

< 医療・創薬・遺伝子・福祉分野 >

日本脳炎・新ワクチン創出への挑戦

発名の名称：特開 2005-52135：ヘテロ型 5 量体組換えワクチン

出願者：琉球大学、(株)先端医学生物科学研究所

発明者：新川 武、喜久川政直、島袋 勲、只野昌之、
松本安喜、辻 尚利、佐藤良也

< 発明の背景 >

日本脳炎は、戦前戦後多くの被害を与えたが、1954 年からの予防接種により被害は激減した。しかし、現在でもアジアでは広く流行し、毎年少なくとも 5 万人以上の患者の発生が報告されている。我が国の日本脳炎の流行はワクチン接種で抑えられているが、これまでのワクチンはウイルスや細菌の弱毒化や不活性化により生産されてきており、重い副作用による被害も少なくなく、副作用リスクの少ないワクチン開発は医学分野での重要な課題となってきた。

琉球大学でもこの分野の研究が活発に行われ、特に遺伝子組換え操作技術の発達を背景に、特定の病原体由来遺伝のみを利用した組換えコンポーネントワクチンの開発に挑戦し多くの成果を上げてきている。

本発明も、遺伝子組換え操作技術を駆使した、融合タンパク質を含むヘテロ型 5 量体を用いたワクチン、特に腸溶性経口ワクチンを、生産レベル、精製効率を向上させて工業レベルでの生産を可能とした発明である。

< 発明の概要 >

本発明は、

1) 免疫原性のあるアミノ酸配列と粘膜結合性タンパク質のモノマーのアミノ酸配列との融合タンパク質からなる融合モノマー、粘膜結合性タンパク質のモノマーのアミノ酸配列からなる非融合モノマーから構成される下図に示すヘテロ 5 量体。



- 2) 免疫原性のあるアミノ酸配列と粘膜結合性タンパク質のモノマーのアミノ酸配列が列リンカー部分を介して結合していること。
- 3) 粘膜結合性タンパク質がエンテロトキシン B サブユニット又はコレラ毒素 B サブユニットであること。
- 4) 免疫原性のあるアミノ酸配列が日本脳炎ウイルス外郭タンパク質由来抗原であること。
- 5) 融合モノマーと非融合モノマーをコードするか、又は融合モノマーと非融合モノマーのコード配列と相補的な核酸分子。

6) その核酸分子を含み、形質転換宿主中で融合モノマーと非融合モノマーを発現できるベクター。

や関連するホモ型5量体、核酸分子、ベクター、宿主を請求し、腸溶性コーティングされた経口投与可能なワクチン、ワクチンの製造方法、経口投与による腸管免疫のための医薬組成物など、20の請求項からなる発明となっている。

< 発明の効果 >

本発明は、消化管粘膜結合性タンパク質と日本脳炎由来の抗原を結合させた融合タンパク質で、日本脳炎のコンポーネントワクチンとして使用可能なヘテロ型5量体ワクチンを提供するもので下記の効果を有する。

- 1) ホモ型5量体では細胞外に分泌されず、その精製効率が低く工業生産が困難であったが、ヘテロ型5量体とすることでその形成効率が向上し、さらにヘテロ型5量体は酵母培養上清へ分泌され、精製を簡便化でき、工業生産を可能にする。
- 2) ヘテロ型としたことで、融合ワクチン分子の分子量を大幅に拡大し、抗原の多様性を拡大できる。
- 3) ヘテロ型5量体を生産・細胞内保持する宿主は、その経口投与による腸管免疫が可能となるため、用途によっては精製も不必要となり大幅なコスト低減につながる。
- 4) 培養上清についてELISA解析し、抗JEV及び抗CTに反応する抗原が確認された。また、ウエスタンブロッックでも抗JEV及び抗CTに反応する融合タンパク質が確認された。
- 5) マウスでの経鼻噴霧、腹腔内投与で血中における抗体誘導が確認された。など、融合タンパク質を含むヘテロ型5量体を用いた組換えワクチン、特に腸溶性経口ワクチンを工業レベルで生産できる方法と、その効果の科学的検証結果が実施例とともに示された発明となっている。

< 発明の活用 >

本発明の大きな特徴は、ヘテロ型5量体とすることでその形成効率が向上し、さらにヘテロ型5量体は酵母培養上清へ分泌され、精製を簡便化でき、工業生産を可能にしたことにあり、経口投与による医薬組成物の製造への活用が期待される発明となっている。

< 特記事項 >

- ・本発明では、日本脳炎ウイルス外郭タンパク質を抗原として使用しての日本脳炎ワクチンの製造を実施例としているが、他の抗原に応用して、効能の高いワクチンの製造技術として適用されるものである。
- ・本発明では酵母発現系を実施例としているが、植物等他の発現系で発現させることも可能である。