



2018年6月13放送

「近未来のワクチンとアジュバントの役割」

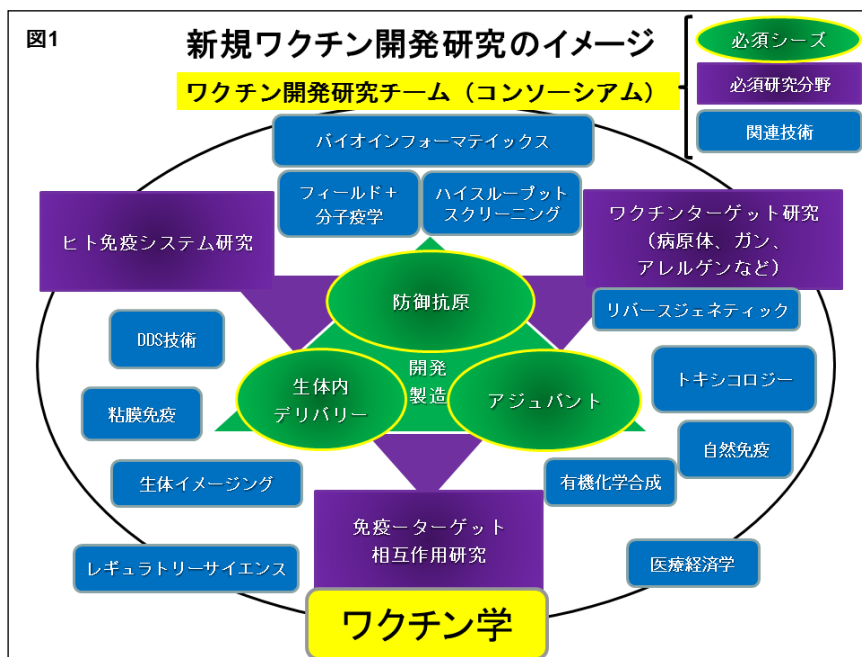
医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチン・アジュバント研究センター長 石井 健

温故知新：近未来のワクチンとは

ワクチンはいま使われている医療技術の中でもその起源が最も古く、且つ、最も成功を取めたもののひとつであるといえます。そのありがたさは普段は気づきませんが、明治維新のころ、つまり150年前まではもっとも多くの子供たちの命を奪っていた感染症のひとつ、天然痘にかかる子供を診なくていいといういまの環境、50年ほど前までよくみられたポリオによる急性灰白髄炎（きゅうせいかいはくずいえん、poliomyelitis）がいまの日本では存在しないという有難さは、改めて想像力を働かせないと分からないかもしれません。しかし小児科や感染症専門の医師の皆さんであれば、小児の髄膜炎はもちろん、最近では水疱瘡を見たことがないという研修医が出てきたことはワクチンのおかげだと実感されている先生方も多いのではないかと思います。ワクチンは公衆衛生の雄としての感染症対策に大きな役割を果たしてきました。現在ではおよそ約20種類弱の病原体に対するワクチンが存在し、それらの疾病の流行防止や疾病の発症抑制および軽症化を目的として接種されています。しかし、3大感染症として対策が求められているHIV、結核、マラリアをはじめ、数多くの感染症がいまだに世界の多くの人々を苦しめており、先進国中心の従来の子組みをこえたグローバルなワクチン開発が求められているのも事実です。さらに、頻度は少ないながらもワクチン接種によって引き起こされる様々な程度や種類の副反応や健康被害も、大きな医学的・社会的問題となっている事実も我々は重く受け止め、真摯に取り組んでいかなければならないと考えています。

これらの課題を解決し、またそれぞれの病態に適した免疫応答を誘導できる有効性と安全性を兼ね備えた次世代のワクチン開発研究や、臨床現場には何が必要なのでしょうか？ 私自身が今持ちうる答えとして、「科学的エビデンスの構築」を挙げます。噛み砕いていえば、「最新のサイエンスに基づいたワクチン開発」をすることと、「日常のワクチン診療や保健行政にサイエンスを持ち込む」ことだといえると思います。

ワクチンが最新のサイエンスの対象になっていることをまずお伝えします。免疫学ではワクチンの必須かつ増強剤であるアジュバントの受容体のTLRや担当免疫細胞の樹状細胞の研究が進み、2011年にこれらの研究の先駆者にノーベル医学生理学賞が与えられました。ワクチンのいわゆる防御抗原を見つける技術も進み、近年、次世代シーケンサーによる未知のウイルス抗原遺伝子やがん抗原遺伝子の同定が可能になり、X線解析による原子レベルでの抗原の立体構造からその中和活性をもつ抗体エピトープを予測したり、抗原遺伝子を組み込んだプラスミドDNAやメッセンジャーRNAそのものを用いた次世代ワクチン、ワクチンのベクター（運び屋）となるウイルスや抗原のリコンビナントタンパクなどの大量生産技術などで新たな技術が次々と発見、発明されて来ました。病原体を他の動物や細胞で弱毒化し、不活化して動物に投与し経験的にワクチンを作成していた時代から、現代は新規ワクチン開発を可能とする技術的基盤



