

日本医療研究開発機構

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

「現行国産ワクチンを改良した安全で有効な新規おたふくかぜワクチンの開発に関する研究」

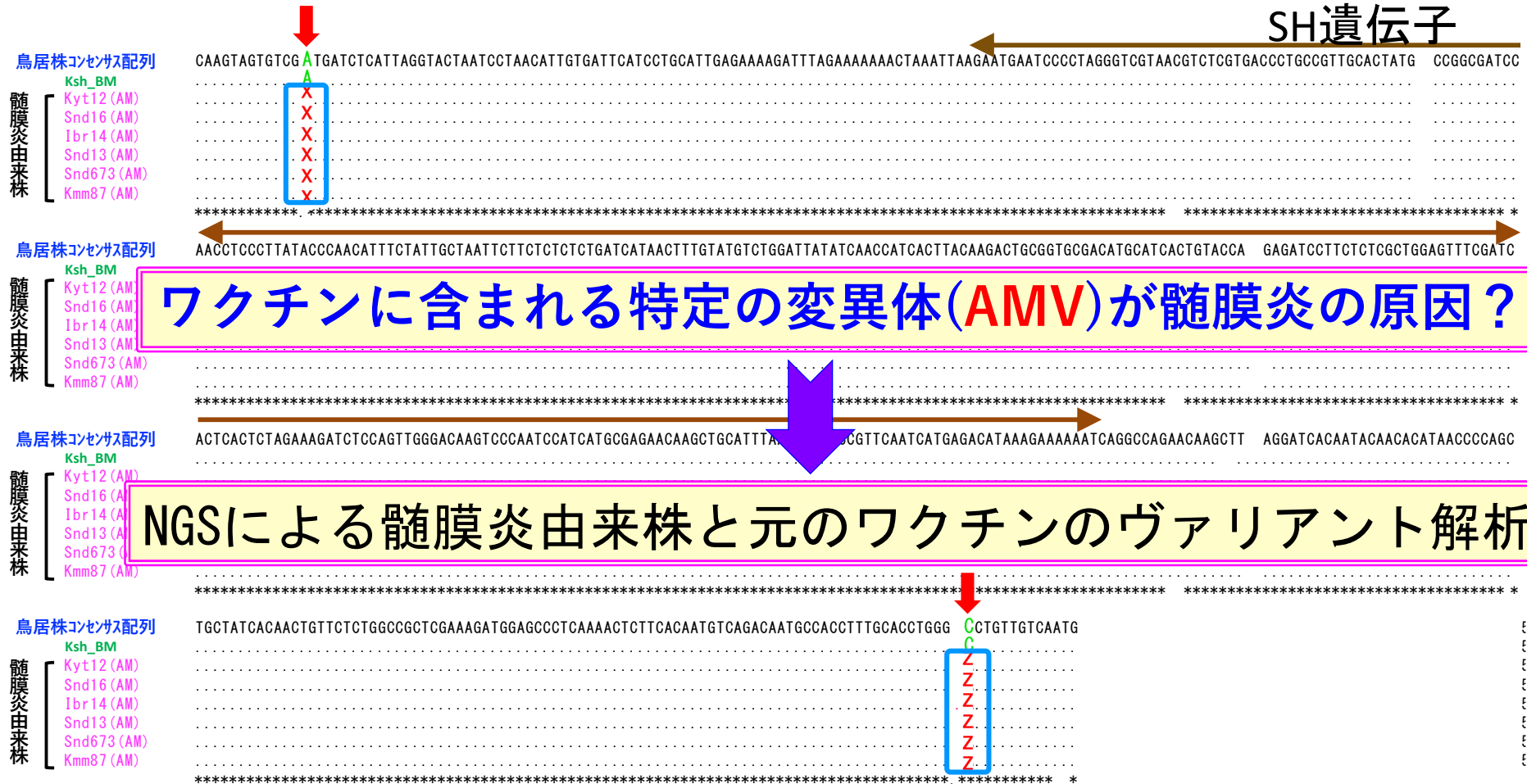
現行国産ワクチンを改良した安全で有効な新規 おたふくかぜワクチンの開発に関する研究

