

アジュバント開発研究の新展開

Advanced Technologies for adjuvant research and development

医薬基盤研究所 石井健 山西弘一

- ★ワクチン開発研究には必須のアジュバント技術!
- ★アジュバントに関する、基礎研究、開発、審査行政にわたる内容を網羅!

- 発行/2011年8月
 - 定価/69,300円(本体66,000円+税5%)
 - 体裁/B5判・249頁
- ISBN978-4-7813-0405-2 C3047



はじめに

ワクチンは現存する医療技術の中でもその起源が最も古く、且つ、有効なもののひとつである。ワクチン開発は、Jenner 以来、永らく観察と経験に頼ってきた。しかし近年の免疫学の発展により、アジュバント成分を特異的に認識するTLRなどの宿主細胞受容体を介した自然免疫反応がその後の獲得免疫反応を厳密に制御することが判明し、また、ワクチン抗原探索技術の進歩によって論理的なワクチン設計が可能となってきた。これからのワクチン開発研究では、慢性感染症、癌、アレルギーなどワクチンの対象となる疾患に関する病態研究から、免疫学、疫学、治験製剤の生産、さらには効果判定を科学的かつ効率的に行う臨床研究が必須であり、常に実用化を念頭においた Goal orientedな戦略が必要である。

このような状況の中で、本書はワクチン開発研究になくて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、審査行政にわたる網羅的な内容を提供すること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方々に執筆をお願いした。

これまでアジュバントの開発研究に特化した学会は存在しなかったが、平成22年度から医薬基盤研究所を主体としてアカデミア、ワクチン関連製薬企業の専門家をメンバーとする「次世代アジュバント研究会」を発足させた。また、アジュバント開発研究に特化した専門書も非常にまれであり、その発行が切望されていたことから今回の本がアジュバント開発研究者、またその関連の基礎研究者や審査行政に関わる方々においても有益であることを切に願うばかりである。(本書「はじめに」より抜粋)

執筆者一覧

石井 健 (独) 医薬基盤研究所; 大阪大学	小山正平 東北大学; Dana-Farber癌研究所	Keiichi Ohata World Premier Institute for Immunology, Osaka University,	角田慎一 (独) 医薬基盤研究所
青枝大貴 (独) 医薬基盤研究所; 大阪大学	藤本ゆかり 大阪大学	Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.	堤 康央 大阪大学
小樽山康司 (独) 医薬基盤研究所	深瀬浩一 大阪大学	Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.	吉開泰信 九州大学
鉄谷耕平 (独) 医薬基盤研究所	新川 武 琉球大学	Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.	内田哲也 国立感染症研究所
審良静男 大阪大学	宮田 健 琉球大学	Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.	赤木隆美 大阪大学
山西弘一 (独) 医薬基盤研究所	柳 義和 (独) MBR	Toshihiro Tsukui Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.	明石 満 大阪大学
吉田裕樹 佐賀大学	豊永憲司 九州大学	望月慎一 北九州市立大学	長谷川秀樹 国立感染症研究所
原 博満 佐賀大学	山崎 晶 九州大学	櫻井和朗 北九州市立大学	植松 智 大阪大学, 微生物病研究所
安田好文 兵庫医科大学	下里剛士 九州大学	岩田 晃 (独) 日本生物科学研究所	佐々木津 ファイザー (株)
中西憲司 兵庫医科大学	北澤春樹 東北大学	前山順一 国立感染症研究所	瀬谷 司 北海道大学
竹内 理 大阪大学/微生物病研究所	Cevayir Coban World Premier Institute for Immunology, Osaka University	山本三郎 日本BCG研究所	佐藤治子 北海道大学
荒木幸一 Emory Vaccine Center		改正恒康 大阪大学	志馬寛明 北海道大学
黒田悦史 産業医科大学		西川元也 京都大学	松本美佐子 北海道大学
		高倉喜信 京都大学	

キーワード

審査行政/シグナル伝達/Th2アジュバント/免疫反応抑制因子/記憶CD8 T細胞/インフルエンザウイルスの内因性/細菌表層成分分子/Cタイプレクチン/プロバイオティクス/マラリア/ β グルカン/オイル/エマルジョン/核酸アジュバント/DDS/粘膜アジュバント/臨床

関連書籍

次世代経皮吸収型製剤の開発と応用	(2011年7月) T0794
ジェネリック医薬品業界の国内・海外動向と開発情報	(2011年4月) S0769
次世代ワクチンの産業応用技術	(2010年9月) T0714
難水溶性薬物の物性評価と製剤設計の新展開	(2010年1月) T0721
核酸医薬の最前線	(2009年2月) T0660
機能性DDSキャリアの製剤設計	(2008年10月) T0642

今すぐお申し込みはFAXで!

