

ワクチン開発、これが最善？

Is this our best shot?



Nature Vol.435(404-406)/26 May 2005

Erika Check

インフルエンザの大流行に対抗するワクチンをつくる手だては既にある。しかし、資金や研究、そして政治をめぐる意見の相違は対策を手遅れにしかねない。Erika Check が報告する。

4月初旬のある火曜日の昼下がり。濃い緑色の目をした若い女性が、ニューヨーク州ロチェスター市にある病院の検査室を訪れた。その細い腕から小さじ2杯半ほどの血液採取が済み、ひじの注射跡を丸めた綿で抑えながら、女性は苦手な注射を受けた理由を語ってくれた。29歳のオクサナ（仮名）は、鳥インフルエンザから人々の命を救えるかもしれないワクチンの試験を受けて

「20世紀には3度の大流行があった。今世紀中に1度もないと考えない理由はない」— Klaus Stöhr

いた。「インフルエンザの蔓延を止めるためには、私たちひとりひとりが可能な限りの協力をしなければならないと思います」と彼女は言う。

オクサナは、H5N1 鳥インフルエンザウイルスに対するワクチンの有効性を調べる臨床試験に協力するひとりだ。この試験は米国立衛生研究所（NIH）の資金で実施されており、オクサナを始めと

する450人のボランティアが参加している。しかし彼らの努力も、衛生関係の当局者や各国の首脳、研究者や企業が、多岐にわたる難問に対する答えを迅速に見つけない限り徒労に終わる恐れがある。資金の問題、政治、そしてワクチン製造工程におけるさまざまな課題が、インフルエンザの流行を防ぐためのワクチン開発を停滞させてしまいかもしれない。

これまで長く人類に感染してきた一般的なインフルエンザウイルスに対するワクチン接種は、今に始まった話ではない。2003年には製薬企業各社が、季節的なインフルエンザに対する2億9200万人分のワクチンを販売している¹。しかし、鳥類から種を越えて広がる流行性ウイルス株は、一般的なインフルエンザウイルスとはかなり異なり、人を対象とする従来のワクチン

によって生じる免疫応答は役に立たない可能性もある。

H5N1株などの危険性の高い鳥インフルエンザウイルスは、二つの経路で流行性ウイルスへと姿を変えることが知られている。一つは、ウイルスが変異を起こして人間どうして伝染する経路。もう一つは、その遺伝子を一般的なヒトインフルエンザウイルス株と交換する経路である（コラム「死のコンビネーション」参照）。ひとたび流行株が出現すれば、研究者たちは有効なワクチンをつくるため必死の競争に入る。

だが、ワクチンの製造には数か月かかり、その間に流行性ウイルスが地球を一回りしてしまうこともあり得る。このため研究者たちは現在、鳥インフルエンザのなかでも最も危険性の高い二つの株であるH5N1とH9N2に対するヒト用ワクチンの試験を急いでいる。仮に流

A. WONG/GETTY IMAGES

行株がどちらかのウイルスから進化すれば、現在検討が進められているワクチンでは完全には対応できないかもしれない。しかしそれでも、ある程度の防御にはなるワクチンが得られる可能性がある。

今年、少なくとも 10 件の同様の臨床試験の実施がオーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、日本で計画されている。タイとベトナムでは試験計画書の作成が進む。また米国では既に、オクサナたちボランティアの協力を得て臨床試験が開始されている。

これは明るい知らせだ。わずか 7 か月前には、世界保健機関 (WHO) のインフルエンザウイルス対策専門グループのチーフ、Klaus Stöhr が、世界はあたかも居眠り運転をしているような状態にあるとの警告を発していた。当時は、鳥インフルエンザに対するヒト用ワクチンの臨床試験を計画していたのは 2 か国に過ぎず、WHO は問題の重大さを呼びかけるために、ワクチンメーカーと政府当局者による会議を開催した。「今

日、流行性インフルエンザのワクチンを開発しようという動きはほとんどありません」と、ジュネーブで開催された会議の席上で Stöhr は訴えた。「20 世紀には 3 度の大流行を経験しました。今世紀中には 1 度もないと考える理由はどこにもありません」

