

# 国立大学法人 大阪大学・微生物病研究所 におけるワクチン開発関連研究について

- |                      |      |
|----------------------|------|
| 1. SE36マラリアワクチンの臨床開発 | 堀井俊宏 |
| 2. HCV治療ワクチンの開発      | 松浦善治 |
| 3. 自然免疫活性化アジュバントの開発  | 石井 健 |

平成19年11月30日

堀井俊宏

# SE36マラリアワクチンの臨床開発 堀井俊宏



熱帯熱マラリア SERAとSE36 蛋白質の構造  
 SERA蛋白質 (N-末端ドメインにセリン残基の繰り返し配列を持つ) は赤血球期の分裂前に多量に生産され、寄生胞に多量に蓄積される。SE36蛋白質はN-末端ドメインのSE47'蛋白質からセリン残基の繰り返し配列を除去したものである。



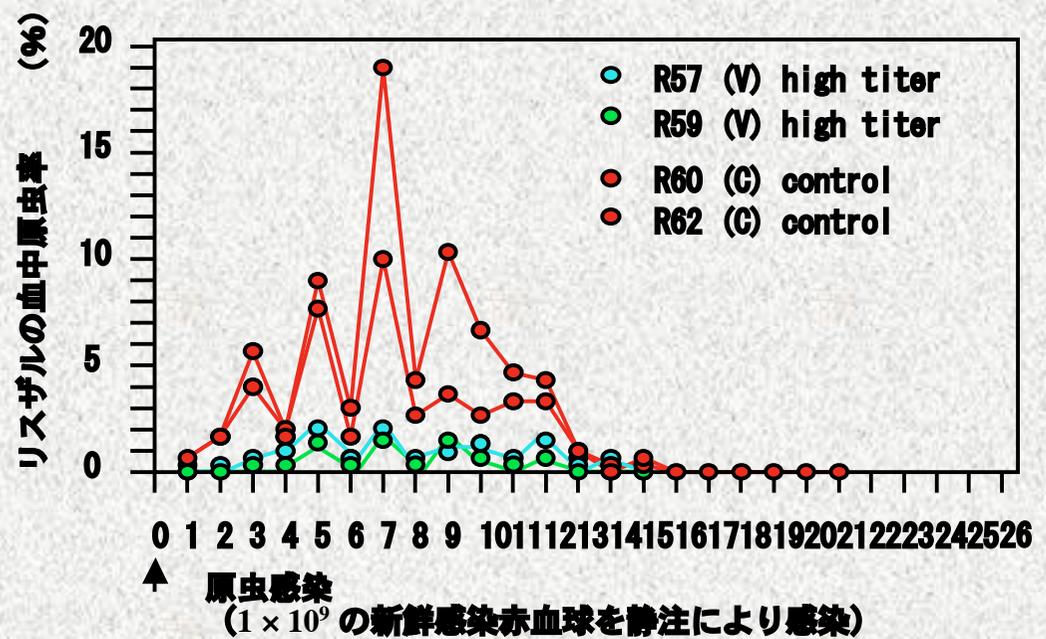
一本のバイアルには、一回のワクチン接種に用いる水酸化アルミニウム (1 mg) に吸着させたSE36蛋白質 (100 $\mu$ g) が、凍結乾燥した状態で封入されている。

## GMP生産したSE36マラリアワクチン治療製剤

- 本マラリアワクチンの臨床開発は
- ・ 大阪大学微生物病研究所・分子原虫学分野
  - ・ (財) 阪大微生物病研究会
  - ・ WHO-TDR (世界保健機関-熱帯病研究特別計画)
- 3者のコラボレーションによるものである。

