

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

平成 26 年度総括研究報告書

アジュバント安全性評価データベースの構築研究

研究代表者 石井健 医薬基盤研究所 プロジェクトリーダー

研究要旨

本研究は、次世代の免疫医薬として期待されるアジュバントの開発研究（有効性）および審査行政（安全性）に寄与するバイオマーカー探索可能なデータベースを構築することを目的とする。

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、本研究で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。

A. 研究目的

本研究は、次世代の免疫医薬として期待されるアジュバントの開発研究（有効性）および審査行政（安全性）に寄与するバイオマーカー探索可能なデータベースを構築することを目的とする（図 1）。

アジュバントとは、ラテン語の“助ける”という意味をもつ“adjuvare”という言葉言語源に持ち、ワクチン抗原に対する免疫原性を増強する目的で使用される因子の総称である。アジュバントの開発研究の歴史は古いものの、抗原の徐放を担う程度と考えられ、‘Immunologist’s little dirty secret’ と

揶揄されるほど実際のメカニズムは長らく不明であった。しかし、近年の自然免疫研究や樹状細胞の発見により、ワクチンの効果には「アジュバント」が樹状細胞等の抗原提示細胞の TLR などの自然免疫受容体を活性化することが必須であることが判明した。この成果に対し 2011 年度のノーベル医学生理学賞が授与されたことからその重要性和高いインパクトは明らかである。現在感染症、ガン、アレルギーワクチンへの TLR リガンドを中心とした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おり、世界のトップレベルをほこる日本の免疫学の成果が日本発のアジュバント開発研究に寄与することが期待され

ている。

しか一方で、アジュバントの種類はその起源（天然、合成、内因性）作用機序など多岐にわたり、他の創薬（低分子医薬、抗体医薬）に比べその開発は困難を極めている。その大きな理由のひとつとして、アジュバント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。グローバル化する研究開発に比べ、いくつかのアジュバントが認可されているものの、FDA や EMA、PMDA ではいまだガイドラインの有無からして温度差があり、国際的な協調、連携が望まれている。日本においても産学官連携や支援、そしてアジュバントに特化したレギュラトリーサイエンス、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、本研究では認可済みから開発中まで、多岐にわたるアジュバントによるヒト細胞、マウス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。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する点、2) 世界でも有数の遺伝子欠損マウスリソースや霊長類センターを基盤とし、世界トップレベルの研究者を擁したアジュバント研究チームを擁している点、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、世界の他のワクチン関連のデータベースと一線を画し、独創的な点といえよう。

このような状況の中で、本研究はワクチン開発研究になくはならなくなってきた、アジュバントに関する基礎研究、開発、審査行政に寄与する網羅的なデータベースを提供す

る意欲的なものである。国内はもとより、グローバルな視点でユニークかつトップレベルの仕事をしている分担研究者に参加をお願いしアジュバントの開発研究（有効性）および審査行政（安全性）に寄与するバイオマーカー探索可能なデータベースの構築を目指した。

