

## 研究成果



分野:免疫学、感染症学

2025 年 12 月 10 日

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所  
国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所

キーワード:B 型肝炎、Toll-like receptor 7(TLR7) agonist, SA-5, Non-human primate (Cynomolgus macaque)

## 新規 TLR7 アゴニスト「SA-5」の前臨床安全性と有効性を カニクイザルモデルで実証 ～慢性感染症治療に向けた次世代免疫賦活薬候補～

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所(大阪府茨木市、理事長:中村祐輔、以下「NIBN」という。) 難病・免疫ゲノム研究センター (CiDIG) 山本拓也センター長、同センター内プレジジョン免疫プロジェクト 高濱正吉サブプロジェクトリーダー、富山貴央プロジェクト研究員と、国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所 考藤達哉 肝炎・免疫研究センター長らの研究グループは、慢性感染症やがんの治療に向けて、肝臓に選択的に作用し、経口投与可能な新規 Toll 様受容体 7(TLR7)<sup>※1</sup> アゴニスト「SA-5」<sup>※2</sup> の安全性および免疫賦活化効果を検証しました。

### 【研究成果のポイント】

- SA-5 の安全性について、SA-5 の反復経口投与下、全身性炎症反応を抑えながら安全に投与可能であることを確認。
- SA-5 の有効性について、SA-5 は免疫の要である形質細胞様樹状細胞(pDC)<sup>※3</sup> を活性化し用量依存的に I 型インターフェロン(IFN- $\alpha$ )<sup>※4</sup> を誘導したことから、免疫賦活能を有することを確認。
- 既存 TLR7 アゴニスト(GS-9620)と比べ、SA-5 は安全性に優れたプロファイルを示した。
- 高齢の非ヒト霊長類モデル(カニクイザル)での評価において、加齢による SA-5 の薬効低下はほとんど見られなかった。
- 多変量解析により、安全性・有効性の総合的指標を可視化する主成分分析(PCA)<sup>※5</sup> 統合スコア評価法を確立し、前臨床段階での至適用量選定に有効であることを示した。
- B 型肝炎ウイルスといった慢性感染症に対する、次世代免疫賦活薬候補として期待される。

### ❖ 本研究成果の意義

本研究は、肝臓集積性を高めた新規 TLR7 アゴニスト SA-5 が、既存薬 GS-9620 に比べて高い安全性と有効性を共に有する可能性を初めて前臨床段階で明らかにしたものです。これにより、B 型肝炎ウイルス(HBV)などの慢性ウイルス感染症における次世代免疫賦活薬候補としての可能性が示されました。さらに、PCA による多次元データ統合解析法は、今後のヒト臨床試験における最適投与量設定の有用な指標となることが期待されます。

本研究成果は、2025 年 11 月 11 日、米科学誌「JCI Insight(電子版)」にて公開されました。

### ❖ 研究の背景

ウイルス感染症やがんの治療において、免疫系を適切に活性化することは極めて重要です。特に、自然免疫のセンサーとして知られる Toll 様受容体(TLR)のひとつである TLR7 は、ウイルスの一本鎖 RNA を認識して I 型インターフェロン(IFN- $\alpha/\beta$ )を誘導し、抗ウイルス応答を強力に活性化させることが知られています。これまで、TLR7 を標的とする免疫賦活薬(アゴニスト)は、B 型肝炎ウイルス(HBV)や HIV 感染症、がん免疫療法などへの応用が期待されてきました。

