

厚生労働科学研究費 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
総括研究報告書

医科学研究に重要な霊長類資源の繁殖・育成と疾患モデルの作製・解析

研究代表者 保富康宏 医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター センター長

結核に対する唯一のワクチンである BCG は成人の肺結核に対しては明確な予防効果は認められない。本研究ではパラインフルエンザ 2 型ウイルス (HPIV2) に既に報告した抗原に加え、新たな結核抗原を組み込んだ粘膜免疫誘導型結核ワクチンの開発を試み、ワクチン効果および生体内での免疫反応や病理学的変化を検討し、さらにヒトにおける HPIV2 の感染状況も調べた。また、既に報告している HPIV2 の改良も試みた。HPIV2 の自然免疫誘導機序がマウスにおいて示され、また呼吸器局所での二次リンパ節の存在が確認された。この二次リンパ節は経鼻投与カニクイザルにおいては認められなかった。新たに作製した HPIV2 においてもマウス体内において免疫誘導、さらにはワクチン効果を示した。また、ヒトでの HPIV2 感染における疫学調査では広く蔓延していることも確認された。以上の事からマウスから霊長類までを用いた接種実験に加え、ヒトでの疫学調査に至るワクチン開発における大きな進展が認められた。

研究分担者

野阪 哲哉 三重大学大学院医学系研究科感染症制御医学・分子遺伝学分野 教授
庵原 俊昭 (独)国立病院機構三重病院 院長
石井 健 (独)医薬基盤研究所プロジェクトリーダー
國澤 純 (独)医薬基盤研究所プロジェクトリーダー
伊奈田 宏康 鈴鹿医療科学大学・薬学部・病理学研究室 教授
松尾 和浩 日本 BCG 製造(株)日本 BCG 研究所 研究開発部 部長

A. 研究目的

エイズ、マラリア、結核 (TB) は世界 3 大感染症と言われ、その中でも結核感染症は空気感染により伝播することから感染防御が最も困難であると考えられている。更に、近年出現した多剤耐性結核菌 (MDR-TB)、超多剤耐性結核 (XDR-TB) においては、その脅威は著しく増大している。TB 予防ワクチンとしては世界中で BCG が使用されているが、成人の肺結核においての予防効果が認められないために、現在の世界的な蔓延となっている。近年の免疫学の発展により、多くの感染症が成立する呼吸器や消化器等の粘膜での免疫反応は、生体の全身性の免疫反応と異なり、粘

膜において免疫反応を誘導するためには粘膜面に直接抗原を運ぶ必要があることが判明した。このことから現在では肺結核予防のためには粘膜免疫誘導型ワクチンの開発が必須であると考えられている。本研究ではパラインフルエンザ 2 型ウイルス (HPIV2) に結核抗原を組み込んだ新たな粘膜免疫誘導型結核ワクチンの開発を目的とした。

B. 研究方法

分担報告書参照

C. 研究結果

1) 非複製型 rHPIV2-Ag85B を用いた系

では結核に対し有効な免疫反応が誘導されることが確認された (Vaccine 2014)。

- 2) 新たな抗原を用いたワクチンにおいてもワクチン効果、免疫反応の誘導も確認された。
- 3) 新たな非複製型 HPIV2 を作製した。
- 4) HPIV2 の HN 遺伝子発現 Vero 細胞を作製した。
- 5) HPIV2 感染状況を調査し、HPIV2 は自然界に広く蔓延していることが判明した。
- 6) 呼吸器症状を呈して当院を受診した小児から鼻汁・咽頭ぬぐい液から HPIV2 を調査したところ、明確な病原性は低く、学童期までには通常感染していると考えられた。
- 7) rHPIV2 の内因性アジュバント効果とその作用機序の解析したところ、ウイルス RNA が起きく関与していることが判明した。
- 8) マウス肺内に rHPIV2 を投与したところ肺内にリンパ組織が多数形成されていた。

D. 考 察

結核は空気感染により伝播する疾患であるために世界 3 大感染症の中でも最もワクチンの必要な感染症と考えられている。呼吸器粘膜より感染を示す本疾患に関しては呼吸器粘膜に免疫反応を誘導する粘膜免疫誘導型ワクチンが感染防御に効果的であると考えられる。粘膜免疫の誘導のためには抗原を適切に粘膜面に端株ことが必要である。現在までに結核ワクチンにおいてはヒト治験が 7 件行われているが、その中で粘膜免疫誘導型ワクチンはない。本研究ではヒトの呼吸器粘膜に感染を示し極めて病原性の低い HPIV2 をベクターとした全く新しい粘膜免疫誘導型経鼻投与ワクチンの開発を試みている。

本研究では新規のワクチン特に組み換えウイルスワクチン等の新規技術を用い

たワクチンでは効果の証明 (POC: proof of concept) のみならず、病原性の検討、自然界でのベクターウイルスの蔓延状況等、実用化に向けて必要な知見を広く収集し実用化に向けて取り組んでおり、それらを踏まえ実用化への歩みを加速させていきたいと考えている。

E. 結 論

HPIV2 ベクターを用いた結核ワクチンの開発に向けて多様な知見が得られた。

F. 研究発表

分担研究報告書参照

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

分担研究報告書参照