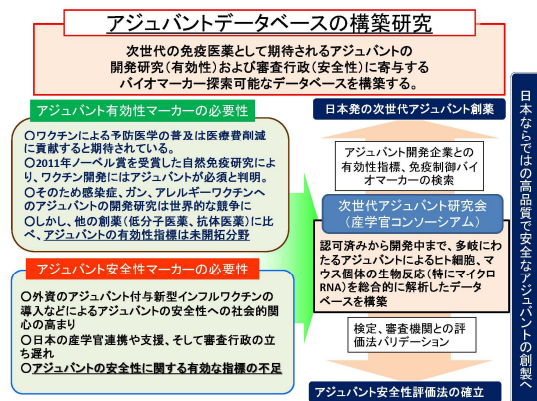


図1；アジュバントデータベース構築研究

本計画の全体フロー図は以下（図2）のとおりである。

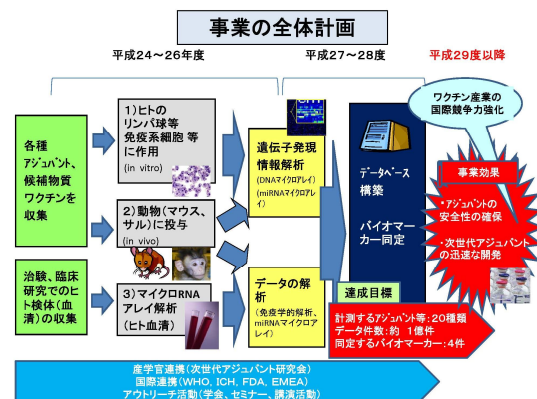


図2；事業の全体および年次計画

B. 研究方法

本提案はアジュバントやワクチンの安全性と有効性の判断における有用な指標（バイオマーカー、サロゲートマーカー）を同定、検証するために、人に対する臨床試験を行う

前の研究段階で2つの実験系を用いて行い、臨床試験のデータからのサンプルでバリデーションをとる。各種アジュバントやアジュバントを含んだワクチンを用いてデータを蓄積し、公開することを目的とし、下記の研究方法を採った。

1) 認可もしくは開発中のアジュバントを約20種類ほど選択し

(Alum, AS1, AS02, AS03, AS04, AS15, MF59, IFA, CFA, CpG (2種類), Imiquimod, PolyIC, inulin, hemozoin, その他数種類) 販売、製造する企業との秘密保持契約、MTA締結、共同研究契約等の調整を続ける。ヒトのリンパ球等各種免疫系細胞、ラット、マウス等のモデル動物を用いてアジュバントに対する初期反応(自然免疫反応を含む)の遺伝子解析をDNAマイクロアレイ、マイクロRNAアレイを用いて網羅的に行う。(平成25年度-終了予定28年度;石井、山田、清野、中西、瀬谷、植松、浜口、Coban)

2) ヒトにおけるアジュバントワクチンの臨床試験(アジュバント入りのインフルエンザワクチン治験、マラリアワクチン、がんワクチン、コメワクチン)のサンプル(血清など)を用いてマイクロRNAの解析、加えてアジュバント副作用に関連する自己免疫疾患などの患者血清を用いた臨床研究も開始する(臨床研究IRB申請済)(平成25年度-終了予定28年度:石井、山田、水口、Standley)

以下、IRB申請したmiRNA臨床研究および予定は下記の通り;

1. 術後膀胱癌に対するペプチドワクチン臨床試験被験者血清を用いたmiRNA解析研究(和歌山医大との共同研究)

2. 小児炎症性疾患患者における血清マイクロRNA解析研究(横浜市大との共同研究)

3. AdvaxTMを添加したインフルエンザワクチン治験被験者の保存血清を用いたマイクロRNA研究(オーストラリアVaxine社との共同研究)

4. IgG4関連疾患の病態解明に関するヒト血液および末梢血単核球を用いた臨床研究(兵庫医大との共同研究)

5. ヒト血液および末梢血単核球を用いたマイクロRNA研究(基盤研内)

3) 上記の網羅的解析や機能解析で見つかった分子群、因子群に関して、アジュバント(ワクチン)の安全性もしくは有効性の指標になりうるかを、細胞レベル、動物実験レベル、そして臨床試験のレベルで検証実験を行う。特に評価法の開発につながるアジュバントのターゲット器官である粘膜におけるターゲット細胞の解析や、アジュバントのイメージングなどを行う。(平成24年度-終了予定28年度;石井、清野、中西、瀬谷、保富、植松、浜口、Coban)

4) また、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)接種後の有効性、安全性の解析を行い、ヒトやげっ歯類での実験結果のブリッジングを続ける。(平成24年度-終了予定28年度;石井、清野、保富)

5) WHO、ICH主導でFDA、EMA、PMDA等世界各国の規制当局やGSK, サノフィ、ファイザーをはじめとした世界のワクチン企業が参加して作成を試みているアジュバントおよびアジュバント入りワクチンの

