤木隆美 大阪大学	岩堀幸太 大阪大学	下村和裕 北里第一三共ワクチン(株)
下山敦史 大阪大学	明石 満 熊本大学	和田 尚 大阪大学	小松真一 POCクリニカルリサーチ(株)
深瀬浩一 大阪大学	有馬英俊 熊本大学	原田直純 三重大学	池田孝則 MSD(株)
小檜山康司 La Jolla Institute for Allergy and Immunology	本山敬一 熊本大学	珠玖 洋 三重大学	笛木 修 医薬品医療機器総合機構
瀬谷 司 北海道大学	東 大志 北九州市立大学	北畑裕司 和歌山県立医科大学	松本峰男 医薬品医療機器総合機構
松本美佐子 北海道大学	櫻井和朗 北九州市立大学	鹿島光司 東京大学	佐々木永太 国立感染症研究所
石川裕規 沖縄科学技術大学院大学	伊藤大貴 北九州市立大学	Béatrice Laupèze GSK	水上卓郎 国立感染症研究所
Glen Barber University of Miami	宮本寛子 北九州市立大学	Alberta Di Pasquale GSK	浜口 功 国立感染症研究所
石毛和也 ヤマサ醤油(株)	望月慎一 北九州市立大学	Arnaud Didierlaurent GSK	
Burcu Temizoz Osaka University	畔上達彦 東京大学		
	安田好文 兵庫医科大学		

週刊 医学のあゆみ 第264巻5号 (2018年2月3日号)

第1土曜特集

# 近未来のワクチン ——開発研究の潮流と課題

企画 石井 健 医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチン・アジュバント研究センター

## CONTENTS

### 総論

近未来ワクチン：開発研究の新展開  
わが国の感染症ワクチンにおける“真の”ワクチンギャップの解消とアンメットメディカルニーズ

### ワクチン技術とサイエンスの潮流

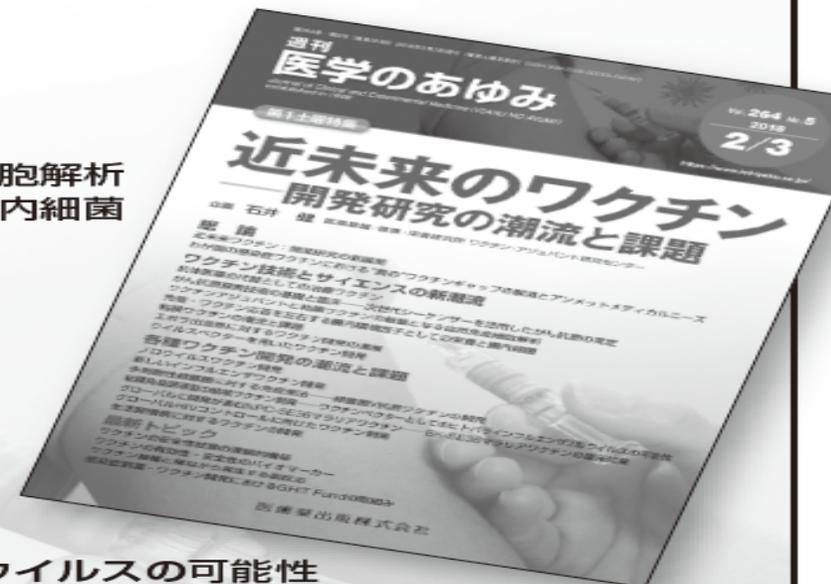
抗体医薬の代替としての治療ワクチン  
がん抗原探索技術の基礎と臨床  
——次世代シーケンサーを活用したがん抗原の同定  
ワクチンアジュバントと粘膜ワクチンの基盤となる自然免疫細胞解析  
免疫・ワクチン応答を左右する腸内環境因子としての栄養と腸内細菌  
粘膜ワクチンの潮流と課題  
エボラ出血熱に対するワクチン開発の進展  
ウイルスベクターを用いたワクチン開発

### 各種ワクチン開発の潮流と課題

ノロウイルスワクチン開発  
新しいインフルエンザワクチン開発  
多剤耐性緑膿菌に対する免疫療法  
——緑膿菌V抗原ワクチンの開発  
粘膜免疫誘導型の結核ワクチン開発  
——ワクチンベクターとしてのヒトパラインフルエンザ2型ウイルスの可能性  
グローバルに開発が進むNPC-SE36マラリアワクチン  
——BK-SE36マラリアワクチンの臨床開発  
グローバルHIVコントロールに向けたワクチン開発  
生活習慣病に対するワクチンの開発

### 最新トピック

ワクチンの安全性試験の理論的構築  
ワクチンの有効性・安全性のバイオマーカー  
ワクチン接種と稀ながら発生する副反応  
感染症新薬・ワクチン開発におけるGHIT Fundの取り組み



2018年2月3日発売  
定価（本体2,400円+税）

●弊社の全出版物の情報はホームページでご覧いただけます。 <https://www.ishiyaku.co.jp/>



医歯薬出版株式会社 / 〒113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 / TEL. 03-5395-7610

FAX. 03-5395-7611

## 背景と目的

- 世界中の人の移動が活発化する中で、MERS、ジカ熱、チクングニア熱、エボラ出血熱など、国民の脅威となる感染症が発生し、集団感染も起きている。  
日本にも感染症が進入する可能性があり、対応体制の強化は喫緊の課題。  
⇒ **未知で危険な感染症の国内発症に備え、緊急時に必要なワクチンの研究開発を行う。**

## ワクチン開発の課題と対応

- 従来のワクチン製造方法(鶏卵培養法)
  - ・ 既に承認されたワクチンでも、1年近い期間が必要。
  - ・ 集団感染(パンデミック)の場合、最低でも2年近くの期間が必要。  
(病原体から新規感染症ワクチンの設計、製剤化、非臨床、臨床試験、薬事承認までの期間)⇒ **感染症が侵入したときに、ワクチンの製剤の迅速かつ大量生産が間に合わない恐れ**

## ○新規核酸モックアップワクチンの開発

- ・ 開発体制が確立されれば、製造から検定までの期間が、3~4ヶ月程度に。  
プロトタイプワクチンの開発(新規感染症ワクチンの設計、非臨床を2ヶ月程度に短縮。
- ※ 病原体がなくても、病原体の抗原の塩基、アミノ酸配列から、事前に開発が可能。  
また、核酸の場合、短期間に大量に生産することが可能になる。

研究対象 : MERSウイルス(H28年度~)、ジカウイルス(平成29年度~)、チクングニアウイルス他(平成30年度~)

現在の状況: 平成29年度中に、**MERSウイルス、ジカウイルスのワクチンプロトタイプは完成の見込み。**  
平成30年度から、非臨床試験等、安全性確認を開始。  
平成32年度 MERSワクチンについて、承認申請を行う予定。

# 参考資料

平成29年度成果(抜粋)

