

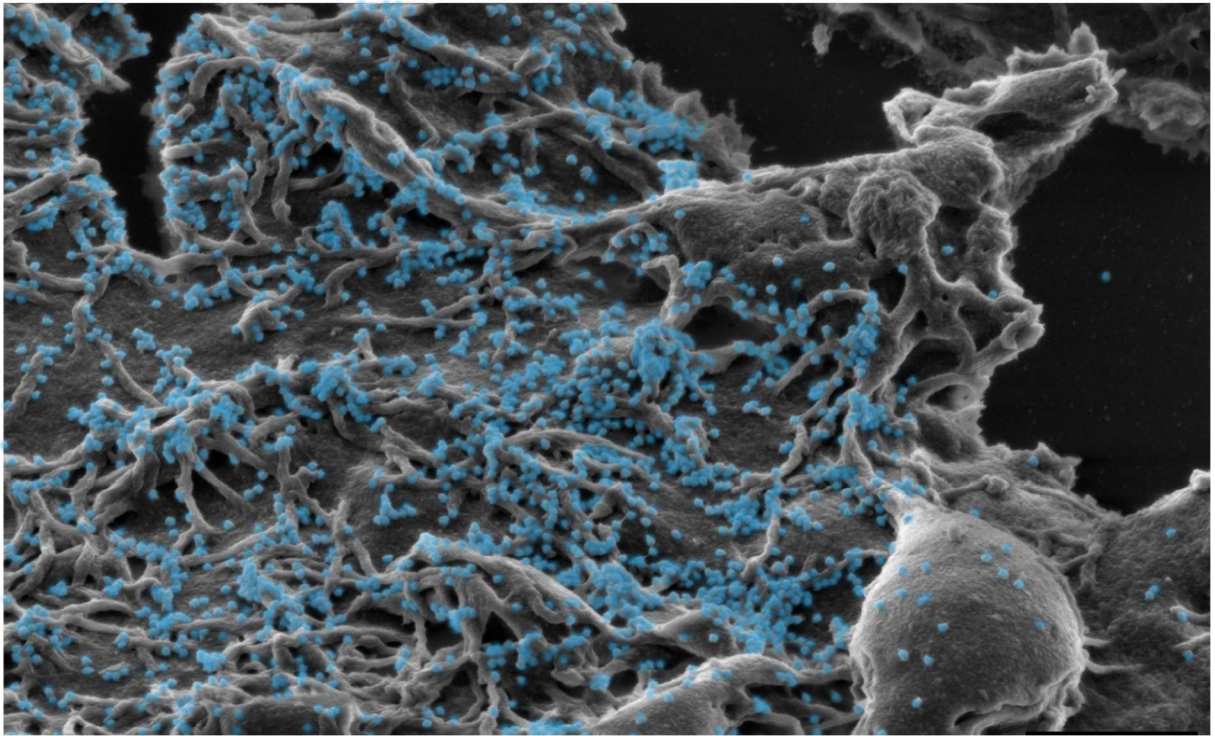
千里ライフサイエンスセミナーW3

senri LF

第10回 免疫・感染症シリーズ

ワクチン・レボリューション：研究開発者たちの挑戦

講演要旨集



コーディネーター：

河岡 義裕 国立国際医療研究センター 国際ウイルス感染症研究センター長
東京大学国際高等研究所 新世代感染症センター機構長
東京大学医科学研究所 特任教授

渡辺 登喜子 大阪大学微生物病研究所 分子ウイルス分野 教授

日時：2024年9月3日（火）10：30～16：25

会場：千里ライフサイエンスセンタービル5F

山村雄一記念ライフホール（WEB配信併用）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

後援：バイオコミュニティ関西

表紙写真 :

新型コロナウイルス（水色）が感染細胞から出芽する様子を、走査電子顕微鏡で観察した。撮影者は、東京大学・今井正樹先生、氏江美智子博士。

【東京大学 河岡義裕先生 提供】

プログラム

10:30～10:35

開会の挨拶 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団 理事長

審良 静男

10:35～10:40

はじめに 国立国際医療研究センター 国際ウイルス感染症研究センター長
東京大学国際高等研究所 新世代感染症センター機構長
東京大学医科学研究所 特任教授

河岡 義裕

10:40～11:10

演題 1 理想的なインフルエンザ及びCOVID-19ワクチンの開発 4
北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 特別招聘教授・統括 喜田 宏

11:10～11:40

演題 2 ワクチンの至適化に資する基盤技術構築 8
大阪大学微生物病研究所 BIKEN 次世代ワクチン協働研究所 特任教授 吉岡 靖雄

11:40～12:10

演題 3 細胞質型 RNA ウイルスベクターBC-PIV を用いた経鼻ワクチン開発 12
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 野阪 哲哉

12:10～13:00

昼 食

13:00～13:30

演題 4 新興感染症の征圧を目指して 16
国立国際医療研究センター 国際ウイルス感染症研究センター長
東京大学国際高等研究所 新世代感染症センター機構長
東京大学医科学研究所 特任教授 河岡 義裕

13:30～14:00

演題 5 遺伝子欠損変異エボラウイルスを用いたワクチンの開発研究 20
大阪大学微生物病研究所 感染機構研究部門 分子ウイルス分野 教授 渡辺 登喜子

14:00～14:10

休 憩

14:10～14:40

演題6 組み換えタンパクワクチンの特徴と今後の展望 ----- 24

塩野義製薬株式会社 ワクチン事業本部 理事 ワクチン開発研究所 所長 山本 美奈

14:40～15:10

演題7 次なるパンデミックに備えて～
「ワクチン開発・生産体制強化戦略」に対する“産”としてのコミットメント ----- 26

KMバイオロジクス株式会社 執行役員 研究開発本部 製品開発部長 園田 憲悟

15:10～15:40

演題8 新型コロナワクチン開発の取り組み ----- 30

第一三共株式会社 日本事業ユニット ワクチン事業本部 本部長 丹澤 亨

15:40～15:50

休 憩

15:50～16:20

パネルディスカッション

『100 days mission 達成に向けて』

16:20～16:25

おわりに

大阪大学微生物病研究所 感染機構研究部門 分子ウイルス分野 教授 渡辺 登喜子

※ 記載の時間は質疑応答を含みます。ご注意ください。

<座長> 演題1、2、3、4：渡辺 登喜子 演題5、6、7、8：河岡 義裕

はじめに

国立国際医療研究センター 国際ウイルス感染症研究センター長
東京大学国際高等研究所 新世代感染症センター機構長
東京大学医科学研究所 特任教授

河岡 義裕 (かわおか よしひろ)

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックは、世界中で公衆衛生と社会経済に甚大な影響を及ぼした。欧米主導の COVID-19 ワクチンの開発と普及が、パンデミック収束の鍵となったが、日本でのワクチン開発は世界に対し後塵を拝することとなった。パンデミックが収束した今、次なる感染症有事に備えるためにも、COVID-19 ワクチン開発において日本が直面していた課題とその対応策について見直し、国内での迅速なワクチン開発を可能とする方策について議論することは非常に重要である。本セミナーでは、日本にワクチン・レボリューションを起こすべく、日々挑戦を続ける研究者が、mRNA、不活化ウイルス、弱毒生ウイルス、ウイルスベクター、組換え蛋白質など、様々なプラットフォームに基づくワクチンの開発研究について、最新の知見を紹介するとともに、国内のワクチン開発研究の現状と課題、およびその対応策について議論する。

演題1

理想的なインフルエンザ及び COVID-19 ワクチンの開発

北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 特別招聘教授・統括
喜田 宏 (きだ ひろし)

勤務先

北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所
〒001-0020 札幌市北区北 20 条西 10 丁目

学歴・職歴

1969 年	北海道大学大学院獣医学研究科修士課程修了
1969-1976 年	武田薬品工業株式会社 技術研究職 ワクチン開発担当
1976-1978 年	北海道大学獣医学部 講師
1978-1994 年	同大 同学部 助教授
1994-2012 年	同大 同学部 教授
2001-2005 年	同大 大学院獣医学研究科長・獣医学部長
2004-2018 年	OIE 鳥インフルエンザレファレンスラボラトリー長
2005-2012 年	同大 人獣共通感染症リサーチセンター センター長
2007 年-現在	日本学士院会員
2011 年-現在	WHO 人獣共通感染症対策研究協力センター長
2012-2020 年	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 統括
2016 年-現在	同大 ユニバーシティプロフェッサー
2016-2020 年	同大 人獣共通感染症リサーチセンター 特別招聘教授
2017-2021 年	長崎大学感染症共同研究拠点 拠点長
2021-2024 年	同大 同上 (高度感染症研究センターに改名) 顧問
2021 年-現在	北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 特別招聘教授・統括
2022 年-現在	同大 創成研究機構 ワクチン研究開発拠点 特任教授

学 位 獣医学博士

受賞歴

1982 年	日本獣医学会賞「鳥類パラミクソウイルスの分類に関する研究」
2002 年	北海道科学技術賞 「新型インフルエンザウイルスの出現機序の解明と対策に関する研究」

2004年	第58回北海道新聞文化賞 「鳥、動物とヒトインフルエンザウイルスの生態学的研究」
2005年	日本農学賞・読売農学賞「インフルエンザウイルスの生態に関する研究」
2005年	日本学士院賞 「インフルエンザ制圧のための基礎的研究—家禽、家畜およびヒトの新型インフルエンザウイルスの出現機構の解明と抗体によるウイルス感染性中和の分子的基盤の確立—」
2009年	畜産大賞 「インフルエンザウイルスの生態解明とライブラリーの構築—高病原性鳥インフルエンザの診断と予防への応用—」
2011年	農事功績表彰 緑白綬有功章「鳥インフルエンザの制圧」
2016年	北海道功労賞「インフルエンザウイルスの生態解明と対策への貢献」
2017年	瑞宝重光章
2017年	文化功労者「ウイルス学及び国際貢献」
2017年	タイ王国 タマサート大学 名誉公衆衛生学博士
2019年	日本ワクチン学会 高橋賞 「パンデミックインフルエンザワクチンの開発と実用化研究」
所属学会	日本獣医学会（名誉会員）、日本ウイルス学会（名誉会員）、 日本ワクチン学会（名誉会員） など
専門分野	ウイルス学、微生物学、人獣共通感染症学、ワクチン学

主な著書（原著論文）

1. Handabile C, Ohno M, Sekiya T, Nomura N, Kawakita T, Kawahara M, Endo M, Nishimura T, Okumura M, Toba S, Sasaki M, Orba Y, Chua BY, Rowntree LC, Nguyen THO, Shingai M, Sato A, Sawa H, Ogasawara K, Kedzierska K, **Kida H**. Immunogenicity and protective efficacy of a co-formulated two-in-one inactivated whole virus particle COVID-19/influenza vaccine. *Sci Rep*.14(1):4204. doi: 10.1038/s41598-024-54421-1 (2024).
2. Shingai M, Iida S, Kawai N, Kawahara M, Sekiya T, Ohno M, Nomura N, Handabile C, Kawakita T, Omori R, Yamagishi J, Sano K, Ainai A, Suzuki T, Ohnishi K, Ito K, **Kida H**. Extraction of the CDRH3 sequence of the mouse antibody repertoire selected upon influenza virus infection by subtraction of the background antibody repertoire. *J Virol*. 98(3): e0199523. doi: 10.1128/jvi.01995-23 (2024).
3. Uemura K, Nobori H, Sato A, Toba S, Kusakabe S, Sasaki M, Tabata K, Matsuno K, Maeda N, Ito S, Tanaka M, Anraku Y, Kita S, Ishii M, Kanamitsu K, Orba Y, Matsuura Y, Hall WW, Sawa H, **Kida H**. Matsuda A, Maenaka K. 2-thiouridine is a broad-spectrum antiviral nucleoside analogue against positive-strand RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 120(42): e2304139120. doi: 10.1073/pnas.2304139120 (2023).

4. Ohno M, Sagata M, Sekiya T, Nomura N, Shingai M, Endo M, Kimachi K, Suzuki S, Thanh Nguyen C, Nakayama M, Ishigaki H, Ogasawara K, Itoh Y, Kino Y, **Kida H**. Assessing the pyrogenicity of whole influenza virus particle vaccine in cynomolgus macaques. *Vaccine*. 41(3):787-794. doi: 10.1016/j.vaccine. 12.020 (2022).
5. Chua BY, Sekiya T, Koutsakos M, Nomura N, Rowntree LC, Nguyen THO, McQuilten HA, Ohno M, Ohara Y, Nishimura T, Endo M, Itoh Y, Habel JR, Selva KJ, Wheatley AK, Wines BD, Hogarth PM, Kent SJ, Chung AW, Jackson DC, Brown LE, Shingai M, Kedzierska K, **Kida H**. Immunization with inactivated whole virus particle influenza virus vaccines improves the humoral response landscape in cynomolgus macaques. *PLoS Pathog*. 18(10): e1010891. doi: 10.1371/journal.ppat.1010891 (2022).
6. **Kida H**, Shortridge KF and Webster RG. Origin of the hemagglutinin gene of H3N2 influenza viruses from pigs in China. *Virology* 162, 160-166 (1988).
7. **Kida H**, Kawaoka Y, Naeve CW and Webster RG. Antigenic and genetic conservation of H3 influenza virus in wild ducks. *Virology* 159, 109-119 (1987).
8. **Kida H**, Brown LE and Webster RG. Biological activity of monoclonal antibodies to operationally defined antigenic regions on the hemagglutinin molecule of A/Seal/Massachusetts/1/80 (H7N7) influenza virus. *Virology* 122, 38-47 (1982).
9. **Kida H**, Yanagawa R and Matsuoka Y. (1980) Duck influenza lacking evidence of disease signs and immune response. *Infect Immun* 30, 547-553 (1980).
10. **Kida H** and Yanagawa R. Isolation and characterization of influenza A viruses from wild free-flying ducks in Hokkaido, Japan. *Zentralbl Bakteriolog Orig A* 244, 135-143 (1979).

