

THE END OF THE BEGINNING

マラリアワクチン完成に向けて

Nature Vol.451 (1042-1046) / 28 February 2008

数十年の研究を経てようやく、先駆けとなるマラリアワクチンの臨床試験が最終段階に到達しそうである。マラリアとの闘いを取り上げたこの特集記事では、完璧にはほど遠いが、新しい方向性を示して何千人もの人命を救う可能性のあるワクチンについて、Brendan Maher が取材報告する。

1987年のこと、Rip Ballou はアイスクリームの紙製容器を自分の腕にテープで貼りつけた。それはまさにこの若い米国陸軍医が、医学の進歩に貢献しているところだった。容器の中では、腹をすかせた5匹の蚊が食事に取りかかろうとしている。あれは気持ちのいいものじゃなかったと、Ballou はしかめっ面をしつつ、「腕に襲いかかろうとする」蚊の一団のことを思い出していった。これらの蚊には既にマラリア原虫が感染しており、自分もまもなくマラリアに感染することがわかっていたのだから、なおさら心は乱れた。

Ballou はウォルター・リード陸軍研究所 (WRAIR; 米国メリーランド州シルバースプリング) の同僚5人と、マラリアワクチンの候補の1つであるFSV-1の試験をしている最中だった。

彼ら6人は既に1年前にFSV-1を接種されており、今回は、接種の結果どのような免疫が生じているかを、実際に感染させて調べる段階だった。蚊の吸血から9日目に、ワクチンを打っていない1人の対照群被験者（被験者はいずれも志願者）は原虫検査で陽性反応が現れ、彼の全身から原虫を駆除するために薬剤が投与された。2人目の対照群被験者と3人のワクチン接種被験者も、マラリア原虫に対する抵抗性を示さず、すぐに同じ経過をたどり薬剤投与の処置を受けた。

11日目になって、6人の接種被験者のうちさらに1人の体調が悪くなった。海軍からWRAIRに出向していたStephen Hoffman が、サンディエゴでレクチャーを受けているときに体の震えに襲われたのである。12日目には、



マラリア原虫を媒介するハマダラカ。

Ballou がパーティーで不調を感じ始めた。その不調は、彼が飲んでいた自家醸造ビールのせいなのか、それとも彼の赤血球を破壊しているマラリア原虫のせいなのかははっきりしなかったが、彼は妻と車で帰宅した。まもなく悪寒と発熱を周期的に繰り返すようになり、経験したことのないような強い頭痛に襲われた。「それまでの人生であんなに体調が悪くなったことはなかった。この体験のおかげで、マラリアに対する強い畏怖の念がわいた」と彼はいう。ここまでで、接種被験者6人のうち5人が倒れたことになる。

しかし、6人目のワクチン接種者であるDaniel Gordonは、その後4週間以上たってもまだ大丈夫だった。単一のワクチンで初めてマラリアが予防できたのである¹。

この最初の希望の芽は、WRAIRと製薬会社である GlaxoSmithKline (GSK) 社の大規模な共同研究へと成長をとげた。この共同研究のおかげで、FSV-1 ワクチンから派生した RTS,S という奇妙な名前のワクチンが、世界で「最先端」のマラリアワクチンとなった。最先端というのは、薬の認可前に踏むべき段階の最後にあたる臨床試験の第 III 相 (フェーズ III) が、今年 9 月までに始まる可能性があるからである。これがうまくいけば、このワクチンは認可を受けて 2011 年までに使用できるだろう。

ここに至るために、Ballou たちは熱帯医学の道に進んだ多くの研究者と同様に、決断力、想像力、忍耐力の何たるかを身をもって示してくれた。また、この研究分野により特異なこと、つまり大金を要するというのだということもわかった。GSK 社と協力パートナーたちは次の臨床試験段階の完了までに、総計で 5 億ドル (約 500 億円) 以上を費やすことになるだろう。「マラリアワクチンを開発する場合、社会がその費用を負担せざるをえないだろうと我々は確信していた」と語るのは、ベルギーのリクセンサールにある研究施設でこのマラリアワクチンを研究している GSK

Biologicals 社の社長兼ゼネラルマネージャー、Jean Stéphenne である。

そして、この確信はここ数年で現実のものとなってきている。個人寄付者や各国政府は、発展途上諸国において予防接種の普及に努める GAVI アライアンス (ワクチン予防接種世界同盟) などのプロジェクトに、何億ドルも注ぎ込んでいるのだ。そして各国政府に対して、ワクチンが将来入手可能になった際の購入を誓約してあらかじめ一定金額を支払っておく、「事前買い取り制度 (advanced market commitment)」を約束すべきだという圧力がますます高まっている。

しかし、もし RTS,S がこうした制度で購入される最初のワクチンになるとしても、ワクチンとしての本来の目標にはほど遠いだろう。1987 年の最初の試行で予防できたのが 6 人のうちわずか 1 人という有効性が明らかになって以来、改善されてはきたものの、大幅に進歩したわけではない。感染に対する RTS,S の有効性はよくても部分的であり、おそらく 30% ぐらいかと思われる。なかには、このワクチンによって重症マラリアの程度が 50% 軽減できるのではないかと予測する向きもある。あるいは、最もマラリアにかかりやすい乳幼児がマラリア禍を生き残れる可能性を高めるには、それで十分かもしれない。しかし、有効性の高いワクチンというにはまだまだ十分ではないのである。

軍が起源

マラリア研究には、高温多湿地域で戦闘を行う陸海軍が以前から関心をもっていた。米軍がニューヨーク大学の放射線照射マラリア原虫に関する研究に資金提供を始めたのは、ベトナム戦争のさなかだった。その研究から、放射線照射したマラリア原虫は非感染性となり、なおかつ実験動物に免疫を付与できることがわかった。この研究成果は 1973 年の金字塔ともよべる論文² に発表された。その中で、放射線照射したスポロゾイトを接種したヒトにおいて、長期持続性の予防免疫が得られたことが報告

された。スポロゾイトはマラリア原虫の生活環の一時期にあたる虫体で、蚊の唾液腺に集まり、吸血時にヒト体内にもち込まれて肝臓まで移動する。

しかし、放射線照射したスポロゾイトはあまり実用的な手法として考えられていなかった。なぜなら、こうしたスポロゾイトを作製するには生きて蚊とヒトの血液が必要だったからである (Hoffman は現在、メリーランド州ロックビルに自身が設立した Sanaria 社でこの結論を再検討しているところである)。代わりに研究者たちは、放射線照射したスポロゾイトの何が免疫防御をもたらしたのか、また、どうやったら遺伝子操作の新技术で非感染性のスポロイドを大量生産できるかを探り出そうとした。

1980 年代初頭、米国立衛生研究所と WRAIR の研究グループがスポロゾイトに対する抗体を使用して、「スポロゾイト周囲」タンパク質 (CSP) を特定し、それに対応する遺伝子をクローン化した³。WRAIR との共同研究で、当時はペンシルベニア州フィラデルフィアにあった旧 SmithKline Beckman 社の研究所は、抗体の主要な標的とみられていたタンパク質がもつ反復パターンに照準を合わせていた。このタンパク質断片は、細菌にクローンとして導入した遺伝子から作り出され、FSV-1 の主要な成分となった。

その後の数年間で、フィラデルフィアにいる Ballou と SmithKline 社の研究者たちは、このテーマについて数通りの方法を試した。しかし SmithKline 社はワクチン開発事業の大部分をリクセンサールに移し、そこで最近、小規模だが機動力のある Recherche et Industrie Thérapeutiques という研究所を買収した。Ballou たちが自分の体で感染実験をしていたちょうど同じころ、Joe Cohen がリクセンサールで同プロジェクトを引き継ぎ、CSP に関する新たな計画を立てた。

Cohen は、CSP 由来の反復配列断片を実際のワクチンへ転用するにあたって、SmithKline 社が B 型肝炎の組み



1987 年に自らマラリアにかかろうとしている Rip Ballou。

換えワクチンである Engerix-B の開発成功から得た種々の知見を生かそうと考えた。Engerix-B の成分は、B 型肝炎ウイルスに由来し酵母で産生させたウイルス表面抗原タンパク質である。このタンパク質は十分な高濃度条件で自発的にウイルス様粒子を形成する。この粒子は、抗体のかかわる免疫系部分に対して、遊離型抗原タンパク質よりも大きい作用を及ぼす。Cohen は、CSP 由来の反復領域をこの肝炎ウイルス表面抗原タンパク質と融合させることで、CSP 断片が飾りのようについた同様の粒子を作製し、これでスポロゾイトを標的とする抗体の産生を引き起こすことができるのではないかと考えた。

ただし抗体だけでは免疫を誘発するのに十分でないという疑いが根強かったので、Cohen は、CSP の尾部末端に由来する断片も加えることにした。この部分は、免疫系のうち抗体とは別の防御機構、つまり T 細胞に感染細胞を攻撃させる仕組みに関与しているらしいと考えられていた。その結果できたのが Cohen いうところの「ダブルパンチ」で、抗体誘導反復配列 (R)、T 細胞白血球に認識される部分 (T)、そして B 型肝炎ウイルス表面抗原 (S) を含むタンパク質の遺伝子だった。

だが、これらすべてを添加しても、この表面抗原タンパク質には自己集合の能力が欠けていた。何度も細かい改良を重ね、Cohen はついに、自己集合能力を回復させる方法を探り当てた。RTS とただの S を 1:4 にするのである。こうして RTS,S は誕生した。

ワクチン製造工場

Cohen は、灰色のモジャモジャな髪をした、感じのいい礼儀正しい人である。彼は、RTS,S が開発されたリクセンサール研究施設周辺を来訪者に案内するときはいつも、全員のためにドアを開けて押さえ、ぎこちないダンスのようなステップを踏んで、ふたたび列の先頭に立って歩いた。

Cohen が RTS,S の誕生に果たした

功績（実際、特許は彼の名前で登録されている）を、Ballou たちはいろいろ語ってくれたが、Cohen 自身はそうした賞賛にまったく関心を示さず、成功はチームの尽力によるものだとして強く主張している。しかし、彼が GSK 社のリクセンサール研究施設の平凡な建物の平凡なドアを開けて、訪問者たちをワクチン製造施設へ案内するときのようすは、間違いなく誇らしげである。長い廊下の片側にある膝までの高さの窓からは、発酵ルームが見渡せる。そこでは、クリーンルーム用の紙製スーツを着た技術者たちが、ディッシュ上の酵母のコロニーをピックアップし、1600 リットルのタンクいっぱいになるまで培養している。反対側に並んだ別の窓からは、さらに大勢の技術者たちが、たくさんのコンピュータを駆使して発酵をモニターしているのが見える。現在は試験稼働中だが、Cohen によると、この施設がもつ本来の処理能力でいったん稼働すれば、年間数千万本分の RTS,S ワクチンを製造できるだろうという。Cohen たちは、目前に差し迫っているフェーズ III 臨床試験では 1 万 6000 人の乳幼児を対象にしたいと考えており、そのために必要な人数分のワクチンを供給するのに十二分な製造能力がこの施設には既に備わっているのだ。この臨床試験は、アフリカ 7 か国の 10 か所の調査拠点で実施される予定である。

これは、このプロジェクトがいかに迅速に進行しているかを示す 1 つの指標となっている。研究施設から 20 キロメートル離れたブリュッセルでは、アフリカ各地からやってきた臨床試験参加の医師たちが、グランドパレスすぐ近くの、ほどよくしゃれたシェラトンホテルに到着している。その中に、タンザニアのバガモヨにある調査拠点のイファカラ保健研究開発センターを監督する Salim Abdulla がいた。彼は、調査拠点リーダーたちで構成される公的活動組織、臨床試験パートナーシップ委員会（年に 1 回会議が開催される）の現議長である。彼は甲高い笑い声を何度もあげ、



Joe Cohen は、RTS,S ワクチンに必要な遺伝子群を調整した。

30 時間の長旅を経て到着したことも、次の 2 日間が熾烈なものになることも気にしていないようだった。優先事項は、フェーズ III 臨床試験に加わることになるさまざまな調査拠点が、重症マラリアをどう定義するのかということである。その尺度はこれまでなかなか統一できなかった。「彼らは同じ医学校に通い、同じ講義を受けたはずなのに、意見が一致しないのです」と Abdulla はいう。ホテルのロビーでの話題は、ケニアにある 2 つの調査拠点の状況に集中した。ケニアでは、2007 年末に行われた選挙を巡って、武力衝突が続いている。

すぐれた設計のウイルス様粒子から国際政治や数千万ドル投入の臨床試験まで、委員会の議事は盛りだくさんであり、その日程は厳しいものであった。第一の要件は、RTS,S の費用に見合う最大級の免疫効果を得る方法を見いだすこと、すなわち適正なアジュバント（ワクチンの効果を増強する補助製剤）を選択することだった。エール大学の免疫学者である Charles Janeway がよく引き合いに出す言葉によれば、アジュバントは、「表ざたにできない秘密」である。アジュバントは、水酸化アルミニウムなどの非生物性化学物質から細菌の細胞壁片まで多岐にわた

り、一緒に投与されるワクチンに対する免疫応答を増強させるが、その仕組みが解明され始めたのはごく最近である。1980年代に、Stéphenne はしばしば SmithKline 社に対して、リクセンサルに重点的に投資すべきだと意見した。その理由の1つは、アジュバント製剤をもっと改善すれば、開発がむずかしいワクチンの有効性を一段階引き上げることができるだろうというものだった。マラリア抑制では、感染したヒトの体内で複雑な生活環をもつ原虫に対する免疫という、これまでに類をみない機能をもつワクチンを目指しており、その中でアジュバントは忘れられた存在だった。

ところが、1990年に実施された RTS,S の第1回ヒト感染臨床試験によって、アジュバントが極めて重要なことが明らかになった。あるアジュバント製剤を使った場合には RTS,S の効果がな

かったが、別のアジュバント製剤を使ったところ、8人の被験者のうち2人で防御効果が現れ、T細胞応答の徴候がみられた。「関係者は色めき立った」と、当時 Ballou の部署で少佐だった Gray Heppner は語る。現在は WRAIR で大佐となっている Heppner は、軍のマラリア対策プログラムに関する広い知識をもち、そうした知識の共有に努めたいと考えている。

Heppner は、まずアカゲザルでの反応をみるための実験プロトコルを手早く作成した。この実験には、薄暗いサル飼育小屋で皮膚試験へのサルの反応を評価するという困難な作業を伴ったが、それを乗り越え、彼は勝利の報償を手にした。それは、チリ産樹木の *Quillaja saponaria* の抽出液である QS21 とホスホリル脂質 A (MPL) とを含む水中油型エマルジョンであった。この「AS02」

アジュバントを用いた第1回ヒト臨床試験は1996年に行われ、7人のうち6人という高率で免疫防御がみられた⁴。「あのときは、私たちにとって最高にうれしい瞬間だった」と Ballou はいう。

しかし、RTS,S について祝杯気分が大いに高まった一方で、気持ちを引き締めるような結果も出てきた。5人の被験者が RTS,S/AS02 の接種を受け、1回目の感染実験から6か月後に、もう一度アイスクリーム容器の実験を受けた。このときは、1人を除いて全員が体調を崩した⁵。このパターンは総じて、その後ずっと続いた。このワクチンの防御効果は、時間経過とともに急速に落ちたのである。

それにもかかわらず、得られた結果は現地調査へ移行するのに十分だとみなされた。1998年の夏、ガンビアの男性250人に RTS,S/AS02 か狂犬病

最近もしくは現在開発中のマラリアワクチンの一部

標的とする感染ステージ	ワクチン	抗原	フェーズ (相)	実施場所	開発者
赤外型原虫 (スポロゾイト細胞またはスポロゾイトの感染した肝細胞を標的とする)	RTS,S に AS01/AS02 を添加	スポロゾイト周囲タンパク質 (CSP)	Ib/IIb	アフリカの複数拠点	GlaxoSmithKline 社
	鶏痘 (FP) 9/ 改変ワクシニアウイルス Ankara (MVA)、ME-TRAP	多エピトープトロンボスポンジン関連タンパク質 (ME-TRAP)	Ib	ケニア	オックスフォード大学
	サルアデノウイルス /MVA	ME-TRAP	Ia/Ib	英国	オックスフォード大学
	肝臓感染ステージ抗原 (LSA) 1/AS02	LSA-1	Ia/IIa	米国	ウォルター・リード陸軍研究所 (WRAIR)
	ヒトアデノウイルス血清型 35 (AdHu35)	CSP	Ia	米国	Crucell 社
赤内型原虫 (ヒト赤血球に感染したメロゾイト細胞を標的とする)	熱帯熱マラリアタンパク質 (FMP) 1/AS02	MSP1 ₄₂	Ib/IIb	ケニア/マリ	WRAIR
	頂端膜抗原 (AMA) 1/AS02	AMA1	Ia/IIa	米国	WRAIR
	両アレル型メロゾイト表面タンパク質 (MSP) 1 ₄₂ /Alum	MSP1	Ia	米国	米国衛生研究所 (NIH)
	AMA1 C1/Alum + CpG	AMA	Ia/Ib	米国/マリ	NIH
	pfAMA1-FVO _[25-545]	AMA1	Ia/Ib	オランダ/マリ	生物医学霊長類研究センター (オランダ)
	GMZ2	グルタミン酸に富むタンパク質 /MSP3	Ia	ドイツ	スタテンス血清研究所 (デンマーク)
	PfCp2.9	AMA1/MSP1 ₁₉	Ia	中国	Shanghai Wanxing 社
MSP3- 合成ペプチド長鎖	MSP3	Ib	タンザニア	パスツール研究所	
複数 (複数ステージの原虫を標的とする)	FP9/MVA ポリタンパク質	6つの抗原	IIa	英国	オックスフォード大学
	PEV3a	AMA1/CSP	IIa	英国	Pevion 社
	アデノウイルス 5	AMA1/CSP	I/IIa	米国	米国海軍

ワクチンのどちらかを3回分接種し、15週間にわたって追跡調査した。盲検試験として行われたこの調査の、対照群と接種群の差異についての解析作業は、その翌年にリクセンサールで行われた。こうした解析は根気のいる作業である。このデータの意味を知っている統計学者たちは、調査における規則の順守率、対象の無作為化、有害事象、被験者の免疫原性など調査のあらゆる側面を踏まえて、実際に調査研究を行った研究者たちへ結果を報告した。彼らは、盲検試験のために、何の調査であるかこのときまでまったく知らなかったのである。聴衆に混じっていた Ballou は不安げだった。

解析の結果は解釈がむずかしいものだった。追跡調査中、RTS,S/AS02 ワクチンを接種された男性 131 人のうち 81 人で、血中に検出可能な数の原虫が認められた。対照群では、119 人のうち 80 人が検査で陽性だった⁶。前者が 62%、後者が 67% で、あまり差がなかったのである。Heppner はこう話す。「実感として、これは重要というにはあまりにも低い数字でした。ところが Ballou 博士が、『ちょっと待って。見てみる、臨床試験の最初のほうではワクチンの効果が出ている』といったのです」。実際、追跡調査の最初の 9 週間は、RTS,S/AS02 ワクチンは 70% もの有効性を示し、その後の 6 週間で徐々にゼロまで下がっていった。「何が起こったのかを知るため、追加のちょっとした調査と統計学者による解析が行われました」と Ballou は話す。彼らが被験者としたのは、さまざまな年齢層の成人であり、これらの成人の多くは過去に何度もマラリアにかかっていて自然免疫をある程度獲得していた。さらに事態を困惑させた要因として、感染者が出るにつれて、症例として数えられるはずの被験者プールが縮小していったことが挙げられる。

支援による恩恵

SmithKline 社、WRAIR、そしてガンビアの協力者たちはすぐさま、その

翌年の夏に、前回接種対象となった男性の一部に引き続き追加免疫を施すことを決定した。そして追跡調査から、RTS,S/AS02 ワクチンが 2 通りに働くことを示す強力な手がかりが得られた。感染を防御する場合と、感染はするが症状を弱める場合があるのだ。SmithKline 社は、このような防御と症状の緩和が可能なワクチンであれば、感染で最も被害を受けやすい人々の命を救えると判断した。最もマラリアにかかりやすいのは子どもたちである。アフリカでは、マラリアによる死亡数の 75% を 5 歳未満の乳幼児が占めていると考えられている。

そこで SmithKline 社は、次の臨床試験の被験年齢層を下げて乳幼児を対象とすることに決めた。もしそうじゃなかったら、このプロジェクトは破綻していただろうと Ballou はいう。しかし同社はこの段階で、プロジェクトに支援の必要性を感じた。Ballou の記憶によれば、Stéphenne は彼と Cohen に、開発の推進にはもっと資金力のあるパートナーが必要だと話したという。Ballou はウイリアム・H・ゲイツ財団あてに、SmithKline 社のリスクのあるこのプロジェクトに対して 2500 万ドル（約 25 億円）の援助を依頼する提案書を書いた。最終的にゲイツ財団は、ワシントン州シアトルにある非営利組織の PATH を介し、5000 万ドル（約 50 億円）を投じてマラリアワクチン接種イニシアチブ (MVI) を設立した。Ballou は MVI を率いるよう依頼されたが固辞し、ほかのワクチンを研究するワシントン DC のバイオテック企業 MedImmune 社で仕事を待た。MVI の代表の座には、米国立衛生研究所で各種ワクチン・イニシアチブのネットワークを取り仕切っていた Regina Rabinovitch が就任した。

そのころには Glaxo Wellcome 社と合併し GSK 社となっていた同社は、MVI を「乗せた」状態で、Pedro Alonso との共同研究を始めた。Pedro は、スペインのバルセロナ国際保健研究センターの研究者で、1996

