

# HIV-1ワクチンの開発は可能か

—HIV-1ワクチン開発の現状と将来

AIDS vaccine development



滝口 雅文

Masafumi TAKIGUCHI

熊本大学エイズ学研究センターウイルス制御分野

◎AIDS ワクチンの開発は約 20 年間にわたって行われてきているが、いまだ有効なワクチンの開発に至っていない。現在数多くの候補が臨床治験に入っているが、これらの最近の評価から、そのハードルは非常に厳しいことが明らかになってきた。ウイルスの変異に対応する免疫の誘導法、生ワクチンに代わる免疫法の開発、ヒトの免疫学的多様性、HIV-1 感染動物モデルの開発などの問題があり、この課題をひとつずつ解決していく必要がある。このことは AIDS ワクチンの開発だけでなく、今後人類に脅威を与えるさまざまな微生物に対する戦略としても重要である。



Key word : AIDSワクチン, HIV-1ウイルス, 免疫, 予防

1980 年代初頭に、AIDS の原因ウイルスである HIV-1 の発見が、AIDS という新しい病気の発見から比較的短期間になされたとき、このウイルスに対するワクチンは簡単に開発されるであろうと一般の人びとが考えるだけでなく、多くのウイルス学者や免疫学者も楽観視していた。しかしその後、多くの研究者の努力にもかかわらず、20 年以上の歳月が過ぎた現在に至っても、AIDS ワクチンの開発には至っておらず、HIV-1 の感染者の数は増え続けている。人類がはじめて遭遇したこの非常に巧妙なウイルスに対するワクチンの開発は、非常に悲観的な状況にきている。AIDS ワクチンの開発は本当に可能なのだろうか。この命題に対する答えを求めて、AIDS ワクチン開発の歴史、現在の試み、そして将来の可能性に関してまとめる。

## ● AIDSワクチン開発の歴史

AIDS ワクチンの動物実験でののはじめての成功例は“gp120 をチンパンジーに免疫することにより、同一の抗原をもった HIV-1 ウイルスの感染を防御できた”という 1990 年の報告である<sup>1)</sup>。引き続きホルマリン固定をしたサル AIDS ウイルス

である SIV をサルに免疫したところ、同一の SIV からの感染を防御できることが明らかになった<sup>2,3)</sup>。これらの研究から、抗体をおもに誘導するこれらの方法により AIDS ワクチンの開発が可能なのではないかと考えられた。しかし、ワクチンとして使ったこれらの SIV はヒトの細胞で培養して作製されたものであり、サルの細胞を用いて作製された SIV を用いて免疫したものでは感染防御効果がみられないことが明らかになった<sup>4)</sup>。これら

サイド  
メモ  
1

### 中和抗体と細胞傷害性T細胞

HIV-1 を生体内から排除する免疫機構として中和抗体と細胞傷害性 T 細胞が重要であるとされている。中和抗体は HIV-1 の表面にあるエンベロープや Gag 蛋白に結合し、ウイルスの機能を消失させる抗体である。一方、細胞傷害性 T 細胞は HIV-1 が感染した細胞上に発現している HLA class I 分子と HIV-1 ペプチドの複合体を T 細胞レセプターで認識し、HIV-1 感染細胞を殺すことにより HIV-1 の体内での増殖を抑制する役割を果たしている。

のことから、細胞由来の抗原に対する免疫反応により感染防御が一見阻害されたようにみえただけであり、SIV に対する免疫が誘導されたからではないと考えられた。その後、中和抗体の研究が進み、エンベロープに対する中和抗体が HIV-1 感染者にみられるが、これらの抗体はすぐにエスケープ変異をもった HIV-1 の選択を誘導することが明らかになり<sup>5,6)</sup>、すくなくとも治療用のワクチンには向かないことが予想された。さらに、gp120 蛋白を用いたヒトでの予防ワクチンとしての phase III 臨床治験が最近行われたが失敗に終わり、単に抗体を誘導するだけのワクチンには限界があることが明らかになった。