主な著書（書籍）

1. **喜田 宏** インフルエンザ. 木村 哲, **喜田 宏** (編), *人獣共通感染症* pp54-59 (2004)
医薬ジャーナル社, 大阪, 東京. 改訂版 pp72-80 (2011) 改訂3版 pp71-82 (2016).
2. **喜田 宏** ウイルスの構造. オルトミクソウイルス科. パラミクソウイルス科 梁川, 笹原, 坂崎 他 (編), *新編獣医微生物学* pp473-8. pp756-70. pp70-779. 養賢堂, 東京 (1989).

公職・その他

WHO（世界保健機関）International Health Regulations（国際保健規則）委員（2016年～現在）
 同上新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミック緊急委員会委員（2020年1月～2024年5月）
 WOA（世界動物衛生機関：旧 OIE；国際獣疫事務局）科学委員（2004年～現在）など

要 旨

ワクチンの目標は、自然感染と同様の免疫を誘導することである。

日本で毎年数千以上の人命を奪っている季節性インフルエンザのワクチンの抜本的改善は、パンデミックインフルエンザ対策の基盤でもある。優れた季節性インフルエンザワクチンが確立されれば、パンデミックインフルエンザ発生時に、ワクチンウイルス株を変えるだけで、対策の大筋が決まる。

私達は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」に北海道シナジーキャンパス（北海道大学 ワクチン研究開発拠点）として参画し、私は次の2課題に取り組んでいる。

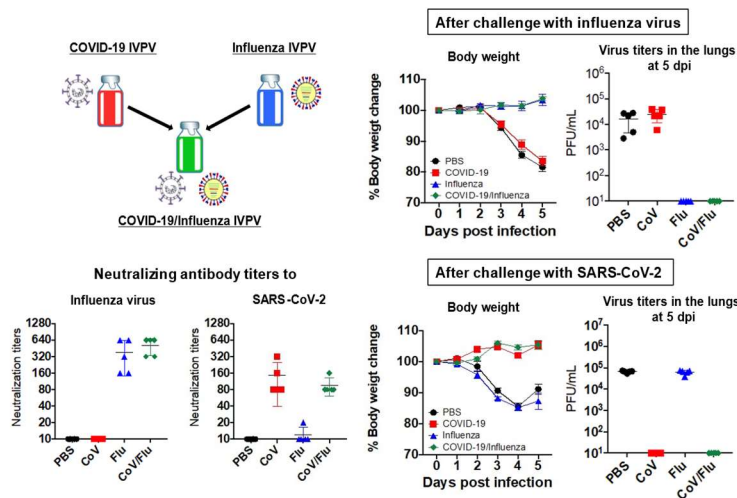
1) パンデミックインフルエンザワクチンの研究開発

パンデミックワクチンに求められる特性は、免疫がない人に対する初期免疫（プライミング）と細胞性免疫の誘導能である。我々が開発した不活化ウイルス全粒子インフルエンザワクチンは、非臨床試験と第 I/II 相臨床試験で優れたプライム能と安全性が確認されている。北海道大学インフルエンザウイルスライブラリーからパンデミックを引き起こす可能性がある HA/NA 亜型のウイルス株を選出して、不活化ウイルス全粒子パンデミックワクチンを試製し、それらの評価を進めている。

2) インフルエンザ及びコロナウイルス感染症不活化ウイルス混合ワクチンの研究開発

2009 年に出現した H1N1 パンデミックインフルエンザウイルスや COVID-19 の起因 SARS-CoV-2 は現在も消滅することなく、季節性インフルエンザと COVID-19 の同時流行を起こしている。SARS-CoV-2 の培養、不活化と精製条件を最適化し、安全で高い免疫を誘導する COVID-19 モックアップワクチンの試製に成功した。現在、インフルエンザとコロナウイルス感染症不活化ウイルス完全粒子混合ワクチンの開発を進めている。本研究の目標は、年一回の接種でインフルエンザ及び COVID-19 両感染症の予防に有効な不活化ウイルス完全粒子混合ワクチンを日本で開発・実用化し、世界に供給することである。

Two-In-One COVID-19/Influenza Vaccine



演題 2

ワクチンの至適化に資する基盤技術構築

大阪大学微生物病研究所 BIKEN 次世代ワクチン協働研究所
ワクチン創成グループ 特任教授（常勤）

吉岡 靖雄（よしおか やすお）

勤務先

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1

学歴・職歴

2004 年 大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程修了 博士（薬学）
2004 年 国立医薬品食品衛生研究所 研究員
2006 年 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター 特任講師（常勤）
2012 年 大阪大学大学院薬学研究科 毒性学分野 准教授
2015 年 大阪大学微生物病研究所 BIKEN 次世代ワクチン協働研究所 特任准教授（常勤）
一般財団法人阪大微生物病研究会
2020 年～ 大阪大学先導的学際研究機構 BIKEN 次世代ワクチン協働研究所 特任教授（常勤）

学位 博士（薬学）

受賞歴

2010 年 3 月 平成 22 年度日本薬学会奨励賞（日本薬学会）
2013 年 9 月 第 3 回日本免疫毒性学会奨励賞（日本免疫毒性学会）
2020 年 12 月 第 9 回高橋奨励賞（日本ワクチン学会）

所属学会 日本ワクチン学会、日本 DDS 学会、日本毒性学会、日本薬学会 など

専門分野 ワクチン学

主な著書（原著論文）

1. Kawai A, et al. Lipid Nanoparticle with 1,2-Di-O-octadecenyl-3-trimethylammonium-propane as a Component Lipid Confers Potent Responses of Th1 Cells and Antibody against Vaccine Antigen. *ACS Nano*. 2024 Jul 2;18(26):16589-16609.
2. Kawai A, et al. Intranasal immunization with an RBD-hemagglutinin fusion protein harnesses preexisting immunity to enhance antigen-specific responses. *J Clin Invest*. 2023 Dec 1;133(23):e166827.

3. Kitagawa S, et al. Elucidation of the role of nucleolin as a cell surface receptor for nucleic acid-based adjuvants. **NPJ Vaccines**. 2022 Oct 6;7(1):115.
4. Shibuya M, et al. Synergistic effect of non-neutralizing antibodies and interferon- γ for cross-protection against influenza. **iScience**. 2021 Sep 15;24(10):103131.
5. Shibuya M, et al. Murine cross-reactive non-neutralizing polyclonal IgG1 antibodies induced by influenza vaccine inhibit the cross-protective effect of IgG2 against heterologous virus in mice. **J Virol**. 2020 Jun 1;94(12):e00323-20.

