

# 日本発のワクチン開発をめざして

# IV

Vaccine forum 2010

## 抄録

■と き 平成22年9月14日(火)

10時～17時(開場:9時30分  
開演:10時)

■ところ 新宿明治安田生命ホール  
(定員:342名)

東京都新宿区西新宿1-9-1 明治安田生命新宿ビルB1F  
JR新宿駅 西口改札都庁方面へ(2分)  
丸の内線 新宿駅 西改札 A15(4分)

■参加費 無料

- 主 催 ワクチン開発研究機関協議会(独)医薬基盤研究所、国立感染症研究所、東京大学医科学研究所、大阪大学微生物病研究所
- 共 催 厚生労働科学研究費補助金(ワクチン開発のためのガイドライン作成に関する研究) 研究班 厚生労働科学研究費補助金(インフルエンザワクチンの有効性と安全性の向上のための理論基盤構築研究) 研究班
- 後 援 厚生労働省
- 協 力 (社)細菌製剤協会、日本製薬工業協会、日本ワクチン学会、スーパー特区(次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト) 研究班

### プログラム

#### ●開会あいさつ

#### ●基調講演

- ・**審良 静男**(大阪大学免疫学フロンティア研究センター 拠点長)  
「自然免疫の最近の進歩」  
(座 長) 渡邊 治雄(国立感染症研究所 所長)

#### ●講 演

- ・**濱口 功**(国立感染症研究所 血液・安全性研究部長)  
「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインについて」
- ・**伊藤 澄信**(独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター臨床研究統括部長)  
「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインについて」  
(座 長) 神谷 齊(独立行政法人国立病院機構三重病院名誉院長)

#### ●講 演

- ・**奥野 良信**(一般財団法人阪大微生物病研究会 理事・観音寺研究所長)  
「带状疱疹ワクチン開発のための疫学研究」  
(座 長) 倉田 毅(富山県衛生研究所 所長)

休 憩

#### ●アジュバント・ワークショップ

- ・講演①**石井 健**(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・大阪大学免疫学フロンティア研究センター ワクチン学 招聘教授)  
「アジュバント開発研究とその審査行政の現状と未来」
- ・講演②**山崎 晶**(九州大学 生体防御医学研究所 分子免疫学分野 教授)  
「Cタイプレクチンを介する結核菌アジュバント作用機序」
- ・講演③**黒田 悦史**(産業医科大学 医学部 免疫学 寄生虫学教室 講師)  
「アラムアジュバントをふくむ粒子状物質の新規免疫学的メカニズム」
- ・講演④**石井 保之**(独立行政法人理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター ワクチンデザイン研究チーム チームリーダー)  
「 $\alpha$ -GalCer アジュバントの免疫制御メカニズムと臨床応用」
- ・講演⑤**清野 宏**(東京大学 医科学研究所 炎症免疫学分野 教授)  
「粘膜ワクチンテリバリとアジュバント、最近の展開」
- ・講演⑥**改正 恒康**(独立行政法人理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 生体防御研究チーム チームリーダー)  
「核酸アジュバントによる樹状細胞活性化の分子メカニズム」

- (座 長) 石井 健(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・大阪大学免疫学フロンティア研究センター ワクチン学 招聘教授)

