

マウスにおいて抗体価の長期維持を実現！革新的なワクチン材料として期待

育成研究：JSTイノベーションプラザ・サテライト新潟 平成20年度採択課題
「熱帯熱マラリアの予防と診断を革新的に進化させる、人工抗原ペプチドと関連デバイスの合成的研究」



代表研究者：群馬大学 大学院工学研究科・応用化学・生物
化学専攻 准教授 奥 浩之

■ 研究概要

マラリア流行地では絶えずマラリアに感染することで免疫力（＝抗体価）を維持していることが観察されている。そこで材料化学的に流行地の免疫状態を再現することを着想した。マウスを用いた研究から、抗原が少しずつ放出されることで免疫状態を長期維持する抗原材料の開発に成功した。これは革新的な all-synthetic ワクチンとして将来の発展が大いに期待される。

■ 研究内容、研究成果

マラリアは熱帯地域を中心に蔓延する世界最大の寄生虫感染症である。本研究では重症化しやすい熱帯熱マラリアを予防するための物質技術について、具体的には (a) 抗原ペプチドの受託企業による実証合成、抗原ペプチドを (b) 内包させた免疫投与用微粒子 (将来のワクチン用抗原材料)、(c) 表面に提示した検査用微粒子 (抗体価測定キット) の3点について、研究を実施した。

(a) 抗原ペプチドの受託企業による実証合成は、フラグメント縮合によって目的物を得ることができた。しかし抗原の実用化には GLP/GMP 製造の規格設定に向けて継続した研究が必要とわかった。

(b) 免疫投与用微粒子はエマルジョン法により、抗原ペプチドを生分解性高分子のカプセルに内包 (4, 10, 20 μ g/mg) させて材料を作成した (図1)。この微粒子をヌードマウスに皮下投与すると50日以上にわたって少しずつ吸収されてゆくことがわかった (図2)。さらに通常の Balb/c マウスに免疫投与すると、60週以上にわたって抗体価の維持上昇が観察された (図3)。これは生ワクチンのような全く新しい性質を持つ抗原材料であると明らかになった。さらにマウスを用いたマラリア感染実験からも免疫効果が証明された (図4)。

(c) 検査用微粒子は、抗原ペプチドを高分子ナノ微粒子の表面に提示させることで作成し、モデル実験として、ウサギ抗 enolase 血清と免疫前のプレ血清の判別を明瞭に行うことができた。

上記のうち特に図3、抗原を内包した微粒子材料によって生ワクチンのような性質が得られたことは特筆すべき結果である。一般に多くの感染症は、最初の感染やワクチン投与によって、次の感染を防ぐことができる (“二度無し”)。しかしマラリアのように、1回の感染やワクチン投与では抗体価が低下しやすく防御できない感染症が知られている (“何度も感染する”)。本研究のように、抗原ペプチドを内包した免疫投与用微粒子は、生ワクチンのように抗体価が長期に持続・上昇する革新的な抗原材料となりうるということが、本研究を通して明らかになった。

■ 今後の展開、将来の展望

本研究が将来、最初に実用化を目指す製品は①抗原ペプチドである。さらに抗原ペプチドを応用した、②微粒子ワクチンと③ワクチン効果判定キット (抗体価測定キット) の2つについて実用化を目指している。それぞれは、①原薬の化学合成企業、②無菌製剤の製造できる病院 (トラベルクリニック)、③プライム・デルタ株式会社、による製品化やサービスの提供を目指している。

研究成果の実用化に向けては、まだ4つの課題が残っている。すなわち (1) 抗原ペプチドの GLP/GMP 製造、(2) 抗原ペプチドの非臨床試験、(3) 微粒子ワクチンの無菌製造、(4) 臨床研究における有効性の確認、である。同時に新しい開発パートナーの探索も行う必要がある。最

最終的に平成31～35年頃に、海外の流行地における臨床研究、トラベルクリニックにおけるマラリアワクチンサービスの提供、国際協力活動における低廉なワクチン供給、につなげてゆくことを計画している。