要 旨

本邦における重点感染症の策定や COVID19 などを鑑みても、21 世紀も引き続き感染症との闘いの時代と言っても過言ではない。そのため、最善の予防手段であるワクチンの開発が、感染症克服に向けての鍵となっている。しかし、未だワクチンが存在しない感染症や、ワクチン効果の増大や副反応の回避が必須となる事例も多く、ワクチン学の更なる進展や、新たなワクチンモダリティー開発が必要不可欠となっている。

本観点では、従来までの生ワクチン、不活化ワクチン、サブユニットワクチンなどに加え、mRNA ワクチンやウイルスベクターワクチンが新たなモダリティーとしての地位を確立しつつある。特に、これらワクチンは開発スピードにも優れ、100 日ミッションにも対応し得るモダリティーとして期待されている。しかし、例えば mRNA ワクチンについては、強力にワクチン効果を誘導するものの、炎症性サイトカインの産生等に起因する発熱・投与局所の腫れ・倦怠感などの副反応が高頻度で観察されるなど、課題も残されている。そのため、有事のみならず平時にも適用可能なモダリティーとして進化させるためには、ワクチン効果は維持しつつ、起炎性に起因する副反応の低減が必要となろう。

さらに、注射ではなく鼻からワクチンする経鼻ワクチンが、呼吸器感染症に対するワクチンとして注目されている。従前の注射型ワクチンは、血中に病原体特異的抗体 (IgG) を誘導し、血中から気道に移行した抗体により感染や重症化を予防するものの、気道で積極的に抗体 (IgA) を誘導することは困難である。一方、鼻からワクチンを吸う経鼻ワクチンは注射型とは異なり、血中 IgG に加え気道でも IgA を誘導し、初発感染防御が強力なうえ、重症化をも予防できる。さらに上気道感染に伴うヒト間での感染伝播も阻止可能なため、感染や蔓延を予防可能な次世代ワクチンとして期待されている。しかし、組換え蛋白質を抗原として用いた経鼻ワクチンについては、「ワクチン抗原を如何に効率よく鼻腔リンパ組織へ送達し、如何に安全かつ効果的に免疫応答を惹起するか」という単純な課題を未だ克服できていない。

我々は薬物送達学・安全科学を基盤として、不活化ワクチン、サブユニットワクチン、ウイルスベクターワクチン、mRNA ワクチンなどの至適化研究を推進している。本講演では、低起炎性 mRNA-LNP ワクチンの開発や、生体内抗体を抗原送達キャリアとして活用した新たな経鼻ワクチンシステムの開発などを紹介し、多方面からのご批判、ご意見を頂戴したい。

..... MEMO

演題3

細胞質型 RNA ウイルスベクターBC-PIV を用いた 経鼻ワクチン開発

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
三重大学研究基盤推進機構 先端科学研究支援センター センター長
野阪 哲哉 (のさか てつや)

勤務先

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
〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174

学歴・職歴

1985年3月 三重大学医学部医学科 卒業
1989年3月 京都大学大学院医学研究科 修了
1989年4月 京都大学ウイルス研究所 助手
1994年2月 米国 St. Jude Children's Research Hospital Postdoctoral Research Associate
1996年12月 東京大学医科学研究所 造血因子探索寄附研究部門 助手
1999年11月 東京大学医科学研究所 造血因子探索寄附研究部門 助教授
2006年12月 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

学位 医学博士

受賞歴

1989年 三医会賞
1995年 ASH (American Society of Hematology) Merit Award
1996年 日本血液学会奨励賞
2024年 三重大学賞

所属学会 日本血液学会、日本癌学会、American Society for Microbiology

専門分野 ベクター開発、白血病、ウイルス学

主な著書（原著論文）

1. Nakamura A, Masuya M, Shinmei M, Tawara I, Nosaka T, Ono R. *Bahcc1* is critical for the aberrant epigenetic program in a mouse model of *MLL-ENL*-mediated Leukemia. *Blood Adv* 8: 2193-2206, 2024.
2. Ohtsuka J, Imai M, Fukumura M, Maeda M, Eguchi A, Ono R, Maemura T, Ito M, Yamayoshi S, Kataoka Y, Kawaoka Y, Nosaka T. Non-propagative human parainfluenza virus type 2 nasal vaccine robustly protects the upper and lower airways against SARS-CoV-2. *iScience* 24: 103379, 2021.
3. Ohtsuka J, Fukumura M, Furuyama W, Wang S, Hara K, Maeda M, Tsurudome M, Miyamoto H, Kaito A, Tsuda N, Kataoka Y, Mizoguchi A, Takada A, Nosaka T. A versatile platform technology for recombinant vaccines using non-propagative human parainfluenza virus type 2 vector. *Sci Rep* 9: 12901, 2019.
4. Ohtsuka J, Fukumura M, Tsurudome M, Hara K, Nishio M, Kawano M, Nosaka T. Vero/BC-F: an efficient packaging cell line stably expressing F protein to generate single round-infectious human parainfluenza virus type 2 vector. *Gene Ther* 21:775-784, 2014.
5. Hara K, Fukumura M, Ohtsuka J, Kawano M, Nosaka T. Human parainfluenza virus type 2 vector induces dendritic cell maturation without viral RNA replication/transcription. *Hum Gene Ther* 24: 683-691, 2013.
6. Ono R, Masuya M, Nakajima H, Enomoto Y, Miyata E, Nakamura A, Ishii S, Suzuki K, Shibata-Minoshima F, Katayama N, Kitamura T, Nosaka T. Plzf drives MLL-fusion-mediated leukemogenesis specifically in long term hematopoietic stem cells. *Blood* 122: 1271-1283, 2013.
7. Ono R, Nakajima H, Ozaki K, Kumagai H, Kawashima T, Taki T, Kitamura T, Hayashi Y, Nosaka T. Dimerization of MLL fusion proteins and FLT3 activation synergize to induce multiple lineage leukemogenesis. *J Clin Invest* 115: 919-929, 2005.
8. Nosaka T, Kawashima T, Misawa K, Ikuta K, Mui AL-F, Kitamura T. STAT5 as a molecular regulator of proliferation, differentiation and apoptosis in hematopoietic cells. *EMBO J* 18: 4754-4765, 1999.
9. Nosaka T, van Deursen JMA, Tripp RA, Thierfelder WE, Witthuhn BA, McMickle AP, Doherty PC, Grosveld GC, Ihle JN. Defective lymphoid development in mice lacking JAK3. *Science* 270: 800-802, 1995.
10. Nosaka T, Siomi H, Adachi Y, Ishibashi M, Kubota S, Maki M, Hatanaka M. Nucleolar targeting signal of human T-cell leukemia virus type I *rex*-encoded protein is essential for cytoplasmic accumulation of unspliced viral mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 9798-9802, 1989.

