

例 (48.4%)、死亡 32 例 (14.2%)、菌陰性転出 51 例 (22.7%)、治療中 33 例 (14.7%) であった。

D. 考察

薬剤感受性結核は高齢者、免疫抑制宿主等の一部を除くと問題なく治癒することが出来るが、INH、RFP に耐性を示す MDRTB の薬物治療成績は外科手術を駆使しても治癒率 50% と低い状態にある。結核専門病院である神奈川循環器呼吸器病センター、複十字病院、茨城東病院であっても 2 人に 1 人しか治癒出来ていない。多剤耐性結核は、現在の薬物治療では治癒が困難な結核であり、本人は元より他への感染、医療費など社会への影響は大きいと言える。本研究が取り組む多剤耐性結核に対する新規治療用 DNA ワクチン治療が実用化されるとそのインパクトは非常に大きく、臨床応用のために薬事法に基づく承認取得へ向けた第 1 相試験の意義は大きいと考える。

今後考えられる新たな課題として本研究で新規治療用 DNA ワクチンの効能、安全性が確認できた後に人種を越えた MDRTB 症例、標準治療が副作用のため出来ない結核症例に対する本ワクチンの有用性を検討する必要がある。また抗結核薬だけでは治癒出来ない症例に対する抗結核薬併用治療の有用性を検討する必要もある。

行政施策への貢献の可能性として今後、人口減少が確実な我が国では労働人口増加のため海外からの移民を積極的に受け入れるという方向で移民政策が行われている。その影響から MDRTB が多い国からの移民を受け入れることが想定され、我が国の

MDRTB 症例が増えることが懸念され、そうした場合、MDRTB 用新規抗結核薬だけではなく、本ワクチンも有用となる。

E. 結論

関東地区 (NHO 茨城東病院、複十字病院、神奈川循環器呼吸器病センター) の多剤耐性結核症例状況を後ろ向きにカルテ調査した。

2002 年 1 月より 2014 年 10 月において、上記の病院において 249 例の多剤耐性結核症例が診療された。治癒した例は約半数であり、多剤耐性結核の治療は難渋していた。

多剤耐性結核の治療上、新たな抗結核薬の開発だけではなく、本研究が取り組む多剤耐性結核に対する新規治療用 DNA ワクチンの実用化が強く待たれるところである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 林原賢治、斎藤武文：高齢者の呼吸器疾患－若年・高齢者発症との違い－ 二本胸部臨床. 結核, 2014;73(8):915-924.

2. 学会発表

A. 国際発表

1. Kobayashi M, Aoki S, Saito T, Chikamatsu K, Mitarai S : Total-deletion mutation of pncA as a new mechanism of pyrazinamide resistance in Mycobacterium tuberculosis -The first report from Japan-

ID week, Philadelphia Oct.8-12.
2014

ンピシンの代替薬としての役割
ー. 第 89 回日本結核病学会総会,
岐阜, 平成 26 年 5 月

B. 国内発表

1. 齋藤武文, 角田義弥: シンポジウム 9「臨床的に問題となる非結核性抗酸菌症」特別発言 肺 MAC 症以外の NTM 症である難治肺 M. abscessus 症の治療. 第 89 回日本結核病学会総会, 岐阜, 平成 26 年 5 月
2. 齋藤武文, 林原賢治, 中澤真理子, 藤田一喬, 金澤潤, 根本健司, 林士源, 高久多希朗, 橋詰寿律, 守屋任: 約 27 年間当院に入院した多剤耐性肺結核慢性排菌患者の 1 例. 第 89 回日本結核病学会総会, 岐阜, 平成 26 年 5 月
3. 高久多希朗, 中澤真理子, 藤田一喬, 金澤潤, 根本健司, 林士源, 林原賢治, 齋藤武文, 青野昭男, 御手洗聡: PZA に対し未治療単独耐性を示した肺結核の 1 例. 第 89 回日本結核病学会総会, 岐阜, 平成 26 年 5 月
4. 藤田一喬, 中澤真理子, 金澤潤, 根本健司, 林士源, 高久多希朗, 林原賢治, 齋藤武文: 当院で施行したキャピリア MAC 抗体 ELISA の検討. 第 89 回日本結核病学会総会, 岐阜, 平成 26 年 5 月
5. 中澤真理子, 藤田一喬, 金澤潤, 根本健司, 林士源, 高久多希朗, 林原賢治, 齋藤武文: 結核症, 非結核性抗酸菌症に対するリファブチン使用例の検討 ーリファ
6. 齋藤武文, 水堂祐広, 萩原恵里, 片山典子, 石崎友美, 伊藤博之, 杉崎緑, 北村英也, 馬場智尚, 小松茂, 小倉高志: 肺結核患者における喀痰の肉眼的品質と抗酸菌塗抹および培養検査結果の関連性について. 第 88 回日本感染症学会総会, 福岡, 平成 26 年 6 月
7. 齋藤武文, 萩原恵里, 水堂祐広, 中澤篤人, 関根朗雅, 北村英也, 馬場智尚, 篠原岳, 西平隆一, 小松茂, 加藤晃史, 小倉高志: 糖尿病合併肺結核症における HbA1c と空洞形成率の関連についての検討. 第 62 回日本感染症学会東日本地方会学術集会第 60 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京, 平成 26 年 10 月
8. 齋藤武文, 水堂祐広, 萩原恵里, 関根朗雅, 榎本泰典, 杉崎緑, 伊藤博之, 小松茂, 小倉高志: 抗 MAC 抗体と抗 TBGL 抗体による非結核性抗酸菌感染症のスクリーニングの検討. 第 54 回日本呼吸器学会総会, 東京, 平成 26 年 4 月
9. 齋藤武文, 萩原恵里, 伊藤博之, 松尾規和, 杉崎緑, 榎本泰典, 馬場智尚, 西平隆一, 加藤晃史, 小倉高志: 肺 Mycobacterium avium complex 症に肺癌を合併した 13 例の臨床的検討: 細田 千晶, 第 54 回日本呼吸器学会総会, 東

京, 平成 26 年 4 月

10. 齋藤武文, 萩原恵里, 水堂祐広, 中澤篤人, 関根朗雅, 北村英也, 馬場智尚, 篠原岳, 西平隆一, 小松茂, 小倉 高志: 肺結核症における薬剤感受性と培養陰性化日数との関連についての検討. 第 89 回日本結核病学会総会, 岐阜, 平成 26 年 5 月

11. 齋藤武文, 萩原恵里, 中澤篤人, 細田千晶, 小林玄機, 伊藤博之, 笹野元, 松尾則和, 杉崎緑, 榎本泰典, 山内浩義, 水堂祐広, 関根朗雅, 北村英也, 馬場智尚, 篠原岳, 西平隆一, 小松茂, 加藤晃史, 小倉高志: 心不全急性増悪を併発し診断に難渋した ARDS 合併粟粒結核の 1 例. 第 164 回日本結核病学会関東支部学会 第 206 回日本呼吸器学会関東地方会合同学会, 松本, 平成 26 年 3 月

多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの実用化を可能にする効率的な臨床開発計画とその一般化に関する研究

研究分担者 三上礼子 東海大学医学部基盤診療学系臨床薬理学 講師

研究要旨

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業の研究課題として行われる多剤耐性結核に対する新規治療用 DNA ワクチンの実用化に向けた開発計画と今後の製剤開発における一般化の可能性、ガイドラインの策定方法について検討する。

A. 研究目的

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業の研究課題として行われる多剤耐性結核に対する新規治療用 DNA ワクチンの実用化に向けた開発計画と今後の製剤開発における一般化の可能性について検討する。

B. 研究方法

ワクチン開発の新規技術である DNA ワクチンの国内開発について、非臨床段階としてワクチン成分およびアジュバント成分それぞれの開発管理が必要であり、薬効薬理試験・安全性試験および製造関連の規格設定のためにクリアすべき項目を整理する。また、臨床段階、first in human 試験を実現するための臨床試験計画についても検討し、いずれも規制当局との面談、コミュニケーションを適宜実行し開発の具体的な方法を明らかにする。さらに治療用 DNA ワクチンの開発に際し、今後の開発ガイダンス策定を目指すために必要な項目について随時検討する。

(倫理面への配慮)

当施設では直接実験動物での検討

や臨床試験への被験者の組み入れは行わないため、倫理審査等は行っていない。被験者個人情報等については直接扱わないが、副作用報告などの情報については漏洩等のないよう十分配慮している。

C. 研究結果

当研究課題の厚生労働科学研究費補助金採択に先立って行われた医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との薬事戦略相談および事前面談において、国内での DNA ワクチン開発のガイドライン策定を目標として、当ワクチンの国内開発計画が行われるべきことが確認されている。

治療用ワクチン開発については、非臨床・臨床ともに国内での評価ガイドラインの整備の必要性は認識されている。現行では WHO によるワクチンアジュバントとアジュバント添加ワクチンの非臨床評価ガイドラインが提示されており、これらを参考として開発計画が進められている。

国内での治療用ワクチンの開発にあたっては、再生医療等の安全性確保等に関する法律が近年整備されつつあり、研究開発段階では再生医療等安

全性確保法の対象とされ、また製造販売許可申請にあたっては医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の適応対象として明示された。さらに具体的評価内容について、今後この多剤耐性結核に対する DNA ワクチン開発という具体例をもとに整備される必要がある。

非臨床評価とともに、臨床評価方法についても具体的計画策定の段階に近づいている。治療対象としての多剤耐性結核患者数は国内で年間 200 名程度と推測されるが、その希少性や感染症としての管理の困難性などから、当面は医師主導試験として計画実行されることになる見通しである。研究班としては国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、国立病院機構東京病院をはじめとした呼吸器感染症専門部門を有する病院のネットワークを利用して多剤耐性結核患者の被験者を確保できる予定である。

臨床研究の有効性評価指標についても、重篤感染症である多剤耐性結核患者を対象とすることの倫理性も踏まえ、今後さらに検討していく必要がある。

D. 考察

被検薬製造、品質確保について、ワクチン開発の新規技術である DNA ワクチンの国内開発という分野には未だ国内ガイドラインの検討段階にあり、研究班では PMDA とのコミュニケーションをはかりながら進められる予定である。さらに非臨床試験の実施と、この結果を踏まえた臨床試験（第 I 相試験、いわゆる first in human 試験）の計画と実現にむけて、各研究機関での成果と方針について

検討しながら進めていきたい。

E. 結論

本被検薬の臨床開発方針についてはいまだ検討中であるが、今後行われる非臨床試験の結果を踏まえ、今後も研究者相互および規制当局とのコミュニケーションを図り開発の予定である。

F. 健康危険情報

本施設からは特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 (0 件)

2. 学会発表

A. 国際学会 (0 件)

B. 国内学会 (0 件)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターの多剤耐性結核患者の動向と 関西地区の多剤耐性結核患者アンケート調査、ならびに 近畿中央胸部疾患センターの現入院患者の実態

研究分担者 松本智成 大阪府結核予防会大阪病院診断検査部 部長

研究要旨

2011年9月14日には世界保健機関（WHO）が、従来の薬が効かないMDR-TBやXDR-TBの感染が欧州・中央アジア地域で急速に拡大しており、保健当局が阻止できなければ多くの死者が出ると警告した。このため新薬開発ならびに結核ワクチンの開発は重要である。特にワクチンの場合は耐性誘導の問題がなくMDR-/XDR-TB対策には重要である。岡田等はDNAワクチンを開発しin vitroならびに霊長類に対するin vivoの研究で期待のできる結果を報告している。ヒト投与への前段階として大阪府結核予防会大阪病院における多剤耐性結核患者の患者数調査の準備を行った。

多剤耐性結核（MultiDrug Resistant-Tuberculosis: MDR-TB）は、結核治療の要であるイスコチンとリファンピシンの少なくとも2剤の抗結核薬に耐性の結核菌の総称である。そして超多剤耐性結核（XDR-TB）とは、さらにニューキノロン系の薬剤とアミノグリコシド系の薬剤に耐性の結核菌であると定義される。米国の医学雑誌New England Journal of Medicine (NEJM)によると現在、世界における感染症による死因の一位は、呼吸器感染症。二位、消化器感染症、三位HIV感染症。四位結核となっている。

2009年のWHOの推計では、世界中で年間940万人が新規に結核を発病し、そのうち130万人が死亡している。最近では減少傾向に転じたが、かつては人類史上減った事が無い病気といわれていた。特にアジア、アフリカでの増加が大きな要因であり、HIV/AIDS、多剤耐性結核（MDR-TB）と超耐性結核（XDR-TB）がその増加の一躍を担っている。HIV合併結核、ならびにMDR-/XDR-TBはさらに結核の治療を質的にも難しくしている。にぶりながらも減少している日本での結核罹患率は、再び上昇するという不安材料もみられる。それは合衆国で1980年代半ばから1990年代初頭にみられた結核の再流行時と、現在の日本の状況が酷似しているからである。