休 憩

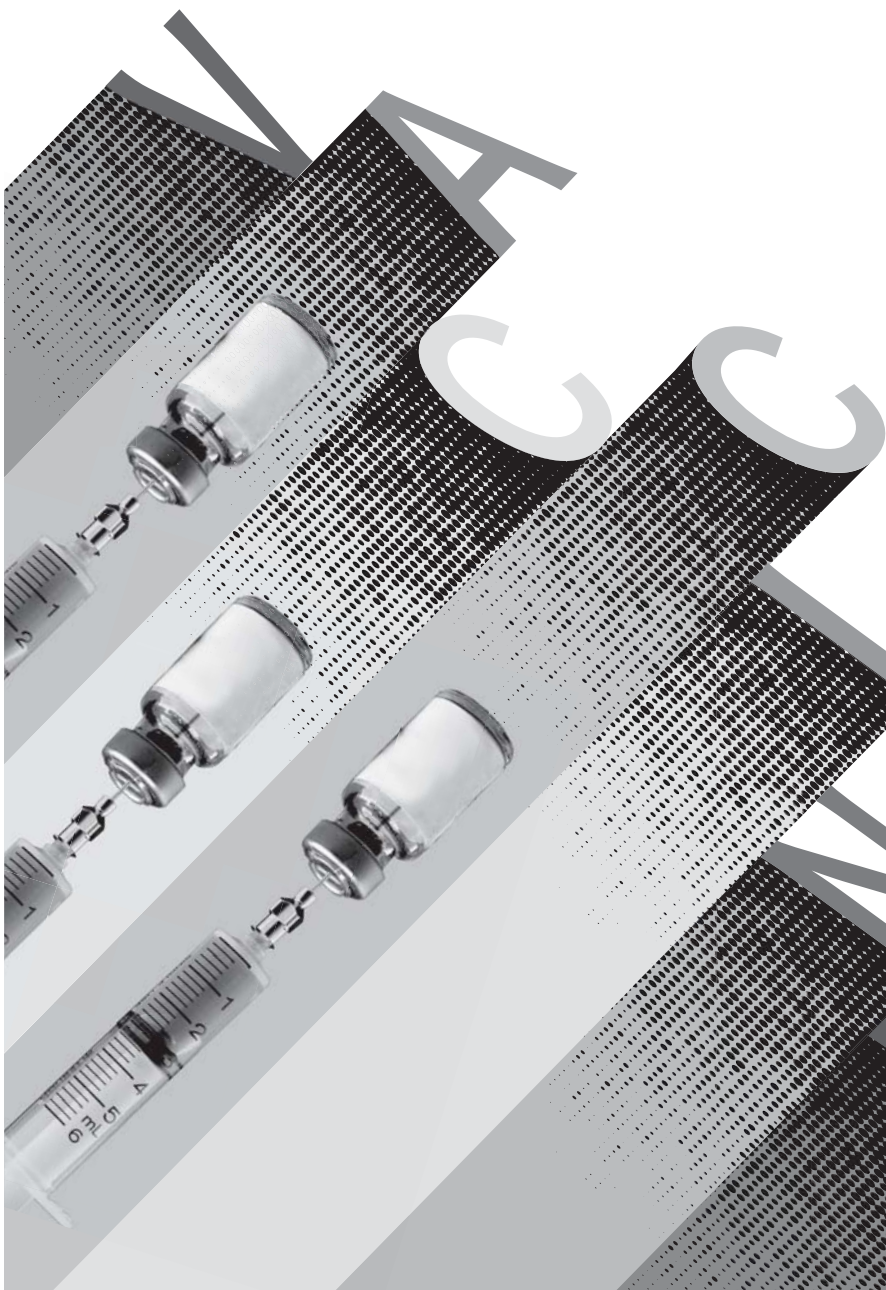
#### ●講 演

- ・**中田 文久**(株式会社UMN ファーマ 薬事部長)  
「組換えインフルエンザHA ワクチン(H5N1)の開発」
- ・**小岩井 一倫**(テルモ株式会社 研究開発本部 新規探索グループ 上席主任研究員)  
「皮内投与デバイスの開発」

#### ●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 センター長)  
「エマージングウイルスのワクチン」  
(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 センター長)  
小林 和夫(国立感染症研究所 免疫部長)

#### ●閉会あいさつ



大阪大学・免疫学フロンティア研究センター 拠点長 審良 静男

哺乳動物は自然免疫と獲得免疫の2つのタイプの免疫システムを持つ。自然免疫は、感染初期に迅速に免疫応答を行うためのシステムで、マクロファージ、白血球、樹状細胞などの食細胞が担当し、体内に侵入してきた病原体を貪食し分解する役割をもつ。獲得免疫は、おもにT細胞やB細胞が関与し、DNA再構成により無数の特異性をもった受容体が作られ、あらゆる抗原を認識する、脊椎動物特異的に存在する高次の免疫システムである。自然免疫は、従来まで非特異的な免疫反応と考えられ、哺乳動物においては獲得免疫の成立までの一時しのぎと考えられてきた。しかし、1996年に、獲得免疫を持たないショウジョウバエにおいても極めて特異的にカビの侵入を感知することがあきらかとなり、自然免疫がふたたび注目されるようになった。

