

RNA ワクチンの開発：感染症への応用

長谷川 護 (ディナベック)

ワクチン開発の新時代 20世紀後半、各種ワクチンの開発・普及により人類は感染症の制圧に成功したかに見えたが、今だ多くの感染症犠牲者が存在し、さらに近年、エイズウイルス、高病原性インフルエンザ、SARS、エボラなどの新興感染症や結核などの再興感染症が人類の新たな脅威となっている。これらの感染症に対してはワクチン療法が最も有効と考えられているが、十分に有効なものはこれまで開発されていない。最近は各種慢性疾患や癌に対してもワクチン療法が注目されており、ワクチンに対する医療的、社会的ニーズが極めて高くなっている。

遺伝子ワクチン 遺伝子ワクチンは病原体使用の危険性を回避できる他、ワクチンデザインの合理性と自由度を大きく拡大する。我々のセンダイウイルス (SeV) ベクターは、遺伝子ワクチンのうち新しい概念の **RNA ワクチン**を提供するもので、高い免疫原性と安全性が期待されている。個々の感染症ワクチンの他、この SeV ベクターシステムをワクチン開発のプラットフォーム技術として開発している。

SeV ベクターベースの RNA ワクチン SeV ベクターのワクチンへの利用は、本ベクターの高い感染効率、遺伝子発現能、さらに二本鎖 RNA の生成による自然免疫系惹起による効果的な免疫誘導などの利点が挙げられる。さらに本ベクターは**細胞質型 RNA ベクター**という新規概念のベクターであり、抗原遺伝子も RNA として細胞質内に存在するため、染色体と組換えを起こさず遺伝毒性はないと考えられる (図1)。これまで開発された遺伝子ワクチンは本質的に DNA ワクチンであり、我々の RNA ワクチンの遺伝毒性がないという性質は、さまざまな社会環境、国情で多数のヒトを想定したワクチン接種などの場合は特に必須条件となると考えられる。そのため、RNA ワクチンとその技術は今後増々その価値を発揮すると期待される。

SeV ベクターは、SeV ゲノムから遺伝子を欠失・改変することで安全性を高めるとともに、対象疾患への適用に対応させる目的でさまざまな機能を持つよう改良している。もともとマウスの呼吸器感染ウイルスをベースとしているため、鼻粘膜を含む呼吸器系上皮細胞への遺伝子導入効率が極めて高い。そのため、筋注の他、投与が簡便で患者の身体的・精神的負担の少ない、また全身免疫と**粘膜免疫**の両者を誘導できる**点鼻ワクチン**としての利用が可能である。

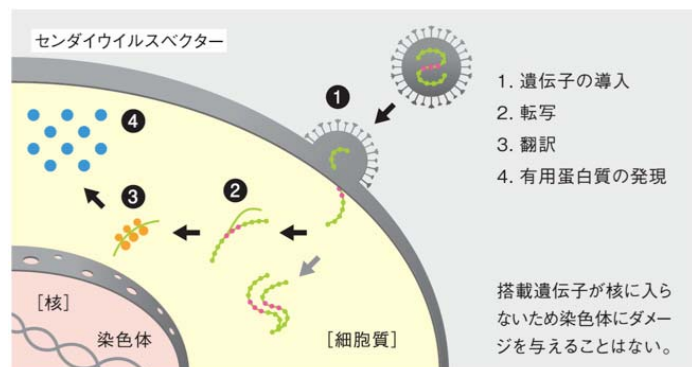


図1：センダイウイルスベクターによる遺伝子発現

ワクチン開発プラットフォーム技術の展開 我々はSeVベクターに多様な抗原遺伝子を搭載することにより、既存感染症、新興・再興感染症、非感染症（慢性疾患等）に対する各種ヒト用ワクチンを内外の機関と共同開発している他、動物用ワクチンなども開発しつつある。以下、感染症への取組みの一部を紹介するが、本システムは、各種ワクチンのデザインと臨床用ワクチンの製造までのプラットフォーム技術を形成している。

(1) エイズワクチン

世界には4千万人のエイズ感染者があり、患者を1人治療している間に新たに7人が感染してしまう状況とされている。我々は、国立感染症研究所、東京大学医科学研究所との共同研究で、サルエイズ慢性モデル（SIVmac239 感染モデル）において、世界で初めてエイズウイルスに対する中和

