

## 【アジュバントワークショップ 講演①】

「アジュバント開発研究とその審査行政の現状と未来」

独立行政法人医薬基盤研究所アジュバント開発プロジェクトリーダー 石井健

よろしく申し上げます。本日はお忙しい中お集まりいただき、ありがとうございます。

午後のセッションは、アジュバントに関する基礎研究の一線の研究者にお集まりいただきまして、特に基礎研究に関する話題を提供していきたいと思えます。

本日、まず私から話させていただきます。アジュバントといってもいろいろありますが、今現在日本で、特に感染症ワクチンに関して販売されているワクチンに使われているものは、ほとんどがアルミニウム塩です。ただ、スライドの下にありますように、HPVに対するワクチンでありますサーバリックス（GSK）はAS04というアルミニウムにモノホスホリルリポドが入っているアジュバントが使われております。これは最近認可されたばかりです。

また特例承認として、インフルエンザワクチンのほうでスクアレンを含みますアジュバントが特例承認で使われたという経緯がございます。要するに、現在、一般的に使われているワクチンのアジュバントは、特に日本ではアルミニウム塩ということになります。

それでは、現在、アジュバントの開発の状況はどうなっているかということですが、これもたくさんありまして、スライドが小さい字になって申しわけありません。一つはアルミニウム塩、また、オイルインウォーターとウォーターインオイルのエマルジョンのアジュバントが今盛んに開発されております。有名なのは、MF59とかAS03といった認可されていますものから、がんワクチンなどでよく使われているMontanideISAがあります。QS21が（スライドから）切れていますが、その内容物のサポニンもアジュバントになります。さらにいろいろなデリバリーシステムがありますが、ここでは代表的なものだけを述べさせていただきます。

少し特殊なのは、海綿からとられた $\alpha$ -GalCer、後で理研の石井（保之）先生のほうからお話があると思いますが、これもワクチンの動物実験ではいいアジュバントということで開発が進んでおります。

最も今開発が盛んなのが、TLRのリガンドです。市場でよく使われ出した

のが、TLR4のマイルドなアゴニストでありますリピッドA、これは審良先生のほうでもお話がありましたが、いろいろなパターン、スクアレンやほかのリポソームに組み込まれて、アジュバントとして使われる、もしくは開発されております。また、フラジェリンは蛋白成分のTLRリガンドとして、いろいろな形で使われますので、有用と考えられていますし、あとはアジュバントそのものは使い方は非常に簡易で、安価であるのが核酸のアジュバントでありまして、これは後ほど改正先生のほうでもお話ししていただけたらと思います。

余りお話しに挙がらないんですが、例えばサイトカインそのものをアジュバントに使ってやるやり方もあります。これはがんワクチンなどでは、欧米では非常によく使われております。また、カチオン、それからポリペプチドに至るまで、いわゆる製剤として非常にバラエティーの高いものとして、アジュバントは特に薬の中でも位置されるのではないかと考えております。

次に、アジュバントの開発研究ということで、我々、基礎の免疫学者がどのように関わっているかお話しします。それは、ここで見ていただくとわかりますが、ISIの引用文献、もしくはパブリケーションの数の統計がございます。

ここで1990年から2010年までに最初の10年、緩やかに上がってきているアジュバントに関するパブリケーションが、2000年を境にどんと数がふえてきております。ちなみに、この2本の線は、大体TLRの2と4のノックアウトができた年と、TLR9がCpG DNAのリガンドであることがわかった年を境に、わっとパブリケーションの数が伸びているのがわかると思います。

ただし、気をつけていただきたいのは、この分野が非常に有望だというところはありますが、アジュバントは毒にも薬にもなるものでありまして、非常に危険性もはらんでいる点です。

例えば、有名なもので、Gene therapy と viral vectorというキーワードでパブリケーションを引きますと、1900年から10年間、ものすごい数でパブリケーションがふえていますが、ここで頭打ちになって、突然伸びが悪くなっています。そこには理由がありまして、1999年にここでアデノウイルスベクターで10代の男の子が1人死んでおります。もう一つは、フランスで、これは2002年だったと思いますが、レトロウイルスベクターで発がん患者が子供に出たという、たった数人の子供が被害に遭っただけともいえますが、ここで突然雰囲気が悪くなりまして、パブリケーションは頭打ちになる、それ

から開発状況も少しずつトーンダウンというような状況がウイルスベクターでは起こりました。

アジュバントでもそれが起こらない理由は一切なくて、恐らくワクチンの副作用原因の多くが、アジュバントになりますから、何万人かに何人死のうが、そういうことで副作用が起きた場合に、この上がりがかくっとまた落ちる危険性もはらんでいることも確かです。

