

第 15 回次世代アジュバント研究会

15th Meeting of the Japanese Vaccine Adjuvant Research Consortium

2022 年 1 月 25 日(火)

オンライン開催 (Zoom ウェビナー)

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

Contents / 目次

Program / プログラム.....P2 ~ 3

Abstracts / 講演要旨.....P4 ~ 9

Program / プログラム

◆Opening remarks (13:30 ~ 13:40)

Koichi Yamanishi (The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University)

◆Part 1 (13:40 ~ 15:10)

< Session chair >

Yumiko Imai (National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition)

Masahiro Kawahara (National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition)

【01】 13:40 ~ 14:10

「Design of vaccine adjuvant from the components of gut environment」

Jun Kunisawa (National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition)

【02】 14:10 ~ 14:40

「Study on quality and safety assessment of oligonucleotide- and mRNA-based therapeutics」

Takao Inoue (National Institute of Health Sciences)

【03】 14:40 ~ 15:10

「Development of Metabolically-resistant Glycoconjugates: Toward Application to Adjuvants」

Go Hirai (Kyushu University)

◆Coffee break (15:10 ~ 15:30)

◆Part 2 (15:30 ~ 17:00)

< Session chair >

Ken Ishii (The University of Tokyo/ National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition)

Yasui Teruhito (National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition)

【04】 15:30 ~ 16:00

「Development of Next Generation Adjuvants from the Perspective of Adjuvant Database and Its Application」

Yayoi Natsume-Kitatani (National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition)

【05】 16:00 ~ 16:30

「Mycobacterial lipid analogues and T cell-mediated immune responses」

Sho Yamasaki (Osaka University)

【06】 16:30 ~ 17:00

「Development of Prime-Boost mucosal vaccine」

Satoshi Uematsu (Osaka City University Graduate School of Medicine/The University of Tokyo)

◆Closing remarks (17:00 ~ 17:10)

Yoshihiro Yoneda (National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition)

Abstract / 講演要旨 【01】

Design of vaccine adjuvant from the components of gut environment
腸内環境からデザインするワクチン・アジュバント開発の新展開

Jun Kunisawa
國澤 純

Center for Vaccine and Adjuvant Research, National Institutes of Biomedical Innovation,
Health and Nutrition
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

Abstract

古くから、腸内細菌や食品成分に免疫制御機能があることが知られていたが、近年の分析技術の発展により、その活性を担う実効分子が同定されてきている。我々は腸管免疫に着目した研究から、腸管リンパ組織であるパイエル板の組織内部に共生する腸内細菌としてアルカリゲネス菌を同定し、アルカリゲネス菌が過剰な炎症を誘導せず、免疫を適切に活性化出来るメカニズムの解明を進めている。その主要な制御因子の一つとしてアルカリゲネス菌が持つLPSのユニークな活性を見だし、すでに、活性中心であるリポドAの化学構造の同定から合成を行い、アジュバントとしての有用性を報告している。さらに食品成分として脂質に着目した研究からは、免疫応答の増強を行う脂質代謝物や、抗炎症・抗アレルギー作用を有する脂肪酸代謝物を多数同定し、そのメカニズム解明を行うことで、新しいアジュバントとしての可能性を提唱している。本講演では、これらの機能性分子を利用したワクチン・アジュバントの開発について、最新の知見も交え紹介したい。

Abstract / 講演要旨 【02】

Study on quality and safety assessment of oligonucleotide- and mRNA-based therapeutics
核酸医薬および mRNA 医薬の規制整備に向けた取り組み

Takao Inoue
井上 貴雄

Division of Molecular Target and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences
国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部

Abstract

近年、アンチセンスや siRNA に代表される核酸医薬の臨床開発/実用化が急速に進んでおり、これまで治療法に乏しかった遺伝子性疾患や難治性疾患に対する新たなモダリティとして注目を集めている。また、COVID-19 のワクチン開発を契機に、一般にはほとんど認知されていなかった「mRNA」の医療応用が脚光を浴びることとなり、次世代のモダリティとして認知されつつある。

これらの核酸医薬/mRNA 医薬は、RNA のレベルで生体を制御できる点が大きな特色であり、従来のタンパク質を標的とする医薬品では難しかった「疾患の原因となる分子をなくす」あるいは「機能的な分子を発現させる」ことが可能である。また、これらのモダリティは核酸配列に基づき原薬の構造がデザインされることから、開発の初期段階（リード化合物の選定）が極めて早く、臨床試験に到達するまでの期間が短いという利点がある。さらに、標的が変わっても性質が類似したオリゴ核酸（あるいは mRNA）で構成されることから、一度開発のプラットフォーム（化合物の構造、製造法など）が確立すれば、その品質特性、薬力学的特性、薬物動態特性ならびに安全性プロファイルを比較的容易に予測・評価できるという特徴があり、緊急開発にも適した特性を有する。

国立医薬品食品衛生研究所では、これまで核酸医薬/mRNA 医薬の品質・安全性評価の在り方について、ウェットとドライの両面から研究をおこなってきた。本講演では、規制整備の経緯と現状、ならびに品質・安全性評価の考え方について概要をお話しするとともに、mRNA ワクチンに関する最近の取り組みについても紹介したい。

【参考情報】

- ・ 日本核酸医薬学会ホームページ：レギュラトリーサイエンス関連文書
<http://nats.kenkyuukai.jp/special/?id=27807>
- ・ 吉田徳幸, 井上貴雄: 国内における核酸医薬の規制整備の現状, 実験医学, 2021, 39 (17), 170-177 (2021 年 10 月増刊号)
- ・ 国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部ホームページ：COVID-19 関連情報
<http://www.nihs.go.jp/mtgt/covid-19info.html>

Development of Metabolically-resistant Glycoconjugates: Toward Application to Adjuvants
代謝耐性型複合糖質のポテンシャル：アジュバントへの展開は可能か？

Go Hirai
平井 剛

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
九州大学大学院薬学研究院

Abstract

複合糖質の中でも、糖と脂質が連結した糖脂質には様々な受容体を介した免疫賦活活性をもつものが多数知られている。例えば、ガラクトシルセラミド構造をもつKRN7000は、抗原提示細胞上のCD1dと結合し、NKT細胞上の受容体に提示されることで、各種免疫細胞を活性化し、抗腫瘍活性を示す。一方で、糖脂質構造は生体内酵素、もしくは自発的に徐々に分解される可能性があり、その生物機能は時間経過と共に減弱していくことが懸念される。特に代謝が活発な系ではその影響は大きい。しばしば複合糖質の分子レベルでの機能解析を困難にさせている要因の1つと考えている。このことから、細胞レベルで複合糖質の生物機能を維持するには、代謝酵素に分解されず、かつ元の複合糖質の構造・機能を忠実に再現できるアナログの開発が必要と考えてきた。

このような観点で2004年にFlanckらは、KRN7000のO-グリコシド結合をC-グリコシド結合に置換した炭素連結型アナログを開発し、これが天然物型に比べ100倍程度、マウスレベルでの抗腫瘍活性が増強することを報告した¹。しかし、その合成がやや煩雑であり、誘導体合成はそれほど容易ではなかった。さらにこの報告以降、複合糖質の炭素連結型アナログの合成例はほとんどなく、そのポテンシャルが期待されているものの、実験的な検証は全く進んでいなかった。

私達の研究グループでは、これらの合成化学的な課題と炭素連結型アナログの有用性の検証を進めてきた。その中で、糖脂質アナログのアジュバントへの応用可能性に関する議論を國澤先生と進めてきて、現在に至る。未だアジュバントとして有用な糖脂質アナログを見いだせていないが、現在までの知見と炭素連結型アナログの可能性について紹介したい。

参考文献

1. Yanh, G.; Schmieg, J.; Tsuji, M.; Franck, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3818.

Abstract / 講演要旨 【04】

Development of Next Generation Adjuvants from the Perspective of Adjuvant Database and Its Application

アジュバントデータベースとその活用から見える次世代アジュバント開発

Yayoi Natsume-Kitatani

夏目やよい

Artificial Intelligence Center for Health and Biomedical Research, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

医薬基盤・健康・栄養研究所 AI 健康・医薬研究センター

Abstract

感染症によって生活様式すら急激に変化する状況に直面している近年、有効かつ安全なワクチンを迅速に開発する技術の重要性はこれまで以上に広く認識されている。有効性の高いワクチンが多くの人の命を救い、症状の重篤化を抑制することは言うまでもないが、健康な人に対して接種するワクチンにおいてその安全性を犠牲にすることは出来ない。有効性と安全性の両面において高い水準を担保することが求められる一方、両者にはトレードオフの関係性もあることから、ワクチンの効果を増強する目的で添加されるアジュバントの開発はワクチン開発と同等に重要な位置を占める。

ワクチン開発は免疫学の発展とともに洗練され、これまでもエビデンスベースでの開発が行われてきた。一方、アジュバント開発は長らく経験を頼りに行われてきており、どの様に免疫システムに影響を及ぼすのかといった分子メカニズムも十分に理解されていたとは言い難い。しかし、アジュバントの作用機序に関する理解が深まりつつあり、更にオミックス解析の様に網羅的に生体分子の情報を収集できる技術が広く利用される様になったことによって、エビデンスベースの次世代アジュバント開発が新たな潮流として期待されている。つまり、網羅的実験データの解析により生物を一つのシステムとして捉える systems biology のアプローチをアジュバントの研究開発に導入することにより、有効かつ安全なアジュバントを効率良く開発することを目指すものである。この様なアプローチを可能にするためには、アジュバント投与によって惹起される生体分子レベルの応答データを収集・データベース化し、アジュバント活性や毒性の強弱と生体分子レベルの応答を紐づけることが有望である。本講演では、アジュバントデータベースとその活用によって切り開く次世代アジュバント開発に向けた試みについて紹介する。

