第 13 回次世代アジュバント研究会

13th Meeting of the Japanese Vaccine Adjuvant Research Consortium

2020 年 1 月 21 日(火)

千里ライフサイエンスセンター

主 催：国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
次世代アジュバント研究会
AMED 創薬基盤推進研究事業
「革新的技術に裏打ちされた有効かつ安全な次世代アジュバント開発」研究班

後 援：国立研究開発法人日本医療研究開発機構

協 賛：株式会社テクノスルガ・ラボ、小林製薬株式会社、日東薬品工業株式会社
キリンホールディングス株式会社、株式会社ジーンデザイン、株式会社ニコンインステック
大阪薬研株式会社

NIBIOHN 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

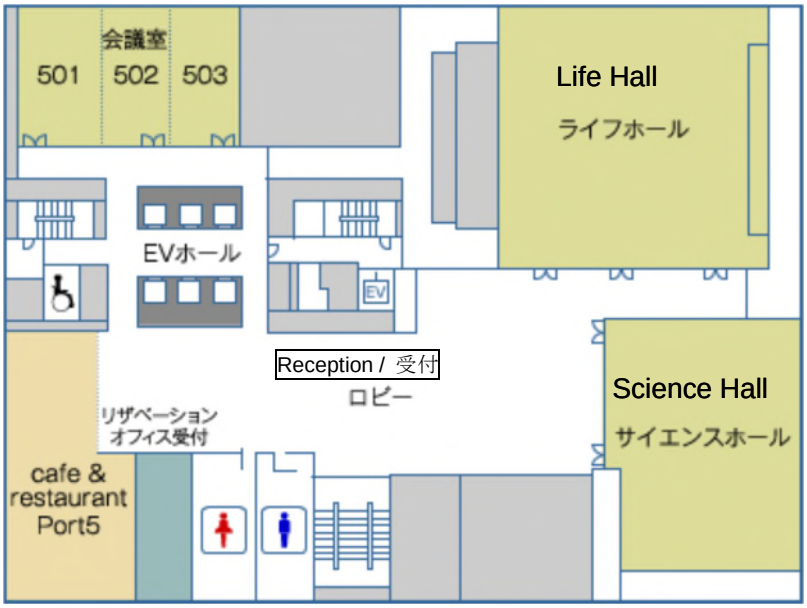
Contents　/　目次

Program　/　プログラム・・**P.2　~　P.6**

Abstracts of oral presentation /　口演要旨・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・**O-01 ~ O-10**

Abstracts of poster presentation /　ポスター要旨・・・・・・・・・・・・・・**P-01 ~ P-21**

Venue ／ 会場



Venue for oral presentation
January 21　10:00-16:55

Venue for poster presentation
January 21　9:40-16:30

Notice /　注意

(1) Smoking is allowed only in the designated room on the 6th floor.
喫煙される方は、6 階の喫煙場所でお願いします。
館内のそれ以外の場所での喫煙は禁じられています。

(2) Please turned off your cell phone or put them on vibrate during the presentations.
講演中は、携帯電話は電源を切るかマナーモードにしてください。

Program for oral presentation　/　口演プログラム

■ **Registration (9:00)**

1. Meeting of the Japanese Vaccine Adjuvant Research Consortium（10:00 ~ 16:50）

◆Opening remarks（10:00 ~ 10:05）

Koichi Yamanishi / The research foundation for microbial disease of Osaka University

◆Part 1 （10:05 ~ 11:25）

＜session chair＞ Sho Yamasaki/ Osaka University
Yumiko Imai / NIBIOHN

【O-01】 10:05 ~10:35
「Antigen-specific mucosal immunity regulates development of intestinal bacteria-mediated diseases」
Satoshi Uematsu / Osaka City University

【O-02】 10:35 ~11:05
「Development of DNA/RNA vaccine by using intracellular environment- responsive lipid-like material」
Hidetaka Akita / Chiba University

【O-03】 11:05 ~11:25
「Identification of novel CD1d ligands containing modified lipid moieties and their application to adjuvant development」
Shinsuke Inuki / Kyoto University

2. Lunch Break（11:25 ~ 12:30）

3. Poster session（12:30 ~ 13:30）

◆Please feel free to come to Science Hall. Poster presenters will stand by their poster and be prepared to answer questions from attendees.

◆Part 2 （13:30 ~ 14:50）

＜session chair＞ Etsushi Kuroda / NIBIOHN, Hyogo College of Medicine
Jun Kunisawa/ NIBIOHN

【O-04】 13:30 ~13:50
「Development of an adjuvant evaluation method for promoting safe and effective adjuvant development」
Eita　Sasaki / National Institute of Infectious Diseases

【O-05】13:50 ~14:20

「感染症予防ワクチンの承認審査及び相談業務」

小川　孝 ／ 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

【O-06】 14:20 ~14:50

「Deep learning of vaccine adjuvant by machine learning and immunology」

Ken J. ISHII / The University of Tokyo

4. Coffee break（14:50 ~ 15:10）

◆Part 3 （15:10 ~ 16:40）

＜session chair＞ Ken J. Ishii / The University of Tokyo

Teruhito YASUI / NIBIOHN

【O-07】 15:10 ~15:25

「Long-lived memory CTL-inducing adjuvant using chemokine XCL1」

Kazuhiko Matsuo / Kindai University

【O-08】 15:25 ~15:40

「Immunoadjuvant with peroxidase activity」

Tadao OHNO / Cell-Medicine, Inc.

【O-09】 15:40 ~16:10

「Live cell imaging of DAMPs release associated with inflammatory cell death」

Yoshitaka Shirasaki / The University of Tokyo

【O-10】 16:10 ~16:40

「Screening of Adjuvant Candidates and their modes of action」

Etsushi Kuroda / NIBIOHN, Hyogo College of Medicine

◆ Closing remarks（16:40 ~ 16:50）

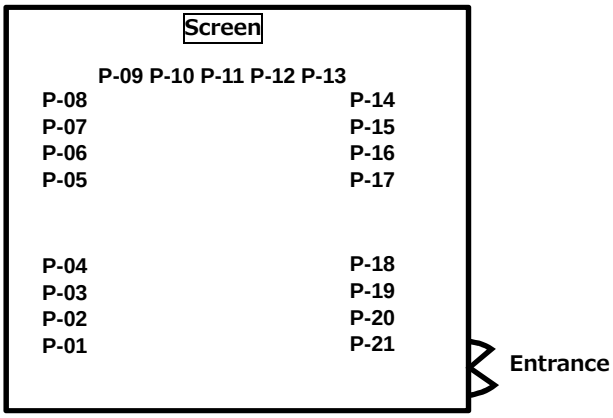
Yoshihiro Yoneda / NIBIOHN

Program for poster presentation / ポスター発表プログラム

【 January 21, 2020 (9:40 ～ 16:30)】

■ **Poster session : Poster presenters will stand by their poster and be prepared to answer questions from attendees from 12:30 to 13:30.**

＜Poster Layout ＞Science Hall



【P-01】

Immunoadjuvant with peroxidase activity

Tadao OHNO / Cell-Medicine, Inc.

【P-02】

Aberrant STING activation caused by gain-of-function mutations can lead to colitis

Takayuki Shibahara / Osaka University

【P-03】

Adjuvant effects of the combined use of CpG ODN and aluminum salts for influenza vaccine

Meito Shibuya / Osaka University

【P-04】

Tetragalloyl-D-Lysin Dendrimer improves the immunogenicity of intranasal Influenza vaccine.

Ryotarou Mitsumata / DENKA SEIKEN CO., LTD.

【P-05】

Chemically synthesized *Alcaligenes* lipid A augments nasal vaccine effect to prevent pneumococcal infection through Th17 response

Ken Yoshii / National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN)

【P-06】

Practical enzymatic production of 3’3’-cyclic GMP-AMP

Ko Yoshida, Kazuya Ishige / Yamasa Corporation

【P-07】

Crocin as a safe and novel mucosal adjuvant to whole inactivated influenza virus

Naoto Yoshino / Iwate Medical University

【P-08】

Identifying the cell surface receptor for nucleic acid-based adjuvants

Satoki Kitagawa / Osaka University

【P-09】

Lymphoid-resident commensal bacteria *Alcaligenes*-derived lipid A as an effective vaccine adjuvant to augment Th17 responses

Yunru Wang / Osaka University

【P-10】

Effectiveness of CpG-ODN as the adjuvant for allergen immunotherapy vaccine

Keisuke Suzuki / TORII PHARMACEUTICAL CO., LTD.

【P-11】

Activation of innate immunity in patients with advanced lung cancer following administration of CpG ODN (K3): A phase I clinical study

Tomoyuki Otsuka / Osaka International Cancer Institute

【P-12】

Synthesis of a novel hemin-containing copolymer and evaluation of its immunostimulatory effects

Tomohiko Yamazaki / National Institute for Materials Science (NIMS)

【P-13】

How dose Helicobacter pylori evade the humoral immunity?

Ryota Otsubo / Osaka University

【P-14】

Long-lived memory CTL-inducing adjuvant using chemokine XCL1

Kazuhiko Matsuo / Kindai University

【P-15】

Identification of autoimmune disease-related endogenous TLR7 ligand and its application for adjuvant

Hideo Negishi / The University of Tokyo

【P-16】

Immunologic potential of herbal medicines as vaccine adjuvant

Kou Hioki / The University of Tokyo

【P-17】

Development of a new mucosal vaccine using CpG-ODN and curdlan

Masaki Shimohigoshi / Osaka City University

【P-18】

Evaluation of humoral immune responses based on comprehensive analysis of B cell responsiveness in human peripheral blood

Takeharu Minamitani / National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition (NIBIOHN)

【P-19】

Immunological mechanism of synergistic anti-cancer activities by activation of TLR9 and STING

Burcu Temizoz / The University of Tokyo

【P-20】

Parallel induction of type-2 and type-1 immune responses by the combination of DAMP-inducing and PAMP adjuvants

Tomoya Hayashi / The University of Tokyo

【P-21】

Innate immune responses in macrophages by infection of influenza viruses with different internal genes

Kayoko Sato / National Institute of Infectious Diseases

Abstract of oral presentation / 口演要旨　【O-01】

Antigen-specific mucosal immunity regulates development of intestinal bacteria-mediated diseases
抗原特異的な粘膜免疫は腸内細菌が介在する疾患の発症を制御する

Satoshi Uematsu
植松　智

Department of Immunology and Genomics, Osaka City University Graduate School of Medicine／Division of Innate Immune Regulation, International Research and Development Center for Mucosal Vaccines, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
大阪市立大学大学院医学研究科ゲノム免疫学／東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センター自然免疫制御分野

Abstract
強い全身免疫と粘膜免疫の両方を誘導できる次世代粘膜ワクチンの開発が期待されている。私たちは、マウスにおいて Toll-like receptor 9 のリガンドである CpG オリゴヌクレオチドと Dectin-1 のリガンドであるカードランをアジュバントとして併用することにより、筋注によって抗原特異的な血中 IgG と抗原特異的な糞中 IgA を誘導できることを見出した。このプライミング後、標的臓器に対して抗原だけを投与することによって著しく高力価で長期に続く抗原特異的な分泌型 IgA の産生を誘導することが出来た。この免疫は、肺炎球菌の感染を非常に効果的に抑制した。腸内の常在菌である *Clostridium ramosum*（*C. ramosum*）は、肥満者や糖尿病患者の腸管に多く存在することが報告されており、高脂肪食摂取で増えることが知られており、上皮の糖取り込み受容体の発現上昇を介して糖尿病の発症に関わると考えられている。*C. ramosum* を豊富に持つ肥満者の糞便を無菌マウスに移植したマウスに関して、*C. ramosum* を抗原として当該方法によってワクチン接種をしておくと、高脂肪食負荷をかけても、体重増加と糖尿病の発症が顕著に抑制された。ワクチンによって誘導された *C. ramosum* 特異的な IgA によって、高脂肪食負荷をかけても腸管での増加は起こらず、疾患の発症が予防されたと考えられる。以上のことから当該ワクチン接種法は、粘膜面において自在に抗原特異的な sIgA を誘導できる画期的な方法であり、粘膜から侵入する様々な病原菌の制御法として期待されるだけでなく、腸内細菌によって誘導される疾患の制御にも応用できると考えられた。

Abstract of oral presentation / 口演要旨　【O-02】

Development of DNA/RNA vaccine by using intracellular environment- responsive lipid-like material
細胞内環境応答性材料 ssPalm を基盤とした DNA/RNA ワクチン開発

