

新規TLR7ワクチンアジュバントの研究開発

—Pandemic PreparednessとGlobal Healthへの貢献を目指して—



住友ファーマ株式会社
ワクチン事業担当
福島 晃久

Novel TLR7 Vaccine Adjuvants: Pandemic Preparedness and Global Health

Sumitomo Pharma. Co., Ltd.
Vaccines
Akihisa FUKUSHIMA

Rational optimization of low molecular weight compounds by chemical analoging and modern formulation technology enables vaccine adjuvants to have limited systemic bioavailability and remain localized for optimal safety and efficacy profiles. We have successfully discovered novel TLR7 vaccine adjuvants, DSP-0546E and DSP-0546LP, based on our expertise in non-clinical and clinical studies of TLR7 agonists. A universal influenza vaccine and several malaria vaccine candidates have been developed in combination with promising antigens designed by adopting the latest approaches, e.g., Reverse Vaccinology 2.0. We are eager to move forward with the research and development of next generation vaccines through collaborative innovation using our new groundbreaking adjuvant technology, in an effort to contribute to pandemic preparedness and global health.

はじめに

新型コロナウイルス感染症の世界的な大流行によって感染症の脅威が再認識されたが、人類はペスト、コレラ、天然痘、インフルエンザ等、これまでに何度も大規模な伝染病を経験してきた。1798年にJennerが初めての感染症予防ワクチンとなる牛痘による種痘法を実証して以来、感染症を予防するというワクチンの基本的発想に基づいて、これまでにさまざまなモダリティ*1の画期的なワクチンが開発されている。本稿では、最新のワクチン学に基づいた合理的なワクチンデザインと当社の技術基盤である新規TLR7*2ワクチンアジュバント（免疫強化剤）、さらに開発中のユニバー

サルインフルエンザワクチンやマラリアワクチンについて紹介する。

ワクチン学の進化とワクチン基盤技術

“Life can only be understood backwards, but it must be lived forwards.” Søren Kierkegaard

ワクチンを開発する学問であるワクチン学にも基本的な考え方があり、自然界におけるモデルの存在や、病原体と感染病理、さらに宿主免疫システムの理解が必要である。例えば、天然痘や黄熱は感染後に回復すれば終生免疫が成立し2度とかわからないが、

*1 モダリティ：医薬品の分野においては創薬技術の方法・手段の分類を表し、低分子化合物、ペプチド、抗体、核酸、細胞等のさまざまな分子基盤技術が含まれる。

*2 TLR7：TLR（Toll様受容体）は種々の病原体を感知して自然免疫を作動させる受容体であり、TLR7はウイルス由来のRNAを感知して自然免疫応答を引き起こすToll様受容体の一つである。

赤痢やマラリア等、繰り返し発病する感染症もあり、それぞれのワクチンをデザインする上で手掛かりとなる。

一般的に、標的となる病原体に対する中和抗体*3が誘導され、さらに中和抗体の移入による受動免疫が成立する感染症の場合は、抗体誘導を軸としたワクチンの開発が期待される。例えば、ポリオワクチンはサルを用いたウイルス感染実験モデルの詳細な解析結果に基づいて中和抗体を誘導する生ワクチン*4が開発され¹⁾、中和抗体を誘導する日本脳炎不活化ワクチンはマウス感染モデルの詳細な分析結果に基づいて開発された²⁾。ポリオや日本脳炎のようにウイルスが生体内に侵入した後、血流を介して標的臓器に到達する場合は中和抗体が作用する機会が存在すると考えられるが、細胞から細胞へ直接移行するヘルペスウイルスやHTLV-1ウイルス（ヒトT細胞白血病ウイルス）等は血液中の抗体が病原体に作用する機会がほとんどないため、抗体の移入や誘導のみによって予防することは困難であると考えられる。

古典的には感染症を引き起こす病原体を生体から分離同定し、培養、不活化等を経て、ワクチンを作製するが、2000年代に入ってゲノム解析が急速に進み、さまざまな病原体の遺伝子配列が同定された。遺伝子組み換え技術の進歩もあり、病原体構成成分（コンポーネントワクチン）を人工的、効率的、かつ比較的安価に作製することが可能となった。さらにヒト免疫学と構造生物学も駆使した合理的な抗原デザインアプローチである“Reverse Vaccinology 2.0”*5も技術的に可能となった³⁾。

ワクチンが有効であるためには、対象となる病原体に対抗する宿主免疫システムを適切に刺激し、十分な力価の中和抗体や抗原特異的Tリンパ球*6を誘導する必要がある。上述の“Reverse Vaccinology 2.0”を駆使して抗原を合理的にデザインしたとしても、抗原単独では適切な免疫誘導が困難であるため、ワクチンアジュバントを添加する必要がある場合が多い。アジュバントとは助けるという意味のラテン語“*adjuvare*”を語源に持ち、免疫反応を強める作用や質的に異なる免疫反応を誘導する作用を有するため、ワクチン抗原の添加剤として広く利用されている。現在も多くのワクチンに添加されているアルミニウム塩は、1926年にジフテリアワクチンのアジュバントとして初めてヒトで応用された。それ以来、さまざまなワクチンアジュバントの研究開発が進められており、アジュバントはワクチンにおける重要な構成成分の一つであると認識されている（Table 1）。

