

平成 26 年度～平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

バイオテロに使用される可能性のある病原体等の新規検出法の確立，  
及び細胞培養痘そうワクチンの有効性，安全性に関する研究

分担報告書

細胞培養弱毒生痘そうワクチンの疫学的有効性及び安全性評価に関する研究：  
情報管理及び提供法の確立と維持

所 属 国立保健医療科学院健康危機管理研究部  
研究分担者 金谷泰宏

研究要旨：私たちは、これまでの研究の中で、LC16m8 が既存の種痘免疫に対してブーストをかけること、一方、初種痘における B5 タンパク質に対する抗体誘導は既接種群と比して弱いことを明らかにしてきた。本研究は LC16m8 株の安全性・有効性を明らかにすることを目的とする。LC16m8 株はマウスおよびヒトにおいて、第 1 世代ワクチンと同様に、既知の中和抗体を含む多様な抗体を誘導した。LC16m8 株は安全性・有効性を兼ね備えたワクチン株であり、その特性に関する分子基盤について一層の研究が必要である。

研究協力者

藤田真敬・防衛医科大学校防衛医学研究センター異常環境衛生研究部門・教授  
木下学・防衛医科大学校免疫微生物学教室・准教授  
齋藤智也・国立保健医療科学院健康危機管理研究部・上席主任研究官  
江藤亜紀子・国立保健医療科学院健康危機管理研究部・上席主任研究官

て、ASEAN 地域フォーラム主催の生物テロ・パンデミック対処図上演習ワークショップ及び G20 主催のパンデミック対処専門家ワークショップでの検討に参加した。

【倫理面への配慮】

本調査研究の実施に当たっては、臨床研究の指針を踏まえるとともに、自衛隊中央病院倫理委員会の承認を得た (No.16-004.平成 16 年 8 月 30 日)。

A. 研究目的

これまでの研究の中で、LC16m8 が既存の種痘免疫に対してブーストをかけること、一方、初種痘における B5 タンパク質に対する抗体誘導は既接種群と比して弱いことを明らかにしてきた。本研究は LC16m8 株の安全性・有効性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

LC16m8 株のヒトおよびマウスへの接種は既報のとおりである (Saito 2009, Nishiyama 2015, Yokote 2015)。プロテインアレイ測定は Antigen Discovery 社 (米国) で行われた。アレイデータの解析、および、そこから得られた知見に基づく抗原性の解析を行った。

これまでの研究知見の社会実装に向け

C. 研究結果

1. LC16m8 株を接種したアメリカ人の血清中の抗体を網羅的に測定したデータを解析し、日本人の血清中との抗体の解析結果と比較を行い、相違を明らかにした。LC16m8 株の有効性評価に寄与する知見である。
2. Dryvax 株を接種したアメリカ人血清 (GE034931) と LC16m8 株を接種した日本人血清とにおいて、網羅的に測定した血清中の抗体について直接比較を行い、相違を明らかにした。LC16m8 株の有効性評価に寄与する知見である。
3. LC16m8 株の B5 タンパク質の抗原性の検討を行った。
4. ワクチン接種後、数年の長期にわたりヒト血清中で維持されている抗体について

の解析を行った。ワクチンの有効性評価に必要な長期の免疫維持についての理解につながる知見である。

5. ワクチン接種後の抗体産生について、マウスのモデル系において、強毒株接種時の防御、第1世代ワクチンとの比較、繰り返し接種の効果、長期の効果等の解析を行い、関与する抗原を明らかにした。
6. 本研究における知見を踏まえ、ASEAN 地域フォーラムが主催する生物テロ・パンデミック対処図上演習ワークショップに参加し、日本の生物テロ対策を紹介するとともに生物テロ図上演習に参加した（フィリピン、2015）。また2016年においては、ドイツで開催されたG20 専門家会合において各国保健相参加のシナリオ検討における検討項目として検体確保と情報共有化に向けた制度及びシステムの構築に向けた提案を行った。

#### D. 考察

LC16m8 株は安全性・有効性を兼ね備えたワクチン株と考えられた。

#### E. 結論

LC16m8 株は安全性・有効性を兼ね備えたワクチン株であり、その特性に関する分子基盤について一層の研究が必要である。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nishiyama Y, Matsukuma S, Matsumura T, Kanatani Y, Saito T. Preparedness for a smallpox pandemic in Japan: public health perspectives. Disaster Med Public Health Prep. 2015 Apr;9(2):220-3.
- 2) Eto A, Saito T, Yokote H, Kurane I, Kanatani Y. Recent advances in the study of live attenuated

cell-cultured smallpox vaccine LC16m8. Vaccine. 2015 Nov 9;33(45):6106-11 Review

- 3) Eto A, Saito T, Yokote H, Kurane I, Kanatani Y. Key Clinical Research Article. Recent advances in the study of live attenuated cell-cultured smallpox vaccine LC16m8. Global Medical Discovery. November 12, 2015
- 4) Nishiyama Y, Fujii T, Kanatani Y, Shinmura Y, Yokote H, Hashizume S. Freeze-dried live attenuated smallpox vaccine prepared in cell culture "LC16-KAKETSUKEN": Post-marketing surveillance study on safety and efficacy compliant with Good Clinical Practice. Vaccine. 2015 Nov 9;33(45):6120-7.

##### 2. 学会発表

- 1) 江藤亜紀子, 齋藤智也, 西山靖将, 横手公幸, 金谷泰宏. 種痘による長期免疫に寄与する抗原の同定および LC16m8 株接種に対する影響についての解析. 第18回ワクチン学会学術集会プログラム・抄録集 p130
- 2) 江藤亜紀子, 齋藤智也, 横手公幸, 金谷泰宏. 天然痘ワクチン初回接種時の抗体産生応答に関する日米研究の比較. 第19回ワクチン学会学術集会プログラム・抄録集 p103
- 3) 江藤亜紀子, 上村千草, 金原知美, 齋藤智也, 横手公幸, 金谷泰宏. 天然痘ワクチン LC16m8 による感染防御成立時の抗体産生の網羅的解析. 第20回ワクチン学会学術集会プログラム・抄録集 p90

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし