



2014年3月26日放送

「アジュバントとワクチン」

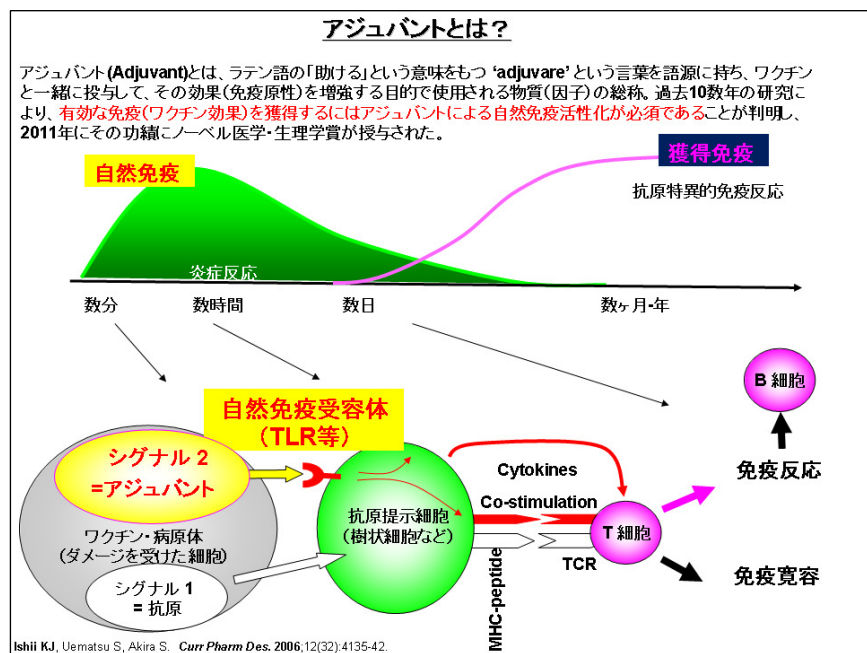
医薬基盤研究所アジュバント開発プロジェクト プロジェクトリーダー
石井 健

はじめに

アジュバント(Adjuvant)とは、ラテン語の「助ける」という意味をもつ 'adjuvare' という言葉を語源に持ち、ワクチンと一緒に投与して、その効果(免疫原性)を増強する目的で使用される物質(因子)の総称です。アジュバントの開発研究の歴史は80年以上とそれほど新しい医薬ではありませんが、なぜアジュバントが効くのかといった研究は最近まであまり盛んではありませんでした。アジュバントはワクチン抗原を体内で安定に保持し、ゆっくり放出する(徐放効果)を担う程度と考えられ、免疫学的には 'Immunologist's dirty little secret' (免疫学者のヒトには言えない、ちょっとした秘密)と揶揄される

ほど実際のメカニズムは長らく不明でした。しかし、過去十数年にわたる免疫学、微生物学の研究、特に2011年ノーベル医学生理学賞が授与された自然免疫、樹状細胞の研究が起爆剤となり、アジュバントに関する研究成果が次々に明らか

になりました。そのため今までにない、科学的なアプローチでアジュバントの開発が可



能になり、次世代アジュバント開発が世界中で激しい競争になっています。一方で、昨今報道されているような子宮頸がん予防ワクチンやパンデミック用のインフルエンザワクチンなど、ワクチンによる副作用が中に入っているアジュバントのせいでは、といった議論があるのも事実です。ワクチンやアジュバントの安全性を無視してその開発研究や審査行政が進むことはありません。本日はこのようなアジュバントの利点と欠点を科学的な観点から取り組んでいる内容をお示ししたいと思います。

アジュバントの開発研究

アジュバントによって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ると考えられています。また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することも利点として考えられています。

アジュバントに関する報告は、19世紀末にまで遡ります。1920年代に Ramon や Glenny らが 水酸化アルミニウム (通称アラム) を用いてジフテリアや破傷風のトキソイドの免疫原性を改善したことによって、アジュバントの重要性が認識されるようになりました。それ以後、経験的なワクチン、アジュバントの開発が続きましたが、最近十数年にわたる免疫学、微生物学および分子細胞生物学的な技術の革新的な進歩により、

