

インフルエンザウイルスワクチン

— 現行ワクチンの歴史的背景と第三世代ワクチンへの期待

Influenza viral vaccine— A historical background of current vaccine and expectation for the third-generation type of vaccine



草刈 章

Akira KUSAKARI

くさかり小児科院長

◎わが国においてはインフルエンザに対する国家的な戦略として、1960年代から90年にかけて学校での集団接種が行われた。しかしあいつぐ予防接種訴訟の敗訴や、ワクチンの有効性に疑義が出されるようになり、1994年に集団接種は中止になった。その後、インフルエンザによる高齢者や乳幼児の死亡者数の増加がみられ、集団接種が流行を阻止するうえで一定の役割を果たしていたと再評価された。また国内外でもインフルエンザワクチンの有用性を肯定する報告が増え、さらに強毒性インフルエンザによるパンデミックも現実的な脅威として考えられるようになり、予防接種は改めてインフルエンザ対策の中核的手段として認識され、2001年にインフルエンザ予防接種ガイドラインが策定された。2009年に発生したA/H1N1によるパンデミックは当初想定していた強毒性ではなかったが、ワクチン供給体制の整備について貴重な教訓を残した。政府は予想される高病原性鳥インフルエンザパンデミックに際し、迅速に効果的なワクチンを供給するため、ワクチンメーカーに細胞培養法による製造や経鼻不活化ワクチン、経皮ワクチンなどの第三世代ワクチン開発に対する交付金を拠出するなど、新型インフルエンザ等対策特別措置法を制定し基盤整備を急いでいる。



インフルエンザ、パンデミック、細胞培養法、第三世代ワクチン、自然免疫、アジュバント

● 現行インフルエンザワクチンの歴史的背景

1. 学校における集団接種の開始と中止

1957年に発生したアジアインフルエンザ(A/H2N2)のパンデミックを契機に、わが国において1961年にインフルエンザワクチン研究会が設立され、ワクチン接種が推進されることになった。1962年に、学校が感染拡大の場となっているため児童・生徒の感染予防が社会全体の流行規模を抑制するという考え(福見理論)に基づき、学校における集団接種が開始された。

1980年から集団接種を中止してきた前橋市医師会から、1987年に集団接種を行っている地域と行っていない地域での児童の欠席率に差がないという報告がなされ、学校における集団接種方式に疑義が出された¹⁾。厚生省の“インフルエンザ流行防止に関する研究班”(班長:福見秀雄・前長崎大学長)は内外の報告を詳しく検討し、接種を義務制から任意制に切り替える方向を打ち出し、集団接種方式は続けるものの、保護者の同意を必要とすることとした。

2. 予防接種法の改正

2. 予防接種法の改正

1993年、厚生省公衆衛生審議会は予防接種ワクチン禍集団訴訟のあいつぐ敗訴の影響を受けて予防接種のあり方を大幅に見直し、社会防衛が主目的だった予防接種を「個人の健康の保持増進を重視するもの」にし、「接種を受けなければならない」とされていた義務規定を、「受けるよう努めなければならない」との努力規定に変更した。1994年、上記の方針に従って予防接種ガイドラインが作成され、インフルエンザは対象疾患からはずされ、集団接種も中止となった。そのためワクチン生産量は激減した。1995年に予防接種法が改正された。

3. インフルエンザの脅威の再認識

その後、老人保健施設でのインフルエンザによる死亡者、乳幼児のインフルエンザ脳症患者の増加が社会問題になった。さらに、強毒性新型インフルエンザによるパンデミックが現実的な脅威と考えられるようになった。外国からワクチンの有用性を支持する報告²⁾があり、わが国においても老人福祉施設に入所している65歳以上の高齢者について発病・死亡のリスクを軽減する効果を示す研究結果が報告され³⁾、再度ワクチンによる予防が検討された。

4. インフルエンザ予防接種ガイドラインの作成

2001年(平成13年)に国はインフルエンザ予防接種ガイドラインを策定⁴⁾、予防接種の対象者を、①65歳以上の者、②60歳以上65歳未満であって心臓、腎あるいは呼吸器の機能またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に障害を有する者とし、一部公費負担による接種がはじまった。その後、小児における有用性を支持する内外の報告⁵⁻⁸⁾があり、小児を含めての全年齢層における任意接種が承認された。

2013/2014シーズンのインフルエンザ診療指針では日本小児科学会⁹⁾、アメリカ小児科学会¹⁰⁾とも6ヵ月以上の小児への予防接種、早期の診断と抗ウイルス薬の投与を推奨している。

5. 2009パンデミックの発生

2009年4月にメキシコから発生したパンデミックインフルエンザ(H1N1)2009はたちまちのうちに世界中に広がり、わが国においても推定患者数2,100万人、死亡者数171人という惨禍をもたらした¹¹⁾。国は強毒性新型インフルエンザ(H5N1)のパンデミックに対するワクチン臨時接種計画を策定していたが、強毒ではないと判明したため、あらたな臨時接種の計画を作成、費用の自己負担を伴う勧奨接種という形で実施した。ワクチンの供給が限られていたため、リスクと優先度に応じて順次に実施されたため、多くの国民が接種できたのは流行のピークをすぎた2010年になってからであった。

6. 予防接種量の変更

わが国では年齢によって接種量を細かく規定し、1歳未満は0.1 mL、1歳以上6歳未満は0.2

mL、6歳以上13歳未満は0.3 mLをそれぞれ2回接種するとされていた。しかし、乳児の接種量では十分な抗体価の上昇が認められないとの報告があり¹²⁾、接種量の見直しが行われるようになった。2011年8月、厚生労働省医薬食品局審査管理課は、ワクチンメーカーが行ったWHOの推奨に基づくインフルエンザHAワクチンの治験、すなわち6ヵ月以上3歳未満の者には0.25 mL、3歳以上13歳未満の者には0.5 mLを皮下に、およそ2~4週間の間隔において2回注射する方法がインフルエンザ予防に有効であると認め、安全性も許容可能と判断し、その審議結果を公示した¹³⁾。そして同法によるワクチン接種は2011-12年シーズンから実施された。

7. 学校集団接種の再評価

菅谷らはインフルエンザによる死亡者数(超過死亡、おもに高齢者)を調査した結果、集団接種が行われていた1970~1980年にかけては、それが中止された1990年代と比較すると大幅に少ないことを示し、学校での集団接種が高齢者への流行を抑制する役割を果たしていたことを明らかにした¹⁴⁾(図1)。

さらに菅谷らは、集団接種が中止された時期には1~4歳の小児の冬期のインフルエンザによる死亡者数も増加していることを明らかにした¹⁵⁾。他の報告でも、この時期から乳幼児におけるインフルエンザ脳症が多発するようになったことを示している¹⁶⁾。

川合らは、一小学校の児童のワクチン接種率、学級閉鎖日数、インフルエンザ流行期の欠席率を精細に調査し、ワクチン接種率の高い時期には学級閉鎖日数、欠席率とも少ないことを示し、ワクチンが学校における流行の抑制に大きな役割を果たしていることを明らかにした¹⁷⁾。



またれるあらたな

インフルエンザワクチンの登場

1. ワクチン製造法——鶏卵から細胞培養法へ

わが国のワクチンは発育鶏卵を用いて製造されるため、製造株型の決定には卵で十分に増殖することが条件となる。しかし、ヒトから分離される株によっては増殖しにくいこともあり、鶏卵で繰

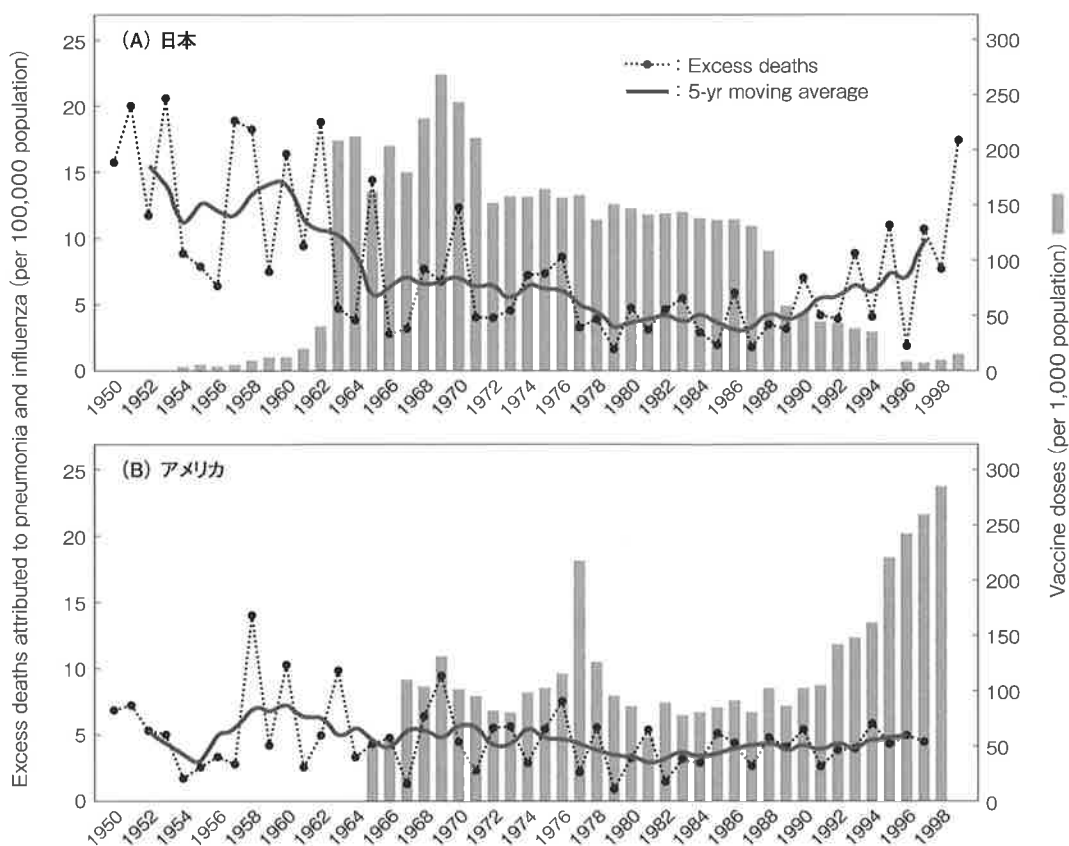


図 1 日米での50年間の肺炎とインフルエンザの超過死亡¹⁴⁾
 太い折れ線グラフは5年移動平均、点線は超過死亡、棒グラフはインフルエンザワクチン供給量。

り返し培養し、十分に増殖する株を選定する鶏卵馴化というプロセスが必要となるが、この過程で株の抗原性が原株と微妙に変化することもある¹⁸⁾。

また、鶏卵で製造するにはニトリの飼育と有精卵の生産が必要であるが、いずれも時間と場所の制約がある。そのためパンデミック発生に際して必要な時期に十分な量のワクチンを生産することは難しい。2009年のパンデミックでは6月に国立感染症研究所がワクチン製造株〔A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09〕を各メーカーに配布し、10月には一価のパンデミックワクチンとして供給されたが、当初は量の確保が十分でなく、医療従事者、妊婦、基礎疾患を有するハイリスク者と優先順位を決めての順次接種となった。幸いにウイルスの毒性が季節型とそれほど違いがなかったため、大きな混乱とはならなかった。もしこれが強毒性インフルエンザ(H5N1)のパンデミックであれば、大きな社会問題になったと予想される。

このような制約を避けるために、欧米においては細胞培養によるワクチン製造が試みられている。わが国においても2009年のパンデミックでその必要性が強く認識され、2011年8月に厚生労働省はワクチンメーカー4社に“新型インフルエンザワクチンの開発・生産体制整備臨時特例交付金”の第2次分として、細胞培養法ワクチン生産設備の整備事業に対する補助金を交付した。本基金は高病原性インフルエンザ発生時に、必要なワクチンを国内で生産供給するための基盤整備事業として、平成21年度補正予算において基金事業として措置されたものである¹⁹⁾。