## リスザルによるSE36治療製剤のワクチン効果試験

**GMP生産されたSE36マラリアワクチン(50 μg/アラム)による  
ワクチン効果試験 (2003)**



End point titer at challenge

- R60 (C) <100
- R62 (C) <100
- R57 (V) x 51,200
- R59 (V) x 51,200



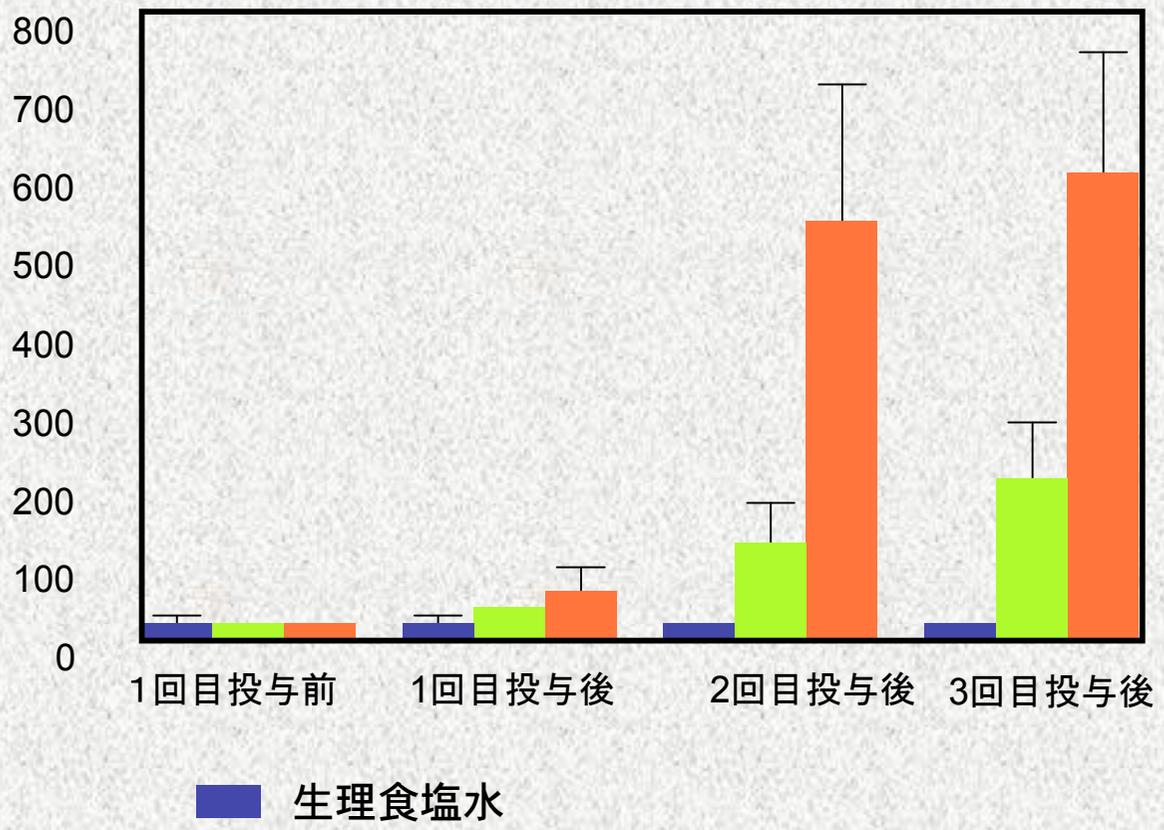
## 国内におけるSE36治験製剤第 I 相臨床試験

<b>被検者数</b>	<b>各投与量群 20例 (2群 計40例)</b> <b>被験薬:15例 (BK-SE36)</b> <b>対照薬: 5例 (生理食塩液)</b>
<b>投与方法</b>	<b>BK-SE36または生理食塩液0.5mL、及び、1.0mLを 3回皮下投与</b>
<b>投与期間</b>	<b>各投与の間隔: 21日間±1日間</b>
<b>評価項目</b>	<b>主要評価項目;有害事象の発現頻度と程度</b> <b>副次的評価項目;SE36抗原に対する抗体価の推移</b>

### SE36第I相臨床試験で観察された有害事象の発現頻度と程度

	0.5 ml 投与群 (50 $\mu$ g)	1.0 ml 投与群(100 $\mu$ g)
<b>治験者数</b>	15	14
<b>硬結</b>	13	13
<b>腫脹</b>	2	0
<b>その他の重要症例</b>	0	0