Hidetaka Akita
秋田　英万

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University
千葉大学大学院薬学研究院

Abstract
昨今のビッグデータや AI 技術の進展により、癌におけるネオ抗原が個々の患者において同定される時代が訪れようとしている。この時代背景の基、多様な癌抗原に対して特異的に細胞性免疫を活性化することを可能とする DNA/RNA ワクチンは、個別化癌治療を実現するための技術として極めて有用であると考えられる。DNA/RNA ワクチンが機能を発揮するためには、これらの核酸を細胞内へ効率的に送達するための技術が必要である。我々はこれまで、細胞内環境に応答して正に帯電し、自己崩壊するナノ粒子を構築するための脂質様材料として、ss-cleavable pH-Activated Lipid-like Material (ssPalm)を開発してきた。ssPalm は２本の脂溶性足場を有することから、核酸を内封した脂質ナノ粒子を形成する。さらに、ssPalm はその分子内にエンドソーム内の低 pH 環境でプロトン化をうけることで正に帯電する第三級アミンと、細胞質などの還元環境において切断されるジスルフィド結合からを有する。本研究では、遺伝子発現やサイトカイン産生誘導能、抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞の活性化能、さらには抗腫瘍効果等についての結果を示しながら、DNA/RNA ワクチンを開発する上で、ビタミン E を疎水性足場として採用した ssPalm(ssPalmE)を用いることの有用性について紹介する。また、その免疫活性化メカニズムについてはまだ未解明な点は多いが、我々は ssPalmE から形成されるナノ粒子がリンパ節のマクロファージに効率的に取り込まれることを示している。現在、リンパ節内において遺伝子が発現する部位の同定などを進めており、これらの結果についても紹介する。

一方、ssPalmE が免疫活性化能を有することを受け、我々は、蛋白補充療法や特定の蛋白質の発現をノックダウンする上では、免疫を活性化しにくい ssPalm を別途開発することの重要性を認識した。我々は、オレイン酸を足場とし、さらなる細胞内における分解性を付与した ssPalm (ssPalmO-Phe-P4C2)を開発した。本分子の設計と Proof of Concept についても併せて紹介したい。

参考文献：　Kawai M. et al. Nanomedicine. 14(8):2587-2597 (2018)
Tateshita N et al. J Control Release 310:36-46 (2019)

Abstract of oral presentation / 口演要旨　【0–03】

Identification of novel CD1d ligands containing modified lipid moieties and their application to adjuvant development
脂質改変型 CD1d リガンドの創製とアジュバント開発への応用

Shinsuke Inuki[1,2], Yukari Fujimoto[1]
井貫　晋輔 [1,2]、藤本　ゆかり [1]

[1]Graduate School of Science and Technology, Keio University and [2]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University
[1] 慶應義塾大学理工学部化学科、[2] 京都大学大学院薬学研究科

Abstract
　Natural Killer T（NKT）細胞は、抗原提示タンパク質 CD1d と α-GalCer などの糖脂質リガンドとの複合体を認識し、活性化される。活性化された NKT 細胞は、IFN-γ, IL-4, IL-17 など様々なサイトカインを誘導し、免疫応答を調節する。これらのサイトカインの誘導量や選択性は CD1d リガンドの構造の違いによって制御可能であることが報告されている。そのため、ワクチンアジュバントや自己免疫疾患の治療薬の開発に向け、これまでに様々な糖脂質誘導体が合成されてきた。我々も、これらの誘導化研究の一環として、α-GalCer の長鎖脂肪酸部位に様々な官能基を導入した脂質改変型 α-GalCer 誘導体を開発してきた。CD1d の脂質認識ポケット中の極性アミノ酸残基と相互作用可能な極性官能基を α-GalCer の長鎖脂肪酸部位に導入するとサイトカイン誘導活性が向上した。[1)] また、極性官能基を含む脂肪酸部位に対する種々の構造変換を行った結果、脂質鎖長の改変やフェニル基などの導入によって、サイトカイン誘導選択性を制御可能であることを見出した。[2), 3)] 特に、我々が見出した一連の誘導体は、IL-4, IL-17 などに対する選択的な誘導活性を示した。本発表では、脂質改変型 α-GalCer 誘導体の構造活性相関研究についての詳細と、これら誘導体のアジュバントとしての機能評価について紹介する。

参考文献

1) Inuki, S.; Aiba, T.; Hirata, N.; Ichihara, O.; Yoshidome, D.; Kita, S.; Maenaka, K.; Fukase, K.; Fujimoto, Y. *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 3132–3139.
2) Inuki, S.; Kashiwabara, E.; Hirata, N.; Kishi, J.; Nabika, E.; Fujimoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 9655–9659.
3) Kishi, J.; Inuki, S.; Hirata, N.; Kashiwabara, E.; Yoshidome, D.; Ichihara, O.; Fujimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 970–973.

Abstract of oral presentation / 口演要旨　【O-04】

Development of an adjuvant evaluation method for promoting safe and effective adjuvant development
安全かつ有効なアジュバント創出を目指したアジュバント評価法の開発

Eita　Sasaki
佐々木　永太

Department of Safety Research on Blood and Biological Products, National Institute of Infectious Diseases
国立感染症研究所 血液・安全性研究部

Abstract
　ワクチン接種はヒトの病原体感染防御において極めて重要な手段である。ワクチンの有効性を高めるためにはアジュバントの添加が有用であるが、ワクチンには高い安全性と有効性が求められており、両者のバランスのとれたアジュバントを開発することが極めて重要である。そこで、本研究ではアジュバント開発において、有効性と安全性を迅速に評価するための、新たな評価系の開発を *in vivo* および *in vitro* にて行った。マウスにワクチン・アジュバント接種 16 時間後のゲノミクス解析から抽出された、肺に発現する 16 個のバイオマーカー遺伝子発現を評価に用いた。*In vitro* の系ではヒト末梢血単核細胞（PBMC）の培養系を用いた。さらに、それぞれのワクチン・アジュバントの有効性と毒性を解析するため、免疫後のマウスの鼻腔洗浄液・肺胞洗浄液中 IgA/血清中 IgG 抗体産生量、サイトカイン産生量および抗原特異的 *in vivo* 細胞傷害性 T 細胞（CTL）killing assay 等の免疫学的解析を実施した。作用機序の異なるアジュバント添加ワクチンをマウスに接種したところ、接種 16 時間後の肺において、それぞれ特徴的なマーカー遺伝子発現プロファイルが得られた。ヒトで毒性を示す R848 や、Poly I:C は 16 個のバイオマーカー遺伝子がほぼ全て高い発現上昇を示したことから、16 個の遺伝子の総発現レベルは免疫原性としての安全性評価指標となることが判明した。次に、各種遺伝子発現が示すそれぞれのワクチン・アジュバントの機能について解析したところ、*Timp1* 遺伝子は肺への細胞傷害性を反映するバイオマーカーであることが判明した。さらに、1 型 interferon（IFN）シグナル活性化と白血球減少毒性の指標となるバイオマーカー遺伝子セット、抗原特異的 CTL 誘導の指標となるバイオマーカー遺伝子セット、IgA 産生誘導の指標となるバイオマーカー遺伝子セットの同定に成功した。また、PBMC を用いた *in vitro* 評価系では、主に炎症性サイトカイン誘導ならびに 1 型 IFN 誘導による毒性評価に有用であることが示された。本試験系はアジュバント開発におけるシーズ探索等のスクリーニング技術への応用が期待される。

感染症予防ワクチンの承認審査及び相談業務

小川　孝

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 ワクチン等審査部

Abstract

アカデミア機関やベンチャー企業において研究されている有望な医薬品候補を実用化（製造販売）するためには、法律（医薬品医療機器等法）に基づき、品質、有効性及び安全性に関する試験成績を添付して、品目ごとに国に申請を行い、審査を経て、厚生労働大臣の承認を受ける必要があります。

医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、承認申請に必要となる試験成績が効率的に取得できるよう、試験項目の充足性、試験プロトコール等に関する相談業務を実施しており、アカデミア機関等は開発の初期段階から相談することができます。また、PMDA が実施した審査の結果については審査報告書として、試験計画等の考え方や留意点についてはガイドラインとして公開しており、PMDA のホームページにおいて閲覧することができます。なお、申請又は相談された医薬品のうち、感染症の予防を目的としたワクチンについては、PMDA のワクチン等審査部が承認審査及び相談業務を担当しています。

本講演では、日本において感染症予防ワクチンの実用化を目指すアカデミア機関等の皆様に薬事制度への理解を深めていただくことを目的に、ワクチンに関する承認審査及び相談業務を説明するとともに、ワクチンのガイドライン作成・改訂に向けた最近の動向を紹介します。

レギュラトリーサイエンス（RS）総合相談・戦略相談
http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0003.html
審査報告書及び添付文書
http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/
医薬品のガイドライン
http://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/guidance-guideline/0001.html
感染症予防ワクチンの関連通知
http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0032.html

Abstract of oral presentation / 口演要旨　【O-06】

Deep learning of vaccine adjuvant by machine learning and immunology
機械学習と免疫学を駆使したワクチンサイエンス

Ken J. ISHII
石井　健（けん）

Division of Vaccine Science,　The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
東京大学　医科学研究所　ワクチン科学分野

Abstract

The word adjuvant has its origin from the Latin "adjuvare", meaning "to help". It is a general term for substances (factors) which are co-administered with a vaccine with the aim of increasing the effect (immunogenicity) of the vaccine. The research and development of adjuvants has a history of more than 90 years, and their actual mechanism was not immunologically understood for a long time, with a famous sarcastic remark "Immunologist's dirty little secret".

Recent advance in Immunology; however, allowed the development of adjuvants through an innovative scientific approach, and there is fierce competition worldwide for the development of next-generation adjuvants. On the other hand, however, adjuvants range widely in terms of origin and mode of action, and they may be the cause or underlying cause of vaccine toxicity, especially immunotoxicity.

I will present some of our recent works Adjuvant Database (ADB) to classify adjuvants by collectively analyzing mouse and rat transcriptome datasets from different tissues. Integrated data of these adjuvant-induced murine responses enabled us to retrieve detailed characteristics of the adjuvants, predict their mechanisms of action and potential safety profiles. We also analyzed the serum miRNAs in the immune responses up- or down-regulated by various adjuvants in mice and human. The serum levels of several miRNAs were significantly affected by adjuvanted vaccine or certain adjuvants. In human, we identified miRNAs that could predict biomarkers for adjuvant-induced immune responses and toxicity.

If I have time, I will talk about our clinical development of various nucleic acids as an adjuvant for vaccines and immunotherapy in Japan, as well as outreach activity of vaccine science conducted globally.

Abstract of oral presentation / 口演要旨　【O-07】

Long-lived memory CTL-inducing adjuvant using chemokine XCL1
ケモカイン XCL1 を用いたメモリーCTL 誘導アジュバント

Kazuhiko Matsuo[1], Momo Kamei[1], Osamu Yoshie[2,3], Takashi Nakayama[1]
松尾一彦[1]、亀井萌百[1]、義江修[2,3]、中山隆志[1]

[1]Fac. Pharm. Kindai Univ., [2]Fac. Med. Kindai Univ., [3]Kampo Health Inst.
[1]近畿大薬、[2]近畿大医、[3]Kampo and Health Institute

要旨（Abstract）

貪食能およびクロスプレゼンテーション能が高く細胞傷害性 T 細胞（CTL）誘導に特化した樹状細胞サブセット（cDC1）はケモカイン受容体 XCR1 を選択的に発現する。近年、XCR1 のリガンドである XCL1 を融合させた蛋白質抗原を利用して cDC1 を標的とした CTL 誘導ワクチンの研究が進められてる。しかし XCL1 はケモカインに保存される 2 つのジスルフィド結合のうち 1 つしか保存されていない唯一のケモカインであり、細胞遊走活性を示す構造と示さない構造の平衡状態で存在するため、細胞遊走活性が弱い。これまでに、2 つのシステイン残基を導入し、細胞遊走活性を示す構造に安定化した XCL1-V21C/A59C を作製し、in vitro において野生型 XCL1 に比べて細胞遊走活性が大きく向上することを見出した。本研究では、XCL1-V21C/A59C を抗原とともに投与することによって cDC1 の抗原投与部位への集積を向上させるによって、CTL 誘導アジュバントの開発を試みた。

まず、XCL1-V21C/A59C をマウス皮内に投与し、in vivo における DC1 の構造投与部位への集積性について検討した。野生型 XCL1 では DC1 の有意な集積向上は見られなかったが、XCL1-V21C/A59C は有意に抗原投与部位への DC1 の集積性の向上が認められた。次に、CTL 誘導効率について検討したところ、最終免疫 1 週間後のエフェクターCTL は TLR3 リガンドである poly(I:C)と同程度誘導されていた一方、最終免疫 4 週間後のメモリーCTL については poly(I:C)よりも有意に誘導されていた。そこで、DC1 の活性化状態について検討した結果、OVA 単独群に比べて poly(I:C)併用群においては共刺激分子およびリンパ節ホーミング受容体 CCR7 の発現上昇が認められたが、XCL1-V21C/A59C 併用群は OVA 単独群と同程度であった。また所属リンパ節への遊走について検討した結果、抗原単独群に比べて poly(I:C)併用群では変化は見られなかったが、XCL1-V21C/A59C 併用群では有意に所属リンパ節へと遊走した DC1 の割合が上昇し、その値は長期間維持された。

以上、XCL1-V21C/A59C は XCR1+DC1 の抗原投与部位への集積および所属リンパ節への遊走を増強することで、エフェクターCTL だけでなくメモリーCTL をも誘導できるアジュバントであることを示した。

Abstract of oral presentation / 口演要旨　【O-08】

Immunoadjuvant with peroxidase activity
ペルオキシダーゼ活性のある免疫アジュバント

Tadao OHNO
大野　忠夫

Cell-Medicine, Inc.
セルメディシン株式会社

【要旨（Abstract）】

A carrier was developed from blood-derived proteins solidified and preserving peroxidase activity. The carrier could strongly stimulate macrophages (and probably antigen-presenting cells), and can be used as a highly safe immunoadjuvant.