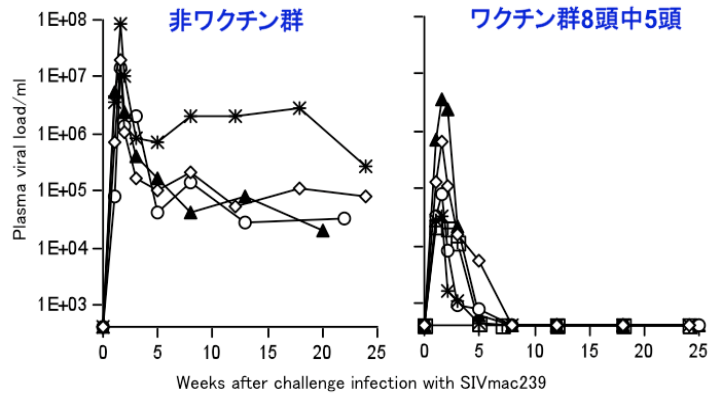


図2：サルエイズ慢性モデルにおける予防効果

抗体とエイズウイルス感染細胞への細胞性免疫の誘導がワクチンとして有効であることを報告した（図2）。これに基づき、現在 IAVI（国際エイズワクチン推進構想：本部ニューヨーク）と SeV ベクターを用いた共同開発を行っており、1～2年内の第I相臨床試験開始を計画している。

(2) HSV（単純ヘルペスウイルス）ワクチン

性器ヘルペスは、単純ヘルペスウイルス2型（HSV-2）を主とする性感染症である。初回感染するとウイルスは一生潜伏して再発を繰り返す（新生児では全身性で致命的）。米国では約4,500万人、日本でも6人に1人が感染者とされている。我々は中国北京生物製品研究所と共同で、HSV感染再発モデルマウスにおいて再発に対する顕著な防御効果を得ている。

(3) RSVワクチン

RSウイルス(respiratory syncytial virus)感染症は、乳幼児の代表的な呼吸器感染症で、1～3%が重症化するとされている。米国では、本ウイルスによる小児入院患者は毎年12万人以上、4,500人の乳幼児が死亡している。強力なワクチンの開発が求められているが、RSウイルスの外披蛋白を搭載したSeVベクターで免疫することで、中和抗体を顕著に誘導できることが示されている。

(4) 結核ワクチン

結核は過去の病気ではなく、毎年全世界で約800万人、日本では3万人の結核患者が新たに発生している。BCGは乳幼児結核の予防や重症化予防の効果が広く認められているものの、成人結核に対する効果は疑問視されている。耐性菌の出現も問題を深刻にしている。我々は結核菌の分泌タンパク質遺伝子を搭載したSeVベクターベースのワクチンを開発中で、サル感染モデルを用

いた評価を行なっている。

(5) 高病原性鳥インフルエンザワクチン

近年、全世界的に高病原性鳥インフルエンザ感染が増加し、日本でも 2004 年には 79 年ぶりに H5N1 亜型が発生、その後毎年発生が確認されている。高病原性鳥インフルエンザのもうひとつの重要な問題は、近い将来ヒトにおけるパンデミックを引き起こす可能性があることと示唆されていることである。二十世紀における過去 3 回のパンデミックには、いずれも鳥インフルエンザウイルスが何らかの形で関与しており、この感染症の制圧は世界的な最重要課題となっている。我々は、動物衛生研究所等と共同で、インフルエンザウイルスコア蛋白である NP 遺伝子を搭載した SeV ベクターを使用し、感染マウス致死モデルでほぼ 100% の生存効果を確認している (図 3)。

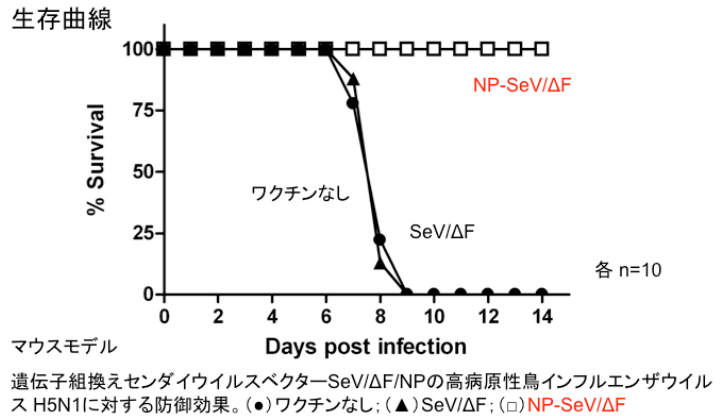


図 3 : 鳥インフルエンザマウス致死モデルにおける予防効果

展望 臨床研究によって SeV ベクターのヒトでの安全性が確認されつつある。RNA ワクチンは遺伝子ワクチンとしての安全性の観点から今後増々重要な概念になると思われる。SeV ベクターをベースにした RNA ワクチン開発の裾野の広がり、商業レベルを含めた臨床開発の推進により、現代の人類が抱える感染症の脅威に挑戦したいと思っている。