当社のアジュバント技術

1. スミフェロンからTLR7アゴニスト研究開発へ

1957年にウイルス増殖を抑制する物質として同定されたインターフェロン- α ¹²⁾を含有するスミフェロンは、当社が1980年に英国Burroughs, Wellcome & Co（当時）から技術導入した注射剤であり、1987年に腎癌、1992年にC型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善の承認等を取得した。1990年代に入り、免疫学の進展に伴ってインターフェロン- α の多彩な生物活性、特に免疫調節作用が明らかとなった。我々

Table 1 Adjuvants

Adjuvant	Composition	Target molecule	Vaccines	Reference
Aluminum	Potassium aluminum sulfate, etc.	NLRP3	DTaP-IPV, etc.	4)
AS01	Monophosphoryl lipid A and QS-21 in a liposomal formulation	TLR4	Shingrix, Mosquirix	5)
AS03	Squalene, α -tocopherol, and PS 80	Unknown	Influenza vaccines	6)
AS04	Monophosphoryl lipid A and aluminum salt	TLR4	Cervarix	7)
MF59	Squalene, PS 80 and Sorbitan trioleate	MyD88	Influenza vaccines	8)
CpG	CpG 1018	TLR9	Heplisav-B	9)
Matrix-M	Saponin in a liposomal formulation	NLRP3	NVX-CoV2373	10)
Algel-IMDG	Imidazoquinoline class molecule and aluminum hydroxide gel	TLR7/8	Covaxin	11)

*3 中和抗体：病原体や毒素に結合し、感染性や毒性等の宿主に及ぼす生物学的な影響を中和する抗体の総称である。通常、中和によって感染性や病原性は失われる。

*4 生ワクチンと不活化ワクチン：生ワクチンは生きた病原体の毒性を低下させて作製されたワクチンであり、不活化ワクチンは病原体の感染能力を失わせた（不活化）ものを原料として作製されたワクチンである。

*5 Reverse Vaccinology 2.0：病原体ゲノムや抗原の立体構造、さらに抗原に対するヒトBリンパ球や抗体の反応性に係る情報を集約し、合理的なワクチンデザインを可能にする最新理論の一つ。

*6 Tリンパ球とBリンパ球：リンパ球は白血球の1つであり、抗原を特異的に認識する。Tリンパ球とBリンパ球に分類され、Tリンパ球は細胞性免疫を担い、獲得免疫の司令塔として機能する。Bリンパ球は液性免疫を担い、抗体を産生する。

は免疫学的なインターフェロン- α の重要性を再認識し、免疫領域への応用可能性を考えたインターフェロン- α 誘導剤のスクリーニング研究を開始した。当時はフェノタイプスクリーニング*7と言われる手法を用いてインターフェロンを誘導する合成低分子化合物の探索を進めており、フェノタイプスクリーニングはスループット性も低く、オフターゲット等のノイズも多いことから決して効率的とはいえなかった。しかし、2002年にTLR7と呼ばれる受容体がある種の低分子化合物を認識することが報告され¹³⁾、インターフェロン- α 誘導剤の創薬研究は大きく進展する。当時の最先端の技術により、TLR7遺伝子導入細胞や遺伝子改変マウスを人工的に作製し、創薬ツールとして活用することが可能となった。化合物のTLR7特異的な作動性を構造最適化によって強めていくアプローチを用いて、複数の有望な新規化合物群の同定に成功した^{14), 15)}。また、Toll様受容体群が病原体由来の種々の成分の認識に参与する膜タンパク群であり、TLR7はウイルス等に由来する1本鎖RNAの認識に参与することが明らかとなった¹⁶⁾。

上記の知見に加えて、我々は独自の研究によりTLR7作動薬がTh2側に偏った免疫系のTh1/Th2*8バランスを是正することや¹⁷⁾、TLR7依存的にインターフェロン- α を誘導し、Tリンパ球、Bリンパ球*6、NK細胞*9、およびNKT細胞*9を活性化することを例証してきた¹⁸⁾。TLR7作動薬がウイルス感染を化学的に模倣することによって、気管支喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患において長期寛解をもたらす治療薬になることが期待されたため、AstraZenecaと共同でアレルギー性疾患治療剤としての臨床試験を実施してきた^{19), 20)}。また、固形がん治療剤として米国における第1相臨床試験を実施中である。

2. 新規ワクチンアジュバントDSP-0546EとDSP-0546LPの発見

Toll様受容体群を含むpattern-recognition receptors (PRRs) は、その名前の通り病原体固有に存在する構成分子のパターン (pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) を認識するため、TLR作動薬作用