要 旨

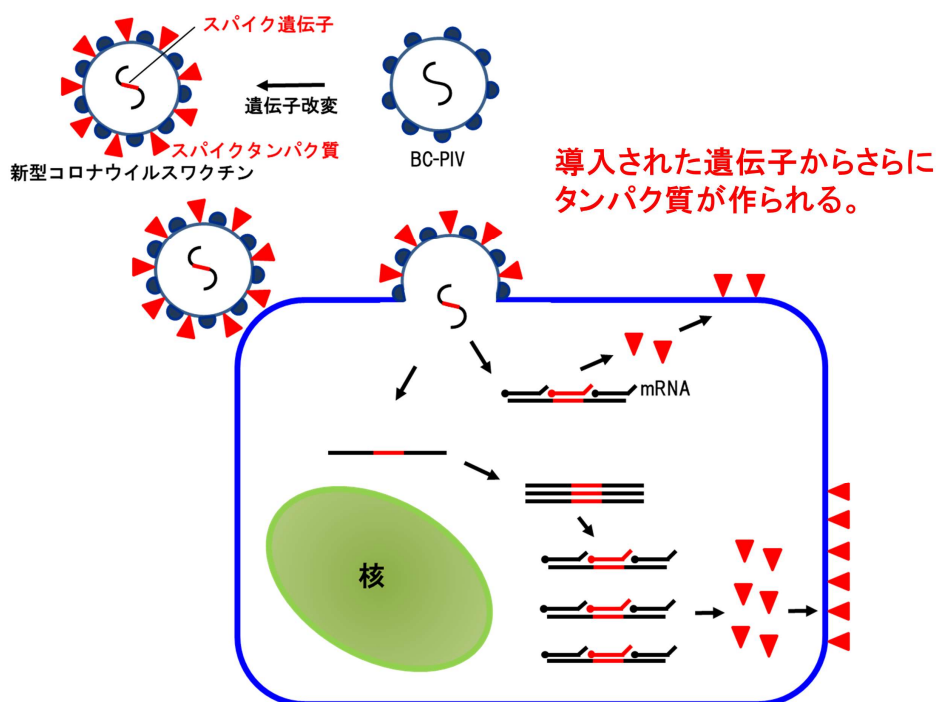
COVID-19 は新興感染症パンデミックの潜在的危険性を浮き彫りにした。SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンは驚くべき速さで開発、実用化され、COVID-19 出現当初の恐怖と混乱を鎮めるのに役立った。しかし、現行の mRNA ワクチンでは感染自体の抑止効果は明らかではなく、ウイルスの変異にワクチン開発が追いついていないのが実情である。特にエアロゾル感染のウイルスから逃れるためには、上気道でのウイルス増殖と感染自体を抑えるワクチンの開発が望まれる。そのような感染防御型ワクチン候補のひとつとして粘膜免疫誘導能を持つ経鼻ワクチンが考えられる。

三重大学と地元ベンチャーのバイオコモ株式会社（福村 正之 代表取締役）が共同開発したヒトパラインフルエンザ 2 型ウイルス（hPIV2）由来のベクター（BC-PIV と命名）（文献 1, 2）を用いた SARS-CoV-2 経鼻ワクチンは、4°C で半年以上安定であり、接種に注射針が不要なので、開発途上国での使用を含めて、コロナ収束の目的に適っている。ハムスターを用いた SARS-CoV-2 感染防御実験では肺と鼻腔での SARS-CoV-2 の増殖をほぼ完璧に抑制した（東大医科研 河岡義裕 博士らとの共同研究）（文献 3）。ワクチンの理想形としては中和抗体だけでなく、細胞性免疫も誘導できることが望ましい。生ワクチンは免疫誘導能の面では理想的であるが、安全性の担保された生ワクチンの開発には時間と労力を要する。非増殖型ウイルスベクターを用いたワクチンは広義の生ワクチンであり、中でも、エンベロープを持つウイルスベクターはシュードタイプウイルスとして外来性のタンパク質をウイルス表面のエンベロープ上に搭載可能であるので、遺伝子/タンパク質搭載型ベクター（文献 2）として機能し得る（図）。ベクターの由来するウイルスが生涯何度でも感染する、病原性の低い、上気道感染性ウイルスであれば、感染防御型のワクチンベクターとしての利用が期待できる。

私たちは非増殖型ウイルスベクター BC-PIV を用いて遺伝子組換えワクチンを迅速に作製するためのプラットフォーム技術を確立した。BC-PIV（hPIV2）は非分節型マイナス鎖 RNA ウイルスであり、ウイルスの生活環はすべて細胞質内で完結し、強力な RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを用いて mRNA が転写されるので、宿主細胞内で大量のタンパク質の産生が可能である（古典的なレトロウイルスベクターと比較してヒト樹状細胞内で約 100 倍の発現効率）（文献 4）。BC-PIV はエボラウイルスワクチンにも応用可能なことが動物実験では実証済み（文献 2）であり、抗原の遺伝子配列がひとたび判明すれば、約 1 ヶ月以内に組換えワクチンの原液が作製可能なので、新興感染症対策に貢献できる可能性を秘める。現在、AMED/SCARDA の支援の下、経鼻型 RS ウイルスワクチンを社会実装すべく開発を進めている。

本講演では既存のワクチンと比較しながら unmet medical needs に対する BC-PIV の応用の可能性を経鼻ワクチンを中心に紹介したい。

BC-PIV: 外来遺伝子とともにタンパク質も同時に運搬



参考文献

1. Ohtsuka J et al. *Gene Ther* 21: 775-784, 2014.
2. Ohtsuka J et al. *Sci Rep* 9: 12901, 2019.
3. Ohtsuka J et al. *iScience* 24: 103379, 2021.
4. Hara K et al. *Hum Gene Ther* 24: 683-691, 2013.

