



2014年4月30日放送

「新しく開発が期待されるワクチン」

福岡市立西部療育センター長
宮崎 千明

はじめに

最近我が国でも、次々に新しいワクチンが使われるようになりました。例えば、細胞培養日本脳炎ワクチン、ヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒトパピローマウイルスワクチン、ロタウイルスワクチン、不活化ポリオワクチン、DPT-不活化ポリオ4種混合ワクチンなどです。

本日は、世界的に開発が期待されているワクチンや、既に関済されているけれども日本にはまだ導入されていないワクチンなどについて述べてまいりたいと思います。

期待が大きいワクチン

私の手元に「ワクチン」という世界的に有名な教科書があります。その最新版に新しく開発が期待されるワクチンがたくさんあげられています。

また、平成25年4月、厚生科学審議会に予防接種・ワクチン分科会が設けられ、その下に、研究開発・生産流通部会というのが作られました。その部会でも、これから開発が期待されるワクチンが議論されました。それらに私の個人的な意見も加えてご紹介したいと思います。

私は小児科医ですが、小児科臨床として特に期待したいワクチンは、RSウイルスワクチンと、ノロウイルスワクチンでしょう。現在のワクチンを改良して欲しいと思うのは、もっとよく効くインフルエンザワクチン、もっとよく効く結核ワクチン、

開発段階にあるワクチン (例)

ウイルス	細菌
RSウイルス	黄色ブドウ球菌
ノロウイルス	溶血性連鎖球菌 A 群, B 群
インフルエンザ	大腸菌等の下痢症細菌
腸管系ウイルス	ライム病
ウエストナイル熱	寄生虫
デング熱	マラリア
C型肝炎	住血吸虫
E型肝炎	各種混合・多価ワクチン
EBウイルス	非感染性疾患
サイトメガロウイルス	悪性腫瘍
単純ヘルペスウイルス	自己免疫疾患
ヒト免疫不全ウイルス	

髄膜炎の率がより低くて免疫原性のよいムンプスワクチン、DPT をベースにした混合ワクチン、麻疹ワクチンをベースとした混合ワクチン、たくさんの血清タイプを含む肺炎球菌ワクチンやヒトパピローマウイルスワクチンです。

RS ウイルスワクチンとノロウイルスワクチン

いくつかのワクチンについて各論的に述べてみましょう。

RS ウイルスワクチンはかつて不活化ワクチンが開発されましたが、ワクチン接種群にかえって重症例が多く出たため、断念されました。しかし RSV 感染症は乳幼児の重要な疾患であることに変わりないので、その後もワクチン開発が続けられています。

冬に毎年流行するノロウイルスワクチンも期待が大きいワクチンです。乳幼児に多くの患者がでますが、成人もかかり、高齢者では死亡例もみられます。ただし、ノロウイルスは培養がうまくいかないウイルスの一つであり、現在の所、遺伝子組換え技術によるウイルス様粒子ワクチンがトライされているようです。理論的には腸管免疫を惹起する経口ワクチンが期待されますが、ノロウイルスには複数のタイプがありますし、技術的にも簡単ではないでしょう。

インフルエンザワクチン

インフルエンザワクチンは現在、数種類あります。一つは毎年季節性インフルエンザに使われているスプリットタイプの不活化ワクチンです。2 番目は高病原性トリインフルエンザ H5N1 プレパンデミックワクチンとして開発された全粒子・アジュバント添加ワクチンです。そして我が国にはまだ導入されていませんが、米国等で実用化されている弱毒生ワクチンで、鼻に噴霧します。現在使っているスプリットタイプの不活化ワクチンは乳幼児に対する免疫原性と感染防御脳が十分ではありません。全粒子アジュバント添加型ワクチンは乳幼児で高率に発熱が生じます。鼻に噴霧するワクチンは局所に免疫を与えるのでインフルエンザの予防には理想的ですが、生ワクチンは軽い風邪症状がでます。アジュバントを添加した鼻噴霧型の不活化ワクチンの開発も続いており、動物実験ではよい効果が出ていますが、臨床応用に至っていません。

