

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	: 粘膜投与型ワクチン開発に向けたオリゴアルギニン固定化高分子の精密設計
プロジェクトリーダー	: (株)ADEKA
所属機関	: (株)ADEKA
研究責任者	: 佐久間信至 (摂南大学)

1. 研究開発の目的

本申請研究では、世界初の粘膜投与型ワクチンの抗原キャリアとしてのオリゴアルギニン固定化高分子の有用性を実証するため、同高分子の最適化および品質の安定化を行い、効果的な分泌型 IgA の誘導促進を図る。

① 高分子基剤の最適化等による分散性の向上および合成の安定化を行い、生物学的評価による機能評価において±20%の範囲となるよう品質の安定化を図る。

② オリゴアルギニンの鎖長等の最適化を行い、高機能なオリゴアルギニン固定化高分子を開発する。

2. 研究開発の概要

①成果

本課題の研究開発は、粘膜投与型インフルエンザワクチンに有用なオリゴアルギニン固定化高分子を得ることを目的として実施した。その結果、当初の目的であった①安定した物性、②分子構造の最適化を早期に達成した。さらに動物試験では、分泌型 IgA の誘導及び交差反応性を確認するだけでなく、追加の支援より、感染実験を実施し、本材料を適用したワクチンでの感染予防効果を実証するに至った。また、研究開発に伴い、事業化には必須となる *in vitro* での生物学的評価方法を確立すると共に、材料についての特許 2 件を出願するに至った。シーズとなったアイデアを実証し、シーズを顕在化すると共に、材料の生産を見据えた構造・管理方法を確立し、実用化への端緒となる成果であった。

研究開発目標	達成度
① 安定した物性、生物学的性能を有するオリゴアルギニン固定化高分子合成法の確立(特性のバラツキを±20%未満に抑制する)	① オリゴアルギニン固定化高分子に用いる高分子に、従来に比べ分子量の小さい材料(400kDa)を用いることで、溶液状態でのゲル化の抑制と低粘度化を達成した。また、研究開発目標③で開発された生物学的評価方法を用いて、タンパク質トランスフェクション性能を評価した結果、ロット間の差は 15%以下に抑制されており安定した性能を示すことを明らかにした。(達成度 100%)
②オリゴアルギニン固定化高分子の構造の最適化:最適なオリゴアルギニンの選定	② 研究開発目標①で開発した分子構造、合成方法を基に、オリゴアルギニン重合度(8-13残基)、光学異性体(L体との比較)、テトラグリシン残基の導入など、種々のオリゴアルギニン残基を有する高分子を合成することに成功した。また、得られた材料を研究開発目標③で開発された生物学的評価方法で評価するとともに、マウスを用いた分泌型 IgA 抗体の誘導性評価を実施し、最も効果の高い構造(従来の 2 の 7 乗 = 128 倍の抗体価を誘導)を獲

<p>③オリゴアルギニン固定化高分子の生物学的評価方法の構築</p>	<p>得することに成功した。また、基本となる構造を有するオリゴアルギニン固定化高分子を用いて、マウス鼻腔内にインフルエンザウイルス抗原と共投与したときの抗体誘導能を精査した。血液中のIgGと鼻腔内の分泌型IgAが誘導されるとともに、同IgAは投与したウイルス株と同じ亜型の別のウイルスや異なる亜型のウイルス株に交差反応性を示した。さらに、感染実験を通して、誘導された抗体の感染防御能を実証することに成功した。(達成度 100%)</p> <p>③ Hela 細胞を対象に GFP 遺伝子をコードしたプラスミド DNA 及び蛍光標識されたタンパク質 (FITC-BSA など) を用いて、オリゴアルギニン固定化高分子による細胞内取り込み評価方法を確立した。タンパク質の取り込み評価では、細胞表面に付着した蛍光をトリパンブルーで消光させることで、細胞内に取り込まれたタンパク質を定量することを可能にした。また、本法で評価した結果は、動物実験データと相関することが示され、in vitro での生物学的評価方法として有用であることを明らかにした。(達成度 100%)</p>
------------------------------------	--

②今後の展開

本課題で顕在化されたシーズの本格開発を進める予定である。A-STEP 産学共同推進ステージ ハイリスク挑戦タイプ、同シーズ育成タイプへの申請や、2015年4月に発足した日本医療研究開発機構 (AMED) による支援事業への申請を積極的に考えている。また、ワクチン事業に注力している製薬企業への技術紹介を進め、本シーズを実用化するための共同研究・開発を目指したいと考えている。

3. 総合所見

目標通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

患者の負担が少ない経鼻投与によるインフルエンザワクチン開発のニーズは高い。今回、マウスモデルでの感染防止効果が得られており可能性は高い。一方、実用化に向けては、細胞毒性、粘膜刺激性、鼻粘膜繊毛運動への影響などの詳細な検討が要る。

今後は、重要なサブタイプウイルスへの抑制効果も、実際に感染モデルにおいて検証する必要がある。