アジュバントの開発研究は分子レベルでの作用機序に基づいた理論的な効果および安全性の追求が可能になりつつあります。開発された、もしくは開発中のアジュバントの種類も多岐にわたり、その起源(天然、合成、内因性)、作用機序、物理的または化学的性質などにより分類されています。

代表的なアジュバントの分類と特徴	
分類	特徴
錳酸塩	アルミニウム塩。アラムとも呼ばれる。日本では3種混合ワクチン、B型肝炎ワクチン、子宮頸がんワクチン、肺炎球菌ワクチンなどに含まれる。
エマルジョン (Oil in Water)	MF59: ノバルティス社が開発、上市。AS03: GSK社が開発、上市。どちらもスクワレンベースのエマルジョン。日本ではパンデミック用インフルエンザワクチンにて特例承認された。
(Water in Oil)	植物由来の界面活性剤とオイルからなる。日本では未承認だが、ガンワクチンの臨床研究、治験で用いられている。
免疫賦活剤 (脂質成分)	AS04: GSK社が開発、上市。TLR4のアゴニストである脂質成分MPLとアルミニウム塩。子宮頸がんワクチンに含まれる。
(核酸)	二本鎖(ds)RNA: TLR3のアゴニスト。1960年代から現在までガンワクチン、パンデミックワクチン臨床開発が行われてきた核酸アジュバント。副作用が強いため改良が続けられている。 CpG ODN: 非メチル化CG配列を持つ短い一本鎖DNAでTLR9のアゴニストとして知られている。B型肝炎、ガンワクチン、マラリアワクチンなどで臨床開発中。
その他	サイトカイン: リコンビナントのサイトカインタンパク、遺伝子など(IL-12、GM-CSF)がおもにガンワクチン、DNAワクチンなどに用いられ開発されている。 QS21: 植物由来のサポニン的一种。各種のアジュバントに混合物として用いられている。 その他、バイオポリマー、ナノ粒子、ペプチド、タンパク、糖鎖成分などいろいろな種類の物質がアジュバントとして開発されている。

小橋山康司、石井 豊 「自然免疫とワクチン開発」 医学のあゆみ Vol.224 No.5 (2010.7.31) p608-614
小橋山康司、石井 豊 「アジュバントに関する最新情報の総論」 臨床と微生物 2010年5月 37(5):187-194

アジュバントがその作用を発揮する作用機序として、ワクチン抗原の免疫細胞への取り込みの促進、維持および分解の予防、遅延によるものが主であると思われていましたが、先ほどから申し上げている免疫学の進歩により、アジュバントそのものが宿主の自然免疫システムに存在する特異的な受容体により認識されることによって惹起される自然免疫反応が、その後の獲得免疫すなわちワクチンの効果を厳密に制御していること

が明らかになってきました。すなわち、Toll-like receptors (TLRs、トル様受容体)などの自然免疫受容体はいわゆるアジュバント成分を特異的に認識し、結果として樹状細胞 (Dendritic cell:DC) を中心とした抗原提示細胞が活性化され、その遊走や成熟、抗原提示能や補助シグナル分子の発現を促進し、T 細胞や B 細胞の抗原特異的な活性化を増強することが明らかになったのです。そのため TLR リガンドを中心とした次世代アジュバント開発が世界中で激しい競争になっており、世界のトップレベルをほこる日本の免疫学の成果が日本発のアジュバント開発研究に寄与することが期待されています。

それではなぜアジュバントの開発がそれほど競争になるほど必要とされているのでしょうか？アジュバントの開発研究は、H I V、結核、マラリアなどに代表される開発が難しいとされる感染症ワクチンで多く使われているだけでなく、いわゆる非感染症疾患、たとえばがんやアレルギーに対するワクチンではなくてはならない存在になっています。その他、ワクチンとは縁がなかった生活習慣病、たとえば高血圧、糖尿病、そしてアルツハイマー病に対してもアジュバントを用いたワクチンが開発されていますし、最近では禁煙ワクチン、肥満ワクチン、避妊ワクチンという新たなワクチンも開発されていると聞いています。これらのワクチン抗原はほとんどが免疫寛容がおきている自己抗原であったり、それ自身では免疫原性がないものですが、これにしっかりした、それも必要な免疫反応のみを誘導するには、メカニズムのはっきりした効果や安全性の高いアジュバントによる免疫寛容の解除が必要とされているのです。

アジュバントの安全性と未来

しかし一方で、アジュバントはその起源や作用機序などが多岐にわたり、ワクチンの毒性、特に免疫毒性の原因、遠因になりえます。実際の臨床現場でアジュバントが自己免疫を起こすといった直接のエビデンスはないとされていますが、動物モデルでは自己抗原とアジュバントを投与することで実験的に自己免疫疾患を誘導することは知られています。これらのリスクをどのようにすれば排除、もしくは最低限にすることができるのか、安全性の研究やその管理のシステム作りが必要とされています。

にもかかわらず、他の薬剤開発に比べその有効性そして安全性の指標、すなわちバイオマーカがまだまだ未開拓といわれています。さらには、すでに欧米から導入しているワクチンにアジュバントが含まれている現状や韓国、中国、インド、シンガポールなどのワクチン産業、ビジネスの爆発的な発展を鑑みても、日本発のアジュバント開発において、国内外の産学官連携や支援、そして審査行政を巻き込んだ形でのさらなるイノベーションが必要です。

ではこのような状況のイノベーションには何が必要か？高度な技術や科学的知見を駆使して行うのは当然でしょうが、次世代のアジュバント開発におけるもっとも重要な点は、おそらく「安全性」の指標の確立でしょう。有効性の指標も重要ですが、アジュバントのような強い生物活性を持った医薬品は、科学的根拠に基づいた「高い安全性」

を示すことが、「急がば廻れ」という意味でも、いいワクチンを世に提供して行く鍵であると考えています。だからこそ、新たなアジュバントの評価方法、指標（バイオマーカー）の構築が、日本だけでなく、世界中で切望されているのです。

上記を踏まえ、2010年秋、(独) 医薬基盤研究所を中心として、アジュバント開発研究にかかわる大学、国立研究機関などの研究者、アジュバント開発にかかわる製薬企業や、その審査行政にかかわる機関の担当者などに呼びかけ、「次世代アジュバント研究会」


「次世代アジュバント研究会」について

- 設立: 平成22年10月
- 趣旨: アジュバント研究促進のための産学官共同研究のプラットフォーム組織
- 研究会メンバー
 - ◎ 山西 弘一 (独) 医薬基盤研究所 理事長兼 研究所長 : 会長
 - ◎ 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)
 - ◎ 中西 憲司 (兵庫医科大学 学長)
 - ◎ 清野 宏 (東京大学 医科学研究所 教授)
 - ◎ 瀬谷 司 (北海道大学 大学院医学研究科 教授)
 - ◎ 石井 健 (独) 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
 - ...以上が研究会幹事...
 - [その他の研究会メンバー]
 - 以下の企業の研究者
 - 《製薬企業》

○ アステラス製薬(株)	○ 大塚製薬(株)	○ 塩野義製薬(株)
○ ゼリア新薬工業(株)	○ 第一三共(株)	○ 大日本住友製薬(株)
○ 武田薬品工業(株)	○ 田辺三菱製薬(株)	○ 中外製薬(株)
○ MSD(株)	○ グラクオ・スミスクライン(株)	○ サカイ製薬(株)
○ ハルティスファーマ(株)	○ ファイザー(株)	
 - 《ワクチンメーカー》

○ (財) 化学及血清療法研究所	○ (学) 北里研究所	○ (財) 阪大微生物病研究会
------------------	-------------	-----------------
 - 《バイオベンチャー》