演題4

新興感染症の征圧を目指して

国立国際医療研究センター 国際ウイルス感染症研究センター長
東京大学国際高等研究所 新世代感染症センター機構長
東京大学医科学研究所 特任教授

河岡 義裕 (かわおか よしひろ)

勤務先

国立国際医療研究センター、東京大学国際高等研究所 新世代感染症センター、東京大学医科学研究所

学歴・職歴

1978年 北海道大学獣医学部卒業 獣医師免許取得
1980年 同大学院修士課程修了
鳥取大学 農学部獣医微生物学講座助手
1983年 獣医学博士（北海道大学）取得
St. Jude Children's Research Hospital, Tennessee, Postdoctoral fellow
1996年 St. Jude Children's Research Hospital, Tennessee, Member（教授研究員）
1997年 ウィスコンシン大学 獣医学部教授
1999年 東京大学医科学研究所 細菌感染研究部教授
2000年 東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ウイルス感染分野教授
2005年 東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター長
2021年 東京大学医科学研究所 ウイルス感染部門 特任教授
2021年 国立国際医療研究センター 国際ウイルス感染症研究センター長
2022年 東京大学国際高等研究所 新世代感染症センター機構長

学位 1983年 獣医学博士（北海道大学）

受賞歴

1991年 日本獣医学会賞
「鳥類インフルエンザウイルスの病原性に関する分子生物学的研究」
2002年 野口英世記念医学賞
「エマージングウイルスの分子生物学的研究」
2006年 文部科学大臣表彰 科学技術賞（研究部門）
「インフルエンザウイルス人工合成の研究」

2006年	ロベルトコッホ賞 「Generation of influenza virus from cloned cDNA」
2007年	武田医学賞 「新型インフルエンザウイルスの制圧に関する研究」
2010年	日本農学賞・読売農学賞 「インフルエンザウイルスの人工合成法を用いた基礎ならびに応用研究」
2010年	高峰記念第一三共賞 「インフルエンザ制圧に関する研究」
2011年	内藤記念科学振興賞 「インフルエンザ制圧に関する研究」
2011年	紫綬褒章
2013年	米国科学アカデミー外国人会員
2015年	国連教育科学文化機関(ユネスコ) カルロス・フィンレイ賞
2016年	日本学士院賞
2016年	米国微生物学会会員
2022年	慶應医学賞
2023年	米国発明家アカデミー会員
2023年	文化功労者

公職・その他

1994年－1998年	Virology Study Section Member, NIH (Grant reviewer)
2000年－2009年	国際ウイルス分類委員会オルソミクソ属委員長
2003年－2008年	国際ウイルス学会、理事
2008年－2011年	国際ウイルス学会、副会長
2011年－2014年	国際ウイルス学会、会長

要 旨

2019年の暮れ、中国武漢に新型コロナウイルスが出現し、世界中に伝播し、多大な被害をもたらしました。私達は、本ウイルスに対する予防や治療法の確立を目指して、様々な研究を行っています。ワクチンには様々な種類があり、それぞれ長所・短所があります（下表）。本シンポジウムでは、私達の研究室で行っている新型コロナウイルスのワクチン開発について御紹介させていただきます。

各種コロナワクチンの特徴

	mRNA	ウイルス ベクター	サブユニット	不活化	弱毒生	半生
細胞性免疫	○	○	△	△	○	○
粘膜免疫	△	△	×	×	○	○
複数回投与	○	×	○	○	○	○
標的蛋白質	S蛋白質			S蛋白質 ^{+その他} 構造蛋白質		
アジュバント	不要	不要	必要	必要	不要	不要
安全性	高い	高い	高い	高い	病原性復帰の リスクあり	高い

..... MEMO

演題5

遺伝子欠損変異エボラウイルスを用いたワクチンの開発研究

大阪大学微生物病研究所 感染機構研究部門 分子ウイルス分野 教授
渡辺 登喜子 (わたなべ ときこ)

勤務先

大阪大学微生物病研究所 感染機構研究部門 分子ウイルス分野
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1

学歴・職歴

2000年 日本学術振興会特別研究員 (DC 2) (北海道大学・喜田宏教授研究室)
2002年 北海道大学大学院獣医学研究科 博士後期課程修了
2002年 科学技術振興事業団 CREST 研究員 (東京大学医科学研究所・河岡義裕教授研究室)
2002年 米国ウイスコンシン大学分子ウイルス学研究所、
ポストドクトラルフェロー (Paul Ahlquist 教授研究室)
2005年 日本学術振興会海外特別研究員 (Paul Ahlquist 教授研究室)
2006年 米国ウイスコンシン大学インフルエンザリサーチ研究所、
Assistant Scientist (河岡義裕教授研究室)
2010年 科学技術振興機構 ERATO 河岡感染宿主応答ネットワークプロジェクト、
グループリーダー
2014年 東京大学医科学研究所感染免疫部門ウイルス感染分野
特任准教授 (河岡義裕教授研究室)
2020年 大阪大学微生物病研究所分子ウイルス分野 教授

学位 獣医学博士

受賞歴

2021年 武田報彰医学研究助成
2022年 多ヶ谷勇記念ワクチン研究イスクラ奨励賞

所属学会 日本ウイルス学会、日本獣医学会、ワクチン学会

専門分野 ウイルス学

主な著書（原著論文）

1. Takada et al. (2024) Genes involved in the limited spread of SARS-CoV-2 in the lower respiratory airways of hamsters may be associated with adaptive evolution. **J. Virol.** 98: e0178423.
2. Anzai et al. (2024) Characterization of a neutralizing antibody that recognizes a loop region adjacent to the receptor-binding interface of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain. **Microbiol Spectr.** 12: e0365523.
3. Takada et al. (2023) Genomic diversity of SARS-CoV-2 can be accelerated by mutations in the nsp14 gene. **iScience** 26:106210.
4. Tsuji et al. (2022) SARS-CoV-2 infection triggers paracrine senescence and leads to a sustained senescence-associated inflammatory response. **Nat Aging.** 2:115-124.
5. Imai et al. (2021) Characterization of a new SARS-CoV-2 variant that emerged in Brazil. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 118: e2106535118.
6. Feng et al. (2020) Identification of Novel Adjuvants for Ebola Virus-Like Particle Vaccine. **Vaccines (Basel)** 8:215.
7. Halfmann et al. (2019) Serological analysis of Ebola virus survivors and close contacts in Sierra Leone: A cross-sectional study. **PLoS Negl Trop Dis** 13(8):e0007654.
8. Kyle et al. (2019) Plasma lipidome reveals critical illness and recovery from human Ebola virus disease. **Proc Natl Acad Sci USA** 116(9):3919-3928.
9. Eisfeld et al. (2017) Multi-platform 'Omics Analysis of Human Ebola Virus Disease Pathogenesis. **Cell Host Microbe**, 22(6):817-829.e8.
10. Imai et al. (2017) A Highly Pathogenic Avian H7N9 Influenza Virus Isolated from A Human Is Lethal in Some Ferrets Infected via Respiratory Droplets. **Cell Host & Microbe** 22:615-626.

