

感染症ワクチン開発の将来展望

平成22年9月10日

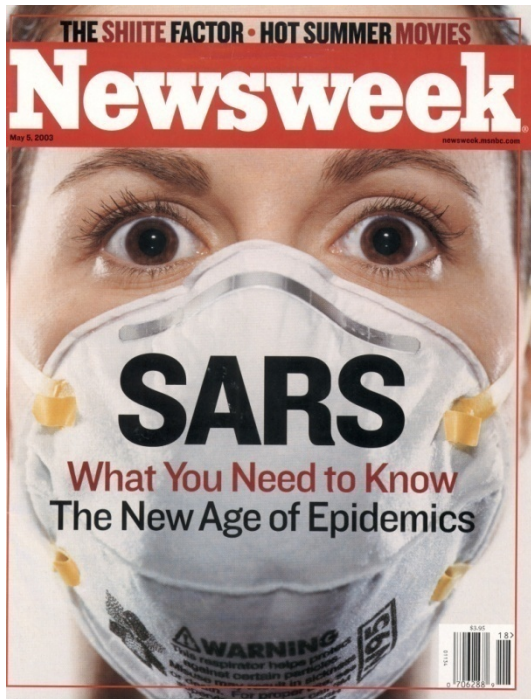


独立行政法人医薬基盤研究所
山西 弘一

Monkeypox



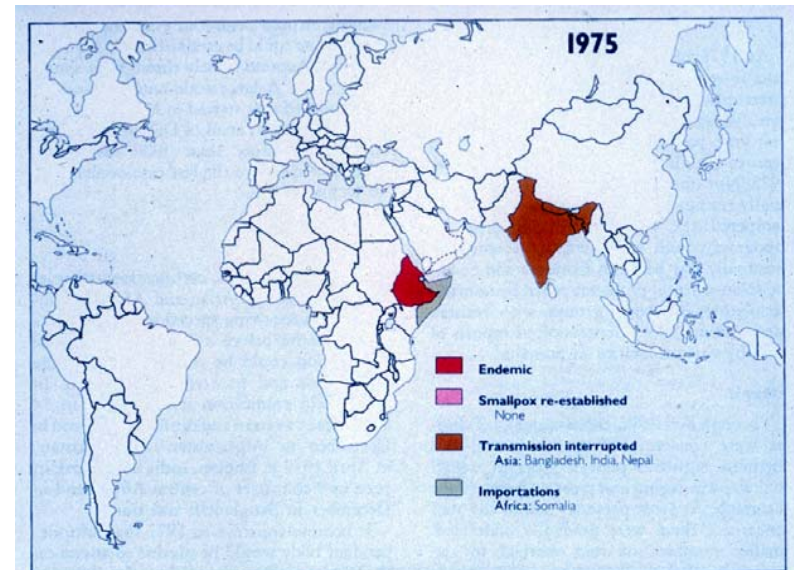
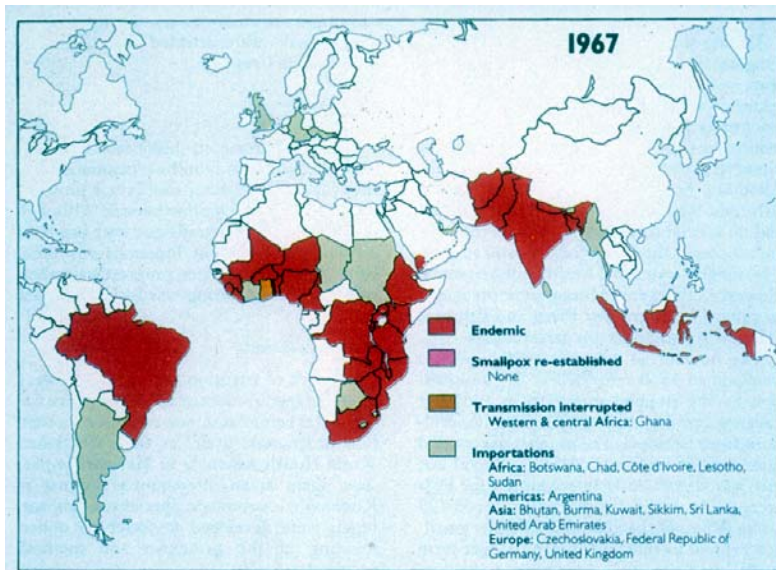
West Nile



ウイルス病との闘いとワクチン

1. 天然痘（痘瘡）
2. 狂犬病
3. ポリオ
4. エイズ
5. インフルエンザ

天然痘の患者分布 1967 と 1975 (WHO)



患者認識カード WHO



15歳少年. インド ハール州 (1975)



天然痘（痘瘡）はウイルス病 最大の敵であった

痘瘡ウイルスの特徴

- 感染力は100%で死亡率は20%
- 熱、乾燥に抵抗性
- ヒトにのみ感染
- 急性感染のみ

我々は痘瘡を撲滅できた

しかし

バイオテロ

Monkey poxの出現





狂犬病とワクチン

ポリオとワクチン



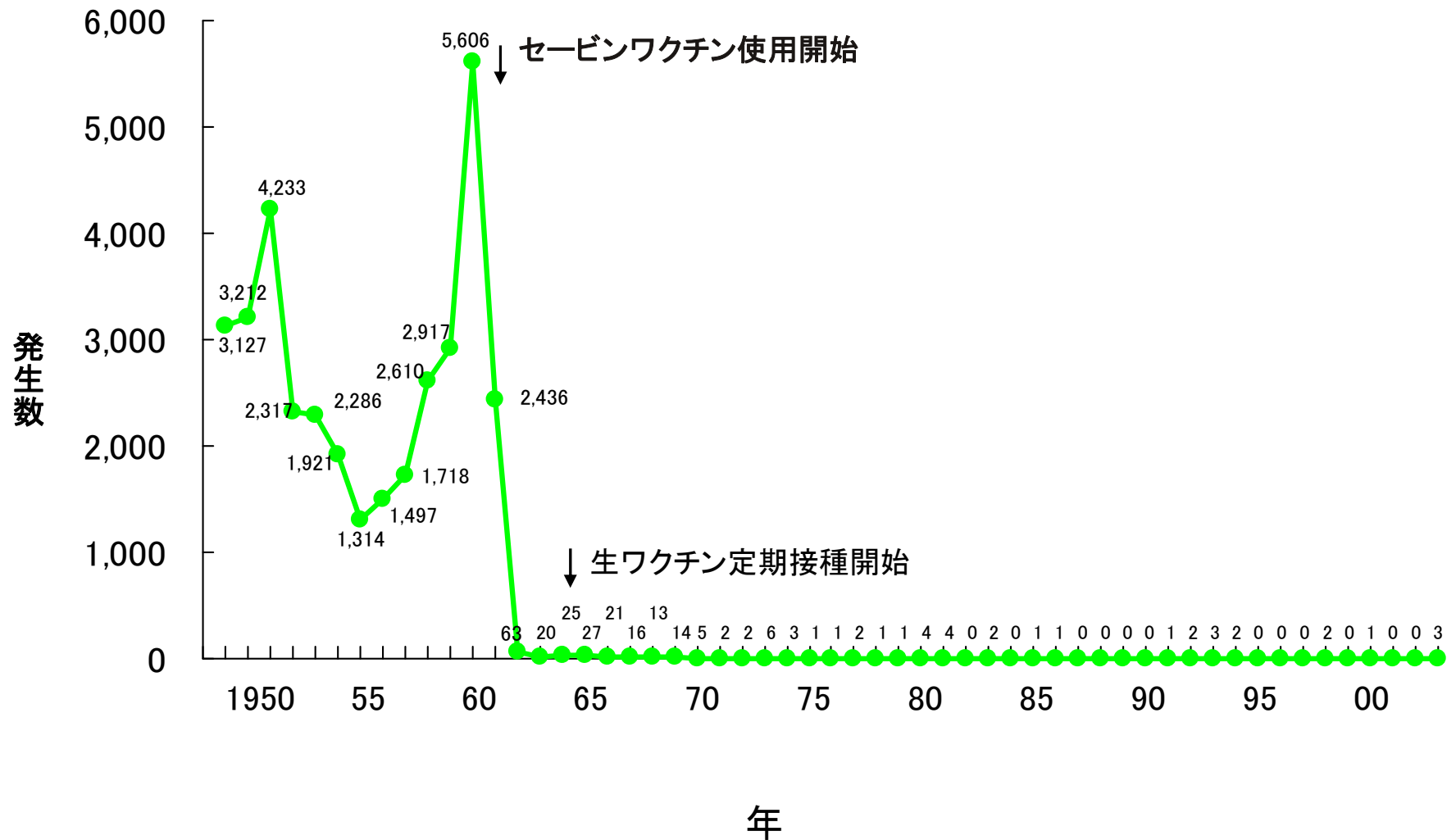
Source: Polio: The beginning of the end, WHO, Geneva, 1993

Photo: Linda Taylor

Polio: Infantile paralysis



我が国における年度別ポリオ患者発生数（1949－2003）



我が国のワクチン開発は
遅れている

日本と米国 新導入ワクチンの比較

年	日本	米国
1985	B型肝炎ワクチン(米国は1982)	
1987	水痘生ワクチン	Hibワクチン, IPVワクチン
1988	肺炎球菌ワクチン(米国は1977) 遺伝子組換えB型肝炎ワクチン MMRワクチン(米国は1971)	
1991		aPワクチン(日本から導入 日本は1981)
1992		DTaPワクチン, 日本脳炎ワクチン(日本から導入 日本は1976)
1993		DTaP-Hib
1994		ペストワクチン
1995	不活化A型肝炎ワクチン	水痘生ワクチン(日本から技術導入)
1996		Hib-B型肝炎ワクチン, 不活化A型肝炎ワクチン
2000		7価肺炎球菌ワクチン
2001		A型-B型肝炎ワクチン
2002		DPT-IPV-B型肝炎ワクチン
2003		経鼻インフルエンザ生ワクチン, DPTワクチン(成人用)
2005	MRワクチン	MMR-水痘ワクチン, 髄膜炎菌ワクチン(結合ワクチン)
2006		ロタウイルスワクチン

ワクチン開発研究の現状と今後の研究開発目標に関する調査研究

(平成18年度厚生労働科学研究費補助金 研究代表者:山西 弘一)

研究目的

- 日本ではワクチンの開発に結びつく先端的基礎研究が行われている
- しかし、各研究機関の特徴を生かした共同研究体制が十分に構築されていない
- ⇒「今後のワクチンの研究開発課題の方向性を検討するための基礎資料の作成」を目的に
 - ・ワクチン研究の現状の調査
 - ・ワクチン開発のための基礎研究開発目標についての調査研究 を行う

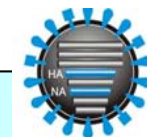


研究方法

- ①国内外のワクチン開発研究の現状調査
⇒文部科学研究費補助金、厚生労働科学研究費補助金のワクチン関連研究を調査⇒文科:64課題 厚労:54課題
- ②ワクチン開発のための基礎研究開発目標の検討
⇒研究機関等との意見交換によりワクチン開発全般に対し共通的に必要な技術課題等を取りまとめた

研究結果

- ワクチン開発に共通となる研究開発課題としては、以下の3つ
 - ①新しいベクター
 - ②アジュバント
 - ③投与経路・デリバリー
- ⇒これらの研究を研究機関と産業界との連携により統一的な戦略のもとで推進し、次世代ワクチン開発戦略を進めていく
- ※ さらに、ワクチン開発の臨床・非臨床ガイドライン等研究開発指針策定に向けた研究や治験環境の整備も必要