2. 経鼻不活化ワクチン

アメリカでは、比較的低温の上気道で増殖する低温馴化した経鼻インフルエンザ生ワクチン(live attenuated influenza vaccine : LAIV)が開発され、2007年からは2歳以上、49歳までの妊娠していない健康人に実際に使用され、効果が確認

されている^{20,21)}。しかし、軽いインフルエンザ様症状を起こす、喘息を悪化させるなどの副反応を伴うため、高リスク群の2歳未満の乳児や50歳以上の高齢者、基礎疾患を有する者、妊娠している人には使用できない。このような弱点を克服するために経鼻不活化ワクチンの研究・開発が行われてきた。

単純にスプリットワクチンを点鼻しただけでは免疫を誘導できないため、アジュバント(「サイドメモ1」参照)を添加する必要がある。国立感染症研究所の長谷川らは合成二本鎖RNAに高い粘膜アジュバント活性があることを見出し、ヒトに対して安全性が確認されている合成二本鎖RNAのpoly(I:C)を用いて、不活化インフルエンザワクチンをマウスに2回、経鼻接種した。その結果、特異的な血中IgG抗体のみならず、粘膜分泌型IgA抗体や特異的T細胞応答が誘導されることが示された。しかもこのIgA抗体は、免疫原性が多少異なる亜型のインフルエンザにも、また大きく異なる2009年パンデミックインフルエンザにも交差反応性を示し、ウイルス感染を防御した。

サイド メモ 1

アジュバント(Adjuvant)

アジュバントとはラテン語の *adjuvare*(助ける)に由来し、抗原性補強材とも呼ばれ、抗原と一緒に投与することでより強い免疫を誘導する。その作用機序はさまざまに十分に解明されていないが、①抗原を不溶化し組織内に長くとどめ免疫応答を長引かせる。②投与局所に炎症を起こし、マクロファージを集め、抗原提示を起こしやすくする。③投与局所のT、Bリンパ球の免疫活性を高める、などが考えられてきた。この目的でアルミニウム塩などの無機物、ミネラルオイルや植物性オイルなどによるミセル化、細菌由来の成分や毒素などさまざまな物質が試されてきた。アルミニウム塩などはDPTやDTなど、わが国で使用されているワクチンに幅広く用いられているが、物質によっては発熱や重い局所反応をもたらすなど、実用化されなかったものも多い。最近では自然免疫の研究が進み、その反応系を刺激する物質の添加がより強く長期持続する免疫を誘導することがわかり、研究が進んでいる。

高病原性トリインフルエンザ(H5N1)のワクチンによるマウスの実験においても、合成二本鎖RNA製剤をアジュバントに用いた経鼻接種では、ワクチン株のみならず変異株に対しても有効であり、感染自体を防御できることが示された。さらに、免疫機構がよりヒトに近い霊長類を用いた実験でも、マウス同様の効果があることが明らかになった²²⁾。

徳島大学の木戸らも、安全性の高い人工合成ヒト型肺サーファクタントアジュバントを用いたスプリット型ワクチンの経鼻接種で、分泌型IgAおよび血中IgG抗体を誘導させることに成功した²³⁾。

3. 経皮ワクチン

パンデミック発生時には短期間に多人数への接種が必要になる。従来の皮下注射による接種では、ワクチン液の輸送や保管、医師や会場の確保、被接種者の健康チェック、注射針などの破棄には特別な安全管理が必要であり、迅速大規模接種時の制限要因になると考えられる。このような弱点を克服するため経皮ワクチンが研究・開発されている。岡野らは皮膚内溶解型マイクロニードルパッチによるインフルエンザ経皮ワクチンを作成し、臨床試験を行ったところ、皮下注射群と同等の血中HI抗体の上昇が確認できたと報告した²⁴⁾。あらたなワクチン接種法として注目される。