は大きく進展した状況にあると言えるでしょう（図1）。

さらに、近未来ワクチンの研究開発動向として、ワクチンは感染症だけでなく、アルツハイマー病やてんかん、高血圧、禁煙、肥満などに開発の対象が拡大していることもお伝えしなくてはならない昨今のワクチン開発研究の特徴になっています（図2）。その背景には、前述の新たな技術革新もさることながら、生活習慣病や各種疾

図2 アジュバント（成分）が必要な非感染症ワクチン

分類	疾患	標的抗原
神経疾患	アルツハイマー病 パーキンソン病 クロイツフェルト・ヤコブ病	アミロイドβ αシヌクレチン プリオン
循環器疾患	動脈硬化症 高血圧症	Cholesterol ester transfer protein ApoB100 oxidized LDL アンジオテンシンII
自己免疫・アレルギー	多発性硬化症 1型糖尿病 重症筋無力症 花粉症などアレルギー 気管支喘息	Glatiramer acetate, Myelin Basic Protein MBP特異的T細胞のT細胞受容体 インスリン, GAD アセチルコリン受容体 特異的T細胞のT細胞受容体 花粉抗原・ネコ抗原などアレルゲン IL-5
腫瘍	癌	癌抗原
中毒	ニコチン, コカイン フェンサイクリジン メタンフェタミン ヘロイン・モルヒネ	それぞれの中毒物質
炎症	慢性関節リウマチ	TNFα
他	避妊 肥満症 骨粗しょう症	HCG GnRH Ghrelin TRANCE/RANKL

患で最近導入されて、その高い有効性と裏腹に値段が非常に高いことでも医療行政上問題になっている抗体医療の普及が挙げられます。その高額な抗体医薬に代わり、ワクチンをヒトに接種し、生体に抗体を作らせる、という考え方が成り立つことが動物実験やヒトの臨床試験で証明されつつあります。現状の抗体医薬の代替として感染症に限定しない広義のワクチン療法の体系的な推進が求められきているのではないのでしょうか(図1)。

近未来ワクチンの3つの必須要素

近未来のワクチンとは？それは、従来のワクチンにくらべ、疾患発症、重症化の予防、軽減に必要な免疫反応 (Immunological Correlates of Protection) を理解し、最大限に高め、結果的に有効性や有用性が高いのはもちろんですが、加えて重要なのは、ワクチン接種における副作用 (副反応) を最小限にとどめること、接種回数や廃棄物、そしてコストを最小限にすることであることだと考えています。そのために、近未来ワクチンの開発研究は、1) 抗原の選択と最適化 2) 新規アジュバントの開発 3) 抗原デリバリーシステムの開発が必須であり (図1)、世界のワクチンのサイエンスから産業化まで、この3点の技術革新に集中し激しい競争になっています。

アジュバントの役割

今日はなかでも、私の専門である、アジュバント開発研究の最近の知見についてお話したいと思います。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。感染症に対するよく効くワクチンには必ず病原体由来のアジュバント因子があることが知られていますが、ガン、アレルギー、自己免疫疾患、高血圧、糖尿病、アルツハイマー病などの「非感染症」疾患のワクチンでは、ワクチンの抗原は、免疫が起きないように免疫寛容が維持されているようないわゆる「自己抗原」であるため、そのまま投与しても免疫はつきません (図2)。すなわち、自己由来の抗原に対して特異的な免疫反応を起こすには、「アジュバント」をくわえる必要があることが、近年の免疫学でさらにはっきりしてきたのです。

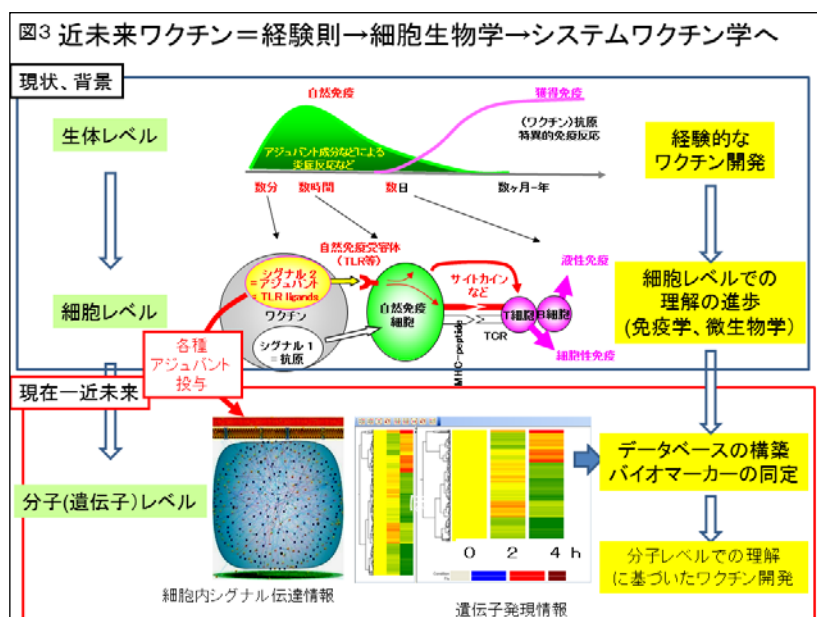
このようなワクチンにおいて、抗原に対して誘導するワクチン免疫反応の強さや方向性を決めることができる「アジュバント」の開発は、今後のワクチン、免疫療法における創薬の「鍵」となると期待されるようになってきています。

アジュバントに関連する基礎的研究分野での最近の進捗に関して特記すべきは、近年の免疫学、細胞生物学の進歩により、アジュバントの分類がその作用機序で分類できるようになって来たことでしょう。通常よく知られているものから簡単に分類すると、外から添加するいわゆる「外因性アジュバント」 (Exogenous adjuvant: 多くは病原体由来の成分 = Pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) といわれる物質が多い、

ワクチンそのものにアジュバント効果がある物質、因子が隠れて存在するような場合の「内因性アジュバント」(Endogenous adjuvant or Built-in adjuvant: ウイルスベクター、DNAワクチンやRNAワクチンにおける核酸成分など)、そして粒子アジュバントなどを添加して投与するも、投与部位におきる物理的、もしくは免疫的反応により、宿主由来の因子が放出、もしくは誘導され、その宿主因子 (Damage-associated molecular patterns: DAMPs といわれる) がアジュバント効果を発揮する、「誘導性アジュバント」(Inducible adjuvant) といった分類ができるようになってきています。詳細は他の総説をご参照いただければと思いますが、一つの例だけ申し上げます。日本でも多くのワクチンに添加され、長く安全に使用されているアジュバントにアルミニウム塩 (通称アラム) が知られています。その作用を發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、最近では、アルミニウム塩は投与箇所の細胞、組織に多様な作用を示し、取り込んだマクロファージからの IL-1, PGE といった液性因子の産生や、好中球などの宿主細胞由来の DNA などの DAMPs がその作用機序に深く関連することが明らかになってきました。すなわち、添加するアジュバントそのものは「アジュバント」ではなく、「アジュバント誘導因子」である、といった今までの概念を覆す考え方が生まれてきたことともいえるでしょう。

このようにいろいろな分野で開発が望まれているアジュバントは有望視されている一方で、ネガティブな意見もあることが知られています。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えません。そのためには、ワクチンアジュバントが副作用をおこす「悪い」反応を本当に起こすのか?もし起こす可能性があるとしたらどのようなメカニズムでそのようなことが起こるのか?それを避ける、もしくは軽減する方策があるのかといった研究を実験的科学的な「サイエンス」として地道に、誠意を持って続けることが最も重要であると考えています。

安全性のサイエンスとはいったいどのようなものがあるのでしょうか?安全性研究も、時代とともに進化してきました。通常多くの安全性試験に加え、近年のいわゆるオミックス技術を用いた大規模



解析によりワクチンの効果や毒性、副作用を遺伝子発現レベルの相関を見出す、もしくは相関を見出すためのバイオマーカーを探す試みが世界中で非常に活発に行われています（図3）。厚生労働省管轄の創薬に特化した研究所である医薬基盤研究所の我々の研究チームでも、安全性と有効性を兼ね備えた次世代型ワクチンの開発研究には、様々なアジュバントおよびアジュバント候補物質に対する生物反応を総合的に評価・研究することが必須であると考えており、アジュバントデータベースプロジェクトを進行中です。（<http://adjuvantdb.nibiohn.go.jp/index.html>）。詳細はHPなどを見ていただければと思いますが、近未来ワクチン開発は経験則から細胞生物学を経てシステムワクチン学へ進化し続けており、今後もワクチン、アジュバントの開発研究や、安全性の研究の最新の情報を「科学的エビデンス」として、ワクチン接種の臨床現場やワクチン行政、さらには一般の方々向けに、迅速かつ正確な情報発信を続けていきたいと考えています。ご意見、ご質問のある方はぜひご連絡いただければ幸いです。