当時の米国の状況は、

- ・結核コントロールの主要機関への投資の減少
- ・HIV/AIDSの流行
- ・国際化による結核蔓延地からの米国への流入増加
- ・ホームレスシェルターや老人ホーム等での集団感染
- ・不況による受診の遅れ
- ・多剤耐性結核の出現

以上のとおりであったが、現在の日本の状況に非常に良く似ている。アジア、アフリカ、ヨーロッパで増加し、治療難易度が高い HIV 合併結核 MDR-/XDR-TB が日本では減っていくのであろうか？未だかつて減少した事が無い感染症であること、海外の状況、前述した日本の状況も加味して考えると結核は再び増加する可能性があるといえる。

また、2011年9月14日には世界保健機関（WHO）が、従来の薬が効かない MDR-TB や XDR-TB の感染が欧州・中央アジア地域で急速に拡大しており、保健当局が阻止できなければ多くの死者が出ると警告した。WHO は多剤耐性結核菌患者の死亡率が 50%に達すると指摘、患者数は欧州 27 カ国のうち上位 15 カ国が東欧に集中しアジアでも患者数が増加していると報告した。新たに結核と診断された患者の約 12%が 多剤耐性結核菌の感染者であるのに対し、結核再発と診断された患者の場合は 37%に達したという。その一方で、ロンドンに限定すれば毎年 3500 人が多剤耐性結核菌に感染し、西欧の都市では最多という。

主軸の薬である INH と RFP に同時に効かない MDR-/XDR-TB の治療はとても困難になる。治療には副作用の強い薬を何種類も、長期にわたって服用し、可能であれば手術をも行うが成績はあまりよくなく、凶に見られるように、治癒が確認されたのは 62%であり、残りは死亡するか排菌陽性が続いたままである。このため MDR-/XDR-TB の治療に対して岡田等が作成した DNA ワクチンが期待されている。

A. 研究目的

MDR-/XDR-TB の治療に対して岡田等が作成した DNA ワクチン投与候補患者数を見積もるために大阪府結核予防会大阪病院における薬剤耐性結核ならびに多剤耐性結核の概数を調査する。

B. 研究方法

2006 年から 2013 年までの大阪府結核予防会大阪病院にて得られたストレプトマイシン(SM)、イソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP) に対する薬剤耐性結核菌株数を求めた。また 2007 年から 2014 年までの大阪府結核予防会大阪病院における多

剤耐性結核患者数の調査を行った。

C. 研究結果

2006 年から 2013 年までの大阪府結核予防会大阪病院にて得られたストレプトマイシン(SM)、イソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP) に対する薬剤耐性結核菌株数は以下の通りであった。SM 耐性結核、RFP 耐性結核患者数は減少傾向であるが、INH 耐性結核患者数は 2010 年以降上昇傾向にあった(図 1)。

また多剤耐性結核患者は以下の通りであった。超多剤耐性結核患者数は 0 であった(図 2)。

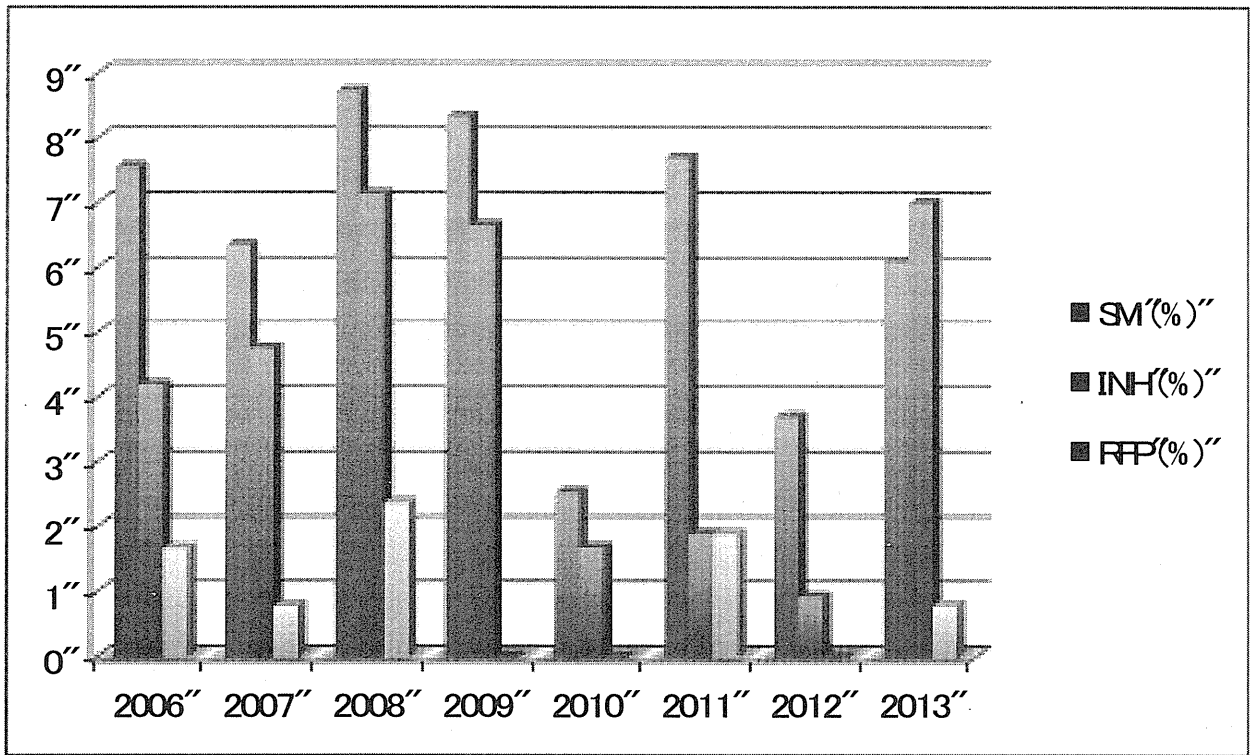


图 1

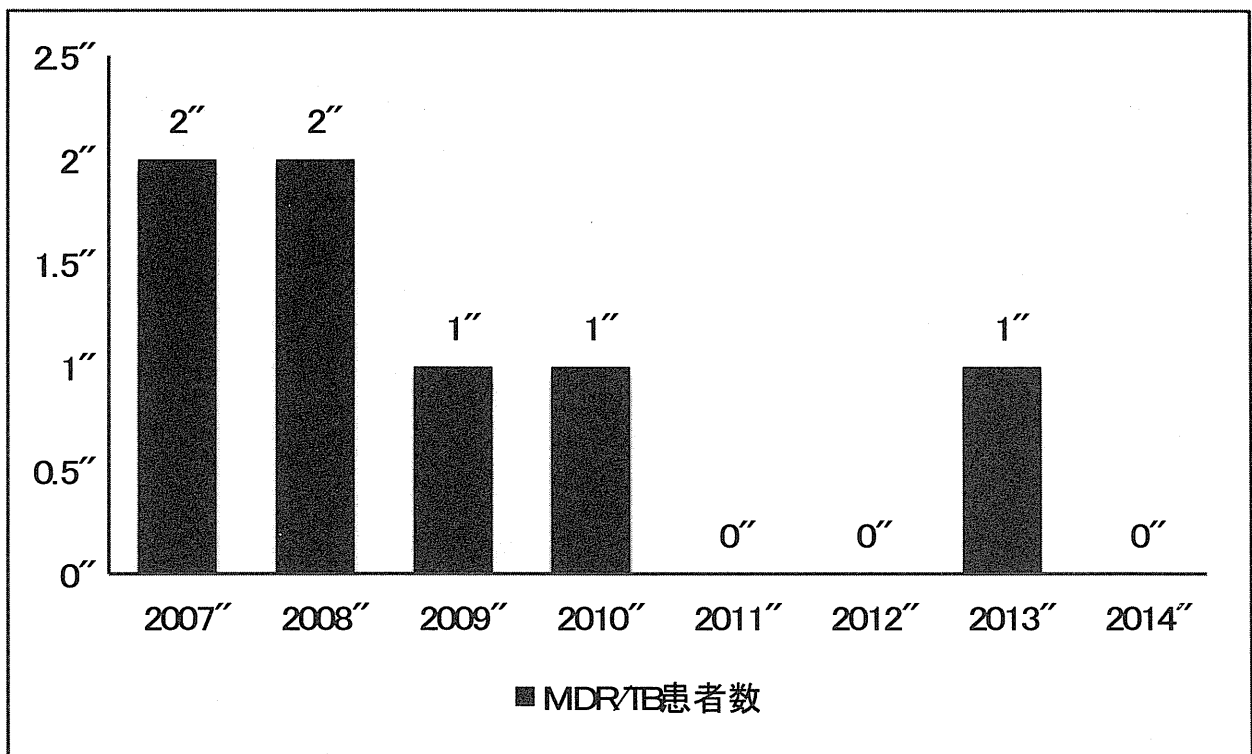


图 2

D. 考察

SM 耐性結核、RFP 耐性結核患者数は減少傾向であるが、INH 耐性結核患者数は 2010 年以降上昇傾向にあり INH 耐性結核患者数の上昇に注意を要する。少なくとも我々が今回調べた新規 MDR-/XDR-TB 患者数は過去約 10 年前と比較すると減少傾向にあり DOTS の普及および結核感染対策が功をなしたと考えられる。しかしながら昨年の我々の調査では結核歴が 15 年以上の慢性持続排菌患者も存在しており岡田等が開発した DNA ワクチンへの期待が持たれる。

E. 結論

少なくとも我々が今回調べた大阪府結核予防会大阪病院における新規 MDR-/XDR-TB 患者数は約 10 年前と比較すると減少傾向にある。しかしながら昨年の我々の調査では結核歴が 15 年以上の慢性持続排菌患者も存在しており岡田等が開発した DNA ワクチンへの期待が持たれる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tomoshige Matsumoto, Masahiro Suzuki, Yoshitsugu Iinuma, Shinji Maeda, Hiromi Ano, Yuriko Koshii, Tomomi

Murakawa, Koichi Suzuki and Yoshihiko Hoshino A Molecular Typing Methodology of Mycobacterium tuberculosis using Small Genomic Islet Patterns (TB-SGIP) : A Novel Genotyping Methodology to Discriminate Clinical Strains between Beijing Family and T3-OSAKA Journal of Infectious Diseases and Therapeutics, 2, 2014 pp35-45

2. Tomoshige Matsumoto : Incidence of Influenza after Vaccination in Southeast Osaka, Japan Journal of Infectious Diseases and Therapeutics, 2, p5-11, 2014
3. Tomoshige Matsumoto : The Incidence and the Number of Death Reports of Tuberculosis during the Treatments with Biologics in Japan. Journal of Infectious Diseases and Therapeutics, 2, p4-4, 2014
4. Tomoshige Matsumoto, Masako Ohno, and Junichi Azuma : Future of pharmacogenetics-based therapy for tuberculosis Pharmacogenomics 15(5) 1-7, 2014

2. 学会発表

1. 松本智成：第 25 回日本臨床微生物学会総会 ベーシックレクチャー 「多剤耐性菌の分子疫学解析」. 平成 26 年 2 月 2 日, 名古屋国際会議場, 名古屋
2. 松本智成, 永井崇之, 田村義孝, 黒川雅史, 川瀬一郎, 藤井隆, 相良憲幸：第 89 回日本結核病学会総会 一般演題 QIAxcelTM Advanced System を使用した結核菌 Supply's 15-MIRU VNTR 解析. 2014 年 5 月 9 日, 長良川国際会議場
3. 竹中日登美, 山田淳子, 山田泰子, 松本智成：第 89 回日本結核病学会総会 一般演題 患者理解度からみた教育方法の課題. 2014 年 5 月 9 日, 長良川国際会議場
4. 松本智成, 永井崇之, 田村義孝, 黒川雅史, 川瀬一郎, 藤井隆, 相良憲幸：第 89 回日本結核病学会総会 一般演題 結核合併関節リウマチ, クロウン病患者 24 名に対する抗 TNF 製剤および抗 IL-6 受容体抗体製剤投与の安全性と有効性(第 3 報). 2014 年 5 月 9 日, 長良川国際会議場
5. 松本智成：第 89 回日本結核病学会総会 シンポジウム 抗酸菌