ワクチン開発研究機関協議会について

【趣旨】

◎ワクチン産業ビジョン(平成19年3月策定)に基づき、**ワクチンの基礎研究を行う研究機関相互の連携を高め、基礎研究の効率的な実施を可能とする共同研究のネットワーク(ワクチン研究機関協議会)を形成し、ワクチンの研究開発を促進する。**(平成19年11月設立)

【構成】

ワクチン開発に係る基礎研究を行う研究機関の代表者

○国立感染症研究所

○東京大学医科学研究所

○大阪大学微生物病研究所

○(独)医薬基盤研究所(会長)

※オブザーバー:厚生労働省、(独)医薬品医療機器総合機構、(社)細菌製剤協会、日本製薬工業会

※協議会に幹事会を置く



【活動内容】

○ワクチン開発研究の方向性等に関する意見交換

○ワクチン開発研究の普及事業

○その他、関係機関への提案などワクチン開発に係る研究の推進に関すること

〔これまでの取り組み〕

○ワクチン開発の研究・評価に関するフォーラムの開催

・「日本発ワクチンの開発をめざしてⅡ」:平成20年1月21日(月) TOKYO FM HALL

・「ワクチンフォーラム」:平成20年12月5日(金) よみうり文化ホール

○**スーパー特区の推進・支援**

・**スーパー特区の提案・採択:平成20年11月 「次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト」**

ワクチン開発における オールジャパン体制

スーパー特区（次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト）の概要

研究代表者：山西弘一（独立行政法人医薬基盤研究所理事長兼研究所長）

事業の概要

新型インフルエンザ、マラリア、エイズなど、感染症に対する
以下のような「次世代高付加価値型ワクチン」の実用化

☆ 新型インフルエンザワクチン

・ウイルスバンクを用いたあらゆる型に対応可能

☆ 「噴霧する」ワクチン、「貼る」ワクチン、「飲む」ワクチン

・注射器を使わずに簡便・安価に効果を高めたワクチン

☆ 生産効率やワクチン効果を高めたワクチン

・複数の感染症に有効、新規アジュバントの活用

次世代ワクチンに関する臨床・非臨床・アジュバントのガイドライン作成

☆ 薬事法上の審査基準に反映



目指す成果の社会的意義・有用性

○ 安心・安全な社会の実現

・新型インフルエンザ、マラリア、エイズなど国家的な緊急・重要な課題を次世代ワクチン技術で解決

○ 国際貢献

・注射器不要のワクチンが途上国に普及して国際貢献を实践
・副反応被害原因の低減に貢献

○ ワクチン産業の高度化

・ワクチン生産効率が飛躍的に上昇し国際競争力が強化

（ワクチン市場は今後10年で3.5倍の拡大が予測）

2003年 600億円 → 2013年 2100億円



成果実現に向けたロードマップ（5年間の研究計画及び最終目標）／特区の必要性

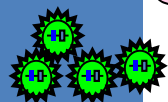
シーズ等

◎ 新型インフルエンザワクチン

安全性の高い不活性化ワクチンを用いた
「世界初」の噴霧型ワクチン

◎ 水痘ワクチンをベースとした組換え多価ワクチン

水痘ワクチンゲノムのクローン化を
「世界で始めて」大腸菌内で行い、
生ワクチンとして最適なベクターを選出



2008年

実用化（臨床段階）へ
ガイドライン作成

2013年

新規ワクチンが開発され
ワクチン産業の構造改革

2018年

「日本発・世界初」の
ワクチンが世界へ貢献

2023年

最終目標



特区の必要性

- 様々な要素技術を融合させた研究が不可欠
- ・ 経鼻粘膜投与技術とウイルスバンクの融合等
- 先端技術と審査との乖離の解消が重要
- ・ 規制当局との並行協議によるガイドライン作成

過去10年間で1件の
新規ワクチン開発が
今後10年で7件程度に

新世代のワクチン研究者が育成され
世界市場の次世代ワクチンの開発サイクル確立

基盤となる特許・シーズ等の強さ（独創性・国際競争力等）

■ 次世代ワクチン基盤技術

① 粘膜投与技術（経粘膜デリバリー技術、粘膜アジュバント技術）（国際特許出願中）

粘膜を介した粘膜免疫と全身性免疫双方の誘導制御が可能

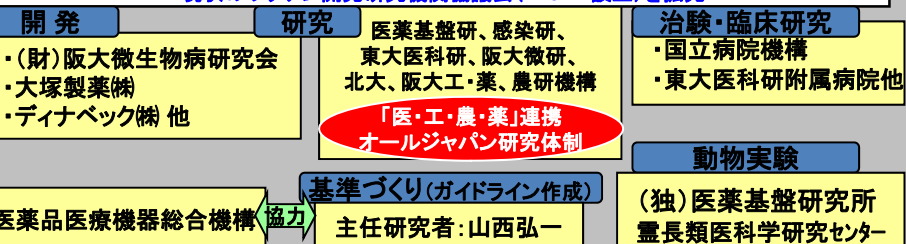
※ 粘膜上に交叉防御能の高い分泌型IgAが誘導され、
ウイルスバンクを活用してすべての型のインフルエンザに対応可能

② 遺伝子組換えベクター技術（国際特許出願中）

ワクチンウイルスベクターに外来ウイルス抗原を挿入した
組換えウイルスを「リバーシジェネティクス技術」で作製し、
複数の感染症に同時に対処できる「多価弱毒生ワクチン」を開発

研究体制（産業及び規制当局とも緊密に連携）

次世代・感染症ワクチン・イノベーション特区推進協議会（事務局：医薬基盤研）
現状のワクチン開発研究機関協議会（h19.11設立）を拡充



背景

スーパー特区(次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト)研究について (研究代表者:山西 弘一)

○新興・再興感染症への対策は喫緊の国家的課題

例: 現行のインフルエンザワクチンの効果は限定的である

○ワクチンは薬剤耐性等の問題がない

インフル、HIVには薬剤耐性ウイルスが容易に出現する

○ワクチン開発に関する世界最高水準の基礎研究の実績を有する

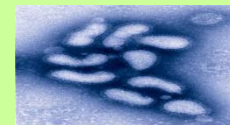
リバーシジェネテクス技術、自然免疫の研究、世界で唯一の水痘ワクチン

○次世代技術の開発等により10年後には3.5倍に拡大するという予測

ワクチン市場 2003年 600億円 ⇒ 2013年 2100億円

○既にワクチン開発研究のプラットフォーム整備されている

ワクチン開発研究協議会(h19.11 医薬基盤研、感染研、東大医科研、阪大微研)



従来型の経験的なワクチン開発手法から
分子生物学的手法(免疫学、遺伝子工学等)を用いた
「次世代高付加価値型」の感染症ワクチン
への転換が不可欠

スーパー特区による

○様々な要素技術を融合させた研究(研究機関とワクチン製造メーカー)

○規制当局との並行協議によるガイドライン作成 を行う

スーパー特区研究内容

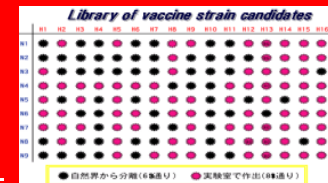
本特区研究により

新型インフルエンザ、マラリア、エイズなど
国あげての対策が要請される感染症に対する
「次世代高付加価値型ワクチン」を実用化する



高付加価値型ワクチンとは

☆ウイルスバンクを用いた
あらゆる型に対応できる「新型インフルエンザワクチン」



☆粘膜ワクチン

「噴霧する」ワクチン、「貼る」ワクチン、「飲む」ワクチンなど

☆「複数の感染症に効く」ワクチンや新規アジュバントで免疫を高めたワクチンなど
生産効率やワクチン効果を飛躍的に高めたワクチン

さらに本特区研究により

次世代ワクチン開発に関する臨床・非臨床・アジュバントのガイドラインを作成する
⇒次世代ワクチンの革新的技術を審査基準に反映し、新規ワクチン開発を加速化する

スーパー特区 推進体制

スーパー特区(次世代・感染症ワクチン)推進委員会

(事務局:(独)医薬基盤研究所)



研究

(独)医薬基盤研究所
国立感染症研究所
東京大学医科学研究所
大阪大学微生物病研究所、
北海道大学大学院獣医学研究科
大阪大学大学院工学研究科
大阪大学大学院薬学研究科
(独)農業・食品産業技術総合研究機構

治験・臨床研究

(独)国立病院機構
東大医科研附属病院他

開発

(財)阪大微生物病研究会
ディナベック株 他

「医・工・農・薬」連携
オールジャパン研究体制

基準づくり
(ガイドライン作成)

協力

(独)医薬品医療機器
総合機構

研究代表者:山西弘一

動物実験



(独)医薬基盤研究所
霊長類医科学研究センター

ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成に関する研究

(平成19～21年度 厚生労働科学研究費補助金 研究代表者:山西 弘一)

趣 旨

○厚生労働省の「ワクチン産業ビジョン」において、ワクチンの薬事承認の手続きを円滑に進めるために、ガイドラインの作成等、ワクチンの特性を踏まえた円滑なシステムの構築の重要性が提言されている。

○そこで、本研究では、これらの提言を踏まえ、日米欧におけるワクチンの承認審査等に関する事例を調査し、その根拠となった臨床・非臨床試験の内容等を基にして、関係機関と連携し、一般の医薬品とは異なるワクチンの特性を踏まえた、ワクチンの承認審査等に有用な非臨床及び臨床評価ガイドラインの作成を行う。

研究内容(全体計画)