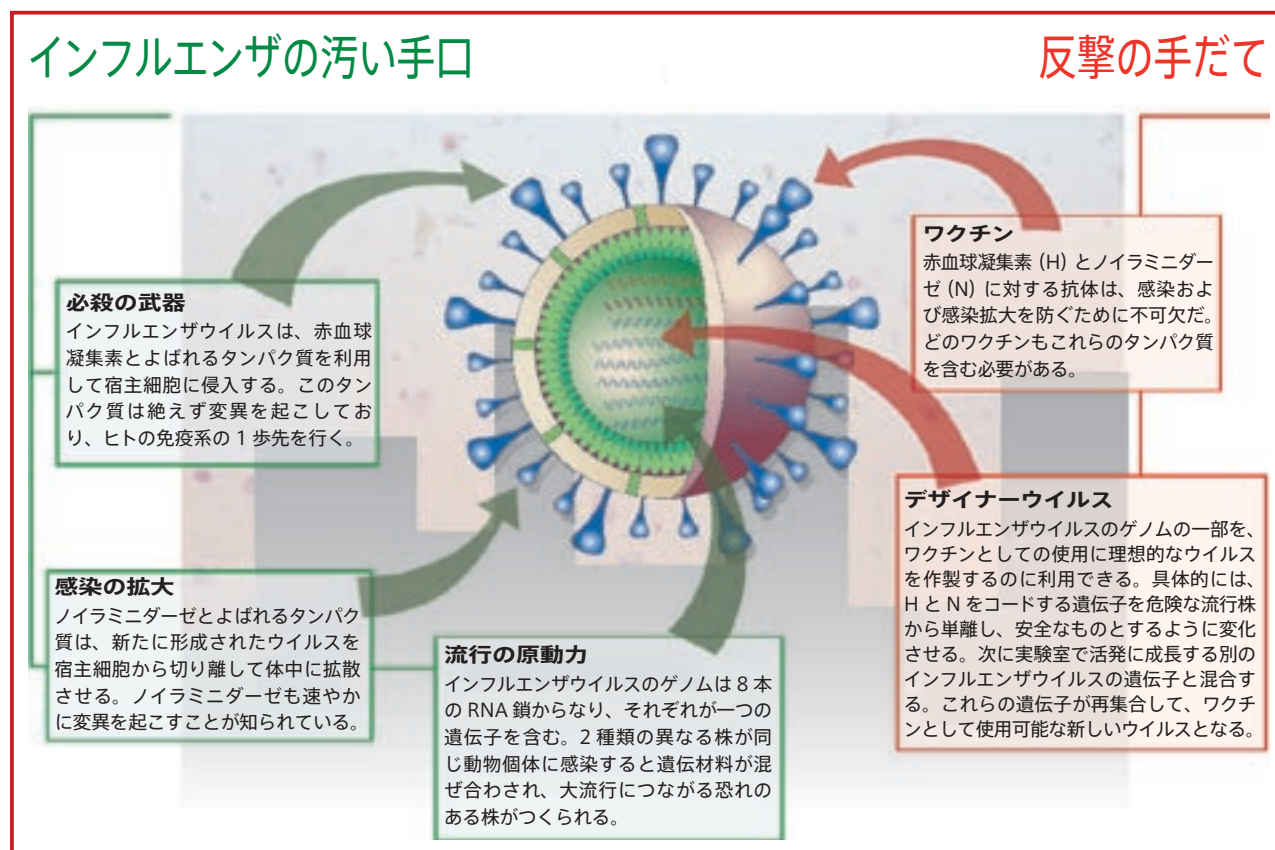
ワクチンを作る

H9N2 ウイルスワクチンに関して行われた初期の小規模臨床試験の結果、鳥インフルエンザワクチンに対するヒトの免疫系は、「アジュバント」とよばれる成分による追加的な刺激を加えると良好に反応する可能性があることがわかった²⁻⁴。アジュバントは免疫系を「刺激して」、対ワクチン応答を劇的に強める化学的な添加物である。しかし大半の国々では、インフルエンザワクチンにアジュバントを添加することが認められていないため、さらなる検討が必要だ。このためさらに時間がかかることになる。米国政府は、アジュバントによって増強された対 H5N1 株ワクチンの試験