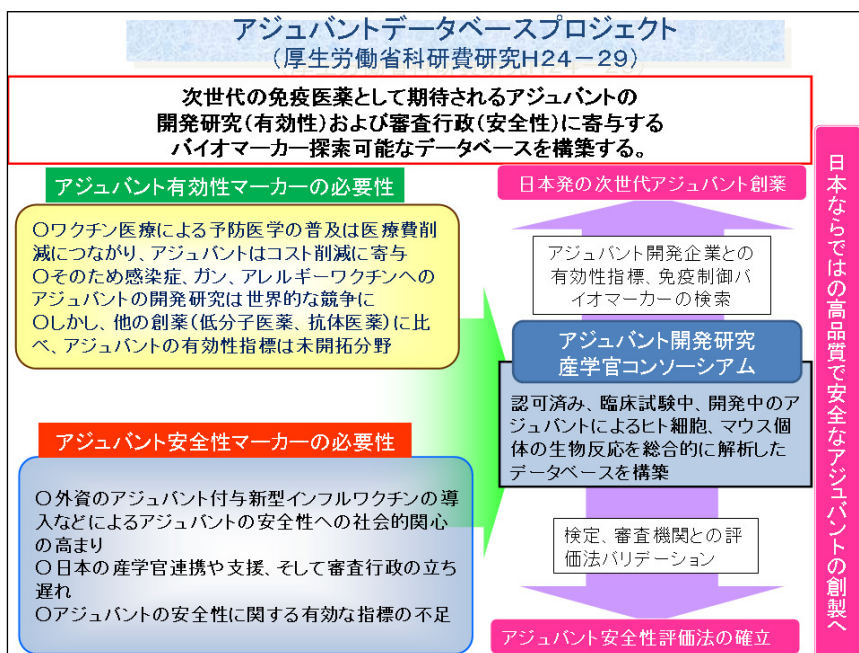
○ (株) MBR	○ ジーンデザイン(株)	○ セルメディン(株)
-----------	--------------	-------------



第7回次世代アジュバント研究会 2014年1月21日 開催しました。
 詳しくは基盤研HPで

が発足しました。現在 (2014年1月) まで約7回の研究会を開催し、アジュバント開発研究の動向や今後の方向性を示唆した専門書を発行しました (「アジュバント開発研究の新展開」石井健、山西弘一編 2011年8月 CMC出版)。学会や公開シンポジウムでの講演活動だけでなく、医薬基盤研究所の一般公開でのアジュバント研究の紹介、中高生への出前授業、ワクチン、アジュバントの副作用に関する問い合わせへの対応など、アウトリーチ活動にも力を入れています。

そして2012年4月、厚生労働省科学研究費補助金のサポートの下、上記研究会、(独) 医薬基盤研究所を中心として、日本各地の大学、国立研究所、試験機関と共同で「アジュバントデータベースプロジェクト」



ト」を開始しました。このプロジェクトは始まったばかりですが、各種アジュバントによるヒト細胞や生体レベルでの生物学的反応を総合的に解析したデータベースを構築する予定で、現在その研究を進めています。うまくいけばこのデータベースを使えば特異性の高い有効性と漏れのない安全性を確保することができるかと期待していますし、予想もしない副作用といったことがおきかないような科学的根拠の堰になればと思っています。

これらの研究成果を企業との共同研究にて有効性、安全性の向上に早期に還元し、かつワクチン審査行政や予防接種行政の判断基準、すなわち安全性評価法開発やガイドライン作成につなげることが最終的な目標ですが、その目標は、常にワクチンやアジュバントが接種される方々の安全、安心を保障することに寄与しなくてはなりません。また、その成果や得られた知見を、産官学の「次世代アジュバント研究会」を母体として、ワクチン学会や免疫学会、各種臨床科の学会などとも協調してメディアや一般の方々に向け発信していくことが責務であると考えています。

日本製品のブランドである「高い安全性」をぜひ日本のワクチン、アジュバント開発研究で具現したいと思っていますので今後ともご協力、ご指導のほどお願いします。