現在、哺乳動物ではToll-like receptors (TLRs) は、10数個のメンバーからなり、各々微生物特有の種々の分子構造を認識する。TLRは、病原体成分の認識後、サイトカイン産生、あるいは、種々の共刺激分子の発現増強を誘導し、Tリンパ球の活性化を惹起し、獲得免疫を誘導する。このことから、TLRは、アジュバント受容体であると言い換えることもできる。最近になってさらに、TLR以外にも病原体の侵入を感知する細胞質内受容体の存在もあきらかとなった。このように、哺乳動物は、細胞膜受容体と細胞質内受容体の両方を用いて病原体の体内への侵入を感知していることがあきらとなった。本講演では、自然免疫による病原体認識システムとワクチンの開発に及ぼす影響を概説してみたい。

V  
A  
C  
C  
I  
N  
E

国立感染症研究所 血管・安全性研究部長 濱口 功

感染症予防ワクチンは一般薬剤と異なり、予防を目的として健康な人に投与される特殊性がある。また投与される者の年齢は乳幼児期から高齢者までを想定しなくてはならず、高い安全性が求められる。これらのハードルをクリアするため、ワクチンのタイプも、従来のワクチンに加えて、リコンビナントタンパク質やウイルス様粒子、ウイルスベクターなど適切な免疫反応の惹起が期待されるワクチンも開発されつつある。また様々な手法によるワクチンの製法も開発されつつある。このような状況においてワクチン開発における安全性試験については、1) ヒトに適応される投与量の安全性の評価、2) 毒性の標的となる恐れのある臓器の特定、3) 発現した毒性が可逆的であるかの確認、4) 臨床でモニタリングを実施する際の安全性に関する評価項目の確認、5) 薬力学的効果の評価などについての検討が必要になる。そこでこれらの点を踏まえ、ワクチンの薬事承認の手続きを円滑に進めるための安全性・有効性の確認に利用される非臨床試験のガイドラインが作成された。これまで、国内においては WHO や EMEA の非臨床試験に関するガイドラインを参考にワクチン開発が進められてきたが、今後日本独自の非臨床ガイドラインに基づき、臨床のニーズや感染症動向に応じて、安全かつ迅速に開発が促進されるとともに、薬事制度におけるワクチン評価の基盤が構築されることが期待される。

独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター臨床研究統括部長 伊藤 澄信

「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」は本年5月に審査管理課長通知として発出されたが、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（主任研究者：山西弘一）の成果を基盤にしている。研究班での議論では WHO、米国、欧州、細菌製剤協会などのガイドラインを参照しながら、パブコメを含めて多くの方々の意見とりまとめたが、本ガイドラインに込めた特徴は以下の通りである。

- 1) ワクチンは特定の免疫を賦活化して薬効を発揮する医薬品である。
- 2) 第Ⅰ相は健康成人を対象に、第Ⅱ相以降はワクチン接種者を対象とする。
- 3) 第Ⅱ相以降では安全性評価のための臨床検査について規定していない。
- 4) 生ワクチンではワクチン株排出の可能性を考慮する。
- 5) 第Ⅱ相は用量設定、第Ⅲ相は原則として発症予防をエンドポイントとする。
- 6) 海外臨床試験データの利用、国際共同治験、混合ワクチン、小児を対象とした同時接種、ワクチン接種スケジュールに関して項目を設け留意点を記載した。
- 7) 臨床試験に関して考慮すべき点として有効性では発症者、比較対照群、発症予防効果と免疫学的相関、追加免疫など、安全性ではワクチン接種に伴って望ましくないが惹起される「予測される局所反応・全身反応」、有害事象収集期間や重篤な有害事象について一般医薬品開発と異なる点を中心に記載した。
- 8) 用語解説はワクチンのみに主として用いられるものを厳選した。