の分子疫学解析. 2014 年 5 月 9 日, 長良川国際会議場

6. 松本智成：第 89 回日本結核病学会総会・東ソー株式会社共催アフターヌーンセミナー 1 抗酸菌核酸増幅検査の展望. 2014 年 5 月 9 日, 長良川国際会議場 5 階 国際会議室
7. 松本智成：第 113 回日本結核病学会近畿地方会・第 83 回日本呼吸器学会近畿地方会 教育講演 「呼吸器内科医が知っておくべき生物学的製剤と抗酸菌症」. 2004 年 6 月 28 日, 姫路商工会議所

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの開発・実用化に関する研究

研究分担者 熊ノ郷淳 大阪大学 教授

研究要旨

本研究は、新規ワクチン (HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+IL-12 DNA) の第1相を実施し、本ワクチンの薬事法に基づく承認取得を目指しているが、本分担研究では、近畿地区の結核診療施設の結核患者の臨床試験統括。結核ワクチンの薬効解析のためのマクロファージ機能解析を行った。

A. 研究目的

新規ワクチン (HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA + IL-12 DNA) の有効性、安全性を確認するため、多剤耐性結核に対する医師主導治験 (第1相) を実施し、本ワクチンの薬事法に基づく承認取得を目的としている。

B. 研究方法と研究結果

本分担研究では、近畿地区の結核診療施設の結核患者の臨床試験統括。結核ワクチンの薬効解析基盤の確立に着手した。結核ワクチンの薬効解析のためのマクロファージ機能解析を行った。

C. 今後の展望について

結核感染の慢性病態においては、持続的な慢性炎症をいかにコントロールするかが大変重要である。分担研究者の熊ノ郷は栄養センサーとして知られる mTOR の制御が慢性炎症における主要な炎症細胞であるマクロファージの分化制御に重要であることを見出している。

栄養センサーとして知られる mTOR は、酵母からは乳類に至るすべての種に保存されているタンパク質

リン酸化酵素であり、その活性は細胞の成長、生存、増殖、代謝に重要であると考えられており、近年、糖代謝、アミノ酸代謝、細胞内アミノ酸濃度のセンサーとしての役割が注目されている。アミノ酸はリソソーム膜に局在する蛋白 p18/Lamtor1 および v-ATPase を介し mTOR を活性化する。p18/Lamtor1 を介するこのアミノ酸感知シグナル経路は報告されてはいるが、免疫細胞で果たす役割は未解明である。

熊ノ郷のこれまでの解析により、リソソーム膜に局在する蛋白 p18/Lamtor1 が、M1-(炎症性)、M2 (制御性)マクロファージの分化制御に必須で、p18/Lamtor1 欠損下では M2 マクロファージは完全に欠損し、LPS 静注モデルにおいて著明な高サイトカイン血症と敗血症死を引き起こすとの知見を得ている。更に、制御性 T 細胞特異的に p18/Lamtor1 欠損を欠損させたところ、全身の臓器で自己免疫を発症し、生後 2 週で致死に至るとの所見も得ている。現在熊ノ郷は既に作成・準備しているマクロファージ特異的及び制御性 T 細胞特異的 p18/Lamtor1 遺伝子欠損マウスにお

いて、関節炎、SLE、血管炎モデル用いた検討を行うとともに、関節リウマチ、SLE、間質性肺炎患者検体を用いた解析により、自己免疫・慢性炎症の病態における代謝シグナルの病的意義の解析を行っている。また、p18/Lamtor1-mTOR シグナルの下流でマクロファージ、制御性 T 細胞の活性化・分化を制御するシグナル分子やシグナル経路を、DNA array、蛋白アレイ、pathway 解析等の手法により同定し、これら分子を特異的に阻害する化合物や薬剤を、低分子化合物ライブラリー及び既存薬ライブラリーを用いてスクリーニングも同時並行で進行中である。

このようにこれらの知見は、栄養センサーによって感知される結核患者の栄養状態が患者さんの体内での慢性炎症病態に深く関与しており、その治療においては栄養面の管理も重要であることを示唆している。従って今後の分担研究においては、熊ノ郷が見出しているこれらの知見を踏まえて、臨床パラメーターの検索や探索を行っていく予定である。

D. 研究発表

1. 論文発表

1. Schulz E et al. Germline variants in the SEMA4A gene predispose to familial colorectal cancer type X. *Nature Commun.* 2014 Oct 13;5:5191. doi:10.1038/ncomms 6191.
2. Higashiguchi M et al. A retrospective study of prognostic factors in patients with interstitial pneumonia

receiving long-term oxygen therapy. *Lung.* 192(5):729-37. (2014)

3. Ito, T et al. Estrogen-dependent proteolytic cleavage of semaphorin 4D and plexin-B1 enhances semaphorin 4D-induced apoptosis during postnatal vaginal remodeling in pubescent mice. *PloS one* 9, e97909 (2014).
4. Koda, T et al. Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN-beta in EAE. *Journal of Neuroimmunology* 268, 43-49 (2014).

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者 氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡田全司	Rapid identification of strains belonging to the <i>Mycobacterium abscessus</i> group through erm(41) gene pyrosequencing.	Diagn Microbiol Infect Dis	79(3)	331-336	2014
露口一成	Rapid identification of strains belonging to the <i>Mycobacterium abscessus</i> group through erm(41) gene pyrosequencing.	Diagn Microbiol Infect Dis	79(3)	331-336	2014
朝野和典	<i>Mycobacterium avium</i> complex-associated peritonitis with CAPD after unrelated bone marrow transplantation.	Pediatr Int.	56(6)	e96-98	2014
庄司俊輔	Doctor's delay in endobronchial tuberculosis.	Kekkaku	88(1)	9-13	2014
松本智成	A Novel Genotyping Methodology to Discriminate Clinical Strains between Beijing Family and T3-OSAKA.	Journal of Infectious Diseases and Therapeutics	2	35-45	2014
松本智成	The Incidence and the Number of Death Reports of Tuberculosis during the Treatments with Biologics in Japan.	Journal of Infectious Diseases and Therapeutics	2	4	2014
松本智成	Future ofarmacogenetics-based therapy for tuberculosis.	Pharmacogenomics	15(5)	1-7	2014
岡田全司	グローバル感染症 1.結核におけるワクチンへの期待：多剤耐性結核に対する新規治療用 DNA ワクチンの開発・実用化	最新医学	69(4)	795-803	2014
岡田全司	結核の現状とワクチン	成人病と生活習慣病	44(12)	1484-1487	2014