を有するリガンドは比較的分子量が大きい。そのため、化学修飾による物性変換等に対する効果は限定的な場合が多い。一方、TLR7は上述の通りimidazoquinoline等の低分子化合物を認識するため、化学合成および修飾による化合物デザインの自由度が大きい。当社はTLR7作動薬を用いたアレルギー性疾患治療剤や固形がん治療剤の研究開発を通して、化合物合成、非臨床試験、および臨床試験に係る多くの知見を蓄積してきた。特に、我々は構造活性相関を把握していたことから、強い活性を維持しながら化合物の性状を大きく変化させる側鎖も合理的にデザインすることが可能であった。我々は脂質をTLR7作動薬に化学架橋させた一連の化合物を合成し、*in vitro*および*in vivo*スクリーニング*10を経て、新規ピリミジン誘導体TLR7作動薬DSP-0546Eの同定に成功した。しかし、DSP-0546Eはリピッドを化学架橋させていることから親油性であり、免疫薬理学的に十分なワクチンアジュバントとしての機能を付加するためには適切な製剤化が必要である。特に薬効と安全性のバランスを適切に保つためには、アジュバント作用に起因する過剰な炎症反応をできる限り抑制する必要がある。そこで我々はナノ粒子剤型に着目し、種々の検討を進め、ついに安定な水中油型エマルジョン*11製剤DSP-0546Eとリポソーム製剤DSP-0546LPの2剤型の確立に成功した^{21), 22)}。

Aluminumや水中油型エマルジョン等の既承認アジュバントは、抗体誘導能を有する一方で、1型ヘルパーTリンパ球、細胞傷害性Tリンパ球、Th1型IgG等のTh1型免疫誘導能が弱く²³⁾、ユニバーサルインフルエンザワクチンやマラリアワクチンを含む一部のワクチンが目的とする機能性抗体*12の誘導が困難など、課題が多い。一方、当社のワクチンアジュバントは抗原に添加することによって、抗原に対するTh1型獲得免疫、すなわち抗原特異的な多能性1型ヘルパーTリンパ球、細胞傷害性Tリンパ球、マウスIgG2抗体等を誘導することが明らかとなっている²⁴⁾。

TLR7は形質細胞様樹状細胞やBリンパ球等に発現しており、細胞内シグナル伝達を介した直接的な活性化のみならずインターフェロン- α 等のサイトカイン産

*7 フェノタイプスクリーニング：細胞や動物の表現型を指標に化合物等を探索する創薬手法の一つである。

*8 Th1/Th2：Type 1 helper T lymphocyte (Th1) とType 2 helper T lymphocyte (Th2) はTリンパ球のサブタイプであり、分泌するサイトカイン (主に免疫担当細胞から分泌される生理活性タンパク質) の種類によって分類されている。Th1は主にインターフェロン- γ 等を、Th2はインターロイキン-4等をそれぞれ分泌する。Bリンパ球が産生する抗体の量と質を決定する重要な役割を担う。

*9 NK細胞とNKT細胞：NK (natural killer) 細胞はリンパ球の1種であり、腫瘍細胞やウイルス感染細胞を傷害する能力を有する。NKT細胞はTリンパ球とNK細胞の両方の特徴を持つ。

*10 *in vitro*および*in vivo*スクリーニング：創薬シーズ探索 (スクリーニング) のうち、*in vitro*は試験管内等の反応系を用い、*in vivo*は動物等における生体内反応を評価する。

*11 水中油型エマルジョン：水相に油滴を分散させた溶液のことである。

*12 機能性抗体：単に抗原に結合するだけでなく、抗体依存性細胞傷害活性や補体依存性細胞傷害活性等の機能を有する抗体。

生を介した免疫担当細胞刺激によって、Bリンパ球とTリンパ球や形質細胞様樹状細胞とTリンパ球の細胞間相互作用を促進し、機能的抗体産生および機能的Tリンパ球が誘導されると考えられる (Fig. 1)。

当社の開発候補ワクチン

1. ユニバーサルインフルエンザワクチン

A型インフルエンザは、例年全世界で約50万人の死者を出す重篤な呼吸器感染症であり、パンデミックインフルエンザによる経済損失は約50兆円と見積もられている²⁵⁾。WHOのGlobal Influenza Strategy 2019–2030やわが国の医療分野研究開発推進計画において、ユニバーサルインフルエンザワクチンの実用化が2030年頃までの達成目標の1例として明記されている^{26), 27)}。現行のインフルエンザワクチンは、ウイルスの抗原変異に起因する毎年の流行株選択、製造、および接種が

必要であり、また、新型インフルエンザウイルスには対応が困難であること等の問題を抱えている (Fig. 2)。また、新型コロナウイルスワクチンとして応用されたmRNAワクチン技術は、製造リードタイムが比較的短いという利点があるものの、新型インフルエンザウイルスの発生時にはゲノム情報が明らかとなってから設計・製造を開始し、さらに非臨床研究および臨床研究を経て検証する時間が必要である。早くても社会実装までに数カ月を要し、その間に発生する犠牲者を救う根本的な解決とはならない。これらの問題を全て解決し得る抗原変異に関わらず効果を持つ万能型インフルエンザワクチンの社会的意義は高いが、いまだ実用化には至っていない。