一般財団法人阪大微生物病研究会 理事・観音寺研究所 所長 奥野 良信

アメリカの Oxman らは、ウイルス濃度を高めた水痘ワクチンを 50 歳以上の高齢者に接種し、帯状疱疹の発症率を約 50% に低下させることを証明しました。これを受けて、アメリカでは帯状疱疹ワクチンとして認可され、多くの高齢者に接種されています。日本でも水痘ワクチンが帯状疱疹の発症阻止に有効であるかどうか調べたいのですが、その前に、帯状疱疹の発生率と発症に係わるサロゲートマーカーを調べることにしました。そこで、人の移動が少なく、住民の数が Oxman らの研究における対象者数に近い小豆島において、帯状疱疹の疫学研究を実施することにしました。

この研究は、平成 20 年度より国の政策創薬総合研究事業に採択され、医薬基盤研究所理事長の山西弘一先生を主任研究者とし、疫学、基礎、臨床の専門家の協力の下、当会が中心となって疫学研究を始めました。

小豆島の人口は約 3 万人で、50 歳以上は 1 万 9 千人という高齢化社会です。50 歳以上全員にこの研究への参加を求め、1 万 2 千人以上の登録者を確保できました。登録後 3 年以内に帯状疱疹を発症した登録者を集計し、年間の発症率を算定します。帯状疱疹が疑われる患者は、すべて PCR、血清診断等で確定診断します。さらに、細胞性免疫が低下すると帯状疱疹を発症すると考えられているため、登録者の内、5 千人以上を対象に水痘皮内抗原で皮内テストを行いました。皮内テストの強弱が、発症率の差として反映されるならば、帯状疱疹発症に細胞性免疫が関わっていることを直接証明できるからです。

現在、登録が始まってから約 1 年が経過し、多くのデータを蓄積してきました。今回のフォーラムではその一部を紹介しますが、これが将来の帯状疱疹ワクチンの開発につながることを願っています。

## 演題

## 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・大阪大学免疫学フロンティア研究センターワクチン学 招聘教授 石井 健

アジュバントとは、ラテン語の“促進する”“増強する”という意味をもつ“adjuvare”という言葉の語源を持ち、ワクチン抗原と共に投与して、その抗原に対する免疫原性を増強、加速、延長する目的で使用される製剤の呼称である。アジュバントによって標的抗原の必要量を減らしたり、接種の回数を減らしたり、免疫力の弱い新生児や高齢者への効果を改善したりすることが可能になりうる。1920年代にミョウバン（aluminum hydroxide：Alum）がジフテリアや破傷風のトキソイドワクチンのアジュバント使用されるようになって1世紀近くたつが、その作用機序解明や新たなアジュバントの開発研究は近年に至るまであまり行われてこなかった。しかし近年の免疫学、特に自然免疫研究の進歩により、よく効くワクチンにはアジュバント成分が含まれていることや、アジュバントの多くがTLR,RLR,NLR,CLRといった自然免疫受容体分子群によって特異的に認識され、樹状細胞を中心とした抗原提示細胞の活性化が起こり、抗原特異的なT細胞やB細胞の誘導に寄与していることが明らかになってきた。このような作用機序に基づいた新規アジュバント開発も平行して盛んになってきており、感染症のみならずアレルギー、ガン、などの疾患に対するワクチンに必須なアイテムとして注目されている。本ワークショップではインフルエンザワクチンなどを例に知見を発表する。

また、アジュバントの臨床試験の審査行政の現状としては、欧州（EU）の審査機関 EMEA が、ワクチン開発を推進するためにアジュバントに関する自然免疫学研究成果を踏まえたガイドラインを2005年に公表した。一方、米国 FDA では EMEA と対照的に保守的であり、アジュバントに関するガイドラインも発表していない。日本においては、現在アジュバントガイドラインはなく、その作成について検討がなされている状況である。アジュバントガイドラインの必要性も含めて審査行政の現状と未来に関して議論できれば幸いである。