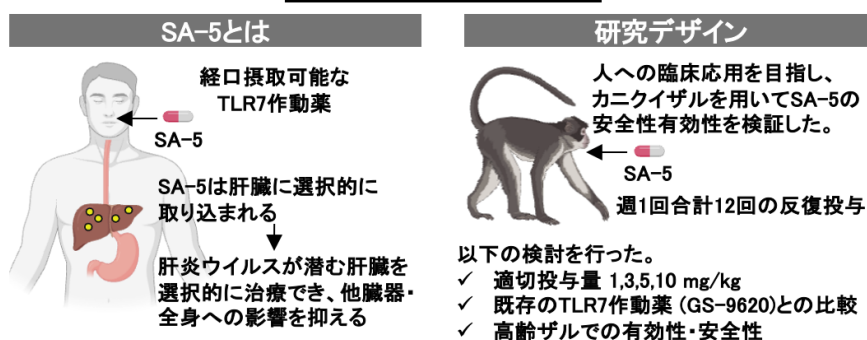
しかし、従来の TLR7 アゴニストは全身性の炎症反応や発熱、倦怠感などの副作用が強く、安全性の観点から臨床応用が制限されてきました。特に、代表的な TLR7 アゴニストである GS-9620 では、I 型 IFN の誘導に伴う全身性炎症反応やリンパ球減少が報告されており、より安全な新規化合物の開発が求められていました。

## ❖ 本研究の内容

本研究は、NIBN および国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所との共同研究として実施されました。

若齢および高齢のカニクイザルを対象に、SA-5 を 1、3、5、10 mg/kg の用量で反復経口投与し、薬物動態(PK)、安全性、生化学的指標、および免疫応答を多面的に解析して有効投与量を検証しました。さらに、従来の TLR7 アゴニストである GS-9620 との比較解析を行い、両者の有効性と安全性を評価しました。加えて、高齢カニクイザルに対しても同様の投与試験を行い、加齢が SA-5 の安全性および免疫賦活能に及ぼす影響を検証しました(図 1)。

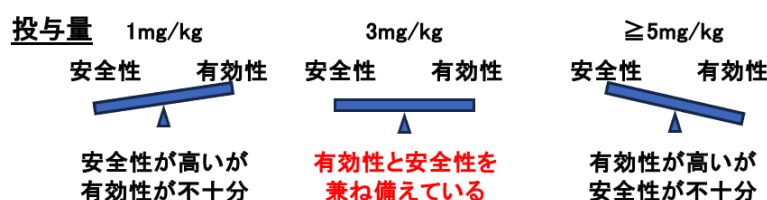
**図1. 本研究のデザイン**



評価項目として、血液学的・生化学的パラメータ(AST、LDH、CRP 等)や炎症性サイトカインに加え、末梢血単核球(PBMC)を用いた形質細胞様樹状細胞(pDC)の活性化および I 型 IFN 産生能をフローサイトメトリおよび遺伝子発現解析により評価しました。さらに、これら複数のデータを統合して主成分分析(PCA)により安全性と有効性を包括的に定量化しました。

解析の結果、SA-5 は用量依存的に I 型 IFN を誘導しつつも、炎症性マーカー(CRP や肝酵素)の上昇は一過性であり、3 mg/kg 投与で最も良好な安全性と有効性のバランスを示しました(図 2)。

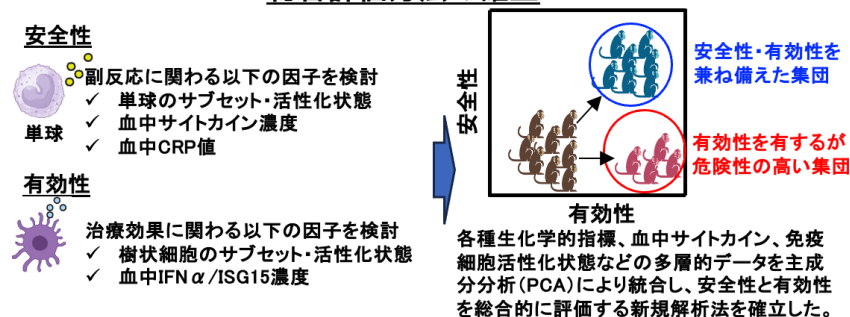
**図2. 各投与量における有効性と安全性**



また、従来薬 GS-9620 と比較したところ、SA-5 は同等の免疫賦活作用を示しながら、全身性炎症反応が有意に抑制されており、安全性の改善が確認されました。さらに、高齢ザルにおいては、若齢群と比較して CRP の軽度上昇など炎症指標の一過の上昇がみられたものの、I 型 IFN 誘導および pDC 活性化は若齢群と同等またはそれ以上に維持されており、加齢による薬効低下はほとんど認められませんでした。これにより、SA-5 が年齢を問わず安定した免疫賦活能を有することが示されました。