にも予算を配分すると表明している。しかし今のところは、オクサナが参加しているアジュバントを含まないワクチンの臨床試験が唯一の試験である。

インフルエンザワクチンを製造する際には一般に、ウイルスをニワトリの受精卵に注入し、ウイルスの自己複製を待ち、その後化学物質でウイルスを死滅させてゆく。だがその前に、ウイルスが卵の中で充分成長するように修飾を施す必要がある。これは従来、受精卵に 2 種類のインフルエンザ株を感染させることで行われていた。一つは、疾患の原因となる「野生」のウイルスで、もう一つは、ニワトリの受精卵の中で活発に成長する実験用ウイルスである。すべてが計画通りに進めば、2 種類のウイルスは互いの遺伝子を交換し、再集合後に、野生型ウイルスに対して作用するワクチン株となる。ただし、成功するためには時間と運が必要である。運がなければワクチンの製造は予定より数か月遅れることもある。

現在、インフルエンザウイルスの作製は、



5年前に完成されたばかりの「リバー
ス・ジェネティクス」とよばれる手法で
時間を短縮することが可能だ⁵。この手
法では、インフルエンザウイルスの遺伝
子を切り出して、プラスミドとよばれる
環状 DNA の中に組み入れる。こうして
作られたプラスミドは、完全な形状のウ
イルス粒子を実験室のなかで再構成し
ていく。リバーシ・ジェネティクス法を
用いることで研究者たちは、自然の力
による遺伝子の再集合をただ期待して
待つことなく、必要な型のウイルスを正
確に作れるようになった。

このリバーシ・ジェネティクス法で既
に、H5N1 ウイルスに対する候補ワク
チンが作られている^{6,7}。個々のインフル
エンザウイルスは、その外殻を構成する、
赤血球凝集素 (haemagglutinin; H)
とノイラミニダーゼ (neuraminidase;
N) の 2 種類のタンパク質の型によって
命名されている (図「インフルエンザの
汚い手口」参照)。これらのタンパク質
をコードする遺伝子は絶えず変異を起こ
しており、結果として多種多様なウイ
ルスが出現することになる。H5N1 ウ
イルスに対するワクチンをつくるため
には、最初に H5N1 に由来する赤血球凝
集素の遺伝子を変化させて致死性の低
い株をつくり、次にリ
バーシ・ジェネティクス
法で遺伝子がモザイク状
のワクチン株をつくる。

オクサナが参加してい
る臨床試験では、セント・ジュード小児
研究病院 (テネシー州メンフィス) のチ
ームがこの手法で開発したワクチンの一
つが検討されている。一方 NIH では、
Kanta Subbarao と Brian Murphy 率
いる研究グループが、H5N1 や H9N2
を始めとする多様な鳥インフルエンザ
株に対する一連のワクチンの作製を進
めている。これらのワクチン接種は、死
んだウイルスを注射する一般的なイン
フルエンザワクチンとは違い、弱毒化し
た生ウイルスを鼻腔内スプレーすること
で行われる。研究者たちは、こうした方
法で、より強力な免疫応答が生じるこ

とを期待している。

原点に戻る

しかし、流行株が検討済みのワクチン株
と大きく異なってしまった場合、新た
なワクチンをまたゼロから作らなけれ
ばならない。セント・ジュード研究病
院の研究者たちは、流行株のサンプル
を入手してから 4 週間もあればワクチ
ン株を作れるだろうと語る⁸。ただし、こ
こに問題がある。リバーシ・ジェネテ
ィクス法は特許の対象で、ワクチンを作
ろうとする企業は特許権所有者にその
使用料を支払わなければならない。企
業は当然二の足を踏むが、研究者たち
によれば、業界は現状を何とか打開し
ようとしているという。

たとえ知的所有権の問題が解決して
も、流行を抑えるために十分な数のワ
クチンの生産態勢を整えるためには非
常にむずかしい問題がある。ワクチン
メーカーは現在、毎年 3 億人分のイン
フルエンザワクチンを製造している。流
行時には数十億人分が必要となるだろ
う。どうしてワクチンメーカーはこの
ギャップを埋めようとししないのか。

その答えは金にある。インフルエン
ザワクチンは、大ヒット薬剤で莫大な利
益を得られるという製薬企
業にとって利益が上がる
ばかりのビジネスではな
い。またワクチン事業に
は大きなリスクが伴う。

