

ICORP「クレイドE型エイズワクチン研究プロジェクト」 追跡評価報告書

1. 総合評価

[本プロジェクトの背景] 種々の抗 HIV 薬剤の開発により先進諸国ではエイズ死は減少傾向にあるが、その恩恵を受けにくい発展途上国をはじめ、世界ではその感染は拡大しつつある。その感染阻止のためのワクチン開発が望まれ精力的に取り組まれているが、まだその成功の目処は立っていない。従来のワクチン候補は、ウイルスの部分精製か合成蛋白質もしくは DNA ベースかウイルスベクターを用いたものであるが、本プロジェクトの組換え弱毒 BCG をベクターとするワクチンは、他にはないアジュバント効果を期待できることから、我が国独自に開発された独創性のあるものである。その基礎研究は当初、医薬品医療機器総合機構やヒューマンサイエンス振興財団等で支援され、ワクチンとしての可能性は 1995 年に ProNAS で示されて、世界から注目され期待された。本プロジェクトはそれまでの基礎研究をベースに、タイにおける近い将来の治験を念頭においた前臨床のために基礎研究の集大成を目指したもので、治験への橋渡しと位置づけられる本プロジェクトの採択は当を得たものと言える。

また、このワクチンは元来、わが国や欧米に感染者が多く研究が進んでいる B 型対応ワクチンとして基礎研究がなされてきたが、本プロジェクトでは、E 型感染が多いタイでの治験を考え、まず B 型ワクチンの確立をめざし、ついでそれをベースにした E 型対応ワクチンへの転換を基本戦略としている。

[総合評価の要点]

1) 今までに治験に供された他ワクチンと遜色ないワクチンの完成

BCG をベクターとするワクチン開発は、現在、盛んに用いられている DNA やウイルスベクターと異なりユニークであり、これが 10 年以上前はかなり早くから我が国で提唱され、専ら我が国で開発研究が進められてきたことは誇りうるものである。特に ICORP として採択された時は、ワクチンとして治験にもって行くうえでの最終段階と言うべき時でよいタイミングであった。この ICORP の 5 年間で、とくに目的とした E 型ではないものの、当時すでに開発が進み欧米で治験に供された B 型ワクチンに比べて遜色ないものが完成したと言える。

2) 臨床治験への移行の目処が立たない状況

ワクチンがある程度完成して共同研究の相手国から治験への要望があったにもかかわらず、プロジェクト終了後の 5 年間はその目処が立たずに現在に至っている。代って英国のグループがこのプロジェクトの知見を足場に、近い将来、臨床治験に入るものと予想される。

このようなことから本プロジェクトは、ICORP としてはその期間内に関してはある程度、

成功したと言えるが、ワクチン開発といった最終目的を考えた場合、治験に至る可能性は低いと判断される。

3) プロジェクト終了後5年間の低迷をもたらした原因と、そこから得られる教訓

ワクチン開発を目的とした本プロジェクトの最終目的はあくまでもヒトへの適用である。このプロジェクトは、JSTで採択された時点で、長年の基礎研究で既に有望視されていたことから、ヒトへの適用を視野に入れて、いつどのように治験に入るかといった青写真を明確にして、その準備を本プロジェクト期間内しておくべきであった。

すなわち、省庁間にまたがるような広範な治験支援体制を組むことは、当時の情勢からはきわめて困難だったであろうと推察できるが、その治験のための準備、すなわち国内におけるGMP生産やタイにおけるコホートの選択等がされるか、もしくは治験の準備と実施のために、資金の裏付けを持った別プロジェクトを立ち上げる努力がされるべきであったと考えられる。将来、同様のプロジェクトが立ち上がった場合には、是非、あらかじめ考慮しなければならない重要な課題であろう。

4) 今後の本プロジェクトのあり方

先に述べたように、このままでは治験に至ることはなく、ワクチン開発プロジェクトとしては頓挫することになる。このプロジェクトは我が国として長い歳月と多額の資金をかけて治験の一手手前まで来ており、英国の動きがあるように今なお治験実施の意義が認められることから、なんらかの形でこ入れをして推進することが望まれる。