ガイドライン作成の最終段階に入る（First Draft, Public comment など）。日本でのガイドライン作成の可能性を検討する。

6)アウトリーチの一環として、一般公開、次世代アジュバント研究会、学会、シンポジウム等で本研究内容を含めたアジュバントの研究、開発、臨床試験、審査、臨床にわたる広い範囲の啓発活動を行う。

実際の解析と実施体制の模式図を示す。(図3, 4)

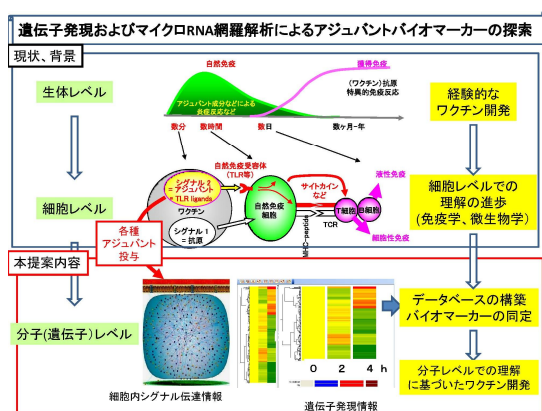


図3：アジュバントの有効性、安全性バイオマーカーの網羅的解析

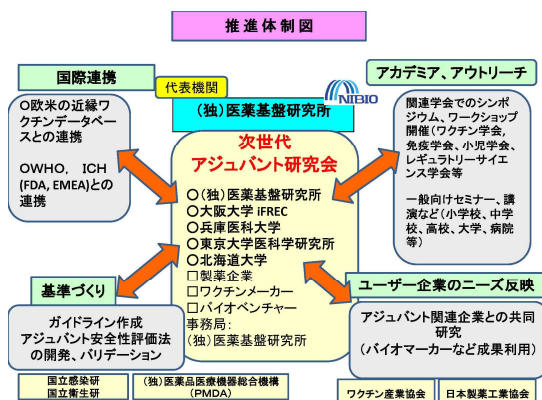


図4；実施体制図

(倫理面への配慮)

ヒト末梢血細胞は医薬基盤研究所の倫理審査委員会で承認を受けた。また実験動物は、医薬基盤研究所および国立感染症研究所動物実験委員会規定に基づき飼育され、日本動物学会が定めた、苦痛の軽減、安楽死等に配慮した指針に従って実験を行った。

C. 研究結果

アジュバントデータベースプロジェクトは国内外の産学連携が増え、また、医薬基盤研のバイオフィォマティクスプロジェクトチームやワクチンマテリアルプロジェクト、霊長類医科学研究センターと連携し、ほぼ毎週の定例ランチ班会議やほぼ毎月の基盤研セミナーを開催し、連携、アウトリーチの幅が格段に向上した。

具体的な研究の成果として、

1 - アジュバントによる生体反応を、マウス、ラットを用いて投与後の各種遺伝子発現解析にて国内外で臨床開発が進む各種アジュバントの作用機序解明に成功し、さらに

2 - 実際の臨床試験、臨床研究における被験者血清中に存在するマイクロRNAの塩基配列の同定、発現解析を行い、平成26年度までにワクチンによる発熱(安全性)抗体価(有効性)の予測できる可能性があるバイオマーカーの同定に成功している。

3 - 新規のアジュバント開発を同時に行い、産学官をあげての開発体制を確立する。平成26年度までにマラリアワクチンにおける新規核酸アジュバントの医師主導治験(スクリーニング)を開始し、平成26年度中に終

了し非常に良好な結果を得た。第2世代のD
DS機能付加アジュバントの同定(PNAS
2014)に成功し、特許申請、大手製薬企
業、JSTとの共同開発が開始された。さら
に新たな非粒子、水溶性を含めたの新規アジ
ュバントなどを20種以上同定した。石井は
大阪科学賞を受賞した。

D. 考察

上記の通り、予定されていた研究内容を予
定通りかそれ以上の成果を上げることが出来
たと考えている。

特に、アジュバントデータベースのプロト
タイプが前倒しで完成し、バリデーションに
入った点、動物実験やヒトの治験サンプルの
成果も順調に上がってきている点、実際のア
ジュバント開発も予想以上の成果(20種以上
の同定)、そしてWHOにおけるアジュバント入
りワクチンの非臨床ガイドライン発布や次世
代アジュバント研究会の開催、専門書の発行、
PMDA科学委員会など、アウトリーチ活動にも
成果が増えている点などが挙げられる。