それでは、アジュバントの審査行政、つまり安全性を担保するための審査行政はどうなっているかということをお話しさせていただきますと、アジュバントに関しましては、先ほどワクチンのほうのガイドラインには詳しい説明がございましたが、アジュバントのガイドラインは実はEMEA、つまりヨーロッパの審査機構でのみガイドラインが2005年に発表されております。これは非常にいいガイドラインで、現在開発中のアジュバントに関しましても記載があったり、いわゆる開発側の非常にいいガイドラインとなります。

しかしながら、日本を含め米国でも、他方でアジュバントに関するガイドラインは現時点でございません。米国ではFDAのほうでアジュバントのガイドライン作成ワーキンググループができたり、一応そういう注目を浴びているんですが、どちらかというコンサーバティブで、ガイドラインはつくらずに、おのおの審査するというような風潮がございます。

そういう中で、日本は一体どうしたらいいかということをお話して、審査行政のほうでも考えていく必要があります。現在、山西（弘一）先生を初めとしまし厚労省のガイドライン作成の班で、アジュバントのガイドラインができるかどうか、もしくはできるとすれば、どのようなものがいいかという議論を重ねております。FDAやEMEAとも連携しております。その中で議論の要点が、アジュバントの審査は、アジュバントのみでは行われず、必ずワクチン製剤との最終製剤が審査対象となります。この場合に、アジュバントのみの毒性試験や安全性試験は必要ないかということ、そうではなくて、それはケースバイケースになるかもしれません。この辺は私が言うことではありませんから、ただ、議論としてはこういうことになっています。

また、アジュバントの安全性の審査はその局所、全身における生体反応の作用機序の科学的根拠に基づくべきであると皆が考えております。アジュバントを含むワクチン審査の国際協調の参考資料として、これはEMEAに加えて、WHOにもアジュバントの記載があるガイドラインがございますので、これも

参考になさるといいと思います。

また、最も基本的なポイントとして、ガイドラインのドキュメンテーションのみならず、やはり子供に投与するような感染症ワクチンとがんワクチンでは、その基準は全く異なります。つまり、同じアジュバントを使っている場合でも、感染症に使うワクチンを使った場合と、がんワクチンを使った場合で、そのベネフィットとリスクが全く変わります。そういった場合の審査の基準も全く異なるものになるということも理解していただかなくてはなりません。

こういった形で、アジュバントの開発、それから審査行政が今日本で動き出して、盛んになろうとしておりますが、我々、基礎研究者も含め、アジュバントもしくはワクチンの開発というのは一人ではできないことは痛感しております。今考えておりますのは、我々、ここに集まっていただいているような方も含めまして、ぜひアジュバントもしくはワクチン全体の開発のコンソーシアムを日本で立ち上げる必要があると、私は考えております。

特に、基礎研究者の立場から言わせていただきますと、ワクチンのコンポーネントとして、防御抗原、生体内デリバリー、アジュバント、この3つは必須でございまして、そのバックグラウンドにあります特に重要なヒトの免疫システム研究、それからワクチンのターゲット研究、その相互作用の研究は頻りに話し合っていて、開発に結びつけるというコンソーシアムがなければ、こういった形で日本からワクチンやアジュバントが世界で最初に出るということはないのではないかと考えております。

今回、私が発表する機会にぜひ申し上げたいことがありまして、まずそれが次世代のアジュバント研究会の設置を立ち上げる予定でおります。

研究会の趣旨ですが、アジュバントの開発研究促進のための産学官の研究プラットフォームですね。その後、特にアジュバント関連分野の研究に取り組む方々に集まっていただきまして、有効性のみならず、特に安全性にフォーカスを置いて、研究の成果をシェアして、全体の底上げを図りたいと考えております。

事業内容はここに書いてあるとおりであります。全般を今カバーしようか、もしくはフォーカスを置こうかということを考えていますが、共同研究の形態としましては、開発研究は個別の共同研究ですが、安全性評価のほうはシェアして、コンソーシアム形式にしたいと考えております。

現在、研究会の発起人メンバーが、基盤研の山西（弘一）先生、審良（静

男)先生、中西(憲司)先生、瀬谷(司)先生、清野(宏)先生に集まっていたきまして、今回、お話ししていただくような研究者の方々にもぜひ参加していただいて、会を開きたいと思っております。関連企業のほうも、内外のワクチン関連企業が十数社参画予定でありますので、産学、そして官も参加していただいて、いいコンソーシアムができればと考えております。