製造方法としても、現在のインフルエンザワクチンの多くは発育鶏卵で作っていますが、インフルエンザのパンデミックにも備えて、より安定的に、かつ短期間に多量にワクチンを作るには細胞培養が適しています。卵アレルギーの問題もより少なくなります。このような培養法の変更やアジュバントの研究も進んでおり、すでに一部実用化されています。

ムンプスワクチン

さて、流行性耳下腺炎（ムンプス）ワクチンですが、これも世界的に課題になっています。我が国では麻疹ムンプス風疹を混合した MMR ワクチンが 1989 年から 4 年間使用

されましたが、ムンプスワクチンによる髄膜炎の多発で撤退を余儀なくされました。世界的には髄膜炎の率がより低いワクチン株もありますが免疫原性が若干弱いとされています。ムンプスは髄膜炎や難聴を来す病気で、是非定期接種化が望まれています。よく効いて副反応の少ないワクチン株が理想的です。ワクチン株の問題を早く解決したいものです。

成人・海外渡航者用ワクチン

成人や海外渡航者に目をむけると、開発が期待されるワクチンは一層増えます。

帯状疱疹ワクチンは水痘ワクチンを利用して実用化されていますが、そのほかに、エイズ、C型肝炎、デング熱、ウエストナイル熱、マラリア、ブドウ球菌、連鎖球菌、住血吸虫、などです。どれも世界中の研究者やメーカーがしのぎを削っています。

既に海外では実用化され、まもなく日本でも認可される予定のワクチンもあります。それは、腸チフスワクチンと髄膜炎菌ワクチンです。共に国内での発生は少ないものの、海外渡航では十分な注意が必要な病気です。早く市販されることを望んでいます。

ワクチン開発の新しい手法

新しいワクチン開発には新しい手法も必要です。歴史的には病原体の植え継代にによって弱毒化した生ワクチンと病原体や毒素を不活化したワクチンが主流でしたが、近年めざましい技術開発により、全く新しい発想のワクチンが次々に登場してきました。

遺伝子組換え技術でウイルスの外側の殻の蛋白のみを細胞に作らせ、それを再構成してウイルス様粒子としてワクチン化したものがB型肝炎ワクチンやヒトパピローマウイルスワクチンです。また、弱毒生ワクチンの遺伝子に他のウイルスのエンベロープ蛋白遺伝子を組み込んで発現させるキメラワクチンも5価のロタウイルスワクチンをはじめ数種類開発されて、臨床試験されています。

開発方法別の新ワクチン候補

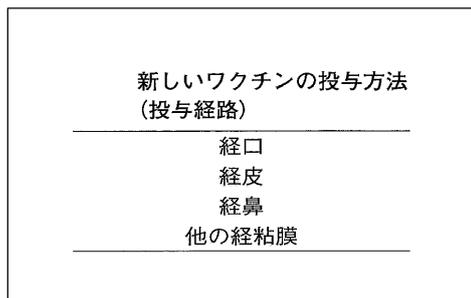
新しいワクチン開発の方法	実用化されたワクチンの例	開発中のワクチンの例
生ワクチン 継代培養による弱毒	ポリオ、麻疹、ムンプス、水痘、腸チフス 種痘、ロタ インフルエンザ、ロタ	CMV
他種ウイルスの応用 遺伝子再集合 遺伝子組み換え（キメラワクチン） 温度感受性選択 不活化ワクチン 全粒子ウイルス（細菌）	風疹、インフルエンザ ポリオ、インフルエンザ H5N1、日本脳炎、百日咳 百日咳、破傷風、ジフテリア B型肝炎、HPV	黄熱-日本脳炎、水痘+、麻疹+など RSウイルス
蛋白抗原・トキソイド リコンビナント蛋白（ポリペプチド）抗原 ペプチド抗原 多糖体抗原 蛋白結合型多糖体抗原 核酸ワクチン	Hib、肺炎球菌、髄膜炎菌、腸チフス Hib、肺炎球菌、髄膜炎菌、腸チフス	ペロウイルス A群溶連菌、HCV、CMV、HSV マラリア B群溶連菌
		インフルエンザ、B型肝炎、HIV

