

結核ワクチンの開発の現状



結核研究所抗酸菌部

主任研究員 瀧井 猛将

2023年9月22日に国連本部で開催された第2回結核に関する国連ハイレベル会合では、2023年から2027年までの5年間に、小児結核患者450万人、薬剤耐性結核患者150万人を含めて4,500万人の結核患者を治療することが目標に掲げられています。そのため、結核に関する研究と技術革新に対する資金を現在の10億ドルから2027年までに50億ドルを拠出し、診断法やあらゆるタイプの結核に対するワクチン、短期で安全な効果的治療レジメンの開発を目指すことが政治宣言されました。

最初に、現在唯一のワクチンであるBCGの接種状況ですが、世界保健機関(WHO)のホームページ(HP)¹⁾では、2022年には87%とあります。WHOが推奨している13の感染症に対するワクチンプログラム(Essential Program on Immunization; EPI)の中でも接種率が高い状況です。世界各国でのBCGワクチン接種の現状について、WHOの統計をもとに、全国一律的なBCG接種の施行の有無、BCG接種前の既結核感染の有無をツベルクリンやIGRA試験で検査を行うなどの付随的な情報をまとめたサイト(the BCG world atlas)があります²⁾。BCG接種は世界的には高率ではありますが、結核の低蔓延化を迎えた国では全ての新生児を対象にしたBCG接種からハイリスク者への接種に変更した国もあります。The BCG world atlasの情報を活用して、全出生者を対象としたBCG接種の接種からハイリスク者に限定した接種への変更前後の結核罹患率を比較した論文が報告されています³⁾。結核罹患率(対10万人)が10を下回っていた国(ベルギー、チェコ、スロバキア、ノルウェー、ギリシャ、バルバドス)は接種対象者の変更後の罹患率はほぼ変わらず、罹患率10を上回っているマルタの罹患率は上昇傾向、スペインは減少傾向、ポルトガルはほぼ変わっていません。結核の罹患率をさらに減少させるために何か新しい対策(含むワクチン)が必要です。

結核ワクチン開発の現状ですが、パイプラインの1つのTuBerculosis Vaccine Initiative (TBVI)のHPにワクチン候補と開発段階が掲載されています⁴⁾。この

HPでは候補のワクチンが、新生児・幼児、青年・成人、薬剤耐性結核・宿主要因で薬が使えない結核に対する治療を目的としたワクチンの3つの対象別に分類されています。このHPをもとに各ワクチン候補の対象、臨床試験の段階、種別、投与経路、成分とmRNAワクチン開発の情報を加えて表にまとめました。

生ワクチンの中でもドイツのMax Plank研究所が開発を進めているVPM1002は、3つの対象全てで第3相試験に進んでいます。VPM1002は、BCG菌のウレアーゼ遺伝子を欠損させて宿主内での生存能を低下させることで弱毒化した生ワクチンです。さらに、リステリアのリパーゼ遺伝子(LLO)を発現させることにより、細胞質内への遊走とオートファジーでの菌の消化を誘発し抗原性を増加させています。

サブユニットワクチンではM72/AS01がWHOで注目されています。M72抗原は、HLA-class II抗原として高い抗原性を持つようにMtb32A (Rv1196)とMtb29A (Rv0125)をキメラ状に結合させた抗原であり、さらに706番目のアミノ酸がセリンからアラニンに置換してあります。IFN- γ releasing assay (IGRA試験)陽性の成人の潜在性結核患者を対象にした臨床試験の36か月の時点でのワクチン有効率は49.7%でした。同時期に同結核流行地域で実施された他のワクチン候補のH4:IC31の有効率が30.5%であったことから、M72/AS01の発症予防のワクチンの効果が注目されています。現在第2相試験に進んでいます。また、同時に行われたBCG再接種の成績が45.4%であり、現在第2相試験に進んでいます。

ベクターベースのワクチン開発も進んでおり、アデノウイルス(Ad5 Ag85A, ChAdOx1 85A, ChAdOx1 PPE15)、インフルエンザウイルス(TB/FluO4L)、サイトメガロウイルス(CMV-6Ag)に結核抗原を組み込んだワクチン候補が前臨床、第1相試験にあります。

COVID-19に対するmRNAワクチンは、感染症のワクチン開発に大きな変革をもたらしました。結核に対するmRNAワクチンの開発も開始されており、現在第1相試験が始まっています。

後発のワクチンの抗原としては、Ag85A/Bの他にIGRA試験の抗原（ESAT-6, CFP-10）、さらに同じESX-1分泌装置で排出される抗原（EspD, EspC, EspF, EspR, PE35）、休眠状態で発現している抗原（Rv1813c, Rv2660c）が用いられるなど、発症予防ワクチンとして休眠状態の結核菌を標的とした設計もされています。一方、アジュバントにも工夫がされています。GSKグラクソ・スミスクライン社が開発したAS01Eは、マラリアワクチンのアジュバントとしても利用されています。Lipid Aの派生物（MPL-A）とサポニンQS-21を成分とし、自然免疫受容体のTLRを介してTh1型の免疫応答を強力に誘導します。IC31はロイシンを含むペプチド（KLKL5KLLK）とオリゴDNA（ODN1a）を成分とし、TLR-9を介した免疫賦活効果を示します。また、TLR4に対する合成リガンドGLA-SEなども使用されています。

