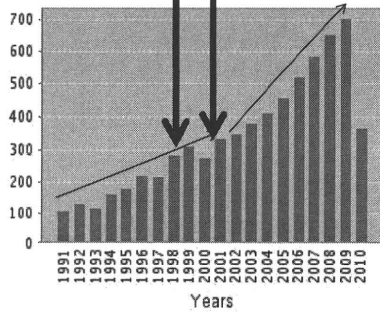


ワクチンアジュバント開発研究の可能性と危険性

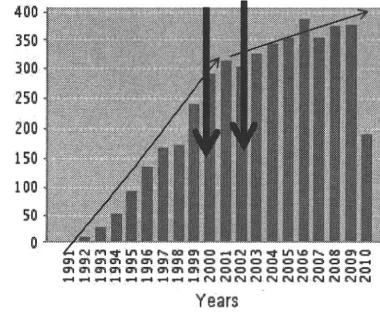
Vaccine adjuvant

Gene therapy
with viral vector

Published Items in Each Year



Published Items in Each Year



引用文献も同様の傾向

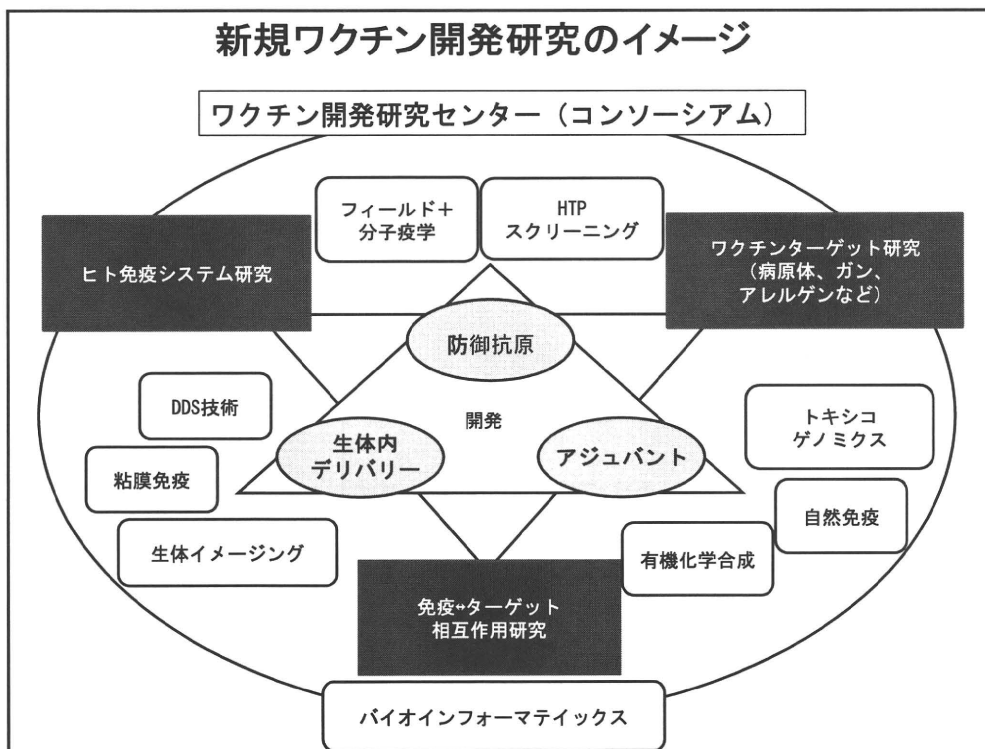
世界（日欧米）のアジュバント審査行政

- EMEA (EU) は、ワクチン開発を推進するためにアジュバントに関する自然免疫学研究成果を踏まえたガイドラインを2005年に公表した。
- 一方、日本、米国ではアジュバントに関するガイドラインは2010年9月現在存在しない。
- しかしながら、最近のアジュバントの開発研究の動向を鑑み、米国、日本においてもガイドライン作成に向けた具体的な対応策が講じられてきている。

日米のアジュバント審査ガイドライン作成 における論点

- 平成21年3月5日に医薬基盤研において米国FDAの感染症、およびガンワクチンの審査官を迎え、アジュバントの審査の方針やFDA版アジュバントガイドラインの作成状況などを議論する機会を得た。その際の議論の要点は
 - アジュバントの審査はアジュバントのみでは行われず、必ずワクチン製剤との最終製剤が審査対象となる。
 - アジュバントの安全性の審査はその局所、全身における生体反応の作用機序の科学的根拠に基づくべきである。
 - アジュバントを含むワクチン審査の国際協調の参考資料としてEMEAに加えWHOのガイドラインも「認識」されている。
 - 子供に投与する感染症ワクチンとガンワクチンではその基準（値）はまったく異なるものの、「ベネフィット／リスク比」を最大限引き上げる努力を惜しまないという基本方針は変わらない。

新規ワクチン開発研究のイメージ



「次世代アジュバント研究会（仮称）」の設置について

1 研究会の趣旨・位置づけ

○アジュバント開発研究促進のための産学官共同研究プラットフォーム組織形成を目指す。

○アジュバント関連分野の研究に取り組む、産学官の研究者で構成する。

○高い安全性と有効性の両方を兼ね備える次世代のアジュバント開発研究を推進し、感染症予防ワクチン、治療用ワクチン等幅広い応用分野につなげる。

2 研究会の事業内容

- アジュバント開発研究、審査行政の最新動向の情報交換
- アジュバントを活用した感染症予防ワクチンの研究開発
- アジュバントを活用した治療用ワクチンの研究開発（ガン、アレルギーも視野に入れる）
- アジュバントの安全性評価研究（作用機序解明のための基礎免疫学、ワクチノミクス、ワクチノームといったデータベースづくりも含む）
- その他、アジュバントを活用した研究プロジェクトの企画調整

※共同研究の形態は原則として以下のとおり

- ・アジュバント活用したワクチン開発研究は個別の共同研究
- ・アジュバントの安全性評価研究はコンソーシアム方式

3 研究会発起人メンバー

- ◎山西 弘一（医薬基盤研究所 理事長）
- 審良 静男（大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長）
- 中西憲司（兵庫医科大学 学長）
- 瀬谷 司（北海道大学大学院医学研究科教授）
- 清野 宏（東京大学医科学研究所教授）
- 石井 健（医薬基盤研究所アジュバント開発プロジェクトリーダー）
（◎発起人代表）