## 国内におけるSE36治験薬剤第 I 相臨床試験 における抗体価の上昇



**BK-SE36は安全であり、100%の抗体陽転を示した。**

## SE36マラリアワクチンの実用化をめざして

### GMP生産に関わる承認事項

(財) 阪大微生物病研究会

文部科学省：DNA実験指針大臣確認申請 **平成14年6月**

厚生労働省：組換えDNA技術応用医薬品等製造のための指針に係る

製造計画の確認申請 **平成14年11月**

臨床試験用治験薬製造 **平成14年12月 - 平成15年3月**

### GLP試験（前臨床試験）

**平成15年9月 - 平成16年3月**

委託先：(株) 富士バイオメディックス

### 第I相臨床試験（国内）

**平成17年1月 - 平成18年8月**

40名のボランティアによる安全性試験／免疫原性試験

### 第I相臨床試験（ウガンダ）

**実施予定：平成19-20年**

約20名のボランティアによる安全性試験

（抗体陽転者に対する安全性試験）

### 第II/III相臨床試験（ウガンダ）

**実施予定：平成21年-平成23年**

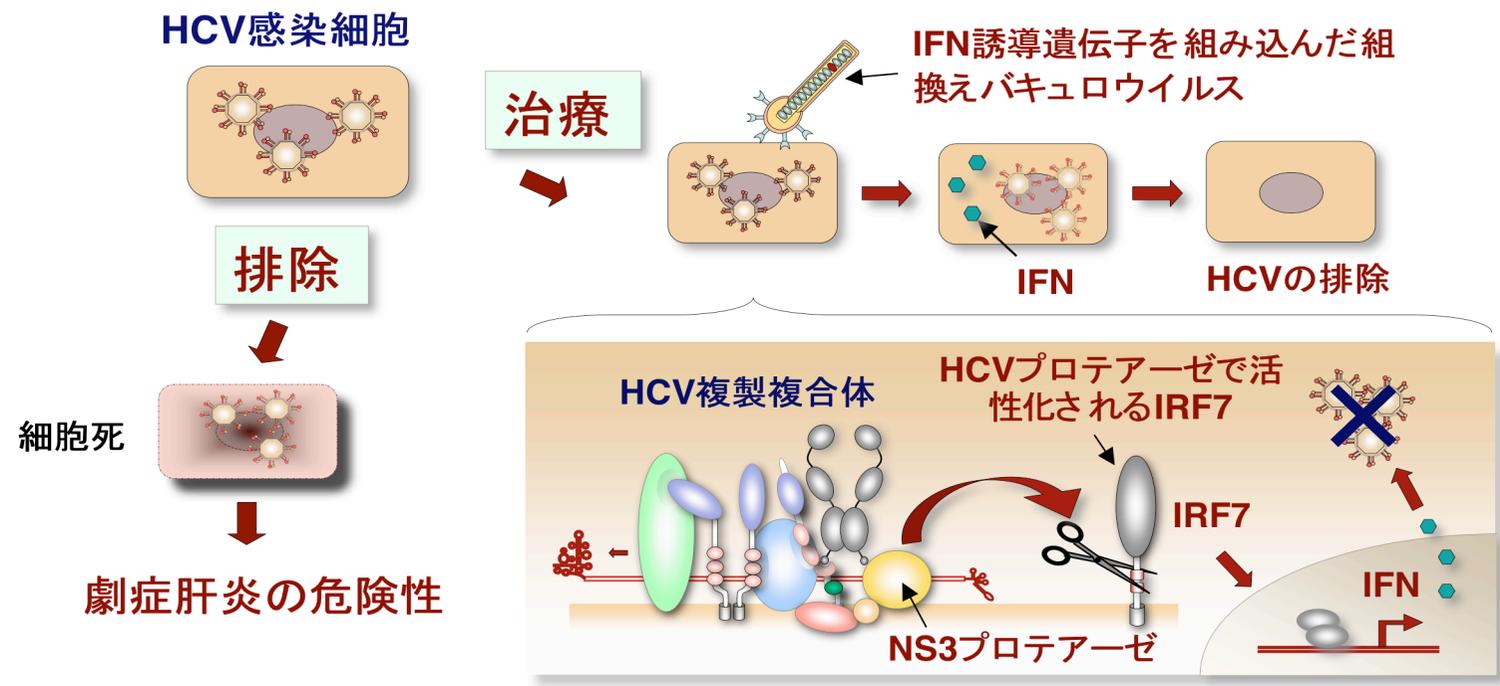
200 - 400名による効果判定試験

# HCV治療ワクチンの開発 松浦善治

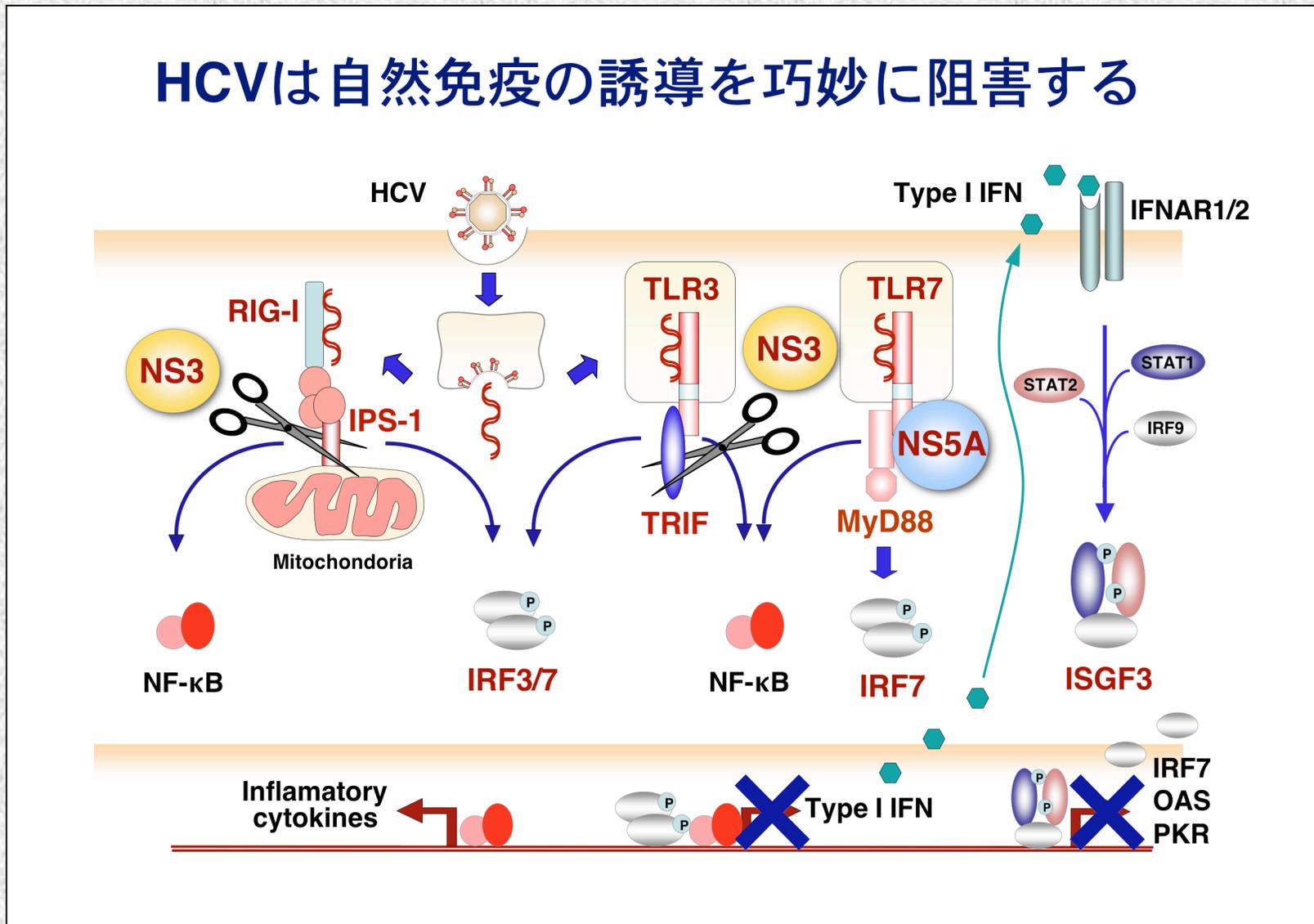
## HCV感染細胞を治療する

目的

