

ワクチン・免疫療法の開発における薬剤学領域からの提言

宇都口直樹

Proposal in Development of Vaccine and Immunotherapy from Pharmaceutical Area

Naoki UTOGUCHI

Department of Biopharmaceutics, School of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University,
1091-1 Suarashi, Sagamiko-machi, Sagamihara City 199-0195, Japan

免疫には、先天的に備わっている抵抗性である自然免疫と、生後、何らかの方法によって獲得した獲得免疫とに分けられる。獲得免疫はさらに、生体が自身の力により免疫性を獲得する能動免疫と、能動免疫により得られた他の個体の免疫性を人為的に移入して獲得する受動免疫がある。

この免疫を利用した医薬品の起源は 200 年以上も遡り、牛痘による種痘が最初のワクチンとして挙げられる。ワクチンは人為的に微生物あるいは微生物由来の抗原を生体に移入して、その個体の能動免疫を賦与する予防接種として用いられてきた。その後、細菌学の進歩により、弱毒生ワクチン、不活化ワクチンの製造技術が確立され、感染症の予防、治療に極めて高い有効性を示してきた。また受動免疫としての抗血清療法は、生体異物に対する中和抗体療法であり、ジフテリア、破傷風、マムシ、ハブ、ボツリヌス毒素などから生命を守ってきた。

さて、1975 年の Kohler と Milstein によるハイブリドーマの樹立、モノクローナル抗体作成技術により、目的とする抗原に対する単一の抗体を多量に得ることが可能となり、モノクローナル抗体を医薬品とする研究が精力的になされた。しかし、当初のモノクローナル抗体は、マウス由来のものであり、ヒトに投与すると、マウス抗体に対するヒト抗体 (Human Anti-Mouse Antibody: HAMA) が出現して、複数回投与により効果が減弱又は消滅するなどの問題から、臨床応用には至らなかった。そこで、抗原結合部位とヒト抗体の定常領域とを融合させた

キメラ抗体や、ヒト化抗体作製技術の進歩により、ようやく臨床使用可能な抗体医薬が創製されるに至った。

さらに近年の抗体医薬品は、新たな戦略によって、感染症のみならず、癌や関節リウマチ、移植拒絶反応、喘息、乾癬など、多くの疾患への適応が期待されている。これは、従来型の生体異物に対する中和抗体ではなく、疾病の原因となるタンパク質 (サイトカイン、増殖因子、接着分子) やその受容体など、内因性の物質に対するモノクローナル抗体医薬品であり、過剰分泌などにより生体のホメオスタシスが崩れた状態を、中和抗体により正常レベルに戻すことがその作用機序となっている。2006 年現在、市販及びフェーズ III の治験抗体医薬の総数は 30 品目を越え、今後も増加の一途を辿ることが予想される。

また新しい戦略として、目的とするタンパク質を抗原として免疫するのではなく、抗原タンパク質をコードする遺伝子を導入し、その抗原タンパク質を生体内で産生させ、結果、その抗原に対する免疫を惹起させる「DNA ワクチン」についても盛んに研究開発がなされている。さらには、体液性免疫 (抗体) のみではなく、細胞性免疫を誘導するもの、すなわち T リンパ球や、抗原提示細胞である樹状細胞を利用した免疫療法の進歩もめざましく、これらは「免疫細胞」を製剤として捉えた新しい概念のワクチン製剤として位置付けられる。

これら抗体や免疫細胞は、生物が進化の過程で獲得した内因性の「薬物」であり、免疫を利用した医薬品は、低分子有機化合物ではなし得ない特異性の高さや切れ味が期待できる。したがって、21 世紀型の創薬として、これからも免疫を利用した医薬品

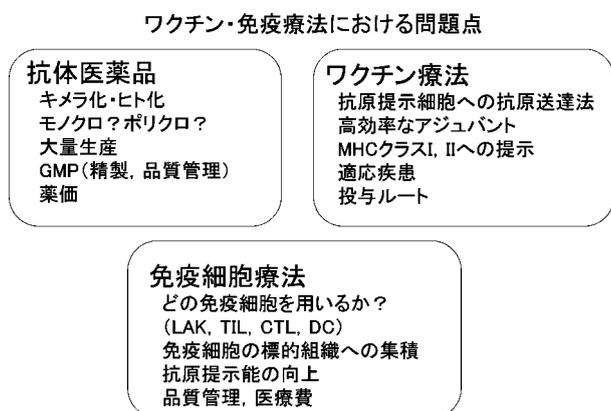


Fig. 1. Problems of Vaccine and Immunotherapy

は爆発的に増加していくことが予想される。

しかし、これらワクチン・免疫医薬品を「製剤」として捉えた研究開発は未知、未開な部分が多く残されている。抗体医薬品を例にすれば、キメラ化するのか、ヒト化するのか？ 特異性の高いモノクローナル抗体を用いるのか、それとも多くの結合部位に結合し得るポリクローナル抗体を用いるのか？ また安価に大量生産する技術、GMPレベルでの生産に関するノウハウは、従来型の低分子有機化合物医薬品のレベルにはほど遠いものがある。ワクチン療法においても、抗原提示細胞への効率的な抗原送達法の開発、高効率なアジュバントの開発など、検討、改善すべき項目は山積している (Fig. 1)。

そこで、ワクチン・免疫療法の有効性並びに安全

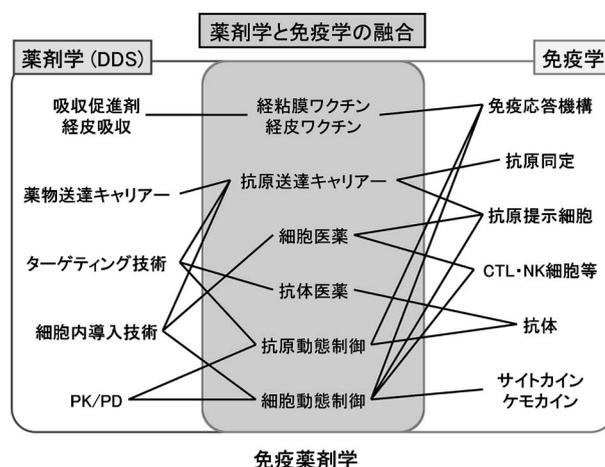


Fig. 2. Fusion of Pharmaceutics and Immunology

性の向上を図るためには、薬剤学における Drug Delivery System (DDS) 技術と、基礎学問としての免疫学の融合が必須であると考えられる。例えば、薬剤学における PK/PD の概念は、抗原の動態制御、免疫細胞の動態制御の概念に適応可能であるし、免疫学の基礎研究であるサイトカイン、ケモカインに関する知見なくして、免疫細胞の動態制御は不可能である (Fig. 2)。そこで本シンポジウムでは、ワクチン・免疫療法の開発における薬剤学的観点からの提言を行い、これら両者の融合領域である「免疫薬剤学」という新規領域の興隆に本シンポジウムがその一助となることを期待する。