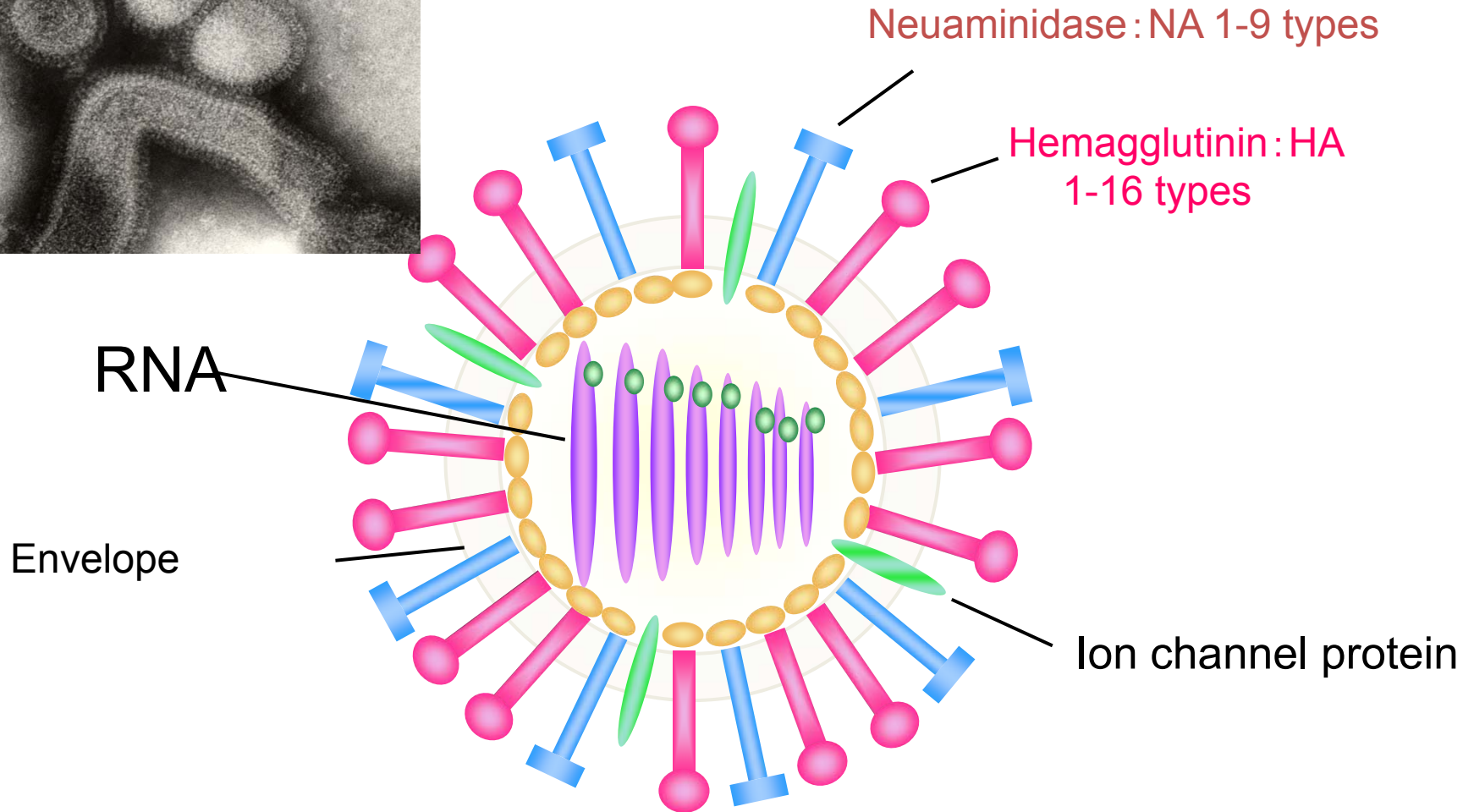
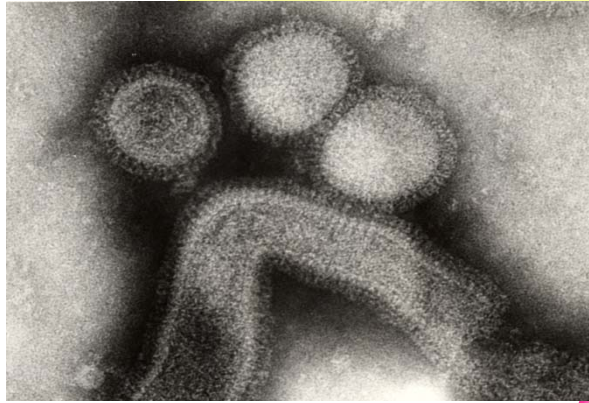
- ◎日米欧におけるワクチン承認審査・市販後調査等に関する調査
 - 国内外の承認審査の際の内容に関する調査
 - 国内外で承認されたワクチンに関し、根拠となった前臨床試験・臨床試験内容に関する調査
 - 承認後のビジランス状況に関する調査
- ◎ ワクチン開発における非臨床及び臨床評価ガイドラインの作成

現状、展望

- 平成21年9月に、厚生労働省が「ワクチンの非臨床ガイドライン案及び臨床ガイドライン案」について、パブリックコメントを実施
- 平成22年度は、アジュバントのガイドライン案作成に向けた研究を実施(厚生労働科学研究費補助金)