HPV：ヒトパピローマウイルス HIV：ヒト免疫不全ウイルス

投与方法

投与方法についても、研究が進んでいます。現在は皮下または筋肉注射が主流ですが、生ポリオワクチンやロタウイルスワクチンなどの経口ワクチン、インフルエンザの経鼻

噴霧ワクチンなど粘膜を使ったワクチンが実用化されています。皮膚接種も天然痘や BCG 以外に、最近では、ワクチン抗原を染みこませたマイクロニードルを使った貼るワクチンの開発もさかんです。この方法では皮内の抗原提示細胞に作用しやすく、免疫原性もよいようです。



混合ワクチン

さて、ここで混合ワクチンのお話をします。異なる病原体のワクチンを一つにまとめたのが混合ワクチンです。現在でもジフテリアと破傷風トキソイドを混合した DT2 種混合ワクチンや、それに百日咳を加えた DPT ワクチン、それに不活化ポリオワクチンを加えた DPT-IPV4 種混合ワクチンが使用されています。さらに (DPT+不活化ポリオ+Hib) や、DPT+不活化ポリオ+B 型肝炎

混合ワクチン(一部)

	2種	3種	4種	5種	6種
ジフテリア(D)	●	●	●	●	●
破傷風(T)	●	●	●	●	●
百日咳(P)		●	●	●	●
ポリオ(IPV)		●	●	●	●
Hib			●	●	●
B型肝炎	●			●	●
A型肝炎	●				
麻疹(M)	●	●	●		
風疹(R)	●	●	●		
ムンプス(M)		●	●		
水痘(V)		●	●		

● 日本にもあり

の 5 種混合、(DPT+不活化ポリオ+Hib+B 型肝炎) の 6 種混合ワクチンが海外では実用化されていますので、今後、国内外のメーカーが協同あるいは競争して混合ワクチンの導入を図っていくと思われれます。

生ワクチンの混合化も課題です。我が国は麻疹風しん混合 MR ワクチンしかありませんが、世界的には麻疹、ムンプス、風疹混合 MMR ワクチンのみならず、それに水痘を加えた MMRV4 種混合ワクチンが実用化されています。

混合ワクチンに似ていますが、同じ病原体に複数の型がある場合にそれらを混ぜる多価ワクチンがあります。小児用肺炎球菌ワクチンは 7 価ワクチンから 13 価ワクチンに切り替え得られたことはご承知の通です。多価化の動きはヒトパピローマウイルスワクチンにも広がるっていくでしょう。

海外から導入されたワクチン

最近海外から導入されたワクチンの開発は、巨大メーカーが大規模な第 3 相臨床試験を国際的に展開し、その後の効果検証などを行っています。承認前後に膨大なデータが蓄積される利点がありますが、一研究者が手を出せる

輸入ワクチン(日本で承認済み)

遺伝子組換えB型肝炎ワクチン	ヘプタバックス®-II
23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン	ニューモバックス®NP
ヘモフィルス菌b型結合体ワクチン	アクトヒブ®
7価肺炎球菌結合体ワクチン	プレベナー®
13価肺炎球菌結合体ワクチン	プレベナー-13®
2価ヒトパピローマウイルスワクチン	サーバリックス®
4価ヒトパピローマウイルスワクチン	ガーダシル®
1価ロタウイルスワクチン	ロタリックス®
5価ロタウイルスワクチン	ロタテック®
3価不活化ポリオワクチン	イモバックスポリオ®
黄熱ワクチン	黄熱ワクチン®

規模と力量をはるかに越えており、メーカー主導の臨床試験データが出続けることとなります。従って、それらの論文を批判的に読み込むこと、また、米国や我が国の予防接種副反応報告制度などによる市販後の副反応モニタリングが重要になります。それによってより安心、安全なワクチンとして確立していきます。

最後に、我が国のワクチン開発能力は少なくとも 1990 年初頭までは世界をリードしていました。1990 年代以降の停滞はありましたが、高純度のワクチンを製造する技術や経験は負けません。自国で多くのワクチンの生産ができる国は世界的にもまれです。海外メーカーと競争しながら、協力もし、よく効いて、より安全なワクチンを海外に向けて輸出していき、それを基盤に、ワクチンの開発力を持続し、大量生産によるコストダウンも合わせて期待したいと思います。