4. 自然免疫とインフルエンザワクチン

免疫には自然免疫と獲得免疫がある。前者は先天的に備わっており、マクロファージや好中球、NK細胞、樹状細胞、補体などが関与し、病原体の侵入を受けると非特異的にすぐに作動し生体を防御する。系統発生的に古い免疫システムで、昆虫やウニ、センチュウなどの下等動物から出現する。獲得免疫は魚類以上の脊椎動物から出現し、T、Bリンパ球などが関与し、特異的に反応する抗体を産生し生体防衛に働くが、作動するまでに時間を要する。ワクチンは病原体に対する特異的免疫反応を誘導する目的で行うため、自然免疫の関与は必要ないものと考えられてきた。

近年、自然免疫に関する研究が進展し、感染においてもまたワクチン接種においても強力な特異的免疫の誘導には自然免疫の関与が不可欠であるとの認識が広がってきた^{25,26)}。自然免疫ではウイ

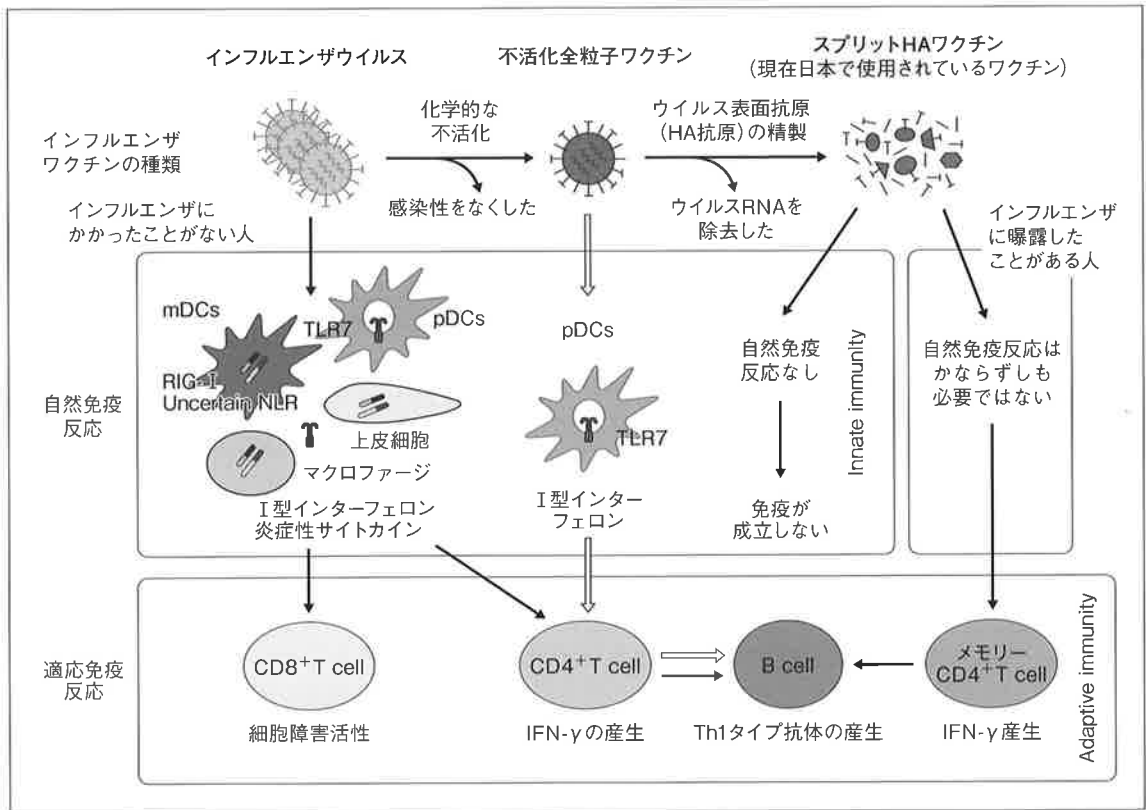


図 2 インフルエンザワクチンはどのようにして働くのか：形質細胞様樹状細胞が担当する自然免疫反応の重要性を説明³³⁾

ルス粒子を認識するための免疫細胞の表面や内部にある3つの受容体、すなわち Toll-like receptor (TLR7; Toll 様受容体 7), Retinoic acid inducible gene- I (RIG- I), ある種の Nod-like receptor (NLR) が免疫の発現に重要な役割を果たしていることがわかってきた。

