

次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト

研究代表者 山西 弘一 (独) 医薬基盤研究所

プロジェクトの背景・意義

国は平成19年3月に「ワクチン産業ビジョン」を策定し、ワクチン開発の推進や、実用化に向けた橋渡し研究を強化することとしている。新型インフルエンザに関しては、あらゆる型に対応できる安全なワクチンの開発が安心・安全な社会づくりの基盤となる。また、マラリアやエイズは効果的なワクチンがなく、対処療法が主流だが、「日本発・世界初」の画期的なワクチンの実用化が進めば、社会的・経済的に大きな効果が生ずる。一方、安価で耐熱性も高く、注射器不要の、簡便で痛みのないワクチンの実用化が進み、途上国に普及すれば、副反応被害の原因が低減される。更にアジュバントやベクター、複数の感染症に効く(多価)ワクチンなどによりワクチン効果が増強し、生産効率が高まれば、ワクチン産業の高付加価値化・国際競争力強化につながる。これまで、ワクチンの生産は一部の企業に限定され、市場規模も小さかったが、次世代技術の開発などにより10年後には3.5倍の市場規模に発展可能という予測も示されている。本特区により開発の成功例が積み上がり、新規企業の参入が促進され、世界の中で競争できる環境が整備される。ワクチンや感染症の研究は近年縮小傾向が続くが、研究者の育成も遅れてきたが、本特区の推進により、若手研究者が様々な技術に触れ、結果幅広い分野に精通した新しいワクチン専門の研究者が育成できれば、持続可能で戦略的な感染症ワクチン研究が可能となる。

本特区の社会的意義・有用性

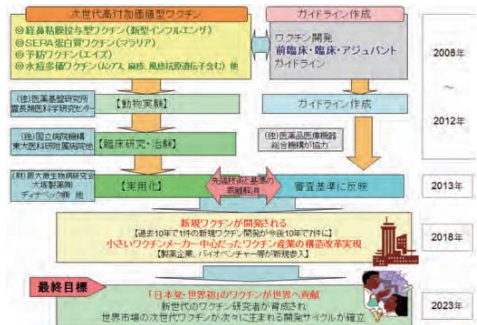
- 安心・安全な社会の実現**
あらゆる型に対応できる新型インフルエンザワクチンやこれまで効果的がなかったマラリア、エイズのワクチンなど世界的な緊急・重要課題を次世代ワクチン技術で解決する
- 国際貢献**
「最貧国」ワクチン「結核」ワクチン「蚊」ワクチン等開発。安価に効果的な高付加価値ワクチンが途上国に普及して国際貢献につながる。注射器不要のこれらのワクチンは、副反応被害原因の低減につながる
- ワクチン産業の高度化**
「複数に効く(多価)ワクチンや新たなアジュバントの開発等次世代技術により生産効率が飛躍的に向上し、国際競争力の強化。世界市場参入の実現。これまで小さなワクチンメーカー中心であった本特区「産業」産業企業等が新規参入し、バイオ産業全体の構造改革が実現する

プロジェクトの目標

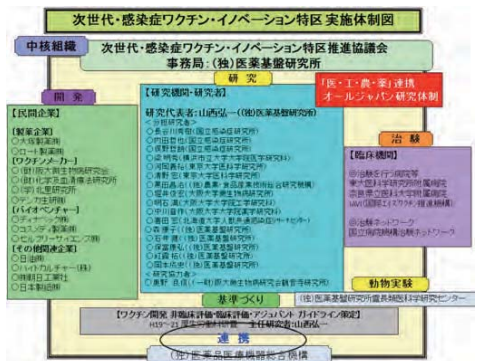
- 新型インフルエンザ、マラリア、エイズなど国あげての対策が要請される感染症に対する「次世代高付加価値型ワクチン」の実用化を以下のように加速化する。
 - 経鼻粘膜投与型ワクチン(新型インフルエンザ)
 - 5年後に「承認申請終了段階」
 - 予防ワクチン(エイズ)
 - 5年後に「治験第II相段階」
 - 水痘多価ワクチン(ムンプス、麻疹、風疹抗原遺伝子を含む)
 - 5年後に「前臨床終了」
 - SERA 蛋白質ワクチン(マラリア)、米型経口ワクチン(コレラ)、多価ワクチン(パラインフルエンザ+季節性インフルエンザ)、経皮ワクチン(破傷風・ジフテリア・季節性インフルエンザ)、C型肝炎ワクチンの基礎研究等
 - 次世代ワクチンの研究開発と並行して、これらの革新的技術を反映し、新たなワクチンの開発・承認取得(薬事法)を迅速化・効率化するための「ワ