近年、抗原変異インフルエンザウイルスを幅広く防御する「交差防御抗体」の存在が相次いで発見され、動物モデルで有効性を示す複数のワクチンシーズが報告された^{28)–30)}。しかし、これらのワクチンシーズは複

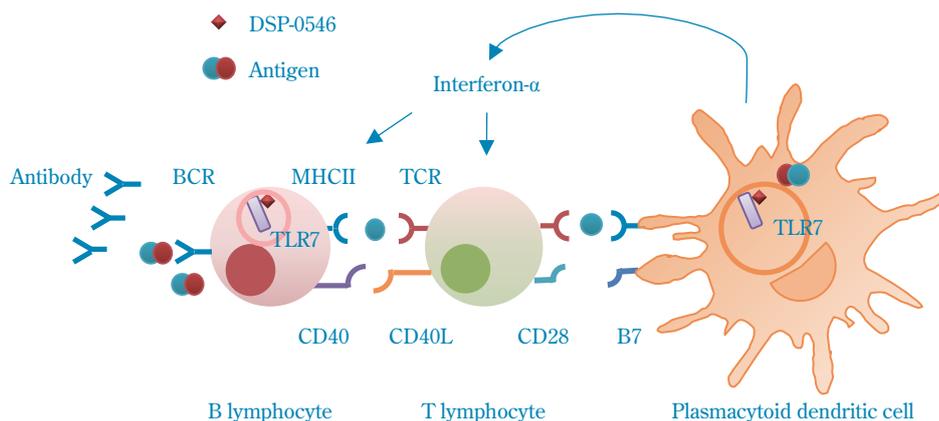


Fig. 1 Putative mode of action of DSP-0546E/LP-adjuvanted vaccines

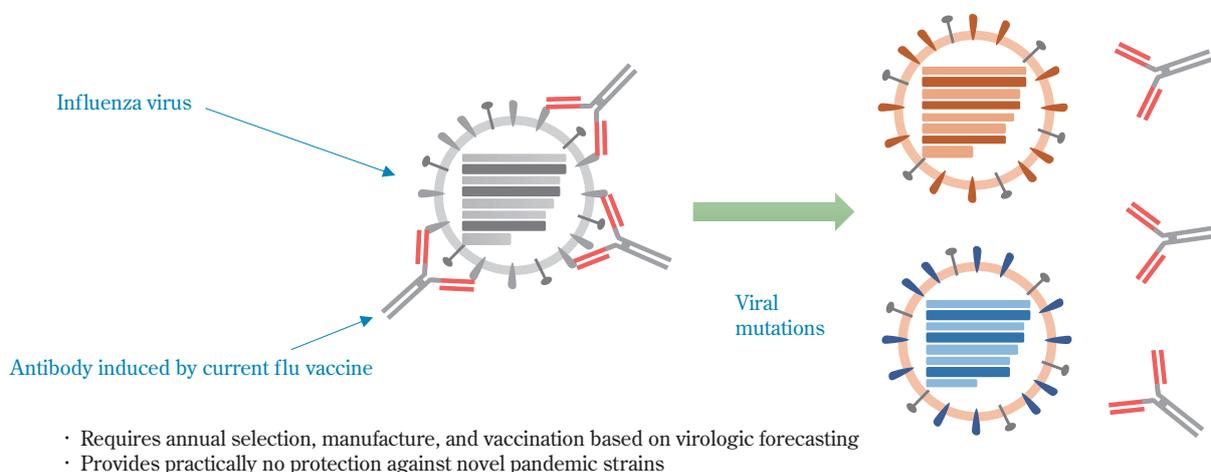


Fig. 2 Issues of current flu vaccines

雑な高次構造の維持や限定的なエピトープ*13、さらには機能性抗体の効率的誘導法等、実用化に向けた課題が多い。一方、当社のユニバーサルインフルエンザワクチン候補はこれまでの複雑な抗原とは異なる新しいインフルエンザワクチン抗原を採用している。その新しい抗原は“Reverse Vaccinology 2.0”を取り入れたアプローチを用いて、国立感染症研究所の高橋らによって見いだされた (Fig. 3)。すなわちウイルス感染後に誘導される免疫応答を詳細に解析した結果、多様なインフルエンザウイルスに対する交差防御抗体を誘導する新規エピトープ (LAH epitope) が明らかとなり、さらに、従来のユニバーサルインフルエンザワクチンシーズの課題を克服し得る新たな膜融合型HA抗原 (fHA antigen) の同定に成功したのである³¹⁾。当社と国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE) の支援を受けて、当該ユニバーサルインフルエンザワクチンの実用化に向けた共同研究を実施しており、新規膜融合型HA抗原の製造プロセスや分析試験法の開発、ならびにバイオマーカー探索を含む非臨床研究を推進している。当社のユニバーサルインフルエンザワクチン候補製剤は、機能的な交差防御抗体および抗原特異的なTh1型免疫

応答を誘導することによって、季節性インフルエンザに加えて、パンデミックの可能性が高い新型インフルエンザにも有効であると期待される。現在、早期の臨床試験着手を目指して準備を進めている。