2. 研究成果の発展状況と活用状況

2.1 プロジェクト終了後の継続、発展状況

1) プロジェクト期間中の達成状況

採択時の目的は、①液性免疫能を主体としたクレードE対応の、②BCGベースワクチンの開発で、③タイにおける技術移転と臨床移行への準備が挙げられていたが、中間評価により、細胞性免疫能を主体とした組換えBCGに加えて組換えワクシニアウイルスDIS株をブースターとして用いる組み合わせ方式に変更された。その結果、サル試験ではその効果と安全性が確認されて、「ワクチンは臨床試験にかけられるレベルにまで仕上がった」（評価用資料）、「現在の世界のワクチンのレベルと比較し、全く遜色ないと思われる」（事後評価報告書）と評価される完成度の高いワクチン候補ができた。既に欧米で治験に供された他のワクチンと同様にサル試験で完全感染防御には至っていないので、それらを越える保証はないが、比肩できるものが完成したと言える。

2) プロジェクト終了後の継続、発展

本プロジェクトはClinical Trial in Thailandの一環として位置づけられ、臨床試験実施計画がプロジェクト終了後に検討されることになっていた。しかし、治験へのプロセスはNPOエイズワクチン研究協会の起ち上げや、BCG研や化血研による治験用GMP生産に向

けての取り組みがみられるものの、その体制、人員、予算、活動の面で十分とは言えない。またプロジェクト終了後に継続されるべき基礎研究としては、B型に対する防御効果が確認されて確立された BCG/DIS 組み合わせワクチンの投与法のサルを用いた検討や、E型 env を組み込んだE型対応ワクチンの作製とそのサルによるアッセイ法の確立である。

しかし、終了後5年間に実施されたのは、分泌型 BCG ベクターの開発といったさらなる BCG ベクターの改良をはじめ、EnvV3 のイムノドミナント遺伝子の同定や多クレード対応型ワクチンの開発、また新たに DNA とアデノウイルスベクターを導入した種々の組み合わせの検討であった。すなわち、本プロジェクトによって達成された組換え BCG/DIS システムを基に、その治験を促進させるための継続研究ではない。またプロジェクト期間中に築かれたタイとの関係も薄れて、今やこのワクチンの治験を近い将来、共同で実施することはむずかしい状況である。

このことから、JST のプロジェクトとして前臨床のための基礎研究の成果は挙げたものの、ヒトへの適用を最終目的としたワクチン開発は現在、そのための治験の目処が立っていない状況にある。

3) 低迷をもたらした原因の考察

この状況をもたらした最大の要因は、この JST プロジェクトの発足時から治験は念頭に置かれていたものの、その位置づけが明確でなく安易に考えられていたことが指摘される。すなわちワクチン開発を目的としたプロジェクトの最終目的はあくまでもヒトへの適用であることから、治験をどの段階で、いつ実施するかについて関係者間で明確な合意がなされるべきであった。既に中間評価の段階で、ワクチンとして高い完成度と評価されつつも、治験を至近の課題と考えるタイ側と、治験をまだ遠い先のことと考える日本側の思惑のずれが指摘され、早急の調整と、プロジェクト終了後のタイにおける治験をめざした関係官庁への働きかけが促された。しかし国際協力の要となる外務省、ワクチン接種実施のカギとなる厚生労働省をはじめ、各省庁の協力による推進体制を築く試みがなされた形跡は見られない。

臨床治験を直接は実施できず、しかも外国側に研究費を直接渡すことができない JST プロジェクトのシステムの限界があり、また、プロジェクト開始の 1998 年頃、省庁間にまたがるような広範な治験支援体制を組むことは、多くの制約があつてきわめて困難だったのであろう。しかし、ワクチン候補としての見込みは基礎研究段階である程度判断できたわけであるから、治験を想定してその準備を途中からでも具体的に策定すべきであったと考えられる。これは第一義的には研究代表者が行うべきものであろうが、省庁間の協力を含め、JST の今後の課題として、支援方法などを運営改善に活かしていくことが望まれる。

2.2 相手国チームとの交流がもたらした効果

前述したが中間評価報告書の「今後の課題」で指摘されているように、タイ側と日本

側とではこのプロジェクトの目的に認識のずれがあった。すなわちタイ側の目的はワクチンの開発、治験を含む臨床応用であったが、日本側は HIV ワクチンに関する総合的な研究成果を得ることが第一義であって、治験を直近の目的としていなかった。このずれはプロジェクト開始時点で既に生じていたものと考えられる。

相手国との交流はひとつの目的に対して相互依存で補完しあうべきものであるが、タイ側の役割は、日本側の主導により、E 型の疫学研究のみに限定されてしまい、評価できるのは疫学的な意義と技術的進歩と人材の育成に限られた。他の支持母体による別プロジェクトとして、当初から治験のためのフィールドの整備（コホートの選択、接種対象者の絞り込み、接種体制づくり、そのための法的整備等）をタイ側のイニシアチブで実施すべきではなかったか。

本プロジェクトにおける日タイ両国の多くの努力が徒労に終わってしまうとすれば残念であり、研究論文や特許といった知財に関する事前の取り決めの不足も影響して、タイ側には、この種の事業に対する日本側への幻滅感と不信感を与えてしまったのではないかと案じられる。2 国間での特許供与の問題は権利関係が複雑に絡むようであるが、これを解決して、いまからでもタイ側に治験実現を委ねることは考えられないのだろうか。

また一方、本プロジェクトの研究代表者が米国 NIH に異動したこともあり、ビルゲイツ財団等への再申請により、米国に治験を委ねる方策も考えられる。

我が国独自のアイディアで、10 年以上の歳月と総計 10 億円以上の資金を投入した国家的プロジェクトを無駄に終わらせないために、少なくともこのプロジェクトの成果を将来に活かす道を真剣に探すべきであろう。

3. 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な効果・効用及び波及効果

3.1 科学技術の進歩への貢献

1) ワクチン開発の基礎研究として高い貢献

過去に開発された、また現在開発中の HIV ワクチンは、ウイルスの部分精製か合成蛋白、もしくはウイルスベクター、DNA ベースのワクチンが主体であるが、アジュバント効果と自然免疫誘導が期待できる BCG ベクターを用いたワクチン開発は当初から世界から注目され期待されてきた。この開発研究は本プロジェクトのグループによって専ら推進され、ICORP 実施期間を含めて得られた知見は HIV ワクチンのみならず他の BCG ベースのワクチン開発のうえでも、世界に向けてインパクトのある発信を続けてきたと高く評価できる。

また組換え BCG によるプライミングと組換えワクシニアウイルス DIS 株のブースターの組み合わせ方式は、サル試験で効果と安全性が確認され、従来、欧米で開発されて治験に供された主に B 型対象のワクチンと遜色ないほどに完成度が高い。これらの基礎研究は HIV ワクチンのみならず、科学技術の進歩への貢献ありと高く評価できる。

2) 臨床治験なしでは貢献には限界

しかしヒトへの適用を最終目的としたワクチン開発にあたっては、例えばサル試験を含む基礎研究でどんなに成果を挙げたとしても、ヒトにおける効果を実際に見ない限り、科学技術の進歩に真に貢献したとは言い難い。

特に科学技術の進歩への貢献にあたっては、それがなされるタイミングが重要である。2007年に最も有望視されていた、メルク社のDNAとアデノウイルスベクターを用いたワクチンの治験が失敗に終わる以前に、本プロジェクトのワクチンが治験に供されていたならば、例えば失敗に終わったとしても世界の注視するところで、そのインパクトは大きかったと思われる。本ワクチンのサルで得られた防御効果が限定されたものであったことから、このワクチンがメルク社のワクチンを越える成功を収めるとは保証し難いが、サルで得られた効果と安全性に関する種々の指標のヒトにおける異同の検証が可能になっただろうと考えられる。また少なくとも、組換えBCGや組換えDISのヒトにおける安全性が保証され、将来のHIVワクチン以外のワクチン開発にとって極めて重要な一歩になったのではないだろうか。