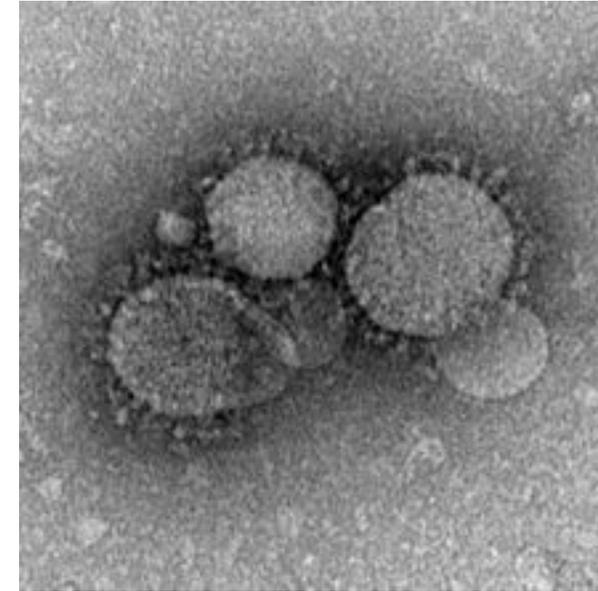
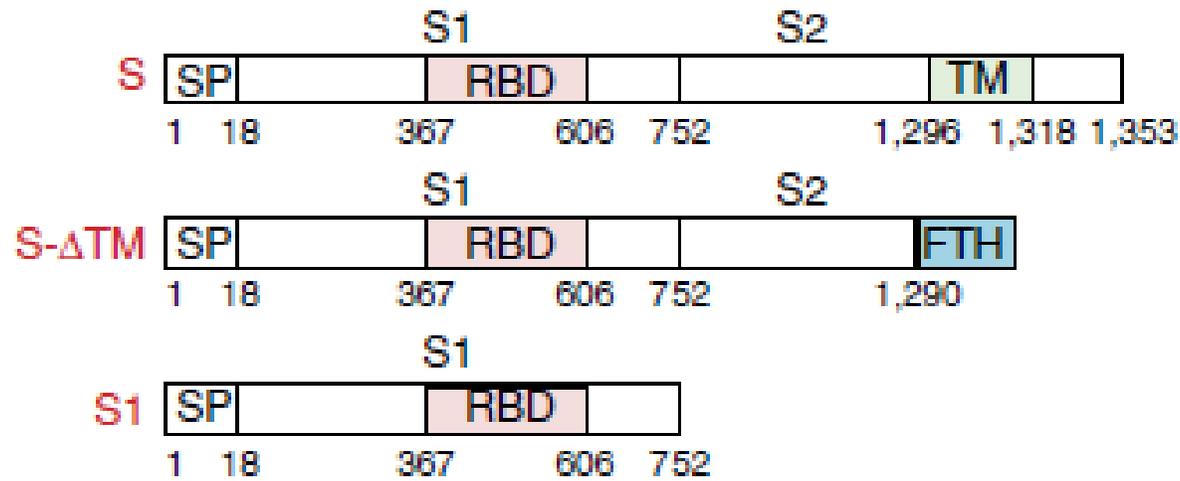
モックアップワクチンP  
+  
トランスレーショナル免疫P

MERSワクチンの開発

# MERSワクチン（LNP-mRNA）薬理評価結果

医薬基盤・健康・栄養研究所  
ワクチン・アジュバント研究センター  
モックアップワクチンプロジェクト  
＋トランスレーショナルP  
(霊長類医科学研究センターとのコラボ)

## Spike (S)抗原デザイン



LNP-mRNA

皮内投与

筋肉内投与

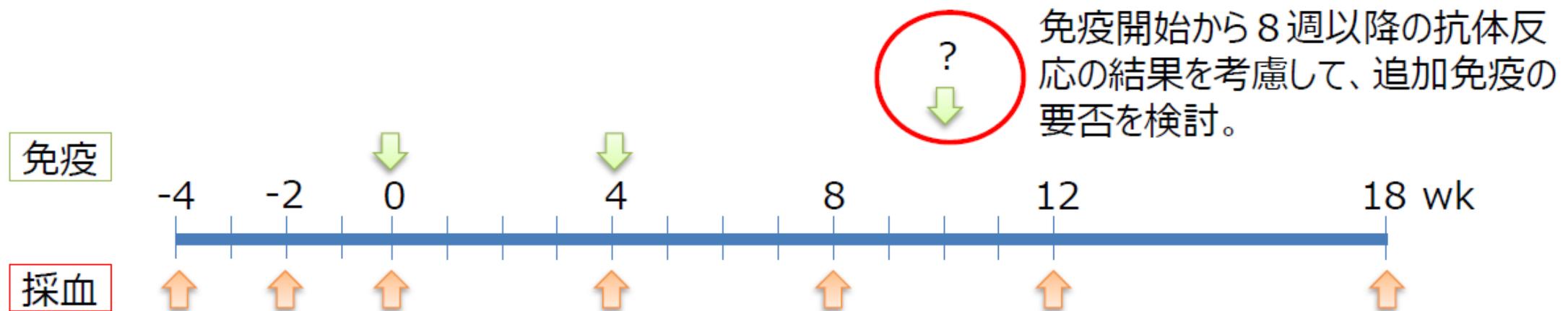
タンパク抗原

タンパク抗原+  
アジュバント

G# d	G Name	mRNA		平均粒子径 (nm)		Mice #	Comments
		(ug/ml)	封入率	Dn	Dv		
1	ID LNP MERS S	527.3	97.7%	93±26	121±34	5	20 uL/head 10 ug/head Tail base
2	ID LNP MERS S-delTM	572.4	98.0%	106±15	113±17	5	20 uL/head 10 ug/head Tail base
3	IM LNP MERS S	527.3	97.7%			5	50 uL/head 10 ug/head IM
4	IM LNP MERS S-delTM	572.4	98.0%			5	50 uL/head 10 ug/head IM
5	ID MERS S					5	MERS S 1ug/head 20 uL/head Tail base
6	ID MERS S+K3-LNT					5	MERS S+K3-LNT 10 ug/head 20 uL/head Tail base
7	NC (未処置)					3	

# サル免疫群概要 (案)

G#	群名称	核酸投与量/head	N	Comment
1	未処置	No vaccine	3	MERS非感作サル
2	LNP-MERS S FL	mRNA 0.1 mg	4	必要量 2 mg mRNA
3	LNP-OVA	mRNA 0.1 mg	4	必要量 2 mg mRNA



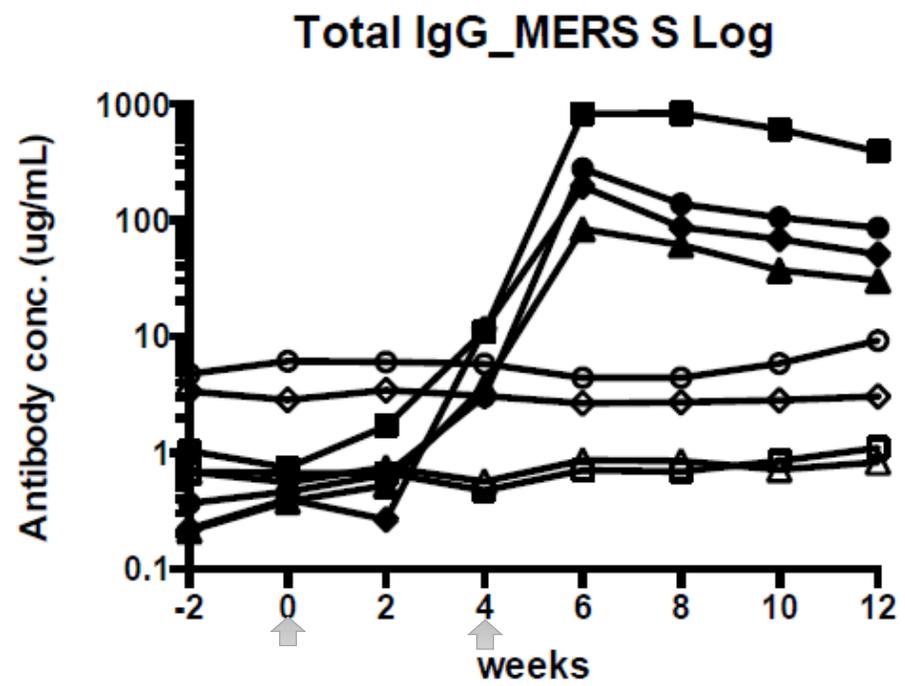
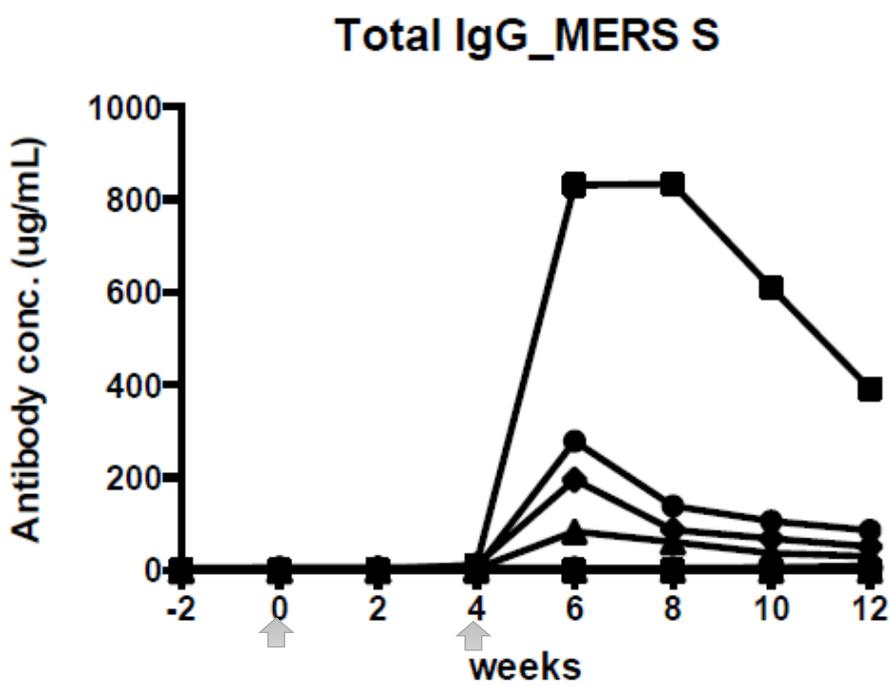
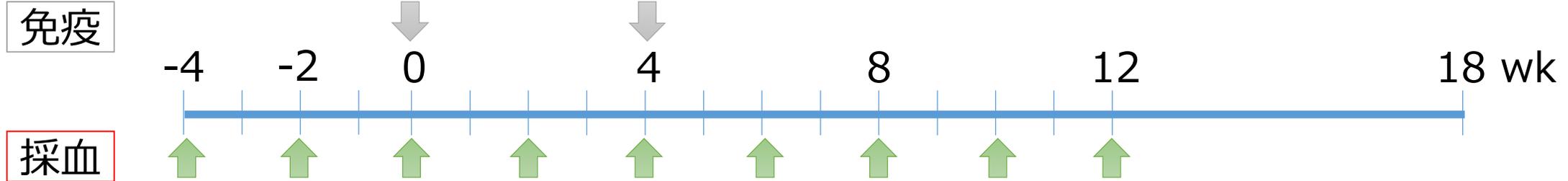
## 【採取試料】

- 血液、1mL (血算)、10 mL/head (EDTA存在下)  
→血漿とPBMCに分離 (血漿は~2 mL、PBMCsは~1\*10<sup>7</sup> cells回収見込み)

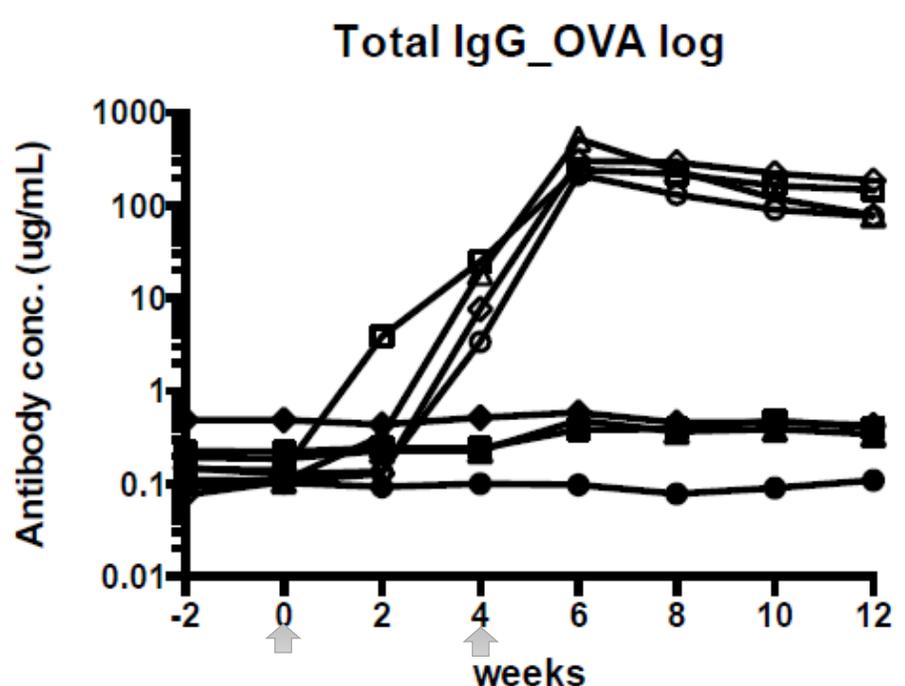
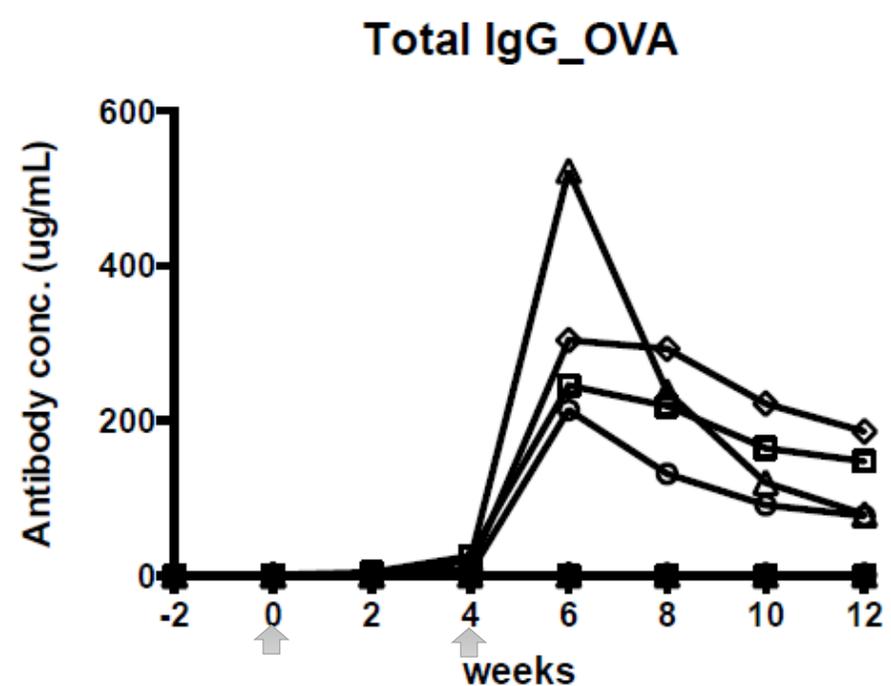
【血清】 MERS S抗原特異的IgG (IgGサブクラス解析は不可能)、中和抗体 (実施は協議)

【PBMC】 サイトカインELISA、ICS : Sプールペプチド特異的CD4/CD8 T細胞評価

# 抗体誘導能



- Monkey#1
- Monkey#2
- △ Monkey#3
- ◇ Monkey#4
- Monkey#11
- Monkey#12
- ▲ Monkey#13
- ◆ Monkey#14



LNP-mRNA初回免疫後、4週以内に発現抗原特異的な抗体の誘導が確認された。また、追加免疫によるブースト効果も認められた。追加免疫後2-4週をピークに、抗体レベルは減少傾向を示す可能性が示唆された。

## 成果:AMED CiCLE事業に採択された!

### 医薬基盤研究所 ワクチンアジュバント研究センター 再委託研究 2017年度

- マウスモデルを用いて、LNP-mRNAの薬効を評価する。薬効評価において、抗体誘導能はELISAを用いて評価し、細胞性免疫はFACSやサイトカインELISAを用いて評価する。
- サイトカインELISAは、評価対象抗原のプールペプチドを外注し、免疫マウスから調製した脾臓細胞をプールペプチドで刺激した際に産生されるサイトカイン量を測定する。LNP-mRNAの細胞傷害性T細胞は、FACS技術を用いたTetramer assayによって評価する。
- また、LNP-mRNAの生体内分布は、LNP-mRNAの局在を蛍光シグナルに変換するキットを用いて、フルオロメーター(GloMax Discover System)を用いて測定する。細胞内局在は、LNP-mRNA取り込みに関わる経路の阻害剤を用いて、共焦点顕微鏡を用いて解析する。
- 更に、薬効に至適な抗原デザインを検討するため、人工遺伝子を外注し、DNAワクチンの薬効評価系を用い、抗原デザインの絞込みを行う。

# アジュバント開発プロジェクト

- 創薬を実践する研究機能

- ワクチンアジュバント開発研究を遂行する。

- アジュバントに関する基礎研究
- 核酸アジュバントの開発、医師主導型治験
- 次世代アジュバントの開発

- 創薬を支援する研究機能

- ワクチン、アジュバントの有効性、安全性の向上を目指した活動を行う

- アジュバントデータベースプロジェクト
- ガイドライン作成
- 国際連携、アウトリーチ活動

# H29年度成果: 第一世代 免疫核酸アジュバント CpGODN:K3 (コードネーム)

アジュバント開発Pが発明者および治験AROの役割を担って開発した第一世代 CpGODN(コードネーム:K3)は日本発世界初のマラリアワクチンアジュバントとして、  
1)日本での医師主導型治験(P1a)が大阪大学医学部附属病院で終了、安全性、有効性とも良好な結果を得た。  
2)その結果を得て、現在西アフリカのブルキナファッソでGHITのサポートを得て **P1bの治験**が開始された(2016-2017)。

また、GMPロットとしての「K3」は他の臨床試験で、非臨床試験でもその有効性、安全性のデータが蓄積してきている。平成28年度成果として特記すべきは下記の3点。

1)大阪大学医学部との共同研究「**外科的切除不能肺癌に対する単剤でのCpG-ODN(K3)を用いた維持免疫療法第I相臨床試験**」を開始した(未

## 国際出願

2)京都府立大学医学部との共同研究では**対するワクチンのアジュバントとして**K3が非常に高い有効性が示唆されている(Hama *Immunol.* 2017および未発表データ)。

発明人: 石井健・佐和貞治・濱岡早枝子・内藤慶史

発明の名称: 病原性グラム陰性菌に対するワクチン

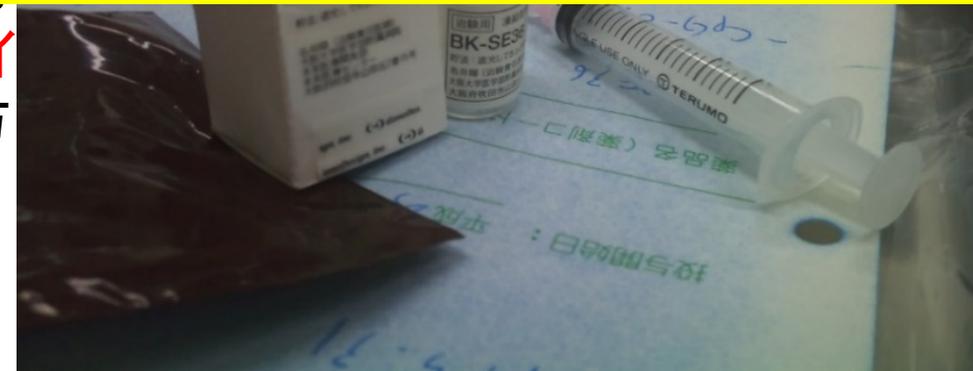
出願人: 京都府立医科大学

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

出願番号: PCT/JP2018/003991(特願2017- 20501)

3)感染症研究所との共同研究ではGMPロットでの試験後のトランスクリプトーム解析を行い、**K3の安全性、有効性のバイオマーカー候補を同定**し、第三者として将来の標準評価法、検定方法にむけて検討を開始した(Sasaki E *Vaccine.* 2017)。