2. マラリアワクチン

世界三大感染症の一つであるマラリアは蚊が媒介する寄生虫病で、2019年には依然として世界で2億人以上がマラリアに罹り、死亡者数も40万人以上に及んでいる³²⁾。抗マラリア薬や、住友化学株式会社が開発した画期的な蚊帳等の普及によって、マラリアによる死亡者数は2005年頃から減少傾向に転じた。しかし、既存の抗マラリア薬に対する耐性マラリア原虫や、殺虫剤に耐性を示す蚊の出現等、さらに新型コロナウイルス感染症の世界的な大流行による混乱もあり、サハラ以南アフリカの中等度から高度流行国においては、2019年から2020年にかけてマラリア患者数が増加に転じたことが報告されている³³⁾。

マラリアの病原体は *Plasmodium* 属の原虫であり、ライフサイクルを Fig. 4 に模式的に示す。ハマダラカが産卵のために吸血する際に、唾液腺に集積していたマラリア原虫のスポロゾイトがヒトの体内に侵入する。血液中のスポロゾイトは数十分程度で肝細胞に侵

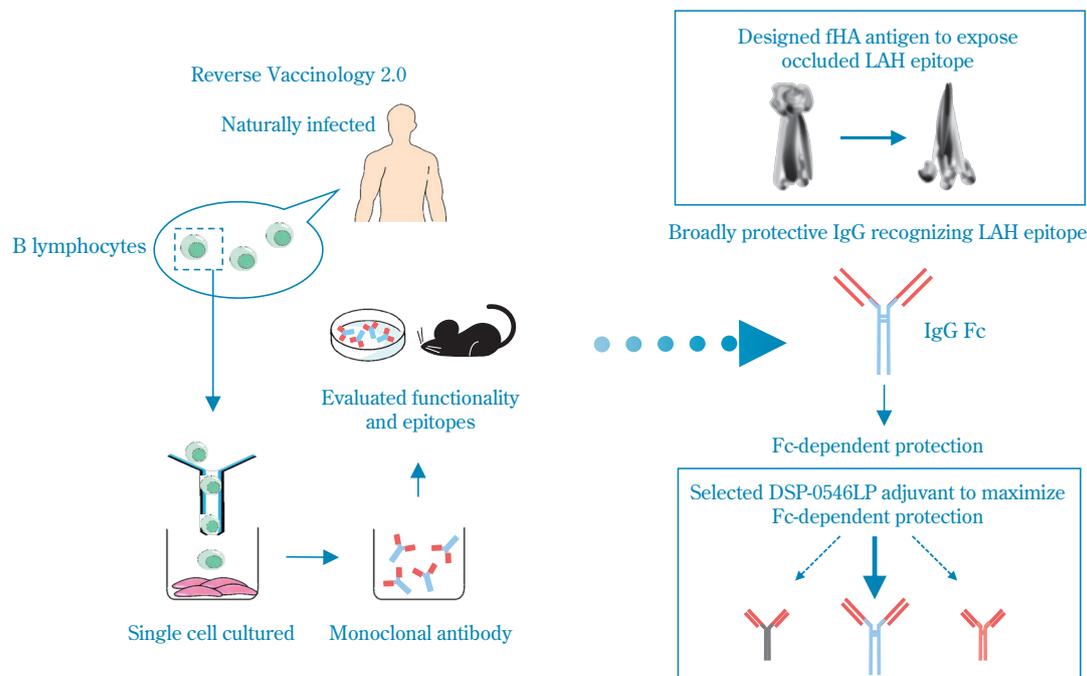


Fig. 3 Identification of a novel universal influenza vaccine candidate

*13 エピトープ：抗体、Bリンパ球、Tリンパ球によって認識される抗原の一部であり、抗原決定基とも呼ばれる。

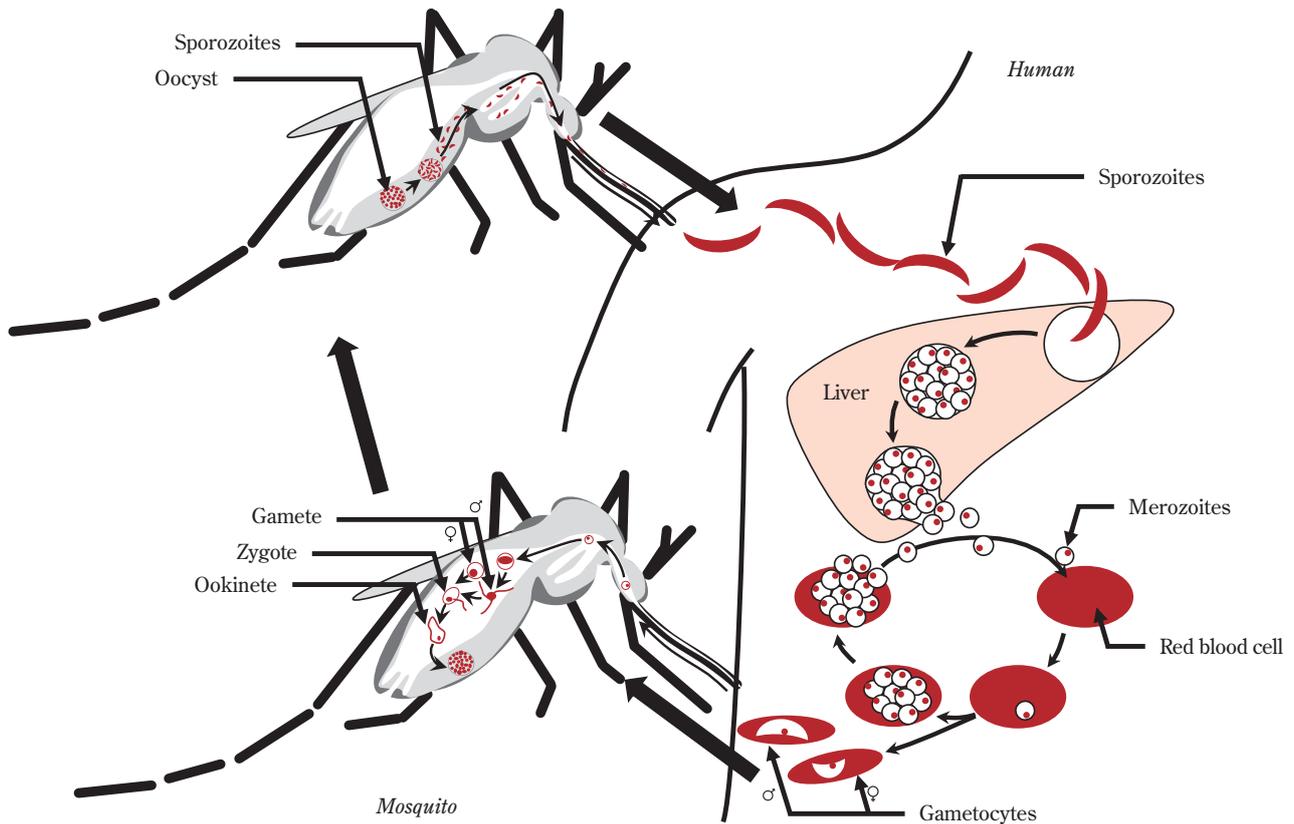


Fig. 4 Malaria parasite life cycle

入し、分裂増殖した後に肝細胞を破壊して血中に放出される。この時、マラリア原虫はメロゾイトと言われる形態に変化し、赤血球に侵入する。メロゾイトは輪状体、栄養体、分裂体の経過をたどり、赤血球膜を破壊して放出される。メロゾイトは新たな赤血球に侵入して分裂を繰り返す。また、一部の原虫は雌雄の区別があるガメトサイトへと分化する。ヒトの体内では有性生殖は行われませんが、吸血後ハマダラカ腸内においてガメートとなり、受精してザイゴートを経てオーシストと呼ばれる形態に変化し、さらに多数のスポロゾイトが形成される。