※内外のワクチン関連企業が約十数社参画予定

※事務局：（独）医薬基盤研究所
※協 力：PMDA、製薬協、細協、ワクチン協議会、スーパー特区、大薬協、大阪府 厚労科研費（GL山西班、石井班）他

4 当面（平成22年度）の取組み

- 8月：アジュバント研究会設置に向けて産学官関係者に発起人6人による呼び掛け
- 9月14日：ワクチンフォーラム2010で「アジュバント研究会」設置を公表、アジュバントの基礎研究における一線の研究者に講演を依頼。
- 11月下旬：第1回研究会開催(予定)
- 12月：第2回研究会でクローズドセミナー（参加企業の研究者を対象）を開催
- 安全性評価研究は当面参画企業との共同研究として行い、早期に公的資金導入をめざす（平成24年度～未定）

ワクチンフォーラム2010 アジュバントワークショップ

- ・講演① 石井 健 医薬基盤研
「アジュバント開発研究とその審査行政の現状と未来」
- ・講演② 山崎 晶氏 九州大学
「Cタイプレクチンを介する結核菌アジュバント作用機序」
- ・講演③ 黒田 悦史氏 産業医大
「アラムアジュバントをふくむ粒子状物質の新規免疫学的メカニズム」
- ・講演④ 石井 保之氏 理研
「 α -GalCerアジュバントの免疫制御メカニズムと臨床応用」
- ・講演⑤ 清野 宏氏 東京大学
「粘膜ワクチンデリバリーとアジュバント、最近の展開」
- ・講演⑥ 改正 恒康氏 理研
「核酸アジュバントによる樹状細胞活性化の分子メカニズム」



アジュバント開発研究と その審査行政の現状、未来

石井 健

(独) 医薬基盤研究所
アジュバント開発プロジェクト

大阪大学
免疫学フロンティア研究センター
ワクチン学



(独) 医薬基盤研究所
アジュバント開発プロジェクト

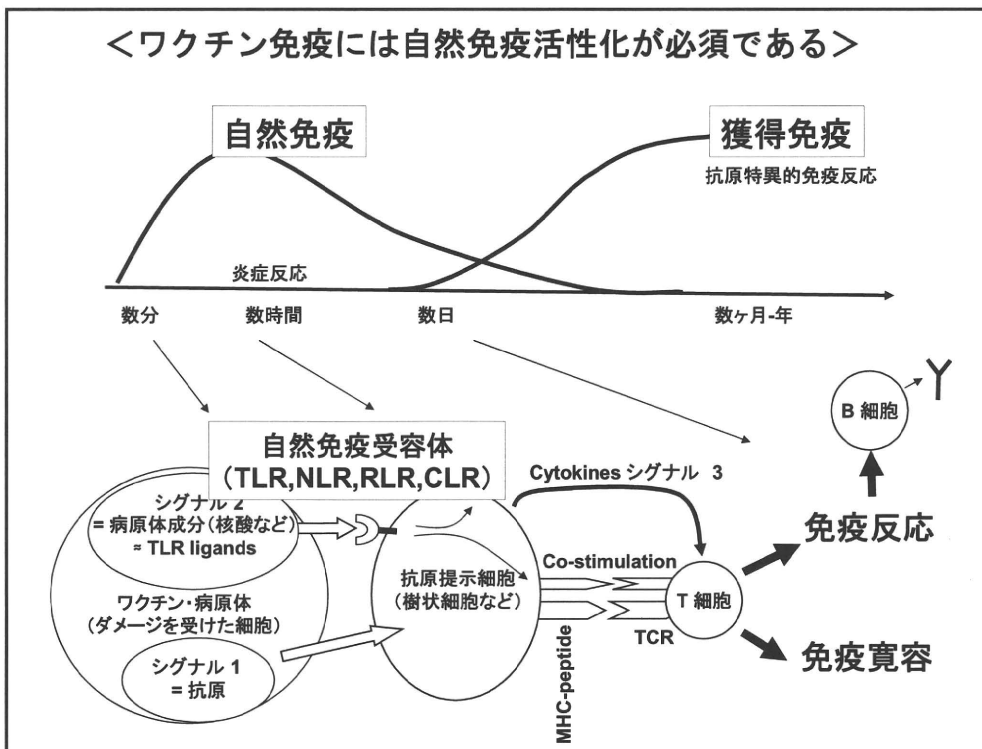
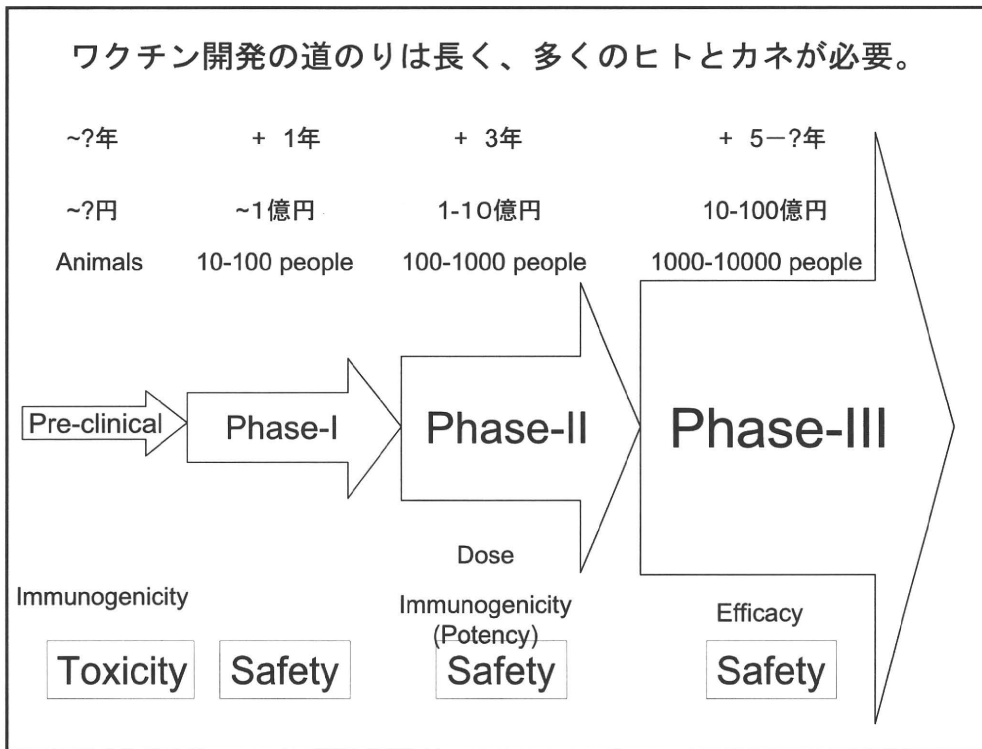
プロジェクトリーダー	石井健
主任研究員	青枝大貴
プロジェクト研究員	小檜山康司
プロジェクト研究員	鉄谷耕平
技術補佐員	村瀬耕作、岡部章子、長谷田泰成
事務補佐員	鎌田真由
協力研究員	中村真理子、板山貴美子
その他研修生など	外国人研修生 3 名