公職・その他 日本学術会議連携会員

要 旨

エボラ出血熱は、オルソエボラウイルスによる感染症であり、その病原性は極めて高い。ここ 10 年の間に、西アフリカ諸国やコンゴ民主共和国において、エボラ出血熱の流行が頻繁に発生しており、多くの犠牲者を出している。オルソエボラウイルスには抗原性の異なる 6 つの種が存在しており、中でもエボラウイルス、スーダンウイルス、ブンディブギョウイルスは複数回のアウトブレイクを起こしている。現在、海外で 2 種類のワクチンが承認されているが、エボラウイルスのみを対象としており、安全性等にも懸念が残る。そのため、複数のウイルス種に対応可能かつ安全性の高いワクチンの開発は重要な課題である。

我々は、東京大学新世代感染症センター（河岡義裕 機構長）と連携して、遺伝子欠損エボラウイルスを用いたワクチンの開発研究を進めている。本ワクチンは、エボラウイルスの増殖に必須の遺伝子 VP30 を欠損した変異エボラウイルス（エボラ Δ VP30 ウイルス）を基盤としている。エボラ Δ VP30 ウイルスは通常の細胞では増えないが、VP30 蛋白質を発現する人工細胞でのみ増殖することができる。本ウイルスのワクチンとしての効果を検証するため、不活化したエボラ Δ VP30 ウイルスで免疫したサルに、致死量のエボラウイルスを感染させたところ、全てのサルが生き残ったことから、不活化エボラ Δ VP30 ウイルスが次世代ワクチンとして有望であることが示された (Marzi et al., 2015, Science)。続いて、本ワクチンの実用化を目指して、製造品質管理基準 (GMP) に準拠した施設において、エボラ Δ VP30 ウイルスを基盤とした不活化ワクチン (inactivated Ebola virus vaccine Zaire; iEvac-Z) を製造した。サルを用いた非臨床試験を経て、2019 年～2022 年に、東京大学医科学研究所附属病院において、「エボラワクチン iEvac-Z の安全性及び有効性評価のための第 I 相臨床試験」を実施した。その結果、健康成人男性におけるエボラワクチン iEvac-Z の安全性と忍容性、および有効性が示された。

上記の第 I 相試験では iEvac-Z の First-in-human の試験として、安全性を考慮してアジュバントなしで実施した。より効果的なワクチン開発へ向けて、現在、アジュバントを加えた iEvac-Z の第 I 相試験の準備を進めている。さらに、抗原性の異なるエボラウイルスにも対応可能な次世代エボラワクチンの開発を目指して、エボラウイルスとは抗原性の異なるスーダンウイルスの GP 遺伝子を持つエボラ Δ VP30 ウイルス（スーダン GP エボラ Δ VP30 ウイルス）を作出し、不活化ウイルスのワクチン効果の評価試験を行っている。このような取り組みは、エボラ出血熱の制圧に向けた大きな一歩となることが期待される。

..... MEMO

演題6

組み換えタンパクワクチンの特徴と今後の展望

塩野義製薬株式会社 ワクチン事業本部 理事 ワクチン開発研究所 所長
山本 美奈 (やまもと みな)

勤務先

塩野義製薬株式会社

〒561-0825 豊中市二葉町3丁目1番1号

学歴・職歴

1996年4月 塩野義製薬(株) 入社
2014年4月 塩野義製薬(株) フロンティア医薬研究所 癌・免疫部門 グループ長
2016年4月 塩野義製薬(株) グローバルイノベーションオフィス グループ長
2018年4月 塩野義製薬(株) 研究企画統括室長
2018年4月 シオノギテクノアドバンスリサーチ株式会社 社外取締役
2019年4月 シオノギ総合サービス株式会社 社外取締役
2020年4月 塩野義製薬(株) イノベーティブ医療研究所長
2022年7月 塩野義製薬(株) 理事 バイオ創薬研究所長
2022年10月 国立大学法人 千葉大学 未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点 特任教授 (現任)
2024年4月 塩野義製薬(株) 理事 ワクチン開発研究所長 (現任)

学位 博士 (薬学)

専門分野 免疫学、ワクチン学

公職・その他

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 外部評価委員

一般社団法人 日本マイクロバイオームコンソーシアム 理事

国立大学法人 千葉大学 未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点 特任教授

要 旨

今回の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）によるパンデミックは我々に多くの学びを与えてくれた。パンデミックはいつ・どこで・どういった病原体が原因で引き起こされるのか予測困難であり、グローバル化が急速に進む今日、製薬企業だけではなく、政府、アカデミア、社会を含むすべてのステークホルダーによる、地球規模かつ様々なパートナーシップによる対策が必要な課題である。今回のパンデミックでは、米国におけるワクチン開発のスピードはこれまでの常識を覆すものであった。その背景には政府によるスピーディかつ大胆な投資と平時からの備えがあったからだといえる。今回、日本がワクチン開発で出遅れた背景にはいくつかの課題があると考えるが、我々製薬企業も平時からワクチンの創製を行い、有事に備えた取り組みを十分に進めておくことが大事である。

SHIONOGI はグループ会社のUMN ファーマが有する技術を活用し、組み換えタンパクワクチンの研究開発を進めている。COVID-19 に対する起源株 1 価予防ワクチンについては日本で承認を取得しており、今後の推奨株を考慮した研究開発を継続している。また、次世代のワクチンとして、COVID-19 に対するユニバーサルワクチンや呼吸器感染症に対する感染予防・伝播抑制が可能となる経鼻ワクチンなど、感染症の脅威からの解放につながる新しい技術の開発にも社会の安心・安全のために継続して取り組んでいる。

本講演では、これまで得られた組み換えタンパクワクチンの特徴と、ユニバーサルワクチンや経鼻ワクチンの今後の展望について紹介したい。

演題7

次なるパンデミックに備えて～ 「ワクチン開発・生産体制強化戦略」に対する “産”としてのコミットメント

KM バイオロジクス株式会社 執行役員／研究開発本部 製品開発部長
園田 憲悟 (そのだ けんご)

勤務先

KM バイオロジクス株式会社

学歴・職歴

1992年	財団法人化学及血清療法研究所入所 研究開発部においてウイルスベクターワクチン、細胞培養日本脳炎ワクチン、4種混合ワクチン DPT-sIPV、デングワクチンなどの研究開発に従事
2016年	研究開発本部製品開発部長 デングワクチン、ジカワクチン、小児用混合ワクチン（5種混合、6種混合）、インフルエンザワクチン、組換えたん白製剤などの開発を担当
2018年	KM バイオロジクス株式会社の発足に伴い移籍
2020年	AMED 及び厚生労働省の助成に基づき、COVID-19 に対する不活化ワクチンの開発を開始し、実施中
2022年	経済産業省「ワクチン生産体制強化のためのバイオ医薬品製造拠点等整備事業」に採択され、平時／有事デュアルユースのワクチン生産設備構築に対応中
2022年	SCARDA「ワクチン・新規モダリティ研究開発事業」に「痘そうワクチンの製法近代化に関する研究」、「弱毒生4価デングワクチンの開発」の2題が採択され、研究開発実施中 その他、SCARDAの「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」に選ばれた、ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群と連携してワクチン開発を実施中 長崎シナジーキャンパス（長崎大学 出島特区）とデングワクチンの開発において連携中
2024年	KM バイオロジクス株式会社 執行役員／研究開発本部 製品開発部長