HCV感染細胞だけにIFNを発現誘導可能なバキュロウイルスベクターを作製し、慢性持続感染細胞からHCVを排除する

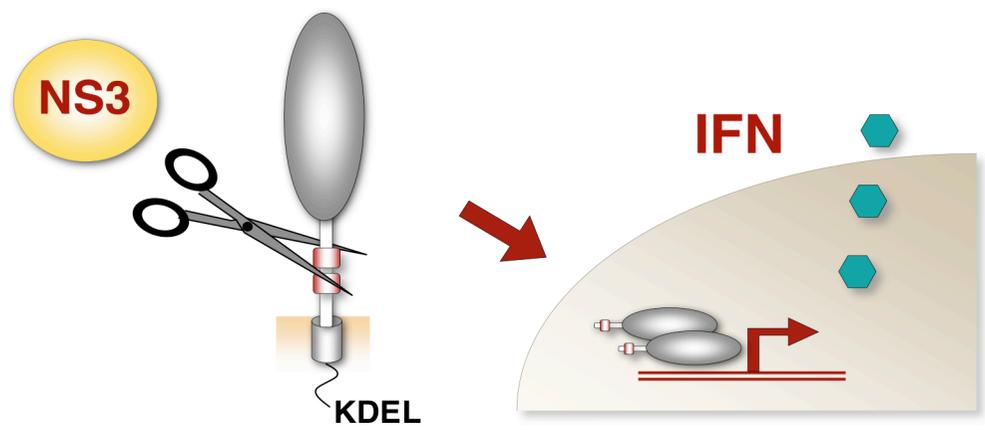
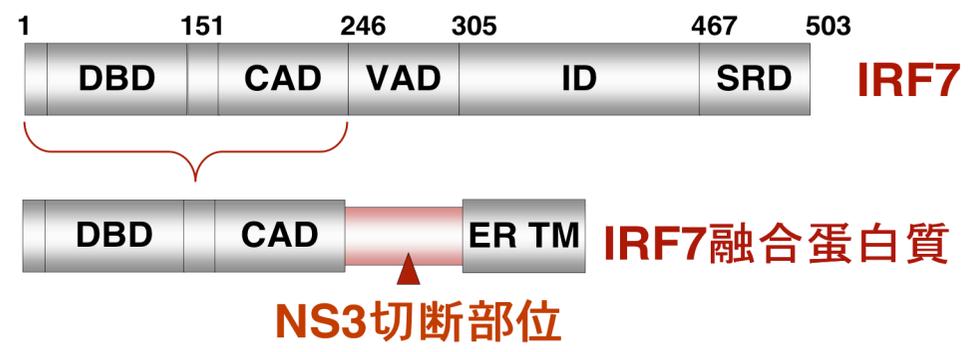


# HCVは自然免疫の誘導を巧妙に阻害する



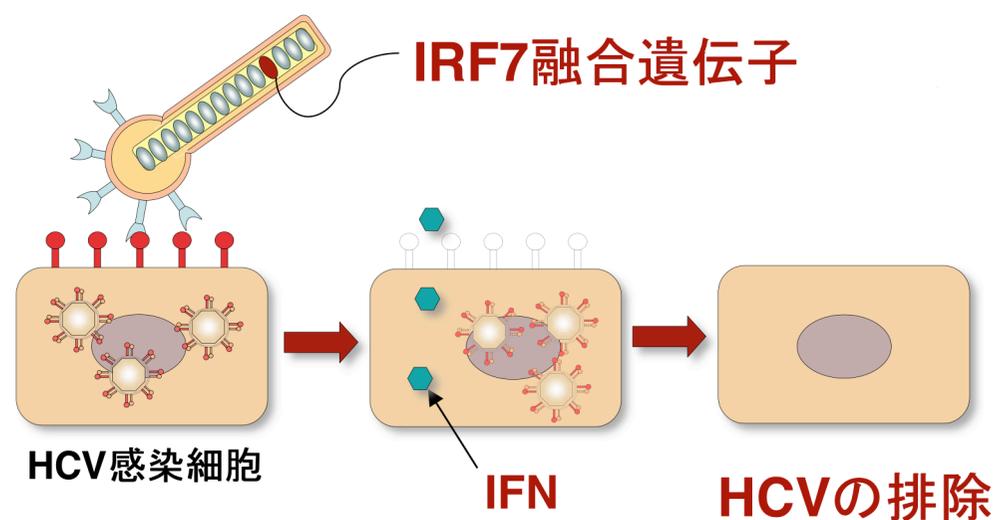
HCVに感染すると、TLR3のアダプター分子であるTRIFやGIG-Iのアダプター分子IPS-Iを、HCVのNS3プロテアーゼが切断したり、TLRの主要なアダプター分子であるMyD88にNS5A蛋白質が結合して、自然免疫の誘導を阻害していることが明らかとなってきた。