アジュバント開発プロジェクトの背景、研究目的

これまで一貫して、感染症やその他免疫関連疾患における核酸 (DNA, RNA) の免疫制御機構とその生理学的意義の解明、及び核酸を利用したワクチン、アジュバント、代替免疫療法開発を行っています。

これらの研究成果をもとに、自身の臨床経験や治験審査の経験など最大限生かし、“Bench to Clinic”の具現化を目標にしています。

本プロジェクトではワクチンのアジュバント開発研究に焦点を当て、既存、若しくは現在開発中のアジュバントの作用機序解明やその科学的エビデンスに基づいた有効性、安全性の向上技術の確立を目指します。

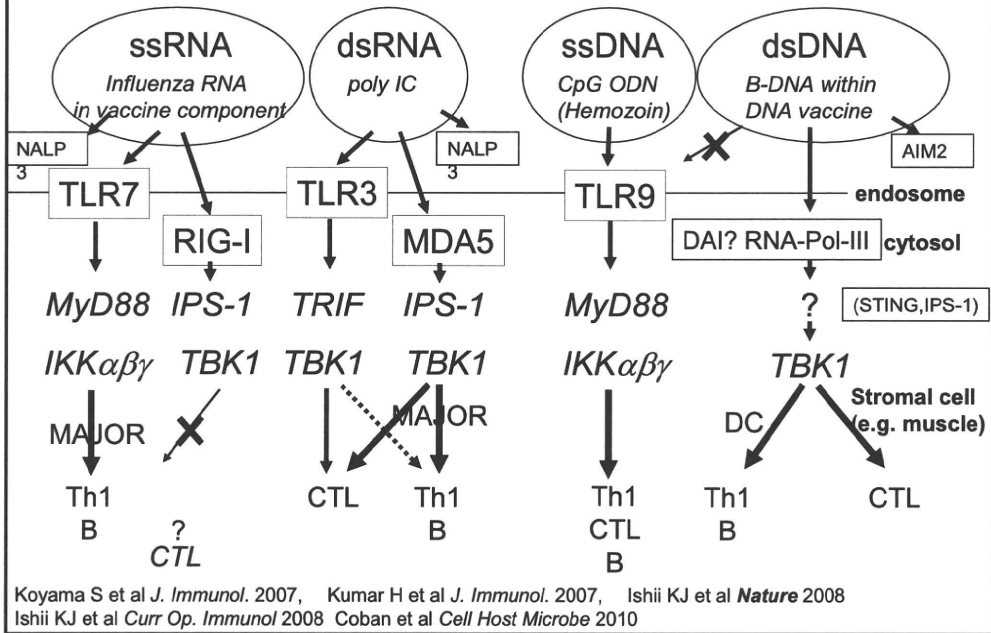


自然免疫受容体とは？

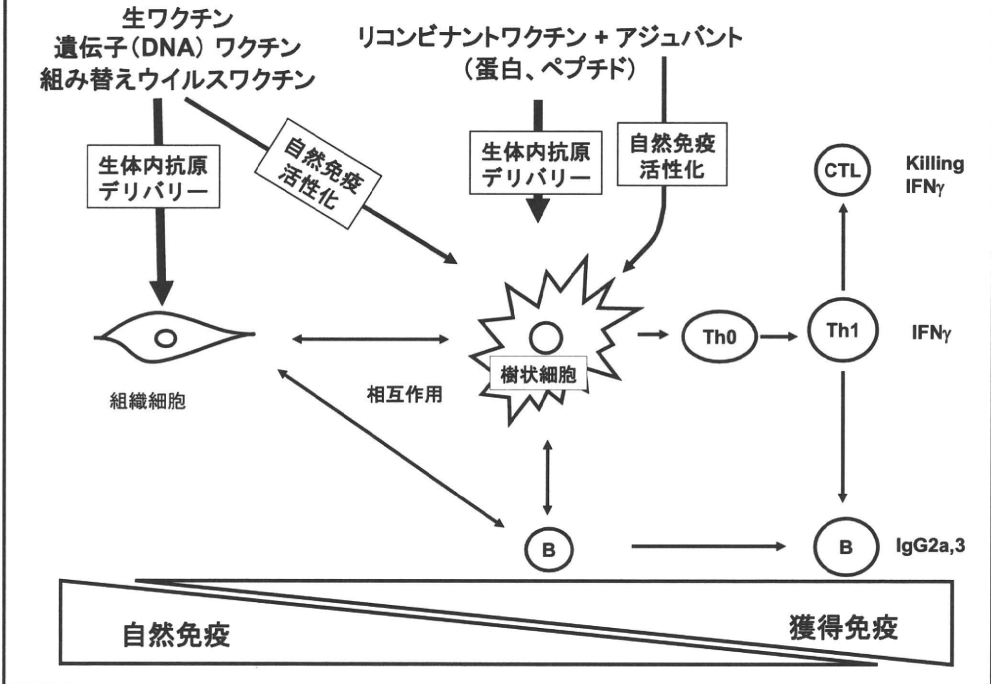
- TLR: Toll-like receptor
 - TLR1-10 (human)
- NLR: NOD-like receptor
 - NOD1, NOD2.....NOD27
- RLR: RIG-like receptor
 - RIG-I, MDA5, LGP2
- CLR: C-type lectin-like receptor
-

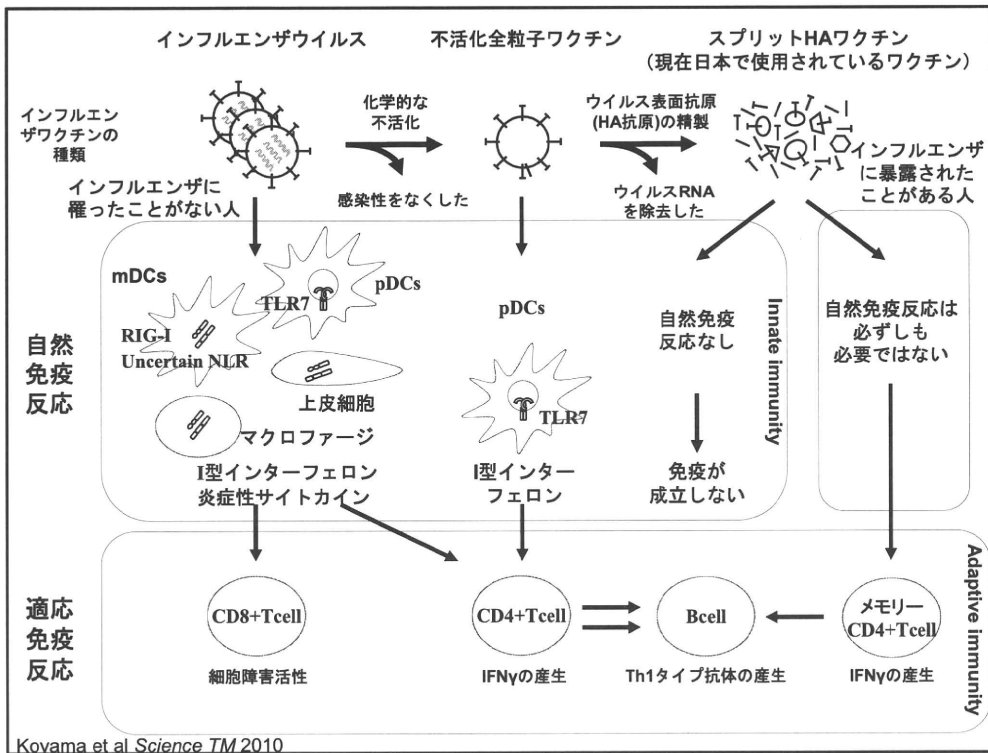
自然免疫受容体とそのリガンド、アジュバント				
自然免疫受容体(PRRs)	リガンド(PAMPs)	主なリガンドの由来	細胞内局在	
TLRs	TLR1/2	Triacyl lipopeptide	グラム陽性菌	細胞膜
	TLR2/6	Diacyl lipopeptide	マイコプラズマ	細胞膜
	TLR3	dsRNA	ウイルス	エンドソーム
	TLR4	LPS	グラム陰性菌	細胞膜
	TLR5	Flagellin	鞭毛をもつ細菌	細胞膜
	TLR7	ssRNA	多くのRNAウイルス	エンドソーム
	TLR9	非メチル化CpG DNA, Hemozoin	細菌, DNA ウイルス, Malaria	エンドソーム
	TLR11	Profilin-like molecule	トキソプラズマ	細胞膜
RLRs	RIG-I	5'-PPP ssRNA or 短い (~1 kb) dsRNA	インフルエンザウイルスなど	細胞質
	MDA5	長い (> 2 kb) dsRNA	脳心筋炎ウイルスなど	細胞質
	LGP2	unknown	RNAウイルス	細胞質
NLRs	NOD1	Diaminopimelic acid(IE-DAP)	グラム陰性菌	細胞質
	NOD2	Muramyl dipeptides (MDP)	グラム陽性菌/グラム陰性菌	細胞質
	NLRP3	尿酸結晶、アスベスト、シリカなど	細胞障害	細胞質
	NLRC4	Flagellin	レジオネラ, サルモネラ, 緑膿菌,	細胞質
	NAIP5	Flagellin	レジオネラ	細胞質
CLRs	Dectin-1	β -glucan	真菌	細胞膜
	Dectin-2	mannose	真菌	細胞膜
	Mincle	トレハロースジミコール酸 (trehalose-6,6'-dimycolate; TDM)	結核菌	細胞膜

研究成果;核酸アジュバントのメカニズム:
受容体、細胞内、細胞間シグナル



ワクチンのメカニズム;自然免疫活性化と抗原デリバリー





インフルエンザワクチンはいかにあるべきかの検討会
熊谷卓司氏 (くまがい小児科) 神谷齊氏 (三重病院)



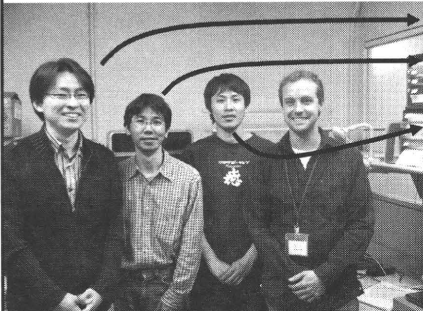
「インフルエンザワクチンの有効性と安全性の
向上のための理論基盤構築」

厚生労働科学研究費補助金 (H22-24)

- 研究代表者 石井 健
- 分担研究者 神谷齊、中山哲夫、清野宏、長谷川秀樹、迫田義博
- 多岐にわたるインフルエンザワクチンの免疫原性誘導のメカニズム、副反応と呼ばれる現象の作用機序をマウスモデルやヒトの血液を用いて免疫学的に解明することにより、より安全で有効性の高いインフルエンザワクチン開発に必須な生物学的、医学的理論基盤を構築することを目的とする。

Acknowledgement

Lab. Adjuvant Innovation, National Institute of Biomedical Innovation (NIBIO)
 Lab. Vaccine Science, Immunology Frontier Research Center (iFREC), Osaka Univ.



Shohei Koyama
 Taiki Aoshi
 Kouji Kobiyama

スーパー特区 (先端医療開発特区)
 次世代・感染症ワクチン・
 イノベーションプロジェクト
 研究代表者: 山西弘一、
 基盤研 理事長 兼 研究所長

Toshihiro Horii's Lab
 Shizuo Akira's Lab
 Cevayir Coban's lab
 Atsushi Nakagawa's Lab @iFREC, Osaka U.



