ワクチン開発の展望

高橋理明^{*1,2)}*A view of vaccine development*

History of vaccine development was presented. Introduction of gene technology since early 1980's was described together with its advantages and problems, and success of Hbs vaccine by gene technology was described. For further success, development of more efficient and safe immunoadjuvant has been awaited. As new approaches, development of DNA vaccines and mucosal vaccines have been studied.

Difference of mechanism of immune response by live viral vaccine and killed or subunit vaccine was described. Live virus infect immunocompetent cells and viral antigen produced in them(endogeneous protein) prime cytotoxic lymphocyte (CTL, CD8) together with MHC class I antigen, while foreign protein is presented to CD4 lymphocyte together with MHC class II antigen after digestion by lysozyme. DNA vaccine seems to mimic live viral vaccine in priming CTL. However, long-term safety must be considered carefully for general use, particularly for children.

Benefit/Risk and Cost/Effectiveness ratios should be taken into consideration for development of vaccines, and pathogenesis of diseases should also be well understood for evaluation of the vaccine.

Live varicella vaccine has widely been used for prevention of chickenpox, and it is expected that vaccination of children would reduce the incidence of zoster in their later life. Immunization trial of the elderly with varicella vaccine to prevent zoster, particularly post-herpetic neuralgia, is being done in a large scale in USA.

Michiaki Takahashi*

*key words : history of vaccine development, introduction of gene technology,
difference of antigen presentation by live virus vaccine
and inactivated or subunit vaccine,
DNA vaccine, live varicella vaccine and herpes zoster*

ワクチン開発の歴史

ワクチン開発を展望するには、ワクチン開発の歴史を知ることが必要である。表1に、痘瘡ワクチンからはじまり1980年代までに開発された主なワクチンが示されている。その後開発された細菌ワクチンを表2に示す。これらの多くは小児髄膜炎を防ぐ目的で菌の莢膜の多糖類をワクチンとして用いたものである¹⁻³⁾。多糖類だけでは免疫原性

が弱いので、キャリアとしてジフテリアトキソイド、破傷風トキソイドなどに用いられている。有効率は60~70%程度とされている。

以上、最近までの開発ワクチンを大きく分けると弱毒生ウイルス(細菌は一部分)、不活化ワクチン、サブユニットワクチンに分類される。

ワクチン開発への遺伝子工学の導入

(1) 大腸菌、酵母を用いたサブユニットワクチン

1980年代に入って、遺伝子工学を応用してさまざまなワクチンの開発が試みられた⁴⁾。遺伝子工

*1) Emeritus Professor of Osaka University 大阪大学名誉教授

*2) Director, The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University 財団大微生物病研究会理事

Offprint requests to : Michiaki Takahashi, Ph. D.

表 1 Development of vaccines

	Live attenuated	Noninfectious (inactivated or subunit)
1700~1920		
Smallpox	+	
Rabies	+	
Cholera		+
1920~1945		
BCG	+	
Diphtheria	+	
Tetanus		+
Pertussis		+
Yellow Fever	+	
Influenza		+
1945~1964		
Japanese encephalitis		+
Polio	+	
1965~1974		
Measles	+	
Rubella	+	
Mumps	+	
1975~1984		
Hepatitis B		+
Varicella	+	
Pertussis		+
		(acellular)
1985~		
Hepatitis B		+
		(recombinant DNA)
Hepatitis A		+

表 2 Recently developed vaccines

Pneumococcus polysaccharide vaccine 1977 (Merck) 1988 (Japan)
Hemophilus b conjugate vaccine 1987 (Connaught etc.) 1989 (Japan)
Meningococcal polysaccharide vaccine 1985 (Connaught, Pasteur-Mérieux)
Oral typhoid Ty 21 a vaccine 1990 (Swiss Serum and Vaccine Institute, USA)
Typhoid capsular polysaccharide vaccine 1994 (Pasteur-Mérieux, USA)

表 3 遺伝子操作法によるワクチン生産の利点と問題点

利 点

1. 培養不可能な病原体のワクチン生産
B型肝炎ウイルス, マラリア原虫
2. 危険度の高い病原体のワクチン生産
ラッサ熱, マルブルグ病ウイルス, ヒト T 細胞
白血病ウイルス, AIDS ウイルス
3. ワクチン生産経費時間を節約
4. ワクチンとして必要な蛋白だけを生産
→ワクチンの純度向上

問題点

1. 防御抗原遺伝子のクローニング
2. 特定遺伝子の発現
3. 精製法, 純度の問題
4. 抗原蛋白の可溶性, 免疫原性

学によるサブユニットワクチンは、表 3 に示される利点をもつ。大腸菌、酵母を利用して B 型肝炎ウイルス S 抗原、日本脳炎ウイルスやインフルエンザウイルスの主要抗原である赤血球凝集素 (HA 抗原) 産生の研究が盛んに行われた。しかし、得られた抗原は大部分が可溶性で免疫原性が低く、実用化の域に達しなかった。唯一の成功例は、酵母を利用した HBs ワクチンである。大腸菌ではうまくいかず、酵母を利用して HBs のゲノムを組み込んだベクターに作らせた HBs 抗原は、B 型肝炎のキャリアの血清から精製した S 抗原と類似の粒子状をなしており、抗原性がよく実用化され、世界的に広く用いられている。B 型肝炎ウイルスの S 抗原糖蛋白上のペプチドは構造上、それ自体で粒子状となりやすい性質をもっている。

粒子状の抗原は免疫担当細胞(主としてマクロファージ)に取り込まれやすく、免疫原性が高いことは実験的に示されている。

(2) ペプチドワクチン

免疫に重要な役割を果たすエпитオプのアミノ酸構造がわかれば、それを人工的に合成してワクチンとして利用できるのではないかと考えたの下に、やはり 1980 年代にペプチドワクチンの研究が盛んに行われてきた。そのターゲットとなったのが、取り扱いに危険性のあるウシ口蹄疫ウイルスや、増殖させることが困難な微生物(マラリア原虫など)である。しかし、得られたペプチドは免疫原性が低く、今までに実用化されたものはない。ペプチドワクチンの実用化には、強力で安全なアジュバントの開発が必要と思われる⁵⁾。

(3) ワクチニアウイルスレコンビナントワクチン

ワクチニアウイルスは温度、化学物質に比較的

安定で、増殖力も強い。そこで、ワクチニアウイルスに、目的とする微生物の抗原の遺伝子を組み込んだレコンピナントワクチンの開発が、1980年代に盛んに行われた。実際には、ワクチニアウイルスのチミジンキナーゼの遺伝子(類似の遺伝子は細胞中に存在し、ウイルスのチミジンキナーゼの遺伝子(-)でもウイルスの増殖にはほとんど差はない)の部分に目的遺伝子を導入し、ワクチニアウイルス感染細胞内で遺伝子組み換えにより、目的とする外来遺伝子をもったワクチニアウイルスを作り出す。この方法により、作り出されたレコンピナントワクチンは多種類にのぼり、その多くは動物実験では免疫原性があり、かつ感染防御効果もあることが示された。しかし、ワクチニアウイルスは種痘ワクチンとして世界的に使用され、天然痘撲滅には効果があったが、一方では多数の種痘後脳炎が発生したという負の面もある。天然痘がなくなった現在、またワクチニアウイルスをワクチンとして使用することに反対の意見が多く、WHOからも不同意の意見が出された。結局、レコンピナントワクチニアウイルスは、研究用としては別の目的に使用されているものもあるが、ワクチン開発の面からみれば多くは徒労に終わった感じである。

生ウイルスワクチンと不活化、サブユニットワクチンの免疫反応の差異

長年の観察結果によると、種痘、黄熱、ポリオ、麻疹などの生ワクチンの免疫効果は不活化および、またはサブユニットワクチンよりは高いことが知られている。その差はどのようにして生じてきているかについては、1980年半ば頃まではよくわからなかった。生ウイルスは体内で増殖するから免疫力が強いというだけでは説得力に欠けていた。その後、主要組織適合抗原(MHC)クラス I, IIの研究などが進み、そのメカニズムの差異がかなり明らかになってきた。

両者の本質的な差異は、生ウイルスの多くは免疫担当細胞にも感染し、そこで増殖し自らの蛋白が生成されるのに反し、不活化及至はサブユニットワクチンの場合には外来蛋白として取り入れら

図1 MHCクラスI, クラスII分子による抗原提示経路(模式図)

れることにある。外来性蛋白の場合には、免疫担当細胞に取り込まれたのち、MHCクラスII抗原と複合体を形成し、主としてCD4リンパ球に提示される。

内因性抗原に対する免疫生成については、1990年頃から徐々に明らかになってきた。内因性抗原はユビキチンと結合し、プロテアソームにより分解され、MHCクラスI抗原と複合体を形成したのち、主としてCD8リンパ球に提示される(図1)。感作されたリンパ球はcytotoxic活性をもち、癌細胞やウイルス感染細胞を破壊する働きをされると考えられている。もちろん、ウイルス感染細胞から産生されたウイルス抗原も外来抗原として免疫担当細胞に取り込まれ、CD4リンパ球を感作するルートもあると考えられる。

このように、生ウイルスワクチンの免疫生成の点での有利さはだんだん明らかになってきた。

最近開発されたワクチン、開発されつつあるワクチン

(1) ロタウイルス生ワクチン

小児下痢症の最大原因であるロタウイルスのワクチン開発は、1970年代から進められてきた。最初はウシロタウイルスを生ワクチンとして小児に経口投与する試みがなされたが、野外試験で効果がないことが明らかとなった。その後、サルにロタウイルスにヒトロタウイルスの主要抗原遺伝子を組み込んだレコンビナントワクチンが米国で開発され⁶⁾、多くの野外試験の結果、かなりの効果のあることがわかり、最近米国で認可された。

(2) 水痘 HBs レコンビナントワクチン

白木らは、水痘ワクチンウイルス(岡株)のチミジンキナーゼの部位に HBs 遺伝子を導入したレコンビナントウイルスを作るのに成功した⁷⁾。このウイルスは、モルモットにおける接種実験で、水痘ウイルスおよび HBs に対する抗体が産生されることがわかった。まだヒトへの接種試験は行われていないが、B型肝炎の多い国では将来有用性があると思われる。

(3) マラリアワクチン

マラリア、特に熱帯性マラリアの予防は重要課題である。マラリア原虫は生体内でシゾント、メロゾイト、スポロゾイトと生活環境がかわり、抗原性もかわる。また、適当な培養系のないこともワクチン開発研究の障害であった。近年、スポロゾイトの表面に存在するマラリア抗原 CSP (Circum Sprozoite Protein) を人工合成したペプチドワクチンが開発されたが、満足いく結果は得られていない。最近堀井らは、シゾント期にマラリア原虫の表面に存在する SERA (serine repeat antigen) 蛋白質に注目し、この遺伝子を大腸菌で発現させるように人工的に合成した⁸⁾。得られた SERA 蛋白は免疫原がよく、将来のワクチン候補として有望と思われる。今後の発展が期待される。

(4) HIV ワクチン

エイズの原因ウイルスである HIV のワクチン開発については、あらゆるアプローチからワクチン開発が進められている⁹⁾。エイズウイルスの特徴は、リンパ球などに感染し、長期間潜在するこ

とにある。潜在しているウイルスを除去することは難しい。生体に侵入後、リンパ球などに感染するまでの間でブロックできればよいが、きわめて短時間で起こるであろうから、ワクチンで完全にブロックすることも容易でないと思われる。結局、ワクチンの役割としては、発症及至は症状の進展を防ぐことが目標となるであろう。

ワクチン開発についての新しい方法の展開

(1) 粘膜免疫ワクチン

最近、粘膜免疫ワクチンの開発研究が注目を集めつつある。

① 粘膜免疫機構

粘膜免疫機構における体液性免疫応答の主たる働きをしているのは分泌型 IgA (secretary IgA, S-IgA) である。抗原に特異的な S-IgA を誘導するには、粘膜面に散在する粘膜隣接リンパ組織 (mucosa associated lymphoreticular tissue, MALT) が重要な働きをしている。この組織には、IgA 応答に必要な T 細胞、IgA 前駆 B 細胞、抗原提示細胞などが存在している。消化器系の場合には腸管隣接リンパ組織 (gut associated lymphoreticular tissue, GALT) が中心となり、経口的に取り込まれた異物に対する特異 IgA 抗体を誘導している。

② 粘膜免疫ワクチンの研究

現在まで粘膜免疫ワクチンに相当するワクチンとして実用化されたものに、ポリオ生ワクチン、ロタ生ワクチンがある。これらのウイルスワクチンの場合には、ヒト腸管細胞にウイルスレセプターが存在し、効率よく腸管上皮細胞、リンパ組織に取り込まれる。しかし、不活化ワクチンやサブユニットワクチンなどの場合には吸着の効率は悪く、アジュバントなしで経口投与した場合には、その 90% はそのまま腸管を通過するといわれている。

腸管粘膜免疫については、清野らが詳細に研究している¹⁰⁾。彼らは、破傷風トキソイドを粘膜吸着能のあるコレラトキシンとともにマウスに経口投与すると、特異的 IgA、IgG の免疫応答のあることを示している。最近、コレラトキシンのアミノ酸

の一つが置換されたコレラトキシン(無毒及至は毒性のきわめて低いトキシン)を産生する変異株が得られたことが報告されており、この変異株トキシンをアジュバントとしてヒトに用いる研究が進められている。

インフルエンザワクチンについても粘膜免疫が研究されてきた。現行インフルエンザサブユニットワクチンの注射では、粘膜のIgA抗体はほとんど期待されない。そこで、インフルエンザウイルス弱毒生ワクチンの経鼻接種の研究が1970年代から日本、欧州、米国で行われてきた。弱毒方法としては、発育鶏卵長期継代法(200代以上)、低温継代法(25°C)、変異誘導剤に変異株の分離などが用いられてきた¹¹⁾。

いずれも弱毒株が得られ、かなりの人数を対象に臨床試験が行われ、安全性、有効性の点でかなり良好な成績が得られている。しかし、①ある程度の発熱などの副作用(特に小児において)の起こること、②生体内で増殖中に弱毒から強毒への復帰の可能性のあること、③口腔からは脳膜腔に通じる経路があり、多量にウイルスを経鼻接種した場合、インフルエンザ脳炎などを引き起こす恐れを否定できないことなどの問題点があり、いまだ実用化に至っていない。安全性の点では、現行のインフルエンザ不活化ワクチンを経鼻接種するほうがすぐれている。しかし、免疫誘導能の点で十分とはいえない。そこで、免疫能を高めるために、添加剤(アジュバント)を併用する研究が行われている。添加剤としては、コレラトキシンサブユニットB¹²⁾(粘膜への吸着性が強い)やポリスチレン硫酸ナトリウム¹³⁾などが用いられ、かなり良好な成績が得られている。インフルエンザ感染の予防は社会的にも重要な問題となってきたので、この分野の研究の発展が期待される。

(2) アジュバントの開発

よく知られているように、鉱物油と界面活性剤であるアラセルAを85:15で混合したFreundの不完全アジュバント(FIA)は、液性免疫の誘導に強力なアジュバント活性を示す。さらに、FIAに結核菌などミコバクテリア死菌体を浮遊させたFreundの完全アジュバント(FCA)は血中抗体産

表4 ワクチンの免疫アジュバント

1. 水酸化アルミニウム製剤(アラム)
2. ミコバクテリアの菌体成分
細胞骨壁骨格(cell-wall skelton, CWS)
トレハロースジマイコレート(TDM)
DNA 画分
3. ムラミルジペプチド(MDP)誘導体
MDP-Lys(L18), B30-MDP
4. Ribi アジュバント
モノリン酸リビド(MPL)
5. リポ多糖類
リビドA誘導体
6. サポニン
Quil A, ISCOM(immune stimulating complex)
7. syntex adjuvant formulation(SAF-1)
MDP(Thr)+pluronic polymer+スクワラン+
Tween 80
8. サイトカイン: γ -IFN, IL-2, IL-4, IL-12 など

生のみならず、細胞性免疫の誘導にきわめて有効な免疫アジュバントで、動物実験に広く用いられている。しかし、ヒトに用いた場合、注射局所に強い潰瘍を形成し、潰瘍は長期間持続するので、ヒトには使用されていない。ヒトワクチンに現在使用されているアジュバントとしては、水酸化アルミニウムゲル製剤(アラム)のみである。研究中的のアジュバントとしては、表4のごとく多数ある¹⁴⁾。しかし、いずれも主として副作用の点で、ヒトへの使用はいまだ認められていない。

免疫アジュバントが生体内で起こす作用を考えると、①炎症様状態を起こさせる(血管透過性が高まり、免疫に関係のあるリンパ球やマクロファージ、単球などが多数集まる)、②抗原物質を長い期間局所に滞留させるなどが主な作用と考えられる。これらはいずれも抗原物質の免疫誘導に有利に働く。しかし、別の面からみれば、これらは生体にとっては副作用となる。

したがって、免疫アジュバントの有効性と副作用はコインの表裏のような関係にあり、人体の使用に際してはbenefit/risk ratio的な考え方による判断が必要であろう。

(3) Delivery system

この分野のワクチンへの応用研究はあまり進んでおらず、これからの発展が待たれる。たとえば、

PLGA(poly(lactic-coaglycolic acid)), PLA(poly(lactic acid))を用いた micro-sphere vaccine やカチオンポリマーであるキトサンが粘膜への吸着性があることを利用して、インフルエンザワクチンの経鼻接種への利用が図られている。

(4) DNA ワクチン

DNA ワクチンは、哺乳類細胞内で蛋白を発現させることのできるプラスミドに、目的とする遺伝子を組み込むことにより構築される。感染症予防手段としての DNA ワクチンの可能性は、1993年に Merck 社の Liu らが、インフルエンザ A ウイルスの核蛋白(NP)遺伝子を筋肉内に接種するとマウスに細胞障害性 T 細胞(CTL)を誘導できること、さらにこのマウスはインフルエンザウイルスの攻撃実験に耐えたことを報告したことにはじまる。その後、ウイルスのみならず細菌、原虫、マイコプラズマに対する DNA ワクチンの研究が進んでいる¹⁵⁾。

DNA ワクチンによる免疫誘導の機構については、筋肉細胞が関与しているらしいとの考え方もあるが、本質的には免疫担当細胞に取り込まれたプラスミド DNA 中の目的遺伝子による蛋白生成が起こり、生ウイルス感染と同様の経路により CTL の誘導が起こるのであろう。

DNA ワクチンには種々の利点があるが、一方では宿主ゲノムへの挿入の可能性、特に小児においては分裂期にある骨髄細胞への影響など、簡単には予測できない危険性もあることが考慮されねばならない。その意味では、DNA ワクチンは benefit/risk ratio の考え方が重要である。たとえば、家族内にエイズ感染者がいる場合などでは、risk に見合うだけの benefit があろう。