朝野和典	結核	感染症道場メデ イカルレビュー社	13(3)	55-56	2014
朝野和典	院内感染	臨床雑誌 内科 南江堂	113(6)	997-999	2014
齊籐武文	高齢者の呼吸器疾患－若年・高齢者発 症との違い－ 日本胸部臨床	結核	73(8)	915-924	2014

添付資料

グローバル感染症

1. 結核におけるワクチンへの期待

— 多剤耐性結核に対する新規治療用 DNA ワクチンの開発・実用化 —

岡田 全司*

要 旨

(1) 国内ではワクチンの新規技術である DNA ワクチン開発が遅れている。国内開発に必要な DNA ワクチン・ガイドライン策定には、純国産品での first in human の臨床治験の実施が必要である。したがって、世界に先駆けてそれを計画した。

(2) 多剤耐性結核 (MDR-TB) は難治性で、有効な治療法はない。したがって、MDR-TB に治療効果を発揮する HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+IL-12 DNA ワクチンを開発した。このワクチンは MDR-TB 感染マウスで MDR-TB 菌の減少、および超多剤耐性結核感染マウスで治療効果 (生存率改善) を示した。さらに、ヒトの結核感染に最も近いカンクイザルで生存率改善などの結核治療効果を発揮した。したがって、臨床治験を計画している。まずは第 I 相医師主導治験。一方、このワクチンはマウスの系で BCG よりも 1 万倍強力な結核予防ワクチン効果をも示した。さらに、ヒトの結核感染に最も近いカンクイザルでも強力な結核予防効果を発揮した。予防ワクチンの臨床応用も強く期待できる。

はじめに

国内では新規技術である DNA ワクチン開発が遅れている。米国で開発された DNA ワクチンの国内治験が開始されたが後期治験からで、国内開発に必要なガイドライン策定に

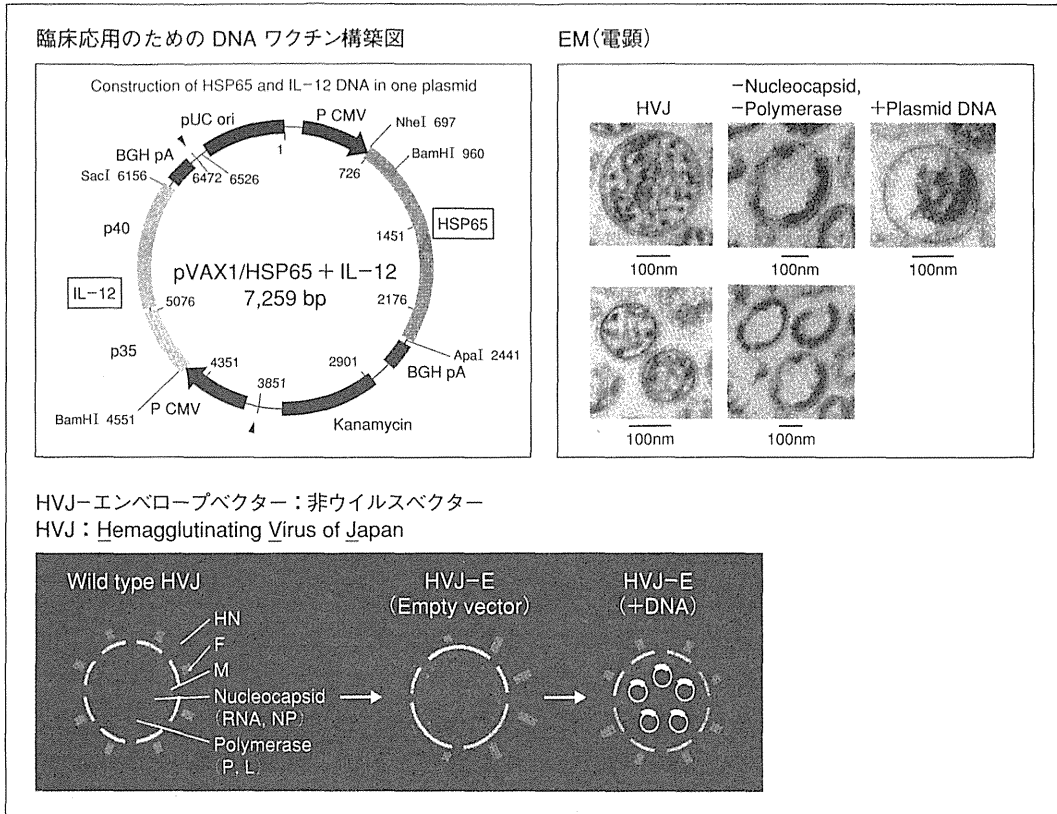
は純国産品で first in human 治験実施の必要性がある。我々は世界で初めて結核治療 DNA ワクチンを開発した。

いまだに世界の人口の 1/3 が結核菌の感染を受け、その中から毎年 860 万人 (2012 年度) の結核患者が発生し、毎年 130 万人が結核で死亡している。結核は世界の三大感染症の 1 つである¹⁻⁴⁾。1999 年、「結核緊急事態宣言」が厚生省より出された。一方、BCG は成人の結核予防に無効であることが WHO より報告された。1998 年、米国疾病対策セン