Kazuo Sakurai' Lab @Kitakyushu U.
 Fumihiko Takeshita's Lab (YCU)
 Dennis Klinman's Lab (FDA, USA)

BILL & MELINDA
 GATES foundation

JSPS

Grants-in-Aid for Scientific Research

< KAKENHI >

Ministry of Health

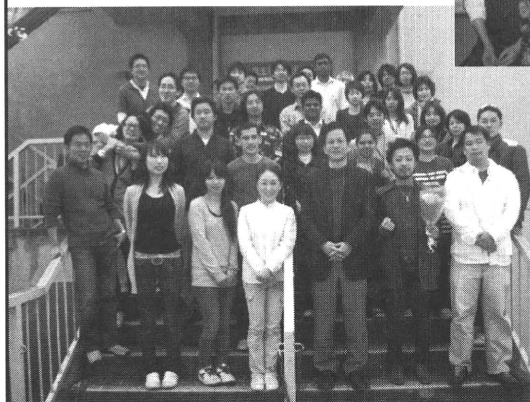
NEDO

CREST

JST Japan Science and Technology Agency

Acknowledgement

Dep. Host Defense, Osaka U.
 Shizuo Akira
 Cevayir Coban
Shohei Koyama
 Yukiko Fujita
 Mariko Nakamura
 Taro Kawai
 Osamu Takeuchi
 Satoshi Uematsu

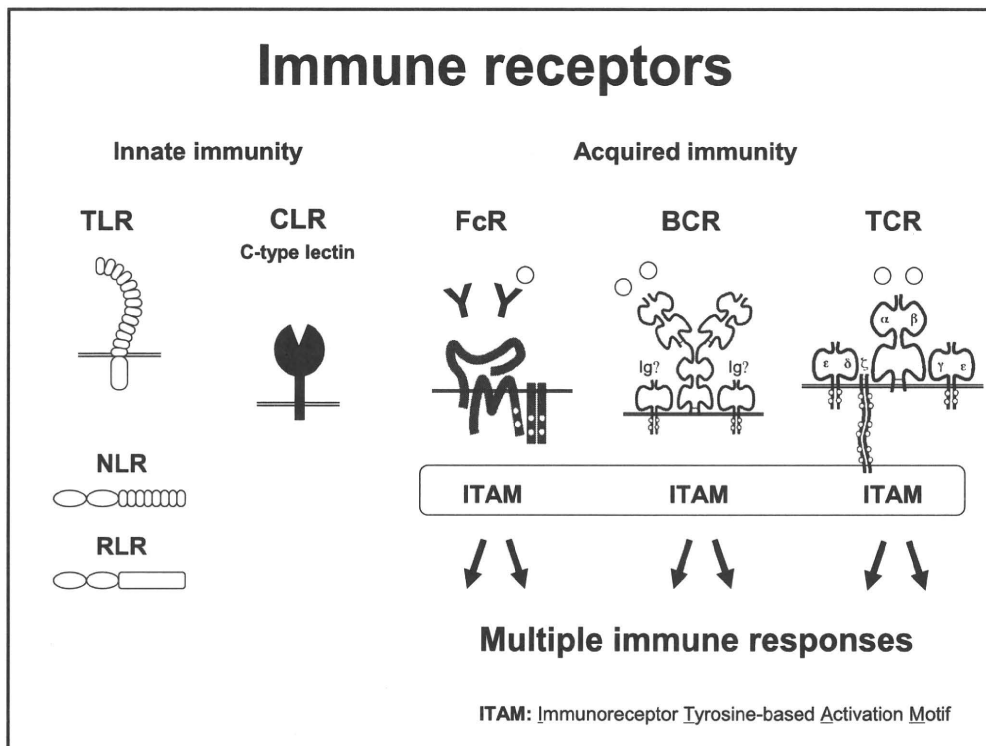


Dep. Protozoology, Osaka U.
 Toshihiro Horii
 Taiki Aoshi
 Kouji Kobiyama
 Kousaku Murase
 Nobuko Arisue
 Takahiro Tougan
 Masahiro Yagi
 BIKEN Found.
 Takeshi Tanimoto

