

ワクチン開発の歴史に学ぶ

第10回日本医薬品等ウイルス研究会シンポジウム

2010年1月22日

根絶を目指したウイルス感染症 (天然痘、牛痘、ポリオ、麻疹)

天然痘:最後の患者(1977)、根絶確認(1979)、根絶宣言(1980)

牛痘:最後の発生(2001)、根絶宣言(2010予定)

1974:根絶を目指したWHO予防接種拡大計画(ポリオ、麻疹)

現在:ポリオはほとんどの国で排除、根絶達成時期不明

麻疹の日本での排除目標が2012

ワクチンによる感染症発生防止の達成状態

制圧:発生頻度や激しさを無害レベルに減少

排除:発生阻止に成功、侵入の危険性に対する制圧努力の継続が必要

根絶:ワクチン接種を中止しても発生起こらない

天然痘根絶計画

1926 国際連盟・世界検疫会議

日本代表が天然痘をペスト、コレラ、黄熱と同様に届け出伝染病に入れることを提案、

スイス代表が反対(天然痘は世界中に存在)

折衷案:天然痘流行の場合のみ届け出

1953 WHO 初代事務局長 Brock Chisholm根絶計画提案

否決し、マラリア対策を採択

1959 WHO総会でソ連代表Victor Zhdanov再提案

採択

1965 根絶計画開始

1977 最後の患者(ソマリア)

1979 根絶確認

1980 根絶宣言



天然痘ワクチン(痘瘡ワクチン、痘苗)の製造法の歴史

1796 Edward Jennerによる種痘

牛痘(ワクチニアウイルス?)の接種

ワクチンの維持:腕から腕へ継代

人継代による弱毒化(効力低下)

ほかの病気の伝播(丹毒、結核、梅毒など)

1842 Negri (イタリア) 子ウシの皮膚での製造

ヨーロッパでウシまたはヒツジでの製造普及

明治6年(1873)初代衛生局長長与専齊が牛痘種継所設置

私立衛生会(伝研)に委託、のちに北研で製造

天然痘根絶に使用

1958 Cabasso 孵化鶏卵培養ワクチン

有効性低く実用化されず

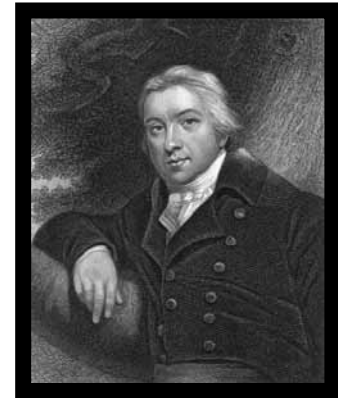
1975 弱毒細胞培養ワクチン承認

(千葉血清:橋爪壮)

LC16m8株(初代ウサギ腎臓細胞)

種痘中止(1976)のため使用されず

現在備蓄ワクチン



北研1950s

天然痘ワクチンの改良の歴史（保存と雑菌除去）

1850: **グリセリン**での保存 (K. R. Cheyne)、雑菌除去効果による

1896: **石炭酸**による雑菌除去

北里柴三郎、梅野信吉: 牛痘苗に就いての研究. 細菌学雑誌6、391, 1896
種痘発明100年記念論文としてJennerに献呈

1915: 野口英世が雄牛の睾丸内接種で雑菌除去した痘苗の作製

1909: **凍結乾燥** (ドライアイス凍結、硫酸蒸気の上での乾燥) の試み

1936: **保護剤(糖)** の利用 (赤沢笹雄、獣疫血清研究所、釜山)