このようにマラリア原虫は複雑な形態変化を繰り返すため、原虫のステージごとに異なるワクチンの設計が必要となる。主に、①ヒトから蚊への伝搬阻止を目的とした蚊のステージのワクチン、②蚊からヒトへの感染阻止を狙った肝臓ステージワクチン、③発病を阻止するための血液ステージワクチンの三つに分類されており、それぞれのワクチンが標的とする抗原の探索が進められてきた。1967年にマウスマラリアモデルにおけるスポロゾイト不活化ワクチンの感染防御効果が報告され³⁴⁾、マラリアワクチンの可能性が示された。また、2002年にマラリア原虫ゲノムが明らかとなり³⁵⁾、ワクチン研究開発が加速すると期待された。しかし、マラリア原虫の生活環やタン

パク質構造の複雑さ、さらにマラリア原虫の遺伝子多型の問題等によって、克服すべき課題も多く、マラリアワクチンの研究開発は思うように進まなかった。そのような中、2021年に蚊からヒトへの感染阻止を目的とした第一世代マラリアワクチンRTS,S/AS01がWHO Prequalificationを取得した。しかし、マラリアの重症化予防効果は約30%との報告もあり³⁶⁾、より有効な次世代マラリアワクチンが切望されている。

当社は新規ワクチンアジュバント技術を活用し、重症化しやすく死亡率も高い熱帯熱マラリアに対する伝搬阻止、発病阻止、感染阻止に係る3種類の異なるマラリアワクチンの研究開発を推進している。マラリア伝搬阻止ワクチンは上述の通り、従来のいわゆる感染予防ワクチンとは異なり、ヒトから蚊への伝搬の阻止を目的としており、マラリア原虫のヒトと蚊の感染サイクルの一方を断つユニークなコンセプトを有している。当社のマラリア伝搬阻止ワクチン候補製剤は愛媛大学とPATH (Program for Appropriate Technology in Health) が共同で見いだしたPfs230D1+抗原に、当社アジュバントDSP-0546Eを組み合わせたものである。Pfs230は、熱帯熱マラリア原虫がハマダラカの腸内においてガメートに変化した際の細胞表面に発現しており、マラリア伝搬阻止ワクチンの候補として報告

