

アジュバント開発研究の新展開：自然免疫から審査行政まで

石井 健（基盤研アジュバント開発プロジェクト）

アジュバントの開発研究の歴史は古いものの実際のメカニズムは長らく不明であったが、2011年度のノーベル医学生理学賞が授与された自然免疫、樹状細胞の研究が起爆剤となり次世代アジュバント開発が世界中で激しい競争になっている。

しかし一方で、アジュバントはその起源や作用機序などが多岐にわたり、他の創薬に比べその有効性そして安全性の指標が未開拓という点が挙げられる。日本の産学官連携や支援、そして審査行政の立ち遅れもあり新たなアジュバントの評価方法、指標（バイオマーカー）の構築が切望されている。

上記を踏まえ、我々は、各種アジュバントによるヒト細胞やげっ歯類、霊長類個体の生物反応を総合的に解析したデータベースを構築する準備を進めている。このデータベースは1) 医薬基盤研究所で作成された世界最高レベルのトキシコゲノミクスデータベースを基盤とし、2) 世界でも有数の遺伝子欠損マウスリソースや医薬基盤研究所霊長類センターを擁し、また、3) 血清などに安定して含まれる核酸情報であるマイクロRNAに特化したデータベース作製を予定しており、有用なバイオマーカーの同定が期待される。

具体的には、ヒトの免疫系細胞、マウス等のモデル動物を用いてアジュバント及びワクチンに対する初期反応の遺伝子解析をDNA、マイクロRNAアレイを用いて行う。また、実際のヒトにおけるアジュバントワクチンの臨床試験のサンプル（血清など）を用いて同様の解析を行う。アジュバントのターゲット細胞の解析や、イメージング技術を向上させ、サルなどの高等動物モデルの実験系を用いてアジュバント（ワクチン）接種後の時空間的变化を安全性、有効性の評価法に昇華させることを目指す。

得られた情報はバイオインフォマティクスを駆使しデータベース化して順次公開するとともに、最新のアルゴリズムにより安全性・有効性のバイオマーカーの探索を行う。最終的にはアジュバントの安全性予測システムを開発し、アジュバントの新規安全性評価試験法の開発を目指す。

これらの研究成果を企業との共同研究にて有効性、安全性の向上に早期に還元し、かつワクチン審査行政や予防接種行政の判断基準、すなわち安全性評価法開発やガイドライン作成につなげる。産官学の「次世代アジュバント研究会」を母体として、ワクチン学会や免疫学会、小児科学会などとも協調してメディアや一般消費者に向けた啓発活動を行う。

参考文献：

- 1) Marichal T et al, DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. *Nat. Med.* In press (2011)
- 2) Kuroda E, Ishii KJ et al, Silica Crystals and Aluminum Salts Regulate the Production of Prostaglandin in Macrophages via NALP3 Inflammasome-Independent Mechanisms. *Immunity.* 34(4):514-26. (2011)
- 3) Koyama S et al Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes. *Sci Transl Med.* 2(25):25ra24. (2010)
- 4) Ishii, K.J. et al. TANK-binding kinase-1 delineates innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. *Nature* 451, 725-729 (2008).