● FAX 03(3293)2069

<編集発行>

株式会社シーエムシー出版

東京本社
〒101-0047
東京都千代田区内神田1-13-1
電話 03(3293)2061(代)

大阪支店
〒540-0024
大阪市中央区南新町1-2-4
電話 06(4794)8234(代)

<http://www.cmcbooks.co.jp/>

※本書の関連図書はホームページでご覧になれます。

CMCのトップページが表示されたら、「フリーワード検索」に入力してお探し下さい。

- ・なお、HPよりご注文も承っております。
- ・クレジットカードでの決済も承っております。

注文書

貴社名	フリガナ		
部課名			
お名前	フリガナ	TEL	
		FAX	
E-MAIL			
ご住所	〒□□□□-□□□□		
品名	アジュバント開発研究の新展開	部数	
コード	T0800	定価	69,300円(本体66,000円+税5%)

※上記のご記入事項は新刊又は既刊のお知らせのために利用する場合がございます。

※お送りする書籍に納品書・請求書と郵便振替用紙を同封いたします。

※通常書籍の発送は、ご注文を受けた翌営業日になります。在庫の状況によっては多少お届けに時間がかかる場合がございます。お急ぎの際はお問い合わせ下さい。

※お支払いは、1ヶ月以内に、同封の郵便振替または請求書記載の銀行口座へお願いいたします。

第1章 アジュバント総論

- 1 アジュバントの開発研究の現状と未来;審査行政や社会とのかかわりも含めて
1.1 アジュバントとは
1.2 アジュバントの可能性
1.3 アジュバントの危険性
1.4 アジュバントの安全性確保
1.5 アジュバント開発研究の新展開:自然免疫研究からのアプローチ
1.6 アジュバントの具体例
1.7 代表的なアジュバント
1.8 自然免疫受容体によって認識されるアジュバント
1.9 自然免疫受容体リガンド以外(?)のアジュバント
1.10 ドラッグデリバリーに着目したアジュバント
1.11 アジュバント開発研究の今後の展開とワクチン審査行政および医学教育,社会への波及効果
1.11.1 アジュバント開発のための安全性規制
1.11.2 アジュバント単独での安全性試験
1.12 まとめ

2 アジュバントの歴史

- 2.1 はじめに
2.2 アジュバントの誕生
2.3 Oil emulsionアジュバント
2.4 アルミニウム塩アジュバント
2.5 微生物由来のアジュバントと,自然免疫系の関与
2.6 ワクチンデリバリーシステムとしてのアジュバント
2.7 混合アジュバント
2.8 非感染性ワクチンへの応用
2.9 おわりに

第2章 アジュバントの免疫

1 アジュバントのシグナル伝達研究の新機軸

- 1.1 はじめに
1.2 ITAM関連受容体とCBM複合体
1.3 ITAM関連受容体による異物認識とM-CBM複合体の役割
1.4 無菌刺激とNLRP3インフラマゾームによるIL-1βの活性化
1.5 シグナルクロストーク
1.6 おわりに
2 Th2アジュバントの作用機序と臨床応用
2.1 はじめに
2.2 アジュバントについて
2.3 T細胞の分化
2.4 アラムと尿酸
2.5 その他のTh2アジュバント
2.6 TSPLP(Thymic stromal lymphopoietin)
2.7 Th2アジュバントの臨床応用
2.8 おわりに

3 免疫反応抑制因子とそのワクチン開発応用への可能性

- 3.1 はじめに
3.2 自然免疫の受容体システムとそのシグナル伝達:TLRを中心として
3.3 TLRシグナル抑制因子とその機能
3.4 mRNA安定性調節とワクチンへの応用可能性
3.5 おわりに
4 記憶CD8 T細胞の機能と分化メカニズム—新規アジュバント開発を目指して

第3章 アジュバント各論

1 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

- 1.1 はじめに
1.2 粒子のサイズとアジュバント活性
1.3 アジュバント活性を持つ粒子状物質
1.4 粒子状物質による自然免疫活性化のメカニズム
1.5 粒子状物質により引き起こされるシグナル伝達
1.6 その他のメカニズム
1.7 おわりに