まとめですが、BCGワクチンの開発から110年が経過し、世界的にはBCG接種率が高いですが、結核低

蔓延国ではハイリスクの対象者に限定した接種に移行する国が今後増えてくることが予想されます。結核は未だパンデミック状態にあり、人流と共に移動する感染症であることから低蔓延国においても輸入感染症として対策を講じていく必要があります。BCG接種者が多数を占める現状では、成人期でのブースターワクチン接種も対策と考えられ、ブースターワクチン開発も進んでいます。高蔓延地域ではHIVとの二重感染のリスクが高く、生ワクチンによる有害事象が懸念されることから、さらに弱毒化した生ワクチン、もしくは不活化やサブユニットワクチンへの移行が望ましいと考えられます。新たな結核ワクチン、COVID-19に対して画期的なワクチンであったmRNAタイプのワクチンが結核に対してどの程度有効なのか、期待したいと思います。🐼

- 1) <https://immunizationdata.who.int/>
- 2) <http://www.bcgatlas.org/>
- 3) Lancione, S, et al. BMJ Global Health, 7:e007462 (2022)
- 4) <https://www.tbvi.eu/what-we-do/pipeline-of-vaccines/>

表. 開発中の結核ワクチン候補

対象	臨床試験	候補名	種別	投与経路	成分
新生児・幼児	前臨床	BCG-ZMP1	生菌	SC	遺伝子欠損 BCG (rBCG Δ zmp)
	III	VPM1002	生菌	ID	弱毒化、組換え BCG (rBCG Δ Ure::luc)
	III	MTBVAC	生菌	ID	弱毒化結核菌 (Δ phoP, Δ fadD26)
青年・成人	前臨床	H107	サブユニット		抗原 (H64, H74, H76) /アジュバント (CAF01)
	前臨床	BCG, ChadOx /MVA PPE15-85A	ベクター	IM	(プライミング) BCG・(ブースター) 複製不能チンパンジーアデノウイルスベクター/抗原 (Ag85A)
	前臨床	CMV-6Ag	ベクター	ID/SC	サイトメガロウイルスベクター/抗原 (Ag85A; ESAT-6, Rv3407, Rv2626, Rpf A, Rpf D)
	前臨床	CysVac2/Ad	サブユニット	SC	抗原 (Ag85B, CysD) /アジュバント AdvaxCpG
	前臨床	BCG-ZMP1	生菌	SC	遺伝子欠損 BCG (rBCG Δ zmp)
	I	Ad5 Ag85A	ベクター	IM/inhal	複製不能アデノウイルス 5型/抗原 (Ag85A)
	I	ChadOx185A-MVA85A	ベクター	IM/inhal	(プライミング) チンパンジーアデノウイルス/抗原 (Ag85A)・(ブースター) 改変ワクシニアウイルス Ankara /抗原 (Ag85A)
	I	TB/Flu-04L	ベクター	IM/inhal	インフルエンザウイルス/抗原 (Ag85A, ESAT-6)
	I	BNT164a1/BNT164b1	mRNA	IM	複数の結核抗原
	IIa	MTBVAC	生菌	ID	弱毒化結核菌 (Δ phoP, Δ fadD26)
	IIa	ID93/GLA-SE	サブユニット	IM	抗原 (Rv2608-Rv3619-Rv3620-Rv1813) /アジュバント (GLA-SE)
	IIa	AEC/BC02	サブユニット	IM	抗原 (Ag85B, ESAT6, CFP10) /アジュバント (CpG, アルミニウム塩)
	IIb	M72/AS01E	サブユニット	IM	抗原 (MTB32A, MTB39A) /アジュバント (AS01E)
	IIb	DAR-901	死菌	IM	加熱死菌 (結核菌)
	IIb	H56/IC31(AERAS-456)	サブユニット	IM	抗原 (Ag85B, ESAT-6, Rv2660c) /アジュバント (IC31)
	IIb	BCG 再接種	生菌	ID	
	III	VPM1002	生菌	ID	弱毒化、組換え BCG (rBCG Δ Ure::luc)
	III	MIP	死菌	IM	加熱死菌 (M. indicus pranii)
	III	GamTBVac	サブユニット	SC	抗原 (Ag85A, ESAT6, CFP10) /アジュバント (CpG ODN)
治療	前臨床	MVA Multiphasic vac.	ベクター	SC	改変ワクシニアウイルス Ankara / 6~7種類の結核抗原 / (対象) 活動性・潜在性・再燃結核
	前臨床	H107	サブユニット		抗原 (H64, H74 and H76) /アジュバント (CAF01)
	I	ID93/GLA-SE	サブユニット	IM	抗原 (Rv2608, Rv3619, Rv3620, Rv1813) /アジュバント (GLA-SE)
	I	H56/IC31(AERAS-456)	サブユニット	IM	抗原 (Ag85B, ESAT-6, Rv2660c) /アジュバント (IC31)
	I	TB/Flu-04L	ベクター	IM/inhal	インフルエンザウイルス/抗原 (Ag85A, ESAT-6)
	IIa/b	RUT1	死菌	IM	Detoxified liposomal fragments of M. tuberculosis
	III	VPM1002	生菌	ID	弱毒化、組換え BCG (rBCG Δ Ure::luc)

TuBerculosis Vaccine Initiative HP から改変、IM; intramuscular, Inhal; inhaled, ID; intradermal, SC; subcutaneous