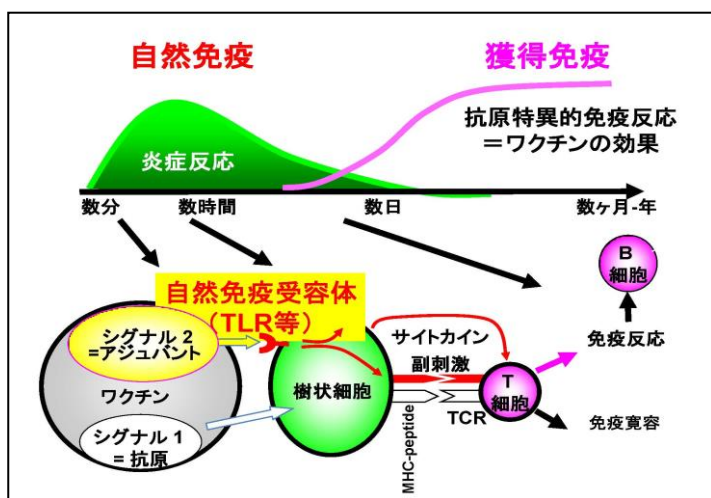


「ワクチンアジュバントのメカニズム解明とその臨床応用」
石井 健 (独)医薬基盤研究所 創薬基盤研究部 アジュバント開発プロジェクト
プロジェクトリーダー)

「アジュバント」という言葉をご存知でしょうか？200年以上前からエドワードジェンナーやルイパスツールといった偉大な科学者によって生み出されたワクチンはその言葉や概念をご存知でも、それに付随するアジュバントという言葉や概念はあまり聞いた事がない、という方がほとんどだと思います。

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。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さか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えません。そのためにはワクチンアジュバントのメカニズムを知る必要があると考え研究を進めてきました。本日はこのようなアジュバントがなぜ働くか、その機能とメカニズム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。



アジュバントとは、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する目的で使用される製剤の呼称です（左＝図1；ワクチンアジュバントの役割）。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、接種の回数を減らせ

たりすることも利点として考えられています。アジュバントの種類や組み合わせによっては、主に抗体産生（B細胞活性）を誘導するもの、Th1型の獲得免疫を誘導するもの、Th2型を誘導するもの、または細胞傷害性T細胞（Cytotoxic T lymphocyte：CTL）の活性を誘導するものといった様に獲得免疫の方向性をも制御することが出来ると考えられています。

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。

多くのアジュバントが開発されている理由のひとつに、ワクチン開発の対象は感染症のみならず、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疾患にまで広がりを見せている事実が挙げられます。このように、病原体由来ではない、自己の抗原に対する免疫を誘導しなければなりません。そのためにはアジュバントが必要だとされています。有効なワクチン開発には必須であり、かつ誘導する免疫の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」となると期待されています。

私は、医師として3年半の臨床経験の後、平成8年から米国保健省食品薬品局（通称FDA）生物製剤ワクチン部門において客員研究員としてワクチンの基礎研究を開始するとともに、同部門にて新規ワクチンや免疫療法などの臨床試験審査官を務めました。そのときに出会ったのがアジュバント研究の勃興の先駆けである「核酸に対する免疫」の研究でした。私自身の研究成果として、非メチル化したCpG配列を持つことにより強い自然免

疫活性を有する 20 塩基ほどの一本鎖の DNA である CpGDNA のメカニズムの一端を解明し、そして現在世界中でアジュバントとしての臨床試験がおこなわれているヒト型 CpGDNA の配列を同定したことなどの業績が上げられます (2001 年 国際特許取得)。とりわけ代表的な成果の一つは、彼が同定したヒト型 CpGDNA の作用機序として、CpGDNA が PI 3 キナーゼを活性化し、その活性化が、CpGDNA がエンドソームに取り込まれる過程に必須であることを明らかにし (JEM 2002)、また、DNA の配列ではなく、その 2 本鎖の構造に依存する新たな自然免疫活性化機構が存在することを明らかにしました (JI 2001, Nat. Immunol 2006)。

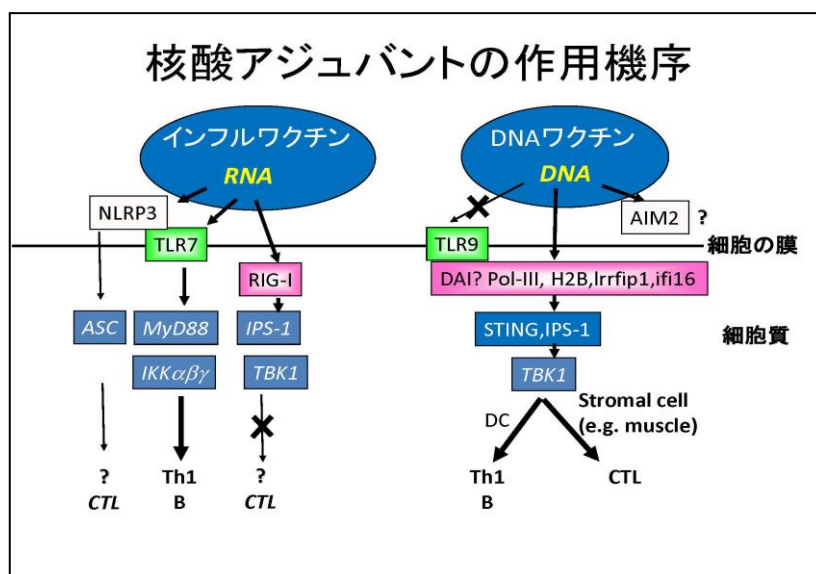
平成 15 年から JST・ERATO 審良自然免疫プロジェクトのグループリーダーを務め、平成 22 年 (独) 医薬基盤研究所・アジュバント開発プロジェクト・プロジェクトリーダーに就任後は、自身が同定したヒト型 CpGDNA を臨床開発することにも成功しました。この CpGDNA は日本初の核酸アジュバントとして、現在大阪大学医学部付属病院にて、大阪大学初の健常人対象の医師主導型治験の形で、マラリアワクチンの第 1 相臨床治験がまきに行われています。阪大微研の堀井先生はじめ、多くの研究者、開発企業、医療関係者の方々に支えられてここまですることができ感謝の一言に尽きます。このアジュバントの名称は私の名前の頭文字をとって「K」タイプの CpGDNA と呼ばれていることもあり、私自身が開発から治験までかかわることができたことは、感無量ですし、研究者冥利につきます。

ただ、研究開発が終了したわけでもなく、完璧なアジュバントが出来上がったとは思っておりません。実際、大阪大学、医薬基盤研究所と長期にわたって行っているのが、第 2 世代ともいえる新たな核酸アジュバントの開発です。CpGDNA をきのこ由来の多糖である β グルカンで包んだ複合体は、今までになく特異性が高く、非常に強いアジュバント活性を持つことがわかりました (PNAS 2014)。この技術を用いて JST と製薬企業との共同で新規アジュバントを開発する大型プロジェクト (NexTEP) を開始されていて、今後の展開が大いに期待されます。それ以外にも多くの新規アジュバント候補を同定しており、その一つ一つのアジュバントがなぜ、どのようにして効くのかといったメカニズム解明の研究に日々励んでおります。日本から発信される世界初アジュバントの開発やその作用メカニズム解明を包括した「アジュバント学」と呼べる新しい学問領域が創生されことを目標にできれば幸いです。

アジュバントは免疫学者であれば誰でも使う試薬のひとつで、アジュバントを研究の題材として実験を開始したときはとても一流の学問としては認識してもらえませんでした。アジュバントの研究を開始して感じたのは、1) わからないことだらけだという点、2) ぼんやりとは皆知っている、気にかけている現象はあるが、分子の言葉で証明されたことがない、といった点などでした。