年にモザンビークのマニサ保健所で現地調査拠点を発展させた人物だった。そうした拠点の準備を整えるには、保健所や研究施設を建築するだけでなく、現地のコミュニティーに所属する何千人もの住人への支援活動やスタッフの研修、信頼できる物流の構築が必要である。物流には、輸送途中でワクチンの効果が失われないようにするのに必要な「冷蔵のリレー」などが含まれる。Alonso の調査拠点では、それまでで最大規模の RTS,S 臨床試験が行われた。マラリア 026 とよばれたこの調査では、RTS,S/AS02 の臨床試験のために 1~5 歳の幼児 2022 人という空前の規模の人数が最終的に登録された。Rabinovitch の後任として MVI を率いる Melinda Moree は、この調査が驚異的な規模になったのは、明確な結果を得るためだったと話す。この調査が RTS,S の運命を左右することになると考えられた。

MedImmune 社を退職してリクセンサールの GSK チームに加わっていた Ballou が、2003 年にこの調査活動に再び参加したとき、マラリア 026 はちょうど立ち上げの段階で、彼によれば、非常に前向きで明るい雰囲気包まれていたという。調査の解析はモザンビークの首都マプトで 8 月 9 日に行われ、Ballou や Cohen、その他の退役軍医たちにとって、その非常に長い「儀式」は満足のいくものだった。幼児 1600 人の大規模集団（コホート）で、ワクチン接種グループほうが 37% も感染率が低かったのである。しかも、ワクチンによって重症マラリア感染率が 65% 低下したようだった（ただしこの数字はさらなる追跡データによって低くなると考えられる）⁷。このニュースを聞いたとき、「形容しがたい一瞬の静寂がその場を包み込みました。私はすぐに、これがマラリアに対抗できるワクチンになるとわかりました」と、Cohen は語った。

研究者たちは大喜びだったが、MVI の方針決定の担当者たちは手放して喜ぶわけにはいかなかった。「開発の継続

には、独自にゴーサインと中止の基準があったのです。その間にはグレーゾーンとよばれる領域があります。我々は、得られた結果がグレーゾーンに入らないよう願っていました」と Moree はいう。しかし、結果はグレーゾーンに入ってしまった。「そのため、ちょっとした失望感が漂いました」。それでも、Moree はさらなる臨床試験のために、ゲイツ財団の資金を MVI プロジェクトへと投入させた。「私はためらわずにその決断を再び下しました」と彼女はいう。

小規模なフェーズ II 臨床試験が数回続けて行われ、その中の 1 つマラリア 038 では、マニサにおいて生後 10 週目、14 週目、18 週目でワクチン接種を受けた乳児について安全性と有効性を調べた。結果は 2007 年 10 月に発表され、RTS,S/AS02 ワクチンは安全であり、接種後 3 か月でおよそ 65%、接種後 6 か月で 35% の予防率になることが再度確認された⁸。この臨床試験「作戦」はアフリカ大陸全域に拡大して、さらに数か所の調査サイトが加わった。こうして 1 万 6000 人の幼児を登録したフェーズ III 臨床試験という「ビッグショー」への準備がすべて整った。

MVI でシニアプログラムディレクターを務める Barbara Savarese によれば、MVI はこのフェーズ III 臨床試験のために 1 億 700 万ドル（約 107 億円）を確保しており、「そのすべてを使う」予定でいるという。この投資額は、実質的に現在のどのワクチン接種活動にもひけをとらないものだと言った（彼は現在、再び転職中で、今回はゲイツ財団へ入る）。

しかし、疑念はまだ残る。マラリア 038 の結果報告が掲載された *The Lancet* 誌の同号コメンタリーで、米軍マラリアワクチン・プログラムの Judith Epstein は、RTS,S 臨床試験が 2 つの試験グループの総数ではなく、時間事象解析として知られる手法にある程度依存していることを問題視している⁹。こうした解析は適切ではあるが、そのままでは、このワクチンを最終的に使うことになる人々に事態の全体像を伝えることはできないだろうと、彼女は話す。Hoffman はもっと批判的である。「時間事象解析に基づいてワクチンを評価することが、不適切だとはいえません。しかし、重要なのは、その種の解析がどういう生物学的意味をもつのかということであり、その答えは、我々にはわからない、ということです」。つまり、ワクチン接種によって何が起きているのが正確にわからなければ、研究者は接種を受ける人々に対して、予想される事態を説明できるわけがないのである。

何もしないよりもまし

ハーバード大学公衆衛生学部の Dyann Wirth は、RTS,S 臨床試験の研究者との共同研究を検討中であり、過去に行われた試験を引き合いに出し、このワクチン接種によって起きていることの可能性について説明している。「スポロゾイト・ワクチンの効果は、蚊帳の効果に似ています。感染を完全に防ぐことはできませんが、発症率を下げることはできます。おそらく、体内に侵入して感染を確立するスポロゾイトの数が少なくなるためだと解釈できます」。このように感

染するスポロゾイト数の減少は、ある意味、ワクチンの有効期間を延長する可能性がある。自然界ではたくさんの空腹の蚊が、1 人の幼児に数十回もスポロゾイトを注入する可能性がある。もしワクチンが、マラリア発症につながるスポロゾイトの侵入回数を減少させるなら、たとえそれがほんの少しの期間でも、ワクチンの効果が消えるまでに子どもは自身の力で自然に多くの免疫を備えることができると考えられる。そうした子どもはこれからもマラリアにかかるかもしれないが、衰弱するほどではないだろう。

この種の見解は、マラリア予防に楽観的なくつかの根拠となる。1980 年代と 1990 年代に殺虫剤処理した蚊帳の臨床試験が行われ、微妙な臨床マラリアの減少がみられたが、時としてそれと矛盾したどちらともつかない結果も観察された。プログラムの拡大した地域の中には、現在、幼児死亡率が 50%、あるいはそれ以上減少しているという報告がある (*Nature* 2008 年 2 月 28 日号 p.1047 参照)。マラリア制圧は既に、補助的な役割とみられがちな殺虫剤散布や薬剤、蚊帳など、多方面の産業がかかわる一大事業となっている。たとえ部分的な効果しかないワクチンでも、戦略上は役立つ要素となる可能性がある。ひょっとするとこれが、ゲイツ財団の長年の目標であるマラリア根絶の道へつながるかもしれない。

マラリアワクチン研究界出身の研究グループが 2006 年にまとめたマラリアワクチン技術ロードマップは、部分的に有効なワクチンが、現在マラリアについて考えるうえで役に立っているかを示している。このグループの 2025 年までの目標は、ワクチン利用者の 80% で 4 年間発症を防ぐことだった。こうした目標は伝統的なワクチンが目指す目標であるが、さほど厳しい目標ではない。しかし、もっと早く達成できそうな目標として、グループは、重症マラリアを 1 年間で 50% 予防できるワクチンのほうが現実的に有利だと考えた。もし、重症マラリアに対する RTS,S の有効性を示す結



果が続けば、かなりの成果が得られたことになるだろう。「重症マラリアに対して50%の有効性をもつワクチンを、アフリカで明日にでも計画できれば、我々は毎日1000～1500人の命を救う機会を得ることになるでしょう」と、MVIの現ディレクター、Christian Loucqは話す。

しかし、英国オックスフォード大学ジェンナー研究所のAdrian Hillはもう少し冷静な目で見ている。彼は、マラリア026臨床試験での第2コホートに関するAlonsoの研究グループの報告に対して懸念を抱いているのだ。感染率がかなり高い第2調査拠点の400人の被験者からなるコホートでは、6か月後時点の予防率はわずか11%とみられている。さらに、そのデータは臨床マラリアにおける差異をまるで示していなかった。調査にかかわった研究者たちは、この調査では臨床マラリアは（薬効評価の）主要評価項目に含まれておらず、初回感染までの時間を計測するよう計画されていたと主張している。しかしHillはまだ、フェーズIIIがどのように展開するのかを心配している。「第1コホートのようになるのか、それとも第2コホートのようにになってしまうのか、わからないのです」。

このワクチンに関するHillの疑念は、彼の目から見て「ワクチンを開発しているほかの12～15の研究グループとまったく交流していない」GSK社の独善的なやり方によって、さらなる不満となっている（表と同号p.1045参照）。彼を含めた人々は、フェーズII臨床試験でRTS,Sと組み合わせる別のワクチンが欲しいと考えており、それで有効性が大きく増強されるのではないかと考えている。例えばHeppnerによると、彼と同僚たちがマカクザルで行った研究の結果は、オランダのバイオテック企業CruCell社製のアデノウイルスを使ったワクチンとRTS,Sを併用することで、さらに高い効果が得られることを示唆しているという¹⁰。「私としては、過去にRTS,Sの改良で行われたのと同じように、この併用法を臨床的に評価する

