

S10 マラリアワクチン開発の限界
【日本渡航医学会薬剤師会共同企画】

10月9日（日） 11:15～12:15 第1会場

熱帯熱マラリアは世界で年間2.41億人以上が感染し、死者数は62.7万人にもものぼる感染症である。（2020年WHO統計）

1960年代以降、マラリアに対するワクチン開発が続けられてきたものの、抗原となる候補分子が巧みに変異することなどから、いまだ渡航者に接種可能なワクチンの実用化はなされていない。

現在、マラリアの予防・治療には抗マラリア薬が使用されるが、東南アジア地域から薬剤耐性マラリア原虫の蔓延が報告されており、ワクチンの開発にさらなる期待が寄せられている。

これら背景を踏まえ、今回の日本渡航医学会薬剤師部会では、長年にわたりマラリア研究に尽力されている日本熱帯医学会前理事長、国立国際医療研究センター研究所 熱帯医学・マラリア研究部 部長狩野繁之先生のご講演を企画した。

座 長：櫻井 真理子（拓生会奈良西部病院 診療技術部）

S10-1 なぜ有効なマラリアワクチンは作れないのか？—開発で学ぶべき4つの教訓

狩野 繁之（国立国際医療研究センター（NCGM）研究所 熱帯医学・マラリア研究部）

S10-1 なぜ有効なマラリアワクチンは作れないのか？一開発で学ぶべき4つの教訓

狩野 繁之

国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所 熱帯医学・マラリア研究部

マラリア学が、他の学問、特に免疫学と分子生物学と相乗して発展し、40年前ごろからワクチン開発が現実化してきたかに思えた。斯く言う私も、大学院博士課程で1980年代後半からマラリアワクチン開発研究を始めたが、現在に至るもPCT国際出願して各国移行までしたワクチン特許は生かされていない。世界で先行するワクチン研究も、いわゆる“死の谷”で累々と屍を重ね、ようやく這い上がってきた“RTS,S/AS01 ワクチン”(RTS,S)がWHOに推奨され(2021)、実用化に向けたデータを積んでいるが、40%前後のefficacyであると聞く。なぜ、有効なマラリアワクチンは作れないのか？本シンポジウムでは、特に薬学を専門に修めた日本渡航医学会薬剤師部会の皆様の疑問に、熱帯医学からの答えを用意して議論する。

1987年にマラリア原虫のスポロゾイトの表面タンパク質(circumsporozoite protein: CSP)を用いた最初のワクチンがヒトで試験されて以来、少なくとも50個のマラリアワクチン候補が臨床試験に進んだ。しかし、これまでのところ、唯一アジュバントシステムでCSPを標的とするRTS,Sだけが進展しているに過ぎない。まず私たちが学んだ大きな教訓は、標的抗原の選定である。いまだに、マラリア原虫のアキレス腱を含む理想的な標的抗原が選択されていないと考えられる。主要なワクチン候補抗原は、マウスやサルを用いたモデル系で、有意な防御免疫を誘導することが示されている。しかし、ヒト臨床試験になると、それらは特に強い免疫原性を持たず、マラリア流行地に住む人々が何回も病気を克服した後でさえも、CSPの保存エピトープに対して比較的弱い細胞性/液性免疫応答を示すに過ぎないこともある。

次なる教訓は、実験室やモデル動物を使ったPOC取得の研究成果は、科学的・統計学的な正当性のみでなく、その成果が明るい未来を予言するポテンシャルを持たなくてはならない。大学などのアカデミアは、すでにこの前臨床研究で体力と資金力を失うことが多い。

さらなる教訓は、First-in-human試験やその後の臨床試験に入る前に、そこに進む根拠となる候補ワクチンに多くの合理性が求められること。プロセスの各段階において、規制当局による厳しい審査と承認が必要となること。安全性、安定性、免疫原性、毒性、そして有効性試験をクリアーし、大規模な第3相試験に入る前には製造工程と工場を確立しなければならない。そして第3相臨床試験終了までに、10年以上の期間を要することが普通である。

この間おそらく数十億円の資金を調達して実用可能になったマラリアワクチンを、ヘルスシステムが最も脆弱な地域に居住する最も貧しいマラリア患者に売り届ける必要が出てくる。どの製薬会社が、それをしてくれるだろうか？もはや、マラリアワクチンによる世界の流行対策は絶望的であるようにも思える。それでも我々はマラリアワクチン開発を続ける必要があるのか？必死に進み、前向きに倒れることが美しいのか？