2 微生物由来のアジュバント

【ウイルス】

- 2.1 インフルエンザウイルスの内因性アジュバント
2.1.1 はじめに
2.1.2 インフルエンザウイルス感染時に誘導される宿主自然免疫応答
2.1.3 インフルエンザウイルス及びワクチンに含まれる内因性アジュバント
2.1.4 ワクチン開発における内因性アジュバントの意義
2.1.5 おわりに

【細菌】

- 2.2 アジュバントとしての細菌表面成分分子:リポ多糖/リピドA, ペプチドグリカン, リポペプチド
2.2.1 はじめに
2.2.2 リポ多糖とリピドA
2.2.3 ペプチドグリカン
2.2.4 リポタンパク質/リポペプチド
2.2.5 化学合成によるアジュバントと抗原による人工ワクチン
2.2.6 おわりに
2.3 細菌由来タンパク質成分を利用したアジュバント開発の新展開

【原虫】

- 2.3.1 はじめに
2.3.2 コレラ毒素(CT)とそのB鎖タンパク質(CTB)を活用したマリアワクチン
2.3.3 コレラ毒素A鎖タンパク質(CTA)を活用した免疫賦活物質
2.3.4 細菌由来のタンパク質を利用した新しいデリバリーシステム:三部構成免疫賦活システム(TIPS)の開発
2.3.5 おわりに

2.4 BCG-CWS(SMP-105):現状と今後の展開

- 2.4.1 はじめに
2.4.2 SMP-105(BCG-CWS)の製造
2.4.3 SMP-105(BCG-CWS)の製剤
2.4.4 SMP-105(BCG-CWS)の薬理学的特性・作用機序
2.4.5 SMP-105(BCG-CWS)に関する研究の課題と今後の展開
2.4.6 おわりに
2.5 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

2.6 プロバイオテック乳酸菌を利用した経口ワクチン・アジュバント研究の新展開

- 2.6.1 プロバイオティクス(Probiotics)
2.6.2 乳酸菌由来アジュバント成分
2.6.3 乳酸菌アジュバント・ワクチン開発の最新線

【原虫】

- 2.7 NOVEL ADJUVANT: A NANOCRYSTAL FROM MALARIA PARASITES
2.7.1 Introduction
2.7.2 What is hemozoin?
2.7.3 Structure of hemozoin and its analog β-hematin (synthetic hemozoin)
2.7.4 Hemozoin and the immune system
2.7.5 Adjuvant properties of hemozoin
2.7.6 Conclusions
2.7.7 Acknowledgments

【真菌,他】

- 2.8 βグルカンを利用した次世代型アジュバント開発研究の新展開
2.8.1 はじめに
2.8.2 シンフィラン(SPG)/核酸複合体
2.8.3 SPG及びUCpG-DNA/SPG複合体の抗原提示細胞特異性
2.8.4 CpG-DNA/SPGによる細胞応答

2.8.5 おわりに

3 オイルエマルジョン

- 3.1 はじめに
3.2 フロイント完全アジュバント
3.3 オイルエマルジョン
3.4 オイルエマルジョンのアジュバント効果
3.5 MF59アジュバントの安全性
3.6 オイルエマルジョンの将来展望

4 核酸アジュバント

- 4.1 CpG-DNAの粘膜アジュバント効果
4.1.1 はじめに
4.1.2 感染症対策とワクチン
4.1.3 BCGに対するモルモットの遅延型過敏反応(DTH)
4.1.4 DT特異的抗体応答に関するCpG-DNAの効果
4.1.5 CpG配列以外の作用
4.1.6 CpG-DNAのワクチンアジュバントとしての作用機構
4.1.7 副反応
4.1.8 まとめ

4.2 樹状細胞サブセット機能を制御する分子基盤

- 4.2.1 はじめに
4.2.2 核酸を認識するTLRと自己免疫
4.2.3 形質細胞様樹状細胞とTLR7, TLR9
4.2.4 形質細胞様樹状細胞におけるTLR7, TLR9のシグナル伝達機構
4.2.5 クロスプレゼンテーション能を有する樹状細胞サブセット
4.2.6 CD8陽性cDC優位に発現するケモカイン受容体
4.2.7 おわりに

4.3 CpG DNAの立体化によるアジュバント効果の増強

- 4.3.1 はじめに
4.3.2 多足型DNAの開発
4.3.3 多足型DNAの連結によるDNAデンドリマー化
4.3.4 DNA/ハイドロゲルを基盤とする化学・免疫療法システムの開発
4.3.5 おわりに