そのほか、K3は多くのアカデミア、企業との臨床応用に向けた非臨床試験、臨床試験が進んでおり、今後の展開が期待される。



# 成果：第2世代CpG、K3 + cGAMP による新規免疫がん疫療法の開発

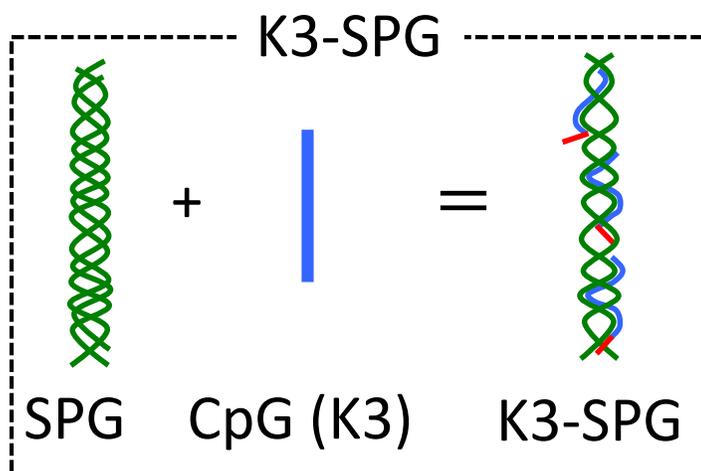
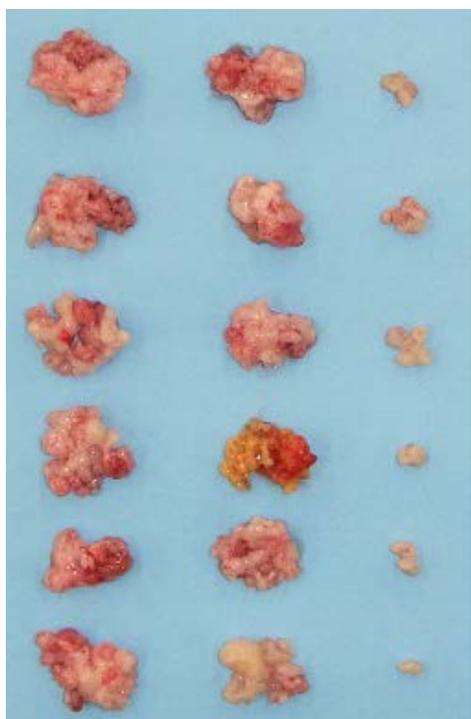
## がんワクチン療法の課題：

- 1)がん抗原のHeterogeneity: 抗原の発現プロファイルが異なっている
- 2)がん抗原の投与ルート: 投与した部位にエフェクター細胞が集積してしまう
- 3)がん抗原に対する免疫寛容: 自然免疫・獲得免疫両方の免疫抑制の存在

がん抗原を外から足さない新たながん免疫療法の可能性

## シーズ1: ナノ粒子型CpG ODN

腹膜播種モデル  
(Pan02を使用)



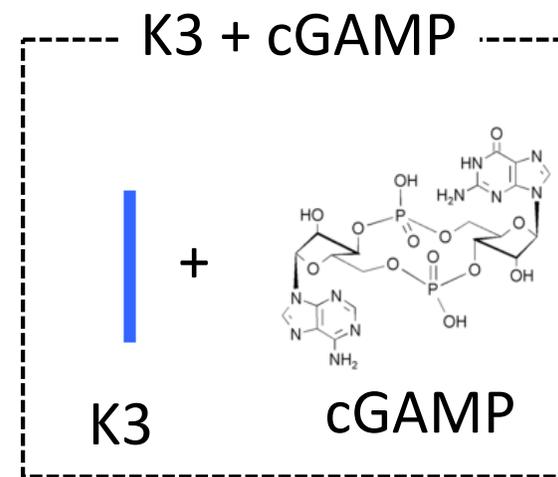
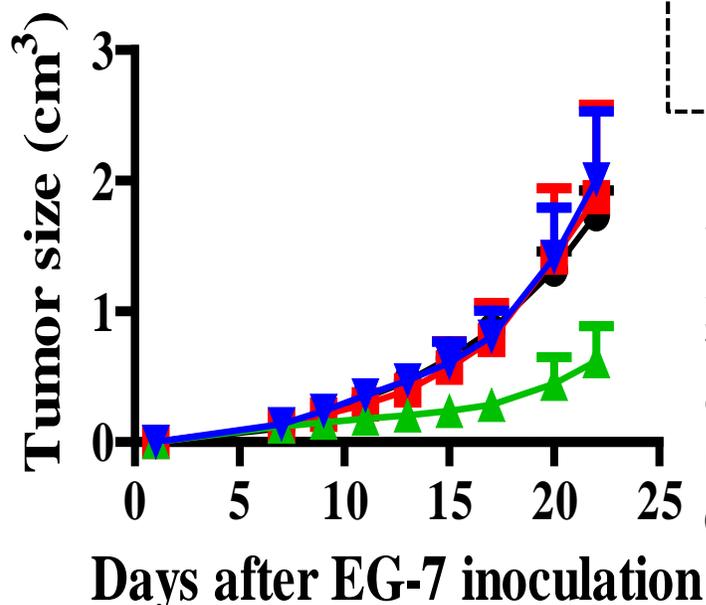
・全身性投与においてもK3-SPGは強い抗腫瘍効果を示した。  
K3=ヒト型CpGのコード名  
SPG=スエヒロタケ由来のβグルカン(シゾフィラン)