血液タンパクを変性凝固して固体化し、ペルオキシダーゼ活性を保持した担体を開発した。これは貪食細胞（おそらく抗原提示細胞も）を強く刺激でき、安全性が高い免疫アジュバントとなり得る。

【はじめに（Introduction）】　病理切片の免疫染色を行うとき、組織中に残る赤血球由来のヘモグロビンにはペルオキダーゼ活性があるため、検出用ペルオキシダーゼ標識抗体で抗原を検出するときに邪魔になる。ヘモグロビンはホルマリン固定されてもペルオキシダーゼ活性を失わない。この性質を利用した免疫アジュバントを開発した。

【方法と結果（Methods and Results）】　ヘモグロビンとアルブミンを混合、加熱変性させた凝固物を、中性ホルマリンで固定、微粒子化した（HAMP と命名）。ヒトマクロファージ様細胞株 THP-1 を強制分化させ、貪食能（と抗原提示能があるはず）を持つ状態に維持し、HAMP を添加したところ、TNFαを分泌した。HAMP を H_2O_2 で処理しペルオキシダーゼ活性を失活させると、TNFα分泌は大きく減少した。HAMP にツベルクリン（PPD）やサイトカイン、BCG 菌抽出物を吸着させると TNFα分泌は大きく増加した。OVA で免疫したマウスに E.G7-OVA 腫瘍細胞をチャレンジしたとき、PPD-HAMP とサイトカイン微粒子をアジュバントとして抗原とともに注射すると、腫瘍増殖は抑制されマウスの生存期間が延長した。マウス肺がん細胞株 LLC のライセートを腫瘍抗原とし、生きている LLC 細胞をチャレンジしたときも、同様に免疫アジュバントの効果が認められた。安全性にも全く問題がなかった。

【考察（Discussion）】　免疫アジュバントには、多種多様な物質が知られているが、演者が知り得た範囲では、酵素活性を持っている免疫アジュバントは見いだせなかった。抗酸化作用が期待できる HAMP が世界初ではないかと考えている。（Licensing is available.）

Abstract of oral presentation / 口演要旨　【O-09】

Live cell imaging of DAMPs release associated with inflammatory cell death
炎症性細胞死に伴う DAMPs 放出のライブセルイメージング

Yoshitaka Shirasaki
白崎　善隆

Department of Biological Sciences, Graduate School of Science,
The University of Tokyo
東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻

Abstract
免疫システムは多種多数の免疫細胞が個々に相互作用しあうことによって生体の恒常性を維持する高次生命システムです。特に、サイトカインと呼ばれる分泌タンパク質群は数百種類存在していて、免疫細胞の増殖・分化・遊走・応答・抑制など様々な機能を遠隔的に制御する細胞間相互作用を媒介しています。従来の免疫学では、分離精製されたある特定の細胞集団が免疫系においてどのような生理活性を持っているのかを理解するために、数千～数万個もの細胞が分泌するサイトカインを平均値として測定してきました。一方で、近年脚光を浴びている１細胞解析では一見均質な細胞集団においても個々の細胞を見ると多様な個性が存在することが見出されています。複雑な細胞間相互作用によって営まれる免疫システムは、この多様な細胞個性を上手に利用することで機動的かつ堅牢に制御されているのではないかと考えられます。今回のセミナーでは、私たちが開発したリアルタイム１細胞分泌測定法（Live-Cell Imaging for Secretion activity: LCI-S）の技術を用いて、細胞障害メッセージ物質である IL-1 や HMGB1 が制御された細胞死：Pyroptosis および Necroptosis に伴って放出される機序を可視化した研究についてご紹介します。また、現在開発を行っているヒト２型自然リンパ球を題材とした分泌機能に即した１細胞遺伝子発現解析法：functional RNA-seq についてもご紹介します。

参考文献：
A. Polykratis *et al*, ***Nature Cell Biol.***, **21**, 731-742 (2019)
S. Murai *et al*, ***Nature Commun.***,**9**,4457 (2018)
T. Liu *et al*, ***Cell Rep.***, **8** (4), 974-982 (2014)
Y. Shirasaki *et al*, ***Sci. Rep.***, **4**, 4736 (2014)

Abstract of oral presentation / 口演要旨　【O-10】

Screening of Adjuvant Candidates and their modes of action
新規アジュバントのスクリーニングと作用機序解析

Etsushi Kuroda
黒田悦史

CVAR NIBIOHN / Dept. Immunol. Hyogo College of Medicine
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／兵庫医科大学　免疫学講座

Abstract
　アジュバントは、その強力な免疫制御の特性からワクチンのみならず、がんやアレルギー性疾患の治療への応用も期待されている。このように多種多様なニーズがあるアジュバントは病原体由来因子から天然物質、生体内物質、低分子化合物など様々ものから見出されている。我々は新規アジュバントを探索する目的で、医薬基盤・健康・栄養研究所　薬用植物資源研究センターと共同で植物由来天然化合物からアジュバント活性を有する物質を in vitro にてスクリーニングした。さらに得られた候補物質についてマウスを用いた in vivo 評価を行い、感染症アジュバントとしての有効性について評価した。本講演では、この一連のスクリーニング法について紹介したい。
　また我々は以前より新規アジュバントとして医薬品の添加物であるヒドロキシβシクロデキストリン（HP-β-CD）を見出し、季節性インフルエンザワクチンのアジュバントとして有効であることを報告してきた。また HP-β-CD が皮下のみならず経鼻ワクチンのアジュバントとしても有効であることも認めており、本講演では HP-β-CD の経鼻アジュバントとしての有効性を示すとともに、その作用機序についても明らかにしたので紹介したい。
（本研究は、東京大学医科学研究所ワクチン科学分野との共同研究である）

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-01】

Immunoadjuvant with peroxidase activity
ペルオキシダーゼ活性のある免疫アジュバント

Tadao OHNO
大野　忠夫

Cell-Medicine, Inc.
セルメディシン株式会社

【要旨（Abstract）】

A carrier was developed from blood-derived proteins solidified and preserving peroxidase activity. The carrier could strongly stimulate macrophages (and probably antigen-presenting cells), and can be used as a highly safe immunoadjuvant.

血液タンパクを変性凝固して固体化し、ペルオキシダーゼ活性を保持した担体を開発した。これは貪食細胞（おそらく抗原提示細胞も）を強く刺激でき、安全性が高い免疫アジュバントとなり得る。

【はじめに（Introduction）】　病理切片の免疫染色を行うとき、組織中に残る赤血球由来のヘモグロビンにはペルオキダーゼ活性があるため、検出用ペルオキシダーゼ標識抗体で抗原を検出するときに邪魔になる。ヘモグロビンはホルマリン固定されてもペルオキシダーゼ活性を失わない。この性質を利用した免疫アジュバントを開発した。

【方法と結果（Methods and Results）】　ヘモグロビンとアルブミンを混合、加熱変性させた凝固物を、中性ホルマリンで固定、微粒子化した（HAMP と命名）。ヒトマクロファージ様細胞株 THP-1 を強制分化させ、貪食能（と抗原提示能があるはず）を持つ状態に維持し、HAMP を添加したところ、TNFαを分泌した。HAMP を H_2O_2 で処理しペルオキシダーゼ活性を失活させると、TNFα分泌は大きく減少した。HAMP にツベルクリン（PPD）やサイトカイン、BCG 菌抽出物を吸着させると TNFα分泌は大きく増加した。OVA で免疫したマウスに E.G7-OVA 腫瘍細胞をチャレンジしたとき、PPD-HAMP とサイトカイン微粒子をアジュバントとして抗原とともに注射すると、腫瘍増殖は抑制されマウスの生存期間が延長した。マウス肺がん細胞株 LLC のライセートを腫瘍抗原とし、生きている LLC 細胞をチャレンジしたときも、同様に免疫アジュバントの効果が認められた。安全性にも全く問題がなかった。

【考察（Discussion）】　免疫アジュバントには、多種多様な物質が知られているが、演者が知り得た範囲では、酵素活性を持っている免疫アジュバントは見いだせなかった。抗酸化作用が期待できる HAMP が世界初ではないかと考えている。（Licensing is available.）

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-02】

Aberrant STING activation caused by gain-of-function mutations can lead to colitis

Takayuki Shibahara[1,2], Burcu Temizoz[1,3], Shiori Egashira[2], Masahiro Yamamoto[4], Cevayir Coban[5], and Ken J. Ishii[1,2,3]

1 Laboratory of Vaccine Science, Immunology Frontier Research Center (IFReC), Osaka University
2 Laboratory of Mock Up Vaccine, Center for Vaccine and Adjuvant Research (CVAR), National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN)
3 Division of Vaccine Science, Department of Microbiology and Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
4 The Research Group of Pathogen Identification, Research Institute for Microbial Diseases (RIMD), Osaka University
5 Laboratory of Malaria Immunology, Immunology Frontier Research Center (IFReC), Osaka University

Stimulator of interferon genes (STING) is a key adaptor molecule for cytosolic nucleic acid sensing pathways that are responsible for initiation of innate immune responses against not only invading pathogens but also tumors. On the other hand, inappropriate activation of STING-dependent cytosolic sensing pathways via self DNA has been linked to development of several autoimmune or autoinflammatory conditions. Indeed, several gain-of-function mutations of STING have been reported in an autoinflammatory disease known as STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI), which is a pediatric disease characterized by ulcerative skin lesions, vasculopathy, lung disease and premature death. A group reported that heterozygous STING N153S Knock-in (KI) mice showed perivascular inflammatory lung diseases and ulcerative skin lesions. Following this report, we also generated heterozygous STING N153S KI mice, so called SAVI mice, and surprisingly found that KI mice with severe inflammation also developed a colitis-like phenotype with symptoms involving bloody diarrhea, weight loss and premature death. Here we describe our pathological findings in SAVI mice with a focus on the gastrointestinal tract, in addition to the findings of the previous reports, which will further aid in gaining of deeper insights into the mechanisms mediating STING-related pathologies. Thus current data revealed that aberrant STING activation in SAVI patients might be causing gastrointestinal tract pathologies, too. We are conducting experiments on the treatment of SAVI mice and trying to make these mice a model for therapeutic development.