## 演題

## Cタイプレクチンを介する結核菌アジュバント作用機序

九州大学 生体防御医学研究所 分子免疫学分野 所長 山崎 晶

結核菌は宿主の細胞性免疫を強く活性化することが知られている。致死性感染を引き起こす細胞内寄生菌に対抗するために宿主が進化上獲得してきた生存戦略であると考えられる。この強力な作用を免疫賦活に利用する試みは古くから行われており、結核死菌を主成分とする完全フロイントアジュバント（CFA）は広く知られるところである。ところが、その詳細な作用機序は未だに良く分かっていない。

結核死菌中には、コードファクターと呼ばれる強い免疫賦活作用を有する非タンパク成分が存在することが知られていたが、後にこれはトレハロースジミコール酸（trehalose-6,6'-dimycolate; TDM）という糖脂質と同一であることが判明した。実際、TDM、並びにその合成誘導体は様々な免疫応答を強く惹起し、新規アジュバントのリードとしての期待も高いが、その作用を担う宿主側の受容体は半世紀以上不明であった。

近年我々は、Mincle（macrophage inducible C-type lectin）と呼ばれるCタイプレクチンレセプターがTDMの受容体であることを同定した。本フォーラムでは、受容体同定に至った経緯と、その結果明らかになった新たな知見をご紹介しますと共に、今後の展望に関して議論したい。

## 演題 アラムアジュバントをふくむ粒子状物質の新規免疫学的メカニズム

産業医科大学 医学部 免疫学 寄生虫学教室 講師 黒田 悦史

粒子状物質の多くは自然免疫を活性化し、特異的な獲得免疫反応を誘導するアジュバント効果を有していることが知られており、有名なものとしてアラムアジュバントが挙げられる。しかし長い間、このような粒子状物質による自然免疫の活性化のメカニズムは明らかにされていなかった。最近、アラムをはじめとする粒子状物質が自然免疫を活性化し、細胞内炎症シグナル複合体であるインフラマソームを活性化し、獲得免疫を誘導することが報告された。今回我々は、インフラマソームとは別経路であり、脂質メディエータの産生を介した獲得免疫の活性化経路を見いだしたので報告したい。

粒子状物質であるシリカおよびアラムはマクロファージを活性化し、炎症性因子である IL-1 $\beta$  および脂質メディエータであるプロスタグランジン E2 (PGE) を誘導した。これら粒子状物質を卵白アルブミン (OVA) とともにマウスに腹腔内投与すると in vivo において OVA 特異的な IgE を誘導したが、興味深いことに PGE を産生しない mPGES-1 ノックアウトマウスでは抗原特異的な IgE は有意に低下した。我々は、in vitro の実験において、インフラマソームを活性化せず、PGE 産生のみを誘導するナノ粒子として酸化ニッケルを見いだした。この酸化ニッケルは OVA とともに免疫することで、強い OVA 特異的 IgE 産生を誘導した。

これらの結果から、ある種の粒子状化学物質は自然免疫を活性化し PGE を誘導する。この PGE がインフラマソームの活性化とともに獲得免疫、特に IgE の誘導に重要であると考えられた。

演題  $\alpha$ -GalCer アジュバントの免疫制御メカニズムと臨床応用

独立行政法人理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター ワクチンデザイン研究チーム チームリーダー 石井 保之

