

研究・事業名

T細胞ワクチンの抗原提示最大化技術の開発

研究・事業実施期間

令和3年4月1日～令和5年3月31日

交付決定額

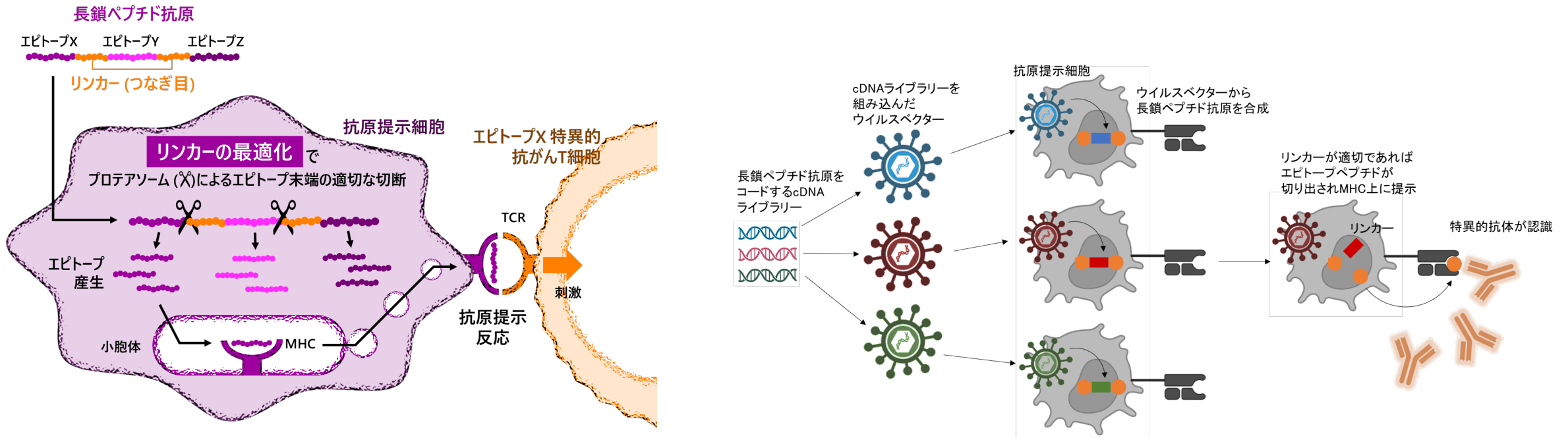
10,000,000円

(企業・法人名) ユナイテッド・イミュニティ株式会社

(研究・事業を共同で実施する法人等) 理化学研究所

# 1. 研究・事業の概要 (イメージ図)

- 感染症やがんに対するワクチンの抗原様式として、設計・製造が容易な人工ペプチドである「長鎖ペプチド抗原」が注目されている。長鎖ペプチド抗原をmRNAに変換したワクチンも盛んに開発されている。
- 長鎖ペプチド抗原を用いるとき、キラーT細胞を強力に活性化するためには、抗原提示細胞におけるエピトープの提示を最大化・最適化する必要がある。
- エピトープ提示を左右するのはプロテアソームによるペプチドの切断。これは長鎖ペプチド抗原が含む「リンカー配列」に依存する(図左)。切断の効率・正確性を高めるためのリンカー配列の樹立を、発現クローニングの原理を用いて本研究で試みた(図右)。



## 2. 研究・事業の内容

- 新型コロナウイルスによる世界的な感染拡大は、ワクチン対策の重要性を再認識するものである。さらに欧米が主導した今回のワクチン開発状況を鑑みると、本邦独自の技術開発から製品開発に至るパイプラインの構築は、喫緊の課題である。
- 申請者であるユナイテッド・イムニティ株式会社は、T細胞を抗原特異的に強力に活性化する独自のナノテクノロジー「T-ignite™」を有し、感染症ワクチンやがん免疫療法薬の製品開発を行うバイオベンチャーである。
- 昨今、世界的にCD8陽性キラーT細胞応答を用いた次世代型ワクチンや免疫療法が注目を浴びている。一方で、ウイルスまたはがん細胞に特異的なCD8陽性キラーT細胞に対する抗原提示の最大化が、大きな技術開発要素として未解決のままである。
- そこで本研究では、上記基盤技術を有する申請者と独自のアンバイアススクリーニング技術を有する理化学研究所生命機能科学研究センター造血幹細胞研究チームが連携することで、抗原提示効率を飛躍的に上昇させるワクチン技術／免疫療法技術の開発を行う。
- 本研究から得られる成果は、様々なウイルスやがん細胞に対し飛躍的に治療効果が向上する次世代型ワクチンや免疫療法を作製する基盤技術であり、ペプチドワクチンやmRNAワクチンにも応用可能であることから、その社会的意義、医学的意義は計り知れない。本事業後は、申請者の臨床開発品に導入し神戸医療産業都市を中心とする臨床治験での評価を経た後、国内外での実用化を目指す。

### 3. 目的達成状況

- 計画1:ランダムなエピトープ間配列を含む長鎖ペプチド抗原cDNAライブラリーを発現するウイルスベクターの作製  
当該ライブラリーを設計・合成。

- 計画2:長鎖ペプチド抗原ライブラリーの抗原提示細胞への導入とMHC:キラーT細胞エピトープ複合体を認識する特異的抗体によるセルソーティングによるスクリーニング

抗原提示細胞のMHC上に提示されたT細胞エピトープを検出するT細胞受容体(TCR)様抗体の性能確認試験を実施。検出感度が低いことが判明し、その改善として抗原提示細胞の遺伝子改変も実施。さらに検出感度を高めるため、上記ライブラリの設計も見直し中。

- 計画3:陽性のエピトープ間配列を含む長鎖ペプチド抗原の化学合成と性能確認  
スクリーニング実施後に実施。

- 計画4:臨床開発品への採用と特許出願  
目的のエピトープ間配列を特定後に実施。

## 4. 研究・事業により期待される効果／神戸医療産業都市の発展に与える効果

1. 本技術を採用することで、ウイルスやがんに対するワクチン技術や免疫療法の臨床有用性を高め、新興感染症や難治性がんの予防・治療の進展に貢献。
2. 本技術採用の新製品の開発・実用化を進め、国内外に新たな市場創出を図る。例として、がん免疫薬に応用した場合に、その製品は全世界で1000億円以上の売上予想。
3. ワクチンや免疫療法に精通した若手の研究者や技術者を育成。
4. 本技術採用製品の製造について、神戸医療産業都市内の委託製造企業と連携して推進。同都市内に次世代医薬品の製造技術が培われ、人材集積も実現。
5. 本技術採用製品の臨床試験について、神戸医療産業都市内の医療施設(神戸大学など)と連携して推進することで、同都市内に次世代医薬品の臨床評価技術が培われ、人材集積も実現。

## 5. 今後の展開

1. 本事業における研究開発は終了。
2. 今後、検出感度向上のために検出用試薬や長鎖ペプチド抗原cDNAライブラリーの改良を検討。