研究開発代表：木所 稔

国立感染症研究所 品質管理研究センター・主任研究官

鳥居株に起因する髄膜炎由来株に特徴的な変異

SH遺伝子

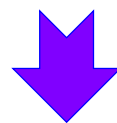
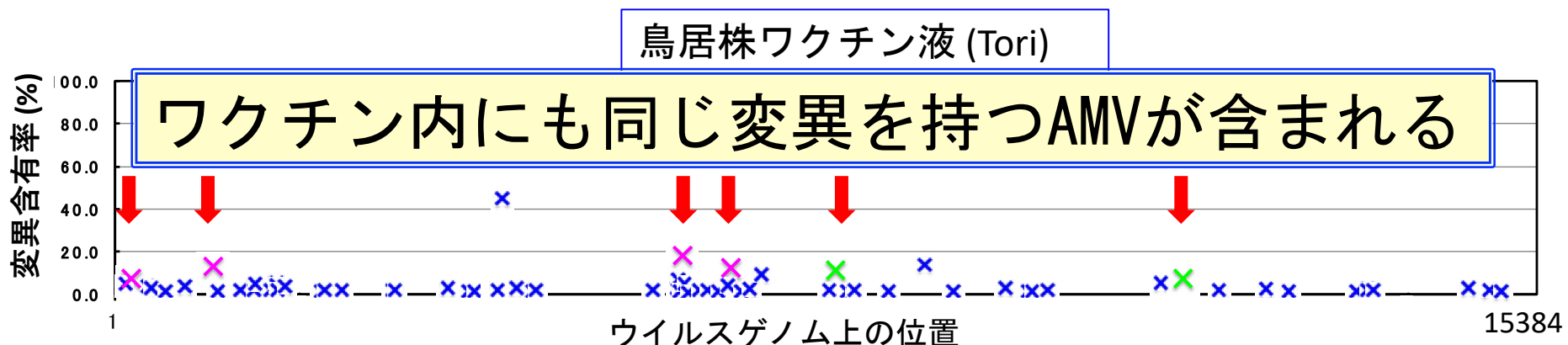
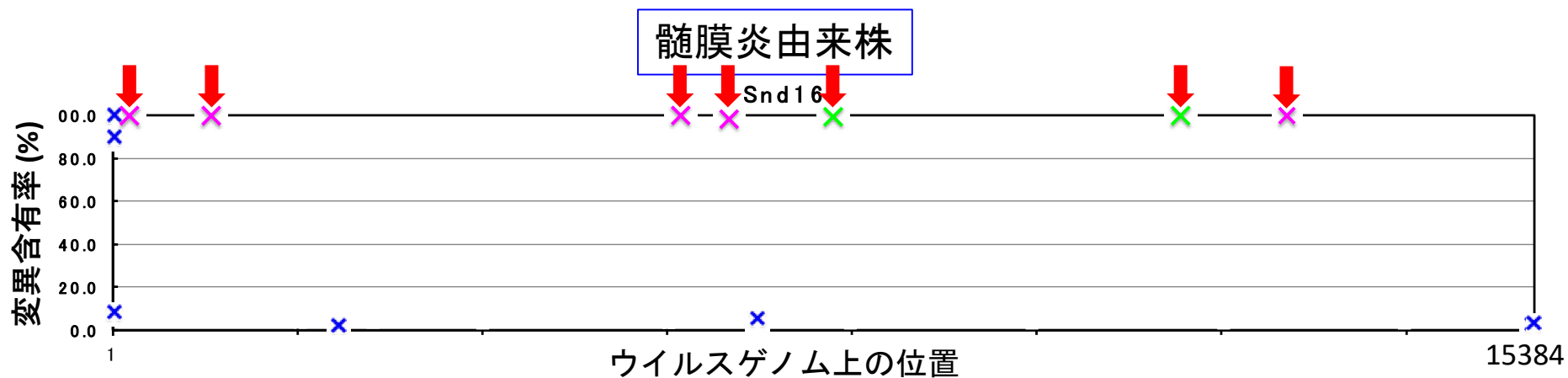


ワクチンに含まれる特定の変異体(AMV)が髄膜炎の原因?

NGSによる髄膜炎由来株と元のワクチンのヴァリアント解析

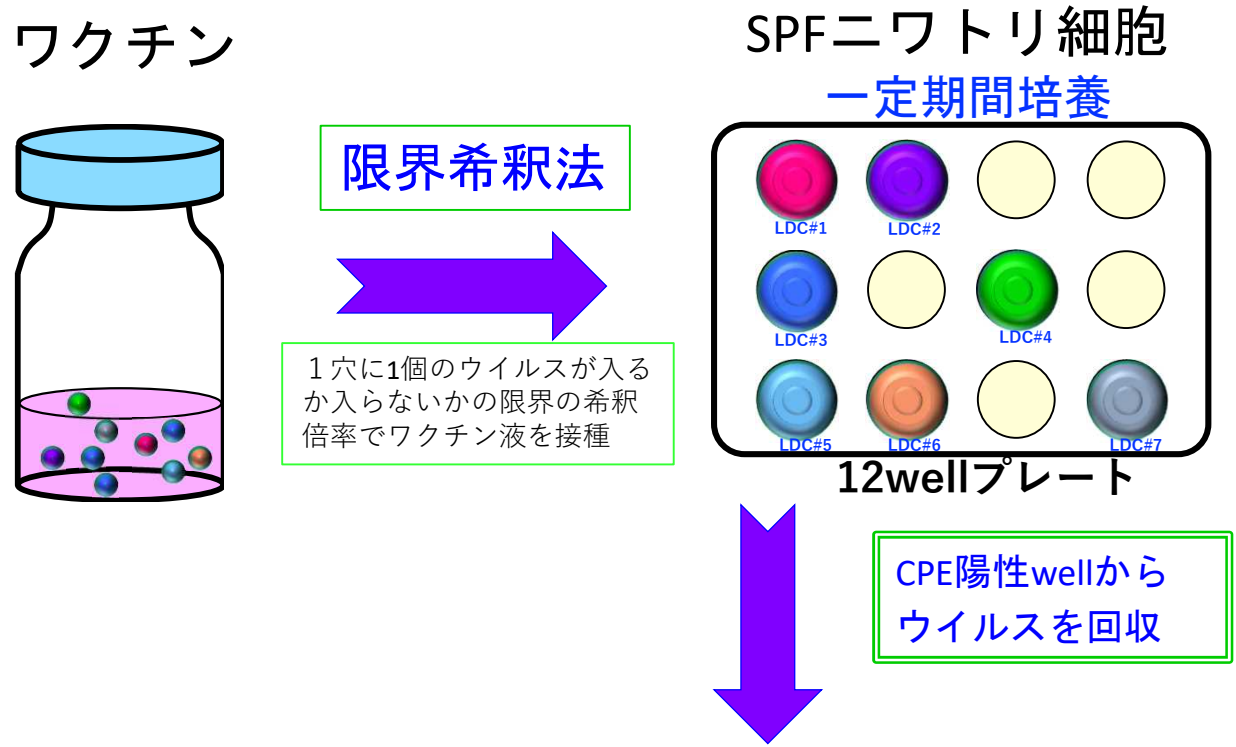


鳥居株に含まれる髄膜炎由来株 (AMV) と同じ変異



ワクチンからAMVを単離して解析

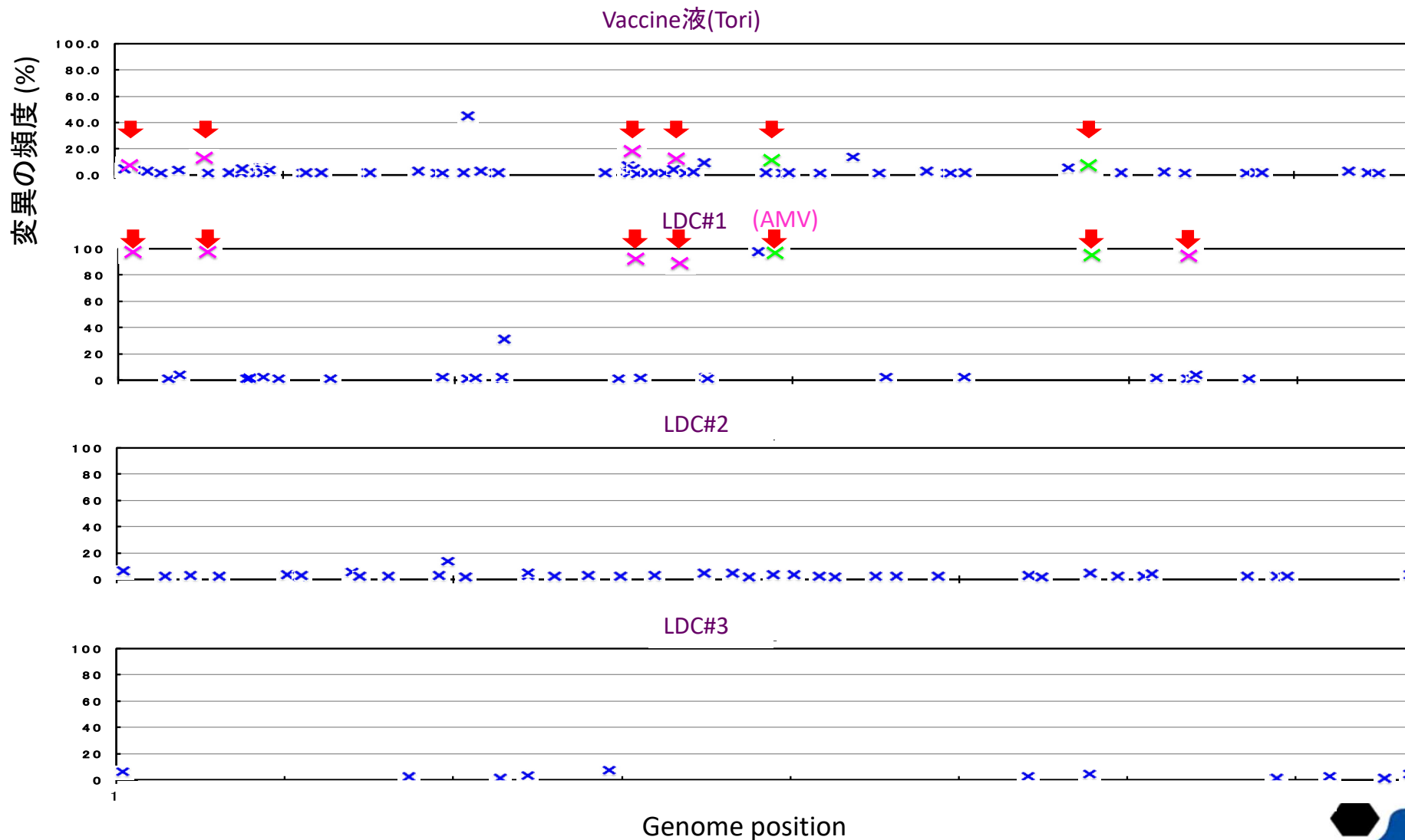
限界希釈法 (Limiting Dilution) による AMV の単離



- NGSによるゲノム解析
- 新生ラットで病原性を評価

NGSによるヴァリアント解析

鳥居株コンセンサス配列との比較



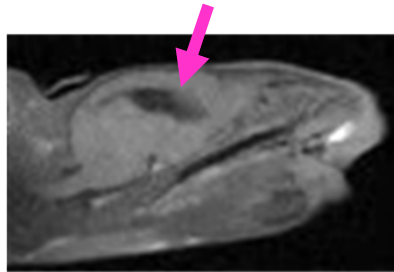
LDC#1がAMVと同じ配列



新生ラット

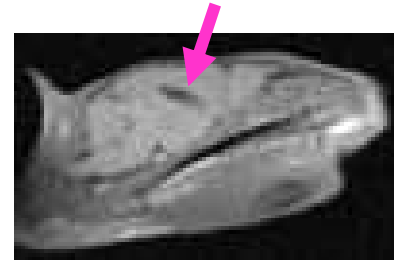
AMVの中樞神経病原性評価(ラット)

脳室の拡張



LDC#1
(AMV)

>



Tori

>



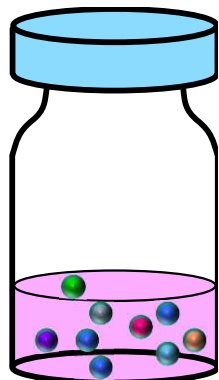
LDC#3

AMVの除去による安全性向上の可能性

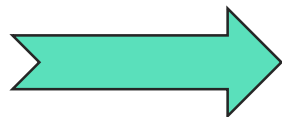
AMV含量のモニタリングによるワクチンの品質管理

改良型ワクチン(シード)の調製フロー

鳥居株
(市販品G513)