Influenza

Structure of Influenza virus



Antigeneicity of Influenza A: $HA(16) \times NA(9) = 144$ subtypes

A型インフルエンザウイルスの亜型とは

- A型インフルエンザウイルスの表面にある2種類のタンパク質（HAとNA）の抗原性が亜型を決定する。

HA（赤血球凝集素）：

H1～H16の16種類

NA（ノイラミニダーゼ）：

N1～N9の9種類

インフルエンザウイルスの型

- A型、B型、C型に分類される

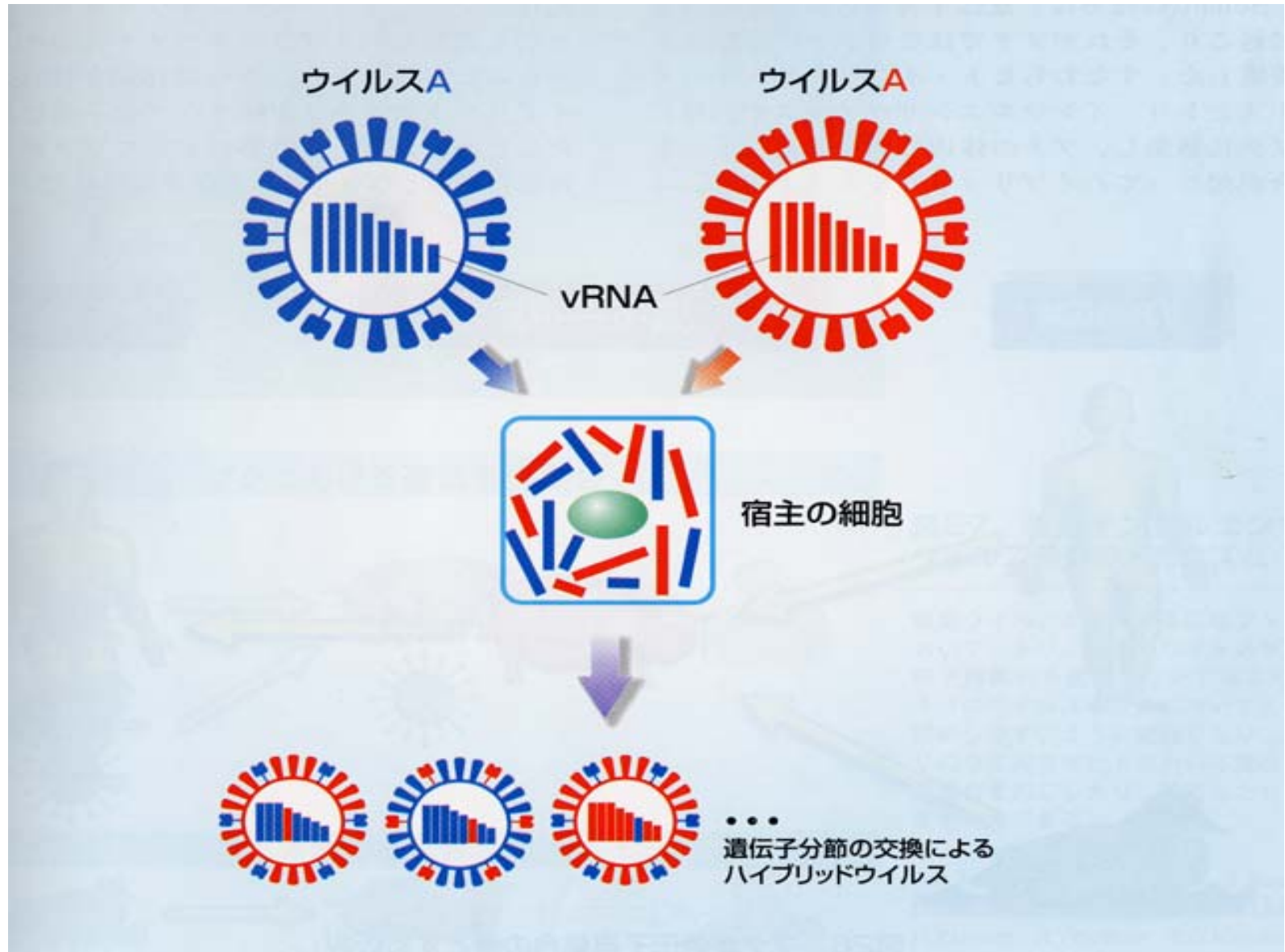
- A型は

人以外の多くの動物に感染する。

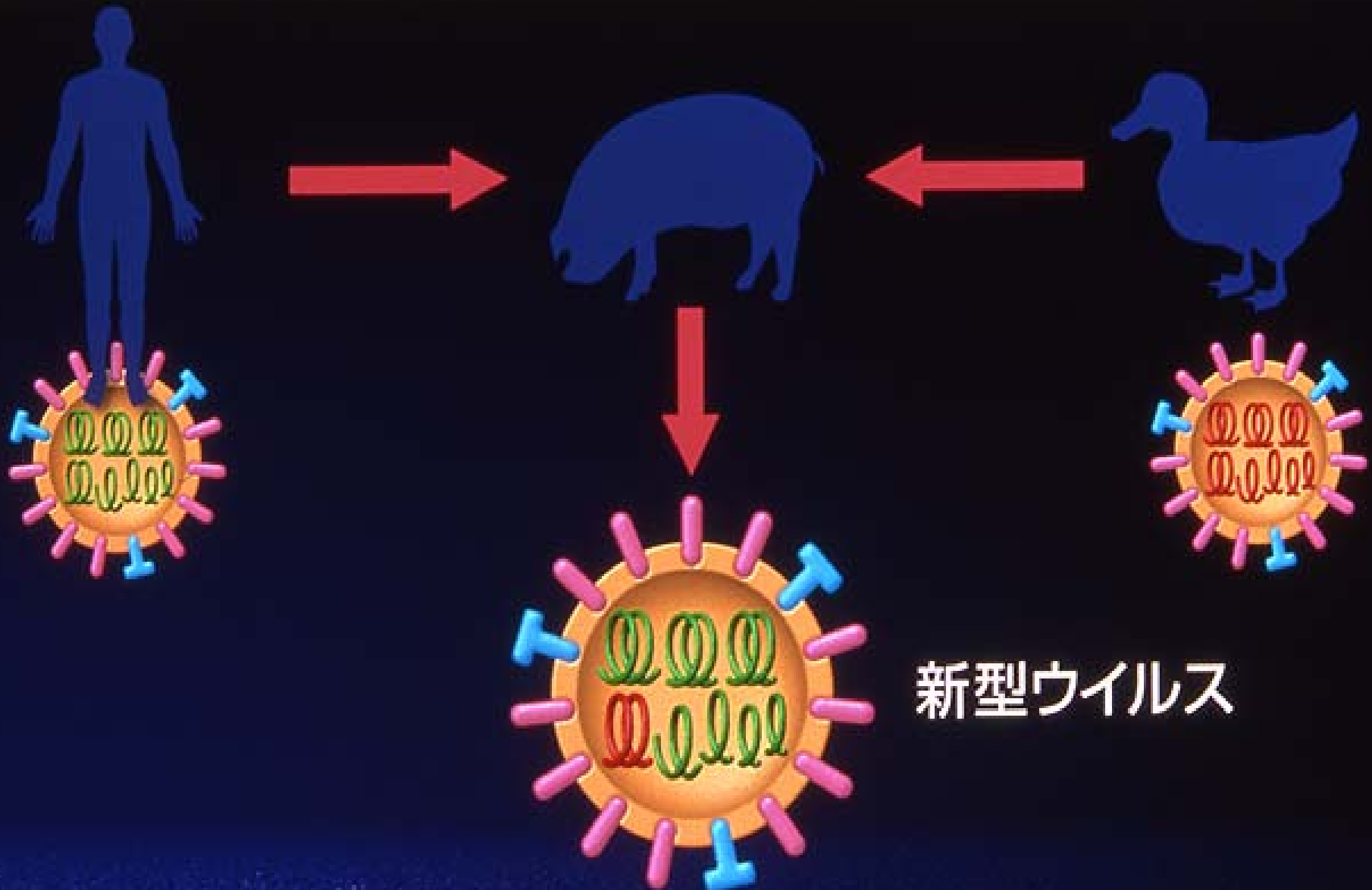
亜型(H1N1ーH16N9まで144種)に分かれる。

新型インフルエンザが出現する。

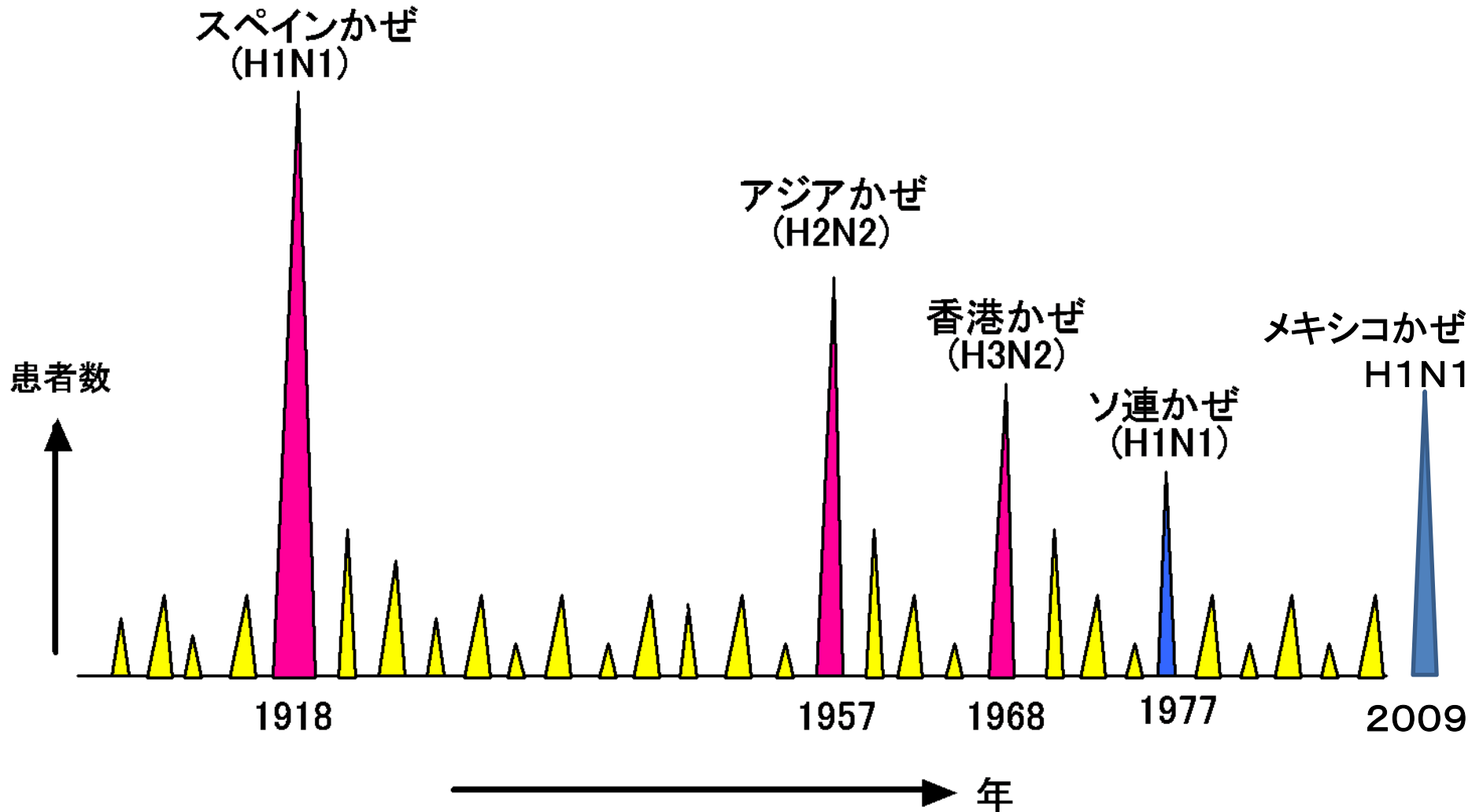
遺伝子再集合



新型ウイルス出現のプロセス ー遺伝子再集合ー



20世紀のパンデミック(世界規模流行)



インフルエンザ

- ・ インフルエンザは現在直面する最大の感染症である



- ・ その対策(ワクチン)は適当か

現在のワクチンと問題点

現行不活化インフルエンザワクチンの効果は高くない

インフルエンザウイルス抗原は毎年変異する

ウイルス抗原	ウイルス抗体価 (HAI)				
	A/BEI/ 262/95	A/MOS/ 13/98	A/NEWCAL/ 20/99	A/FUK/ 86/00	A/YAM/ 12/02
A/Beijing/262/95	<u>1280</u>	40	640	80	160
A/Moscow/13/98	40	<u>5120</u>	40	80	<10
A/New Caledonia/20/99	80	20	<u>640</u>	160	160
A/Fukuoka/86/2000	40	20	320	<u>2560</u>	40
A/Yamaguchi/12/2002	80	10	640	160	<u>1280</u>

HAワクチンの効果は(米国での報告)

- **判定法で大いに差がある**
 - 86%効果あり(血清疫学法)
 - 34%の効果(発熱を伴う呼吸器疾患)
 - 10%の効果(上気道感染症)
- **65才以上の効果で**
 - 56%低下(呼吸器疾患)
 - 53%低下(肺炎)
 - 50%低下(死亡率)

活動例1

新たなインフルエンザ予防法の体制

新たなワクチン投与方法

粘膜免疫誘導
ワクチン

抗ウイルスIgA抗体および中和抗体測定のスケジュール

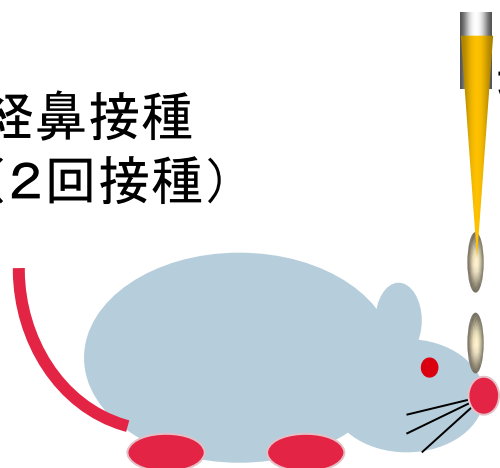
Days 0 and 28

Day 42

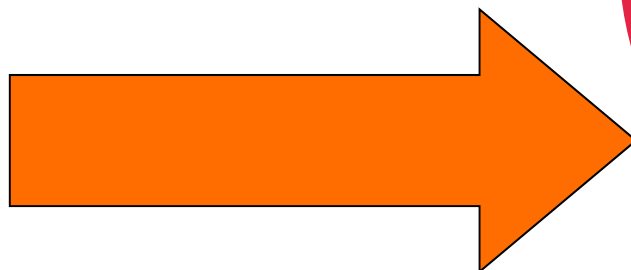
インフルエンザHAワクチン接種
A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
(0.5 μ g)
and
 γ -PGA-NPs 0, 10, 30, 100 μ g)

経鼻接種
(2回接種)

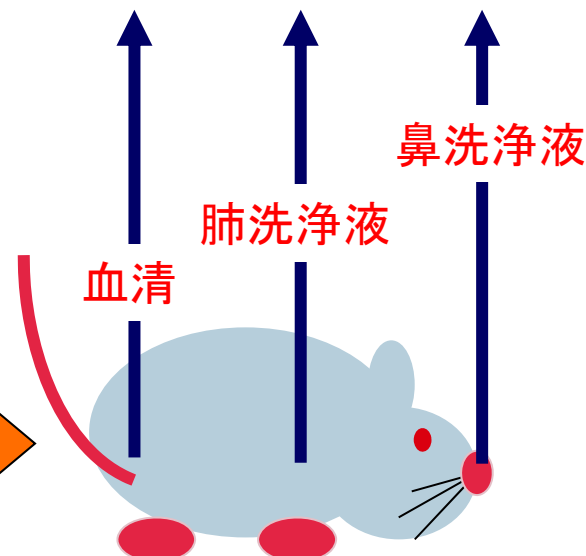
投与容量 10 μ l



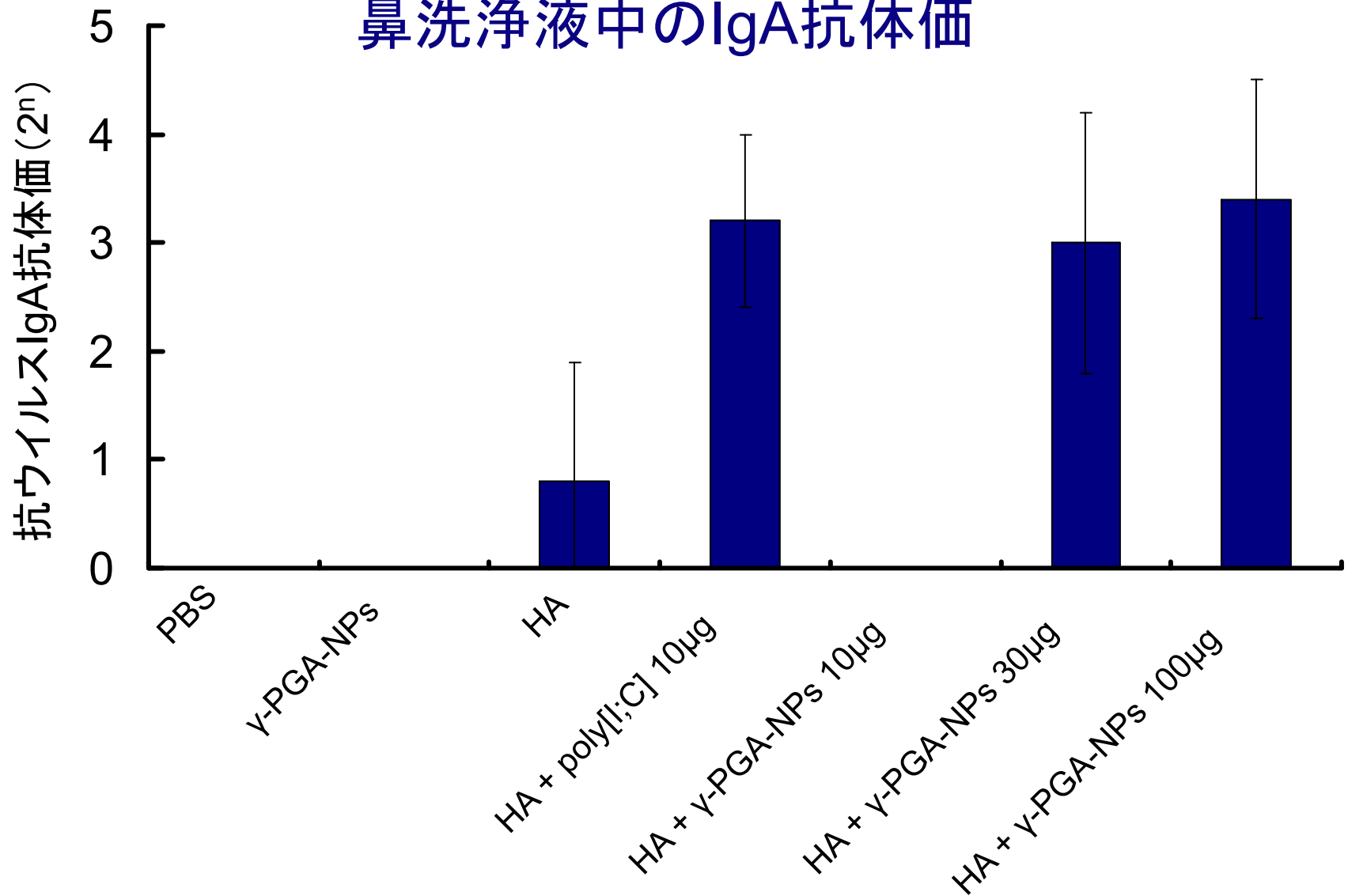
BALB/c マウス
(4週齢・♀)