本研究ではさらに、多変量解析によって安全性・有効性の総合的指標を可視化する PCA 統合スコア評価法を確立し、前臨床段階での至適用量選定に有効であることを示しました。これにより、ヒト臨床試験における初期用量設定への応用も期待されます。本研究のまとめを図示します(図3)。

**図3. 多項目データを用いた安全性と有効性の総合評価方法の確立**



以上の結果から、SA-5 は従来薬よりも高い安全性を維持しながら免疫活性化能を発揮する次世代型 TLR7 アゴニストであり、慢性ウイルス感染症やがんに対する新たな免疫賦活治療薬の候補となることが明らかとなりました。本研究成果は、2025 年 11 月 11 日、米国臨床研究学会誌「JCI Insight(電子版)」に掲載されました。

#### ❖ 研究支援

日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究(B)「HIV 感染症の機能的治癒を目指したアジュバント最適型新規免疫療法の確立」(課題番号:JP20H03728) および 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服実用化研究事業「B 型慢性肝炎に対する新規経口 TLR-7 アゴニスト(SA-5)を基盤とした治療法の開発と医師主導 FIH 試験の体制整備」(課題番号:JP25fk0310542) の支援を受けて実施されました。

#### ❖ 論文情報

**論文タイトル** : Preclinical assessment of oral TLR7 agonist SA-5 in a non-human primate model.

**著者** : Shokichi Takahama+, Takahiro Tomiyama+, Sachiyo Yoshio, Yuta Nagatsuka, Hiroto Murakami, Takuto Nogimori, Mami Kochi, Shoko Ochiai, Hidenori Kimura, Akihisa Fukushima, Tatsuya Kanto, and Takuya Yamamoto\*  
 (+ 筆頭著者|\* 責任著者)

**掲載雑誌** : JCI insight <https://insight.jci.org/articles/view/196809>

#### ❖ 用語解説

##### 1. TLR7(Toll-like receptor 7)

ウイルスの一本鎖 RNA を認識する自然免疫受容体。活性化されると I 型インターフェロン(IFN- $\alpha/\beta$ )を誘導し、抗ウイルス応答を強力に引き起こす。

##### 2. SA-5

新規肝臓標的型経口 TLR7 アゴニスト。全身性炎症を抑えながら、肝臓で I 型 IFN 応答を効率的に誘導することを目的として設計された。

3. 形質細胞様樹状細胞(pDC; plasmacytoid dendritic cell)

I 型 IFN を大量に産生する免疫細胞。TLR7 シグナルを介してウイルス感染時の自然免疫応答を開始する中心的な役割を担う。

4. I 型インターフェロン(Type I IFN)

ウイルス感染時に誘導される抗ウイルスサイトカイン群。宿主の免疫細胞を活性化し、ウイルス複製の抑制や免疫応答の誘導に重要な役割を果たす。

5. 主成分分析(PCA; Principal Component Analysis)

多数のデータを統合的に解析し、安全性と有効性など複数の要素を総合的に評価するための統計的手法。本研究では安全性と免疫賦活能のバランスを可視化する目的で使用された。

❖ 医薬基盤・健康・栄養研究所について

2015 年 4 月 1 日に医薬基盤研究所と国立健康・栄養研究所が統合し、設立されました。本研究所は、メディカルからヘルスサイエンスまでの幅広い研究を特長としており、我が国における科学技術の水準の向上を通じた国民経済の健全な発展その他の公益に資するため、研究開発の最大限の成果を確保することを目的とした国立研究開発法人として位置づけられています。

ウェブサイト: <https://www.nibn.go.jp/>

❖ 本件に関する問合せ先

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

お問い合わせフォーム: <https://www.nibn.go.jp/contact/index.html>