クチン開発に関する臨床・非臨床・アジュバントのガイドラインを作成し、実際のワクチン承認審査に反映させる。

- こうして、次世代ワクチンに関する「研究」⇒「動物実験」⇒「治験」⇒「開発」からガイドラインづくりまでを一気通貫で実施できる全国レベルの体制を整備して特区研究を推進していく。



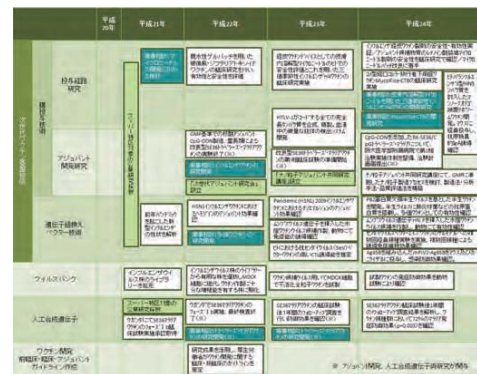
プロジェクトの実施体制



各機関の役割

基盤研、感染研、東大医研、阪大医研の中核研究機関に加え、大阪大学大学院工学研究科、同業学研究所、北海道大学、(独) 産業・食品産業技術総合研究機構の研究者等により「医・工・農・薬」が連携したワクチン研究のオールジャパンの体制を推進した。委員長動物実験は豊長病科学センターで行い、特区での委員長を用いた有効性、安全性の研究を全面的に支援した。治験等を行う国立病院機構をネットワーク、東大医科附属病院、奈良県立医科大学附属病院等の臨床施設、特許研究機関におけるこれまでのワクチン開発を支えてきた実績を有する。本特区に参画する製薬企業、ワクチンメーカーが所属する日本製薬工業協会、(社) 国際製薬協会はワクチン協会のオブザーバー・メンバーとして次世代ワクチン開発をもに推進した。また、研究代表者が主任研究者を務めた厚生労働科学研究費補助金の研究会が各種ガイドラインを作成し、(独) 医薬品医療機器総合機構と並行し、特区における革新的技術(経皮投与技術)及び遺伝子組換えベクター技術の研究内容をワクチン開発のガイドライン、審査基準に反映させた。

5年間の研究成果(全体図)



5年間の研究成果(主な研究の具体的な成果)

- ヒトパラインフルエンザ2型ウイルス(hPIV2)をベクターとして粘膜免疫誘導型結核ワクチンの開発を試みた。結核ワクチン抗原として抗酸菌分泌抗原Ag85Bを組み込んだrhPIV2-Ag85Bをマウス及びヒト細胞に経鼻投与したところ、感染防御効果を示した。
- BK-SE36マラリアワクチンのアフリカでのPhase Ib臨床試験(参考:写真1)にてその安全性を確認した。また、対照群に比してワクチン接種群はより高い防御効果を示した(図1)。次世代BK-SE36/CpGワクチンの開発では、CpGのGMP生産、BK-SE36とCpG合剤のGLP試験を終了し、阪大附属病院外来医療センターと共同で同病院の倫理審査を受け、PMDAの承認も得た。
- GMPに準拠した高効率・高再現性のナノ粒子の大量製造技術を構築し、阪大医学部倫理委員会に申請書を提出した。また、疎水化ポリ(γ-グルタミン酸)ナノ粒子の免疫誘導効果とそのメカニズム解析、体内動態・安全性評価を実施し、有効性・安全性を実証した。
- 不活化H5N1インフルエンザワクチンにおけるヘモジニン、及び不活化Pandemic (H1N1) 2009インフルエンザワクチンにおけるナノエマルジョンにおけるアジュバント効果を確認した。また、HA開裂部位、及びPB2蛋白質を欠損させた一回増殖型インフルエンザウイルス(半生ウイルス)をそれぞれ作製し、ワクチンとしての有効性を明らかにした。

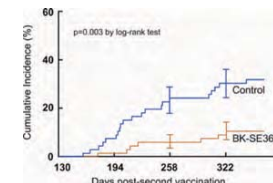


図1 マラリアワクチンの効果は血中の虫数: 5000/μLと37.5以上の発熱を同時に見た場合をマラリア発症として計測した。この結果は対照群に比べて72%の発熱防御を示している(p<0.003)。