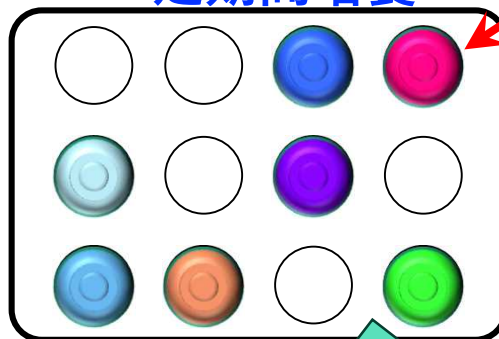
限界希釈



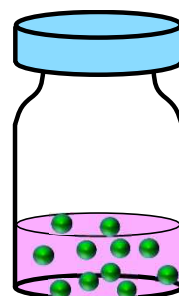
SPF ニワトリ細胞

一定期間培養

AMV



AMV以外の増殖性に優れた
クローンを選択



Tmj



霊長類モデル系による
安全性・有効性の評価

Tmj株の中枢神経病原性(ラット)



新生ラット

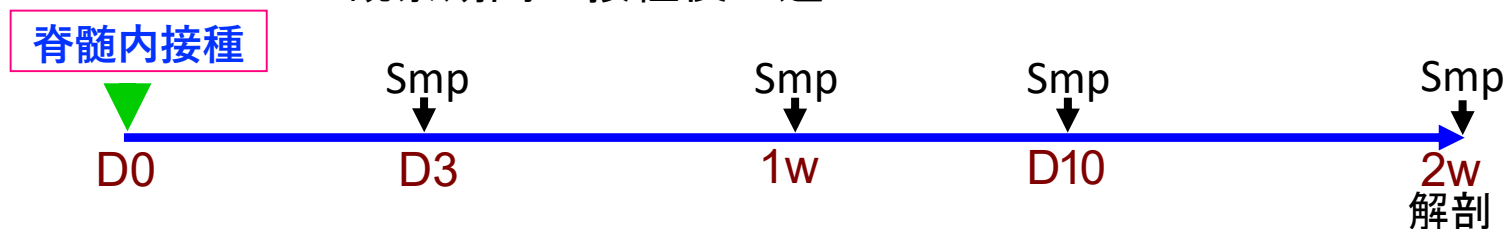
- 接種MuV: **Tmj**, 鳥居株(Tori), AMV
- 接種経路: **脳内** (10 μ L)
- 接種用量: **10² PFU**/匹
- 接種個体: 1群 9頭
- 観察期間: 接種3日後に脳内ウイルス量を測定

脳内ウイルス量の結果

AMV > **Tori** > **Tmj**

マーモセットモデルによる安全性評価 (中枢神経病原性)

- 接種株: JL株, 鳥居株(Tori), AMV, Tmj
- 接種経路: 脊髄内 (100 μ L)
- 接種用量: 10^2 PFU/匹
- 接種個体: 1群 3~4頭 (σ)
- 観察期間: 接種後 2 週