きょうは、このワクチンフォーラム、アジュバントワークショップですが、私を含めて6人の研究者が発表いたします。きょう、私は、少し短めにして、次の方々の研究発表に時間を回したいと思えます。

私のほうは、医薬基盤研のほうにアジュバント開発プロジェクトというプロジェクトを立ち上げまして、大阪大学の免疫学フロンティアセンターと連携しまして、新規のアジュバント開発の有効性のみならず、安全性の研究をしようと試みております。現在、ここに示すメンバーがおりまして、特に核酸のアジュバントが私は専門でしたが、それ以外にも少し手を広げまして、ここに書いてありますように、作用機序解明やその科学的エビデンスに基づいた有効性、安全性の向上技術の確立を目指したいと考えております。

まずワクチンの開発の道のりでございますが、皆さん、ご存じのように、長くつらいものであります。多くの人と金が必要で、最低でも10年、15年かかると考えておりますが、その中で私が最も重要視している点を申し上げます。先ほどから述べていますように、プレクリニカルからフェーズⅢまで、セーフティーのところでも少しでもドロップした場合には、このプロジェクトは完全に落ちてしまいます。つまりセーフティーを無視しては、いいワクチンは絶対できないと考えていますので、やはり我々の基礎研究者が貢献できるところは、ワクチンのメカニズムを解明し、安全性の理解を深めることではないかと考えております。

ここは審良先生とかぶってしまいますが、自然免疫の中の受容体が病原体の成分を認識して、抗原提示細胞を活性化しない限り、ワクチンの免疫の有効性は得られないということが、基礎免疫のほうでだんだんわかってまいりましたので、これを知らずに、ワクチンのアジュバントの開発はできないと考えております。

自然免疫受容体というのはたくさんありますが、TLR、NLR、さてはRLR、そしてきょう、山崎先生にもお話しさせていただきますが、CLRといったことに広がってきていまして、少なくともCLRを入れますと、100以上のレ

セプターがございます。そうすると、それに対するリガンドを一つ一つアジュバントとして試すのかということ、有効性を少なくとも見つけていくには、スクリーニングの仕方とか、そういうこともどんどん重要視しなくてははいけないと考えています。

きょうは、一つ一つ入っていく時間がございませぬので、ご容赦ください。

私の専門が核酸のアジュバントのメカニズムでありまして、ここにありますように、poly IC、CpG ODNといった有名な核酸アジュバントに加えまして、DNAワクチンでは、そのバックボーンであるプラスミドDNAが、このTBK1を介してアジュバント効果を発揮する。そして、インフルエンザでは全粒子ワクチンもしくは生ワクチンとも称するものでは、このRNAがアジュバントとして働くという事などが明らかになってまいりました。

ここもきょう、審良先生のほうでお話がありましたので、割愛させていただきますが、ポイントは、抗原を選ぶだけではなくて、アジュバントの場合、自然免疫を活性化するターゲットの細胞、そして抗原とともにそれをどこにデリバリーするかといったことで、リガンドを選ぶだけでは決していいアジュバントはできないということもわかってきております。

そういうことをかんがみますと、インフルエンザの中でも生ワクチン、全粒子ワクチン、スプリットワクチンで全部メカニズムが違います。すなわち、アウトカムもまるで違います。これを選択肢として、我々はたくさんアジュバントを、ワクチンを持っておくべきなのか、もしくは一番いいものを一般的に接種するのかと。こういうこともきちんと議論していかないとはいけない。ただ、そのときに科学的なエビデンスに基づくというのが非常に重要だと考えております。

最後になりますが、そういうことがいろいろな研究者の中で議論になりました。私も熊谷（卓司）先生に呼ばれて、いかにあるべきかということで、ワクチンに対する議論に参加させていただきまして、その結果として、インフルエンザワクチンの有効性、安全性の向上のための理論基盤構築ということで、インフルエンザワクチンに関して、非常に高名な先生方と組みまして、有効性だけではなくて、安全性のほうでも科学的エビデンスをどんどんつくっていかうということになっております。

最後になりますが、我々の研究グループ、特に今までお世話になりました審良静男先生のグループと、それからマラリアワクチンをメインとされているに

もかかわらず、インフルエンザの仕事を自由にさせていただいた堀井（俊宏）先生にもこの場をかりて感謝したいと思います。

これで私の発表を終わらせていただきます。（拍手）