* 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター センター長

キーワード：DNA ワクチン，
多剤耐性結核治療ワクチン，
細胞傷害性 T 細胞，結核予防ワクチン，
ヒト臨床治験

図1 HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン



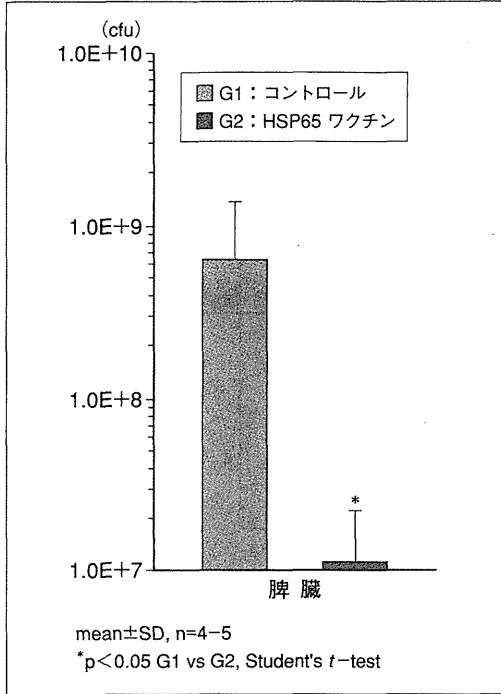
ター (CDC) は結核に対し、政府・学術機関・企業が一体となって新世代の結核ワクチンを開発する必要性を強く主張した。また ACET は、国民の健康の大敵である結核撲滅のためには、BCG に代わる有効なワクチンが必要であることを示した。しかしながら、BCG に代わる結核ワクチンは欧米でも臨床応用には至っていない。一方、世界中では毎年約 50 万人の多剤耐性結核 (MDR-TB) が発症する。日本では、MDR-TB 菌の約 30% が超多剤耐性結核 (XDR-TB) 菌である¹⁻³⁾。したがって、新しい結核治療ワクチンおよび化学療法薬の開発が必須であり、世界中で競争の時代となっている。特に、結核治療における化学療法薬に対して必ず耐性菌が出現する。一方、結核治療ワクチンは耐性菌を誘導しない。したがって、結核免疫そのものを増

強させ、結核菌を殺傷し、また耐性菌を出現 (誘導) させない結核治療ワクチンの開発が切望されている。我々は BCG よりもはるかに強力な新しい DNA ワクチン、HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン (世界に先駆けての結核治療ワクチンおよび結核予防ワクチン) の開発に成功した (図 1)⁵⁻⁸⁾。したがって、MDR-TB に対するこの新しい治療 DNA ワクチンのヒトの臨床試験についても述べる。

多剤耐性結核 (MDR-TB) 治療ワクチン

結核予防効果を示した HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン (以下 HSP65 ワクチン) (後述の結核予防ワクチンの項参照) は、MDR-TB および XDR-TB に対して治療効果を発揮することを明らかにし

図2 多剤耐性結核(MDR-TB)感染マウスに対する治療ワクチン効果



MDR-TB 感染後, 1, 8, 15日後にワクチンを投与し, 感染 30 日後の結核菌数を評価した. 群間の統計的有意差は Student's *t* 検定を用いた.

た⁵⁾⁹⁾.

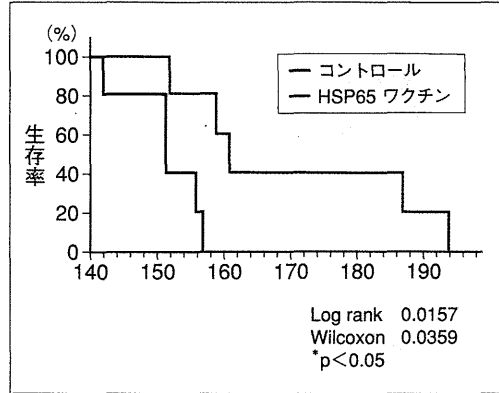
1. 科学的成果

HSP65 ワクチンはマウス, モルモット結核モデルに加え, 米国国立衛生研究所 (NIH) の関連機関のレオナルド・ウッド研究所が確立したヒトに最も近いカンクイザル結核モデル (Tan, et al: Nature Med, 1996) で薬効確認. 小動物の評価のみで臨床へ進んだ品目は開発に失敗している状況で, 本研究の臨床での薬効を示せれば, 世界初の治療ワクチンとして革新的科学的成果が期待できる.

1) 新しい結核ワクチン HSP65 ワクチンの結核治療効果の特徴

(1) MDR-TB に対する治療効果を示した (図 2).

図3 超多剤耐性結核(XDR-TB)感染マウスに対する治療ワクチン効果



XDR-TB 感染後, 1, 8, 15 日後にワクチンを投与し, 生存率を評価した. 群間の統計的有意差は Log rank 検定および Wilcoxon 検定を用いた.

(2) XDR-TB 菌感染マウスにおいて, ワクチン投与群ではコントロール群に比べて有意差をもって, 延命効果を発揮した (図 3).

MDR-TB 菌または XDR-TB 菌をマウスに 5×10^5 静脈内投与した後, このワクチンを 3 回 筋肉内注射して生存率と肺・肝・脾の結核菌数を測定した. MDR-TB 菌を投与した研究では, 肺・肝・脾の MDR-TB 菌数が有意に減少した. XDR-TB 菌を投与した研究では, このワクチン投与群ではコントロール群に対して有意に著明な延命効果を示した.

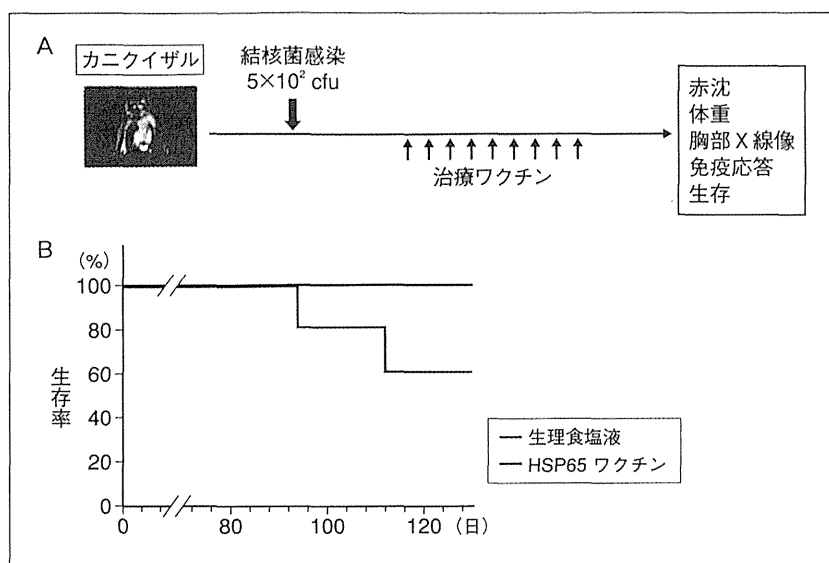
2) ヒト免疫モデルにおける治療ワクチン効果

ヒト末梢血リンパ球 (PBL) を腹腔内投与して IL-2 受容体 γ 鎖ノックアウト SCID-PBL/hu マウスを作製¹⁰⁾ し, 結核菌を感染させて解析した. HSP65 ワクチン治療群で, このマウスの肝臓の結核菌数の有意な減少が認められた. したがって, ヒトにおいてもこの HSP65 ワクチンは有効であることが強く示唆された.