A/PR/8/34 (H1N1)に
対するIgA抗体価および
中和抗体価測定



鼻洗浄液中のIgA抗体価



γ-PGA-NPsの添加によって交叉反応性の抗ウイルスIgAの産生が認められた

ウイルス攻撃試験スケジュール

Days 0 and 28

Day 42

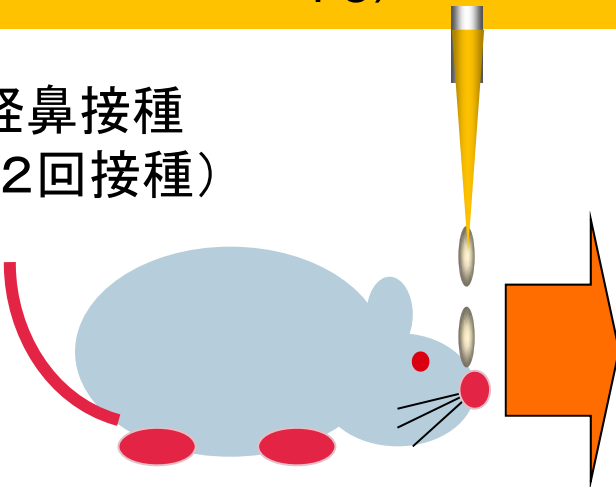
58

インフルエンザHAワクチン接種
A/New Caledonia/20/99 [H1N1]

10 μ l
(0.5 μ g)

And g-PGA-NPs 0, 10, 30, 100 μ g)

経鼻接種
(2回接種)

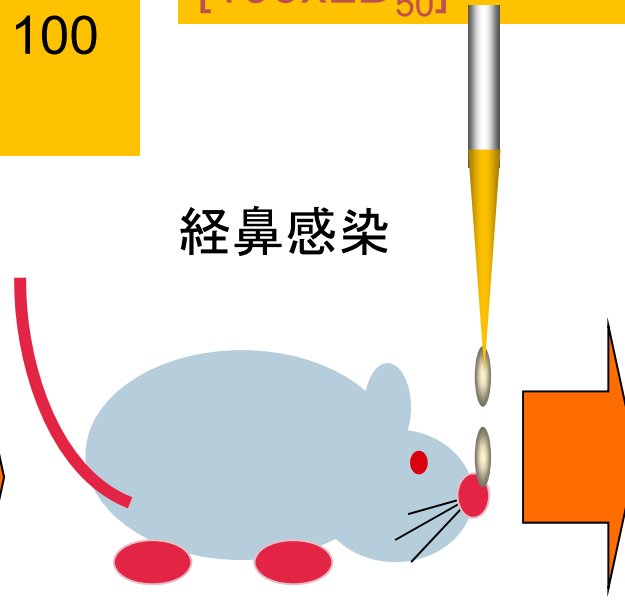


BALB/c マウス
(4週齢・♀)

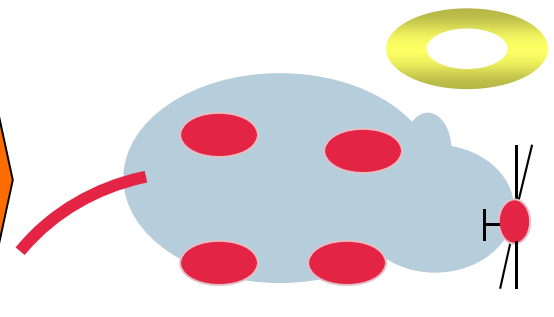
インフルエンザ感染
A/PR/8/34 [H1N1]

2×10^4 FFU/10 μ l
[100xLD₅₀]