ワクチン開発にあたって考慮すべき点

ワクチン開発にあたって考慮すべき点を表 5 に示した。特に前述の benefit/risk, cost/effectiveness ratio は重要である。

ワクチンと対象疾患の発病病理

ワクチン開発にあたっては、対象疾患の発病病理をよく理解することが重要である。発病病理に

表 5 Important points to be considered in developing vaccines

1. Antigen should be taken up by professional antigen presenting cells(macrophages etc.)
2. Presentation of endogenous and exogenous antigens together with MHC class I and II antigens
3. Immune priming occurs in lymphnodes, spleen where macrophage(antigen presenting cells) TB lymphocytes are closely in contact with each other
4. Pathogenesis should be taken into account
5. Benefit/risk, cost/effectiveness ratios should be taken into account

表 6 Effect of current and possible viral vaccines

Highly effective	
Measles	
Rubella	
Mumps	Long incubation periods
Polio	(1-3 weeks)
Yellow fever	(after primary or secondary viremia)
Effective for diseases in which viral antigen is expressed abundantly at the surface of infected cells	
Hepatitis B	

表 7

Limited effect for direct transmission of virus to peripheral nerve or lymphocyte which lead to latent infection
Herpes simplex virus
Cytomegalovirus
HIV
EB virus
Limited effect for diseases in which viral replication occurs at local surface cells that readily leads to appearance of clinical symptoms (Short incubation period)
Influenza and related diseases

よってワクチンの予防効果は大きく左右されるし、ワクチン開発は困難と予想される疾患もあり、効果があっても限局されるものもある。その概要を表 6, 7 に示す。

ワクチン開発の実例

新技術の開発などもあり、ワクチン開発の研究はここ 20 年を振り返っても数えきれないほど世界各国でなされ、発表されている。しかし、その

図2 Genomic map of varicella-zoster virus (VZV) in relation to location of PSL (Pst I site-less) R2, regions, gene 14 (gC) and gene 62

なかで使用承認までにたどりつけたものはせいぜい10種類程度である。ワクチンの承認にあたっては上記の benefit/risk, cost/effectiveness,あるいは発病病理との関係など考慮すべき重要点があり、それらについて十分な討論と consensus が得られなければ承認を得るのは難しい。

筆者らは、世界で初めて水痘生ワクチン(岡株)を開発し、岡株はWHOで水痘弱毒生ワクチンとして安全性、有効性の点から最適の株と認められ、1980年代半ばから90年代後半にかけて世界的に広く健康小児に使用されつつある。

そこで、数少ないワクチン開発の成功例の一つとして、水痘ワクチン開発についてやや詳細に記したい¹⁶⁾。

(1) 水痘ウイルスの弱毒化

典型的な水痘症状を呈した3歳の男児(姓は岡)の水疱から分離した水痘ウイルス株(岡株と名づけた)を、ヒト胎児肺細胞に34°Cで11代継代したのち、モルモット胎児細胞で12代継代後、ヒト2倍体細胞(WI-38)で2代継代したものをワクチン候補株とした。

(2) 岡ワクチンウイルスと岡原株およびほかの野生株との生物学的、DNA制限酵素による断片の相違について

① 生物学的性質の差異

①a 温度感受性：ワクチン株はほかの株にくらべ38°Cでの増殖性が低い。

①b モルモット胎児細胞での増殖性：ワクチン株はほかの株にくらべモルモット胎児細胞での増殖性がよい。

② 特異的DNA制限酵素による断片の大きさの差異

ウイルスDNAを制限酵素HpaI-KおよびEcoRIで切断した場合、それぞれ特異的な大きさをもつと思われる断片HpaI-KおよびEcoRI-Pが見出された。しかしその後、この断片では最近の流行株にも見出され、必ずしもワクチン株に特異的なものではないことがわかってきた。そこでさらに研究の結果、PSL (Pst-I)領域にワクチン株(岡原株を含む)ではPst-Iにより切断部位がなく、さらにgene14に属すrepeating領域R2の部位をSSCP(single strand conformational polymorphism)法で調べると、岡株とほかの野生株とは明瞭に区別されることがわかった¹⁷⁾(図2)。

