

平成 27 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		自然免疫受容体リガンドの免疫制御機構解明と次世代がんワクチン開発への応用
新規・継続の別		新規 ・ <b>継続</b>
研究代表者	所属	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬基盤研究部 アジュバント開発プロジェクト
	職名・氏名	上席研究員・石井 健
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬基盤研究部 アジュバント開発プロジェクト
	職名・氏名	客員研究員・青枝 大貴
	所属	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬基盤研究部 アジュバント開発プロジェクト
	職名・氏名	研究員・小檜山 康司
	所属	大阪大学免疫学フロンティア研究センターワクチン学
	職名・氏名	准教授・黒田 悦史
受け入れ教員	職名・氏名	准教授・北村 秀光
研究目的 (300 字程度)	<p>安全で効果的な次世代型がん免疫治療法の開発には、有効なアジュバントの発見・創出が不可欠である。TLR9 の合成リガンドである CpG オリゴデオキシヌクレオチド (CpG-ODN) や、細胞内のアダプタータンパク質 STING のリガンドである環状ジヌクレオチドは、強力な自然免疫活性化能を持つ事から、ワクチンのアジュバントのみならず、がんに対する免疫療法剤としても期待されている。そこで、本共同研究では、抗腫瘍免疫応答の主体を担う Type 1 免疫応答を効果的に惹起する低分子核酸アジュバントの作用機序解明と革新的制がん剤の開発に向けた研究を行う。</p>	
研究内容・成果 (1000 字程度)	<p>環状ジヌクレオチドは核酸アジュバントの一つであり、細胞内のアダプタータンパク質である STING のリガンドとして働き、その活性化を通して I 型インターフェロンを誘導することが知られている。そこで、本研究において、新規核酸医薬の開発を目指し、細胞質内の二本鎖 DNA に対するセンサータンパク質である cGAS の作用により産生される cGAMP に着目し、自然免疫活性化を介したのがんワクチンアジュバントおよび抗腫瘍薬としての有効性に関する検討を行った。</p> <p>担がん治療マウスモデルを構築し、各種核酸アジュバントの効果を精査した結果、cGAMP または CpG-ODN 単独投与に比べ、それらを併用する事で強力に抗原特異的免疫応答を誘導する事が確認された。また担がんマウスに直接投与する事で、腫瘍抑制効果を示した事から、抗腫瘍薬としても有用である事が示された。さらに、その作用</p>	

	<p>機序の一つとして、がん治療の過程で、死細胞由来の宿主DNA（ダメージ関連分子パターン：DAMP）、I型インターフェロン及びIL-12の産生を介して、抗腫瘍免疫応答を効果的に惹起することが示唆された。</p> <p>さらに、健常人末梢血検体を使用し、ヒトの免疫賦活における核酸アジュバントの制御メカニズムを解析した結果、抗原特異的 T 細胞の誘導・活性化においても I 型インターフェロンが重要である事が明らかとなった。</p> <p>本共同研究の実施により、がん治療において、CPG-ODN 及び cGAMP リガンドを使用する事で、より効果の高い抗腫瘍免疫応答を惹起する事が示され、画期的免疫アジュバントを用いたがん免疫治療の臨床試験研究、さらに治験に移行するための科学的エビデンスを得る事ができた。</p>
<p>成果</p>	<p><b>【学会報告】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 2015 年 5 月 18 日～20 日 MODERN VACCINES ADJUVANTS &amp; DELIVERY SYSTEMS (オランダ アムステルダム) 「Adjuvant data base project:Can we predict vaccine MOA and/or side effect?」</li> <li>2) 2015 年 6 月 6 日 平成 27 年近畿エイズ研究会学術集会 (大阪) 「ワクチンアジュバント開発研究の新展開:細胞死と自然免疫のリンク」</li> <li>3) 2015 年 6 月 9 日 BIKEN 次世代ワクチン協働研究所開設記念セミナー (大阪) 「アジュバントによるワクチンデザインと免疫療法への展開」</li> <li>4) 2015 年 6 月 12 日 第 4 回 関西ライフサイエンス リーディングサイエンティストセミナー (大阪) 「アレルギーとがん免疫に対するアジュバント開発研究の新展開」</li> <li>5) 2015 年 6 月 14 日 第 56 回日本臨床ウイルス学会 (岡山) 「アジュバント開発の新展開:ワクチンから抗原なしの免疫療法へ」</li> <li>6) 2015 年 8 月 29 日 東京理科大学トランスレーショナルリサーチ (TR) センター 第 2 回シンポジウム/研究交流会 (千葉) 「アカデミアの創薬力とは: ワクチンアジュバント開発の一例」</li> <li>7) 2015 年 9 月 5 日 第 5 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (東京) 「ワクチン、アジュバントのレギュラトリーサイエンス:有効性と安全性の新たな指標を求めて」</li> <li>8) 2015 年 10 月 18 日～20 日 9<sup>th</sup> Vaccine &amp; ISV Congress (韓国 ソウル) 「Vaccine Policy,Production,and Manufacturing Supported by Japanese Society for Vaccines」</li> <li>9) 2015 年 10 月 30 日～31 日 第 3 回免疫記憶-ワクチン国際研究会シンポジウム (ドイツ ベルリン) 「Vaccine design and immunotherapy by nucleic acids」</li> <li>10) 2015 年 11 月 12 日 第 22 回分子複合医薬研究会 (大阪) 「核酸医薬の自然免疫認識機構とそのがん、アレルギーへの臨床応用」</li> </ol>

2015年11月18日～20日 第44回日本免疫学会学術集会（札幌）  
「 DAMPing airway mucosa,skin layers and tumor  
micro-environment by novel adjuvants」

【論文発表】

- 1) Kobiyama K, Temizoz B, Kanuma T, Ozasa K, Momota M, Yamamoto T, Aoshi T, Kuroda E, Ishii KJ. Species-dependent role of type I IFNs and IL-12 in the CTL response induced by humanized CpG complexed with  $\beta$ -glucan. *Eur J Immunol*. 2016. [Epub ahead of print] (IF=4.034)
- 2) Hayashi M, Aoshi T, Kogai Y, Nomi D, Haseda Y, Kuroda E, Kobiyama K, Ishii KJ. Optimization of physiological properties of hydroxyapatite as a vaccine adjuvant. *Vaccine* 2016, 34:306. (IF=3.624)
- 3) Aoshi T, Haseda Y, Kobiyama K, Narita H, Sato H, Nankai H, Mochizuki S, Sakurai K, Katakai Y, Yasutomi Y, Kuroda E, Coban C, Ishii KJ. Development of Nonaggregating Poly-A Tailed Immunostimulatory A/D Type CpG Oligodeoxynucleotides Applicable for Clinical Use. *J Immunol Res*. 2015, 2015:316364.

【新聞報道】