学位 博士（理学）

所属学会 日本ワクチン学会 (2020-2023 理事)、日本ウイルス学会、日本臨床ウイルス学会、
日本小児感染症学会、日本熱帯医学会、日本脳炎ウイルス生態学研究会 (運営委員)

専門分野 分子生物学、ウイルス学、ワクチン開発

公職・その他

日本ワクチン産業協会 技術委員会委員

日本ワクチン産業協会 研究開発委員会委員

要 旨

2021年6月に閣議決定された「ワクチン開発・生産体制強化戦略」は、“今回のCOVID-19パンデミックを契機に、我が国においてワクチン開発・生産を滞らせた全ての要因を明らかにし、解決に向けて国を挙げて取り組む”ため、“政府が一体となって必要な体制を再構築し、長期継続的に取り組む国家戦略を取りまとめた”ものである。9つの施策とともにそれぞれに対して担当省庁が明示され、具体的なアクションがとられている。うち5つの施策については産業界からもプレイヤーとして参画しなければならないものであることから、当社を含む多くの企業がコミットし、次なるパンデミックへの備えとしてのワクチン開発・生産に向けた産官学連携、拠点整備、技術蓄積、人材育成などに取り組んでいる。

施策のうちのひとつである SCARDA による重点感染症を対象とした「ワクチン・新規モダリティ研究開発事業」に、当社は「痘そうワクチンの製法近代化に関する研究」並びに「弱毒生4価 Dengue ワクチンの開発」が採択され、第Ⅱ相臨床試験完了までを目標に対応を進めている。

当社の細胞培養痘そうワクチン LC16 は日本で開発され、2022年にエムボックスに対する効能が追加された。しかし、その製法はウサギの腎臓を用いることから様々な課題がある。当該研究においてはウサギを用いない株化細胞によるウイルス培養等製法を確立し、より柔軟かつ安定な生産ができる手法に切り替えることを目標としている。

Dengue 熱は蚊媒介ウイルス感染症として最も重要な感染症のひとつである。当社が開発する Dengue ワクチンは、古典的な弱毒馴化生ワクチンである。4つの血清型に対するそれぞれのオリジナルシードは、タイのマヒドン大学が作出したものであり、これを導入して製造用シードと製法の確立から当社で開発を実施している。第Ⅰ相臨床試験はすでに完了しており、忍容性ととともに1回の接種で4つの血清型に対する中和抗体が誘導できることを確認している。今後、WHOのガイドラインに沿って第Ⅱ相臨床試験を実施し、小児でのPOC取得などを行う計画である。また、今般、厚生労働省の「ワクチン大規模臨床試験等事業」に採択され、第Ⅱ相試験に続いて、第三相臨床試験についても国の助成を得て進める計画である。

当社ではその他にも次なるパンデミックへ備えとしての「ワクチン開発・生産体制強化戦略」に沿った取り組みを進めている。これらの実行と展開によって柔軟かつ強靱な国内のワクチン開発・生産体制の構築を進めていくが、産官学のより緊密な連携とそれぞれの錬成が必要で、引き続き、継続的な議論と展開が重要である。

..... MEMO

演題8

新型コロナウイルスワクチン開発の取り組み

第一三共株式会社 日本事業ユニット ワクチン事業本部 本部長
丹澤 亨 (たんざわ とおる)

勤務先

第一三共株式会社 日本事業ユニット ワクチン事業本部
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

学歴・職歴

1993年	名古屋市立大学 薬学部卒業
1995年	名古屋市立大学 大学院 薬学科 前期博士課程 修了
1995年	三共株式会社 入社
2017年	北里第一三共ワクチン株式会社 出向
2019年	第一三共株式会社 ワクチン事業部長
2021年	同社 日本事業ユニット ワクチン企画部長
2024年	同社 日本事業ユニット ワクチン事業本部長 兼 ワクチン日本事業部長

公職・その他

一般社団法人 日本ワクチン産業協会 理事
日本製薬工業協会 バイオ医薬品委員会 ワクチン実務委員会 委員長

要 旨

第一三共株式会社（以下、第一三共と記す）は、2020年4月に、新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19と記す）に対するワクチンや治療薬などに関してタスクフォースを立ち上げ、日本の国民にいかに早くワクチンを確実に供給できるかと考え、2つの新型コロナワクチンの取り組みを進めました。一つは海外開発ワクチンの国内生産ともう一つは mRNA ワクチンの自社開発になります。

海外開発ワクチンの国内生産については、当時、海外で開発が進んでいたアストラゼネカ社（以下、AZと記す）と提携し、第一三共は、AZ製品の製剤・包装の製造工程を担いました。AZからの技術移転を受け、短期間での製造立上げ、および有事に際して最速での薬事対応等を実現し、生産・供給に至ることができました。

第一三共の自社開発 mRNA ワクチンの研究・開発への取り組みとして、2020年2月に東京大学医科学研究所の河岡義裕教授が研究代表者を務める AMED 研究事業に参画し、パンデミック発生早期から国内での mRNA ワクチンの研究開発を推進しました。ウイルス変異とワクチン接種が進む中で、開発戦略を初回免疫から追加免疫を対象としたワクチン開発に切替え、2023年8月に国産初として COVID-19 に対する起源株 1 価 mRNA ワクチンの国内製造販売承認を取得しました。そして、オミクロン株に対応したワクチンの開発および生産体制の構築を推進し、同年11月にはオミクロン株 XBB. 1.5 対応 1 価 mRNA ワクチンの製造販売承認事項一部変更承認を取得し、同年12月に特例臨時接種に用いるワクチンとして接種適用されました。

第一三共の mRNA ワクチンであるダイチロナ®筋注は、当社が見出した新規核酸送達技術を活用し、新型コロナウイルススパイク蛋白質の受容体結合領域（RBD）を標的とした COVID-19 に対する mRNA ワクチンで、季節性インフルエンザワクチンと同じ仕様としての冷蔵温度の 2-8℃での保存・流通を可能とする特徴を有しております。

なお、ダイチロナ®筋注の研究開発および生産体制整備は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「ワクチン開発推進事業」、および厚生労働省の「ワクチン生産体制等緊急整備事業」の支援を受けて実施しております。

本講演では、新型コロナワクチン開発の2つのワクチンプロジェクトを振り返り、開発・生産上の課題を報告するとともに、現在、日本政府が進められているワクチン開発生産体制等強化戦略に基づく各施策の重要性についてお伝えしたいと考えております。

パネルディスカッション

『 100 days mission 達成に向けて 』

おわりに

大阪大学微生物病研究所 感染機構研究部門 分子ウイルス分野 教授

渡辺 登喜子 (わたなべ ときこ)



公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル20階

TEL : 06-6873-2001 FAX : 06-6873-2002

E-mail : mtp-2022@senri-life.or.jp