Abstract / 講演要旨 【05】

Mycobacterial lipid analogues and T cell-mediated immune responses
結核菌糖脂質アナログと T 細胞免疫応答誘導

Sho Yamasaki
山崎 晶

RIMD/IFReC, Osaka University
大阪大学微生物病研究所, 免疫学フロンティア研究センター

Abstract

結核菌は宿主の細胞性免疫を強く活性化することが知られている。強力な細胞内寄生菌に対抗するために宿主が進化上獲得してきた生存戦略であると考えられる。我々は、この免疫賦活作用を担うレクチン受容体クラスターを結核菌由来糖脂質受容体群として同定し、それぞれ特徴的な免疫応答を惹起することを報告してきた。さらに、これらの受容体を標的とした新規化合物開発を進め、優れた比活性を有し、抗原エピトープとの共有結合に適したアジュバントを見出した。候補抗原として、感染症回復患者で共通して検出される public T 細胞クロノタイプを同定し、そのユニバーサルエピトープを明らかにした。本研究会では、NGS とデータベースを活用した機能的 T 細胞クロノタイプ解析プラットフォームについても紹介したい。

Abstract / 講演要旨 【06】

Development of Prime-Boost mucosal vaccine
プライムブースト型粘膜ワクチンの開発

Satoshi Uematsu
植松 智

Department of Immunology and Genomics, Osaka City University Graduate School of
Medicine

Division of Metagenome Medicine, Human Genome Center, 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ヒトゲノム解析センターメタゲノム医学分野

Abstract

全身に強力な病原体特異的 IgG および Th1 反応を誘導し、感染した門脈の粘膜で高力価の病原体特異的分泌型免疫グロブリン A (sIgA) を誘導する次世代ワクチンの開発が求められている。我々は、腸管粘膜固有層において IgA 誘導に関与する樹状細胞 (Dendritic cell; DC) を同定し、IgA クラススイッチにレチノイン酸合成酵素 Raldh2 の発現が必須であることを明らかにした。Toll-like receptor (TLR) 9 のリガンドである CpG DNA と Dectin-1 のリガンドである β 1,3-グルカンであるカードランで conventional DC (cDC) を刺激すると、Raldh2 陽性腸管 DC が誘導する免疫応答と類似のものが誘導されることを見いだした。CpG DNA とカードランをアジュバントとして用い、不完全フロイントアジュバント (Incomplete Freund's Adjuvant; IFA) と共に抗原を筋肉内注射すると、血液中に抗原特異的 IgG、糞便中に抗原特異的 sIgA が誘導されることが確認された。初回免疫後、抗原のみを経口、経鼻、経膺で追加免疫すると、これらの粘膜に非常に高い力価の抗原特異的 sIgA が長期間にわたって誘導された。IFA は非常に有効なアジュバントであるが、その安全性からヒトへの適用が困難である。そこで、本免疫法のヒトへの実用化を目指し、基材をエマルジョンに変更し、マウスおよびサルで免疫誘導効果を評価した。本免疫法は、抗原特異的な sIgA 誘導に経粘膜ワクチンが必須であるという従来の概念を覆す画期的な感染予防法である。ワクチンのベースを IFA からエマルジョンに変更することで、安全かつ有効で、臨床的に実用的な粘膜ワクチンが完成すると考えている。

本日のプログラム

第15回 次世代アジュバント研究会 (13:30-17:10)

● 開会挨拶 一般財団法人 阪大微生物病研究会 (BIKEN 財団) 理事長 次世代アジュバント研究会 前会長 山西 弘一	13:30-13:40
● 講演(第1部) 座長 : 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	今井 由美子 河原 正浩
◇腸内環境からデザインするワクチン・アジュバント開発の新展開 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 國澤 純	13:40-14:10 (30min)
◇核酸医薬および mRNA 医薬の規制整備に向けた取り組み 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 井上 貴雄	14:10-14:40 (30min)
◇代謝耐性型複合糖質のポテンシャル:アジュバントへの展開は可能か? 九州大学大学院 薬学研究院 平井 剛	14:40-15:10 (30min)
休憩	15:10-15:30
● 講演(第2部) 座長 : 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	石井 健 安居 輝人
◇アジュバントデータベースとその活用から見える次世代アジュバント開発 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 AI 健康・医薬研究センター 夏目 やよい	15:30-16:00 (30min)
◇結核菌糖脂質アナログと T 細胞免疫応答誘導 大阪大学 微生物病研究所/免疫学フロンティア研究センター 山崎 晶	16:00-16:30 (30min)
◇プライムブースト型粘膜ワクチンの開発 大阪市立大学大学院 医学研究科 東京大学 医科学研究所 植松 智	16:30-17:00 (30min)
● 閉会挨拶 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長 次世代アジュバント研究会 会長 米田 悦啓	17:00-17:10

第15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 25, 2022, Webinar)

Copyright © 2020 All rights reserved (不許複製・禁無断転載) 出版: 2022年1月25日

発行: 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 事務局