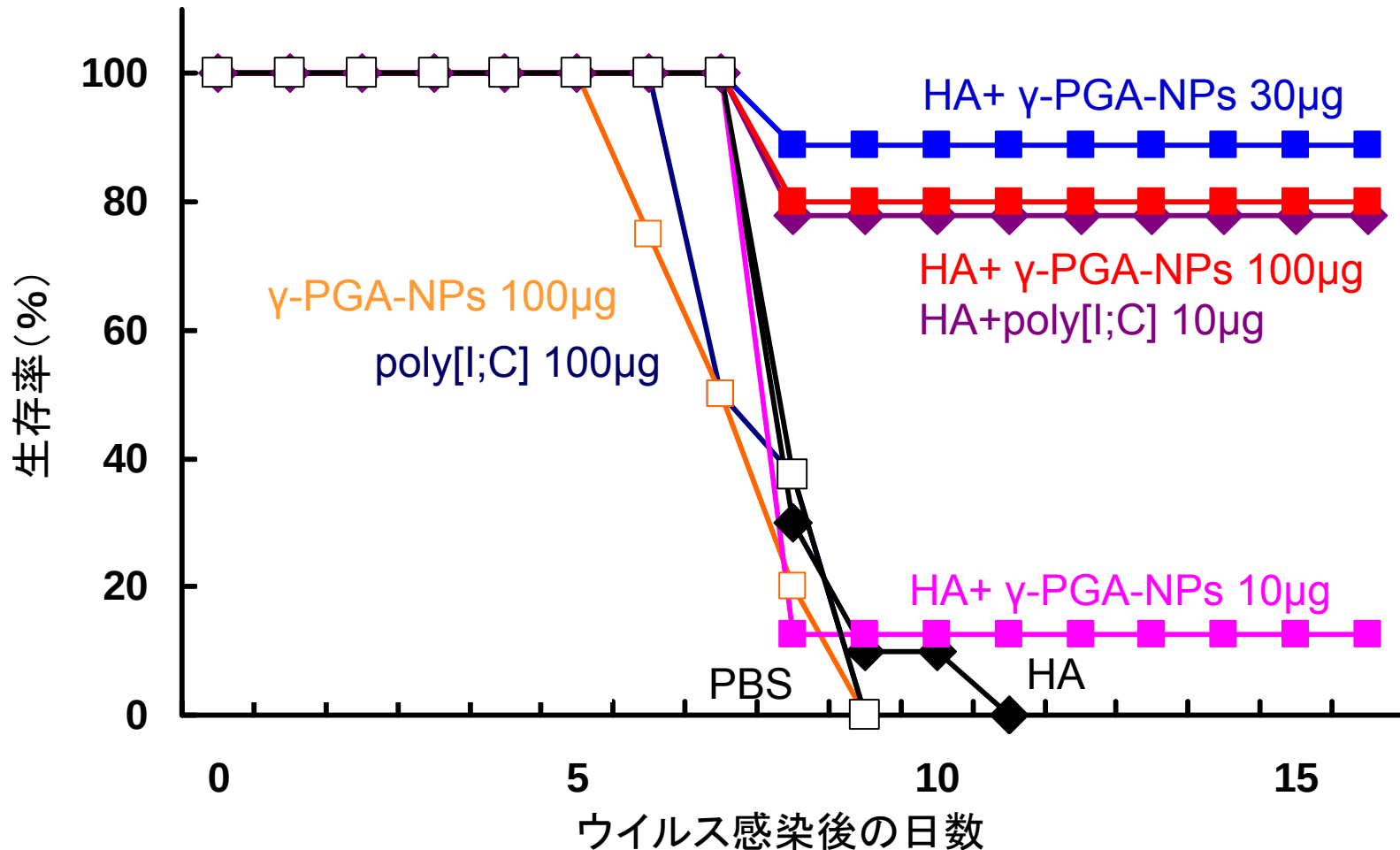
経鼻感染



マウス生存率の
測定



ウイルス感染に対する交叉防御効果



30 μ g以上の γ -PGA-NPsの添加によって交叉防御効果が認められた

インフルエンザHAワクチンの経鼻接種

- 1) ウイルス感染部位である鼻腔、気道粘膜での抗ウイルス IgA中和抗体の産生を誘導
- 2) 交叉防御反応による変異ウイルスへの防御効果を誘導する。

しかし、

インフルエンザHAワクチンの経鼻接種による防御効果の誘導には優れた粘膜アジュバントが必要である。

インフルエンザウイルス全粒子ワクチンの効果

Days 0 and 28

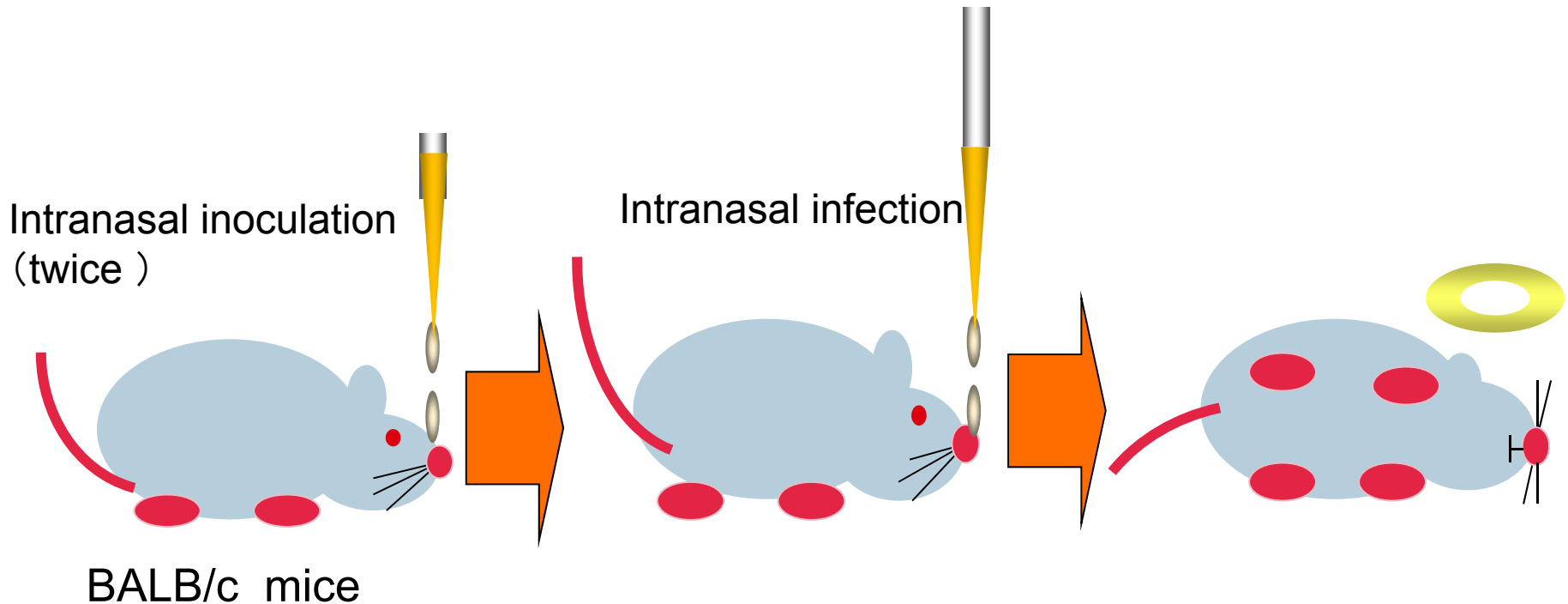
Day 42

57

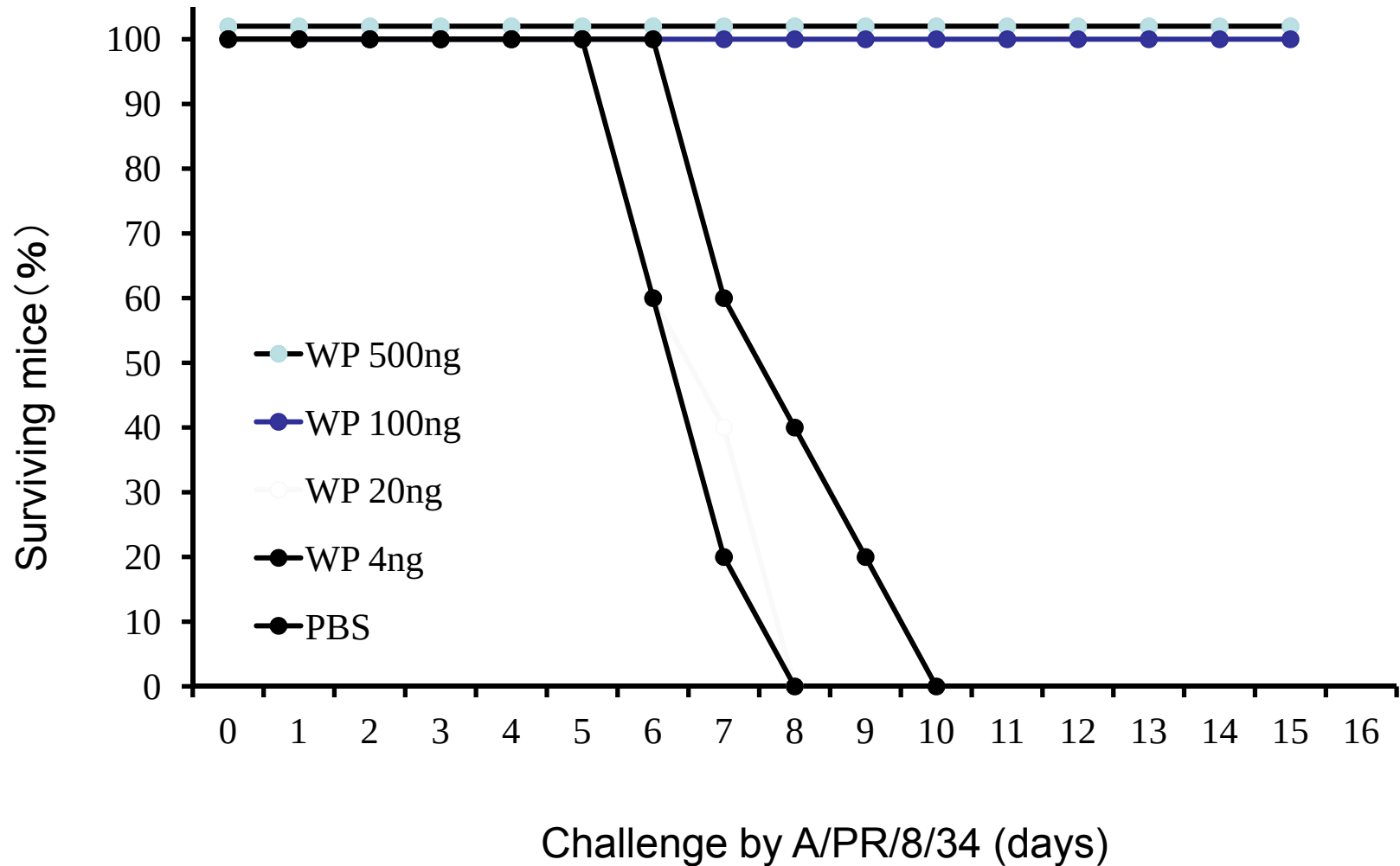
Whole virios vaccination
A/Brisbane/59/2007 [H1N1]
20 μ l
(0.5-0.04 μ g)

Challenge test
A/PR/8/34 [H1N1]
 2×10^3 FFU/20 μ l
[100xLD₅₀]

Surviving of
mice



鼻腔接種インフルエンザ全粒子ワクチンによる抗原交差効果



活動例2

将来出現が予想される新型インフルエンザに即応できる
次世代ワクチンの臨床応用に向けた研究
について

研究代表者：山西 弘一

スーパー特区(次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト)研究代表者

インフルエンザAウイルスのライブラリーの活用による有効なワクチン開発

インフルエンザAウイルス→144型の亜型が存在

すべての亜型を網羅したインフルエンザAウイルスライブラリーの作成（北大・喜田ら）

→その中から流行歴史、遺伝子のデータベースより将来のパンデミックウイルスの候補を選定する（基盤研、山西、岡本；北大 喜田）。

培養細胞で増殖のよい株の選定（Reassortant 作成、Reverse genetics 法など）し、細胞培養によるワクチン製造方法を確認する（基盤研、岡本；東大 河岡）

インフルエンザワクチンの経鼻接種による交叉防御効果とその機構の解明

粘膜経由のワクチン（アジュバントの開発を含む）、CTL誘導ワクチン等は、同種の亜型の中での 防御効果が高い（北大・喜田ら Vaccine 21:3212, 2003； 感染研・長谷川ら J Virol 79: 2910, 2005； 基盤研・岡本ら Vaccine 27:5896, 2009； 感染研・内田ら Vaccine 25:4914, 2007）

→粘膜経由による効果的なワクチン接種方法の確立する（感染研 長谷川、内田、基盤研；岡本）

IgAによる交叉免疫応答の作用機序の解明を目指す（基盤研 岡本）

CTL誘導し交差免疫応答の解明（感染研 内田）

新たなインフルエンザパンデミックに迅速に対応し得る
早期のワクチン製造の確立を目指す

本研究の特徴・優位性

- 世界で初めて作製した インフルエンザAウイルスのライブラリー(北大・喜田)を活用する。
- 細胞培養法により種ウイルス株を作成する。
- 経鼻粘膜投与型ワクチン等次世代ワクチンの臨床応用に結び付ける。
- インフルエンザワクチンの世界最先端の研究を行っているオールジャパンの研究者が参画する。(北大:喜田、東大:河岡、感染研:長谷川、内田、基盤研:保富、岡本)
- ワクチンメーカーが研究協力者として参画する。

スーパー特区研究との関係

- 本研究の推進によりスーパー特区研究で推進する「投与経路」「アジュバント」等の 技術開発が進展する。
- その波及効果により、スーパー特区研究全体の加速化が促進される。

将来のワクチン候補のライブラリー

	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16
N1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
N2	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
N3	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
N4	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
N5	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
N6	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
N7	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
N8	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
N9	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Influenza viruses of 63 combinations of the HA and NA subtypes have been isolated from fecal samples of ducks in Alaska, Siberia, Mongolia, Taiwan, China, and Japan (black).

81 other combinations have been generated by genetic reassortment procedure in the lab (red).

● 自然界から分離(61通り) ● 実験室で作出(83通り)

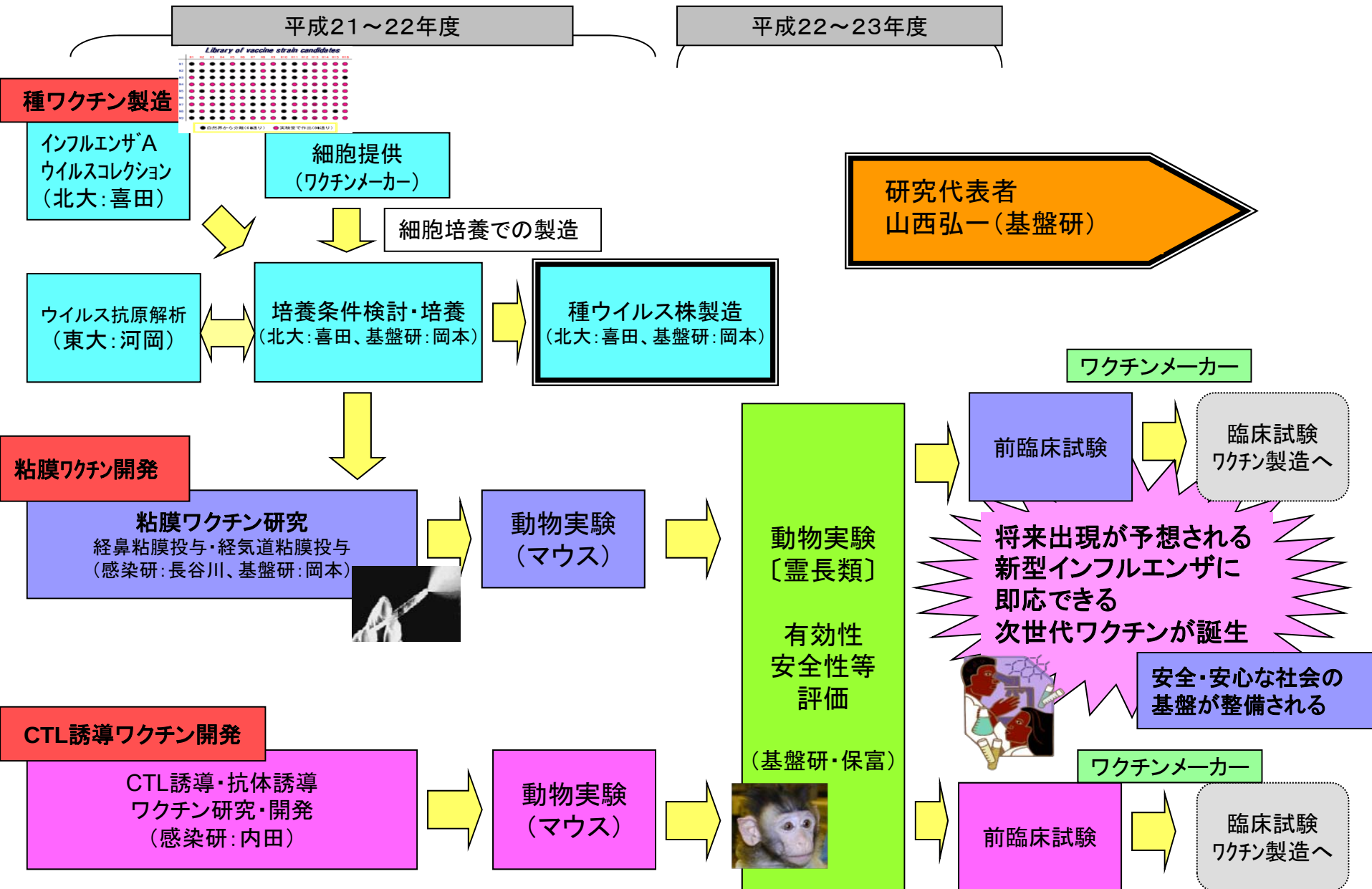
Thus, 246 avian influenza viruses of 144 combinations of HA and NA subtypes have been stocked as vaccine strain candidates. Their pathogenicity, antigenicity, genetic information and yield in chicken embryo have been analyzed, databased, and opened for Web site (<http://virusdb.czc.hokudai.ac.jp/vdbportal/view/index.jsp>).

