HIV ワクチン開発の現状と課題点

組み換え遺伝子ワクチンの開発

本多 三男 相澤(小峯)志保子 泉 泰之 早川 智

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

要旨 HIV ウイルスの感染予防とその AIDS 発症予防法の開発は社会的にも解決されるべきプライオリティーの高い課題として残されている。HIV/AIDS の制圧には有効な感染予防ワクチンが最も効果的であることがこれまでのワクチン開発の成果から明らかになっている。近年、その成果と HIV ウイルス・感染・発症者の解析結果に基づいて候補ワクチンが作成され、いくつかの第 3 相臨床試行が世界的規模で行われたが、サルモデルでは効果が認められるものの、人での効果は得られていない。幸い、AIDS 治療薬開発による治療法の開発がすすんできたが、完治できる治療法の開発は今後に残されている。従って、感染予防ワクチンは、現在の HIV/AIDS の制圧には最も効果的な手段であり、その開発が求められている。本稿では直面しているワクチン開発の主な課題点と新規ワクチン開発の現状を我々の試みを交えて紹介する。

はじめに

HIV/AIDS は社会的に人々の健康を脅かす第一の課題として、政治的にも取り上げられてきた。最近、抗ウイルス薬の開発により AIDS 死亡数は減少している。そのためマスコミなどでの啓蒙も少なくなり、社会的に解決されつつある感染症になってきたかのような印象である。このままで時がたてば、HIV/AIDS はインフルエンザのような治療可能なウイルス感染症としてコントロールできるのであろうか？

我が国や WHO の最新レポートをみると、死亡者数は確かにやや減少してきたが、AIDS 患者は増加し続けており、新規感染者数は毎年約 300 万人に達し、HIV/AIDS の感染・発症者は膨大な数に増加している¹⁾。つまり、実態は何ら楽観できない状況が続いている。そのために HIV 予防ワクチンは HIV/AIDS 制圧の決めてとして開発研究が世界的な規模で今なお精力的に進められている²⁻¹⁰⁾。しかし、端的には決めてとなる有効な HIV/AIDS 予防ワクチン開発ができていない現状である。

なぜ有効な HIV/AIDS 予防ワクチンが開発できないのであろうか？ 1976 年 Edward Jenner は天然痘ワクチンを人類最初の予防ワクチンとして作成した。その後、Jenner の贈り物といわれる数々のワクチンが開発され人々の健康の保持・増進に寄与してきた。ウイルスの存在すら明らかでなかった時代に可能となったワクチン開

発は、一方で、その効果を明らかにする仕組みの研究から、医学の始まりとなった。

ヒトは T 細胞がないと生きていけない生物である。言い換えれば、ウイルスや細菌などの病原微生物や毒素などのなかで生きていくには、効率よくそれらを異物として認識し・排除する能力をそなえることが不可欠となる。これまで明らかにされてきたように、人の体には、自己・非自己を認識し異物を排除するのに免疫能が備わっている。すなわち獲得免疫系と自然免疫系があり、T 細胞は免疫反応を司る中心となる細胞で、効果的な記憶 T 細胞の誘導が効率の良い抗原排除に至るワクチン効果の基盤となる。

優れたワクチンとはワクチン接種により、標的抗原の排除能が高いもので、高力価の中和抗体産生能と細胞障害性 T 細胞活性誘導能などからなる。具体的にはワクチン接種後の、抗原ウイルスの感染防御能で判定される。

現在、人で実用化されているワクチンは a) 弱毒化生ワクチン、b) 不活化死菌ワクチン、c) 病原体の構成タンパク質などからなるコンポーネントワクチンあるいはサブユニットワクチン、d) 細菌の毒素を弱めたトキソイドワクチンに大別される。これらはそれぞれ標的となる病原体、その感染症の特性や副作用、社会的な要求に応じて選別され、準備される。HIV/AIDS の場合、a) は病原性の復帰などが問題となり使えないので、b) および c) が適応となるが、これらの方法ではワクチン免疫を有効に誘導できないことが判ってきた。つまり、HIV/AIDS は我々がこれまで遭遇したことがない手ごわい病原体であることを示唆している。

そこで、次世代ワクチン法として効率の良い免疫誘導法が開発され、e) プラスミド DNA ワクチン法と f) 遺伝子組み換えベクターワクチン法が HIV/AIDS 予防ワクチン開発に試みられている (Fig. 1)。