1949: **凍結乾燥ワクチン** 製造 (Michigan State Lab)、ペルーで野外実験

天然痘ワクチンの力価測定

18世紀 : Jenner

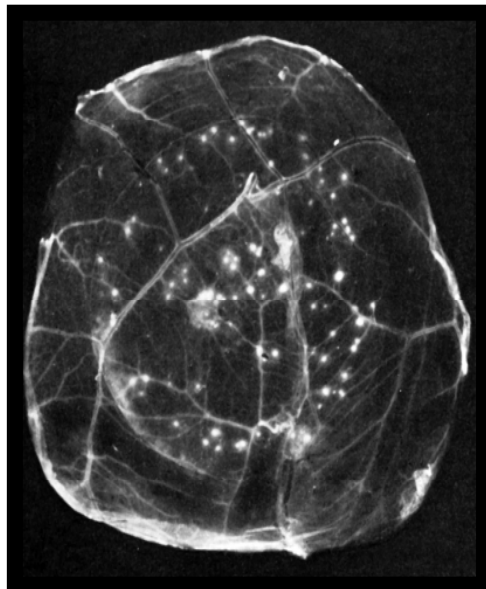
人に接種、発痘の有無で判断


1901: Calmette, Guerin

ウサギの皮膚での力価測定

1936: F.M. Burnet

孵化鶏卵漿尿膜のポック数カウント





MONTHLY
THE KITASATO
MEDICAL NEWS

月刊 北里
メヂカルニュース

No. 39

= 獣疫特集 =

痘苗の効力検定法…………… 1

肝臓診断用抗原…………… 12

实用ドイツ語講座…………… 20

北研通信…………… 31

昭和 29 年 6 月 15 日 創刊
昭和 29 年 10 月 30 日 第 3 種郵便物認可
昭和 32 年 8 月 15 日 発行 (毎 1 5 日)

痘苗の効力検定法

山内一也

まえがき

種痘により獲得する免疫の強さは使用した痘苗の力価による。痘苗はその大部分は牛痘ウイルスを猿の皮膚に接種して発痘した部分を掻き取って造られているために個々の猿の牛痘ウイルスに対する感受性の差や接種材料である牛痘ウイルスの力価の差などで、一定の力価を有する痘苗を造ることは困難であり、人体に種痘を施した場合充分な発痘力を示さない痘苗の出来る可能性も大いにある。従つて痘苗の力価を正しく推定して使用可能かどうかを調べる方法が必要となつてくるのであるが、一般に用いられている検定法はその殆んどが動物試験によつており、動物の個体差、術者の術式の不統一などに左右される事が多く、正確な力価の検定は仲々むずかしい。

Jenner (1798) の種痘法の発見以来、現在迄多くの人々により痘苗の効力検定法について色々な研究がなされているが、現在用いられている多くの方法も未だ充分なものとは言ひ難く、更に研究を進める必要が大いにある。このようなことから今迄に行われて来、又現在行われている方法について一応ふり返つてみることも、無駄ではないと思われる。

I 人体試験による検定法

Chaumier (1910)¹⁾ は初種痘児について行つた検定法を提唱し、痘苗はその使用目的が人体を対象としている故にこの方法をもつとも合理的なものであるとした。即ち、初種痘児の右腕に切線を施しこゝに可検痘苗を接種して 3 日以内に発生した痘疱の形状を観察して

1957

WHO天然痘根絶計画に使用されたワクチン

1954: 耐熱性天然痘ワクチン実用化

保護剤としてペプトン使用

L. H. Collier(Lister Inst)

WHO根絶計画で広く使用

1956:耐熱性天然痘ワクチンの改良(日本)

保護剤としてグルタミン酸ソーダ使用

(予研、北研、BCG研の共同研究)

WHO根絶計画(ネパール)で使用

検定基準:細菌数<500個/ml

炭疽菌、クロストリジウム菌などの否定試験

57. 凍結乾燥痘苗に関する研究(第2報)

柳沢 謙, 北岡正見, 多カ谷勇,

北村 敬(予研)

添川正夫, 山内一也(北研)

○沢田哲治, 鈴木正敏(予防会結研)

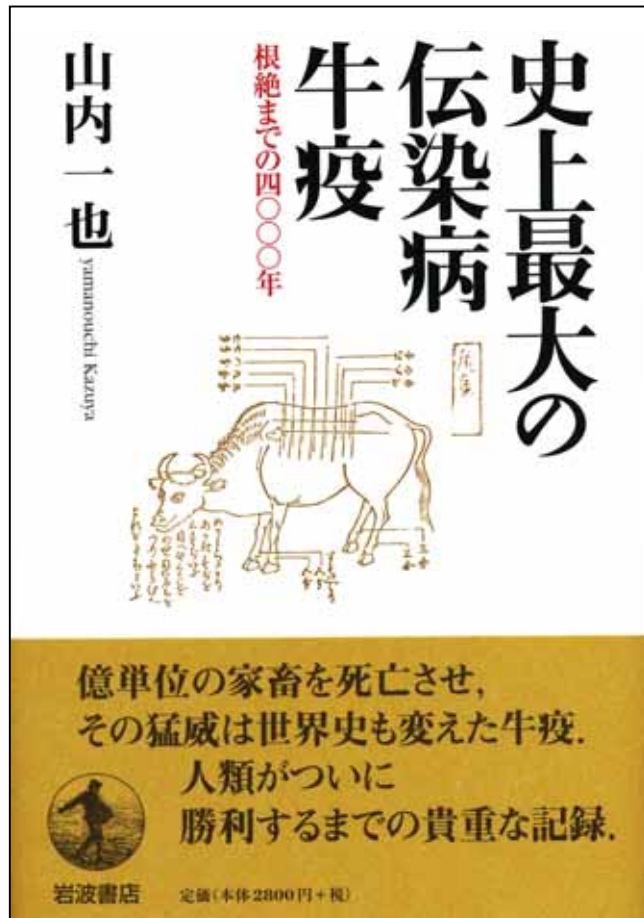
グルタミン酸ソーダ, ペプトン, 塩類加乳糖を媒質とした乾燥痘苗および媒質を含まない乾燥痘苗を5°C, 37°C および 45°C に30カ月まで保存し Pock counting 法によつて力価をしらべて次の成績を得た.