Control K3 K3-SPG

## シーズ2: 免疫核酸医薬の併用療法

● PBS    ▼ cGAMP  
■ CpG    ▲ K3 + cGAMP

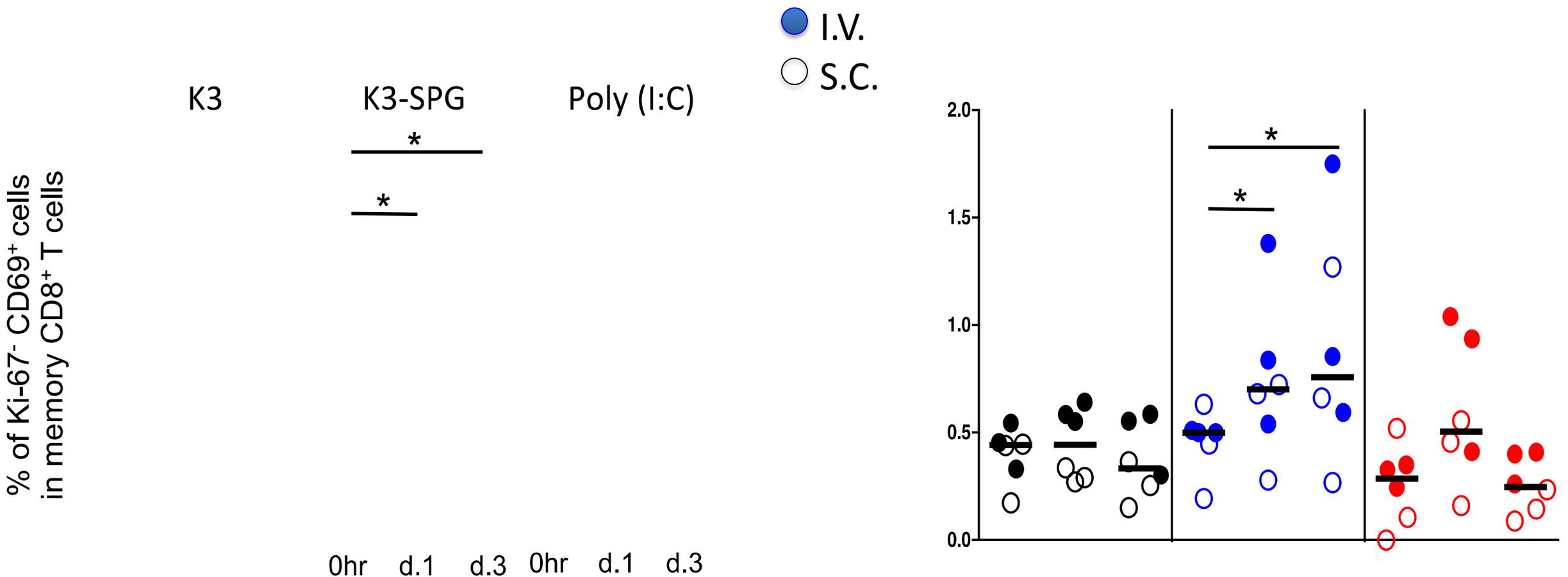
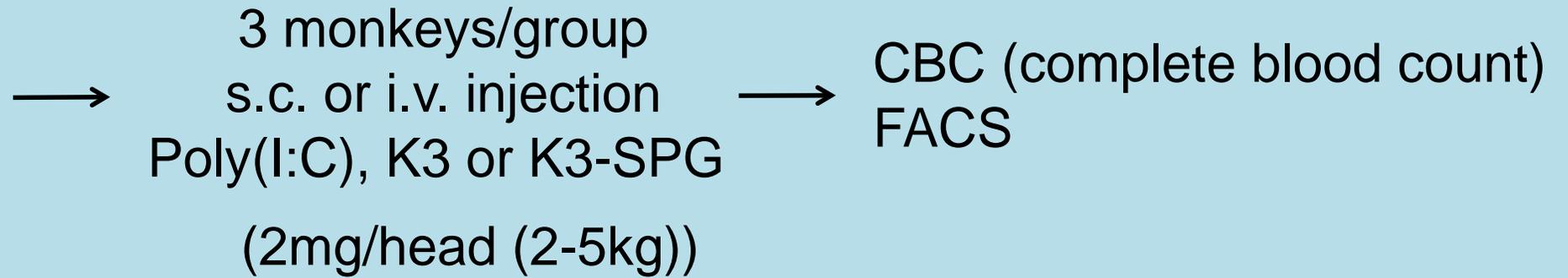
EG-7 Tumor Growth



・免疫核酸医薬を併用する事により、単独投与と比べて強い抗腫瘍効果を発揮した。  
cGAMP=STINGリガンド(Dinucleotides=cyclic GMP - cyclic AMP)

# H29成果: カニクイザルによるK3-SPG皮下投与もしくは静脈内投与はメモリーCD8T細胞を生体内で増幅させる。

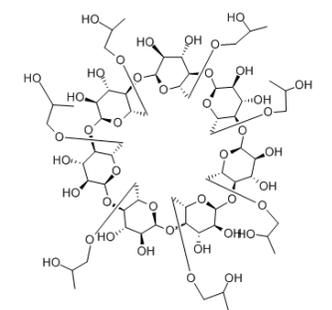
Crab-eating monkey (NIBIOHN)





# H29成果：汎用添加剤シクロデキストリンの アジュバントへのリポジショニングの成功 →企業導出

## →インフルワクチンアジュバントとして臨床試験へ

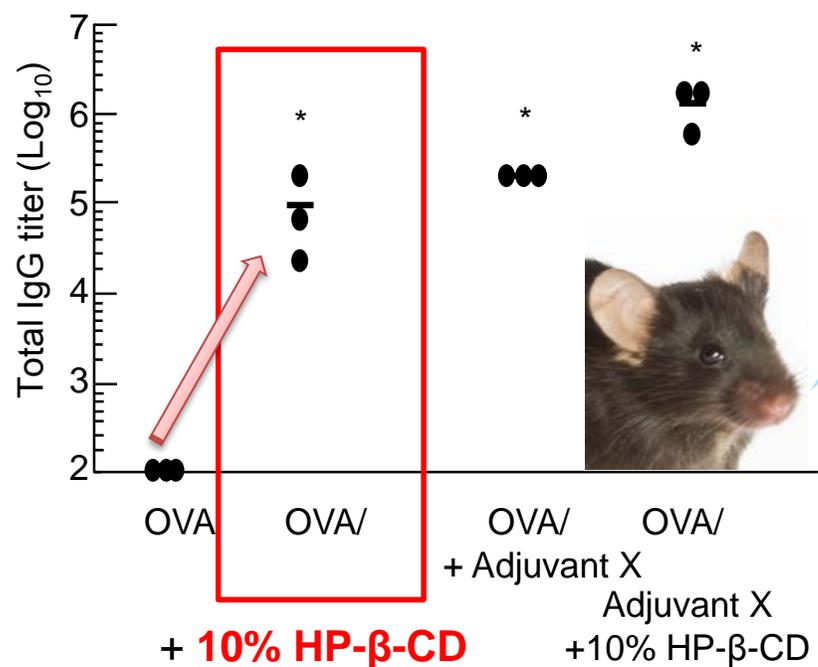


Onishi M, et al

Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin spikes local inflammation that induces Th2 cell and T follicular helper cell responses to the coadministered antigen. *J Immunol.* 2015

Kusakabe T, Ozasa K, Kobari S, Momota M, Kishishita N, Kobiyama K, Kuroda E, Ishii KJ. Intranasal hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin-adjuvanted influenza vaccine

protects against sub-heterologous virus infection *Vaccine*, 2016

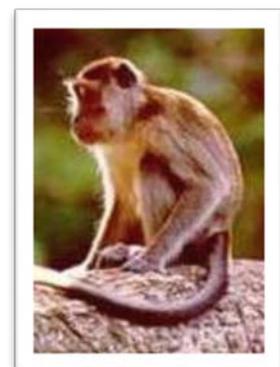


2014

Discovery of HP-bCD as a vaccine adjuvant

2015

Preclinical study (Tox, MOA)