1992 年に Nef を欠損させた SIV 生ワクチンにより、同一の SIV からの感染が防御されることが報告された<sup>7)</sup>。生ワクチンは明らかに細胞性免疫、液性免疫を誘導する力が強く、理想的なワクチンであるが、危険性もあり、そのままの形では HIV ワクチンとしては使うことができない。しかし、細胞性免疫を誘導する AIDS ワクチンの必要性が強く求められ、あらたな形でのワクチン開発が進んだ。リコンビナントワクチンというものであり、さまざまなウイルスベクターに HIV-1 の蛋白の一部をコードする遺伝子を組み込んで作製するものである。リコンビナントワクチンに使われたベクターの免疫誘導能の評価は、HIV-1 と SIV を抗原としてそれぞれマウスとサルで試験された。また、感染阻止能の実験は SIV を用いたリコンビナントワクチンによりサルで評価がされている。これらのリコンビナントワクチンに使われているベ

クターとしては replication-defective vaccinia virus (MVA), flowpox, canarypox, replication-deficient adenovirus, Semliki Forest virus, Sendai virus などがある<sup>8-12)</sup>。これらのリコンビナントワクチンによる有効な細胞性免疫と液性免疫の誘導が動物実験により報告されている。またサルを用いた感染防御実験により、その有効性が確認されている。

## AIDS ワクチンのヒトでの臨床治験

2004 年時点で、臨床治験が行われている HIV-1 ワクチンを表 1 にまとめた。これらのワクチンは動物実験で免疫性と安全性が確認され、ヒトへの研究が開始されたものである。これらのワクチン以外にすでにその効果が期待できず終了したものも多い。蛋白を用いた抗体誘導型のワクチンに関しては phase III を終了したものもあるが、有効性を確認できたものはいまのところみられない。一方、細胞性免疫誘導型のワクチン、すなわちリコンビナントワクチンが AIDS ワクチン開発の主体となってきたが、そのなかでは動物実験でその成果がみられた DNA ワクチンと MVA ワクチンを組み合わせたものももっとも先行している。このワクチンを免疫したマウスやサルで特異的な細胞性免疫能の効果的な誘導が示されており、またサルでは感染防止能を示すことから、ヒトでのこのワクチンの効果が強く期待されていた<sup>13-16)</sup>。実際、オックスフォード大学のグループによるこれらのワクチンを使った phase I レベルの臨床治験では、特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導がエリスポットアッセイを用いた検出方法では約 50% のヒトにみられた<sup>17)</sup>。しかし最近、このグループが phase II の臨床治験を厳密に評価したところ、約 20% のヒトにしか特異的 CTL の誘導がみられないことが判明した (ASDS Vaccine 2004 会議, Lausanne)。

これらのことから、ヒトでのワクチンの効果は動物実験でみられるような効果が簡単にはみられないことが予想され、AIDS ワクチン開発の難しさが垣間みられた。しかし、*ex vivo* の検体 (患者の末梢血) のエリスポットアッセイを用いた特異的 CTL の検出法が免疫能を評価する指標として適切であるのかは問題があるかもしれない。彼らは

### サイド メモ 2

#### AIDS ワクチン開発での動物実験

HIV-1 はヒトとチンパンジーにしか感染しないとされている。しかし、霊長類であるチンパンジーの使用は倫理的に非常に難しくなっている。このためアカゲザルやカニクイザルは使われるが、これらのサルには HIV-1 は感染しないので、SIV が使われる。SIV は HIV-1 と類似性があるが、かならずしもその病原性や構造が一致しておらず、HIV-1 の動物実験としては問題がある。

