

# 日本発のワクチン開発をめざしてII 抄録

## ーワクチン開発の研究・評価に関するフォーラムー

平成19年度医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業

■と き：平成20年1月21日(月)13時～15時50分

■ところ：TOKYO FM HALL 定員：300名

東京都千代田区麹町1-7 FMセンター2階

最寄駅 地下鉄 ■半蔵門線「半蔵門駅」下車 (1)(2)番出口より徒歩約3分

■有楽町線「麹町駅」下車 (1)(2)番出口より徒歩約6分

■主 催：(独)医薬基盤研究所、(財)日本公定書協会

共 催：ワクチン開発研究機関協議会、(社)細菌製剤協会

後 援：厚生労働省、(独)医薬品医療機器総合機構

協 力：日本製薬工業協会、日本ワクチン学会

### プログラム

●13時 開会

開会挨拶

山西 弘一 (独) 医薬基盤研究所理事長

基調講演・講演

(座長)

宮村 達男 国立感染症研究所所長

基調講演

・河岡 義裕 東京大学医科学研究所感染症国際研究センター長

「インフルエンザ：パンデミックとその制圧」

講 演

・神谷 齊 (独) 国立病院機構三重病院名誉院長

「米国のワクチン行政から学ぶこと - ACIP(米国予防接種諮問委員会)に出席して -」

ワクチン開発研究発表会

(座長)

堀井 俊宏 大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター長

小林 和夫 国立感染症研究所免疫部長

・内田 哲也 国立感染症研究所血液・安全性研究部主任研究官

「リボソーム表面結合抗原を用いたワクチン創製に関する研究」

・武田 直和 国立感染症研究所ウイルス第二部長

「組換えウイルス様粒子を用いたワクチン開発」

・岡田 直貴 大阪大学大学院薬学研究科講師

「親水性ゲルパッチを用いた「貼るワクチン」の開発」

・俣野 哲朗 東京大学医科学研究所教授

「予防エイズワクチン開発：HIV感染拡大阻止への期待」

閉会挨拶

宮村 達男 国立感染症研究所所長

Vaccine

## 基調講演

### 演題 インフルエンザ：パンデミックとその制圧

東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター長 河岡 義裕

インフルエンザは、紀元前にすでにその記載が認められるほど古くから存在する疾病である。前世紀、人類は三度、世界的規模のインフルエンザの流行(パンデミック)を経験した。なかでも、スペイン風邪では、世界で2,000万人以上が死亡した。しかし、前世紀に起きた三度のパンデミックによる死亡者数と毎年流行するエピソードによる1958年以降の死亡者数はほぼ同数である。このインフルエンザを制圧するには、ワクチンと抗ウイルス薬がある。現行の不活化ワクチンは、症状の重篤化は効果的に予防するものの感染そのものの予防は期待できない。一方、抗ウイルス薬としては、ノイラミニダーゼ阻害薬が開発され、臨床現場で使用されているが、耐性ウイルスが出現している。新型ウイルスがいつ現れても不思議ではない現状をふまえた上で、インフルエンザに関する最近の知見について考察したい。

## 講演

### 演題 米国のワクチン行政から学ぶこと -ACIP(米国予防接種諮問委員会)に出席して-

(独)国立病院機構三重病院 名誉院長 神谷 齊

「ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成に関する研究班(班長：山西 弘一(独)医薬基盤研究所理事長)」は、ガイドライン等の作成の基礎情報を得るため、昨秋 ACIP(米国予防接種諮問委員会)の実態調査を兼ねて FDA/CBER を訪問し、ワクチンの臨床試験、承認審査、市販後調査等の実態について調査した。米国では NIH が Fund による支援や前臨床試験から治験までを行っており、我が国にはない制度であった。我が国では感染研がロット検定を実施するとともに、米国では CDC が行っている疫学調査も担当している。米国での調査内容が詳しいのは、分担制度の上に各分野で多数の人が携わっているためであり、我が国の現状とは大きく異なる部分である。

ACIPは年に3回開催され、15名の議決権を持った専門家に加え、関係機関や関係団体、一般の聴講者で構成されており、聴講者も発言できるシステムを持った透明性の高い会議である。国内には残念ながら相当するものがない。我が国では、予防接種の大枠は厚生労働省内で決められており、制度改定の内容も議論する余地がない現状であり、この点が大きな違いと思われた。

ACIPの勧告は、CDCの了解とMMWRへの発表によって一般に公表され、その年の米国予防接種プログラムが決定する。また、米国には Child Vaccination Program があり、低所得者層の子供たちへの無料接種ができる方式も含まれている。その一方で、公立小学校をはじめ多くの学校が大学も含めて入学時に予防接種を義務付けており、これらが接種率向上に貢献していると思われた。健康被害の報告システムは VAERS(Vaccine Adverse Events Reporting System) があり、FDA/CBER が所管している。その他 CDC が所管する VSD(Vaccine Safety Data-link) があり能動的な安全性調査を行っている。

我が国に比較して組織的に予防接種管理が大変うまくできている印象をもった。このまま日本に導入するのは難しいと思われるが、従来の日本のシステムとの整合性を図りながら国民に有益な方策を検討する必要があると思われる。

来年は日本のシステムに近いといわれるヨーロッパのシステムを調査し、3年目には我が国で実行可能な方策を組み立てられるよう努力したい。

## 演題 リポソーム表面結合抗原を用いたワクチン創製に関する研究

国立感染症研究所 血液・安全性研究部 主任研究官 内田 哲也

我々はこれまでに、特定の脂質組成のリポソームの表面に抗原あるいは抗原ペプチドを化学結合させることにより、効率よく抗原特異的な細胞性免疫が誘導されることを見出した。現在、このリポソーム処方を応用し、日油株式会社、および各分野の専門家から成る研究組織を構成して高病原性鳥インフルエンザワクチン、SARS ワクチン、およびC型肝炎ワクチンの創製を目標とした研究を行っている。

リポソーム表面結合抗原の特長としては、第一にウイルスワクチンに必要とされる細胞性免疫を高効率に誘導すること、第二に IgE 抗体産生を誘導しない特性を有するため、ワクチンに対するアレルギー反応を惹起しにくいこと、第三に生体の細胞を構成する脂質からなるリポソームは、目的を達成した後に生体による代謝を受けるので現行のワクチンに用いられているアルミニウムアジュバントと比較して安全性が高いこと、等が挙げられる。近年ワクチン抗原として多用されつつあるペプチドは目標とする免疫応答をピンポイントで誘導する利点がある反面、分子量の大きい蛋白抗原と比較して免疫原性が低いという欠点があるが、我々が開発したリポソーム処方は抗原あるいは抗原ペプチドに対する免疫応答を高効率に誘導することができる。

これまでに、鳥インフルエンザウイルス (H5N1)、SARS コロナウイルス、および C 型肝炎ウイルス由来のイムノドミナントな CTL エピトープを同定し、これに基づいて作製したリポソーム結合ペプチドによって各ウイルスに特異的な CTL が誘導されることを確認している。今後はヒト HLA を発現したトランスジェニックマウスを用いてウイルス感染実験を行い、リポソーム結合ペプチドによるウイルス感染抵抗性の誘導の可否について検討を行う予定である。

この研究を通じてウイルス感染抵抗性の誘導に有効なワクチンが開発されれば、対象疾患は上記に留まらず、同一の手法によってエイズをはじめとする未解決のウイルス疾患に対するワクチンの創製に応用することが期待され、この点において厚生労働行政上のみならず、社会への貢献、国民の保健・医療・福祉の向上への貢献という点からも意義があると考えられる。



## 演題 組換えウイルス様粒子を用いたワクチン開発

国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長 武田 直和

肝炎ウイルスやノロウイルスのようにウイルスが発見されてからかなりの年月を経過しているにも拘わらず、いまだに培養細胞で増殖させることができない、あるいは培養できたとしても PCR でしかその存在を確認できない程度にしか増殖させることのできないウイルスが存在する。これらのウイルスでは当然のことながら診断やワクチン開発の抗原を得ることは難しく、予防対策は困難を極めることになる。しかし、これらのウイルスの中にはウイルス粒子を構成する構造蛋白、あるいはその一部を組換えバキュロウイルスや動物細胞で発現することによって、ネイティブなウイルス粒子と同様の形態、抗原性、免疫原性を有するウイルス様粒子 (VLPs) を短期間に、しかも大量に産生することが可能なものもある。このようにして作出された VLPs はそのものが有力なワクチン候補となるが、さらにこれらの発現系が有利な点は、VLPs を内部に遺伝物質を有しない中空粒子として発現することができ、粒子の解離・再構成という操作によって外来性遺伝子を自在にその内部に封入することが可能となることである。つまり、組換え VLPs はネオティブなウイルスが本来ターゲットとする組織に特異的に遺伝子導入するための遺伝子運搬体となりうる可能性を有していることになる。VLPs の産生には必ずしも構造蛋白の全長が必要ではなく、遺伝子の片側、あるいは両側の一部を欠損させ、代わりに目的とする抗体を誘導可能な、可能であれば中和抗体を産生可能なエピトープを融合させて発現することができる。つまり、多価ワクチンの開発も視野に入ってくることになる。

E 型肝炎ウイルス (HEV) はわが国における食品由来・人獣共通感染症の病原ウイルスであるが、容易に大量に VLPs を産生することができ、これを経口投与することによって中和抗体を誘導することが可能である。VLPs の発現量と操作性から、当初は診断、ワクチンへの実用化は大いに期待できると思われた。しかし、わが国における E 型肝炎発生状況を鑑みれば当然かもしれないが、本 VLPs に関心を示し製品化までを考える企業にはめぐり合っていない。当面は動物、特にブタを対象に治験を進め、多価ワクチンへと発展させることで付加価値をつけてゆくしか方法はなさそうである。恐らく粘膜アジュバントが必要になると思われるが、ヒトの経口ワクチンとして実用化されることを期待している。