なお、サル試験によりB型に対する防御効果と安全性が確認されたBCG/DISベースの組み合わせワクチンは、本プロジェクトが目的としたE型のenvを組み込んだE型対応ワクチンではない。しかし、「1. 総合所見」で述べた基本戦略にしたがって先行したB型対応ワクチンで治験を行い、それをベースにE型への転換を進めるか、あるいはB型に防御効果を示したgagを組み込んだBCG/DISワクチンはE型に対応する可能性もあることから、これを治験に供するという戦略も考えられたのではないか。

このようなことから遅きに失する感はあるが、今からでもタイ側に治験を委ねることは十分に価値がある。ヒトでの治験によってのみ知りうる知見があり、最近の英国オックスフォード大学の動きは、このプロジェクトで構築されたワクチンの現在の意義を十分に語っている。すなわち本プロジェクトと同じ組換えBCGとワクシニアウイルスベクターを利用したワクチンの治験の準備を南アで進めており、本プロジェクトのアイデアと得られた知見がその下敷きになっている。

3.2 研究成果の応用に向けての発展

先に述べたように、組換えBCGとDISの組み合わせによるワクチンは、治験実施に値するところまでの完成度に至っているが、ICORP終了後、NPOの立ち上げや治験用GMP生産への努力が見られるものの、臨床治験への目処が全く立っていない。また応用に向けての技術開発の取り組みとしては、確立されたBCG/DIS組み合わせワクチンの治験に向けての研究、たとえば経粘膜投与や投与間隔といった投与法の検討や惹起された免疫の解析であるが、そうした研究はなされていない。

この閉塞状況を打破するには、治験の準備と実施に向けて支援母体を含めた推進体制を再検討することであろう。前臨床の準備としては、その効果と安全性を向上させる基礎研究だけではなく、治験製剤のGMP生産ラインの確立と、製造した治験製剤による非臨床

試験の実施があり、それにはメーカー側の参画も必要である。本プロジェクトのワクチン候補のように治験に至る可能性が考えられた場合、基礎研究とこれらの準備が車の両輪として働かねばならない。またそのようなプロジェクトの起ち上げにあたっては、本プロジェクトのような基礎研究者ではなく、臨床治験に精通しかつ国際関係協力に通暁した専門家が責任者の任にあたるべきである。将来、ライフサイエンス分野で同種のプロジェクトを起ちあげる場合に備え、基礎研究から臨床治験への橋渡し体制、国内外の法的・倫理的規制、資金援助、さらには当該国の国内事情など、考慮すべき点を十分整理して臨むべきであるということは、本プロジェクトが残した貴重な教訓であろう。

3.3 参加研究者のその後の活動状況

本プロジェクトの研究代表者は現在、米国において直接、間接的にこのプロジェクトに関係するエイズワクチン開発の基礎研究に取り組んでいるが、このプロジェクトを治験のために、かつてのように統括、推進していく立場にはない。また当時のメンバーも多かれ少なかれこのプロジェクトから派生した関連の研究を行っているが、特筆すべき成果は見当たらない。

ポストドク、院生その他として多くの研究者が JST の支援を受けて各々のキャリアを磨いたと言え、またタイではおそらく技術移転に伴うレベルアップとそれなりの人材が育成されたと考える。

4. その他

今後、HIV ワクチンに限らず、待望されているインフルエンザ、SARS、マラリアその他のワクチン開発にあたっては、一国単独では達成が難しく国際協力研究が必要である。その点で ICORP 制度は有意義であり、この種のプロジェクトが推進されることが望まれる。今回の事例によって露呈したシステムのウィークポイントを是正するなり、今後に生かして積極的に推進してほしい。たとえば国際協力研究でありながら、研究費を外国側に直接渡せないシステムは、真の協力関係を築くためにはいっそうの制度改善が望まれる。

前述したように、今後、同種のプロジェクトの開始にあたっては、当該支援プロジェクトの枠内の目的と計画のみではなく、そのプロジェクトの最終目的と全体計画をしっかりと見据えて、当該プロジェクトを位置付ける必要がある。特にプロジェクト期間中に取得された特許のからみ等もあり、支援終了後の計画についても十分に吟味、配慮することが必要である。このプロジェクトがトップダウンであることを考えると、採択時、進行中、終了時点で、単なる助言にとどまらない JST の強力な指導力が発揮されることを期待したい。

以上