表 1 現在臨床試験がされているHIVワクチン

試験名	ワクチンの内容	製造元
AIDSVAX B/E	HIV-1 サブタイプ B gp120 蛋白	VaxGen
HIVA	DNA ワクチン(gag p17 and p24+25 サブタイプ A CTL エピトープ)	Cobra Pharmaceuticals
ALVAC vCP205	canarypox ベクターワクチン(HIV-1 サブタイプ B gp120, gp41, gag, and pol)	Aventis Pasteur
MVA. HIVA	MVA ベクターワクチン(HIV-1 サブタイプ A gp120, gp41, gag, and pol)	Impfstoffwerk GmbH (IDT) Dessau-Tornau
ALVAC vCP1521	canarypox ベクターワクチン(HIV-1 サブタイプ E gp120-TM+ HIV-1 サブタイプ B gag, pol)	Aventis Pasteur
ALVAC vCP1452	canarypox ベクターワクチン(HIV-1 サブタイプ B gp120+gp41, pol, gag, multiple epitopes from nef and pol)	Aventis Pasteur
LIPO-5	リポペプチドワクチン(5つの HIV-1 サブタイプ B CTL epitopes)	Aventis Pasteur
LIPO-6T	リポペプチドワクチン(5つの HIV-1 サブタイプ B CTL epitopes+ 1つの CD4T-helper TT epitope)	Aventis Pasteur
LIPO-4T (LPHIV-1)	リポペプチドワクチン(4つの HIV-1 サブタイプ B CTL epitopes+ 1つの CD4T-helper TT epitope)	Biovector SA
Ad5	adenovirus-5 ベクターワクチン(HIV-1 サブタイプ B gag)	Merck
VRC4302	DNA ワクチン(gag/pol, RT, integrase)	Vical Inc.
VRC-HIVDNA-009-00-VP	DNA ワクチン(HIV-1 サブタイプ B gag, pol and nef, HIV-1 サブタイプ A, B, C 由来 env)	Vical Inc.
EP HIV-1090	DNA ワクチン(21種類の HLA-A2, -A3, and-B7 拘束性 CTL Gag, Pol, Env, Nef, Rev and Vpr epitopes)	Epimmune
pHIS-HIV-B	DNA ワクチン(HIV-1 サブタイプ B 修飾 gag, RT, rev, tat, vpu, env)	Australian Thai Vaccine Consortium
rFPV-HIV-B	fowlpox ベクターワクチン(HIV-1 サブタイプ B 修飾 gag, RT, rev, tat, vpu, env)	Australian Thai Vaccine Consortium
gp160 MN/LAI-2	gp160 蛋白	Aventis Pasteur
AVX101	Venezuelan Equine Encephalitis (VEE) ウイルスベクターワクチン(HIV-1 サブタイプ B)	AlphaVax
MRKAd5HIV-1	adenovirus-5 ベクターワクチン(HIV-1 サブタイプ B gag)	Merck
EnvPro	HIV-1 サブタイプ D gp140 蛋白	St Jude Children's Research Hospital
ADVAX	DNA ワクチン(HIV サブタイプ C gag, env, pol, nef, tat)	Vical Inc
Tat vaccine	HIV-1 リコンビナント Tat 蛋白	Excell Biotech
EnvPro	HIV-1 サブタイプ D gp140 蛋白	St Jude Children's Research Hospital
	DNA ワクチン(HIV-1 サブタイプ C gag, HIV-1 サブタイプ A, B, C, E からの env)	University of Massachusetts Medical School (UMMS)
	HIV-1 サブタイプ C Gag, HIV-1 サブタイプ A, B, C, E からの Env 蛋白	Advanced BioScience Laboratories (ABL)
LFn-p24	HIV-1 gag p24 修飾蛋白	AVANT Immunotherapeutics, Inc.
VRC-HIVADV014-00-VP	adenovirus ベクターワクチン(HIV-1 サブタイプ B gag/pol, and HIV-1 サブタイプ A, B, C env)	GenVec
Gag and Env DNA/PLG	DNA ワクチン(HIV-1 サブタイプ C gag, env)	Chiron
Recombinant, Oligomeric gp140/MF59 Adjuvant	Oligomeric gp140 蛋白(HIV-1 サブタイプ B)	Chiron
HIV CTL MEP	CTL エピトープペプチドワクチン	Wyeth
GTU-MultiHIV B clade	DNA ワクチン(nef, rev, tat, gag, pol, env CTL epitopes)	FIT Biotech
TBC-M358	MVA ベクターワクチン(HIV-1 サブタイプ B env/gag)	Therion Biologics Corporation
TBC-M335	MVA ベクターワクチン(HIV-1 サブタイプ B tat/rev/nef-RT sequences)	Therion Biologics Corporation
TBC-F357	A fowlpox (FPV)ベクターワクチン(HIV-1 サブタイプ B env/gag sequences)	Therion Biologics Corporation
TBC-F349	A fowlpox (FPV)ベクターワクチン(HIV-1 サブタイプ B tat/rev/nef-RT sequences)	Therion Biologics Corporation
VRC-HIVDNA016-00-VP	DNA ワクチン(6種類の DNA からなる HIV-1 サブタイプ B gag, pol, nef, HIV-1 サブタイプ A, B, C env)	
ADMVA	MVA ベクターワクチン(HIV-1 サブタイプ C env/gag-pol and nef-tat fusion gene)	Impfstoffwerk GmbH (IDT) Dessau-Tornau
tgAAC09AAV	rAAV (recombinant adeno-associated virus)ベクターワクチン(HIV-1 サブタイプ C gag, pro, and rt HIV sequences)	Targeted Genetics Corporation
MRKAd5HIV-1 gag/pol/nef	adenovirus ベクターワクチン(gag, pol, and nef 由来の遺伝子)	Merck