## HCV感染細胞で活性化されるIFN誘導因子



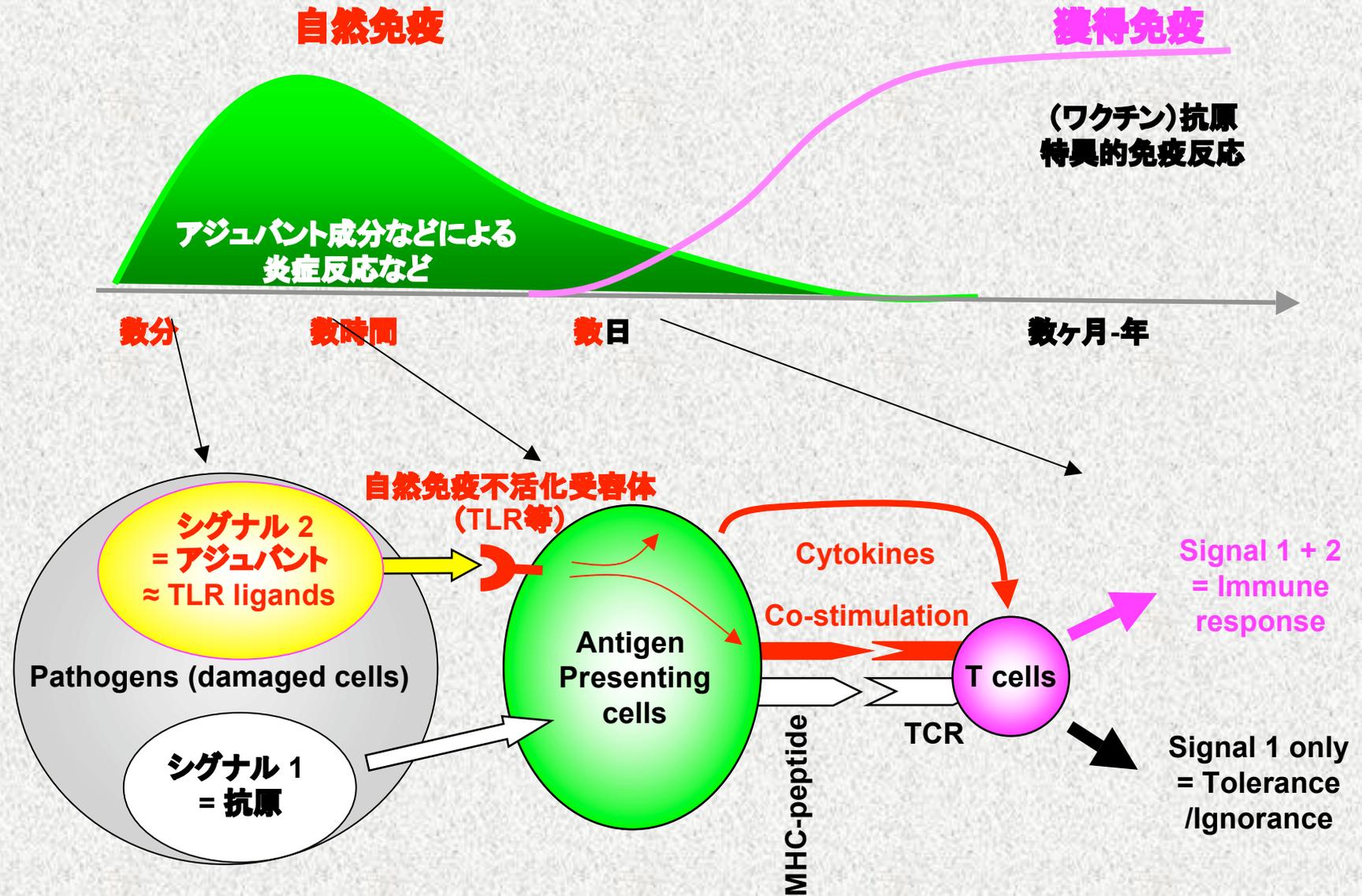
HCVに感染した細胞にはNS3プロテアーゼが発現している。そこで、HCVプロテアーゼによって特異的に認識されるアミノ酸配列を検討し、HCV感染細胞で効率よく活性化され、IFNの産生を誘導できるように設計した融合IFN調節因子(IRF)7遺伝子を構築した。