健康な人に注射して、効果よりも有
害な作用が現れてしまったら、コストの
大きい法廷闘争と、企業としての評判
の下落が待ち受けている。もっと言
うと、インフルエンザの流行はそもそ
も起らないかもしれない。そういう
状況で経営者たちは、使用されないか
もしれない新たな工場への資金投入に
踏み切れないでいる。

こうした状況から現在、ワクチンメ
ーカーは製造能力を抑えている。また
製造能力は、研究用の標準的なニワ
トリ受精卵の供給量によっても制限さ
れる。培養細胞液を満たした金属製の
巨大な



運だのみ：ニワトリの卵でウイルスを増や
すインフルエンザワクチン製造法は失敗す
る率が比較的高い。

培養槽内でウイルスを増やすことが
できれば、ニワトリの卵を使う方法より
作業は迅速に進むだろう。しかし、工
場の設備を一新するためには莫大な費
用がかかる。「流行というのはまったく
予想できない非常にまれな現象なので
、ワクチンのような準備型事業に企業
としてかかわることは困難です」と、
グラクソスミスクライン社のワクチン
製造部門 (ドイツ・ドレスデン) の責
任者 Norbert Hehme は語る。

政府は、一般的な非流行性インフル
エンザに対するワクチンの使用機会を
増やすことで、製薬企業に対してワク
チンビジネスに立ち返るように説得
できるかもしれない。たとえばカナ
ダのオンタリオ州では、標準的な
インフルエンザワクチンによる予防接
種が全住民を対象に毎年実施されて
いる。また昨年 8 月には米国政府が
、すべての乳児を対象に推奨するワ
クチンリストにインフルエンザの予
防接種を加えた。こうした措置は、
自社製品を使用する人々が必ずい
ることから、企業側を後押しする。
米国保健社会福祉省のワクチンプロ
グラム室の代表を務める Bruce Gel
lin は、さらに多くのメーカーが流
行株に対するワ

「大流行の発生後には、多くの研究者が、流行を防ぐために何をしてもしなかったかということに関して説明責任を求められることになるだろう」 — Michael Osterholm

死のコンビネーション

致死性の高い鳥インフルエンザウイルスがその遺伝子を一般的なヒトウイルス株の遺伝子と交換し、何百万人もの命を奪う恐れのあるウイルスが出現するかどうかを評価するために、イヌの腎臓細胞は有用な材料だとされている。現在、イヌの細胞を用いて、ジョージア州アトランタにある米国疾病対策予防センター (CDC) のウイルス学者たちは、H5N1 鳥インフルエンザウイルスと一般的なヒトインフルエンザウイルス株の遺伝子のさまざまな組み合わせを対象に検討を進めている。

今年 1 月、CDC のウイルス学者たちは厳しい管理の下で、リバース・ジェネティクス法 (本文参照) を用いて、自然界における遺伝子の「混ぜ合わせ」を模倣する実験をはじめた。具体的には H5N1 株を土台として使用し、H3N2 ヒトインフルエンザウイルスの 8 個の遺伝子とのさまざまな組み合わせを複製している。

254 通りの組み合わせが考えられるが、初期の実験ではまず、哺乳類で生き残れるかどうかを基準に単純に選別される。イヌの細胞を使用する理由はここにある。「系統的に検討を進めています」と CDC のインフルエンザ部門の責任者 Nancy Cox は説明する。今秋 Cox の研究チームは、どの組み合わせ

せの株が生き残り、伝染力が高いかを確認するため、生きた動物を対象に、さらに踏み込んだ実験を予定している。この実験は、流行株がどのような姿になるのか下見することを目的としている。研究者にとっては、特に脅威となるだろう新しいウイルスを探索するための出発点となる。

エラスムス大学 (オランダ・ロッテルダム) のウイルス学者 Albert Osterhaus は、同様の研究を開始するための当局の承認を待っているところだ。今後 2 か月以内には承認が得られると期待する Osterhaus は、動物実験が最大の難関となるだろうと語る。「伝染力を調べる実験は難しいことで有名です。人がおかれる通常の条件を再現しなくてはならないからです」