1) グルタミン酸ソーダ. ペプトンを媒質とした乾燥痘苗は5°C 保存において26.5カ月まで力価の低下がなく, 30カ月においてもよく力価が保持され, 37°C 保存において12カ月ないし21カ月までよく力価が保たれ, 45°C 保存において4カ月ないし6カ月までよく力価が保持された. グルタミン酸ソーダの濃度に関しては5%が2%, 7.5%, 10%より力価の保存性が高かつた.

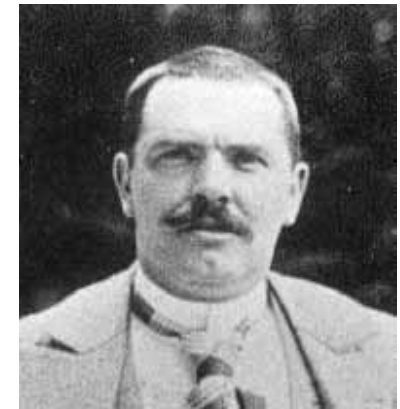
2) これに反して塩類加乳糖を媒質とした乾燥痘苗および媒質を含まない乾燥痘苗は5°C において力価がよく保持されたが37°C, 45°C において力価の著明な低下を示した.

牛疫

2010年根絶宣言の予定



Paramyxovirus科Morbillivirus属
(麻疹ウイルスの祖先?)
1902: Maurice Nicolleが分離



最古の記録: BC2000の獣医学パピルス
BC 1300の旧約聖書

ローマ帝国の東西分裂の引き金

18世紀: 全ヨーロッパで大流行(2億頭死亡)

近代獣医学の出発点(獣医学校設立、獣医師誕生)

日本: 寛永、寛文、明治に大流行

大正11年(1922)が最後

ワクチン以前の予防法
アフリカのパンデミック(1889~97)時に開発



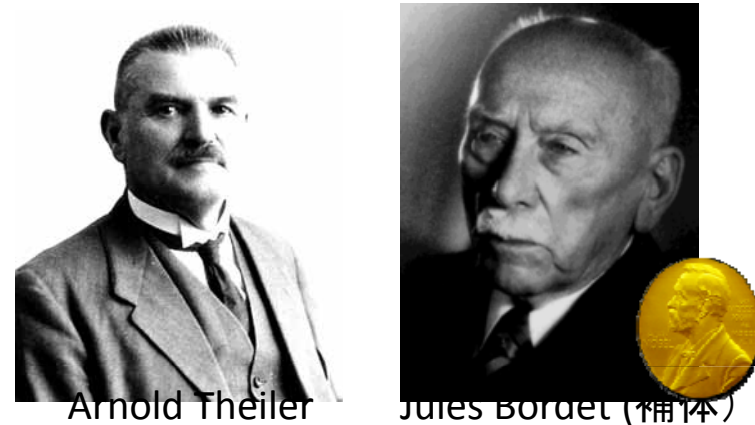
胆汁注射 (Robert Koch)

帝国細菌学研究所(Mukteswar, India)
現Indian Veterinary Research Institute



Lingard(所長), Koch, Pfeiffer, Gaffky

免疫血清注射



Arnold Theiler

Jules Bordet (補体)

同時注射 (免疫血清とウイルス)

