

平成18年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名：株式会社アミノアップ化学

研究リーダー所属機関名：北海道大学

課題名：がん・感染症の免疫療法に必須の次世代アジュバントの開発

1. 顕在化ステージの目的

目的はがんの免疫療法を確立する際必須となるアジュバントを確立する。アジュバントとは樹状細胞 Toll-like receptor (TLR) を多彩に活性化する微生物成分である。病原性微生物、がんは抗原性を持つにも拘らず、抗原(ペプチド)ワクチン療法が奏功しないものがある。近年、微生物由来アジュバントを抗原と併用すると抗がんCTL、Type I interferon (IFN) とNKなどを活性化することが判明した(図 1、2)。本案では樹状細胞に抗原とTLR両方の刺激を与えてCTL、NKを目的別に誘導するアジュバントを創製する。がんなどを治せるワクチン療法を完成させることを目指す。

2. 成果の概要

大学の研究成果

1. DI RNA (Stem-loop RNA) が樹状細胞に働いてNK、CTLを誘導する効果を証明した。2. 既報のBCG-CWSアジュバントなどとDI RNAの樹状細胞成熟化シグナルが異なることを証明した(図 2)。3. dsRNAをvesicleに包んで外因性に投与すればCTL誘導型の樹状細胞が成熟化する(Ebihara et al, Hepatology 2007)。DI RNAも同様に使えることを証明した。4. 樹状細胞への効率よい遺伝子導入法を確立した。以上の手技はマウスで遺伝子改変樹状細胞を用いた治療実験を可能にする。さらに、ヒトに有効で毒性の低いアジュバントの開発を助ける。

企業の研究成果

アミノアップ化学社において樹状細胞系の立ち上げに成功した。この系で現在保有の担子菌類由来物質のストック(9菌株由来36物質)を用いて樹状細胞活性化能を査定した。しかしながら、TLR2 agonistやDI RNAを上回る物質を見つけ出すことはできなかった。また、DI RNAの合成について検討したが技術面と資金でリスクがあるため行なわなかった。アミノアップ化学社ではこの機能測定系を用いて菌類などのアジュバント適用を考えていく。これとは別にDI RNAの機能がtype I IFNの誘導にリンクすることを樹状細胞の系で確認した。DI RNAが細胞性免疫の起動に関与するかを検討中である。

3. 総合所見

TLR3アゴニストとしてDI-RNAを発見し、樹状細胞成熟効果を発揮することを確立したことは、特筆される。また、マウス実験でNK、CTLの誘導を促進することも証明した。

アジュバント療法の素材として物質特許が出願されている。

しかし、合成法に課題を残しており、構想の一部は未達成である。この課題を克服できる企業の参加が得られれば一層の進展が期待される。