Crab eating monkey

2017

FIH clinical trial

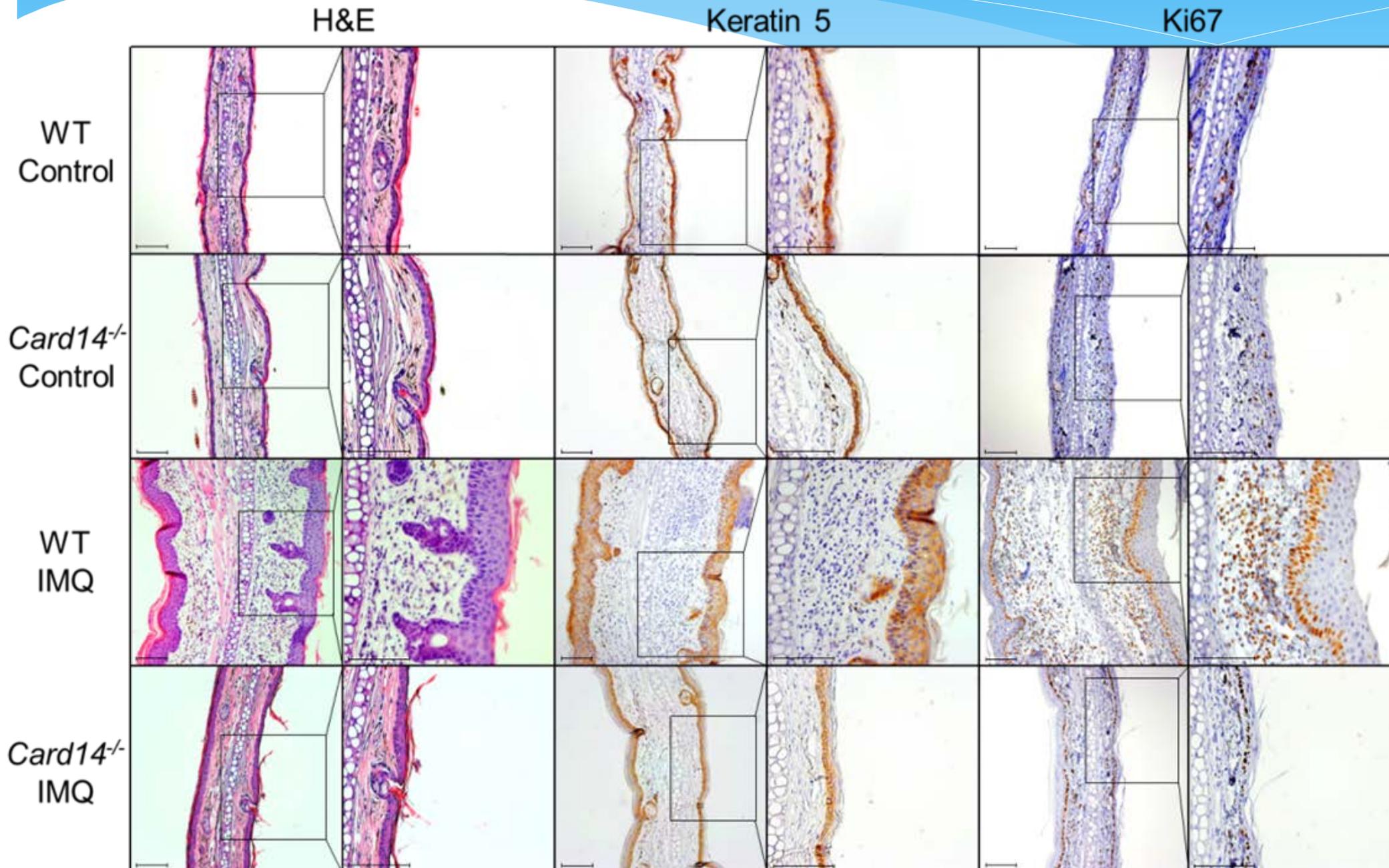
2020-22

Licensure



# H29成果

## CARD14 はマウスの乾癬発症に必須である



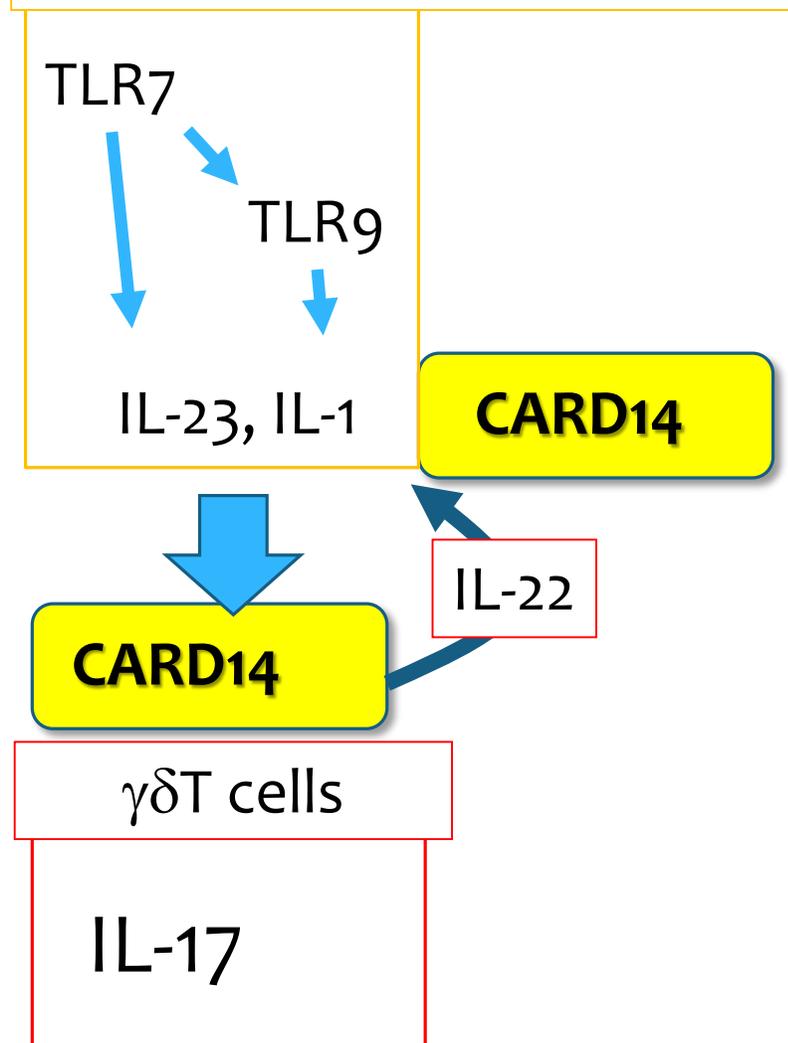
# CARD14KOマウスは乾癬は発症しないが アジュバント効果に変化はない = 創薬ターゲットになりうる

- \* 根本治療につなげることが可能な乾癬の原因疾患をターゲットとした薬剤はいまだなし。
- \* CARD14KOマウスには顕著な異常が見られない  
= CARD14の創薬ターゲットとのしても魅力

発明の名称: CARD14を用いた治療、診断およびスクリーニング  
発明人 : 石井健、田中麻優里  
出願人 : 医薬基盤健康栄養研究所  
出願番号 : 特願2015-200948  
出願日 : 2015年10月09日