W. Kolle, G. Turner

時重初熊が仮農事試験場獣疫研究室*で
血清製造

(*獣疫調査所一家畜衛生試験場一動衛研)

牛疫ワクチンの開発

不活化ワクチン(蠣崎千春):1918

感染牛の脾臓のグリセリン(トルオール)不活化
韓国・中国国境での免疫地帯構築に使用

山羊順化生ワクチン(J.T. Edwards、インド):1928

インド、中近東、アフリカで使用

ウサギ順化生ワクチン(中村稔治):1941

中国、韓国、タイ、ベトナム、カンボジア、エジプトで使用

ニワトリ胎児順化生ワクチン(中村稔治):1953

朝鮮半島38度線南の免疫地帯構築に使用

牛腎臓細胞培養生ワクチン(W. Plowright):1962

世界根絶計画で広く使用(Vero 細胞培養ワクチン)

耐熱性組み換えワクチン(山内ら):1990年代

弱毒天然痘ワクチン(橋爪)をベクターとして、牛疫ウイルスH遺伝子を導入
野外試験基準(OIE)を満たした段階で中止

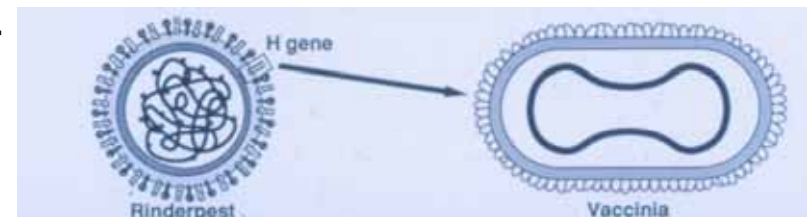


蠣崎千春

治



Walter Plowright



アジアでの牛疫撲滅

朝鮮半島における国境免疫地帯の構築:釜山・牛疫血清製造所(1911設立)

(のちに家畜衛生研究所、現在国立獣医科学検疫院釜山支院)

幅20 km長さ1200 kmの牛すべてを免疫

免疫血清とウイルスの同時注射

蠣崎ワクチン(大正11年)に切り替え

台湾

明治38年、牛疫血清製造所設立

大正9年が最後の発生

昭和24年に再発:中村ワクチンで撲滅

中国

奉天獣疫研究所の所員が東北獣医科学研究所設立に協力

(現・中国農業科学院ハルピン獣医研究所)

中村ワクチンの羊順化ワクチンで撲滅

カンボジア、タイ、ベトナム

中村ワクチンで撲滅



牛瘟(牛疫)撲滅記念碑
台湾家畜衛生研究所

世界的牛疫根絶計画 (FAO) Global Rinderpest Eradication Programme (GREP)

牛疫撲滅作戦

Pan African Rinderpest Campaign (PARC) (1987)

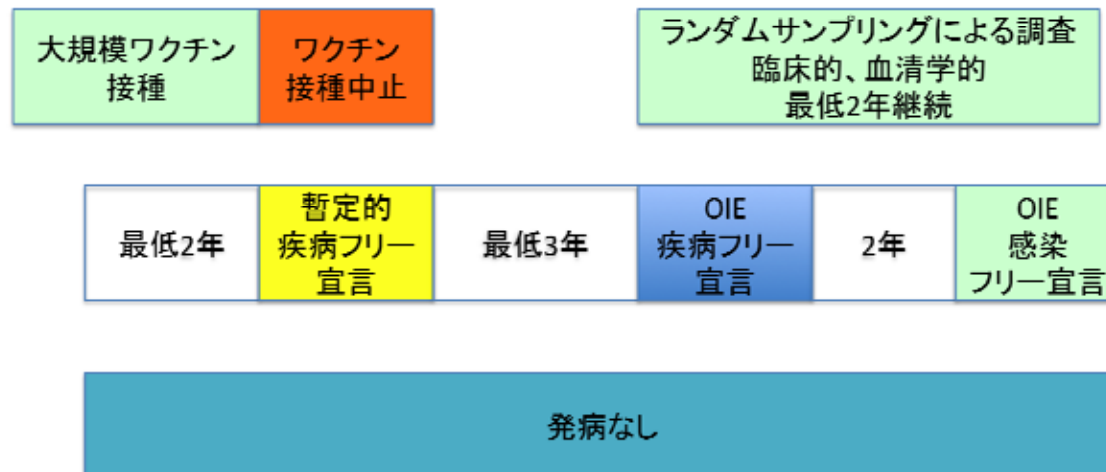
West Asia Rinderpest Eradication Campaign (1989)