## ウイルスベクターを用いて感染細胞から HCVを排除する



バキュロウイルスは昆虫ウイルスであり、大きな外来遺伝子を組み込むことが可能である。また、このウイルスは哺乳動物細胞にも複製せずに外来遺伝子を導入することができる。さらに、ヒトにはバキュロウイルスに対する中和抗体が無いことから、遺伝子導入ウイルスベクターとして優れた特性を備えている。そこで、バキュロウイルスベクターを用いて、HCVに感染した肝臓細胞にIRF融合遺伝子の導入を試みる。

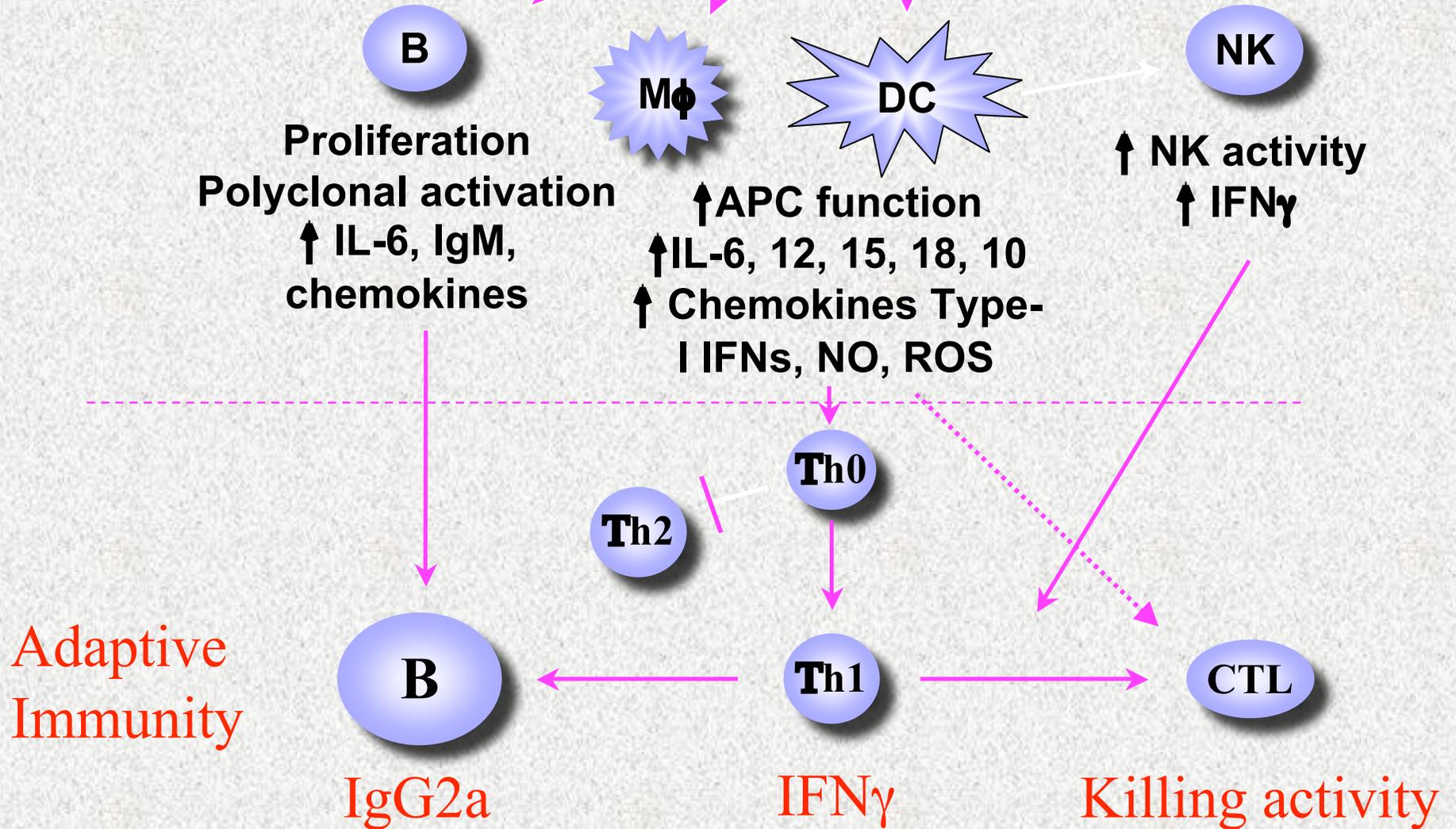
# 自然免疫活性化アジュバントの開発 石井 健



＜有効なワクチン免疫を獲得するには自然免疫活性化が必要である＞

Innate Immunity

# TLR9 agonist (CpG DNA, Hemozoin)



## 新規アジュバント、DDSの開発

アジュバント効果はもちろん、安全性、コスト(特許戦略も含む)を加味した Goal Orientedな新規アジュバント及びDrug Delivery System(DDS)の開発研究をおこなっている。

### A) ヒト型TLR9リガンド(K,DタイプCpGODN)

- 免疫賦活化作用を有するオリゴ核酸とその使用(2000年、国際特許WO0061151)
- CpGオリゴ核酸の生体内輸送のためのリポソーム(2003年、国際特許WO03040308)
- 多機能CpGオリゴ核酸による免疫反応の誘導(2003年 米国特許US2003144229)

