

課題名：有効で安全な生体成分粘膜アジュバントSF-10経鼻接種インフルエンザワクチン開発

期間：平成27年度

氏名：木戸 博

機関名：徳島大学疾患酵素学研究センター

1. 研究の背景

過去27年間、呼吸窮迫症候群の治療に副作用なく安全に使用されてきた肺界面活性生物製剤、肺サーファクタントに、粘膜アジュバント活性/ワクチンデリバリー効果を発見して報告してきた(J. Immunol. 2006;176:1122)。この研究を基盤に、肺サーファクタント成分から、粘膜アジュバントに必要な成分を同定し、従来合成が困難であったSurfactant Protein Cの類似ペプチドを合成して、人工合成粘膜アジュバントSF-10の工業生産を可能にした。また乳児モデルとして離乳期のミニブタを使用して、SF-10/インフルエンザワクチンの経鼻接種で感染防御効果を実証した。さらにカニクイザルを用いて経鼻インフルエンザワクチンの有効性を確かめ、抗体誘導効果において、世界でトップレベルであることを証明してきた。なおSF-10を構成する人工合成肺サーファクタント成分SSFと、増粘剤のカルボキシビニールポリマー(CVP)の中で、SSFについてはこれまでにGLP試験を終了しているが、CVPを加えることで抗体誘導効果がさらに5倍以上増幅されたことから、CVPが添加されたSF-10としてGLP試験を平成27年度内に再実施し、SF-10の毒性と安全性を確認する。

2. 研究の目標

粘膜アジュバントSF-10のヒトへの臨床応用を前提に、その薬効と安全性を確認する非臨床POC取得を目指す。なおSF-10アジュバントは、医薬品に用いられている増粘添加物CVPを除く主要構成成分の人工合成肺サーファクタントSSFのGLP準拠下での毒性試験(単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、がん原性試験、局所刺激試験)については既に実施して、問題の無いことを確認している。その上で、平成22年5月27日に発行された「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」(薬食審査発0527第1号)と薬事法施行規則第43条に対応した非臨床試験を実施する。具体的には、1)反復投与毒性試験:カニクイザルにSF-10単独、SF-10とインフルエンザスプリット抗原を経鼻接種して毒性を評価する。急性毒性試験は、初回投与時に評価する。2)薬理試験:カニクイザルを用い安全性薬理試験(中枢神経系、呼吸器系、心血管系への影響調査)と、薬力学試験(免疫原性評価と感染防御能の評価)を実施する。

3. 研究の特色

これまでに開発されてきたアジュバントは、抗体誘導効果を増強すればするほど、炎症と自己免疫関連の副作用が増大して、有効性と安全性を両立するアジュバントが未だ開発されていない。SF-10アジュバントは、代謝回転の速い生体内物質のヒト肺サーファクタント成分の中から粘膜アジュバント有効成分を選別し、これに増粘剤のCVPを添加したSF-10アジュバントとして完成している。SF-10アジュバントは、安全性と有効性の両立した生体成分粘膜アジュバントであることに特色がある。

4. 将来的に期待される効果や応用分野

本プロジェクトによって、平成27年度末までに非臨床POC取得し、速やかに医療行政・規制当局との対応に関する取組を実施して、治験を開始する。本プロジェクトは、インフルエンザ経鼻接種ワクチン開発を目指す研究であるが、SF-10アジュバントは血液と鼻腔や気道以外に、腸管と膈でも大量のIgA抗体を誘導することから、今後腸管感染症の予防ワクチンや、食物アレルギーの治療用ワクチンとしての可能性が期待される。