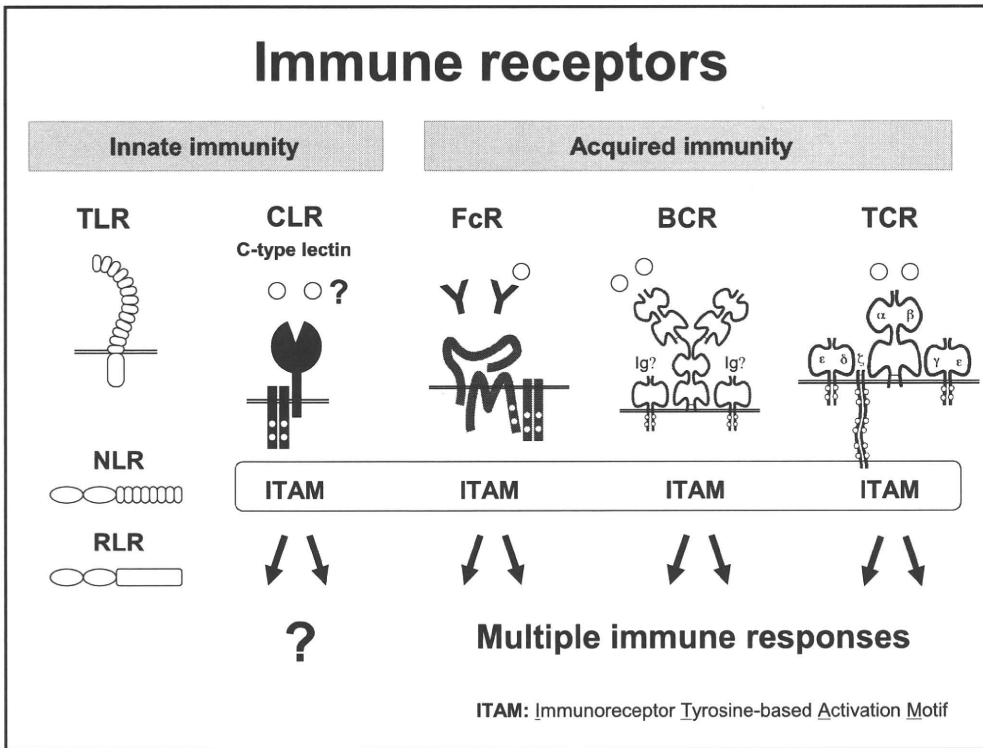
Cタイプレクチンを介する 結核菌アジュバントの作用機序

山崎 晶

九州大学 生体防御医学研究所 分子免疫学分野

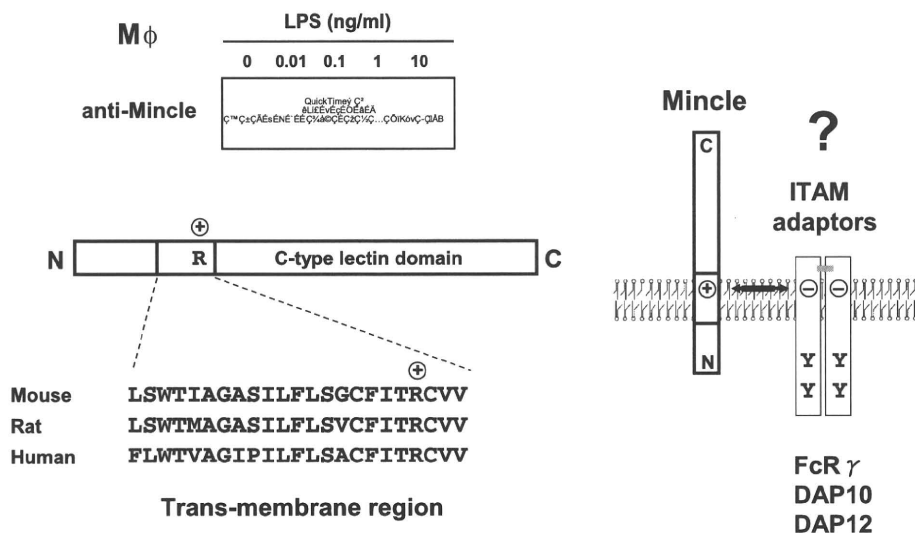


Immune receptors

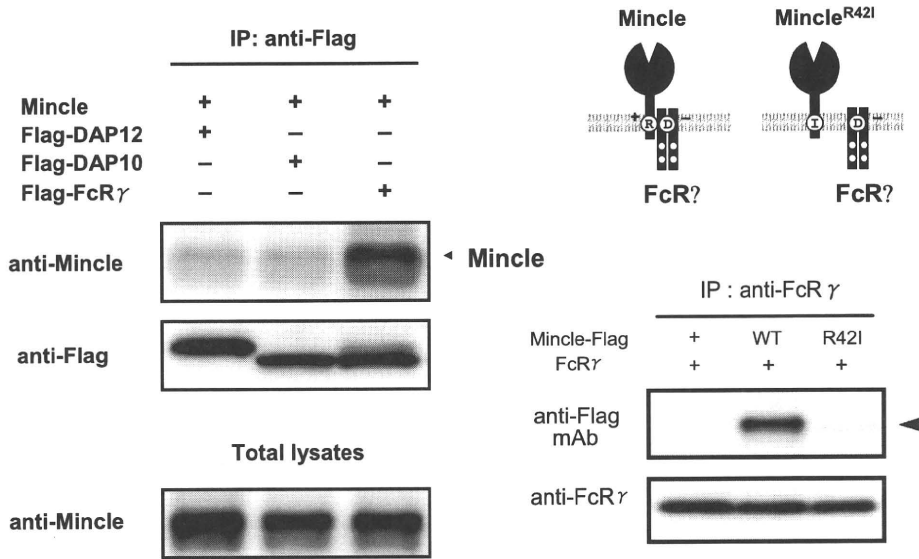


Mincle (Macrophage inducible C-type lectin)

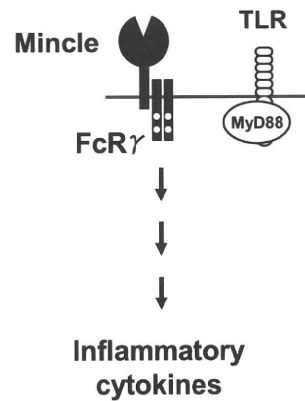
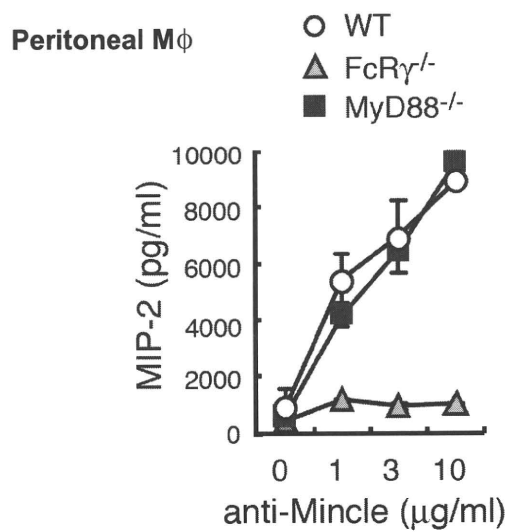
Matsumoto et al. *J. Immunol.* 1999



Mincle is associated with FcR γ by charge

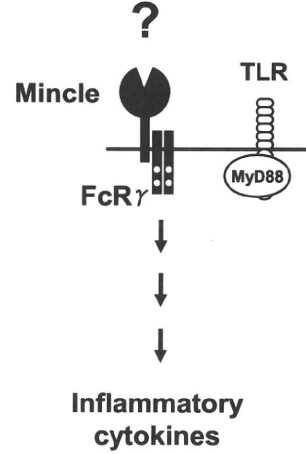
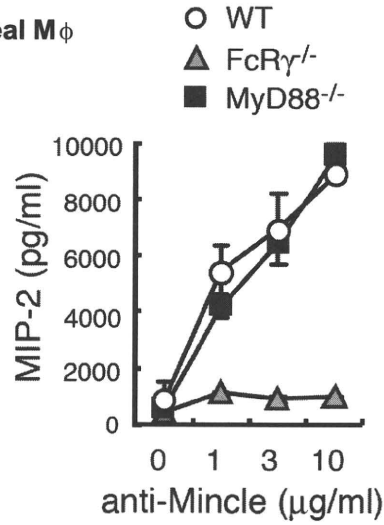