表 8 水痘ワクチン接種後の急性白血病人の発疹の有無とその後の帯状疱疹の発生率との関係

ワクチン接種後 発疹の出現	＋ 83 人	－ 247 人	計 330 人
うち帯状疱疹発生者数			
接種後 ～1 年	7	3	10
1～2 年	5	2	7
2～3 年	0	0	0
3～4 年	0	0	0
4～5 年	1	0	1
計	13	5	18
帯状疱疹発生率	15.7%	2.0%	5.5%
のべ観察月数	3,217 月	10,894 月	
1 年間 100 人当りの発生率	3.13 人	0.46 人	

③ ワクチン原株(岡株)ワクチン(岡株)の遺伝子レベルの相違

ワクチン原株(岡株)とワクチン(岡株)の遺伝子レベルでの違いは、容易には見出せなかった。ただ、両者の産生する糖蛋白(gC)の産生量は、ワクチン株のほうが少ないという報告はされていた。そこで、gc の遺伝子(gene14)の塩基配列を調べたが、両者に差異は認められなかった。しかし、これらの late gene の活性を支配する immediate early gene(gene 4, 61, 62)の塩基配列を調べると、gene 62 の塩基配列約 4,000 のうち 15 に置換がみられた(未発表)。この置換が early gene, late gene の発現に影響し、ワクチン株の弱毒化に関連している可能性が考えられている。

(3) 水痘生ワクチンの実用化

1975～1980 年初期にかけて、わが国で水痘ワクチンが健康児急性白血病人に有効であることが、つぎつぎと国内外の雑誌に発表された。それが欧米の有力ワクチン研究者の注目を集め、岡株ワクチンは欧米でも臨床試験が行われた。

1984 年にスミスクライン RIT 社で作られた岡株ワクチンが、ヨーロッパ数カ国でハイリスク患児を対象に認可された。次いでわが国でも、1986 年にハイリスク患児および健康小児(任意接種)を対象に岡株ワクチンが認可された。

(4) 水痘ワクチン接種と帯状疱疹の発症予防

水痘ワクチンと帯状疱疹の発症率の関係については、健康児については何十年の観察が必要とな

る。しかし、急性白血病人は免疫の低下により、早期に帯状疱疹の発症が起こることが多い。急性白血病人について、水痘ワクチン接種後の発疹(水疱)の有無と、その後の帯状疱疹発症の関連を追跡することにより、かなりの知見が得られた。

わが国で水痘ワクチン接種を受けた急性白血病人で、ワクチン接種後の発疹のあった小児と、なかった小児の 2 群にわけてその後の帯状疱疹の発症率を調べると、前者は後者にくらべると数倍高かった(表 8)。

また、米国の NIH の研究グループは 1980 年以降、メルク社でつくられた岡株水痘生ワクチンを急性白血病人に試験接種したが、ワクチン接種後発疹のみられた 268 名中 11 名、発疹のなかった 288 名中では 2 名に帯状疱疹がみられ、帯状疱疹の危険性は前者のほうが 5.75 倍高かったことが報告された¹⁸⁾。これらの事実は、帯状疱疹の発病病理について、発疹(水疱)中のウイルスが末梢神経を介して知覚神経節に達することを示唆している。健康児に水痘ワクチンを接種して発疹が生じることはほとんどない。また、自然感染にくらべてウイルス血症もほとんどみられないことが確かめられている。したがって、健康児に水痘ワクチンを接種すれば、将来帯状疱疹の発症はかなり低下させることができると考えられる。以上のような成績も考慮して 1995 年、米国では全小児に水痘ワクチンを接種することが決定され、毎年数百万の小児が接種を受けている。