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-03】

Adjuvant effects of the combined use of CpG ODN and aluminum salts for influenza vaccine
CpG 核酸とアラムの混合アジュバントによるインフルエンザワクチンの交差反応性評価

Meito Shibuya[1,2] 、Yasuo Yoshioka[1,2,3]
澁谷銘人 [1,2]、吉岡靖雄 [1,2,3]

[1]Laboratory of Nano-design for Innovative Drug Development, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, [2]Vaccine Creation Project, The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University, [3]The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University
[1] 大阪大学大学院薬学研究科　創薬ナノデザイン学分野、[2] 大阪大学微生物病研究所　ワクチン創成プロジェクト、[3] 一般財団法人　阪大微生物病研究会

インフルエンザワクチンにおいて、ワクチン株と流行株の抗原性が異なった場合、十分なワクチン効果を期待できないことから、同一亜型内で、ワクチン株と抗原性の異なるヘテローガスな株に対して交差反応性を示すワクチンの開発が待望されている。我々は昨年度本会において、1）TLR9 リガンドである CpG 核酸をアジュバントに用いることで、抗原特異的な非中和型 IgG2 に起因する抗体依存性細胞障害（ADCC）により、ヘテローガスな株を防御可能であること、2）非中和型 IgG1 および IgG2 を共に産生誘導するアジュバントにおいては、IgG1 により IgG2 の ADCC 活性が競合阻害されることで、IgG2 の防御能が低下することを明らかとした。そこで本研究では、CpG 核酸と水酸化アルミニウム（alum）の混合アジュバントをインフルエンザワクチンに適用し交差反応性を評価した。まず、C57BL/6 マウスの皮下に Cal 株スプリットワクチン（SV）とアジュバントをワクチン後、血清中の Cal 株 SV 特異的抗体価を測定した。その結果、混合アジュバント添加群では、alum 添加群と比較して IgG1 の上昇のみならず CpG 添加群と比較しても IgG2 の上昇が認められた。次に、Cal 株 SV とアジュバントをワクチン後、血清を回収し、致死量の PR8 株と混合しナイーブなマウスに経鼻投与した。その結果、昨年度の報告通り、CpG 添加群では非中和型 IgG2 抗体により交差反応性を示し、生存率の上昇および体重減少の抑制が認められた。一方で、混合アジュバント添加群においては、CpG 添加群よりも高い IgG2 抗体が産生されるものの、IgG2 と共に IgG1 も産生されたことから、競合阻害により感染防御能の抑制が観察された。次にワクチン後、PR8 株を致死量で感染させ、ワクチン効果を評価した。その結果、血清移入実験では感染防御の認められなかった混合アジュンバント添加群において、CpG 添加群よりも優れた感染防御能が観察された。そこで T 細胞の関与を検討するため、ワクチン後、抗体を用いて CD4 陽性 T 細胞および CD8 陽性 T 細胞を枯渇させ PR8 株を感染させた。その結果、CpG 添加群の効果に変化は観察されなかったものの、混合アジュバント添加群においては、抗 CD4 抗体および抗 CD8 抗体のいずれにおいても防御能が抑制されることが判明した。さらにワクチン後、脾臓および鼠径部リンパを回収し、SV で再刺激したところ、培養上清中に顕著な IFN-γ の産生がみられた。そこで、抗 IFN-γ 抗体を用いて、PR8 感染中に IFN-γ を中和したところ、防御能が顕著に消失することが明らかとなった。以上の結果から、CpG 添加群とは異なり、混合アジュバント添加群においては、CD4 陽性 T 細胞および CD8 陽性 T 細胞、さらには T 細胞により産生される IFN-γ がヘテローガスな株に対する防御能に重要であることが示唆された。これら知見は、ユニバーサルワクチン開発に向けた、貴重な基盤情報になり得るものと期待される。

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-04】

Tetragalloyl-D-Lysin Dendrimer improves the immunogenicity of intranasal Influenza vaccine.
経鼻投与インフルエンザワクチンに対する Tetragalloyl-D-Lysin Dendrimer のアジュバント効果

Ryotarou Mitsumata[1], Nagisa Nakata[1], Takuma Gotanda[1], Naoki Kishimoto[2], Asumi Kanda[1], Tsubasa Tani[1], Shigetaka Mimori[1], Shogo Misumi[2]
三股 亮大郎[1]、中田 渚[1]、五反田 卓摩[1]、岸本 直樹[2]、神田 明日美[1]、谷 翼[1]、三森 重孝[1]、三隅 将吾[2]

[1] DENKA SEIKEN CO., LTD., Vaccine Research Section / デンカ生研株式会社　ワクチン研究課
[2] Department of Environmental and Molecular Health Sciences, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University / 熊本大学大学院　生命科学研究部　環境分子保健学分野

要旨

Tetragalloyl-D-Lysin Dendrimer（TGDK）は粘膜 M 細胞を標的化するドラックデリバリー分子であり[1)]、ワクチン抗原に化学的に修飾することでワクチン抗原の粘膜からの取り込みを促進し、免疫応答を向上することが確認されている。これまでは TGDK の M 細胞標的化機能に着目して、TGDK を抗原に修飾したコンジュゲートワクチンの免疫原性について研究を行っていたが、M 細胞標的化機能とは異なる機序でのアジュバント効果については検証してない。そこで、我々はインフルエンザ抗原と TGDK を結合させずに共投与することでアジュバント効果が得られるか否かを評価した。

マウスにインフルエンザウイルスの不活化全粒子ワクチン及びスプリットワクチンを TGDK と共に 2 回経鼻投与し、2 回目投与から 2 週間後に血清のインフルエンザウイルス特異的抗体応答を評価した。その結果、いずれのワクチンにおいても TGDK の共投与により血清の抗体応答は高まり、特に免疫原性の低いスプリットワクチンでは抗体応答が大きく上昇することが確認された。また、同様にスプリットワクチンと TGDK とをマウスに経鼻投与することで、鼻腔洗浄液のウイルス特異的 IgA 誘導も上昇し、血清及び鼻腔粘膜局所のいずれの免疫応答も TGDK の共投与によって向上することが示された。

TGDK のアジュバント効果について、フローサイトメーターによる各種免疫細胞の活性化を評価したところ、TGDK の共投与により投与 2 時間後の耳下リンパ節のマクロファージ数が対照群（ワクチンのみ）に比べて有意に多くなることがわかり、抗体応答の上昇が確認できている投与数週間後においては、脾臓に含まれる $CD4^+$ T cell 及び B cell の活性化率が TGDK 投与群で有意に高くなることが確認された。

本研究より、TGDK を修飾したコンジュゲートワクチンでは、M 細胞を介した取り込み促進と免疫賦活化の 2 つの効果をワクチンに付与することが期待でき、そのため TGDK は不活化抗原を用いた粘膜ワクチン開発の有用なツールとなり得る。

1) Misumi S, Masuyama M, Takamune N, et al. Targeted Delivery of Immunogen to Primate M Cells with Tetragalloyl Lysine Dendrimer Journal of Immunology, 2009;182(10):6061-6070

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-05】

Chemically synthesized *Alcaligenes* lipid A augments nasal vaccine effect to prevent pneumococcal infection through Th17 response / 化学合成したアルカリゲネスリピドAは経鼻ワクチン効果を高めTh17応答を介して肺炎球菌感染を防御する

Ken Yoshii[1,2], Koji Hosomi[1], Atsushi Shimoyama[3], Yunru Wang[1,4], Takahiro Nagatake[1], Huangwenxian Lan[1,4], Hiroshi Kiyono[5,6], Koichi Fukase[3], Jun Kunisawa[1,2,4,5,7,8]/吉井健[1,2]，細見晃司[1]，下山敦史[3]，王韻茹[1,4]，長竹貴広[1]，藍黄文顕[1,4]，清野宏[5,6]，深瀬浩一[3]，國澤純[1,2,4,5,7,8]

[1]Laboratory of Vaccine Materials, Center for Vaccine and Adjuvant Research, and Laboratory of Gut Environmental System, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN), [2]Graduate School of Medicine, Osaka University, [3]Graduate School of Science, Osaka University, [4]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, [5] International Research and Development Center for Mucosal Vaccines, the Institute of Medical Science, University of Tokyo, [6]University of California San Diego, [7]Graduate School of Dentistry, Osaka University, [8]Kobe University Graduate School of Medicine/[1]国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所　ワクチン・アジュバント研究センター　ワクチンマテリアルプロジェクト・腸内環境システムプロジェクト，[2]大阪大学大学院医学系研究科，[3] 大阪大学大学院理学研究科，[4]大阪大学大学院薬学研究科，[5] 東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センター，[6] カルフォルニア大学サンディエゴ校，[7]大阪大学大学院歯学研究科，[8]神戸大学大学院医学研究科

We previously identified *Alcaligenes* as the predominant bacteria residing inside Peyer's patches. Our subsequent study demonstrated that *Alcaligenes*-derived lipopolysaccharide (LPS) stimulated dendritic cells to promote IgA-enhancing cytokines including IL-6, therefore induced antigen-specific immune responses including IgA production and Th17 response without excessive inflammation. In this study, we chemically synthesized *Alcaligenes* lipid A, an active part of LPS, and examined its efficacy as a nasal vaccine adjuvant against *Streptococcus pneumoniae* infection. We nasally immunized mice with pneumococcal surface protein A (PspA) as a vaccine antigen for *S. pneumoniae* together with *Alcaligenes* lipid A. *Alcaligenes* lipid A showed higher levels of PspA-specific IgA in nasal wash fluids and bronchoalveolar lavage fluids, indicating the enhancement of antigen-specific immune responses in both upper and lower respiratory tracts, compared with PspA alone. Moreover, *Alcaligenes* lipid A promoted PspA-specific $CD4^+$ T cell proliferation and IL-17 production in the cervical lymph nodes. Given this result, we investigated whether Th17 response induced by *Alcaligenes* lipid A could locally induce neutrophil recruitment after *S. pneumoniae* infection. The challenge of *S. pneumoniae* into respiratory tract increased cell number of neutrophils in the lung of mice immunized with PspA alone, whereas *Alcaligenes* lipid A increased neutrophils in the nasal passages, compared with non-infected mice. Finally, we evaluated whether *Alcaligenes* lipid A could be sufficient to protect *S. pneumoniae* infection. The challenge of *S. pneumoniae* led to a loss of survival rate in PspA alone. In contrast, all mice immunized with PspA together with *Alcaligenes* lipid A survived. Taken together, *Alcaligenes* lipid A can be applicated to mucosal adjuvant to enhance nasal vaccine efficacy against respiratory bacterial infection.

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-06】

Practical enzymatic production of 3’3’-cyclic GMP-AMP
新規アジュバント素材 3’3’-cyclic GMP-AMP 量産化技術の確立

Ko Yoshida, Kazuya Ishige
吉田　晃、石毛 和也

Biochemicals Division, Yamasa Corporation
ヤマサ醤油・医薬化成品

要旨
【目的】
　環状ジヌクレオチドなどの STING リガンドは、TLR リガンドとして Myd88/TRIF 依存的に自然免疫を誘導する RNA/DNA、Poly(I:C)、CpG-ODN などの他の核酸アジュバントと異なり、樹状細胞などの抗原提示細胞に強く発現するアダプタータンパク質 STING に作用して自然免疫を強く惹起し、新たなサブセットの核酸アジュバントとして注目されている。特に、GMP と AMP のヘテロ環状二量体である 3’3’-cyclic GMP-AMP (3’3’-cGAMP)は、がん免疫アジュバントとしての高い潜在能力が明らかとなり、次世代アジュバント候補として期待を集めている。しかし、3’3’-cGAMP の実用的な合成法は開発されておらず、研究用試薬として著しく限定された量しか入手できないのが実情である。そこで、本研究では、3’3’-cGAMP のワクチンアジュバントとしての開発に向けて、その量産化技術の確立を図った。
【方法と結果】
　代表的な 3’3’-cGAMP 合成酵素である *Vibrio cholerae* 由来 DncV は触媒活性が低く、また、副反応として、他種の環状ジヌクレオチドである cyclic di-GMP や cyclic di-AMP を生成する。これらの他種環状ジヌクレオチドは、3’3’-cGAMP との分離が難しく、アジュバントとして求められる高純度な製品の取得が困難である。従って、触媒活性の向上および他種環状ジヌクレオチドの副生抑制が、量産化技術確立に向けた大きな課題であった。本研究では、当該酵素に人工改変を施すことで、酵素活性の飛躍的な向上および主要な副生物である cyclic di-GMP/-AMP の大幅な低減に成功した。また、反応基質である ATP および GTP を AMP および GMP から連続的に供給することで、より効率的な 3’3’-cGAMP 酵素合成系を構築した。このようにして構築した 3’3’-cGAMP 酵素合成系に、結晶化による精製方法を組み合わせることで、高純度な 3’3’-cGAMP の量産が可能となった。

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-07】

Crocin as a safe and novel mucosal adjuvant to whole inactivated influenza virus
全粒子不活化インフルエンザウイルスに対する安全な新規粘膜アジュバントとしてのクロシン

Naoto Yoshino[1], Yutaka Sasaki[1], Takashi Odagiri[1], Ikumi Sugiyama[2], Yuki Matsumoto[3], Hiroyuki Kanno[3], Yasuyuki Sadzuka[2], Yasushi Muraki[1]
吉野直人[1]、佐々木裕[1]、小田切崇[1]、杉山育美[2]、松本有機[3]、菅野祐幸[3]、佐塚泰之[2]、村木靖[1]

