

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: HIV ワクチンとしてのワクシニアベクターの利用
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	: 志田壽利(北海道大学)

1. 研究開発の目的

これまでの検討で、SIV の種々の遺伝子を発現する BCG とワクシニア LC16m8Δを作製して、インド産アカゲザル2頭にプライム／ブースト法で免疫後、SIVmac251 を直腸感染させて、感染防御能を調べた結果、対照の2頭は容易に感染し、高い体内ウイルス量を示したが、免疫群2頭の内、強い抗 SIV T 細胞免疫を誘導したサルは完全に防御され、免疫の弱かったもう1頭のサルでさえウイルス量を低く抑え、発症の遅延が期待される結果を得た。本研究では、この BCG/m8Δプライムブースト免疫法をより効果的にするために、最適化を図った BCG と m8Δ両ベクターで免疫したサルを、さらに Env 発現センドライウイルス(SeV)でブーストして、T 細胞／中和抗体の両免疫を誘導することを試み、高い感染防御能を持つ抗エイズウイルスワクチネーション法を開発することを目的とした。

2. 研究開発の概要

①成果

目標: BCG/m8Δ免疫法をより効果的にするために、最適化を図った BCG と m8Δ両ベクターで免疫したサルを、さらに Env 発現 SeV でブーストして、T 細胞／中和抗体の両免疫を誘導することを試みる。インド産アカゲザルとカニクイザルでの SIVmac 感染防御能を指標に、75%の感染阻止率を次ステップ移行への目標とする。

実施内容: マウスにおける検討結果から、より強い CD8 陽性 T 細胞誘導能を示したウレアーゼ欠損 BCG に、各種 SIV 遺伝子を導入した組換え BCG でプライミングし、m8Δと SeV でブーストした後、さらに Gag および Env 抗原蛋白質でブーストしてから SIV を経直腸で攻撃接種した。すべての個体でウイルス感染が成立し、有意な感染防御効果は得られなかった。

達成度: 個々の課題を達成しつつ、実験の計画はほぼ完全に実行できたが、最終的な SIV 感染阻止率の目標には至らなかった。

研究開発目標	達成度
① BCG ベクターの最適化	① ウレアーゼ欠損 BCG 東京株を使用することで、免疫原性が増強された BCG ベクターを構築できた(達成度 100%)。
② 複合ワクチンのマウスでの免疫原性評価	② ウレアーゼ欠損 BCG 株とワクシニア m8Δのプライムブーストレジメンの有効性を明らかにした。また、HIV Env 発現型 BCG/ m8Δ/SeV の3種ベクターで免疫後、Env 蛋白質で追加免疫することにより、当初の目標を大きく超える抗 HIV-1 中和抗体と IgA の誘導と維持に成功した

<p>③ 3種複合ワクチンのサルエイズモデルでの感染防御能評価を、インド産アカゲザルとカニクイザルで行ない、75%以上の感染阻止率を達成する。</p>	<p>(達成度 100%)。</p> <p>③ 8頭のインド産アカゲザル中、4頭に上記3種複合ワクチンを接種した後、さらに Env 蛋白質と Gag VLP を追加免疫した。SIV の経直腸攻撃接種を行って、血中ウイルス量をモニターしたところ、免疫群4頭すべてで感染が成立しており、75%の感染阻止率は達成できなかった。しかし、サルにおける貴重な免疫学的データを得た。(達成度 30%)</p>
---	---

②今後の展開

本プロジェクトの結果から、ウレアーゼ欠損 BCG 株の使用と、Env 抗体価増強のための SeV, Env 蛋白質の使用が、サルモデルでの感染防御に有効でないことがわかったので、BCG 東京株でプライミングし、ワクシニア m8Δ で2回ブーストする、元のレジメンに戻して、アカゲザルでの免疫・SIV 感染実験を再度行い、感染阻止率および感染制御率(ウイルス量を検出限界以下に抑える)を評価する。その結果を以って、製品化に向けた次ステップに進むかどうかを判断する。

3. 総合所見

一定の成果は得られているが、イノベーション創出の可能性が低い。今回新規作成した元の BCG より強い細胞性免疫誘導能を有するウレアーゼ欠損型 BCG、LC16m8Δ、SeV の3種のベクターを用いた複合プライムブースト免疫により、マウスでは細胞性免疫(特に CD8T 細胞)と血中中和抗体産生の両者の増強を誘導できたことは評価できる。しかし、サルへのこの複合プライムブースト免疫法は、高い抗体産生を誘導したが、細胞性免疫の誘導は弱く、SIV 感染防御作用を認められず、目標は達成されなかった。細胞性免疫と液性免疫の双方の獲得を目指す HIV ワクチンの開発は医療ニーズが高く、意義のある研究であることから、「BCG 東京株でプライミングした後にワクシニア m8Δ で2回ブーストする」原点に戻り、例数を増やして再現性を調べるなど詳細な条件検討が必要であり、個体間のバラツキを超えた効果の確証が求められる。きちんとした評価系を確立してから、次のステップに進められることが望ましい。