そのため、過去にすばらしい成果を残し、成功したワクチンから、いったい何がアジュバントとして働いていたのか、どのような分子機序でワクチンとして成功したのか、とい

うことを研究課題とすることにしました。今考えれば、まさに「コロンブスの卵」的な結果で、あとから考えれば単純な結果ではありませんでしたが、DNAワクチン(Nature 2008)、インフルエンザワクチン(Science TM 2010)といったワクチンには核酸が内因性のアジュバ



ントとして存在し、機能していたことを初めて明らかにしました (図 2)。

図 2 ; いいワクチンには核酸アジュバントが入っている

また、古くから使われているアルミニウム塩アジュバント(Nature Med 2011)などの多くのワクチンやアジュバントの未知の作用機序を明らかにすることができたと思っています。

また、大阪大学の審良先生の本をたたく、研鑽させていただいた成果として、このような免疫システムによる核酸認識機構の一端を解明することができました。特に、二本鎖DNAによる自然免疫活性化のシグナルが、TLRに依存せず、TBK1という分子を介してI型インターフェロン産生を誘導することを明らかにするとともに(Nature Immunol 2006)、その経路の生理的意義としてDNAワクチンの免疫原性に必須であること(Nature 2008)をクリアに証明することができました。これらDNAによる免疫反応の生理的意義はさらなる広がりを見せており、たとえば、生体の中での核酸認識が感染症、ガン、組織障害における生体防御に必須であることがわかってきましたし、ややもすると自身の核酸の代謝の異常が、自己免疫や、はては生活習慣病などの病態形成に重要な役割を担っていることも明らかになり、このようなことを新たな概念として世界に先駆けて提案できたことも良かったと考えています(Nat Rev. Immunol 2012)。たとえば、アルミニウム塩アジュバント(アラム)によって自然免疫が誘導されるメカニズムは、当時はまったく想定されていなかった宿主細胞から放出されるDNAが重要な役割を果たすことわかったのもその代表的な例です(Nat Med 2011)。

以上、私は、臨床応用を常に見据えながら、核酸の自然免疫反応、感染免疫、ワクチン免疫の先端的な基礎的研究を進めてきました。また自身の基礎的研究成果に基づいて、宿主-病原体相互作用の研究を進めるとともに、マラリア、インフルエンザなどの感染症を始めアレルギー、免疫疾患に対する横断的ワクチンアジュバントの開発を進めてきました。今回の受賞を励みにさらなる研究の高みに向かっていければ幸いです。

用語集

ワクチンアジュバント（免疫活性化分子）：

抗原（ワクチン）の効果（免疫原性）を高める目的で抗原とともに投与される物質または因子の総称。自然免疫応答を活性化するものが多く、その中でも病原体由来のリポ多糖（LPS）やDNAやRNAなどの核酸などが実験的によく使用されている。

自然免疫：

病原体感染初期の感染防御を担う免疫機構。最近のToll様受容体の発見、その機能解析により、自然免疫系が病原体の成分を特異的に認識すること、また感染後期の獲得免疫の誘導にも重要な役割を果たしていることがわかった。

自然免疫受容体：

主に免疫細胞であるマクロファージや樹状細胞、B細胞などに発現しているたんぱく質で、病原体の特異的な成分を認識し、免疫細胞活性化を誘導する。活性化された細胞では病原体の貪食、排除が促進され、炎症性サイトカインなどを産生し、獲得免疫系への橋渡しを行っている。

トル様受容体(TLR)：Toll様受容体(Toll-like receptor)

自然免疫受容体の1種で、TLRと略される。TLR1-13までが報告されており、それぞれ認識できる病原体の成分が異なり、認識することで自然免疫系を活性化することができる。

CpG DNA：

病原体にはCpGモチーフという、特殊な塩基配列が確認できる。CpG ODNはその特殊な塩基配列を持つ合成された核酸の総称。CpG ODNはTLR9によって認識され、自然免疫応答を活性化することができる。また、アジュバントとしても働くことが報告されており、臨床への応用が期待されている。