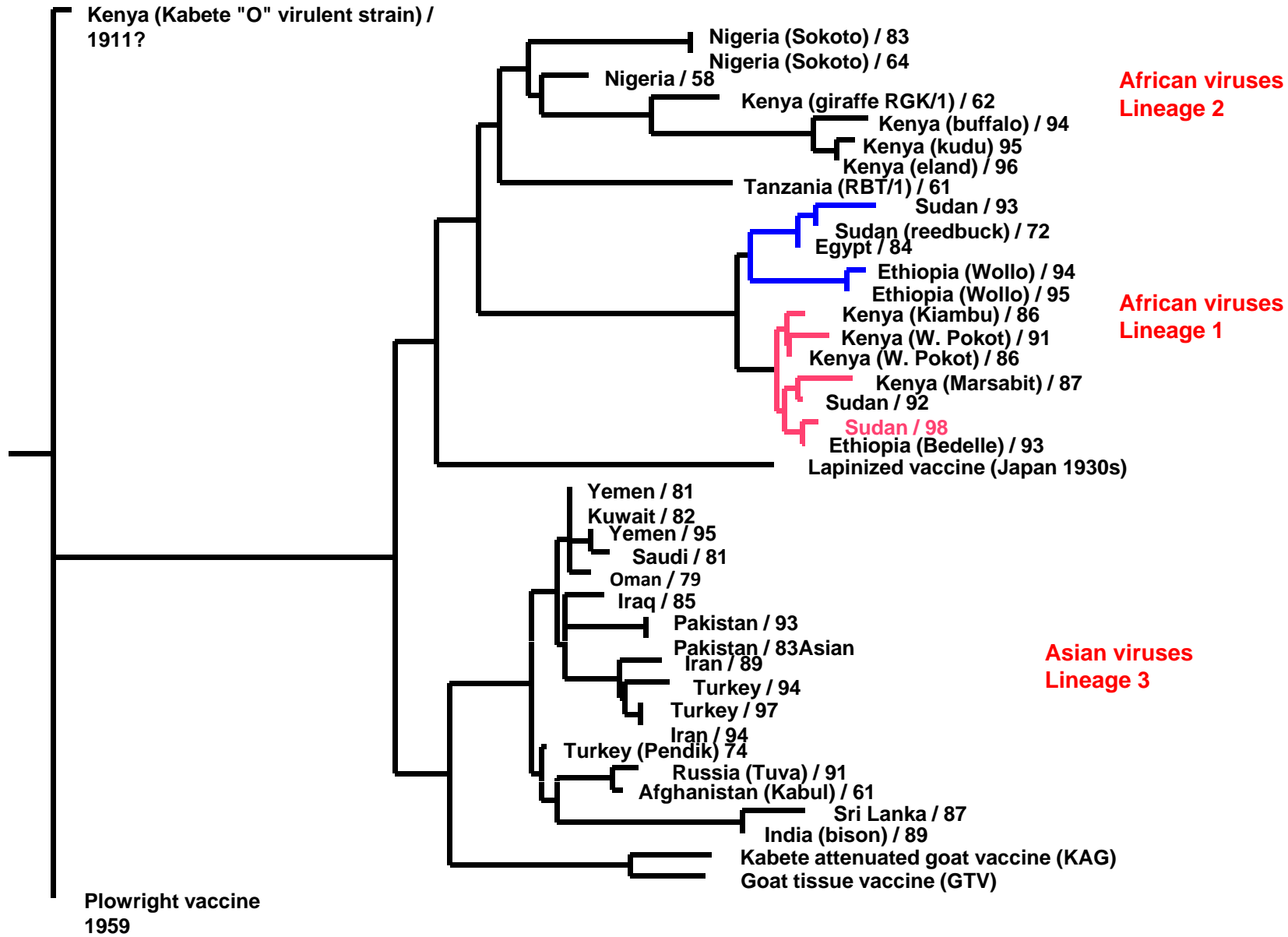
India Rinderpest Zero Campaign (1990)

South Asia Rinderpest Eradication Campaign (1992)

FAO世界的牛疫根絶計画 (1994)