された³⁷⁾。しかし、Pfs230の分子量は360 kDaと大きく、またシステインモチーフを有する構造の複雑さからワクチン抗原タンパク質としての合成が困難であった。愛媛大学の坪井らは、ワクチンとして実用化するためにマラリア伝搬阻止活性を有する機能性抗体の結合領域Pfs230D1+を同定し³⁸⁾、さらにPATHのLeeらは恒常的かつ効率的な製法を開発した³⁹⁾。当社と愛媛大学とPATHは、公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金（GHIT Fund）の支援を受けて、当該マラリア伝搬阻止ワクチン候補製剤の実用化に向けた共同研究開発を実施しており、Pfs230D1+抗原およびDSP-0546Eアジュバントの製造、ならびに前臨床試験を実施している。我々のマラリア伝搬阻止ワクチン候補製剤を免疫した動物の血清から精製した抗体が、90%以上のマラリア伝搬阻止活性を有することを確認しており（未公表データ）、機能的な抗体誘導を介したマラリアの伝搬阻止に有効であると期待される。現在、早期の臨床試験着手を目指して準備を進めている。

当社のマラリア発病阻止ワクチン候補製剤は、愛媛大学と当社が共同で見いだしたPfRipr5抗原に、当社アジュバントDSP-0546Eを組み合わせたものである。これまでのマラリア発病阻止ワクチン候補は抗原多型によって有効性が示されなかったが、愛媛大学の坪井らはPfRiprがマラリア流行地分離株において高度に保存されていること、さらにPfRiprがメロゾイト細胞表面に発現していることを報告した⁴⁰⁾。しかし、PfRiprはシステインを多く含み、その構造の複雑さからワクチン抗原タンパク質としての合成が困難であった。当社と愛媛大学は、ワクチンとして実用化するために、PfRiprの中でマラリア原虫増殖阻害活性を有する機能性抗体の結合領域PfRipr5を同定し、さらにPfRipr5がヒト赤血球表面に発現するSEMA7A^{*14}と結合することを明らかにした⁴¹⁾。これらの成果は、作用メカニズムに基づく合理的なワクチンデザインを可能にした。現在、抗原製法プロセス開発および早期前臨床試験着手に向けた準備を進めている。

蚊からヒトへの原虫感染サイクルを断つことができるマラリア感染阻止ワクチン抗原としては、古くからPfCSPが知られており、第一世代のRTS,S/AS01ワクチンにもその部分配列が使用されている。一方、国立デンマーク血清研究所とPATHが共同で見いだしたfICSPはPfCSPの全長組み換えタンパク質であり、当社アジュバントDSP-0546Eを組み合わせることでより高いワクチン効果が期待されている⁴²⁾。当社と愛媛大学とPATHは、GHIT Fundの支援を受けて、当該マラリア感染阻止ワクチンの実用化に向けた共同研

究開発を進めており、RTS,S/AS01ワクチンをベンチマークとした非臨床モデルにおけるfICSP/DSP-0546Eの有効性について評価を実施している。第一世代のRTS,S/AS01ワクチンよりも有効で効果が長期間持続する次世代マラリア感染阻止ワクチンの開発を目指している。

Pandemic PreparednessとGlobal Healthへの貢献

ワクチンは複数の基盤技術の組み合わせによって成り立っており、どの技術を組み合わせるかは病原体の種類や感染病理、さらに宿主免疫応答に依存すると考えられる。新型コロナウイルスワクチンに應用され、製造承認を取得したmRNAワクチンは抗原をコードするmRNAを主成分としており、製造リードタイムが比較的短く、有事の際にそのスピードを活かせるワクチン基盤技術である。しかし、狂犬病ウイルスのGタンパク質をコードするmRNAワクチンが一般的な注射針を用いて投与された臨床試験においては、十分な中和抗体が誘導されなかったことが報告されている⁴³⁾。また、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症を含むさまざまな感染症に対するmRNAワクチンの開発が進められていたが、COVID-19パンデミック以前に実用化されたものは無い。さらに、当社が開発中のユニバーサルインフルエンザワクチンのように機能性抗体の結合領域を表出させるためにタンパク質の立体構造を変化させた抗原や、技術的に哺乳類細胞における発現が困難な抗原を標的とした場合は、ヒト生体内（細胞内）のタンパク質発現機構（メカニズム）を利用するmRNAワクチン技術の応用は困難であると考えられる。危機管理としての将来起こり得るパンデミックへの備えは、ワクチン学的な視点から、生ワクチン、不活化ワクチン、遺伝子組み換え技術を活用したコンポーネントワクチン技術、ワクチンアジュバント技術、mRNAワクチン技術等のさまざまなモダリティ・ワクチン基盤技術を確立、維持しておく必要があると考えられる。

当社が開発中のユニバーサルインフルエンザワクチンは、ウイルス抗原変異にも対応可能であるため、新型インフルエンザウイルスによるパンデミックを平時から防ぐ効果的なツールの一つであると考えられる。また、ワクチンアジュバントはMedical countermeasures（感染症危機対応医薬品）の構成要素の一つであり、ワクチンそのものの効果を高めるためだけではなく、パンデミック発生時の一人あたりのワクチン抗原投与量を節約し、より多くの人々に届け