[1]Division of Infectious Diseases and Immunology, Department of Microbiology, School of Medicine, Iwate Medical University, [2]Division of Advanced Pharmaceutics, Department of Clinical Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, Iwate Medical University, [3]Department of Pathology, School of Medicine, Shinshu University
[1]岩手医科大学医学部 微生物学講座 感染症学・免疫学分野, [2]岩手医科大学薬学部 医療薬科学講座 創剤学分野, [3]信州大学医学部 病理組織学教室

我々はこれまでに粘膜アジュバント作用を有する複数の界面活性剤を見出し、その中でも糖型界面活性剤に強い粘膜アジュバント作用があることを報告している（第 9 回、第 10 回本研究会）。本研究では、安全性に重点を置き糖型界面活性剤のうち食用色素として用いられるクロシンのアジュバント作用を検討することを目的とした。

クロシン単独での経鼻投与による急性毒性試験（単回投与で 1 週間の観察）では、嗅球と鼻粘膜組織に炎症像は認められず、末梢血中の血球数はいずれも生理食塩水投与と同等であった。一方、糖型界面活性剤で動物用ワクチンアジュバントとして用いられている Quil-A では同モル数を経鼻投与後 3/4 のマウスが死亡した。

アジュバント作用の検討では、OVA 単独（OVA 単独群）またはクロシンと併用（OVA 併用群）でマウスに経鼻接種し OVA 特異的抗体価を ELISA で測定した。OVA 併用群の血漿中の IgG 抗体価は OVA 単独群より有意に上昇していたが、糞便抽出液、鼻腔洗浄液、唾液中の IgA 抗体価に有意な上昇は認められなかった。クロシン-OVA 複合体の粒子径は 100nm 未満であり、鼻粘膜を介した免疫誘導に適した粒子径（約 100-500nm）に満たなかった。

次に、全粒子不活化 A 型インフルエンザウイルス（WIIV）に対するアジュバント作用を検討した。WIIV 単独（単独群）とクロシンと併用（併用群）での粒子径を測定したところいずれも約 160nm で界面活性作用によるウイルス粒子の可溶化は認められなかった。そこで、単独群または併用群でマウスに経鼻接種したところ、併用群の気管洗浄液中の IgA 抗体価は単独群より有意に上昇した。また、鼻腔洗浄液中の IgA および血漿中の IgG 抗体価には有意差はなかったものの、併用群は単独群より高い傾向にあった。併用群での抗体価の上昇がウイルスの感染防御に有効かを検討するため、免疫したマウスに致死量のマウス馴化ウイルスを経鼻感染させた。感染実験は 1)単独群、2)併用群に加え、3)クロシン単独経鼻接種（クロシン群）、4)生理食塩水経鼻投与（非免疫群）で行なった（各群 8 匹）。ウイルス感染後に死亡したマウスの匹数は、単独群 1、併用群 0、クロシン群 8、非免疫群 8 であった。感染 3 日後の併用群での気管洗浄液中のウイルス量は非免疫群の 1/1000 未満、単独群の約 1/5 に低下していた。

以上より、クロシンは安全かつ WIIV に対してウイルス感染に有効な粘膜免疫を誘導できる粘膜アジュバント作用をもつことが明らかになった。単純タンパクである OVA とウイルス粒子である WIIV に対するクロシンのアジュバント作用が異なる点は興味深く、これらの違いを検討しクロシンの作用機序を今後明らかにする予定である。

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-08】

Identifying the cell surface receptor for nucleic acid-based adjuvants
核酸系アジュバントに対する細胞表面受容体の同定

Satoki Kitagawa[1,2], Yasuo Yoshioka[1,2,3]
北川聡基 [1,2]、吉岡靖雄 [1,2,3]

[1]Laboratory of Nano-design for Innovative Drug Development, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, [2]Vaccine Creation Project, The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University, [3]The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University
[1] 大阪大学大学院薬学研究科　創薬ナノデザイン学分野、[2] 大阪大学微生物病研究所　ワクチン創成プロジェクト、[3] 一般財団法人　阪大微生物病研究会

［背景/目的］Toll 様受容体 9（TLR9）のアゴニストである非メチル化 CpG 核酸や、TLR3 のアゴニストである poly (I:C)などの核酸系アジュバントは、自然免疫を活性化させ、細胞性免疫を強く誘導することから、がんや感染症ワクチンにおける新規アジュバントとして期待されている。一方で、TLR3 や TLR9 はエンドソーム内に局在していることから、核酸系アジュバントは細胞内へ効率的に取り込まれる必要があるものの、そのメカニズムに関しては不明な点が多い。特に、核酸系アジュバントに対する細胞表面受容体を示唆する報告も存在するが、未だ、統一見解は得られていない。我々はこれまで、樹状細胞に結合する機能性ペプチドを独自に創成したうえで、その標的分子として蛋白質 X を同定している。蛋白質 X は、細胞の核内に存在し、RNA や DNA に結合すると共に、がん細胞などでは細胞表面にも局在することが知られている。我々は、蛋白質 X が樹状細胞の細胞表面上にも局在することを見出しており、RNA や DNA への結合能を加味すると、蛋白質 X が核酸系アジュバントに対する細胞表面受容体として機能する可能性が考えられた。そこで本研究では、蛋白質 X が核酸系アジュバントの細胞表面受容体として作用するかを検討した。
［方法/結果］ 樹状細胞として、マウス由来樹状細胞株である DC2.4 とマウス骨髄由来樹状細胞（BMDC）を用いた。また、蛋白質 X の検出および阻害には、蛋白質 X 特異的な結合能を有する DNA アプタマーと抗体を用いた。まず、マウス樹状細胞の細胞表面上における発現を確認したところ、DC2.4、BMDC および脾臓由来樹状細胞の全てで高い発現が確認された。また、CpG 核酸は組み換え蛋白質 X に結合すると共に、蛋白質 X を強制発現させた繊維芽細胞において、親細胞と比較して結合が増強することが明らかとなった。さらに、CpG 核酸の樹状細胞への結合およびサイトカイン誘導は、蛋白質 X 特異的 DNA アプタマーや抗体で有意に阻害されることが判明した。またマウス樹状細胞のみならず、ヒト樹状細胞においても、CpG 核酸の結合およびサイトカイン誘導は、DNA アプタマーや抗体で有意に低下することが明らかとなった。以上の結果から、in vitro の検討ではあるものの、蛋白質 X が CpG 核酸の細胞表面受容体として機能している可能性が示された。

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-09】

Lymphoid-resident commensal bacteria *Alcaligenes*-derived lipid A as an effective vaccine adjuvant to augment Th17 responses

Yunru Wang[1,2], Koji Hosomi[1], Atsushi Shimoyama[3], Ken Yoshii[1,4] , Takahiro Nagatake[1] , Hiroshi Kiyono[5,6] , Koichi Fukase[3] , Jun Kunisawa[1,2,4,5,7,8]

[1]Laboratory of Vaccine Materials, Center for Vaccine and Adjuvant Research, and Laboratory of Gut Environmental System, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN), [2] Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, [3]Graduate School of Science, Osaka University, [4]Graduate School of Medicine, Osaka University, [5]International Research and Development Center for Mucosal Vaccines, IMSUT Distinguished Professor Unit, The Institute of Medical Science, The University Of Tokyo, [6]University of California , San Diego, [7]Graduate School of Dentistry, Osaka University, [8]Graduate School of Medicine, Kobe University

Abstract

As the demand for vaccines that can effectively fight various infectious diseases increases, the study on adjuvants has become increasingly important. Bacterial components including lipopolysaccharide (LPS) or lipid A, the immune active site of LPS have an adjuvant effect because activating innate immunity as a toll-like receptor 4 (TLR4) ligand. We previously reported that *Alcaligenes* symbiotically reside in the gut-associated lymphoid tissues such as Peyer's Patches (PPs) without excessive inflammation. The reason is that *Alcaligenes*-derived LPS appropriately activates host immunity including dendritic cells (DCs) by acting as a weak agonist of TLR4. Upon uniqueness of *Alcaligenes*, this study aimed to elucidate the efficacy and safety of *Alcaligenes*-derived lipid A (*Alcaligenes* lipid A) as an adjuvant in mice. When mice received subcutaneous immunization with ovalbumin (OVA) plus *Alcaligenes* lipid A, enhanced OVA-specific IgG and Th17 responses were detected in the serum and spleen, respectively. Consistently, bone marrow-derived cells (BMDCs) stimulated with *Alcaligenes* lipid A enhanced production of cytokines (e.g., IL-6) and upregulated MHC II, CD80, CD86 and CD40 for activating T and B cell responses. We then examined safety of *Alcaligenes* lipid A by measuring the numbers of lymphocytes in the blood, body weight, and body temperature after systemic immunization. No significant differences were observed after systemic immunization in mice when compared with OVA alone, indicating that *Alcaligenes* lipid A seems to be safe. We further examined whether *Alcaligenes* lipid A stimulated peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from human *in vitro*, and revealed that *Alcaligenes* lipid A activates human PBMCs as well through production of cytokine IL-6. These findings suggest that *Alcaligenes* lipid A is a new type of adjuvant to effectively induce IgG and Th17 responses with safety.

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-10】

Effectiveness of CpG-ODN as the adjuvant for allergen immunotherapy vaccine
アレルゲン免疫療法におけるアジュバントとしての CpG-ODN の有用性

Daichi Utsumi, ○Keisuke Suzuki, Hiroki Matsuhara, Katsuyo Ohashi-Doi
内海 大知, ○鈴木 啓介, 松原 弘季, 土井 雅津代

TORII PHARMACEUTICAL CO., LTD., Research Laboratory
鳥居薬品株式会社, 研究所

Abstract

Introduction/objective: Japanese cedar pollinosis is the most common seasonal allergic rhinitis with the allergic symptoms such as sneezing, rhinorrhea, stuffy nose, itchy eyes and nose. Allergen immunotherapy (AIT) has been focused as a disease modifying treatment which improves allergic diseases by either subcutaneous or sublingual administration with allergens that cause the allergic symptoms. Since AIT performs a completely different effect and at least 3 years-treatment, pharmacotherapy such as anti-histamine drugs is on of major choice of treatment. To develop of next generation of AIT, the short treatment should be important using adjuvant effect. In this study, we investigated the effect of K3 CpG-ODN which is Toll Like Receptor (TLR) 9 ligand mixtured with JCP-treatment.

Method: Female 6 week-old BALB/c mice were treatment with JCP extract (0.3 ug/head, s.c.) with or without K3 CpG-ODN (10 ug/head) on day 0 and 7 following the intranasal exposure (JCP extract, 300 ug/head) at 14 times (day 14 to38). For measurement of allergic symptoms, the sneezing behavior was measured in 5-min after final intranasal exposure (day 38). The blood, lymph nodes and nasal lavage fluid (NALF) was collected at day 39. The serum antibodies (JCP-specific IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b) the antibodies in NALF (total-IgA, JCP-sIgA) and Eotaxin in NALF were examined by ELISA. Eosinophils were counted by stained with Diff-Quick reagents (Siemens, USA). After lymphocytes culture, IFN-γ, IL-4, 5, 13 and 10 were measured by Cytometric Bead Array (CBA; Becton, Dickinson and Company, USA).

Results: JCP-treatment mixtured with K3 CpG-ODN (JCP w/CpG) showed that; the inhibition of JCP-sIgE and -sIgG1 serum antibody levels ($p<0.05$), increased production of JCP-sIgG2a and -IgG2b antibody levels ($p<0.05$), decreased the number of eosinophils and Eotaxin expression ($p<0.05$), suppression of cytokine responses (IFN-γ, IL-4, 5, 13 and 10) of lymphocytes culture ($p<0.05$), allergic behaviors was statistically inhibited with JCP w/CpG compared to JCP-treatment mice ($p<0.05$).

Conclusion: These results demonstrated that JCP-treatment mixtured with K3 CpG-ODN modulated th Th1-Th2 immune response, suggesting that K3 CpG-ODN is utility as the candidate adjuvant for next the generation of vaccine for Japanese cedar pollinosis.

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-11】

Activation of innate immunity in patients with advanced lung cancer following administration of CpG ODN (K3): A phase I clinical study

Tomoyuki Otsuka[1,2], Sumiyuki Nishida[2], Takayuki Shiroyama[2], Takayuki Shibahara[2], Masanari Hamaguchi[2], Sachiko Kawai[3], Keiko Kimura[3], Haruhiko Hirata[2], Ken Ishii[4], Atsushi Kumanogoh[2]

[1]Department of Medical Oncology, Osaka International Cancer Institute [2]Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Osaka University Graduate School of Medicine [3]Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital [4]Laboratory of Adjuvant Innovation, Center for Vaccine and Adjuvant Research Center, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

Background: CpG oligodeoxynucleotide (CpG ODN) (K3), a toll-like receptor 9 agonist, is a novel synthetic single-strand DNA immune adjuvant. CpG ODN (K3) induces the production of type 1 IFNs and pro-inflammatory cytokines in innate immune cells, leading to a potential Th1-type immune response against cancer cells, leading to an immunogenic tumor microenvironment. In the phase I study, we evaluated the safety, clinical and immunological responses of the immune adjuvant therapy with CpG ODN (K3) via subcutaneous injection (sc) or intravenous administration (iv) in the lung cancer patients. **Methods:** Patients with advanced lung cancer who had achieved CR, PR or SD after the prior platinum-based chemotherapy were enrolled. The primary objective was the proportion of DLTs at each dose level. Secondary objectives were the safety profile, the immune response including dynamic changes of immune cells and the production of chemokines and cytokines, and the clinical effect. The three-tiered dose-escalation strategy with 3 patients' cohorts was used to determine the maximal tolerated dose of CpG ODN (K3). The dosage levels for CpG ODN (K3) were 5 or 10 mg/body sc and 0.2 mg/kg iv on day1, 8, 15 and 29. **Results:** In total, nine patients (8 had NSCLC and 1 had SCLC) were enrolled. There were no DLTs at any dose levels. No severe treatment-related adverse events were observed. Some patients exhibited a transient increase in the levels of CCL2, CCL3, and CXCL10 and a temporary decrease in the absolute number of lymphocytes in the peripheral blood 24 hours after administration of CpG ODN (K3). The level of Th1 cytokines including IFN-gamma, further, increased in response to CpG ODN (K3). **Conclusion:** This was the first clinical application of CpG ODN (K3) for cancer patients. CpG ODN (K3) was well tolerated in cancer patients and activated the innate immunity followed by Th1 adaptive immune response.

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-12】

Synthesis of a novel hemin-containing copolymer and evaluation of its immunostimulatory effects
水溶性ヘム含有ポリマーの合成と免疫活性化能の検討

Tomohiko Yamazaki*[1,2], Kazuaki Hoshi[1], Anh Thi Tram TU[1,2], Chiaki Yoshikawa[1], Wakako Tsugawa[3], Kazunori Ikebukuro[3], Koji Sode[4]
山崎 智彦*[1,2]、星 和明[1]、TU Thi Tram Anh[1,2]、吉川 千晶[1]、津川 若子[3]、池袋 一典[3]、早出 広司[4]

[1]National Institute for Materials Science (NIMS)　[2]Graduate School of Life Science, Hokkaido University
[3]Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology　[4]Joint Department of Biomedical Engineering, The University of North Carolina at Chapel Hill and North Carolina State University
[1]国立研究開発法人物質・材料研究機構, [2]北海道大学大学院　生命科学院, [3]東京農工大学大学院　工学府, [4]Joint Department of Biomedical Engineering, The University of North Carolina at Chapel Hill and North Carolina State University

マラリア原虫が赤血球内で生産するヘム結晶であるヘモゾインならびにヘモゾインと類似の結晶構造をもつ β ヘマチンがアジュバントとして機能することが報告された。我々は、ヘモゾインのヘム繰り返し構造に着目し、ヘムを含むポリマーを開発した。本発表では、免疫細胞を用いて評価した水溶性ヘム含有ポリマーの免疫活性化能について報告する。

鉄を含むポルフィリンであるヘミンと *N*-イソプロピルアクリルアミド（NIPAM）をラジカル重合し、再沈殿とシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。UV-VIS スペクトル解析の結果、合成したポリマーはヘミンのソーレ帯と Q 帯領域に由来する 398 nm と 570 nm の吸収を有していた。また IR スペクトル、元素分析の結果からヘム含有ポリマーの合成を確認した。合成したヘム含有ポリマーは水、DMSO、メタノールに溶解する性質を示した。マウスマクロファージ由来細胞（RAW264）を用いた定量 PCR の結果から、水溶性ヘム含有ポリマーは IL-6 ならびに IL-12 の発現を誘導することが示された。次に、ヒト末梢血単核細胞（hPBMCs）に水溶性ヘム含有ポリマーを添加した結果、IFN-γ と IL-6 を誘導した。一方で IL-1β の誘導量は低い値であった。以上のことから、ヘモゾインを模倣した水溶性ヘム含有ポリマーがアジュバントとして機能することが期待される。

【参考文献】

K. Hoshi et.al. “Synthesis of a hemin-containing copolymer as a novel immunostimulator that induces IFN-gamma production.” *Int. J. Nanomedicine*, **13**, 4461 (2018)
共重合体、免疫アジュバントおよび非ヒト動物を免疫する方法、特願 2018-112204

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-13】

How dose Helicobacter pylori evade the humoral immunity?
どうやってピロリ菌は液性免疫を回避しているのか

Ryota Otsubo[1], Takeharu Minamitani[2] and Teruhito Yasui[2]
大坪　亮太[1]、南谷　武春[2]、安居　輝人[2]

[1] Department of Infectious Microbiology, Division of Infectious Disease, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita, Osaka, Japan
[2] Laboratory of Infectious Diseases and Immunity, Laboratory of Immunobiologics Evaluation, Center for Vaccine and Adjuvant Research (CVAR), National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition (NIBIOHN), Ibaraki, Osaka, Japan
[1] 大阪大学、微生物病研究所、感染機構研究部門、感染微生物分野
[2] 医薬基盤・健康・栄養研究所　感染症制御プロジェクト、ワクチン・アジュバント研究センター免疫バイオロジクスプロジェクト

要旨

ピロリ菌はヒトを宿主とする微好気性グラム陰性病原性細菌の一つである。疫学調査によると全世界人口の約半数がピロリ菌に感染しているといわれている。ヒトがピロリ菌に感染した場合、胃に定着し、慢性胃炎から胃潰瘍となる。さらに、何十年という長期にわたって感染することで、胃癌に発展する場合があることが知られている。

病原性細菌やウイルスが生体内に侵入し、長期感染すると、宿主は抗体を中心とする液性免疫を発達させる。抗体は中和活性や溶菌活性などの機能を有しており、外敵に対して特異的に作用し、円滑に外敵を除去することが知られている。しかし、どのようにしてピロリ菌が液性免疫から逃れ、長期感染を可能にしているかはまだわかっていない。この回避機構を明らかにするために、我々は、ピロリ菌をマウスに経口感染させ、継時毎の液性免疫の発達を評価した。その結果、血中において、ピロリ菌に対する IgG 抗体価は感染 4 週から 5 週でピークを迎えた。これを含め、一連の結果から、ピロリ菌マウス感染モデルにおいて、感染 4 週から 5 週までに液性免疫が十分発達していることが示唆された。次に、十分に発達した液性免疫でピロリ菌を排除することができないのはなぜかという疑問を解決するために、我々は、ピロリ菌感染 5 週マウスの脾臓細胞を使って、いくつかのピロリ菌特異的な抗体産生ハイブリドーマを作出した。それらの培養上清をピロリ菌に添加し、マウスに経口感染させ、胃への定着を評価した。その結果、個々の培養上清単独ではピロリ菌の定着に影響は認められなかったが、これら上清を混合したもので菌を処理したところ定着菌数が有意に減少した。このことから、ピロリ菌の胃への定着において抗体が有効に機能することが示された。今後どのようにピロリ菌がこれらの抗体を回避しているのかを明らかにするために抗原同定を進め、ピロリ菌除去の一手として抗体の重要性を示す。

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-14】

Long-lived memory CTL-inducing adjuvant using chemokine XCL1
ケモカイン XCL1 を用いたメモリーCTL 誘導アジュバント

Kazuhiko Matsuo[1], Momo Kamei[1], Osamu Yoshie[2,3], Takashi Nakayama[1]
松尾一彦[1]、亀井萌百[1]、義江修[2,3]、中山隆志[1]

[1]Fac. Pharm. Kindai Univ., [2]Fac. Med. Kindai Univ., [3]Kampo Health Inst.
[1]近畿大薬、[2]近畿大医、[3]Kampo and Health Institute

要旨

貪食能およびクロスプレゼンテーション能が高く細胞傷害性 T 細胞（CTL）誘導に特化した樹状細胞サブセット（cDC1）はケモカイン受容体 XCR1 を選択的に発現する。近年、XCR1 のリガンドである XCL1 を融合させた蛋白質抗原を利用して cDC1 を標的とした CTL 誘導ワクチンの研究が進められてる。しかし XCL1 はケモカインに保存される 2 つのジスルフィド結合のうち 1 つしか保存されていない唯一のケモカインであり、細胞遊走活性を示す構造と示さない構造の平衡状態で存在するため、細胞遊走活性が弱い。これまでに、2 つのシステイン残基を導入し、細胞遊走活性を示す構造に安定化した XCL1-V21C/A59C を作製し、in vitro において野生型 XCL1 に比べて細胞遊走活性が大きく向上することを見出した。本研究では、XCL1-V21C/A59C を抗原とともに投与することによって cDC1 の抗原投与部位への集積を向上させるによって、CTL 誘導アジュバントの開発を試みた。

まず、XCL1-V21C/A59C をマウス皮内に投与し、in vivo における DC1 の構造投与部位への集積性について検討した。野生型 XCL1 では DC1 の有意な集積向上は見られなかったが、XCL1-V21C/A59C は有意に抗原投与部位への DC1 の集積性の向上が認められた。次に、CTL 誘導効率について検討したところ、最終免疫 1 週間後のエフェクターCTL は TLR3 リガンドである poly(I:C)と同程度誘導されていた一方、最終免疫 4 週間後のメモリーCTL については poly(I:C)よりも有意に誘導されていた。そこで、DC1 の活性化状態について検討した結果、OVA 単独群に比べて poly(I:C)併用群においては共刺激分子およびリンパ節ホーミング受容体 CCR7 の発現上昇が認められたが、XCL1-V21C/A59C 併用群は OVA 単独群と同程度であった。また所属リンパ節への遊走について検討した結果、抗原単独群に比べて poly(I:C)併用群では変化は見られなかったが、XCL1-V21C/A59C 併用群では有意に所属リンパ節へと遊走した DC1 の割合が上昇し、その値は長期間維持された。

以上、XCL1-V21C/A59C は XCR1+DC1 の抗原投与部位への集積および所属リンパ節への遊走を増強することで、エフェクターCTL だけでなくメモリーCTL をも誘導できるアジュバントであることを示した。

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-15】

Identification of autoimmune disease-related endogenous TLR7 ligand and its application for adjuvant
自己免疫疾患に関わる内在性 TLR7 リガンドの同定とアジュバントへの応用

Hideo Negishi
根岸英雄

Division of Vaccine Science, Department of Microbiology and Immunology, Institute of Medical Science, The University of Tokyo
東京大学 医科学研究所　感染免疫部門 ワクチン科学分野(現所属)
東京大学　生産技術研究所　炎症・免疫制御学社会連携研究部門(前所属)

要旨
　パターン認識受容体は病原体成分を認識する受容体であり、生体防御に必須の役割を果たすが、近年、自己の死細胞等から放出される内在性分子の中にもパターン認識受容のリガンド(DAMPs)が含まれることが明らかとなっている。このような DAMPs によるパターン認識受容体応答は炎症・免疫応答を活性化し、様々な疾患の発症、増悪を引き起こすと考えられているが、一方では、Alum などのアジュバントによって放出される DAMPs が、アジュバント活性に重要な役割を果たすことも知られている。すなわち、DAMPs による免疫応答活性化の機構を解明することで、様々な疾患の治療薬のみならず、効果的なアジュバントの開発にも繋がることが期待される。
　本研究では、パターン認識受容の中でも特に様々な疾患との関係が報告されている一本鎖 RNA 受容体(TLR7)に着目し、その内在性リガンドの同定、免疫応答活性化機構の解明と制御法の開発、さらにその原理に基づいた TLR7 アゴニストおよびアンタゴニストの作成を行った。本発表では、これら一連の結果について詳細を紹介する。

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-16】

Immunologic potential of herbal medicines as vaccine adjuvant

Kou Hioki [1,2], Etsushi Kuroda [2,3], Nobuo Kawahara [4], Ken J. Ishii [1,2]
日置　仰 [1,2]、黒田　悦史 [2,3]、川原　信夫 [4]、石井　健 [1,2]

1. Division of Vaccine Science, Department of Microbiology and Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; 2. Center for Vaccine and Adjuvant Research (CVAR), National Institute of Biomedical Innovation, health and Nutrition (NIBIOHN), Osaka, Japan; 3. Department of Immunology, Hyogo College Of Medicine, Hyogo, Japan; 4. Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN), Ibaraki, Japan
1. 東京大学　医科学研究所　感染・免疫部門　ワクチン科学分野; 2. 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; 3. 兵庫医科大学　免疫学講座; 4. 医薬基盤・健康・栄養研究所　薬用植物資源研究センター

Abstract
A variety of adjuvants has been under development in preclinical or clinical studies towards more efficacious and safer vaccines. In particular, effective adjuvants for seasonal influenza vaccine are in high demand; however, their high safety profile may hold a key for the success. To this aim, we focused on natural compounds such as herbal medicine, which has been known as relatively safer source for a variety of current medicines. Therefore, in this study, we assessed the immunologic effect of hot-water soluble extracts of herbal medicine whether they activate immune cells and work as a vaccine adjuvant in vivo.