流行地では、マラリア原虫に絶えず感染することで免疫を維持している。

→ 本研究開発の目標
流行地環境の材料化学的な再現

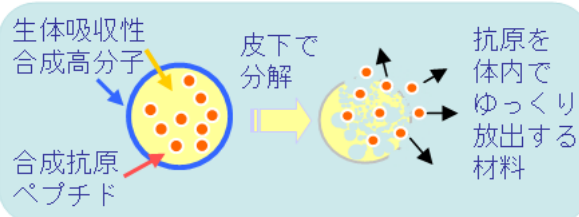


図1 本研究のアイデアと目標。

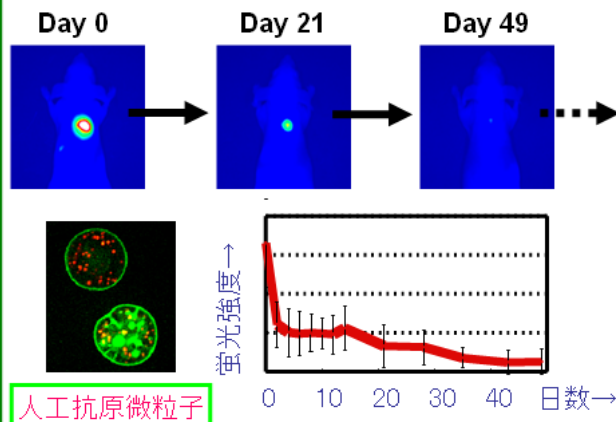


図2 皮下投与後の蛍光強度(生体吸収)。

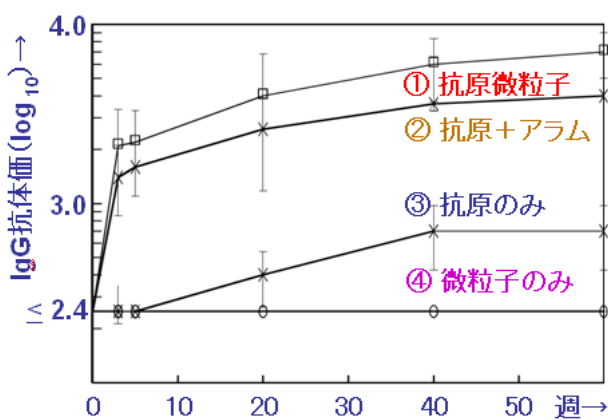


図3 免疫投与による抗体価の推移。

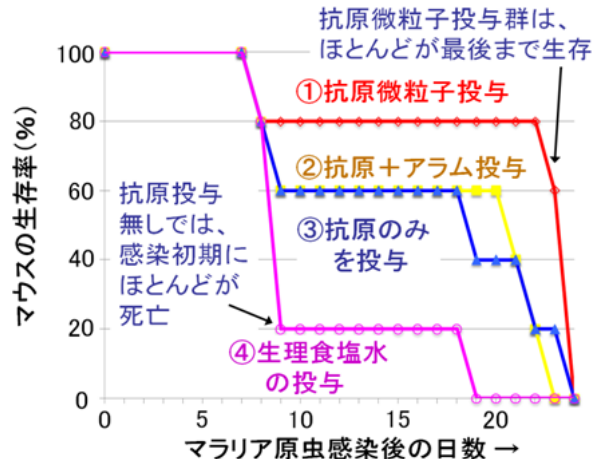


図4 感染実験による免疫効果の検証。

■ 研究体制

◆ 代表研究者

群馬大学 大学院工学研究科・応用化学・生物化学専攻 准教授 奥 浩之

◆ 研究者

狩野繁之(国立国際医療研究センター)、矢野和彦(国立国際医療研究センター)、
福本 恵(群馬大学)、早川晃一(群馬大学)、西山利巳(元 東京CRO株式会社)、
田中正比古(元 東京CRO株式会社)、山口久夫(元 東京CRO株式会社)、
佐藤久美子(プライム・デルタ株式会社)

◆ 共同研究機関

国立国際医療研究センター、プライム・デルタ株式会社

■ 研究期間

平成20年4月 ～ 平成23年3月