

でも検討がなされていて、動物実験とある程度相関する結果が得られるのでスクリーニング法としては有用であるとのことであった。

#### D. 考察

伝統的なウマ由来抗毒素製剤による血清病などの副反応は決して過去のものではなく、近年でも症例が報告されている(1-5)。副反応を最小限に抑えるため、安全なヒト型製剤の、全ての製剤種での早期の開発が待たれる。

現在市場に流通しているヒト型製剤は、血液製剤であるヒト血漿由来の特異的免疫グロブリン製剤(ポリクローナル)であり、一般の血液製剤同様の、未知のヒト病原体による汚染のリスクが存在する。このような血液製剤特有のリスクを回避するために、ヒト型リコンビナント抗体あるいはトランスジェニックマウスを用いて作製されたヒト型抗体等を応用する試みがなされている。

しかし、国内・海外の現状の調査の結果、バイオテクノロジー製剤への移行はまだ将来の課題であって、ウマ製剤からヒト血漿由来製剤への移行という課題をまず解決する必要があることが明らかになった。

ヒト血漿製剤への移行がスムーズに進行しない理由として重要な要素の一つは、製造者にとってのcost-benefitの問題であろうと推測される。高頻度に使用されることのない抗蛇毒などの抗毒素製剤については、安全性に重大な問題がなければ高価なヒト血漿由来製剤を用いなくともウマなどの動物由来製剤で十分ではな

いかとの主張もなされており(6)、ヒツジを用いて十分に安全な製剤を開発したとの報告もある(7)。

これらのことを総合的に考察すると、経済的な障害が克服されることにより、安全なヒト型製剤がより広く使用されると考えられる。そのためには本研究班の課題でもある効率的なヒト型抗毒素の製造法の開発が一日も早く望まれる。それをサポートするための、animal welfareの考え方に合致した品質管理法もまた望まれる。

#### E. 結論

国内・国外において使用されている抗毒素製剤のうちヒト型製剤が占める割合は決して高くない。効率の良い製造法を開発することにより、ヒト型製剤を低コストで供給できる態勢の確立が望まれる。animal welfareに合致した品質管理法の開発もその助けとなろう。

#### F. 健康危険情報

国内・海外ではウマ由来抗毒素製剤がいまだに広く使われている。より安全なヒト型製剤の開発が待たれるが、それらの抗毒素が対象とする疾患に罹患した場合には、ウマ由来製剤であっても、医師の判断に従って適切に使用することが治療には有用であろう。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Fukuda, T., Iwaki, M., Komiya, T., Arakawa, Y. and Takahashi, M. Attempt to curtail the observation

period of mice in the tetanus vaccine potency tests. Jpn. J. Infect. Dis. 57, 257-259 (2004).

## 2. 学会発表

(1) 岩城正昭、三枝智美、高橋元秀、マウスを用いたジフテリア菌感染実験系の検討。第77回日本細菌学会総会、2004年4月、大阪。

(2) 高橋元秀、岩城正昭、福田 靖、小宮貴子、新谷三春、荒川宜親、佐々木次雄。DPT-Hib ワクチン中のHib 結合破傷風トキソイドタンパクの免疫原性。第77回日本細菌学会総会、2004年4月、大阪。

(3) 瀬戸幸路、幸田知子、向本雅郁、小宮貴子、岩城正昭、高橋元秀、小崎俊司。我が国で分離された *Corynebacterium ulcerans* が保有するジフテリア様毒素遺伝子の塩基配列。日本獣医学会総会、2004年9月、札幌。

(4) Masaaki Iwaki, Takako Komiya, Akio Hatanaka, Atsunobu Tsunoda, Makoto Okamoto, Akira Nakamura, Kenji Ooe, Yoshichika Arakawa and Motohide Takahashi. *Corynebacterium ulcerans* infection in Japan. Eighth International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria, ELGWD and Diphtheria Surveillance Network (DIPNET). June 2004, Copenhagen (Denmark).

(5) 岩城正昭、福田靖、小宮貴子、荒川宜親、高橋元秀。抗破傷風人免疫グロブリン製剤の現状。第8回日本ワクチン学会学術集会、2004年10月、札幌。

(6) 福田靖、小宮貴子、岩城正昭、益

見厚子、末原章宏、多田善一、長井正昭、坂口孝廣、小幡朗、荒川宜親、高橋元秀。日本国内のジフテリアと破傷風トキソイドワクチン製造5社と感染研でのトキソイド抗原と蛋白の含量の測定値に関する検討。第8回日本ワクチン学会学術集会、2004年10月、札幌。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

## I. 参考文献

1. Black, R.E. and Gunn, R.A. (1980): AM. J. Med., 69(4), 567-570.
2. Bond, G.R. (1992): Ann. Emerg. Med., 21(7), 788-791.
3. Hibbs, R.G. et al. (1996): Clin. Infect. Dis., 23(2), 337-340.
4. Otero, R. et al. (1996): Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 90(6), 696-700.
5. Otten, E. J. and McKimm, D. (1983): Ann. Emerg. Med., 12(10), 624-627.
6. Wilde, H. et al. (1996): Ann. Intern. Med., 125(3), 233-236.
7. Offerman, S.R. et al. (2002): Pediatrics, 110(5), 968-971.

図1. 国内におけるウマ破傷風抗毒素から抗破傷風ヒト免疫グロブリンへの移行 (国家検定合格量)

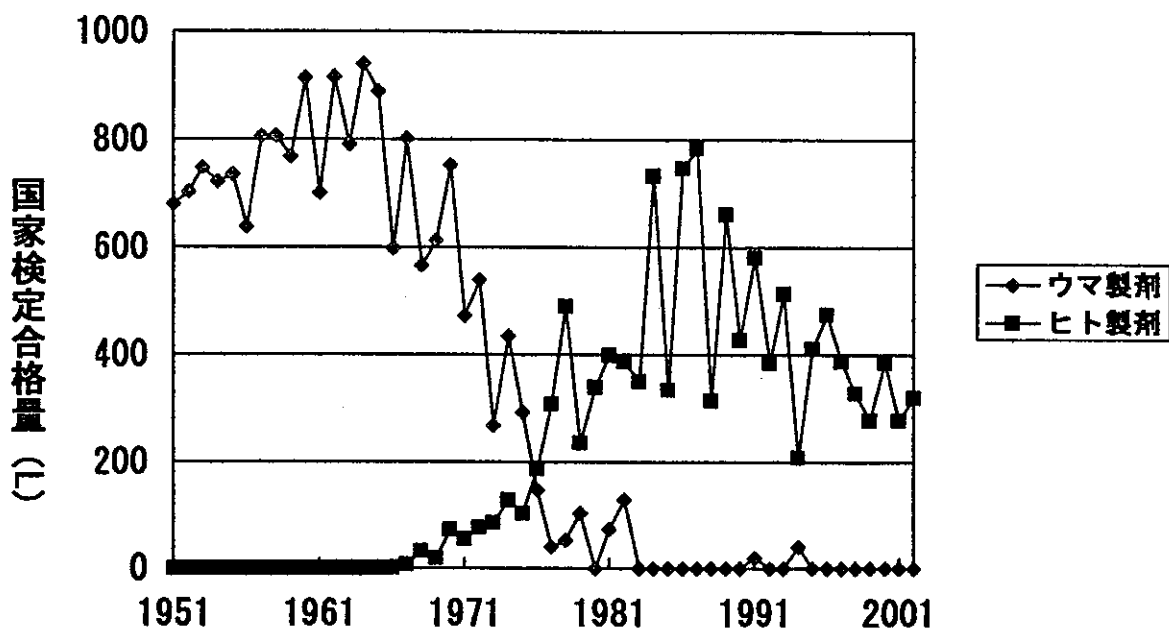


表1. 海外で生産されているウマおよびヒト由来抗毒素製剤

対象疾患	ウマ由来製剤		ヒト由来製剤		ヒト製剤の割合
	生産国数	製剤の種類	生産国数	製剤の種類	
ジフテリア	23	27	1	1	4%
破傷風	23	29(うちウシ1)	9	18	38%
ボツリヌス	7	15	1	1	6%
ガス壊疽	9	12	0	0	0%
蛇毒などの動物毒	26	84	0	0	0%

### III. 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	巻名	ページ	出版年
K.Higo-Moriguchi, Y.Akahori, Y.Iba, Y.Kurosawa, & K.Taniguchi	Isolation of human monoclonal antibodies neutralizing rotaviruses.	J. Virol	78	325-333	2004
A. Ideno, M.Furutani, T.Iwabuchi, T.Iida, Y. Iba, Y. Kurosawa, H. Sakuraba, T. Ohshima, Y. Kawarabayashi, & T.Maruyama	Expression of foreign proteins in Escherichia coli by fusing with an archaeal F506 binding protein.	Appl. Microbiol. Biotechnol	64	99-105	2004
S.Hidaka, Y.Akahori, & Y. Kurosawa	Dendrodendritic electrical synapses between mammalian retinal ganglion cells.	J. Neurosci.	17	99-105	2004
Matsuoka M. and Sasaki T.	Inactivation of macrolides by producers and pathogens.	Current Drug Targets- Infectious Disorders.	4(3)	217-240	2004
Matsuoka M., Narita M., Okazaki N., Ohya H., Yamazaki T., Ouchi K., Suzuki I., Andoh T., Kenri T., Sasaki Y., Horino A., Shintani M., Arakawa A. and Sasaki	Characterization and molecular analysis of macrolide-resistant <i>Mycoplasma pneumoniae</i> clinical isolates obtained in Japan.	Antimicrob. Agents Chemother.	48(12)	4624- 4630	2004
Matsuoka M., Narita M., Okazaki N., Ohya H., Yamazaki T., Ouchi K., Suzuki I., Andoh T., Kenri T., Sasaki Y., Horino A., Shintani M., Arakawa A. and Sasaki	Use of fluorescent-protein tagging to determine the subcellular localization of <i>Mycoplasma pneumoniae</i> proteins encoded by the cytadherence regulatory locus.	J. Bacteriol.,	186(20)	6944- 6955	2004