写真1 ワクチン製剤 BK-SE36 と接種の様子

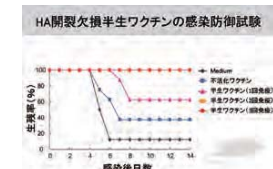


図2 マウスにおける HA 開裂欠損半生ワクチンの感染防御効果を実験した。半生ワクチンにて1回、2回または3回免疫を行った。また比較対象として、不活化ワクチンまたはMediumにて免疫を行った。最終発症から3週間後に100μLD50のウイルスで感染させた結果、HA開裂欠損半生ワクチンは高い防御効果を示した。

にした(図2)。加えて、半生ウイルスに肺炎球菌及びパラインフルエンザの抗原蛋白質を搭載し、多価ワクチンとしての有効性を確認した。

- 臨床研究にて、a. 親水性ゲルパッチを用いた破傷風・ジフテリアトキソイドワクチンの有効性と安全性、b. 皮膚内溶解型マイクロニードルを用いた三価季節性インフルエンザワクチンの有効性及び安全性(注射型ワクチンと同等以上)、及びc. アジュバント候補物質(レチニン酸)装填マイクロニードル製剤の安全性をそれぞれ確認した(参考:写真2)。
- HTLV-1がコードする全ての完全長タンパク質を合成・精製した。
- 血清中の微量な抗体を検出する新システムを開発した。
- ヒトパラインフルエンザ3型HNタンパク質を封入したマンノースオリゴ糖被覆リボソームワクチンを開発し、これを経鼻投与したマウスで抗原特異的IgAの誘導を認めた。
- 野生水禽からインフルエンザAウイルスを収集して拡充したライブラリーよりウイルス株を選抜し、MDCK細胞で継代馴化し、高い増殖性を示すウイルスクローンを得た。このクローンをMDCK細胞で培養し調製した、不活化全粒子ワクチンの免疫力価を動物試験により求めた。
- ムンプスウイルス(MuV)の表面抗原遺伝子(HN)とfusion protein(F)を同時に発現する、水痘ワクチン岡クワクチン株(vOkA)と組換えvOkA(HN-F)を製作し、その感染細胞を解析して、外来抗原vOkA(HN-F)の発現を確認した。また、Fタンパク質の195番目のセリンをチロシンに置換したvOkA-HN-F(S195Y)を製作し、その感染細胞を解析したが、もとのウイルスで見られた細胞融合は認められなかった。更に、vOkA-HN、vOkA-HN-F、vOkA-HN-F(S195Y)の各感染細胞をモルモットへ皮下接種するとMuVに対する中和抗体が誘導された。この時変異導入による抗原性は変化は認められなかった。
- マーカーP-19CTB発現株(MucoRice-CTB) 55A株を作出し、東大医科研のGMP閉鎖型水耕栽培施設にて製造した。MucoRice-CTB原薬及び製剤の規格及び試験法を確立しその適合を確認した。製剤は、同附属病院薬学部でCTB1mg投与可能な水薬を調整した。原体によるラット単回と反復投与毒性試験(GLP対応)を三菱化学メディエンス社にて実施し、本品に起因する毒性変化を認めなかった。薬理試験は経口投与されたマウスのコレラ毒素に対する防御免疫誘導を確認した。治験審査委員会承認されたプロトコルにて実施した臨床研究では、現時点で重篤な有害事象は認められていない(安全性と効果判定は解析中)。
- 世界各地の人々における抗センタウイルス(SeV) 中和抗体価の情報と、動物実験における抗SeV中和抗体存在下でのSeVベクターのCTL誘導能の検証から、ヒトにおけるSeVベクターワクチンの高いCTL誘導能を推定した。また、複数回経鼻接種の有効性を明らかにした。

成果の実用化・産業化への貢献

1. hPIV2を用いた結核ワクチン開発に関しては新会社が設立されることとなり、現在、産業革新機構からの協力も検討されている。
2. BK-SE36マラリアワクチンに関しては、PMDAの対面助言にて、国内にてマラリア流行地域への渡航者を対象としたPhase II/III臨床試験で効果が認められれば承認する方向であることを確認した。一方で、アフリカにおいて同ワクチンをライセンス化するには、0-5歳の幼児を対象とした第III相臨床試験を待たなければならないが、日本で承認されればそれに追いつく方向であることをウガンダ政府に確認した。
3. 平成24年2月より、大阪大学・武田薬品工業(株)において、疎水化γ-PGAナノ粒子をアジュバントとしたワクチンの実用化・産業化に向けた応用基盤の構築を目的とする共同研究講座が設置された。本講座では、本特区で得られたナノ粒子の基盤技術をもとに、武田薬品の有するノウハウを融合させ、革新的性の高い新規ワクチンを創出する。
4. マンノースオリゴ糖被覆リボソームワクチンの実用化に向け、バイオメッドコア社との共同研究を推進中である。