5 宿主因子によるアジュバント

- 5.1 アジュバントとしてのサイトカインおよびその機能性変異体
5.1.1 はじめに
5.1.2 粘膜ワクチン
5.1.3 アジュバントとしてのTNF-αとその機能向上技術
5.1.4 活性増強型TNF変異体の粘膜アジュバントへの応用
5.1.5 抗ウイルスワクチン用粘膜アジュバントとしてのTNF変異体
5.1.6 おわりに

5.2 IL-15による記憶免疫活性化—アジュバントとしてのIL-15への期待—

- 5.2.1 はじめに
5.2.2 IL-15/IL-15Rの概要
5.2.3 IL-15の記憶細胞免疫活性化における役割
5.2.4 IL-15アジュバントとしての応用
5.2.5 おわりに

6 アジュバントのかたち

- 6.1 新規細胞透過性シグナルポリペプチドを利用したアジュバント開発
6.1.1 はじめに
6.1.2 Protein transduction domainの発見とメカニズム
6.1.3 新規自然免疫活性化分子のメカニズム
6.1.4 N⁺-CARD-PTDの自然免疫活性化能
6.1.5 N⁺-CARD-PTDにおけるアジュバント効果
6.1.6 まとめ

6.2 Drug Delivery Systemとしてのリポソーム類

- 6.2.1 リポソーム結合抗原はIgE抗体産生を誘導しない
6.2.2 細胞性免疫を誘導するリポソーム結合抗原
6.2.3 細胞性免疫誘導型インフルエンザワクチンの開発
6.2.4 CTL誘導型リポソームワクチンの臨床応用可能性

6.3 ナノ粒子を応用したアジュバント開発研究の新展開

- 6.3.1 はじめに
6.3.2 ワクチンキャリアとしてのナノ粒子
6.3.3 ナノ粒子による抗原デリバリー
6.3.4 ナノ粒子による抗原の細胞内動態制御
6.3.5 ナノ粒子による樹状細胞の活性化
6.3.6 ナノ粒子ワクチンによる免疫誘導
6.3.7 おわりに

第4章 粘膜アジュバント

1 経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンアジュバントの開発

- 1.1 はじめに
1.2 インフルエンザウイルス
1.3 ウイルス感染とアジュバント作用
1.4 経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンとアジュバント

2 小腸粘膜固有層における自然免疫活性化機構とアジュバント開発

- 2.1 はじめに
2.2 粘膜固有層に存在する抗原提示細胞群
2.3 TLR5と腸管免疫
2.4 CD11c⁺CD11b⁺DCによるヘルパーT細胞(Th)応答
2.5 CD11c⁺CD11bhiDCによるTLR5依存的なIgA誘導
2.6 ワクチンターゲットとしてのCD11c⁺CD11b⁺DC

第5章 アジュバントの臨床

1 感染症

- 1.1 肺炎球菌結合型ワクチンの実績と今後の展望—キャリアタンパクを利用した抗原修飾—
1.1.1 はじめに
1.1.2 肺炎球菌に対する防御抗体
1.1.3 結合型ワクチン(conjugate vaccine)とは
1.1.4 肺炎球菌結合型ワクチンに含まれる血清型(価数:valency)
1.1.5 PCV7の侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)に対する効果
1.1.6 PCV7の中耳炎・肺炎に対する効果
1.1.7 成人向け13価結合型ワクチンとCAPITA trial
1.2 グラクソ・スミスクライン社によるアジュバント・システムの開発

- 1.2.1 はじめに
1.2.2 アジュバント・システム
1.2.3 Proof of conceptが示されたアジュバント・システムの開発:マリア用候補ワクチンを例に
1.2.4 アジュバント・システムの作用機序:AS04およびAS03を例に
1.2.5 既承認ワクチンに使用されているアジュバント・システムAS04
1.2.6 既承認ワクチンで使用されているアジュバント・システムAS03
1.2.7 プレパンドミック(H5N1)およびパンデミック(H1N1)インフルエンザワクチン
1.2.8 感染症予防を越えたアジュバント・システムの応用:抗原特異的がんの免疫治療薬
1.2.9 アジュバント・システム添加ワクチンの安全性:AS04およびAS03添加既承認ワクチンを例に
1.2.10 おわりに

2 抗がん免疫アジュバントの開発と現状

- 2.1 はじめに
2.2 PRR 経路と樹状細胞成熟化
2.2.1 MyD88 依存性成熟化
2.2.2 TICAM-1 (TRIF) 依存性成熟化
2.2.3 IPS-1依存性成熟化
2.3 腫瘍浸潤マクロファージのPRR応答特性
2.4 がんと微小環境の問題
2.5 ペプチド・アジュバント療法への道程
2.6 おわりに