2018年 2月15日 PCT出願終了  
PCT/JP2016/004521

Keratinocytes, Macrophages  
Neutrophils, DCs



# H29成果:エキソソームをターゲットとした新規ワクチン技術の

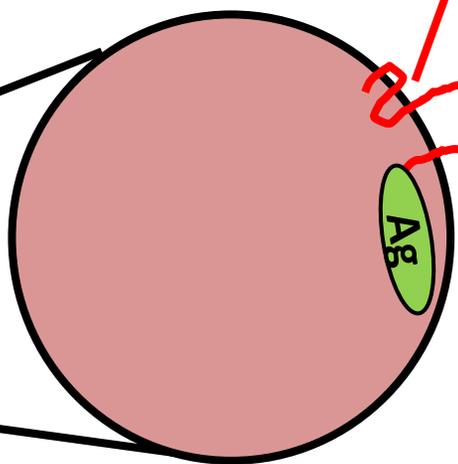
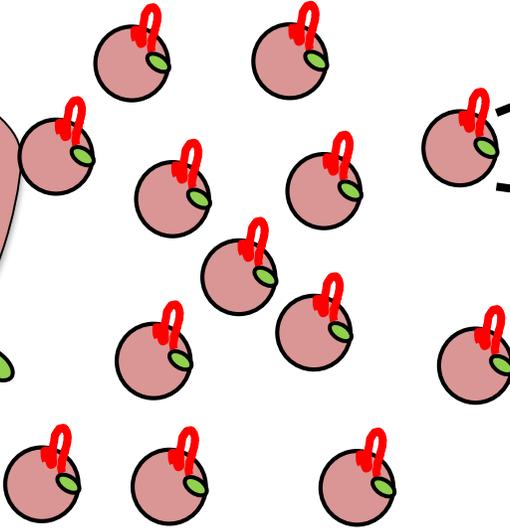
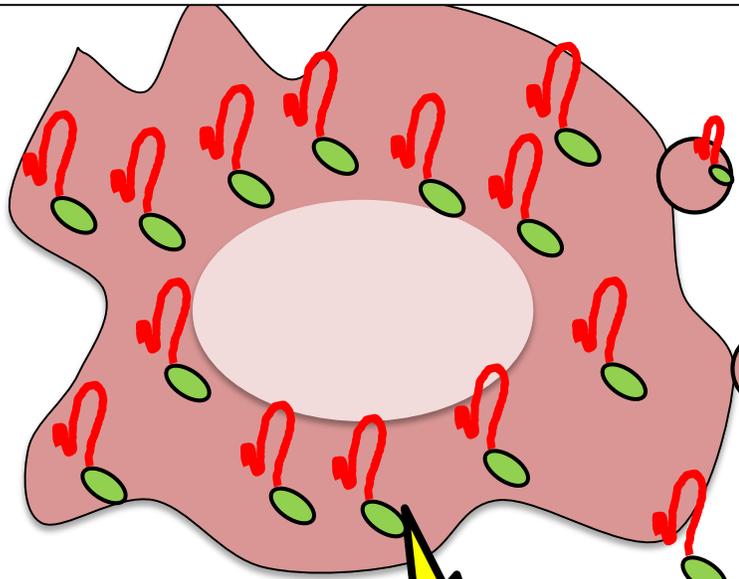
## 開発

Dendritic cells or muscle cells

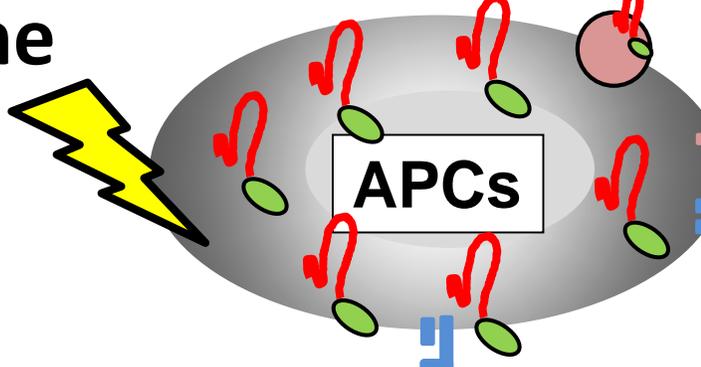
Exosome contains target antigen

Exosome

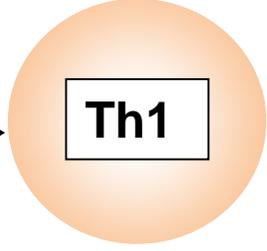
CD63



DNA vaccine



Naïve T cells



CD8 T cells

特許出願

発明の名称: エキソソーム標的DNAワクチン  
発明人 : 石井健、神沼智裕、小檜山康司  
出願人 : 医薬基盤健康栄養研究所  
出願番号 : PCT/JP2016/001900

# H29成果 「温泉」免疫研究

## マンダム株式会社との共同研究

温泉免疫＝皮膚免疫に対するアラム等の温泉ミネラル成分の役割

発明人： 石井健・齋藤香織・藤田郁尚・岡田文裕  
発明の名称： TRPチャンネル活性抑制剤  
出願人： 株式会社マンダム  
国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所  
出願番号： 特願2018-064969

発明人： 石井健・齋藤香織・藤田郁尚・岡田文裕  
発明の名称： 炎症予防剤のスクリーニング方法およびサイトカイン産生抑制剤  
出願人： 株式会社マンダム  
国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所  
出願番号： 特願2018-048603

発明人： 石井健・鳥山真奈美・藤田郁尚・岡田文裕  
発明の名称： 免疫関連疾患の指標の検出方法  
出願人： 株式会社マンダム、国立大学法人 大阪大学  
国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所  
出願番号： 特願2018-042851

# 共同研究リスト (過去3年分含む)

## 企業との共同研究

- 第一三共
- アステラス
- シオノギ
- ゼリア新薬
- マンダム
- 日本新薬
- タナベ三菱
- 阪大微研会
- 鳥居薬品
- ジーンデザイン
- UMNファーマ
- ソフセラ
- 久光製薬
- MTA締結**
- GSK
- サノフィ
- 武田製薬
- ライセンス**
- OIDEファンド(三菱UFJ)

CiCLE助成決定!

研究員を  
常在派遣  
(真の  
産学官連携)

シーズからベンチャー  
企業へ!

## アカデミア、NPOとの共同研究(一部のみ掲載)

- DNDi(スイスのNTD関連創薬NGO)
- IDRI(アメリカのアジュバント開発NGO)
- シンガポール国立大学(NUS) (学生派遣)
- カロリンスカ研究所(学生派遣)
- トルコ Bilkent大学、METU(学生派遣)
- 国立感染症研究所
- 東京大学(医科研)
- 京都大学
- 大阪大学(微研、IFREC, 医学部、薬学)
  - 共同治験、臨床試験進行中(阪大病院)
  - 包括連携(IFREC-中外製薬、大塚製薬)
- 名古屋大学
- 奈良先端科学技術大学院大学
- 三重大学(がん免疫複合療法治験準備)
- 金沢大学
- 兵庫医科大学
- 九州大学
- 山口大学(ライセンス-臨床研究)
- 熊本大学(学生派遣)
- 東京理科大学、横浜市立大学(学生派遣、客員教授)

ディスカバリーから3  
年で臨床試験!