$\alpha$ -ガラクトシルセラミド ( $\alpha$ -GalCer) は、沖縄沿岸海域に生息する海綿 (agelas mauritanus) から名取らによって抽出・同定され (Tetrahedron lett, 1993)、マウス胆癌モデルでの抗腫瘍作用が最初に報告された (Tetrahedron, 1994)。さらに、種差を超えて高い抗腫瘍活性を示す  $\alpha$ -GalCer アナログ、KRN7000 が森田らにより創出された (J. Med. Chem, 1995)。一方、 $\alpha$ -GalCer の抗腫瘍作用メカニズムは谷口克らのグループにより分子レベルで解明され、CD1d 分子上に提示される  $\alpha$ -GalCer が、不変 T 細胞受容体 (TCR)  $\alpha$  鎖を持つナチュラル・キラー T (NKT) 細胞を活性化して IFN- $\gamma$  や二次的に NK 細胞や細胞障害性 T 細胞 (CTL) を誘導することが明らかにされている。このように本邦オリジナルの KRN7000 化合物の臨床応用については、癌領域や感染症領域での期待度が高かったものの、現状では樹状細胞療法の臨床研究に利用されているだけで、未だ医薬品化には至っていない。本講演では、 $\alpha$ -GalCer (KRN7000) が獲得免疫系を賦活または抑制へ制御するメカニズムを紹介し、感染症ワクチンや癌免疫療法におけるアジュバント、あるいはアレルギー・自己免疫疾患・移植領域における免疫抑制薬としての開発ポテンシャルについて議論したい。

## 演題

## 粘膜ワクチンデリバリーとアジュバント、最近の展開

東京大学 医科学研究所 炎症免疫学分野 教授 清野 宏

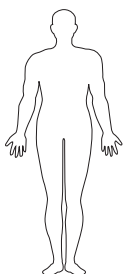
皮膚とともに体表面バリアの中核をなすのが、口腔・鼻腔領域から始まる「内なる外」を形成する消化器・呼吸器粘膜である。粘膜は物理的、科学的、そして免疫学的障壁として存在し、病原微生物に対して第一線の防御機構として、一方、多種多様な常在菌に対しては共生関係を成立させている。そこには「粘膜免疫システム」と呼ばれるユニークな免疫機構が存在し、その誘導制御に中核的役割を果たしているのが腸管関連リンパ組織（GALT）と鼻咽頭関連リンパ組織（NALT）である。最近では、涙道関連リンパ組織（TALT）が発見され、NALT も含めた頭部顔面粘膜免疫機構（Craniofacial Mucosal Immune System）として注目されている。NALT に代表される呼吸器粘膜免疫機構を標的とした経鼻ワクチン開発研究も新展開が進んでいる。当研究室では多糖プルランとコレステロールからなるカチオン化ナノサイズゲル（ナノゲル：Nanogel）にワクチン抗原を被覆することで、同ナノゲルが人工的シャペロンとしてワクチン抗原を効果的に粘膜免疫システムに提示することを見出した。さらにこのナノゲルを経鼻ワクチンとして投与すると生物活性型アジュバントの添加が無くとも抗原特異的粘膜免疫と全身免疫の両者を誘導させる事が可能になり、今後の臨床応用に向けて更なる基盤的検討が期待されている。

## 演題

## 核酸アジュバントによる樹状細胞活性化の分子メカニズム

独立行政法人理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 生体防御研究チーム チームリーダー 改正 恒康

樹状細胞は、自然免疫と獲得免疫の連関に必須の役割を果たす。樹状細胞は、不均一な細胞集団であり、各サブセットは、特有の機能を発揮する。形質細胞様樹状細胞(pDC)は、TLR7,TLR9を介して核酸を認識し、大量のI型インターフェロンを産生するという特性を持ち、ウイルス免疫や自己免疫疾患病態に関与する。また、2本鎖RNAを認識するTLR3を発現し、その刺激で細胞障害性T細胞反応を増強（クロスプレゼンテーション）する特性を持つ樹状細胞サブセットも存在し、腫瘍免疫やウイルス免疫を担う。これらの機構は、ヒト、マウスでよく保存されており、マウスにおける知見は、臨床においても非常に重要と考えられる。本セミナーでは、樹状細胞機能制御に関して、種々の遺伝子改変マウスを用いた我々のこれまでの知見、最近の取り組みを紹介したい。