最近、ワクチンを受けたヒトからの末梢血単核球をペプチドで刺激し培養した後、その特異的 T 細胞を調べたところ、多くのワクチン接種者で免疫能がついていることを確認した(2005 年キーストンシンポジウム)。すなわち、このワクチン接種によりメモリー T 細胞が誘導できている可能性が示された。

Adenovirus ベクターを用いたワクチンも、すでにいくつかが臨床治験に入っている。このベクターを用いたワクチンではヒトでの細胞性免疫の効率的誘導が確認できている。しかし、Adenovirus ベクターに対する抗体が誘導されやすく、これらの抗体をすでに保有しているヒトが多いこと、ウイルスが持続的に体内で存在することなど、解決を必要とするさまざまな問題も存在している。

その他のウイルスベクターを用いたワクチンも、ヒトでの臨床治験が開始されたが、まだその評価は定まっていない。

## ● なぜ AIDS ワクチン開発で解決しなければいけない課題か

以上のような試みが行われているにもかかわらず、なぜ AIDS ワクチンの開発が 20 年間うまくいかないのでしょうか。

いくつかの理由があげられるが、第 1 に HIV-1 が非常に変異しやすいウイルスであるということである。CTL や中和抗体の認識部位が変異してワクチンにより誘導できる CTL や中和抗体が認識できず、HIV-1 や HIV-1 感染細胞をうまく排除で

きないからである。多数の変異ウイルスに対応できるような CTL や抗体を誘導するワクチンの開発は容易ではない。どのようにして多様性に富んだウイルスに対する免疫能を誘導できるワクチンを作製するかがポイントである。

第 2 には生ワクチンの使用が難しいことである。ポリオワクチンなどの生ワクチンは実際の感染に近い状態でのワクチンなので、不活化ワクチンよりは明らかに強い免疫能が誘導できる。とくに細胞性免疫の誘導ではその効果は著しく大きい。弱毒化した HIV-1 そのものを用いる生ワクチンはあまりにも危険すぎるため、今後もその使用が難しいと考えられる。これに替わるリコンビナントワクチンの効果と安全性が重要である。

第 3 にはヒトがもつ多様性の問題である。とくに免疫反応にかかわる HLA 抗原に多様性が存在することは一人ひとりが異なった免疫能を誘導することを意味している。実際、マウスなどの動物実験ではうまく免疫能が誘導できるようにみえても、ヒトになると免疫が誘導できるヒトとできないヒトが現れてくることがある。このヒトの多様性に富んだ免疫反応を基本から研究する必要がある。