Mincle induces inflammatory cytokines



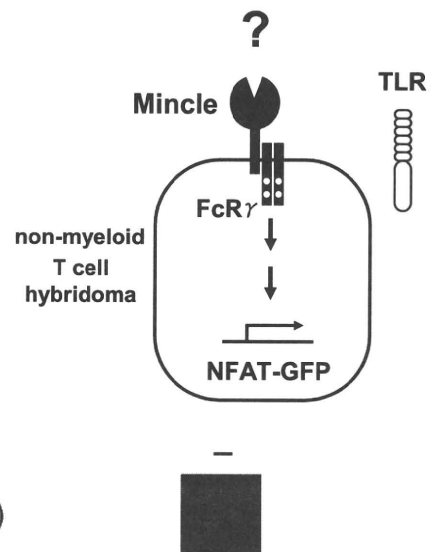
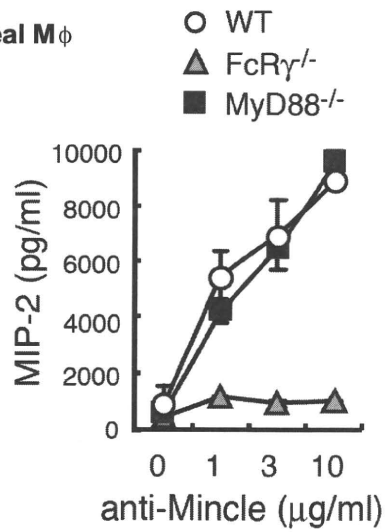
Mincle induces inflammatory cytokines

