

課題名: 乳幼児に適用可能な安全性と有効性の高いSF-10アジュバントによるインフルエンザ・RSV感染防御免疫誘導
期間: 平成26年度 ~ 平成28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

2歳以下の乳幼児は、インフルエンザ、RSウイルス感染による死亡率が特に高く、国際ワクチン学会では、「2歳以下の乳幼児に適用可能な安全で予防効果の強い粘膜ワクチン開発」の要望が出されているが未だ市場に出ていない。徳島大学では、新生児の呼吸窮迫症候群の特効薬として過去27年間、副作用なく安全に使用されてきた肺の界面活性生物製剤、肺サーファクタントに、極めて効果的な粘膜アジュバント活性を発見して報告してきた(J. Immunol. 2006;176:1122)。この発見を契機に、工業生産可能な「ヒト肺サーファクタント成分からなる人工合成粘膜アジュバント開発」が開始され、肺サーファクタントより約10倍抗体誘導効果が強く、Poly(I:C)を凌ぐ合成粘膜アジュバントSF-10が完成し、本研究の基盤ができた。

2. 研究の目標

研究期間内に以下の目標を達成する。

- 1) SF-10アジュバント適用抗原の種類と有効性の検討: インフルエンザ、RSV、オプアルブミン抗体誘導効果を確認してきたが、その他の抗原についても、抗原/SF-10複合体の経鼻、経口投与による気道と腸管粘膜での抗体誘導可能な抗原を調査する。さらに、ワクチン投与回数、抗体価持続性を明らかにし、SF-10の適用範囲を明確にする。
- 2) SF-10の作用機序解析: SF-10はPoly(I:C)と異なり樹状細胞を活性化しないが、抗体誘導ではPoly(I:C)を凌ぐ効果を示すことから、作用機序が注目される。液性免疫、細胞性免疫の両面から、高い有効性と安全性の根拠となるSF-10の作用機序を解析する。
- 3) 安全性の評価: 抗原とSF-10の経鼻接種で鼻粘膜局所IgAと血液IgGを誘導するが、嗅神経の解剖学的な位置関係から、嗅神経を介した脳の神経系への影響を調査する。また体内のTh1/Th2バランスを乱すことなく生体防御機能を発動するSF-10粘膜アジュバントの機序を解明する。

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。その理由に、これまでのアジュバントは樹状細胞からの抗原シグナルのスイッチをONにすることに優れた細菌やウイルス関連物質が多く、スイッチOFFの調節が困難であることに起因している。この点に着目して、代謝回転の速い(スイッチOFFとしての速やかな分解系の確立した)生体内物質で、粘膜アジュバント活性を示す成分として肺サーファクタントを発見した。この発見を契機に、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の有効成分を選別して、人工合成肺サーファクタントを作成し、これに増粘剤を添加したSF-10アジュバントが完成した。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

これまでの研究からSF-10アジュバントの経鼻接種で、離乳直後のミニブタでも副作用なく感染防御抗体が誘導できたことから、2歳以下の乳幼児にも適用可能なインフルエンザ経鼻ワクチンの開発が期待される。さらに、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、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。