道を開いてほしいのです」。Ballouは、このような併用法の研究の進展は「さまざまなビジネス上の理由」のために滞ってきたが、いくつかの共同研究は続いていると話す。

独力で進む

そのうちRTS,Sと別のワクチンを組み合わせた混合型のフェーズII臨床試験が可能になるかもしれないが、年内にもRTS,S単品でのフェーズIII臨床試験が発進する算が大きい。GSK社は既に、フェーズIII臨床試験の先に控えるワクチン販売の段階まで見据えている。同社は、発展途上国のためにワクチンを購入する可能性のある公的機関や組織に大きく入り込んでおり、そうした機関や組織が、需要や接種1回分の価格の評価をしようとしているのである。（ここで興味深い付随効果がある。RTS,Sが分子的に見てB型肝炎ワクチンに非常に似ていて、B型肝炎に対する免疫も得られるというのだ。ある保健機関職員の話によれば、これはさらに興味をそそられる話だった。）GSK社は巨大な利益を期待してはいない。しかし、投資の見返りが得られれば、この事業の持続が可能となり、よりすぐれたワクチンの製品化につなげることができるだろう。ビル・ゲイツは最近、「創造的資本主義」のモデル例として、GSK社のこれらの共同事業を挙げた。

一方、アフリカではこうした協力関係によってインフラや友好関係が築かれてきた。ブリュッセルで開催された調査拠点研究者の会議では、やがて行われる臨床試験を巡り、興奮で会場はどよめいた。RTS,Sプロジェクトは、Ballouが初めて腕に蚊の入ったアイスクリーム容器を貼りつけてからおよそ25年後、ようやく完了する計画である。このプロジェクトの完了を見届けることになる多くのアフリカ人医師の1人に、Abdullaがいる。彼は快活だが、人生に疲れた様子の賢人といった風情を醸し出している。一部の地方官僚の腹立たしい態度を語る時にも、自分が何度マラリアに

かかったかを自問して少なくとも数十回はあることに気づいたときにも、彼は屈託なく笑っていた。彼は、フェーズIII臨床試験の結果について、まったく心配していない。また、Epsteinのコメンタリー⁹が示唆していたように、アフリカの母親たちがワクチン接種を受けた自分の子どもについて誤った安心感をもってしまふことも心配していない。母親たちは研究者や医師が考えているよりもずっと洞察力があり、さまざまな方法がどれも部分的にしか有効でないことや、有効性の向上のためには正しい組み合わせが大事であることを承知している。

うまくいけば、RTS,Sをそうした組み合わせの一要素にできることがフェーズIII臨床試験によって明らかになるだろう。しかし、Abdullaにとって最も重要なことは、たとえうまくいかなくとも研究のためのインフラは整備・維持され、たとえ困難な仕事をやったあげくにGSK社が手を引かざるを得なくなったとしても、将来の候補ワクチンを生み出せる臨床試験の「パイプライン」は残るということである。RTS,SのフェーズIII臨床試験がどんな結果になっても、蚊の入ったアイスクリーム容器を腕に貼りつけて、世界で最も質の悪い感染症の1つに短く鋭い一矢を報いようとするBallouのような有志はまた現れることだろう。そしてAbdullaのように、何度もマラリアに感染する生活を送りながら、こうした有志の献身的行動から得られた「果実」の恩恵にあずかるようとする研究者もまた現れてくるだろう。彼らの間に永続的な架け橋を築くことで、どんなワクチンにも負けないくらい多くの永遠の恩恵がもたらされるはずである。 ■

Brendan MaherはNatureの特集記事編集長。

1. Ballou, W. R. et al. *Lancet* **8545**, 1277-1281 (1987).
2. Clyde, D. F., Most, H., McCarthy, V. C. & Vanderberg, J. P. *Am. J. Med. Sci.* **266**, 169-177 (1973).
3. Dame, J. B. et al. *Science* **225**, 593-599 (1984).
4. Stoute, J. A. et al. *N. Engl. J. Med.* **336**, 86-91 (1997).
5. Stoute, J. A. et al. *J. Infect. Dis.* **178**, 1139-1144 (1998).
6. Bojang, K. A. et al. *Lancet* **358**, 1927-1934 (2001).
7. Alonso, P. L. et al. *Lancet* **364**, 1411-1420 (2004).
8. Aponte, J. J. et al. *Lancet* **370**, 1543-1551 (2007).
9. Epstein, J. E. *Lancet* **370**, 1523-1524 (2007).
10. Stewart, V. A. et al. *Infect. Immun.* **75**, 2283-2290 (2007).