Initially, hot-water extracts of 74 major herbal medicines were screened for their activity on immune cells, by measuring their transcriptional activity of NF-kB or IRF binding site of THP-1 human monocyte cell lines. Their stimulatory activity was further confirmed in vitro using primary human PBMCs. Based on these screening, the 7 extracts were selected that were examined their immunostimulatory activity in mice in vitro and then the 2 candidates were further examined their immunological adjuvant activity in an influenza vaccine model in mice.

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-17】

Development of a new mucosal vaccine using CpG-ODN and curdlan
CpG-ODN と curdlan を用いた新規粘膜ワクチンの開発

Masaki Shimohigoshi, Yunosuke Kawaguchi, Kosuke Fujimoto, Satoshi Uematsu
下吹越正紀、川口雄之亮、藤本康介、植松智

Department of Immunology and Genomics, Osaka City University Graduate School of Medicine
大阪市立大学大学院医学系研究科　ゲノム免疫学

要旨

従来の注射型ワクチンは全身免疫応答を介し、病原体特異的な IgG 抗体を誘導する。疾患の発症やその重症化を抑制する効果は高いが、感染そのものを予防する効果は少ない。実際、病原微生物の侵入門戸は粘膜面であることが多く、そこで感染が成立する。そのため、粘膜面で病原特異的な IgA 抗体を誘導し、粘膜面での感染そのものを阻止する粘膜ワクチンが求められている。我々は以前マウス小腸粘膜固有層に存在する $CD11c^{hi}CD11b^{hi}$ 樹状細胞が抗原特異的な IgA を誘導することを報告し、この樹状細胞が粘膜ワクチンの重要なターゲットになりうると考えた。しかし、腸管粘膜には腸管バリア機構が備わっていること、また経口免疫寛容のため抗原そのものを粘膜内に伝達することが困難であった。そこで、注射型ワクチンを基盤とするが、粘膜面に抗原特異的な IgA 抗体を誘導する方法を検討した。CpG-ODN および curdlan をアジュバントとして組み合わせた筋注ワクチンを作製しマウスに投与すると（プライム）、糞便中に抗原特異的な IgA 抗体が誘導された。糞便中の抗原特異的な IgA 抗体は一過性に消退したため、追加免疫が必要であると考えた。そこで、少量の抗原を経口でブーストしたところ、少なくとも３ヶ月間は糞便中の抗原特異的な IgA 抗体が誘導されることが明らかとなった。また、経鼻あるいは経膣経路でブーストすると、呼吸器粘膜あるいは膣粘膜において高力価の抗原特異的な IgA 抗体が誘導された。以上から、プライム後に少量の抗原をブーストするだけで目的の粘膜面に抗原特異的な IgA 抗体を誘導することが可能となった。この新規粘膜ワクチンの手法を用いてコレラトキシンに対する IgA 抗体を誘導すると、コレラトキシン誘導性腸管炎症を著明に抑制することができた。さらに、肺炎球菌に対する新規粘膜ワクチンを接種すると、肺炎球菌感染時に肺炎球菌感染細胞数が著明に減少し、肺炎が抑制された。以上から、CpG-ODN と curdlan を用いた新規粘膜ワクチンは、標的臓器に抗原特異的な IgA 抗体を誘導することが可能であり、様々な粘膜を介して発症する感染症に有効である可能性が示唆された。現在、この新規粘膜ワクチンのヒトへの応用を目指している。

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-18】

Evaluation of humoral immune responses based on comprehensive analysis of B cell responsiveness in human peripheral blood
ヒト末梢血中 B 細胞における網羅的反応性解析を基盤とした液性免疫応答評価

Takeharu Minamitani1, Tetsuro Koshizuka2, Naoki Inoue2 and Teruhito Yasui1
南谷武春 1、腰塚哲朗 2、井上直樹 2、安居輝人 1

1 Laboratory of Infectious Diseases and Immunity, Laboratory of Immunobiologics Evaluation, Center for Vaccine and Adjuvant Research (CVAR), National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition (NIBIOHN), Ibaraki, Osaka, Japan
2 Microbiology and Immunology Laboratory, Gifu Pharmaceutical University, Gifu, Gifu, Japan
1 医薬基盤・健康・栄養研究所　感染症制御プロジェクト、ワクチン・アジュバント研究センター　免疫バイオロジクスプロジェクト
2 岐阜薬科大学　生命薬学大講座　感染制御学研究室

要旨

ワクチン接種や病原体感染における宿主免疫応答を解析するために、血中特異抗体を解析する手法は有効であり、広く用いられている。一方で、液性免疫応答を詳細に解析するためには、血中抗体を解析するだけでなく、B 細胞の反応性解析が重要となる。しかし、抗原特異的 B 細胞の網羅的解析は広く行われていない。そこで我々は、ヒト血中 B 細胞の抗原反応性を解析する手法を用い、破傷風毒素やジフテリア毒素、また、持続感染するヘルペスウイルスであるサイトメガロウイルス(CMV)に対する液性免疫応答を解析した。

健常人（DPT ワクチン接種経験者）の末梢血単核球(PBMC)中 B 細胞を、抗 CD40 抗体処理により抗体産生細胞に分化させた。14 日後、培養上清を用いて CMV、および破傷風毒素 (TeNT)の ELISA を行い、陽性数を解析した。また、DPT ワクチン再接種 9 日後にも、同様にして TeNT とジフテリア毒素 (DT)反応陽性数を解析した。その結果、単位 PBMC あたりの CMV 反応陽性数は、TeNT 反応陽性数に比べて多かった。一方、DPT ワクチン接種後は、CMV 反応陽性数とは異なり、TeNT 反応陽性数は、接種前に比べ、大きく増加し、DT 反応陽性も多く検出された。

ワクチン接種前検体における CMV 反応性 B 細胞は、TeNT 反応性 B 細胞に比べて多く検出された。これは、持続感染することが特徴であるヘルペスウイルスの、再活性化による宿主免疫応答増大に起因すると考えられる。一方、ワクチン接種後の TeNT 反応性 B 細胞の増加から、感作後は免疫反応が強く誘導されることが、確認された。ヘルペスウイルスの持続感染は、ヒト体内において、持続感染しない病原体に比し、恒常的に液性免疫応答を誘導していることが強く示唆された。

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-19】

Immunological mechanism of synergistic anti-cancer activities by activation of TLR9 and STING

Burcu Temizoz[1,2], Kou Hioki[1], Takayuki Shibahara[2,3], Shingo Kobari[3], Nao Jounai[3], Takato Kusakabe[3], Michelle Sue Jann Lee[4], Cevayir Coban[4], Etsushi Kuroda[3] and Ken J. Ishii[1,2,3]

[1]Division of Vaccine Science, Department of Microbiology and Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo (IMSUT), Tokyo, Japan
[2] Laboratory of Vaccine Science, WPI Immunology Frontier Research Center (iFReC), Osaka University, Osaka, Japan
[3] Laboratory of Adjuvant Innovation, Center for Vaccine and Adjuvant Research (CVAR), National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NBIOHN), Osaka, Japan
[4] Laboratory of Malaria Immunology, WPI Immunology Frontier Research Center (iFReC), Osaka University, Osaka, Japan

Abstract

TLR9 and STING agonists possess therapeutic potential not only for cancer but also for infectious diseases by acting as anti-tumor agents as well as vaccine adjuvants. Yet, several concerns are raised as currently available TLR9 agonist (K-type CpG ODN) is a weak inducer of IFNs and STING agonists rather induce type 2 immune responses, limiting their potential therapeutic applications. Therefore, by taking the advantage of combinatorial use of TLR9 and STING agonists, we previously showed that combination of TLR9 and STING agonists synergistically induces innate and adaptive IFNγ, becoming a robust type 1 adjuvant, as well as a strong immunotherapeutic agent for cancer. Here, we further demonstrate that TLR9 and STING agonists synergizes for IL-12 and type I IFN production from APCs. Particularly, by focusing on the Th1-inducing cytokine IL-12, we found that this synergistic effect could be observed at the levels of protein production, mRNA expression and promoter activation. Furthermore, our molecular studies revealed a 200 bp region located at 983 bp upstream of IL-12p40 transcription initiation site responsible for mediating this synergistic effect. Moreover, in Pan02 peritoneal dissemination model, combination treatment provided significant protection to tumor-bearing mice, leading to long-term survivors through the mechanisms involving co-ordinate action of IL-12 and type I IFNs. Notably, combination treatment provided protection from a secondary Pan02 rechallenge in the long term survivors suggesting the elicitation of tumor-specific memory responses. Thus, combination of TLR9 and STING agonists may have clinical applications as promising anti-tumor agents.

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-20】

Parallel induction of type-2 and type-1 immune responses by the combination of DAMP-inducing and PAMP adjuvants

DAMP 誘導アジュバントと PAMP アジュバントの併用による 2 型および 1 型免疫応答の誘導

Tomoya Hayashi[1,2,3], Risako Onodera[3], Taishi Higashi[3], Keiichi Motoyama[3], Hidetoshi Arima[4] and Ken J Ishii[1,2]

林 智哉[1,2,3]、小野寺理沙子[3]、東 太志[3]、本山敬一[3]、有馬英俊[4]、石井 健[1,2]

[1]The Institute of Medical Science, The University of Tokyo,
[2]National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition,
[3]Kumamoto University, [4]Daiichi University of Pharmacy

[1]東京大学医科学研究所、[2]医薬基盤・健康・栄養研究所、[3]熊本大学、[4]第一薬科大学

Abstract

Adjuvants are widely used in vaccine formulations to induce potent immune responses that cannot be obtained with antigen alone. However, sufficient immune responses may not be shown with an antigen and adjuvant, thus the combination of multiple adjuvants has also been developed. Recently, it was reported that 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CyD), a common pharmaceutical additive, can act as a vaccine adjuvant to enhance protective type-2 immunogenicity to co-administered seasonal influenza split vaccine by inducing host-derived damage-associated molecular patterns (DAMPs). However, like most other DAMP-inducing adjuvants such as aluminum hydroxide (Alum), HP-β-CyD may not be sufficient for the induction of type-1 immune responses, thereby leaving room for improvement. Here, we combined HP-β-CyD with a humanized TLR9 agonist (K3 CpG-ODN), a potent type-1 inducing PAMP adjuvant. These combination parallelly induced both type-2 and type-1 immune responses. Moreover, the induction of IgE by HP-β-CyD was suppressed by the addition of K3 CpG-ODN. HP-β-CyD and K3 CpG-ODN-adjuvanted influenza HA split vaccination protected the mice against lethal challenge with high dose of influenza virus, which could not be rescued by the singular-adjuvanted vaccine. Further experiments using gene deficient mice revealed that type-2 and type-1 immune responses enhanced by the combined adjuvants were dependent on TBK and TLR9, respectively, indicating their parallel signaling pathways. Taken together, these results may offer the potential clinical application of the combination of DAMP-inducing and PAMP adjuvants to improve the vaccine immunogenicity and efficacy by enhancing both type-2 and type-1 immune responses in a parallel manner.

Abstract of poster presentation / ポスター要旨【P-21】

Innate immune responses in macrophages by infection of influenza viruses with different internal genes
インフルエンザウイルス感染により誘導される自然免疫応答におけるインフルエンザウイルス内部遺伝子の影響

Kayoko Sato, Hideki Asanuma
佐藤佳代子、浅沼秀樹

Influenza Virus Research Center, National Institute of Infectious Diseases
国立感染症研究所　インフルエンザウイルス研究センター

Abstract
　It is known that influenza viruses have eight single-stranded RNAs (Segment 1-8) as genomes and also that reassortment occur by genetic exchange of the gene segments. In addition, reassortment of influenza A viruses (IAV) is also known to affect viability, replication efficiency, antigenicity, and innate immune responses. Here, we found that ISG responses by the IAV infection with different internal segments were different in spite of similar virus titers in the cells. IAV, A/New York/39/2012 (NY39) and their reassortant viruses X-233A that contain HA, NA segments from NY39 and other 6 segments from A/PR/8/34(PR8), A/Texas/50/2012 (TX50) and X-223 that contain HA, NA segments from TX50 and other 6 segments from PR8, were used in this study.　PMA-treated THP-1 cells were infected with these IAV for 20-22 hours and then ISG activations in the cells were evaluated.　In some experiments, expression levels of NP gene of IAV in the infected cells were also measured. The expression levels of NP gene were similar between NY39 and X−233A, TX50 and X-223 respectively. All IAV infection induced ISG activations.　While induction of ISG activations by NY39 was weaker than that by TX50, both activations by X-233A and X-223 were comparable and higher than those by TX50 and NY39. Especially in innate immune responses, the NS1 segment was previously reported to be involved in interferon induction correlated with viral replication efficacy. Taken together, internal genes were thought to be involved in ISG activations in macrophages independent of viral replication efficiency.

賛助企業関連広告

腸内環境分析

マイクロバイオータ解析専用の採便キット、糞便からのDNA抽出、シーケンス、菌叢解析を一括で受託いたします。また、糞便中の有機酸や胆汁酸など微生物の代謝物等の分析も受託いたします。

アンプリコンシーケンス解析
1検体あたり15,000円から

分析メニュー

腸内細菌叢解析

アンプリコンシーケンス解析

糞便検体中のマイクロバイオータを網羅的かつ詳細に解析できます。オプション解析として、QIIMEによる多様性解析や複数検体で特徴的もしくは共通に検出されるリードの解析にも対応します。菌類も対応可能です。

T-RFLPフローラ解析

末端蛍光標識したプライマーセットで鋳型DNA をPCR 増幅し、制限酵素による消化後、フラグメント解析する方法です。 迅速かつ安価に、腸内細菌叢の主要な菌群の変動を解析できます。

採便キット

マイクロバイオータ解析専用の採便キットです。マイクロバイオータ解析では、採取した便検体を速やかに適切な状態で保存する必要があります。便検体を採便キット内の保存液につけることで、室温で1カ月間菌叢のDNAを保存可能です。

糞便理化学分析

糞便中の有機酸、短鎖脂肪酸、胆汁酸、腐敗産物、水分、pH、IgAといった代謝産物の変化を定量的に分析できます。

リアルタイムPCR解析

Bifidobacterium、*Lactobacillus*、*Bacteroides*、*Prebotella*など、糞便中に存在する特定の微生物群のDNA量を定量可能です。

論文での利用実績例

当社試験・分析結果は、多くの論文のデータに採用されています。また、当社研究員も腸内環境分野の論文執筆の実績があります。

Nishimoto, Y., Mizutani, S., Nakajima, T., Hosoda, F., Watanabe, H., Saito, Y., Tatsuhiro, T., Shinichi, S., & Yachida (2016) High stability of faecal microbiome composition in guanidine thiocyanate solution at room temperature and robustness during colonoscopy. Gut 65, 1574-1575.

Hisada, T., Endoh, K. & Kuriki, K. (2015). Inter-and intra-individual variations in seasonal and daily stabilities of the human gut microbiota in Japanese. Arch Microbiol 197, 919–934.

Unno, T., Hisada, T. & Takahashi, S. (2015). Hesperetin modifies the composition of fecal microbiota and increases cecal levels of short chain fatty acids in rats. J Agric Food Chem 63, 7952–7957.

株式会社 テクノスルガ・ラボ

〒424-0065 静岡県静岡市清水区長崎330番地 Tel: 054-349-6211
https://www.tecsrg.co.jp E-Mail: tsl-contact@tecsrg.co.jp

をカタチにする

小林製薬

NOSTER®

腸内菌叢と生命をつなぎ、
世界中の人々の健康と科学の発展に貢献する。
わたしたちは、腸内細菌とその代謝物
「ポストバイオティクス®」の研究を推進し、
新たな機能性食品の開発と
腸内菌叢をターゲットにした
革新的治療薬を実現します。

日東薬品工業株式会社

AJINOMOTO BIO•PHARMA SERVICES

高品質・低価格の
核酸アジュバント

TLR9シグナルを活性化させるCpGモチーフを含む
合成オリゴヌクレオチド（CpG ODN）を2種類ご用意しています

A-クラス TLR9 リガンド
D35

- 高いI型IFN産生を誘導
- B細胞に対して低い活性
- pDCの活性化とPBMCからのIFN-αの誘導、IFN-シグナル
  パスウェイの活性化に有用

B-クラス TLR9 リガンド
K3

- B細胞を刺激しTLR9-依存性NF-kBシグナルを活性化
- IFN-αの誘導に関しては低い活性
- B-クラスはB細胞の活性化やヒトPBMCからのIL-6の誘導、
  NF-kBシグナルパスウェイの活性化に有用

- 強力で特異的な、ヒト、マウス免疫細胞、実験動物の免疫刺激
- 高純度、低エンドトキシンのCpG ODNを除染環境下でのバイアル封入
- 低価格（10mg 40,000円税別）にてご提供

ご指定の配列・グレードでの核酸合成も承っております

【お問い合わせ】
味の素バイオファーマサービス
株式会社ジーンデザイン

大阪府茨木市彩都あさぎ７丁目7番29
TEL：072-640-5180 / FAX：072-640-5181
E-mail：info@genedesign.co.jp
ＵＲＬ　：https://www.genedesign..jp

Nikon

NEW 次世代共焦点レーザー顕微鏡システム

A1 HD25
A1 R HD25

株式会社 ニコン
108-6290 東京都港区港南2-15-3（品川インターシティ C棟）
http://www.nikon-instruments.jp/

株式会社 ニコンインステック
www.nikon-instruments.jp/
本　　社　108-6290 東京都港区港南2-15-3（品川インターシティ C棟）電話（03）6433-3982
製品お問い合わせ（フリーダイヤル）　電話 0120-586-617

廃棄処分したい
試薬・薬品・ボンベ 等は ありませんか？

不要となった試薬や薬品。
その保管や廃棄は、大きなリスクやコストを伴います。守るべき安全性や環境保全の観点からも、不要試薬には早期・適正な処理が求められます。

試薬・薬品・ボンベを長期保管すると・・・

ラベルがはがれると不明試薬となり、危険性が増大します。

毒物・劇物については在庫管理が必要です。

容器の破損や漏れによって災害の原因となる危険性があります。

保管スペースが必要となり、場所の有効活用を妨げます。

わたしたち、
大阪薬研に全て
おまかせください！

まずはお気軽にお問い合わせを
【関西】TEL 072-726-1162
【関東】TEL 047-302-3271
【WEB】http://www.yakken.co.jp

ほかにも・・・
- 盗難や紛失、容器の破損など、事件・事故の原因となる危険性があります。
- 気化や液化による大気汚染の危険性があります。（有機水銀、有害物質等）
- 水や空気との接触によって爆発する危険性があります。（金属ナトリウム等）
- 成分や品質が劣化するため、試薬として利用出来なくなります。
- 消防署の立ち入りおよびその他の法的な管理を遂守する必要が生じます。

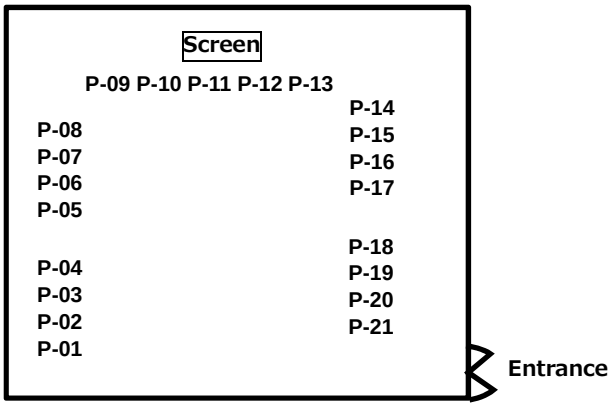
エコアクション21 認証番号 0011001
試薬と環境の未来を拓く YAKKEN 大阪薬研株式会社
http://www.yakken.co.jp

【本　　社】〒562-0015　大阪府箕面市稲5丁目13番10号
TEL:072-726-1162　FAX:072-726-1170
【東京営業所】〒273-0034　千葉県船橋市二子町565
TEL:047-302-3271　FAX:047-302-3270

事業内容
■産業廃棄物・特別管理産業廃棄物収集運搬業
■試薬・医薬・理化学機器の販売
■研究設備の製造販売　■不要ボンベの回収

ポスター発表＜Poster　Layout＞

【掲示時間】令和２年１月 21 日（火）9:40～16:30
※うち、ポスターセッション　12:30～13:30
【掲示場所】サイエンスホール



P-01　Tadao OHNO（Cell-Medicine, Inc.）
P-02　Takayuki Shibahara（Osaka University）
P-03　Meito Shibuya（Osaka University）
P-04　Ryotarou Mitsumata（DENKA SEIKEN CO., LTD.）
P-05　Ken Yoshii（NIBIOHN）
P-06　Ko Yoshida, Kazuya Ishige（Yamasa Corporation）
P-07　Naoto Yoshino（Iwate Medical University）
P-08　Satoki Kitagawa（Osaka University）
P-09　Yunru Wang（Osaka University）
P-10　Keisuke Suzuki（TORII PHARMACEUTICAL CO., LTD.）
P-11　Tomoyuki Otsuka（Osaka International Cancer Institute）
P-12　Tomohiko Yamazaki（National Institute for Materials Science）
P-13　Ryota Otsubo（Osaka University）
P-14　Kazuhiko Matsuo（Kindai University）
P-15　Hideo Negishi（The University of Tokyo）
P-16　Kou Hioki（The University of Tokyo）
P-17　Masaki Shimohigoshi（Osaka City University）
P-18　Takeharu Minamitani（NIBIOHN）
P-19　Burcu Temizoz（The University of Tokyo）
P-20　Tomoya Hayashi（The University of Tokyo）
P-21　Kayoko Sato（National Institute of Infectious Diseases）

本日のプログラム

第 13 回　次世代アジュバント研究会 (10:00-16:50)

10:00-10:05	開会挨拶 山西 弘一 / 一般財団法人 阪大微生物病研究会 理事長
10:05-10:35	粘膜免疫誘導型ワクチンによる腸内細菌制御法の開発 植松 智 / 大阪市立大学大学院 医学研究科
10:35-11:05	環境応答性材料 ssPalm を基盤とした DNA/RNA ワクチン開発 秋田 英万 / 千葉大学大学院 薬学研究院
11:05-11:25	脂質改変型 CD1d リガンドの創製とアジュバント開発への応用 井貫 晋輔 / 京都大学大学院 薬学研究科
11:25-12:30	昼食
12:30-13:30	ポスターセッション
13:30-13:50	安全かつ有効なアジュバント創出を目指したアジュバント評価法の開発 佐々木 永太 / 国立感染症研究所 血液・安全性研究部
13:50-14:20	感染症予防ワクチンの承認審査及び相談業務 小川 孝 / 医薬品医療機器総合機構 ワクチン等審査部
14:20-14:50	機械学習と免疫学を駆使したワクチンサイエンス 石井 健 / 東京大学 医科学研究所
14:50-15:10	休憩
15:10-15:25	ケモカイン XCL1 を用いたメモリーCTL 誘導アジュバント 松尾 一彦 / 近畿大学 薬学部
15:25-15:40	ペルオキシダーゼ活性のある免疫アジュバント 大野 忠夫 / セルメディシン株式会社
15:40-16:10	炎症性細胞死に伴う DAMPs 放出のライブセルイメージング 白崎 善隆 / 東京大学大学院 理学系研究科
16:10-16:40	新規アジュバントのスクリーニングと作用機序解析 黒田 悦史 / 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
16:40-16:50	閉会挨拶 米田 悦啓 / 医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長

第 13 回　次世代アジュバント研究会　プログラム・講演要旨集

Program and Abstracts (January 21, 2020, Senri Life Science Center, Osaka,Japan)
Copyright Ⓒ 2020 All rights reserved(不許複製・禁無断転載)
出版：2020 年 1 月 21 日
発行：国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所ワクチン・アジュバント研究センター事務局