不活化全粒子ワクチンの経鼻接種による広域な交叉防御効果の発現

マウスに各株由来の不活化全粒子ワクチンを経鼻接種した後、HK483株(H5N1)を感染、感染後のマウスの生存数を検討した

Vaccine	生存数/全数
PR8 (H1N1)	10/10
Chiba (H1N1)	11/16
Adachi (H2N2)	10/15
Aichi (H3N2)	9/10
Mem96 (H3N2)	5/5
HK836 (H3N1)	14/15
Hok67 (H5N4)	10/10
W213 (H9N2)	5/5
B/Lee	0/10
PBS	0/10

研究の全体計画について



活動例3

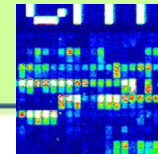
今後の課題

アジュバントの安全性の評価系の研究

具体的には以下を行う

1 遺伝子発現解析

ヒトのリンパ球等各種免疫細胞やマウス等のモデル動物を用いてアジュバント及びワクチンに対する初期反応(自然免疫反応等)の遺伝子発現解析をDNAマイクロアレイを用いて行う(in vitro 及び in vivo)



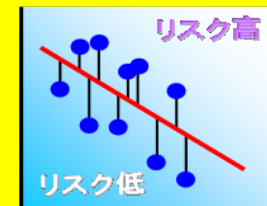
2 病理学的解析

サルなどの高等動物モデルの実験系を用いてアジュバント及びワクチン接種後の時空間的变化を病理学的、分子生物学的手法により解析する



これらの解析による情報を「データベース化」して順次公開する
また、得られたデータを活用して、以下を行う

- 安全性等のバイオマーカーの探索
- アジュバントの安全性予測システムの開発
- アジュバントの安全性評価試験法の開発・改良



本提案のまとめ

- ①各種アジュバント等の生理学的活性を細胞、生体レベルの遺伝子発現情報として計測
- ②各種アジュバント等接種後の時空間的变化を病理学的解析により計測



これらの解析情報をデータベース化して公開(2500万件)



得られたデータを活用して以下を行う

- アジュバントの安全性予測システムの開発
- アジュバントの安全性等のバイオマーカー探索
- アジュバントの安全性評価試験法の開発・改良



「ワクチンの安全性確保」と「優良なワクチンの国民への迅速な提供」を実現



実施期間終了後も継続し

低分子からワクチンまでを対象の大規模データベースとして発展させる
⇒日本が医薬品の安全性で世界をリード



活動例4

ウイルスベクターの開発

ワクチン開発の歴史

経験的な手法での開発

- 種痘(最初のワクチン)、約200年前
- 以後多くのワクチンが開発された(日本発は水痘ワクチン)

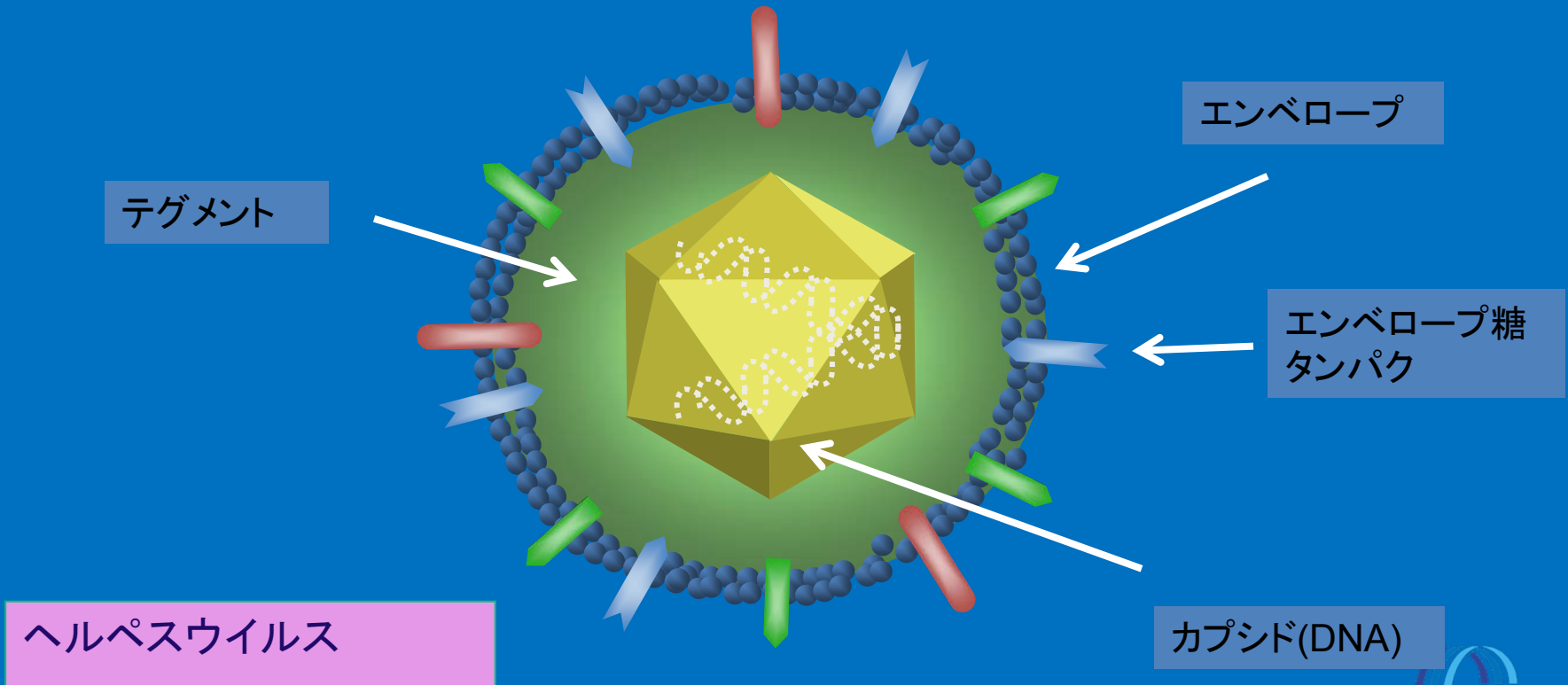


分子生物学的手法でのワクチン 開発へ

水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)

ウイルスゲノム(DNAウイルス)

125kbp



次世代ワクチンの開発 : ウイルスワクチンベクターの開発

“VZVベクター”