E. 結論

今後のワクチン開発におけるアジュバント
の役割は非常に大きく、アジュバントの安全
性及び有効性を科学的に評価するためには、
アジュバント投与によって生じる生体反応を
細胞および遺伝子レベルで解析したデータか
らなるデータベース構築が必須である。本研
究では、ラット、マウス、ヒトPBMCを用いて
アジュバント投与後の遺伝子発現変化を遺伝
子アレイによって網羅的解析してデータベー
ス構築を進めていく。アジュバントの有効性
と安全性を適正に評価するためには高品質の

データベースが必要であり、さらに知見を集
積してSOPを確立していく。また、結果とし
て得られる膨大なデータから様々な指標を抽
出する方法論の確立も進めていく。

F. 研究発表

【学術論文(英文・すべて査読付)】

- 1) Shen YJ, Le Bert N, Chitre AA, Koo CX, Nga XH, Ho SW, Khatoo M, Tan NY, Ishii KJ and Gasser S. Genome-Derived Cytosolic DNA Mediates Type I Interferon-Dependent Rejection of B Cell Lymphoma Cells. *Cell Reports* 2015 11, 1–14
- 2) Temizoz B, Kuroda E, Ohata K, Jonai N, Ozasa K, Kobiyama K, Aoshi T, Ishii KJ. TLR9 and STING agonists synergistically induce innate and adaptive type II IFN. *Eur J Immunol*. 2015. 45(4) 1159–1169,
- 3) Onishi M, Ozasa K, Kobiyama K, Ohata K, Kitano M, Taniguchi K, Homma T, Kobayashi M, Sato A, Katakai Y, Yasutomi Y, Wijaya E, Igarashi Y, Nakatsu N, Ise W, Inoue T, Yamada H, Vandenbon A, Standley DM, Kurosaki T, Coban C, Aoshi T, Kuroda E, Ishii KJ. Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Spikes Local Inflammation That Induces Th2 Cell and T Follicular Helper Cell Responses to the Coadministered Antigen. *J Immunol*. 2015 194(6):2673-82.
- 4) Koo CX, Kobiyama K, Shen YJ, LeBert N, Ahmad S, Khatoo M, Aoshi