Peritoneal M ϕ

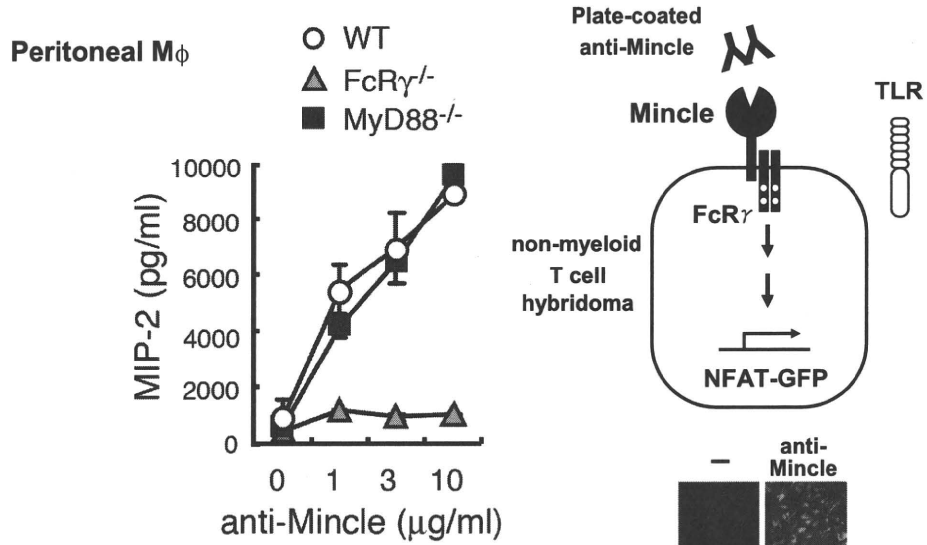


Establishment of indicator cell lines

Peritoneal M ϕ

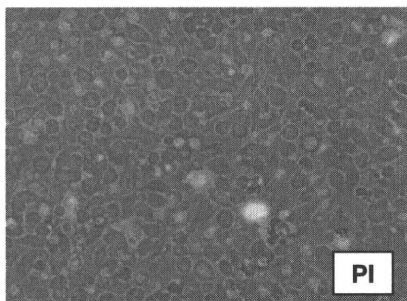


Establishment of indicator cell lines



Mincle recognizes

Dead cells

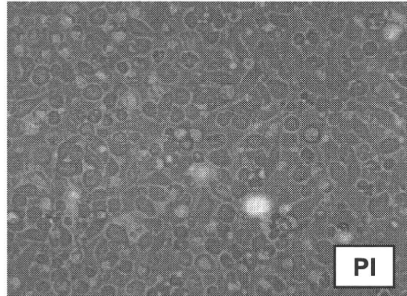


Yamasaki, et al. *Nat. Immunol.* 2008

Mincle recognizes

DAMPs

Damage-associated molecular patterns

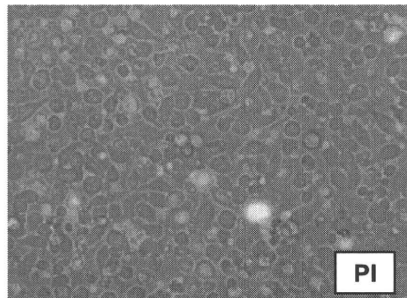


Yamasaki, et al. *Nat. Immunol.* 2008

Mincle recognizes

DAMPs

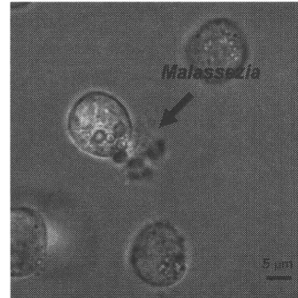
Damage-associated molecular patterns



Yamasaki, et al. *Nat. Immunol.* 2008

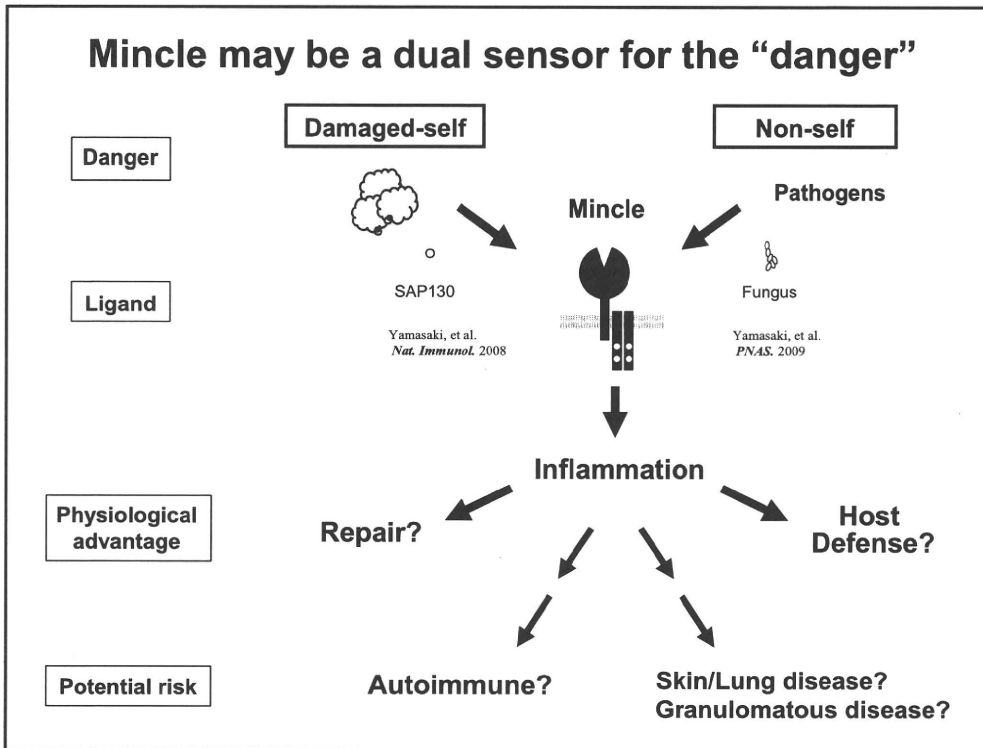
PAMPs

Pathogen-associated molecular patterns

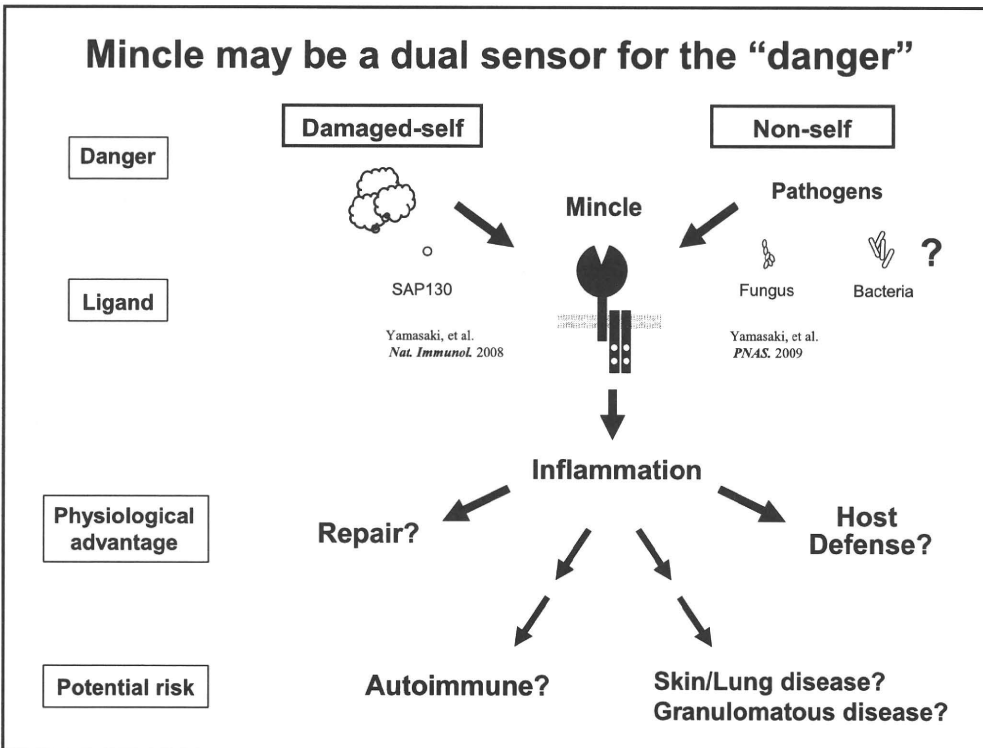


Yamasaki, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009

Mincle may be a dual sensor for the “danger”



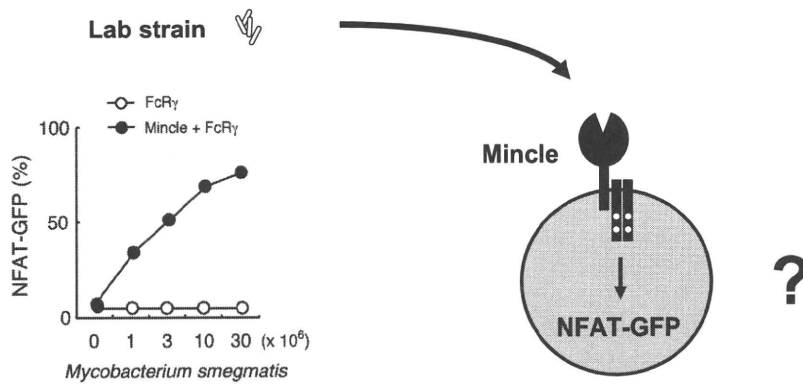
Mincle may be a dual sensor for the “danger”



Mycobacterium tuberculosis

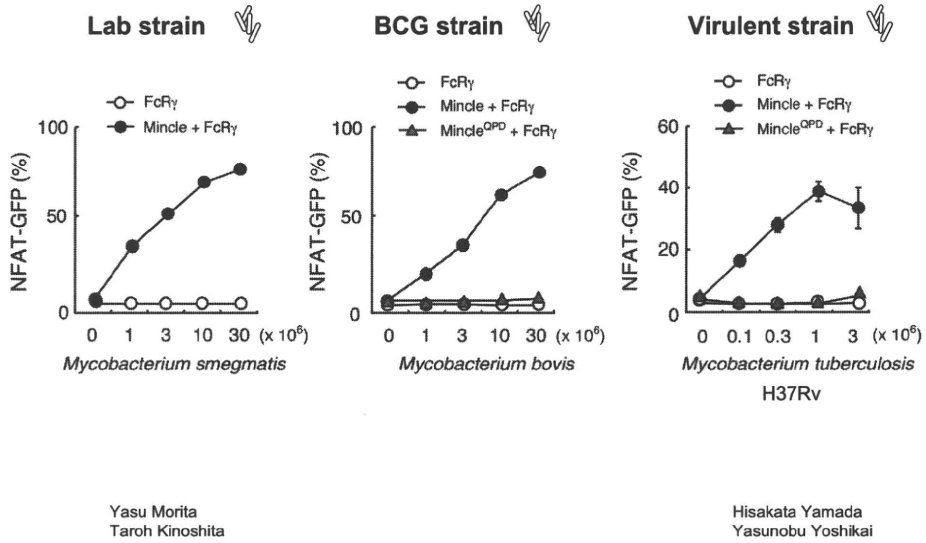
結核菌

Mincle recognizes mycobacteria



Yasu Morita
Taroh Kinoshita

Mincle recognizes mycobacteria



Mincle recognizes mycobacteria