小山らはインフルエンザワクチンの免疫誘導を詳細に検討し、初感染動物では全粒子ワクチンでは TLR7 を活性化する内因性アジュバント成分があり免疫効果を発現するが、スプリットワクチンでは自然免疫の活性化がなく、ワクチン効果もほとんどないこと、しかし感染歴のあるヒトではすでにある免疫を再活性化して免疫を発揮することを示した。さらに、全粒子ワクチンは TLR7 や TLR9 などの自然免疫受容体を豊富にもっている形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid DC : pDC) を賦活し、I 型インターフェロンを産生することによって効果的な免疫を発現させることを示した。この細胞は血液や組織中にまれに存在している。

さらに、pDC を賦活する新開発中の DNA アジュバントを加えることによって、スプリットワクチンでも全粒子ワクチンと同様に強力な免疫を発現できることも示した(図 2)²⁷⁾。

高病原性鳥インフルエンザによるパンデミック対策

1. プレパンデミックワクチンの備蓄

政府は 2009 年 A/H1N1 のパンデミックの経験を踏まえ、2012 年 5 月に新型インフルエンザ等対策特別措置法を公付した。その対策の中核となるのは、国民への迅速で効果的なパンデミックインフルエンザの予防接種である²⁸⁾。現在もっとも警戒しているのは、1997 年から世界各地で流行している鳥インフルエンザ H5N1 であり、すでに政府は鶏卵培養によるウイルス全粒子を用いたベトナム株(クレード 1)、インドネシア株(クレード 2.1)、アンフィ株(クレード 2.3)、チンハイ株(クレード 2.2)の全粒子型プレパンデミックワクチン

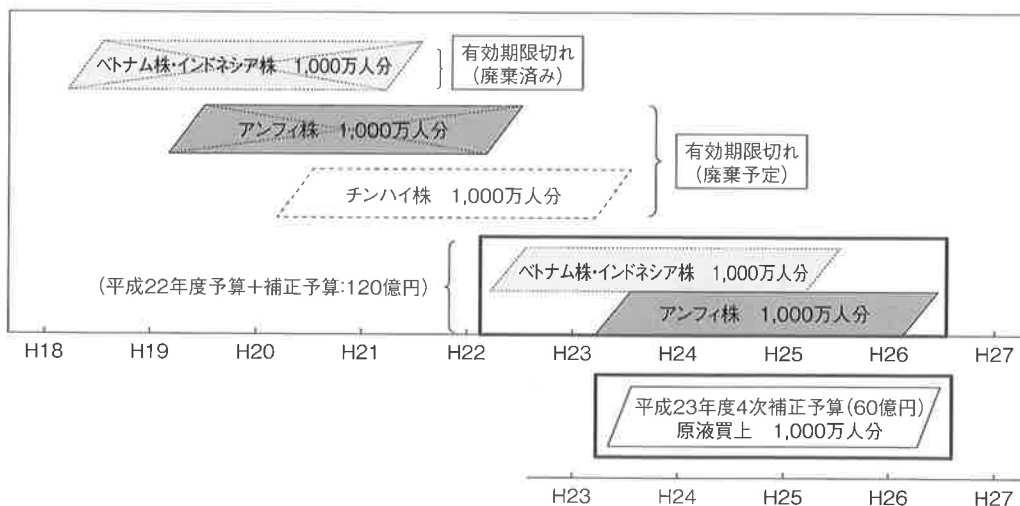


図3 プレパンデミックワクチンの備蓄²⁹⁾
平成23年度4次補正予算は60億円であった。

を製造し、すでに治験も終えて原液で1,000万人分備蓄している(図3)²⁹⁾(「サイドメモ2」参照)。

2013年には中国であらたな鳥インフルエンザ

H7N9によるトリからヒトへの感染が起こり、死者が出た。政府は警戒を強めている。

2. 第三世代ワクチン開発・製造の基盤整備

実際のパンデミックに際し、迅速にワクチンを製造・供給するための体制も整えつつある。先述したように2010年7月に新型インフルエンザワクチン開発基盤整備として、①細胞培養法開発、②鶏卵培養法生産能力強化、③第三世代ワクチン開発の事業、に交付金を支出した³⁰⁾。2011年8月には、より迅速なワクチン製造のための細胞培養型ワクチン製造の基盤整備に、メーカー4社に第二次交付金を支出した¹⁹⁾。

