

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**本格研究開発ステージ ハイリスク挑戦タイプ 事後評価報告書**

研究開発課題名	: 成人肺結核に対する新規ブースターワクチンの開発
プロジェクトリーダー	: 日本ビーシージー製造(株)
所属機関	: 日本ビーシージー製造(株)
研究責任者	: 松本 壮吉(大阪市立大学)

### 1. 研究開発の目的

現行の唯一の結核ワクチンである BCG は、子供の結核には高い有効性が認められているが、成人の肺結核に対する有効性は限定的である。これは乳幼児期に接種した BCG の効果が成人に達する年齢までに減弱するためといわれる。これを回避するため、新規結核菌ワクチン抗原を、Th1 免疫増強効果の高い CpG オリゴDNAをアジュバントに用いた新しいブースターワクチンを開発する。学齢期後半段階で接種することにより、細胞性免疫を主体とした結核免疫の賦活化を図り、成人期における肺結核の発症抑止を目指す。最終的にヒトでの臨床応用を目指すため臨床試験及び前臨床試験に適用可能なレベルの GMP 基準適合製剤を開発するための技術的問題点を検証する。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

本プロジェクトは現行の結核ワクチン BCG の効果が、成人において減衰する問題を、日本で見いだされた物質や技術、すなわち結核菌が常時産生する蛋白質 MDP1 と免疫賦活オリゴ DNA G9.1 を利用し、学齢期後半段階に追加接種する新しいブースターワクチンを作成することで解決を図ることを目的としている。本研究支援を受け、ブースターワクチンの評価系と強毒結核菌の噴霧感染系、および感染防御能の評価系を構築した。さらに、構築した実験系を用いて、新規ブースターワクチンの効果を検討した結果、有意に感染防御能を付与するという画期的な成果を得ることができた。

研究開発目標	達成度
① G9.1 の大量合成・精製法の確立:10mg 以上	① エンドトキシン濃度 5EU/mg 以下で、10mg 以上の合成・精製法を確立し、安定した保存法を見いだした。
② MDP1+G9.1 による免疫増強の確立と機序解明:10%以上のアジュバント効果	② MDP1+G9.1 による免疫増強を、マウス骨髄細胞、ヒト末梢血由来単核球と形質細胞様樹状細胞のいずれの系においても確立した。効果は 20%以上であった。また、免疫増強に最適な混合比率を確定しその作用が CpG DNA モチーフ依存的事であることを明らかにした
③ BCG プライム動物モデルの樹立:BCG 接種法の最適化	③ 結核免疫が低下するヒト成人モデルとして、モルモットに少量の II 型 BCG 投与で、遅延型過敏反応(DTH)が消失し、感染防御免疫が減衰する系を構築した。
④ ブースターワクチンによる結核免疫評価法の検証:10%以上の DTH とサイトカイン産生	④ II 型 BCG プライム動物モデルにブースターワクチンを投与すると、DTH が十分に回復することを確認した。
⑤ 結核菌感染モデル系の構築:安全性の確立と 10%以上の	⑤ バイセーフティレベル 3 動物実験室において、強毒結核菌の噴霧感染を安全に実施する実験系を確立した。さら

<p>菌量低下</p> <p>⑥-1 MDP1/G9.1 凍結乾燥製剤の開発:20%以内の品質保持</p> <p>⑥-2 組み換え MDP1 の調製と精製:収量 10mg 以上</p>	<p>に、ブースターワクチンの効果試験を行い、有意な防御効果を確認した。</p> <p>⑥-1MDP1+G9.1 を混合しても品質が保持され、結核防御効果を誘導することを確認した。</p> <p>⑥-2 エンドトキシン濃度 2.5EU/mg 以下で 10mg 以上を精製する方法を確立した。</p>
--	---

## ②今後の展開

本研究のパイロット的試験において、MDP1+G9.1 ブースターワクチンの結核菌感染に対する防御効果が観察された。現在実施中の再試験で効果を確認後、さらにブースターワクチン投与の至適化を行い、投与量や投与方法を決定する。それをもとに霊長類での効果を確認し、安全性を確認した後、臨床への投入を図る。一方、学問的な興味として、MDP1 によるオリゴ DNA の免疫原性賦活作用のメカニズムを明らかにする。

## 3. 総合所見

本課題は、結核菌が常時産生する新規結核菌ワクチン抗原蛋白質 MDP1 (研究責任者が発見)と免疫賦活オリゴ DNA G9.1 を利用し、学齢期後半段階に追加接種する新しいブースターワクチンを作成することを目的とし、ブースターワクチンの評価系と強毒結核菌の噴霧感染系、および感染防御能の評価系を構築したことは高く評価出来る。

しかし、動物での実施例数が少なく、併用投与によるブースター効果を明確に示すことができなかったことから、モルモットの例数を増やし、データをコンファームする事が急がれる。

ブースターワクチン投与の投与量、投与時期、投与方法等の最適化、霊長類での効果確認等、解決すべき課題は多いが、重要なテーマであり、一定のレベルのデータが揃えば、公的財団等の支援を受け、グローバルなレベルで本プロジェクトを推進して頂きたい。

進展を強く期待する。