I. 中和抗体指向型 HIV ワクチン開発の難しさ

病原体に感染すると、病原体タンパクは異種抗原として認識され、体の中に抗体が作られる。ご存知のように、この抗体が体を守る仕組みが液性免疫である。HIV 感染でも大量の抗体が作られる。しかし、この中にはウイルス中和抗体は殆ど含まれていない。つまり、感染者の血清や血清抗体を接種しても、HIV 感染防御の効果が期待できないことが判る。この事実だけでも、HIV 感染

症では抗体免疫ワクチンの作成は、非常に難しいことが明らかである。ごく稀な感染者で数万～数十万人に一人の割合で優位な中和抗体産生が認められている。また、中和抗体の抗原部位・構造・遺伝子が明らかにされ、第二世代の中和抗体指向型 HIV ワクチン開発研究がすすめられている。

我々は共同研究で、HIV Env タンパク V3 領域の比較的配列の保存されている短いペプチドを認識する高親和性のキメラ抗体を遺伝子組み換え法で作成し、受動免疫すると、高病原性の simian/human immunodeficiency virus (SHIV) の感染をサルモデルで、完全に阻止することを明らかにした^{10,11)}。この抗体を tailor made に選別した感染者に接種し効果を検索すると、優位に血中ウイルスレベルを低下させることを見出した¹²⁾。この受け身抗

体療法の人への応用を目指して、米国での第一相 b の臨床試行を終え、第 2 相試験が始まりつつある。つまり、中和力価の高い抗体があれば、HIV ウイルスの感染を抑え阻止することが可能であることが判り、実用化の試みがなされつつある。

米国 NIH などのグループで、能動免疫により有効な中和抗体産生が期待できる液性免疫ワクチン産生のチャレンジ実験が続けられている¹³⁾。

II. 細胞性免疫指向型 HIV ワクチンの 防御ワクチンとしての可能性

感染性の生ワクチンを接種すると抗体による液性免疫のみならず細胞障害性 T 細胞 (キラー T 細胞) の誘導による細胞性免疫の両方が誘導され、強いワクチン効果が得られる。以前話題になったが、HIV の弱毒生ワクチンは HIV 感染を抑えることができる。しかし、病原性の可能性があることから実用化は難しい。このワクチン効果は上記からも推測されるように主に細胞性免疫能によると示唆されている。

実際、細胞性免疫の誘導のみで HIV 感染を制御できるだろうか？我々は、サルの免疫不全ウイルス感染症をモデルにして、ウイルス構成タンパクである Gag タンパク遺伝子のみを組み込んだ T 細胞ワクチンを作成し、サルエイズモデルで評価した。細胞性免疫を高いレベルに誘

- **Traditional Strategies**
  - a) Live attenuated viruses
  - b) Whole killed viruses
  - c) Protein subunits
  - d) Toxoid
- **Novel Strategies**
  - e) Plasmid DNA vaccines
  - f) Live recombinant vector

Fig. 1 Current Vaccine Development

A. Monkey Efficacy

B. Survival Rate

Fig. 2 Plasma Viral Loads and CD4⁺ T Cell Counts after Viral Challenge.

Fig. 3 Crystal Structures of H2D^d Complexed with PA9, PI10 and their Comparison with P18I10.

Fig. 4 Model for HIV-1 Env specific CTL induction in DNA/rAd immunization.

導すると、病原性ウイルスの感染をセットポイント以下に抑えるワクチン効果があることを明らかにした (Fig. 2)。また、中和抗体は誘導されていないことを確認した。つまり、細胞性免疫のみでも、有効に誘導できれば、HIV ワクチンとして機能することを見出し報告した¹⁴⁾。

HIV ワクチン開発で考慮すべき主な課題をまとめると、以下にあげられる；

1) HIV の防御免疫が十分には明らかにされていない。HIV-1 の宿主の免疫系からの逃避機序の解明は、エイズワクチンの作製にもきわめて重要に関わってくる。免疫系からの攻撃を巧みにかわし、また宿主の免疫系を崩壊していく HIV-1 に対して有効なワクチンの開発が、現在多くの研究者によって試みられている。しかしこのワク

チンの開発は、これまでの感染症に対する種々の病原体に対するワクチンの開発と比べて困難を極めており、新しい概念に基づく免疫方法の開発などの必要性が求められている。例えば、構造タンパクや調節タンパクの構造活性相関の解析データに基づいたワクチン開発の試みが始まっている。