当初、2013年までに全国民分のワクチンを製造できる態勢の確立をめざしたが、2012年11月に阪大微生物研究会が事業から撤退、2,500万人分不足する事態となった。2014年に不足分を化学及血清療法研究所と武田薬品工業株式会社が製造することに決まった³¹⁾。

3. 第三世代ワクチンへの期待

2012年9月政府は、現在備蓄しているプレパンデミックワクチンから54万人分を製剤化して医療従事者などに優先して接種することを決定した。パンデミック株とは異なるが、全粒子型のワクチンであるため治験では交差反応性が確認され、有効であると結論されている³²⁾。皮下注射として行われるが、既述したようにこの接種方式で

サイドメモ2

クレード(Clade)

生物の進化で一つの共通祖先から分岐した子孫種の群をクレードという。以前は化石の一つの形態を比較することによって分岐図(ツリー)を作図していたが、現在は分子生物学の発展によって、特定の蛋白質のアミノ酸やDNAやRNAの塩基配列の変異を定量的に調べることによって、どの祖先からいつ分岐したかを正確に描くことが可能となった。インフルエンザはRNAウイルスのため、急速に変異を起こし短時間のうちに多様な亜型をつくりだす。トリインフルエンザH5N1は強毒性のパンデミックを起こすおそれがあるため、WHOは世界中の出現状況をモニターしているが、名称の混乱を防ぐため遺伝子解析に基づいたクレードで分類をしている。現在3つのクレードが知られているが、ヒトへの感染歴のあるのは2つ、すなわちクレード1はベトナム、タイ、カンボジアでヒトとトリから分離、クレード2は中国、日本、韓国、インドネシア、中東、ヨーロッパなどでトリから分離されている。2006年前後にヒトへ感染したクレード2はさらに6種のサブクレードに分類され、クレード2.3.2などと表記される。

は粘膜表面で感染を抑制するIgAの誘導がなく、未感染歴者(ほとんどの国民はこれに該当する)に対しては免疫誘導が弱いこと、発熱などの全身反応や局所反応が強く、乳幼児などには接種が難しいなどの難点がある。それに対し、自然免疫を賦活するアジュバントを添加した不活化ワクチンの経鼻接種は安全性が高く、血中IgGのみならず分泌型IgAの誘導も高く、現行ワクチンでは難しい感染防止も期待される。また確実な交叉反応性を有しており、パンデミックワクチンとしては理想に近い²²⁾。経皮ワクチンは抗原が微量、難しい接種手技が必要ない、供給・保管が容易などの特性があり、広範な国民に一齐に接種するうえで優れた特徴をもっている²⁴⁾。第三世代ワクチンの一日も早い実用化が強く期待される。