- T, Gasser S, Ishii KJ. RNA Polymerase III Regulates Cytosolic RNA:DNA Hybrids and Intracellular MicroRNA Expression. *J Biol Chem*. 2015. 290(12):7463-73
- 5) Natsuaki Y, Egawa G, Nakamizo S, Ono S, Hanakawa S, Okada T, Kusuba N, Otsuka A, Kitoh A, Honda T, Nakajima S, Tsuchiya S, Sugimoto Y, Ishii KJ, Tsutsui H, Yagita H, Iwakura Y, Kubo M, Ng Lg, Hashimoto T, Fuentes J, Guttman-Yassky E, Miyachi Y, Kabashima K. Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin. *Nat Immunol*. 2014 (11):1064-9.
 - 6) Piao Z, Akeda Y, Takeuchi D, Ishii KJ, Ubukata K, Briles DE, Tomono K, Oishi K. Protective properties of a fusion pneumococcal surface protein A (PspA) vaccine against pneumococcal challenge by five different PspA clades in mice. *Vaccine*. 2014 32(43):5607-13.
 - 7) Uraki R, Das SC, Hatta M, Kiso M, Iwatsuki-Horimoto K, Ozawa M, Coban C, Ishii KJ, Kawaoka Y. Hemozoin as a novel adjuvant for inactivated whole virion influenza vaccine. *Vaccine*. 2014 32(41):5295-300.
 - 8) Mizukami T, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Araki K, Furuhashi K, Ishii KJ, Hamaguchi I, Yamaguchi K. System vaccinology for the evaluation of influenza vaccine safety by multiplex gene detection of novel biomarkers in a preclinical study and batch release test. *PLoS One*. 2014 9(7):e101835.
 - 9) Hemmi M, Tachibana M, Tsuzuki S, Shoji M, Sakurai F, Kawabata K, Kobiyama K, Ishii KJ, Akira S, Mizuguchi H. The early activation of CD8+ T cells is dependent on type I IFN signaling following intramuscular vaccination of adenovirus vector. *Biomed Res Int*. 2014;158128.
 - 10) Yagi M, Bang G, Tougan T, Palacpac NM, Arisue N, Aoshi T, Matsumoto Y, Ishii KJ, Egwang TG, Druilhe P, Horii T. Protective epitopes of the Plasmodium falciparum SERA5 malaria vaccine reside in intrinsically unstructured N-terminal repetitive sequences. *PLoS One*. 2014 9(6):e98460.
 - 11) Zhao H, Aoshi T, Kawai S, Mori Y, Konishi A, Ozkan M, Fujita Y, Haseda Y, Shimizu M, Kohyama M, Kobiyama K, Eto K, Nabekura J, Horii T, Ishino T, Yuda M, Hemmi H, Kaisho T, Akira S, Kinoshita M, Tohyama K, Yoshioka Y, Ishii KJ, Coban C. Olfactory plays a key role in spatiotemporal pathogenesis of cerebral malaria. *Cell Host Microbe*. 2014 15(5):551-63.
 - 12) Onishi M, Kitano M, Taniguchi K, Homma T, Kobayashi M, Sato A, Coban C, Ishii KJ. Hemozoin is a

- potent adjuvant for hemagglutinin split vaccine without pyrogenicity in ferrets. *Vaccine*. 2014 32(25):3004-9.
- 13) Imanishi T, Ishihara C, Badr Mel S, Hashimoto-Tane A, Kimura Y, Kawai T, Takeuchi O, Ishii KJ, Taniguchi S, Noda T, Hirano H, Brombacher F, Barber GN, Akira S, Saito T. Nucleic acid sensing by T cells initiates Th2 cell differentiation. *Nature Communications*. 2014 5:3566.
- 14) Takemura N, Kawasaki T, Kunisawa J, Sato S, Lamichhane A, Kobiyama K, Aoshi T, Ito J, Mizuguchi K, Karuppuchamy T, Matsunaga K, Miyatake S, Mori N, Tsujimura T, Satoh T, Kumagai Y, Kawai T, Standley DM, Ishii KJ, Kiyono H, Akira S, Uematsu S. Blockade of TLR3 protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome. *Nature Communications*. 2014 5:3492.
- 15) Lam AR, Le Bert N, Ho SS, Shen YJ, Tang ML, Xiong GM, Croxford JL, Koo CX, Ishii KJ, Akira S, Raulet DH, Gasser S. RAE1 ligands for the NKG2D receptor are regulated by STING-dependent DNA sensor pathways in lymphoma. *Cancer Res*. 2014 74(8):2193-203.
- 16) Kobiyama K, Aoshi T, Narita H, Kuroda E, Hayashi M, Tetsutani K, Koyama S, Mochizuki S, Sakurai K, Katakai Y, Yasutomi Y, Saijo S, Iwakura Y, Akira S, Coban C, Ishii KJ. Nonagonistic Dectin-1 ligand transforms CpG into a multitask nanoparticulate TLR9 agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 111(8):3086-91. (Direct submission)
1. 庵原俊昭, 清野宏, 石井健他 ワクチン開発の現状と将来 **ヒューマンサイエンス** 25(1), 4-14, 2014-04
 2. 鉄谷耕平 石井健 産業と行政アジュバンドの研究開発 **バイオサイエンスとインダストリー** 72(1), 53-59, 2014
 3. Vaccine Development : Present and Future 北畑裕司 石井健アジュバンドの可能性 : がんワクチン, がん免疫療法への展開 (特集 次世代ワクチン開発 : 実用化に向けた課題と挑戦) *Bio Industry* 31(6), 27-33, 2014-06
 4. 青枝大貴, 石井健. 次世代ワクチンの方向性(解説) : **感染・炎症・免疫** 44 巻 3 号 Page194-207(2014.10)
 5. 小檜山康司、石井健、「ワクチン開発の新しい方向性-アジュバンド開発を軸に」 **医学のあゆみ**, 医歯薬出版株式会社、2015年1月
- 書籍
6. 米田悦啓 堤康央 石井健 (編集) 生命科学から創薬へのイノベーション 2014年1版 **南山堂**
 7. 小檜山康司、石井健、「自然免疫研究からのアジュバンド開発へ」

- 生命科学から創薬へのイノベーション、**南山堂**、2014年
8. Temizoz B, Kuroda E, Kobiyama K, Aoshi T and Ishii KJ “Immunotherapy of Cancer: An Innovative Treatment Comes of Age” Editor: Yoshiyuki Yamaguchi 2014 *Springer*
 9. Etsushi Kuroda, Cevayir Coban, Ken J. Ishii Chapter 10 “Particulate and Immunity” Engineered Cell Manipulation for Biomedical Application Nanomedicine and Nanotoxicology 2014, pp 193-204 2014 *Springer*
 - 4) 2014年10月20日～21日 The 1st International Symposium on Mucosal Immunity and Vaccine Development 2014 「Nucleic acids as ‘built-in’ or ‘inducible’ adjuvant during vaccination」 University of Tokyo
 - 5) 2014年10月26 - 28日 8th Vaccine & ISV Congress “New mechanism of action and potential biomarkers for vaccine adjuvant” Philadelphia, USA
 - 6) 2014年11月6～7日 The 2014 Fall Conference of The Korean Association of Immunologists 「New mechanism of action and potential biomarkers for vaccine adjuvant」 Seoul, Korea

【招待講演】

国際学会

- 1) 2014年4月27～30日 2nd International Molecular Immunology & Immunogenetics Congress” (MIMIC-II) 「Good and Bad Inflammation During Vaccination」 Antalya, Turkey
- 2) 2014年8月25日～26日 2nd International Immunological Memory and Vaccine Forum (IIMVF) 「Innovation and renovation of vaccine adjuvant」 San Diego, USA
- 3) 2014年10月8日～13日 Keystone symposia on Molecular and Cellular Biology. The modes of action of vaccine adjuvant. 「Nucleic Acids as “Built-in” or “Inducible” Adjuvant during Vaccination」 Seattle, Washington, USA.
- 7) 2015年1月28日 NIAID 17th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID), ARI Panel “Adjuvants” Academia Sinica, Taipei, Taiwan
- 8) 2015年3月2日 Lecture "Nucleic acids released from cell death, or induced by DNA damage, and their clinical implications" Dept. of Mol. Biol. and Genetics, Life Sciences and Technologies Research Center, Bogazici University, Istanbul, Turkey
- 9) 2015年3月9日 ABRC Lecture “Innovation and safety of adjuvant research and development” Academia Sinica, Taipei, Taiwan