株式会社 UMN ファーマ 薬事部長 中田 文久

BEVS (Baculovirus Expression Vector System) は、目的たん白遺伝子を挿入したバキュロウイルスを昆虫細胞に感染させ組換えたん白を生産するもので、株式会社 UMN ファーマでは、BEVS を用いて生産した組換えヘムアグルチニン (rHA) を含有するインフルエンザワクチン (H5N1) (開発コード UMN-0501) を開発しています。

BEVS による新型インフルエンザワクチンの製造には、①Speedy : HA 遺伝子情報入手から約 8 週間で供給可能、②Safer : 安全に製造可能、③Scalable : 哺乳動物細胞に比べスケールアップが容易、という特徴があり、緊急かつ大量にワクチン製造が求められる新型インフルエンザワクチンの製造に適していると考えられます。

第 II 相臨床試験として、UMN-0501 3 用量 (45µg、90µg、135µg) を 21 日間隔で 2 回接種し、安全性及び免疫原性を評価した結果、(1) 安全性 : 135µg 接種までの良好な忍容性、(2) 免疫原性 : 明確な用量反応性及び良好な免疫原性がそれぞれ確認されました。UMN-0501 は精製組換えたん白を抗原に使用していること等からも、小児や妊婦、高齢者などを含む幅広い層に使用可能な、十分な免疫原性を持ち、かつ安全性の高いワクチンになりうる可能性があります。

本結果を受け、現在次相臨床試験の準備を行っています。また、秋田市に原薬工場の建設を進めており、本ワクチンを早期に臨床使用可能とすべく各パートナーと協力し、開発を進めてまいります。

テルモ株式会社 研究開発本部 新規検索グループ 首席主任研究員 小岩井 一 倫

高病原性新型インフルエンザの出現とそのパンデミックが危惧され、パンデミックに備えたワクチン供給体制の確立が望まれている。プレパンデミックワクチンの備蓄や細胞培養法の利用など様々な対策が取られているものの、新型インフルエンザを封じ込めるための最も重要な流行初期におけるワクチン供給量の不足は、依然として解決していない。

一方で、ワクチンを皮内投与することにより、皮下投与と比べて、より少量のワクチンで同等の免疫が獲得できる、あるいは免疫獲得能が劣る高齢者であっても十分な免疫が獲得できるといった報告が数多くなされている。限られた量のワクチンをより多くの人に供給する、あるいはより効果的に利用することはパンデミック対策における有効な手段となる。皮内投与方法としては一般的にマントー法が用いられるが、手技が煩雑で習熟が必要なため、パンデミックでの投与手段としては不適である。

そこで我々は、誰でも簡単に確実に短時間で皮内投与できる専用デバイスの開発を行った。厚さ 2mm に満たない上皮・真皮層に薬剤を漏れなく確実に送達するため、デバイス先端構造について詳細な検討を行い、細径で穿刺力の高い針、針突出長を限定するための機構、穿刺性向上やデバイス押し付け圧を調整するための機構など多くの独自構造を開発してきた。本デバイスが、より多くの皆様にワクチンを供給するための一助として貢献できることを強く願っている。



東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター センター長 河岡 義裕

以前はその存在が広く認められていなかったが、ある時期を境に流行を起こすようになったウイルスをエマージング・ウイルスと呼んでいる。

現在、ヒトで流行しているインフルエンザウイルスは、昨年出現した新型インフルエンザに代表されるように、元々は他の動物で流行していたウイルスが伝播したエマージングウイルスである。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 4,000 万人以上が死亡した。一方、毎冬のインフルエンザ流行でも、多くの人々が死亡している。また、インフルエンザ流行の結果、労働力の減少ならびに医療支出の増大など、膨大な経済的損失が生じる。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が、これらの事実は、その方策が不十分であることを証明している。

エボラウイルスは、ヒトに伝播すると致死率が 90%にも達する、病原性の強いウイルスである。エボラウイルス感染症に対するワクチンならびに治療薬はない。私たちの研究室では、エマージング・ウイルスであるインフルエンザウイルスとエボラウイルスによる感染症のコントロールを目指して、その基礎研究を行っている。これらのウイルスに関する最近の知見を紹介したい。