Osterhaus はまた、H7N7 などの他のウイルス株の伝染力を調べる研究も実施したいと考えている。H7N7 ウイルスはオランダで 2003 年に鳥類から人へと伝染し、結膜炎を含む症状が現れ、死者も 1 人出た。「H5 が注目されるのは当然ですが、他の鳥インフルエンザウイルスが同様の脅威となることを忘れてはなりません」と Osterhaus は語る。

こうした研究には反対意見も根強い。なぜなら、バイオテロリストに大惨事を引き起こすためのレシピを渡すことになりかねな



Nancy Cox は、流行株となる可能性の高いインフルエンザウイルスを探している。

いからだ。Cox と Osterhaus は、使用するリバース・ジェネティクス法は大半のテロリスト集団の手には追えないものだと指摘する。「ただし、我々が真に危険なウイルスの出現を目撃した場合は、得られた情報は開示しないことになるでしょう」と Cox は付け加えた。

さらに憂慮されるのは、自然界の仕事のほうが多く、こうした危険なウイルスができあがってしまうかもしれないことだ。Cox と Osterhaus は、勝利の予想が立たない時間との競争のただ中に自分たちがいることを承知している。Osterhaus によれば、「いつ流行株が現れるか、それはまったくわからない」のである。 **Roxanne Khamsi**

クチンの製造の可能性を検討中だと話す。「メーカーが関心を寄せているという事実は、市場が現在、より魅力あるものとなりつつあるということです」

しかし、企業が利益を追求していくなかで、一部の国はこの動きから取り残されると考えられる。2003 年には、日本や米国をはじめとする裕福な 9 か国が世界のインフルエンザワクチンの 62% を使用した¹。しかし、鳥インフルエンザの流行が激しい地域は、ワクチンを多くは買えない貧しい国々だ。ベトナムやタイは、インフルエンザワクチンの臨床試験を計画しているが、予備的な試みに留まる。このため流行の発生地と思われる国々では、初期の段階ではまったく無防備のままとなる可能性が高い。

こうした状況は、関係国にとって、引いては世界のすべての人々にとって悲劇となるだろう。仮に裕福な国々が備蓄ワクチンの供給を制限し、東南アジ

アにおける流行性インフルエンザの拡大を見過ごすことにでもなれば、世界的な流行は速まるだろう。公衆衛生の専門家たちは、各国政府が備蓄ワクチンを共有することを直ちに誓約すべきであると発言している。しかし、公式の話し合いがもたれる予定はない。「ワクチンを共有するしくみに関する案はいくつかありますが、現実には、ワクチンの製造能力を持つ国が何らかの提案をしたことはありません」と Stöhr は語る。

手遅れにならないうちに、こうした問題に速やかに取組まなければならないと専門家は指摘する。ワシントン DC ではこの 4 月、米国医学研究所が召集した専門家であふれた会議で、ミネソタ大学の Michael Osterholm が問題提起を行った。「大流行が起これば、9・11 後のような委員会が開かれることになるだろう」と、2001 年のテロ攻撃に対する準備状況について調査を担当した米国政

府高官の委員会に言及して Osterholm は語った。「多くの研究者が、流行を防ぐために何をして何をしなかったかということに関して、委員会に対して説明責任を求められることになると思われる」。有効なワクチンの製造能力を抑えたままの政府と企業もまた、同じことが問われるに違いない。 ■

Erika Check は、*Nature* の生物医学部門担当記者 (ワシントン)。

1. Fedson, D. S. *J. Pub. Health Pol.* **26**, 4-29 (2005).
2. Hehme, N., Engelmann, H., Kunzel, W., Neumeier, E. & Sanger, R. *Med. Microbiol. Immunol.* **191**, 203-208 (2002).
3. Stephenson, I. *et al. Lancet* **362**, 1959-1966 (2003).
4. Wood, J. M. & Robertson, J. S. *Nature Rev. Microbiol.* **2**, 842-847 (2004).
5. Hoffmann, E., Neumann, G., Kawaoka, Y., Hobom, G. & Webster, R. G. *J. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **97**, 6108-6113(2000).
6. Subbarao, K. *et al. Virology* **305**, 192-200 (2003).
7. Lipatov, A. S., Webby, R. J., Govorkova, E. A., Krauss, S. & Webster, R. G. *J. Infect. Dis.* **191**, 1216-1220 (2005).
8. Webby, R. J. *et al. Lancet* **363**, 1099-1103 (2004).