組織内ウイルス量

中枢神経系

JL < Tmj < Tori < AMV

リンパ系組織

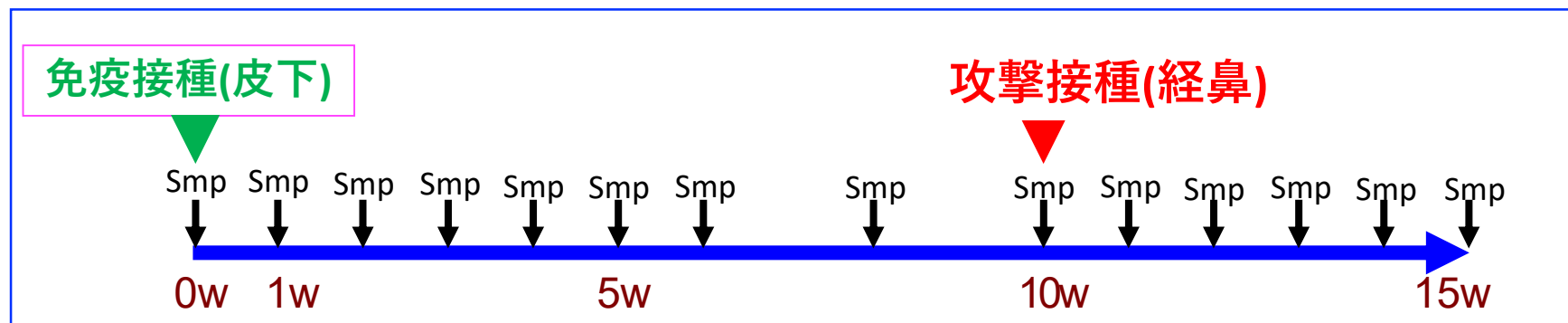
JL < Tmj < Tori << AMV

カニクイザルによる評価

感染防御による有効性評価



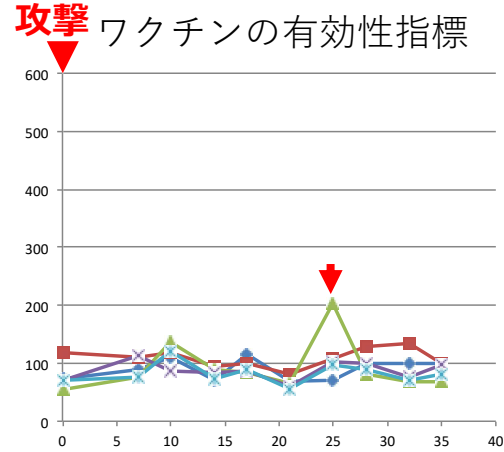
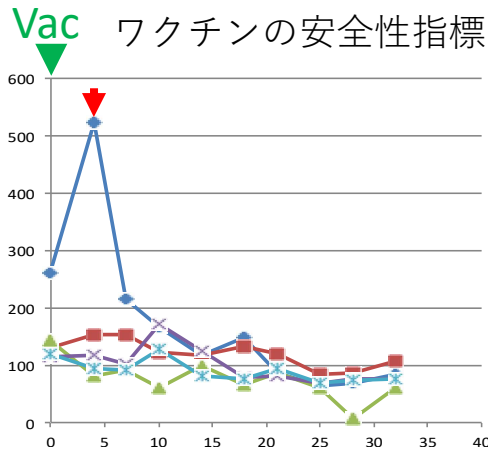
- 接種株：鳥居元株 (Tori), **Tmj株**
- 接種用量： 10^5 PFU/匹、**皮下接種** (0.5mL、右大腿部)
- 接種個体：1群 5頭 (♂)
- 観察期間：接種後15w
- 攻撃接種：免疫後10w by 大館3株 (10^6 PFU/ head) **経鼻接種**



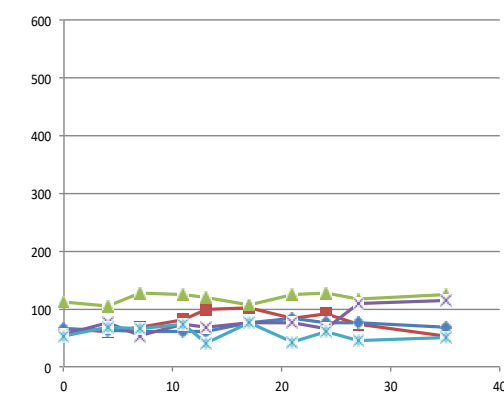
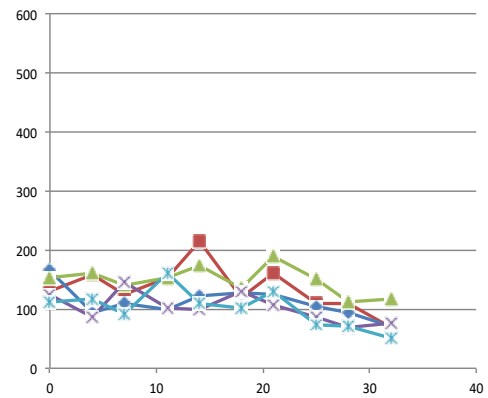
ワクチン接種後及び攻撃後の血中アミラーゼ値の変動

