

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：免疫制御能を有する高分子ナノ粒子ワクチンの製造

2. 研究代表者：明石 満(大阪大学大学院工学研究科 教授)

3. 研究概要

本研究は、ナノテクノロジーに立脚した安全かつ効果的な高分子ナノ粒子ワクチンの製造技術の開発と臨床応用を目的としている。そのために、両親媒性生分解高分子の自己組織化を基盤としたナノ粒子合成技術の確立、安全性試験、ナノ粒子による免疫応答制御能の評価とメカニズム解明、およびその解析結果に基づく最適なナノ粒子の分子設計指針を明確にし、ナノ粒子製造とワクチン製剤化の基盤技術を構築する。最終的には、肝臓・大腸癌患者に対するナノ粒子ワクチンのトランスレーショナルリサーチ(TR)を実施し、産学・医工連携による革新的ナノ医療の具現化を目指す。

これまで、ナノ粒子ワクチンの臨床応用に向けて、Good Manufacturing Practice (GMP)に準拠したナノ粒子製造を行うための粒子合成方法の最適化を行い、高効率・高再現性のナノ粒子の大量製造技術を構築した。また、大阪大学医学部附属病院薬剤部の協力のもと、GMP 準拠のナノ粒子製造プロセスを確立し、臨床適応可能なナノ粒子を製造した。疎水化ポリ(γ-グルタミン酸)(γ-PGA)ナノ粒子の基礎的な物性については、粒子径制御技術の確立、抗原内包ナノ粒子の細胞内分解挙動と局在の評価、ナノ粒子の体内動態を解析し、臨床応用のための基礎的な知見を集積した。ナノ粒子ワクチンの免疫誘導メカニズムに関しては、ナノ粒子のアジュバント活性に関連する樹状細胞のレセプターを同定し、細胞内のシグナル伝達機構についても、遺伝子発現評価も含めた網羅的な解析を行い、ナノ粒子ワクチンの作用機序を明らかにした。がんワクチンとしての TR への展開に向けては、マウス免疫実験において、がん抗原ペプチドを用いたナノ粒子ワクチンが、肝腫瘍に対する抗腫瘍活性を示し、既存のアジュバントより効果的かつ安全な治療法であることを証明した。

4. 中間報告結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

ポリ γ-グルタミン酸を出発材料としたワクチンアジュバントとして機能(免疫担当細胞への抗原送達と賦活化作用)する高分子ナノ粒子はオリジナリティーの高い研究であり、その合成ルートの最適化と大量合成技術の確立に成功したことは評価できる。また、対象毎の薬剤の取り込み方法についても調査しており、順調に計画は進捗している。本研究への CREST 助成を契機にワクチン特区に選定され、サルを使った共同研究(インフルエンザワクチンへの応用)がスタートしていることも特筆される。今回、肝臓・消化器がんの本格的に取り組んでおり、達成されれば、インパクトは極めて大きく、国際的競争力も高いと考えられる。本研究の性格上多様な共同研究が必要であるが、代表者はその任務を適切に果たしている。

一方、創薬にかかる研究では、TR の実施が実現し、ある程度の成果をあげることができて初めて、科学的、技術的に評価される。そのためにも、ぜひワクチンとしての高い安全性と効果を示せるように努力してほしい。また、高分子ナノ粒子からの抗原の放出挙動とナノ粒子の構造との関係についてはまだ十分な解析が出来ていないので、更に究明していただきたい。少し懸念されることは、これまでの動物実験では、既存のアジュバントと比較して高い安全性・免疫誘導効果が得られているものの、格段の薬効が得られていないように思う。特に阪大の EphA2 ペプチドを表面固定化したナノ粒子ワクチンはマウスを用いたことも原因

しているかも知れないが、期待したほどの結果が得られていないことである。

4-2. 今後の研究に向けて

本研究の対象は社会的に要請の高い分野であり、自然界に存在する材料を用いてナノ粒子を構成し、それにより癌治療の適用を目指し、工学・医学・薬学の融合した領域での研究として、包括的な研究が進められており、工学的な研究では、着実に進捗していると考えられる。しかし、最終的な有用性は、臨床試験、例えば現在取り組んでいる消化器癌において初めてナノ粒子ワクチンの薬効を証明することがプロジェクトのゴールになる。ナノ粒子アジュバントの TR においては、ヒトでの安全性と副次目的として有効性の評価を予定しているが、そのためには、前臨床の毒性試験が必要となり、かなりの費用が必要となる。現在阪大医学部内での TR で薬剤合成を行っているが、Phase I 試験に必要な毒性試験を実施するためには、製薬企業の取り組みが必要となるが、製薬企業の参画を獲得するには、現状の薬効試験の結果よりもはるかに良好な結果の出る条件を見つけることが必要である。それさえ出れば、企業は前臨床毒性試験、臨床試験にも出資することを決断出来ると思う。今後企業との密接な連携を通して、実用化に向けた成果が期待できる。

4-3. 総合評価

疎水化 γ -PGA ナノ粒子の大量合成技術の確立に成功したこと、及び中間段階までの初期的なデータの獲得は高く評価できる。動物実験(in vivo)において、高分子ナノ粒子ワクチンが安全性と良好な薬効を示すことに、研究エネルギーの大半を使うべきであると思う。今回、ガン治療にターゲットを絞り、集中的に取り組んでいるが、現状ではそう大きな「薬効」は得られていないように思える。後半でも対象をガン治療に絞り、ワクチン作成の条件を十分に検討しさらに桁違いの高い効果を見だし、臨床試験実施を実現し、そこでも高い評価が得られるよう努力してもらいたい。そうなれば、現在の企業が関心は持つものの参画しない状況を打破できる。ナノ粒子ワクチンが実用化できれば、ナノテクノロジーの本格的実用化の良い例となり、新たな医薬品開発につながると期待できる。