国内学会

- 1) 2014年5月14日 Cutting Edge Seminar Higo Program 「Adjuvant

- Innovation for influenza and cancer vaccination」Kumamoto University, Kumamoto
- 2) 2014年5月16日 BIO tech 2014 特別講演「ワクチンアジュバントの開発研究の新展開」東京
 - 3) 2014年6月1日 第40回神戸薬科大学卒業研修講座「ワクチン開発研究の最前線 安全安心なワクチンを目指して」神戸
 - 4) 2014年7月2日～4日 第41回日本毒性学会学術年会 教育講座「ワクチンの副作用は予測できるか？安全なアジュバントとバイオマーカー開発の新展開」神戸
 - 5) 2014年7月11日 京都府立医科大学 大学院 特別講義「ワクチン、アジュバントの基礎と臨床：細胞死とマクロファージの役割」京都
 - 6) 2014年9月11日～12日 第21回日本免疫毒性学会学術年会 「ワクチンの副作用は予測できるか？安全なアジュバントとバイオマーカー開発の新展開」徳島文理大学
 - 7) 2014年9月18日 日本生物科学研究所 第二研究会「アジュバント開発研究の最前線“免疫の種差と動物ワクチン”」東京
 - 8) 2014年9月25～26日 第73回日本癌学会学術総会「次世代アジュバントの開発研究」パシフィコ横浜
 - 9) 2014年10月16日 JST 研究開発戦略センター(CRDS) 医薬品等俯瞰ワークショップ「次世代ワクチン<アジュバント>」東京
 - 10) 2014年10月18日～19日 第46回日本小児感染症学会総会・学術集会「過去の歴史から学ぶこれからのワクチン開発と戦略」東京
 - 11) 2014年11月10日～12日 第62回日本ウイルス学会学術集会シンポジウム「次世代のワクチン開発～Next generation vaccine development」”New mechanism of action and potential biomarkers for vaccine adjuvant” 横浜
 - 12) 2014年12月4日～5日 第12回日本糖鎖科学コンソーシアム (JCGG) シンポジウム「新規アジュバント開発に向けて」東京医科大学歯科大学
 - 13) 2014年12月4日～5日 第27回日本バイオセラピー学会学術集会「がん免疫療法に資する核酸医薬を基盤としたアジュバントの開発」大阪
 - 14) 2015年2月3日 琉球医学会特別講演会「アジュバント開発研究の新展開：安全でよく効くワクチンを目指して」琉球大学 那覇
 - 15) 2015年3月25日～28日 日本薬学会 第135年会「アジュバント開発研究の最前線：データベースを駆使した安全性、有効性のバイオマーカー」神戸

【学会発表】

- 1) Kuroda E, Ishii KJ. Particulate-induced systemic IgE production is mediated by DAMPs

- released from alveolar macrophages. 22nd International Symposium on Molecular Biology of Macrophages. Kobe. June 2-3, 2014.
- 2) Kobiyama K, Ishii KJ. K3-SPG, a nano-particulate TLR9 agonist targets macrophages and dendritic cells in the draining lymph node to exert its adjuvant activity. 22nd International Symposium on Molecular Biology of Macrophages. Kobe. June 2-3, 2014.
 - 3) Kobiyama K, Ishii KJ. Differential roles of antigen presentation and DNA adjuvant activity in immunogenicity of DNA vaccine. 2014 DNA Vaccine Conference. San Diego, California, USA. Jul 21-23, 2014.
 - 4) Aoshi T, Nakatsu N, Igarashi Y, Ito J, Kishishita N, Yamada H, Mizuguchi K, Ishii KJ. Adjuvant Database Project: comprehensive transcriptome analysis in animal models. Keystone symposia on Molecular and Cellular Biology. The modes of action of vaccine adjuvant. Seattle, Washington, USA. Oct 8-13, 2014.
 - 5) Coban C, Onishi M, Ozkan M, Ishii KJ. Potential and mechanism of Hemozoin as vaccine adjuvant. Keystone symposia on Molecular and Cellular Biology. The modes of action of vaccine adjuvant. Seattle, Washington, USA. Oct 8-13, 2014.
 - 6) Hayashi M, Aoshi T, Petrovsky N, Ishii KJ. AdvaxTM, a formulation of delta inulin microparticles, is a non-canonical adjuvant that induces distinct immune response depending on the property of vaccine antigen. Keystone symposia on Molecular and Cellular Biology. The modes of action of vaccine adjuvant. Seattle, Washington, USA. Oct 8-13, 2014.
 - 7) Kobiyama K, Kitahata Y, Ishii KJ. K3-SPG, a nano-particulate TLR9 agonistic ligand works as a potent IFN inducer and CTL adjuvant. Keystone symposia on Molecular and Cellular Biology. The modes of action of vaccine adjuvant. Seattle, Washington, USA. Oct 8-13, 2014.
 - 8) Kobiyama K, Kitahata Y, Ishii KJ. Antigen free systemic monotherapy by nano-particulate TLR9 agonist induces CTL responses for the tumor regression. 第43回 日本免疫学会学術集会. 京都. 2014年12月10日~12月12日.
 - 9) 2014年10月18日 石井健他「RNA Polymerase-III は細胞質の RNA:DNA ハイブリッドと細胞内 miRNA 発現を制御する」第 87 回日本生化学会大会 京都
 - 10) Kuroda E, Ozasa K, Kobiyama K, Ishii KJ. Particulate-induced systemic IgE production is mediated by DAMPs released from alveolar macrophages. 第43回 日本免疫学会学術集会. 京都. 2014年12月10日~12月12日.
 - 11) Ozkan M, Onishi M, Ishii KJ, Coban C. Investigation of Potential and Mechanism of Hemozoin as Vaccine

