

研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : (株) ADEKA

研究責任者 : 東京大学 八村 敏志

研究開発課題名 : 花粉アレルギー治療用免疫療法剤の開発

1. 研究開発の目的

免疫応答バランスが崩れることによって発症するアレルギー疾患は未だ増加傾向にあり、有効な予防法・治療法開発が必要とされている。本研究開発は、粘膜免疫機構において中心的な働きを司る樹状細胞 (dendritic cells : DC) をターゲット細胞としてアレルギー反応を抑制に導く、新規免疫療法剤 (スギ花粉症の根本治療薬) の開発を最終目標とするものである。スギ花粉アレルゲン-多糖のハイブリッド分子を作成、細胞レベル (in vitro) で Th1/Th2 バランス調節作用を花粉アレルゲン分子単独の場合と比較解析する。さらに、マウスを用いて近年注目される舌下投与法にて同分子を粘膜下免疫細胞層へ伝送し、粘膜免疫機構を利用することによって、スギ花粉に対するアレルギー応答 (局所における好酸球浸潤、血中特異 IgE 抗体量) をハイブリッド分子が抑制することを in vivo 評価することで、免疫療法剤としての基礎的な知見を得ることを目的とする。

2. 研究開発の概要

①成果

蛋白-多糖ハイブリッド技術を用いて、花粉アレルゲンと多糖のハイブリッド分子を作成し、同分子の免疫応答を解析した。花粉アレルゲンと多糖のハイブリッド分子を得るために反応最適条件を見いだすとともに評価用のサンプルを調製した。精製した花粉アレルゲンを免疫したマウスの脾臓細胞を用いた細胞評価系にて、同ハイブリッド分子はスギ花粉アレルゲン分子単独に比較して Th1/Th2 バランス値は5倍以上高い結果であり、in vitro 評価では、ハイブリッド分子は明らかに Th1 型へ調節する作用に優れることが判った。in vivo 評価の結果、花粉アレルゲン感作に先立つハイブリッド分子の舌下投与は、アレルゲン分子単独の舌下投与に比較して肺および鼻腔の両方において好酸球の浸潤が抑制されており、局所のアレルギー反応を緩和する可能性が示唆された。特異 IgE 抗体の産生抑制は、アレルゲン分子単独とハイブリッド分子の両者で認められ、経口免疫寛容の成立が確認された。以上、ハイブリッド分子の有効性が in vitro および in vivo にて確認され、安全性が高い治療剤として実用化が非常に期待できるものと考えている。

②今後の展開

ハイブリッド分子について、細胞培養 (in vitro) および花粉アレルギーモデルマウスへの舌下投与 (in vivo) により、基本的な有効性を評価できた。今後は実用化に向けて、スギ花粉アレルギーの治療や緩和、予防をターゲットとした動物試験による最適な投与方法の開発と小規模ヒト試験を実施して有効性を明確にしたい。そのために、まず、ハイブリッド分子の製造方法を規格化するとともに、感作性や過剰投与試験等の安全性確認を行う。本材料をアレルギー治療あるいは予防剤として展開を図る。

3. 総合所見

概ね期待通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

アレルゲンとグルカンの結合体の調製法に関してはほぼ目標は達成された。また、試験管内では期待された効果が確認された。しかし、動物実験では好酸球の浸潤抑制効果が認められたものの、IgE 産生抑制や Th1/Th2 バランス是正効果などに関してはアレルゲン単独処置群とグルカン結合体処置群に差が認められないなど、投与量、投与タイミングなどの今一步の検討が必要である。