

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: ナノ粒子を応用した抗レトロウイルスワクチンの開発

2. 研究代表者名: 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、優れた免疫誘導補助能を持つことが判明しているコア・コロナ型ナノ粒子を用いて、安全性・有効性の高い抗レトロウイルス(ヒト免疫不全ウイルスと成人T細胞白血病ウイルス)ワクチンを開発することを目的としている。特に細胞性免疫誘導に有効な抗原を固定化した生体適合性ナノ粒子の生体内への直接、或いは膜融合リポソームを用いた投与を行い、レトロウイルス疾患の予防・治療のみならず、種々の病態細胞の排除に基づくナノ医療への展開を図ろうとするものである。これまでにポリアミノ酸や天然多糖である生分解性高分子の両親媒構造を制御する方法を用いて、蛋白質キャリアーとして優れたナノ粒子が調製可能であることを見出した。なかでも、納豆菌由来のポリ(-グルタミン酸)を疎水修飾することによって調製したナノ粒子は、*in vitro*での樹状細胞との相互作用の解析およびマウス免疫実験において極めて優れた免疫誘導効果が認められ、ワクチン担体としての有用性に大いに期待出来る成果を得ている。

### 4. 中間評価結果

#### 4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

当初、ナノ粒子材料として合成高分子(ポリスチレン)を用いる計画であったが、生体内で難分解性であることから実用上の危惧が指摘された。そのため、生分解性のナノ粒子の開発から着手しており、その後の展開の早さは、高く評価出来るものである。ナノ粒子材料の検討から開始したため、その応用についてはスタートが遅れていたが、キャッチアップし当初計画のスケジュールに載せてきた。そのみならず、材料転換により新しい効果をも発見していることは、素晴らしい成果といえる。

このワクチンは、従来のDNAワクチンとは異なり蛋白質由来のものであり、新たな抗エイズワクチン開発に弾みをつけるものである。今後、種々の抗原を標的とするワクチン開発に展開可能と思われる。また、癌ワクチン療法において予防効果だけでなく治療効果を見出しており、非常にユニークなものとなっている。計画されている動物実験を含め、研究の進捗に弾みがついており、今後の展開によっては、当初計画を大きく上回る成果が期待出来るものとなっている。

#### 4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

生分解性疎水化 -PGAナノ粒子の有用性が明確となり、表面修飾あるいは内包による免疫誘導も確認されている。Protein-based vaccine 開発は独自性が高く、この面での開発が進めばインパクトは大きい。効果的な生分解性ナノ粒子(-PGA)の作製、抗原を用いた表面修飾や抗原の

内包に成功しており、抗原特異的細胞障害性T細胞(CTL)誘導に成功したことも特筆すべきことである。また、疎水化 -PGAナノ粒子自体に、樹状細胞を活性化させ抗原に対する免疫応答を増強させるアジュバンド効果があることを見出したことも新規な発見であり、種々の抗原を標的とするワクチン開発に展開可能と思われる。また、抗腫瘍ワクチン効果のあることも示されており、スギ花粉の免疫療法剤など普遍性の高いワクチン開発も念頭に入れて、革新的なワクチンの開発を期待したい。細胞内に導入された生分解性ナノ粒子の挙動やCTL発現の機構についても検討を進め、この微粒子がどのような役割を果たしているかを見極めることによって、この方法の有利さおよび限界を明らかにしていくことも課題であろう。

#### 4 - 3 . 今後の研究に向けて

地域密着型のニーズから出発し、更に広い、普遍性のある対象へと研究が進展しているのは大変望ましい展開といえる。工学、薬学、医学の研究グループからなるこのチームは、研究が進むにしたがって、その分担する分野での成果が相乗効果を上げてきており、非常に好ましい体制を築いていっているように思われる。この画期的な成果を知的財産の形成や積極的な発表などによって公開し、評価を受けていくことも必要であろう。

#### 4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

抗レトロウイルスワクチンの開発を目的として開発された生分解性ナノ合成高分子粒子を担体とするこの免疫療法は、国際的に見てもユニークなものであり、種々の医療応用の可能性を持っている。この生分解性ナノ粒子は、当初計画されていた抗原の表面担持のみでなく、抗原を粒子に内包することも可能となっており、より広い範囲で応用出来る可能性を秘めている。また、このナノ粒子は高い抗原提示機能を示すことから、基礎生物学から臨床まで広い分野での応用が期待される。今後の進展によっては、臨床試験への準備も必要になって来る可能性がある。

#### 4 - 5 . 総合的評価

ポリスチレンコアから生分解性疎水化 -PGA ナノ粒子へと分子設計を転換したにも拘らず、スピードアップして推進中であり、優れた成果を特段に挙げている。医・薬・工の3グループの協力体制が効果的に発揮されており、それぞれの分担と連携により、順調にワクチン開発が展開されており、高く評価するとともに、日本発の大きな研究・成果となることを期待したい。

応用の幅が広い技術であるだけに、多くのことが期待されるが、研究の方向性を見失わないように集中して成果を結実化していくことが必要であろう。