カニクイザルにおける腺組織侵襲性のバイオマーカー

Tori



Tmj



免疫後

攻撃後

鳥居接種群では免疫接種直後だけでなく
攻撃接種後にもアミラーゼ値が上昇

Tmjの免疫原性 カニクイザル

攻撃時の中和抗体価

$$T_{mj} = T_{ori} \quad (\text{有意差無し})$$

攻撃後のウイルス陽性
末梢リンパ球数

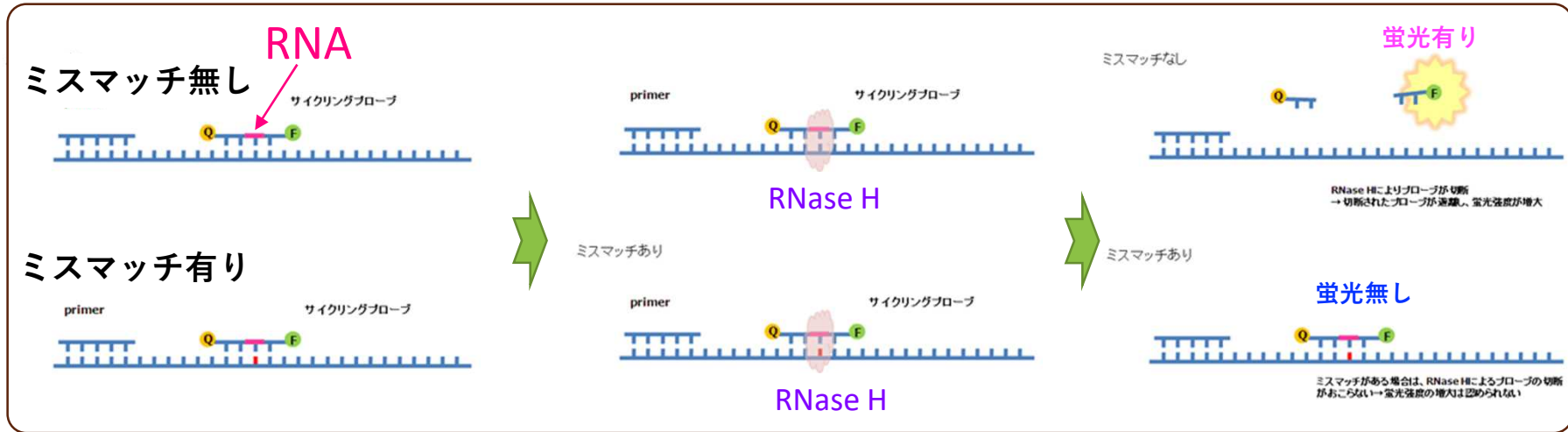
$$T_{mj} \leq T_{ori} \quad (\text{有意差無し})$$

Tori接種群中1頭でブレイクスルー感染

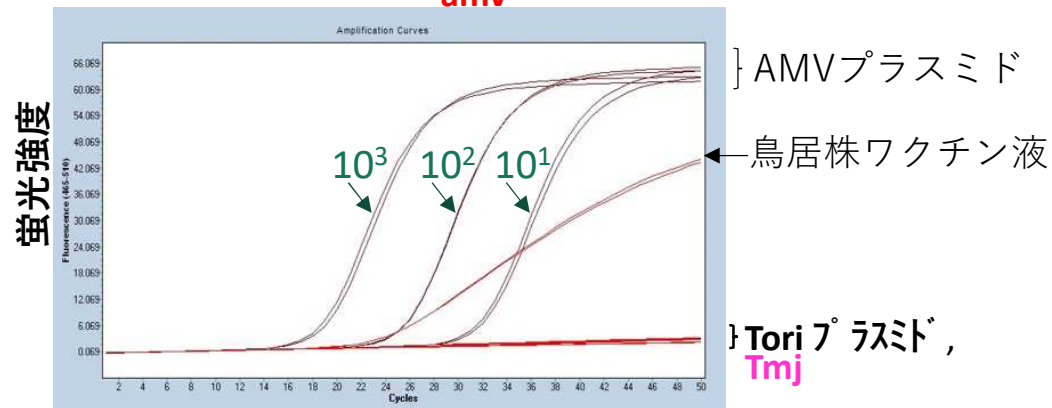


AMVに特異的な定量法の確立

サイクリングプローブ法による検出・定量



プローブ: F_{amv}



Tmj中のAMV含有量 → 検出限界以下

改良型ワクチンTmjの特徴・優位性

1. ラット、マーモセットおよびカニクイザルモデルにおいて鳥居株より高い安全性
2. カニクイザルにおける感染防御試験で鳥居株より高い有効性
3. 製造用細胞CEFにおける高い増殖性 (**10⁷PFU/mL以上**)
4. ワクチン株の安全性を担保するための精度の高いアッセイ法が確立されている
5. 現在の流行株に対するより高い交差免疫原性を期待できる
6. 開発希望企業には分与可能
7. 詳細なデータの開示については木所 (kidokoro@niid.go.jp) までお問い合わせください