文献/URL

- 1) 由上修三：ワクチン非接種地域におけるインフルエンザ流行状況、トヨタ財団助成研究報告書、トヨタ財団、1987。
- 2) Gross, P. A. et al.: *Ann. Intern. Med.*, **123**(7) : 518-527, 1995.
- 3) 神谷 齊・他：インフルエンザワクチンの効果に関する研究。平成9-11年度厚生科学研究(新興、再興感染症研究事業)報告書。
- 4) 厚生労働省：インフルエンザ予防接種ガイドライン。2001。(http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp1107-1e.html)
- 5) 平成11年度厚生科学研究(新興、再興感染症研究事業)報告書：「幼児等に対するインフルエンザワクチンの有効性、安全性に関する基礎研究」(主任研究者：廣田良夫)
- 6) 平成12-14年度厚生労働科学研究(新興、再興感染症研究事業)報告書：「乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究」(主任研究者：神谷 齊、加地正郎)
- 7) Ritzwoller, D. P. et al.: *Pediatrics*, **116** : 153-159, 2005.
- 8) Shuler, C. M. et al.: *Pediatrics*, **119** : 587-595, 2007.
- 9) 日本小児科学会インフルエンザ対策ワーキンググループ：2013/2014シーズンのインフルエンザ治療指針。2014。(https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2013_2014_influenza_all.pdf)
- 10) Committee on Infectious Disease of the American Academy of Pediatrics: Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2013-2014。(http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2013/08/28/peds.2013-2377)
- 11) 岡部信彦：日本医師会雑誌，**139** : 1453-1458, 2010.
- 12) 入江 伸・他：感染症学雑誌，**81** : 284-290, 2007.

- 13) 厚生労働省医薬食品局管理課：審議結果報告書。2011。(http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100137/47003800_16100EZZ01207_A100_1.pdf)
- 14) Reichert, T. A. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **344** : 889-896, 2001.
- 15) Sugaya, N. and Takeuchi, Y.: *Clin. Infect. Dis.*, **41** : 939-947, 2005.
- 16) 国立感染症研究所：2003/04 シーズンインフルエンザ脳症全国調査。2005。(http://idsc.nih.gov/iasr/26/309/dj3093.html)
- 17) 川合志緒子・他：インフルエンザ，**13** : 119-123, 2012.
- 18) 山本典生：化学療法の領域，**27** : 2694-2700, 2011.
- 19) 厚生労働省：「新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備臨時特例交付金」交付事業(第2次分)の採択結果について。2011。(http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001miil.html)
- 20) Piedra, P. A. et al.: *Pediatrics*, **120** : 553-564, 2007.
- 21) Osterholm, M. T. et al.: *Lancet Infect. Dis.*, **12**(1) : 36-44, 2012.
- 22) 相内 章, 長谷川秀樹：化学療法の領域，**27** : 2702-2708, 2011.
- 23) 木戸 博：生体成分粘膜アジュバントによる戦略的予防。(http://scfdb.tokyo.jst.go.jp/pdf/20051190/2007/200511902007rr.pdf)
- 24) 岡野直樹：経皮ワクチン製剤(貼るワクチン)の基礎から臨床。YAKUGAKU ZASSHI, **133** : 1363-1372, 2013.
- 25) 植松 智, 審良静男：ウイルス **56** : 1-8, 2006.
- 26) 小檜山康司, 石井 健：医学のあゆみ，**234** : 608-614, 2010.
- 27) Koyama, S. et al.: *Sci. Transl. Med.*, **2** : 25ra. **24** : 1-8, 2010.
- 28) 内閣官房新型インフルエンザ等対策室：新型インフルエンザ等対策特別措置法について一時的な危機管理のために。2012。(http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/housei/240626kachoukaigi/siryou2.pdf)
- 29) 今井美津子：ワクチンに関する現在の取組み、厚生労働省健康局結核感染症課予防接種室。(http://www.nihs.go.jp/dbcb/Biologics_forum/Bioforum-9/DrImai.pdf)
- 30) 厚生労働省医薬食品局血液対策課：新型インフルエンザワクチン開発基盤。(http://www.npu.go.jp/policy/policy04/pdf/20110217/20110217_10.pdf)
- 31) 厚生労働省：「新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備臨時特例交付金」第2次交付事業の成果等及び第2次事業追加公募分の採択結果について。2014。(https://nk.jiho.jp/servlet/nk/release/pdf/1226655933128)
- 32) 庵原俊昭：平成22年度プレパンデミックワクチンに係る研究。(http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001o0a2-att/2r9852000001o0pw.pdf)
- 33) 石井 健：インフルエンザワクチンはどのようにして働くのか—形質細胞様樹状細胞が担当する自然免疫反応の重要性を解明。2010。(http://www.tanpaku.org/pdf/ken-ishii.pdf)