第 4 には HIV-1 が感染する動物がいないため、感染実験やワクチンの評価ができる動物モデルが存在しないことである。現在もっともヒトの HIV-1 に類似したウイルスとして SIV が知られている。サルを用いた感染実験やこのウイルスに対するワクチン開発が行われているが、ヒトの HIV-1 感染モデルとしては不十分である。

AIDS ワクチンの開発には、これらの課題の解決が必須と考えられる。

## ● AIDS ワクチンの将来

以上のことから、有効な AIDS ワクチンがすぐにできるとは思えない。上に掲げた 4 つの課題を解決していくことがこの難解なワクチンの開発を成功させるためには重要である。ウイルスの変異に対する免疫能の問題、生ワクチンに代わるあらたな免疫法の開発、ヒトの免疫学的多様性の問題、動物モデルのあらたな開発、どれひとつとっても簡単な問題ではない。しかし、これらの問題の解

サイド  
メモ  
3

### ワクチンの臨床治験

動物実験での効果と安全性が確認されると臨床治験が開始される。Phase I ~ III までであり、Phase I では少数の人(数十人レベル)での安全性と有効性の確認が、Phase II ではさらに数を増やし 100 人程度の数での有効性と安全性の確認がされる。これらの結果を経て、数千人規模の Phase III の臨床治験が実施される。Phase III の実施と効果判定には 3 年以上に年月がかかるとされている。予防ワクチンの Phase III の臨床治験は、感染の流行地での実施が不可欠である。

決は AIDS ワクチンの成功につながるだけでなく、今後人類が遭遇するさまざまな微生物などに対する予防法・治療法の開発にも必須である。アメリカ政府は AIDS ワクチン開発に膨大な研究資金を提供している。これは単に AIDS 撲滅の必要性からだけでなく、このワクチンの開発が今後の医学研究に大きな影響を与えることを理解しているからであると考えられる。わが国においても、このような長期的視点に立った、また科学的視点をきちっと押さえた AIDS ワクチンの開発が必要である。上にあげた 4 課題の一部でもわが国から解決する研究がなされることにより AIDS ワクチン作製に貢献することがまずは必要である。これは単に一国の研究戦略でなく、人類の研究戦略である。

#### 文献

1) Berman, P. W. et al. : *Nature*, **345** : 622-625, 1990.

2) Murphey-Corb, M. et al. : *Science*, **246** : 1293-1297, 1989.  
3) Putkonen, P. et al. : *J. Med. Primatol.*, **21** : 108-112, 1992.  
4) Stott, E. J. et al. : *Nature*, **353** : 393, 1991.  
5) Wei, X. et al. : *Nature*, **422** : 307-312, 2003.  
6) Richman, D. D. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100** : 4144-4149, 2003.  
7) Daniel, M. D. et al. : *Science*, **258** : 1938-1941, 1992.  
8) Kent, S. J. et al. : *J. Virol.*, **72** : 10180-10188, 1998.  
9) Pialoux, G. et al. : *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **11** : 373-381, 1995.  
10) Egan, M. A. et al. : *J. Infect. Dis.*, **171** : 1623-1627, 1995.  
11) Mossman, S. P. et al. : *J. Virol.*, **70** : 1953-1960, 1996.  
12) Caley, I. J. et al. : *J. Virol.*, **71** : 3031-3038, 1997.  
13) Hanke, T. et al. : *J. Virol.*, **73** : 7524-7532, 1999.  
14) Allen, T. M. et al. : *J. Immunol.*, **164** : 4968-4978, 2000.  
15) Schneider, J. et al. : *Nat. Med.*, **4** : 397-402, 1998.  
16) Hanke, T. et al. : *Vaccine*, **16** : 439-445, 1998.  
17) Wee, E. G. et al. : *J. Gen. Virol.*, **83** : 75-80, 2002.

\* \* \*