### B) 新規TLR9リガンド(ヘモジン:ヘムポリマー)

- ヘモジンによる自然免疫反応を利用したマラリア診断、抗マラリア薬のスクリーニング等(2005年、国際特許WO2006061965)
- 新規アジュバント(ヘモジンのアジュバント効果)(2007年、特願2007-285737)

### C) CpGODN-SPG複合体(シゾフィラン:CpGODNと複合体を形成、単体では既に薬剤認可済み)

- Th2細胞関連疾患の予防等に用いられる核酸/多糖複合体(特願2006-282148)

### D) TLRを介さない新規DNAアジュバント

- 二重鎖ポリ核酸による免疫賦活化作用(2000年、国際特許 WO0015768)

# アジュバントによる自然免疫活性化とそのワクチン効果増強作用

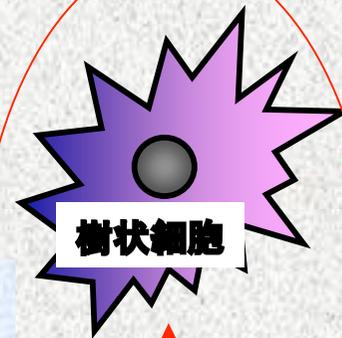
従来型インフルエンザワクチン  
(HA, NAタンパク質)

水酸化アルミニウム

既知抗原タンパク

TLR-リガンド (CpGDNA, ヘモゾイン)

ターゲット=抗原提示細胞



樹状細胞

活性化

未知、複数抗原に対する  
ナノゲルワクチン

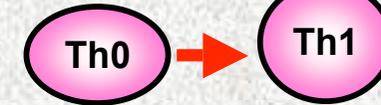
親水性のベータグルカン

ナノゲル

複数(未知)抗原  
タンパク(溶液)

TLR-リガンド (CpGDNA)

架橋



Th0

Th1

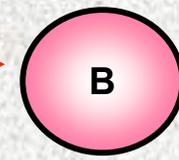
CTL

Killing  
IFN $\gamma$

IFN $\gamma$



B細胞



B

IgG2a,3

自然免疫

獲得免疫