

委託業務成果報告(分担)

免疫療法による花粉症治療の新しい展開を目指した研究

研究分担者 石井保之(独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センターワクチンデザイン研究チーム)

研究要旨

ナチュラルキラーT(NKT)細胞の外因性リガンドとして知られる海綿由来の糖脂質から有機合成によって創生された α -galactosylceramide (α -GalCer)は、GMP規格のものが国内外での癌患者に対する臨床試験で、直接静脈投与あるいはパルスした樹状細胞投与の形で使用され、高い安全性が確認済である。 α -GalCerは溶解性が不良だが、本研究助成でリポソームに封入してアレルギー性鼻炎モデルマウスへの舌下投与はアレルギー舌下免疫療法の有効な粘膜アジュバントとして抗アレルギー効果が期待できる。標識リポソームを作成して口腔底粘膜の通過性、頸部リンパ節での反応をマウスで確認し、GMP準拠のリポソームとして治験への展開を目指す。癌患者対象の臨床試験で用いられた1日5 μ gの静脈投与量を基準とした用量設定から、phase1試験を実施する。

A. 研究目的

舌下免疫療法の効果の増強と治療期間の短縮、患者負担の軽減を目的とした粘膜アジュバントとして、NKT細胞のリガンドを含むリポソームの口腔底投与を治験の開始を目標とした検討を進める。

B. 研究方法

米国FDAのIND下で実施中の臨床試験で使用している治験薬の処方に基づき、 α -GalCerの各種リポソーム製剤を作成し、マウス舌下投与マウスモデルでスクリーニングする。

(倫理面への配慮)

α -GalCerとリポソーム製剤ともに、臨床試験実績がある化合物を使用する。

C. 研究結果

マウス舌下投与モデルの血中IFN- γ 産生誘導能を指標にスクリーニングした結果、最も増強効果が高いリポソーム製剤の処方を見出すことができた。

D. 考察

スクリーニングで見出されたりポソーム製剤の処方は、現在米国の臨床試験で使用中的

治験薬の処方と極めて類似していることが明らかとなった。

E. 結論

新規舌下免疫療法の第I相臨床試験のアジュバントとして米国臨床試験の治験薬を使用できると判断した。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sakurai T, Inamine A, Iinuma T, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Hanazawa T, Nakayama T, Ishii Y, Okamoto Y. Activation of invariant NKT cells in regional lymph nodes as new antigen-specific immunotherapy via induction of IL-21 and IFN- γ *Clin Exp Immunol.* (2014) 78(1):65-74.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特許第4889485号(平成23年12月23非)

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし