

「貼るワクチン」の実用化を目指して

大阪大学薬学部薬学科 5年 廣部祥子

私は薬学部 6 年制に入学し、4 年次研究室配属の際に薬剤学分野を選びました。この研究室は教授の中川晋作先生のもと、従来の低分子有機化合物ばかりでなく、生体を構成する高分子物質である蛋白質や核酸、さらには生きた細胞をも「くすり」として捉えた新たな予防法・診断法・治療法の創出に取り組んでいます。いずれの研究テーマにも共通するコンセプトとアプローチは、「くすり」を「必要な時に、必要な部位に、必要な量だけ作用させる」という DDS (Drug Delivery System) です。私は、DDS 研究が患者さんの負担や苦しみとなる副作用を抑えて薬効を最大限に発揮できる理想的な薬物療法の実現につながることを知り、その可能性と将来性に大きな魅力を感じました。

研究室に配属して私が参画することになった研究テーマは、准教授の岡田直貴先生が中心となって進めている経皮吸収型ワクチン製剤―「貼るワクチン」―の開発です。ワクチンという感染症予防の「くすり」の製剤化に DDS の概念と技術を導入することによって、従来の予防接種が抱えている問題点を克服した新たなワクチン手法を確立しようとする研究です。皆さんも経験があるとおり、現在の予防接種はワクチンを皮内・皮下・筋肉内に注射することによって実施されています。この予防接種が多くの人々の命を感染症から守ってきた実績は、人類史上で最も輝かしい医療技術として大いに評価されるべきだと思います。しかし、注射は痛みを伴い、その施行には医療技術者を必要とし、注射剤の輸送・保管には一貫した低温温度管理 (コールドチェーン) が不可欠であるなど、技術的・経済的な制約が実際に予防接種を最も必要としている開発途上国などの地域にワクチン製剤が浸透しにくい原因となっています。この問題点を端的に表しているのが、世界ではワクチン接種によって予防することが可能な感染症によって毎日約 30,000 人もの命が失われているという現実です。つまり、注射ワクチン製剤に比べて簡便性・普及性に優れる「貼るワクチン」を実用化することができれば、生まれた国や環境にかかわらず全ての人々が予防接種を受けられる安心・安全な社会の実現につながるものと期待されます。

「貼るワクチン」の適用組織である皮膚は、常に外界からの異物侵入の危機にさらされているため、生体を守る物理的バリアとしてだけでなく免疫学的バリアとしての機能も有しています。皮膚を構成する細胞のうち、表皮に常在しているランゲルハンス細胞 (LC) は侵入してきた病原体や異物に対する免疫応答誘導において司令塔の役割を果たしています。したがって、十分量のワクチン抗原を LC に送達することさえできれば高い予防接種効果が期待されます。しかし、皮膚最外層には物質透過に対する最大の障壁である角質層が存在しているため、ワクチン抗原を単に皮膚表面に塗布するだけでは LC に捕食・認識させることができません。そこで私たちの研究グループでは、コスメディ製薬株式会社との共同で親水性ゲルパッチおよび生分解性マイクロニードルという二種類の経皮 DDS デバイスを独自に開発しました。今回は紙面の都合上、親水性ゲルパッチを応用した「貼るワクチン」に絞って、その研究進捗状況を簡単に紹介します。

親水性ゲルパッチはアクリル酸エステル系粘着基材をベースに、湿潤剤、吸収促進剤など既に化粧品や医薬品として使用されている材料のみを配合して作製しています。本パッチにワクチン抗原の水溶液を滴下すると、水分は高分子ゲル体に吸収されて、パッチ表面にワクチン抗原の濃縮層が

形成された「貼るワクチン」を簡単に調製することができます。私が研究グループに加わった時には、この「貼るワクチン」が既に動物実験においてワクチン抗原を角質層下の LC に効率よく送達できること、および重篤な副作用を伴うことなく従来の注射ワクチン製剤と同等あるいはそれ以上の感染症予防効果を誘導できること、が証明されていました。そこで私はこれらの成果をもとに、倫理委員会による審査・承認を経て「貼るワクチン」のヒトにおける安全性と有効性を検証する臨床研究を担当することになりました。パッチに含有させるワクチン抗原には、我が国でも予防接種において高い実績を有する破傷風トキソイドとジフテリアトキソイドを（財）阪大微生物病研究会から提供いただきました。これらのトキソイドをそれぞれ 2 mg 含ませた 5 cm × 8 cm の「貼るワクチン」を作製し、奈良県立医科大学医学部皮膚科学講座 浅田秀夫先生のご協力のもと 27 人の健常成人ボランティアの左上腕内側皮膚に 24 時間貼付しました。いずれの被験者においても貼付部位における重篤な局所反応および全身性の副作用は認められず、私たちの「貼るワクチン」のヒトにおける安全性を確認することができました。そこでパッチ製剤貼付前後に採取した血清を用いてワクチン抗原に対する免疫反応を検査したところ、半数以上の被験者において抗体産生の増強効果が認められました。これらの結果は、「貼るワクチン」の実用化に大きく弾みをつけるものであり、現在、治験・製品化の段階へと進むべく製剤安定性の改善および適用抗原量の低減に向けた取り組みを進めています。

世界のボーダレス化と社会の高齢化が進む今日、「貼るワクチン」の実用化は開発途上国ばかりでなく先進国の感染症対策においても大きな福音となることが予想されます。我が国では予防接種法に基づいて、ほぼ全ての国民が前述の破傷風やジフテリアなどに対するワクチンの定期接種を子供のころに受けています。しかし、感染症予防に効果を発揮する血中抗体価は加齢に伴って低下することが知られています。実際に私も、今年度の実務実習前に様々な感染症に対する抗体価検査を受けましたが、追加免疫が必要とされる感染症がいくつかありました。医療現場で従事するには感染症に対する備えを万全にする必要がありますし、医療に関わらない人の場合でも感染症流行地域への出張や旅行などの際には追加の予防接種が必要となります。ただ、仕事をしながら追加予防接種を受けるためだけにわざわざ医療機関に出向くというのは非常に煩わしいものです。そんな時、自分で皮膚に貼るだけで追加免疫ができる「貼るワクチン」があれば、社会全体の感染症予防に対する意識が今よりも格段に高まるのではないのでしょうか。また、2009-2010 年にパンデミック騒動が話題となりましたインフルエンザは、毎冬の流行ウイルス株が異なるため年度毎の予防接種が推奨されており、ワクチンの大規模接種を容易にする技術開発が求められています。私が薬局実習を行っていた際にも、多くの高齢者の方々が「インフルエンザワクチンを受けるのに時間がかかる」と嘆いていらっしゃいました。注射による毎年の予防接種は人々をワクチンから遠ざけることにつながるとも考えられますし、なによりパンデミック時に流行が収まってから予防接種を受けたのではワクチン本来の意味を成しません。つまり、「貼るワクチン」の使用法の簡便さは、予防接種のコンプライアンス向上と緊急時における大規模ワクチン接種の実施にも大いに貢献できるのです。

6年制の薬学部生である私は、「貼るワクチン」の基礎研究・臨床研究に携わるなかで創薬・創剤研究のロマンを感じながら科学的論理思考を習得するとともに、実務実習を通して医療人としての心構えと社会貢献を体得する機会をも得ています。今、この恵まれた環境と経験を活かして、「実学としての薬学」を体現できる人材に少しでも近づくことを目標に今後の大学生活を楽しく有意義に過ごしていきたいと強く感じています。