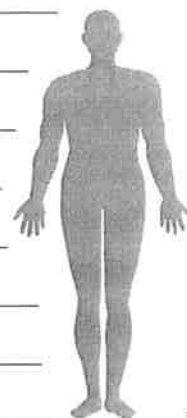
## 演題 親水性ゲルパッチを用いた「貼るワクチン」の開発

大阪大学大学院薬学研究科 講師 岡田 直貴

現在の発達した産業は世界のボーダレス化を推進し、国家間での人、動物、植物などの交流が盛んに行われている。これは各種感染症を引き起こす病原体についても同様で、様々な物流に伴う国境を越えた病原体の移動は、新興・再興感染症を世界的規模で流行させる脅威となっている。このような社会背景のもと、感染症対策において抗生物質などの陰に隠れていたワクチンが、根本的予防における唯一の手段として再認識されるようになってきた。しかし、これまでに実用化された数多くのワクチンは、その大半が注射による免疫法であるため、実際にワクチンを最も必要としている地域に技術的・経済的な理由からワクチンが浸透しにくいという問題を残している。したがって、より簡便で低廉な新規ワクチン手法の開発は、我が国の国際貢献・国防政策における重要な柱として、産学官連携のもと重点的に取り組むべき課題と言えよう。

皮膚は常に外界からの異物侵入の危機に曝されているため、生体を守る物理的バリアとして機能するのみならず、表皮層に常在するランゲルハンス細胞 (LC) を中心とした免疫学的バリアをも構築している。抗原提示細胞の一つである LC は、侵入してきた病原体を捕捉して抗原特異的な獲得免疫応答を感作・活性化する。したがって、この LC に効率良く抗原を送達することができれば、高いワクチン効果の誘導が期待できる。しかし、皮膚の最外層には物質透過に対する最大の障壁である角質層が存在しているため、抗原を皮膚表面に塗布するだけでは表皮層にまで透過させることは困難である。本観点から我々は、皮膚の生体防御機能を維持しつつ抗原の角質層透過を促進し、表皮層の LC に抗原を送達できる非侵襲的なワクチン手法として、独自に開発した親水性ゲルパッチを応用した新規経皮ワクチン製剤—すなわち「貼るワクチン」—を考案した。

「貼るワクチン」は、使用方法が皮膚に貼付するだけという簡便性のためにワクチン施行に医療従事者を必要とせず、さらには室温対応法が簡単なことから輸送、保管、備蓄に専門知識が不要でコストダウンが図れるという利点を有している。これらの特徴は、開発途上国へのワクチン普及を強力に推進するとともに、新興・再興感染症の世界的流行の阻止に大きく貢献できるものと考えており、現在我々はベンチャー企業との連携によって、本ワクチンシステムの一日も早い実用化を目指して研究を進めている。



## 演題 予防エイズワクチン開発：HIV 感染拡大阻止への期待

東京大学医科学研究所 教授 俣野 哲朗

HIV 感染症の克服において、予防・啓蒙活動を中心とした衛生行政的な対応の重要性はいうまでもないが、慢性感染症であるという特性を有するこの感染症の拡大阻止には、これらの対応のみでは不十分であり、予防エイズワクチン開発が必要であると考えられている。事実、HIV 治療薬により HIV 複製制御がある程度可能となった現時点においても、世界における HIV 感染者数は増すばかりである。HIV 感染者数の増大は、薬剤耐性 HIV や新興・再興感染症の出現に結びつきうることも危惧されており、この問題克服の切り札となる予防エイズワクチン開発は、社会的に貧困な地域のみでなく先進国も含めた国際的重要課題である。

HIV 感染症の最も本質的な特徴は、慢性持続感染症であることであり、自然感染経過で誘導される宿主適応免疫により HIV 複製が制御されないことである。したがって、予防エイズワクチン開発のためには、従来の抗ウイルスワクチン開発戦略とは異なり、免疫誘導法の開発に加えて、どのような免疫反応を誘導するかというウイルス複製制御機序の解明が重要となる。

我々はこれまで、優れた細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 誘導能を有するセンダイウイルスベクターを用いた予防エイズワクチンシステムを、ディナベック社と共同で開発し、サルエイズモデルにて、ワクチン誘導 CTL によるサル免疫不全ウイルス (SIV) 複製制御の可能性を明らかにしてきた。このワクチンについては、接種サル全頭ではないものの世界で唯一の SIV 複製制御効果が認められたため、臨床試験第 1 相 (安全性試験) を計画中である。このような部分的なワクチン効果でも、集団としての HIV 感染拡大阻止効果を有する可能性は期待する。一方、接種者全員のエイズ発症阻止効果、さらには感染阻止効果を有する予防エイズワクチン開発をめざし、宿主免疫多様性の解析等の基礎的研究も推進中である。

なお、上記の臨床試験計画については、エイズワクチン臨床試験を推進・支援する国際的組織である国際エイズワクチン推進構想 (IAVI) と共同で推進する予定である。予防エイズワクチンは製品としての利潤が期待できず、また、その有効性の評価には大規模な臨床試験が必要であるため、IAVI のような非営利組織に基づく臨床試験推進システム確立が極めて重要であると考えられる。