(5) 水痘ワクチン接種による成(老)人の帯状疱疹の予防へ

現在の成(老)人には、ほとんどすべてに水痘ウイルスは潜在している。それらの人に水痘ウイルスに対する免疫、特に細胞性免疫を強化すれば、帯状疱疹の発症を予防できる可能性がある。実際、成人に水痘ワクチンを接種して、水痘に対する細胞性免疫が上昇する成績が得られており、6年間の追跡調査において水痘ワクチン接種者は重症(重度の神経痛を伴う)帯状疱疹はなかったことも報告されている¹⁹⁾。

1998年から、米国においてNIHプロジェクトとして、4万人を対象に3年間にわたる大規模なテストが行われており、その結果が注目される。わが国では、水痘に対する細胞性免疫の判定に水痘皮内抗原を利用して成人に対してワクチンを接種し、抗体の存在下でも皮内反応が陽転化している結果が得られている。これらの野外試験の結果によっては、成人の帯状疱疹も水痘ワクチンによりかなり予防できる可能性が期待される。

文 献

- 1) 島田 馨：肺炎球菌ワクチン。ワクチン最前線—その使い方。医薬ジャーナル社、1989、p 249-259。
- 2) 木村三生夫：インフルエンザb菌ワクチン。ワクチン最前線—その戦略的展開。医薬ジャーナル社、1991、p 196-204。
- 3) 木村三生夫：髄膜炎菌ワクチン。ワクチン最前線—その戦略的展開。医薬ジャーナル社、1991、p 205-211。
- 4) 小島朝人：遺伝子工学によるワクチン開発。最新医学 43：466-473、1988。
- 5) 小笠原一誠：ペプチドワクチン。治療学 32：1523-1527、1998。
- 6) 中込 治・他：腸管粘膜ワクチン(モデルとしてのロタウイルスワクチン)。ウイルス 48：189-200、1998。
- 7) Shiraki K et al. : Development of immunologic recombinant Oka varicella vaccine expressing hepatitis B virus surface antigen. J. Gen. Virol. 72 : 1393-1399, 1991.
- 8) 堀井俊宏：マラリアワクチン。治療学 32：1515-1519、1998。
- 9) 向井 徹、生田和良：HIV ワクチン。治療学 32：1511-1514、1998。
- 10) 藤橋浩太郎、清野 宏：粘膜免疫を応用した新世代ワクチン。治療学 32：1531-1536、1998。
- 11) Maasaab HF et al. : Live influenza virus vaccine. Vaccines. (eds. Plotkin SA, Mortimer EA, Saunders WB), Philadelphia, 1994, p 781-802.
- 12) 田村慎一・他：経鼻ワクチン—インフルエンザの予防、生体防御の最前線—粘膜免疫機構をめぐって。(清野宏・編)、医歯薬出版、1997、p 168-173。
- 13) 松垣 恵・他：微粒子による経鼻インフルエンザHAワクチンの免疫応答の増強。DDS 13：252、1998。
- 14) 東市郎：免疫アジュバントおよび添加物。治療学 32：1537-1541、1998。
- 15) 山田章雄：DNA ワクチン。治療学 32：1520-1523、1998。
- 16) 高橋理明：水痘ワクチン。治療学 32：1569-1573、1998。
- 17) Mori C et al. : Identification of the Oka strain of the live attenuated varicella vaccine from other clinical isolates by molecular epidemiological analysis. J. Infect. Dis. 178 : 35-38, 1998.
- 18) Hardy IB et al. : The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. N. Engl. J. Med. 325 : 1545-1550, 1991.
- 19) Levine MJ et al. : Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older : Duration of booster effect. J. Infect. Dis. 178 (Suppl. 1) : S109-112, 1998.