2) これまでの伝統的ないかなるワクチン開発技術を応用しても、能動免疫で、野生株に対する効果的な中和抗体を産生できない。従って、ウイルス感染を防御できる液性免疫ワクチンの開発は現在のところメドがたっていない。

3) また、絶対的な HIV/AIDS 動物モデルの開発がなされていない。実質的にはサル SIV 感染を HIV の感

染モデルとしており、ギャップが存在する。

III. HIV ワクチンの実用化に向けた試み

このような状況であるので、予防ワクチン開発の期待と開発されれば人々への貢献は、ますます高まることから、開発研究・臨床試行を含めた予防ワクチン開発が進められている。現実的には、HIV 感染を完全に防御するワクチンを目標にするのではなく、予防ワクチン接種により生体に抗 HIV 効果を誘導し、体内のウイルス感染レベルを低下させることに目標が置かれている。その指標となる血清中のウイルス量はセットポイントと呼ばれるが、ウイルス 1000 個/mL 以下に抑えると AIDS の発症をおさえることができることが臨床研究から明らかにされており、セットポイントレベルの上昇に応じて発症が促進していくことが判ってきた。従って少しでも優位に、生体内のウイルス量を減らすことができるワクチンの開発が当面のゴールとして目指されている。

これまでの HIV ワクチン開発の成績では、動物モデルの場合と異なり人ではワクチン接種により、十分には HIV 免疫を誘導できなかったことから、どうすれば良い HIV ワクチン抗原を作れるかが問われている。

上述のように、我々は、細胞性免疫誘導能に優れた組み換え遺伝子ワクチンの開発を目指している。HIV ウイルスの感染により、Env タンパクの V3 部分は主要な細胞性免疫エピトープとして多くの MHC に結合し、T 細胞を活性化して細胞性免疫を誘導する。その MHC タンパクと機能性ペプチドの結合体を結晶化し、解析すると、同一抗原エピトープでも異なった T 細胞を誘導させることができ、一方は、高親和性の T 細胞レセプターを有する特異 T 細胞と結合して同定することができた (Fig. 3, 4)¹⁵⁾。また、用いたベクターにより、挿入した外来性抗原遺伝子に対する誘導が全く異なっていることも明らかにした¹⁶⁾。これらのデータと手法を応用して、学内外の共同研究者と HIV や結核などの重傷感染症のコントロールに向けた開発研究を行っている。

ま と め

HIV 予防ワクチンの開発は必要性が増大しており、今なお社会的にも第一のプライオリティーである。現実的には、HIV 感染による体内のウイルス量を減少させることのできる予防ワクチンを目指して多方面から研究・開発が続けられている。

以下は、第 2 相試験に入っており結果が待たれている；

1. Ad5 ウイルスベクターが人臨床試行で既往症反応などの理由で実質的にワクチン効果がないことから、異なったベクターである Ad26 と Ad35 が代わりに研究・開発されている。

2. ワクシニアウイルスベクターが多能性 CD8 陽性細胞を誘導するのにすぐれていることが明らかにされ、臨床試行に応用されつつある。

我々も、その目標達成にむけて貢献すべく研究活動が続けている。

文 献

- 1) Progress report 2011: Global HIV/AIDS response
- 2) Barouch D. *Nature* 2008; **455**: 613.
- 3) Rerks-Ngarm S, et al. *N Engl J Med* 2009; **361**: 4, 2209.
- 4) Bonsignori M, Haynes BF. *JVI* 2012; **86**: 4688.
- 5) Wu X, et al. *Science* 2010; **329**: 856.
- 6) Zhou T, et al. *Science* 2010; **329**: 811.
- 7) Hansen SG, et al. *Nat Med* 2009; **15**: 293.
- 8) Gasper-Smith N, et al. *JVI* 2008; **82**: 7700.
- 9) Pham N, et al. *PNAS* 2010; **107**: 12198.
- 10) Barouch D. *Nature* 2012; **482**: 89.
- 11) Eda Y, et al. *J. Virol* 2006a. **80**: 5552.
- 12) Eda Y, et al. *J Virol* 2006b. **80**: 5563.
- 13) Gary N, et al. *Science* 2010. **329**: 811.
- 14) Murakami, et al: *AIDS* 2009; **23**: 1485.
- 15) Ami Y, et al. *J Virol*. 2005; **79**: 12871.
- 16) Honda, et al. *J Immunol* 2009; **183**: 2425.
- 17) Flats R, Roychoudhuri R, Honda M, et al. *PNAS* 2011; **108**: 5724 (equal contribution).