adjuvant. 第43回 日本免疫学会学術集会. 京都. 2014年12月10日~12月12日.

12) Temizoz B, Kuroda E, Kobiyama K, Ishii KJ. Synergistic activity of TLR9- and STING-agonists in innate and adaptive Type-II IFN production. 第43回 日本免疫学会学術集会. 京都. 2014年12月10日~12月12日.

【その他特記事項】

1. **薬事戦略相談** 2件(がん免疫療法9月4日、インフルエンザワクチン2月26日)

2. 特許出願

1) 発明人:石井健・小檜山康司・青枝大貴・武下文彦・粕谷祐司・丹羽貴子・小泉誠

出願人 : 医薬基盤研究所・第一三共株式会社

発明の名称:免疫賦活活性を有するオリゴヌクレオチド含有複合体及びその用途

出願番号 : PCT/JP2014/074835 (2014年9月19日)

2) 発明人:石井健・黒田悦史・Temizoz Burcu

出願人 : 医薬基盤研究所・大阪大学

発明の名称:異なる核酸アジュバントの組み合わせによる新規Th1誘導性アジュバントおよびその用途

出願番号 : 特願 2014-235934 (2014年 11 月 20 日)
PCT/JP2015/001564(2015年3月20日)

3) 発明人:石井健・青枝大貴・小檜山康司

出願人 : 医薬基盤研究所

発明の名称:免疫賦活活性を有する核酸多糖複合体の抗腫瘍薬としての応用

出願番号 : PCT/JP2014/084772 2014年 12 月 26 日

4) 発明人:石井健・青枝大貴・佐藤秀昭

出願人 : 医薬基盤研究所・(株)ジーンデザイン

発明の名称:非凝集性免疫賦活化オリゴヌクレオチド

出願番号 : 特願 2014-263017

5) 発明人:小泉誠・丹羽貴子・城内直・石井健・小檜山康司

出願人 : 医薬基盤研究所・第一三共株式会社

発明の名称:免疫賦活活性を有する CpG スペースーオリゴヌクレオチド含有複合体及びその用途

出願番号 : 特願 2015 - 157861

6)発明人:石井健 青枝大貴 Coban, Cevayir, 吉岡芳親

出願人 : 医薬基盤研究所・大阪大学

発明の名称:脳マラリアの診断及び治療

出願番号 : 特願 2014- 66193 (P C T 出願 2015 年 3 月 25 日)

3 . ガイドライン作成 :

平成26 年度は、前年度にWHO が主体となりアジュバント添加ワクチンのガイドラインの発布がなされ、日本でのアジュバントのガイドラインもワクチン開発・審査上必要性が高まっており、このような状況の中で、国際的に適用可能なアジュバント添加ワクチンガイドラインの草案を作成した。このガイドラインを作成することは、海外との連携・競争においても重要な役割を担うことが期待される。

4 . アウトリーチ :

- 1) 国際ワクチン学会 (I S V)
理事
- 2) 日本免疫学会サマースクール
2014 オーガナイザー
- 3) 国際ワクチン学会総会、オー
ガナイザー
- 4) 日本ワクチン学会理事、日本
免疫学会評議委員、教育推進委員
- 5) WHO アジュバントガイドラ
イン-アドバイザー
- 6) J S T ・ C R D S 戦略プロポ
ーザル会議 委員