*14 SEMA7A：グリコシルホスファチジルイノシトール結合型セマフォリン。細胞表面に発現する膜タンパク質の一つである。

る (dose sparing) ためにも利用可能である。当社のアジュバント技術は、上述のインフルエンザウイルスやマラリア原虫のみならず標的とする病原体由来の抗原と組み合わせることによって、パンデミックワクチン開発への応用の可能性もあり、将来発生する未知の感染症に対抗するための備えとして有用な技術であると考えられる。

また、当社は、革新的なアジュバント技術を活用した3種類の異なるマラリアワクチンの研究開発を推進しており、それらの一つもしくは複数のワクチンの組み合わせによって、グローバルヘルスの最重要課題の一つであるマラリア対策に貢献することを目指している。

引用文献

- 1) D. Bodian, "Viral and Rickettsial Infections of Man", 3rd. Ed., Lippincott Co., Philadelphia(1959), p.479.
- 2) A. Oya, Acta Paediatr. Jpn., 30(2), 175(1988).
- 3) R. Rappuoli *et al.*, J. Exp. Med., 213(4), 469(2016).
- 4) S. C. Eisenbarth *et al.*, Nature, 453(7198), 1122(2008).
- 5) M. Coccia *et al.*, npj Vaccines, 2, Article number: 25(2017).
- 6) C. Cohet *et al.*, Vaccine, 7(23), 3006(2019).
- 7) N. Garçon and A. D. Pasquale, Hum. Vaccin. Immunother., 13(1), 19(2017).
- 8) A. Seubert *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 108(27), 11169(2011).
- 9) C. Bode *et al.*, Expert Rev. Vaccines, 10(4), 499(2011).
- 10) P. T. Heath *et al.*, N. Engl. J. Med., 385(13), 1172(2021).
- 11) B. Ganneru *et al.*, iScience, 24(4), 102298(2021).
- 12) A. Issacs and J. Lindenmann, Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. sci., 147(927), 258(1957).
- 13) H. Hemmi *et al.*, Nature Immunol., 3(2), 196(2002).
- 14) 大日本住友製薬(株), WO 2005/092893 A1.
- 15) 大日本住友製薬(株), WO 2009/067081 A1.
- 16) K. A. Fitzgerald and J. C. Kagan, Cell, 180(6), 1044(2020).
- 17) H. Matsui *et al.*, J. Immunol., 189(11), 5194(2012).
- 18) A. L. Adlard *et al.*, Int. J. Cancer, 135(4), 820(2014).
- 19) L. Greiff *et al.*, Respir. Res., 13, 53(2012).
- 20) B. R. Leaker *et al.*, Respir. Res., 20, 288(2019).
- 21) 大日本住友製薬(株), 特許文献.
- 22) 大日本住友製薬(株), 特許文献.
- 23) S. G. Reed *et al.*, Nat. Med., 19(12), 1597(2013).
- 24) 大日本住友製薬(株), WO 2017/061532 A1.
- 25) V. Y. Fan *et al.*, Bull. World Health Organ., 96(2), 129(2018).
- 26) WHO, "Global influenza strategy 2019-2030", <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184> (参照2022/3/16).
- 27) 健康・医療戦略推進本部, "医療分野研究開発推進計画", <https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryuu/senryaku/index.html> (参照2022/3/16).
- 28) F. Krammer, Curr. Opin. Virol., 17, 95(2016).
- 29) H. M. Yassine *et al.*, Nat. Med., 21(9), 1065(2015).
- 30) A. Impagliazzo *et al.*, Science, 349(6254), 1301(2015).
- 31) Y. Adachi *et al.*, Nat. Commun., 10(1), 3883(2019).
- 32) WHO, "World malaria report 2020", <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015791> (参照2022/3/16).
- 33) WHO, "World malaria report 2021", <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021> (参照2022/3/16).
- 34) R. S. Nussenzweig *et al.*, Nature, 216(5111), 160(1967).
- 35) M. J. Gardner *et al.*, Nature, 419(6906), 498(2002).
- 36) WHO, "WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk", <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk> (参照2022/3/16).
- 37) K. C. Williamson *et al.*, Mol. Biochem. Parasitol., 78(1-2), 161(1996).
- 38) M. Tachibana *et al.*, Vaccine, 37(13), 1799(2019).
- 39) S. Lee *et al.*, Malar. J., 18(1), 356(2019).
- 40) E. H. Ntege *et al.*, Vaccine, 34(46), 5612(2016).
- 41) H. Nagaoka *et al.*, Sci. Rep., 10(1), 6573(2020).
- 42) S. K. Singh *et al.*, J. Biol. Chem., 295(2), 403(2020).
- 43) M. Alberer *et al.*, Lancet, 390(10101), 1511(2017).



福島 晃久
Akihisa FUKUSHIMA

住友ファーマ株式会社
ワクチン事業担当
シニアオフィサー
博士 (薬学)