3) カンクイザル感染モデルにおける治療ワクチン効果

ヒトの結核感染に最も近いカンクイザル

図4 カニクイザル感染モデルにおける結核治療ワクチン効果



A：治療ワクチン投与。ヒト結核菌 Erdman 株を 5×10^2 cfu 気道感染させ、1 週間後からワクチンを週 3 回、3 週間で計 9 回投与した。その後、赤沈、体重、胸部 X 線像、免疫応答、生存などを評価した。

B：カニクイザルの治療ワクチン効果 (生存曲線)。結核感染後 130 日までの生存曲線。生食コントロール群は 60% の生存であったのに対し、HSP65 ワクチン投与群では 100% の生存であった。

感染モデル¹¹⁾を筆者は世界で初めて用い、HSP65 ワクチンが治療効果を発揮することを明らかにした。

(1) 治療ワクチン効果について：ヒト結核菌を気道投与と感染させ、HSP65 ワクチンをサルの筋肉内に 9 回投与した。治療効果は、生存率、赤沈、体重、免疫応答、胸部 X 線などで評価した (図 4 A)。

生存率では HSP65 ワクチン投与群は、生理食塩液 (コントロール) 群に比べて改善が見られた。HSP65 ワクチン投与群では 100% 生存、一方コントロール群では 60% の生存であった⁹⁾ (図 4 B)。また、ワクチン投与群では赤沈の改善効果が認められ、体重も増加した。HSP65 ワクチンで刺激した PBL の増殖反応が増強された。

(2) IL-2 産生と生存について：カニクイザル感染モデルにワクチン投与後、結核死菌

H37Ra で刺激した PBL の IL-2 産生を測定した結果、HSP65 ワクチン投与群では IL-2 の産生がコントロール群より高くなった。また、コントロール群の IL-2 の産生は生存率と相関した。したがって、HSP65 ワクチンは IL-2 の産生を高めることにより延命効果を発揮すると思われる¹²⁾。

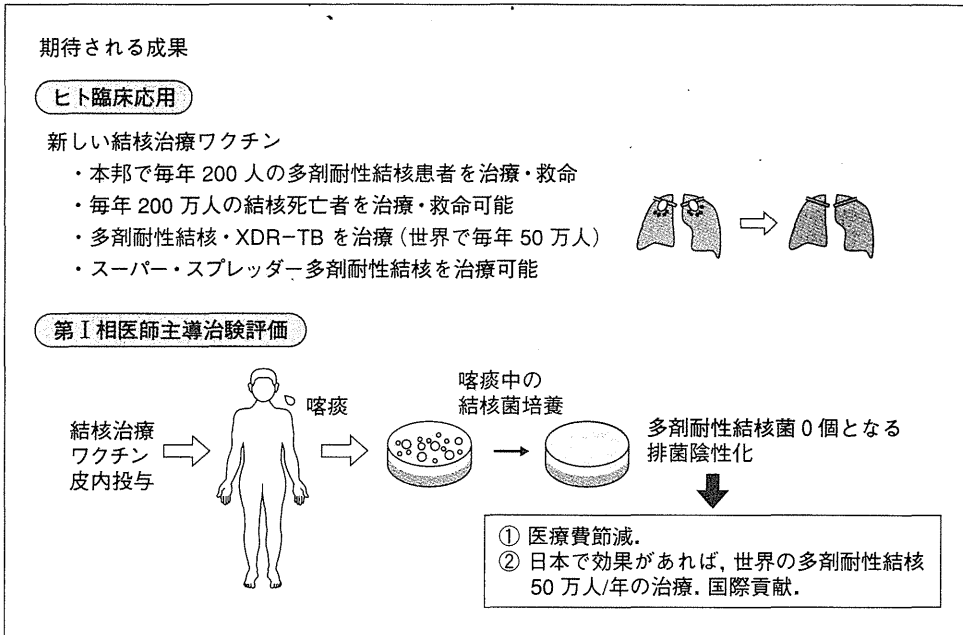
これが高く評価され、2009 年から WHO の Working Group on New TB Drugs (WGND) 委員会の委員に選ばれている。

ヒト臨床治験 (MDR-TB 患者に対して)

(1) さらに MDR-TB に対する新規治療用 DNA ワクチンの開発・実用化に関する研究を開始した (厚生労働科学研究費補助金の支援)¹³⁾。

(2) 研究の目的は、新しい結核治療ワクチン HSP65 ワクチンの臨床応用を目的として、

図5 期待される成果と第Ⅰ相医師主導治験評価



第Ⅰ相の医師主導治験を行うことである。したがって、薬としての実用化のために安全性試験や製造を行い、治験を行うことを目指した。MDR-TB 患者は世界で約 50 万人で、アジアで増加しているが、治療が困難で、莫大な医療費を要する。この治験で新しい治療法を実用化する (図 5)。

(3) 研究方法：この研究は、国立病院機構と大阪大学を中心に行った。

開発初期から医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と密接に相談する必要があり、すでに個別面談、事前面談を実施した。このように、治験に向けた準備を進めている。

(4) 国立病院機構で、それを中心として PMDA、大阪大学、遺伝子治療学会、民間企業が産学官共同で研究を進め、ガイドライン策定につなげる。

(5) 平成 25、26 年度において、動物試験データの取得、ワクチンの GMP 製造を行い、PMDA の対面助言で計画を最終化して、27 年度に医師主導治験を開始する計画である。

(6) 対象はイソニアジドおよびリファンピシンに耐性の MDR-TB 患者。主要評価項目は安全性・忍容性の評価で、副次的項目としてワクチン治療 2 ヶ月後の抗結核作用 (結核排菌減少) と免疫反応を評価する。

結核予防ワクチン

1. 新しい結核ワクチン開発

1) 新しい結核ワクチン

結核ワクチンは、① DNA ワクチン、② サブユニットワクチン、③ リコンビナント BCG ワクチン (弱毒化結核菌を含む)、④ その他に大別される。

2) DNA ワクチン

(1) BCG ワクチンより 1 万倍強力な結核予防ワクチン：マウスの結核感染系では BCG ワクチンをはるかに凌駕する新しい結核ワクチンは極めて少ない。我々は、HSP65 DNA + IL-12 DNA (HVJ ベクター) のワクチンは BCG ワクチンよりも 1 万倍強力な結核予防ワクチンであることを世界に先駆けて明らか