水痘生ワクチンへの他のウイルス遺伝子を挿入する

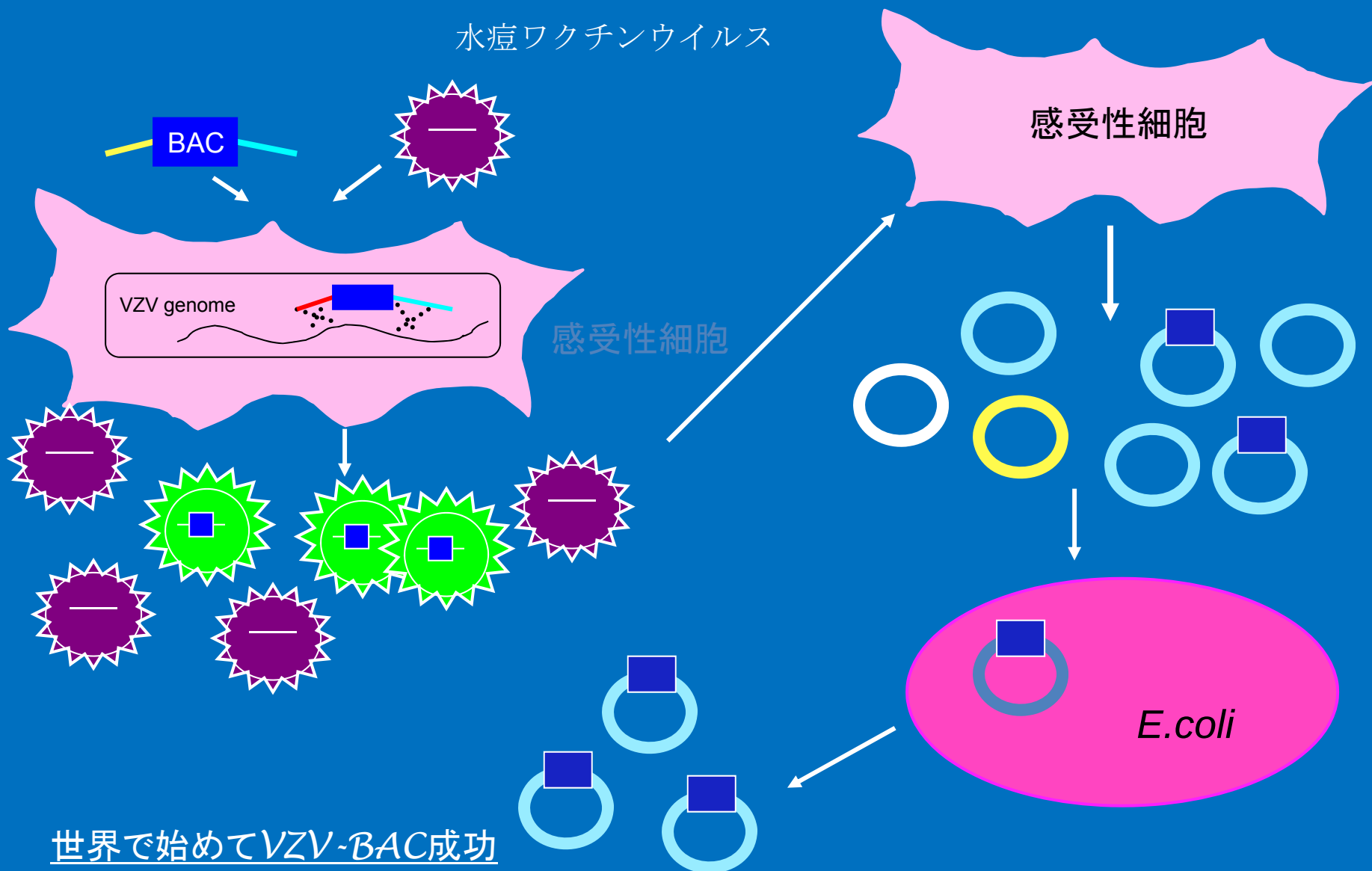
多価生ワクチンの作製

Cloning of VZV genome as an infectious BAC in *E. coli*

BAC(bacterial artificial chromosome)ベクター

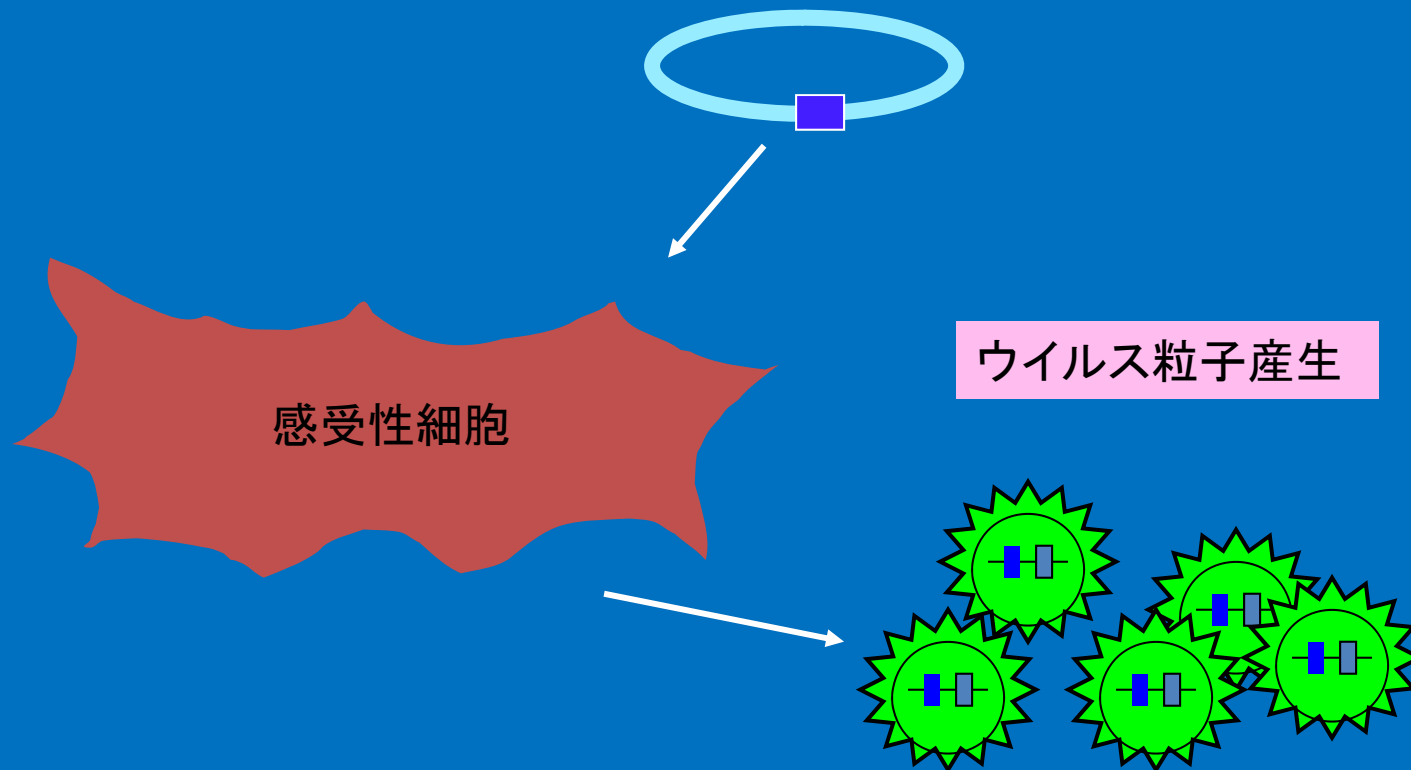
- BACは大腸菌の中において単一コピーで維持される F 因子プラスミドに基づくクローニングベクターである。
- BAC には、300 kbをも越えるDNA断片をもクローニングすることが可能
- このクローン化されたDNAは大腸菌のなかで、極めて安定に維持、増幅することができる。

水痘ワクチンゲノムのBAC ベクターへのクローニング



水痘(VZV)ゲノムよりウイルス粒子産生

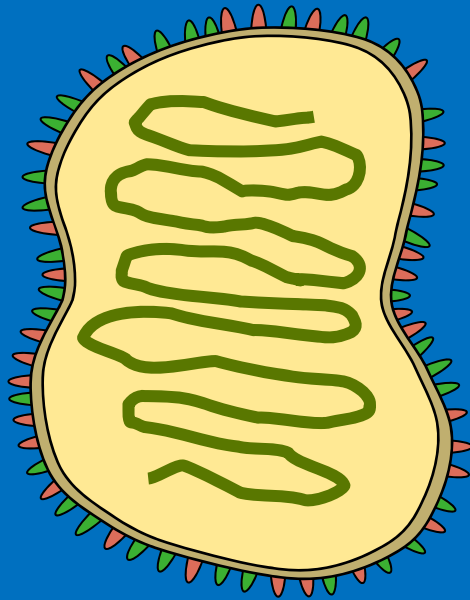
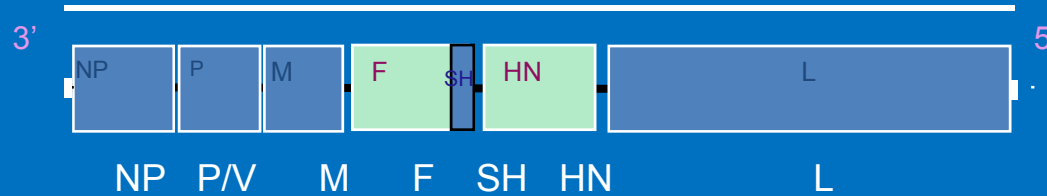
BACベクター＋水痘DNA



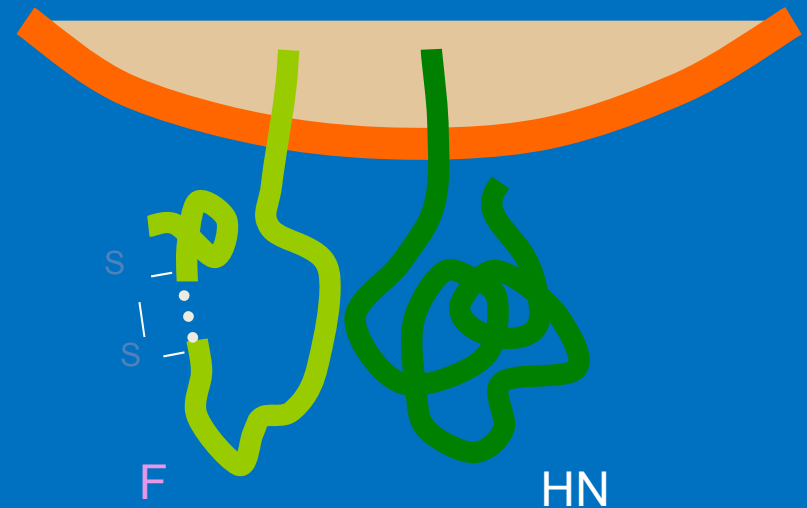
水痘生ワクチンへの他のウイルス遺伝子を挿入する

たとえば“ムンプスウイルス”

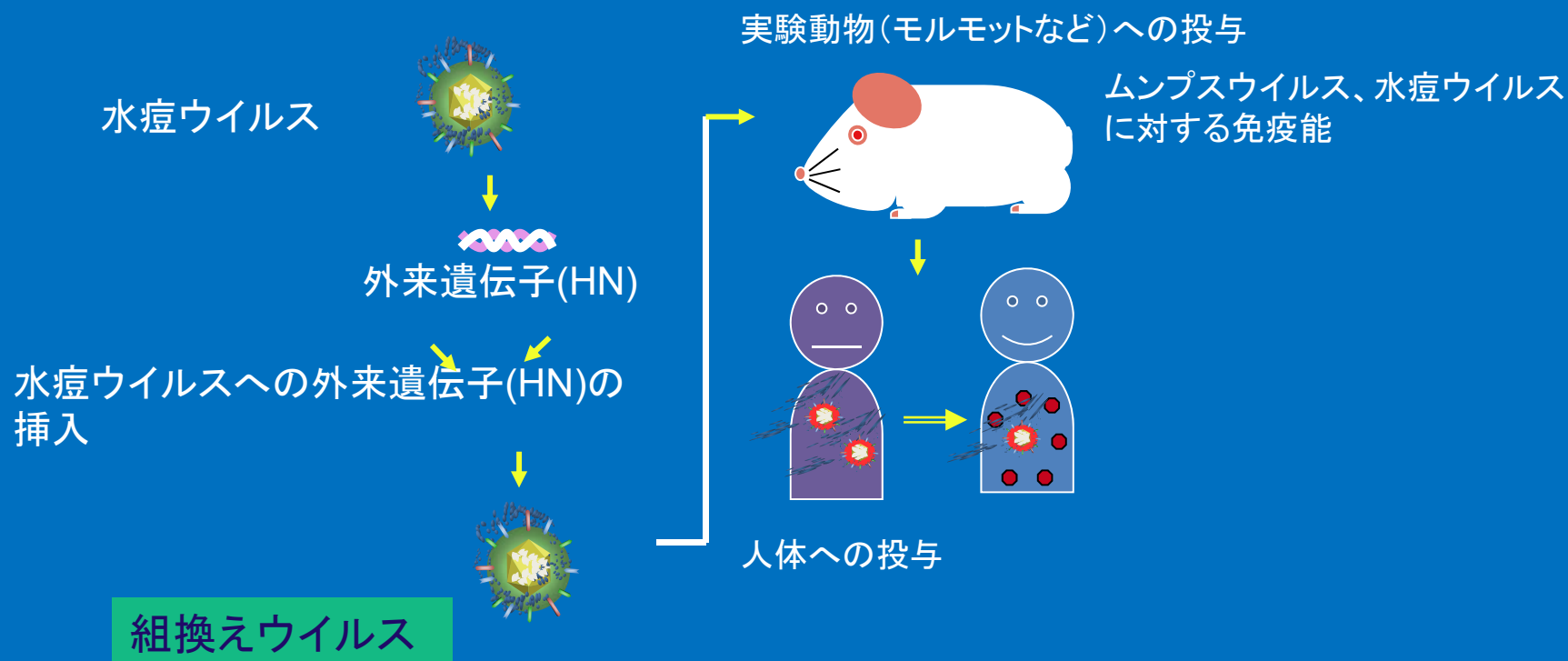
ムンプスウイルス Genomic RNA (-) strand ~15.4kb



ウイルス粒子



組換え多価生ワクチン



外来遺伝子を保持するヘルペスウイルス粒子を作製し、実験動物に投与して安全性及び有効性を確認する。

安全性・有効性が確認されたウイルスを人体に投与し、実用化

わが国で今後 ワクチン開発が期待されるもの

1. 思春期、青年、成人、老人の領域にもワクチンの
使用の可能性
(HPV、 带状疱疹ワクチン)
2. 外国では使用されているが日本では使用されてい
ない新ワクチン、混合ワクチン、改良ワクチン
(ロタワクチン、不活化ポリオワクチン及びその混合ワ
クチン)
3. 現在のワクチンの有効性、安全性、利便性を向上
させる研究開発
(粘膜免疫を誘導する改良型インフルエンザワクチン)

今後のワクチン開発の政策提言

- 新興再興感染症（例えば、新型インフルエンザ、天然痘）は国家の対策が肝要である（緊急の場合に誰も助ける余裕がない）
- たゆまぬ国家レベルでのサポートによる研究開発が必要（感染症学、免疫学の基礎的研究が将来の感染症以外のワクチン開発にもつながる）

ワクチンの宿命と問題点

- ワクチンは健康な人に接種するので安全性の確保が絶対条件（当然効果も）
- ヒトはマウスと異なり遺伝的に多様であり、適当な動物実験が殆ど無く、絶対的な安全性のテストが困難（霊長類が比較的類似）
- 副反応は実際は免疫反応である場合がある（接種者の理解が必要）



以上の条件のもとに、メリット、デメリットを考え
ワクチンを選択する