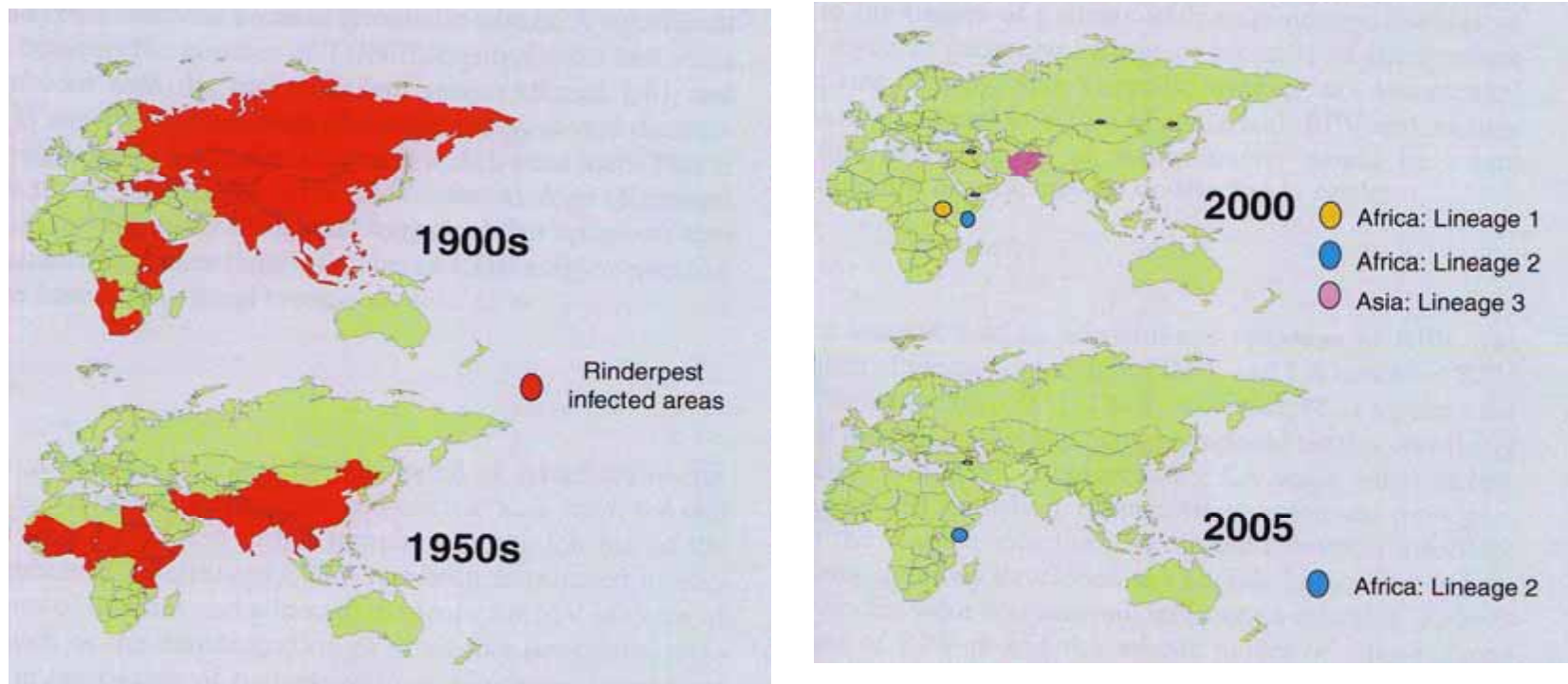
OIE Pathway (1998)





牛疫ウイルス系統樹

20世紀における牛疫分布



2001年以来発生皆無

2010年 世界的根絶宣言の予定

OIE-FAO Review Committee of Global Rinderpest Eradicationが検証中

牛疫根絶を支えた科学(天然痘との比較)

WHO天然痘根絶計画(1965~1980)

ワクチン

開発(Jenner)1796

製造法(牛、羊) 1840s

凍結乾燥法1954

診断

臨床症状

疫学所見

検査(必要な場合のみ)

電子顕微鏡観察

蛍光抗体法

FAO牛疫根絶計画(1978~2010)

発生時対策:摘発淘汰1711

免疫血清(単独/同時注射)1890s

ワクチン

不活化ワクチン(蠣崎)1918

山羊順化ワクチン1928

ウサギ順化ワクチン(中村)1938

鶏胎児順化ワクチン(中村)1953

細胞培養ワクチン1962

検査

補体結合試験(中村)1939

in vitro実験系(Vero細胞)1968

酵素抗体法 1990s

ウイルス分離(細胞)1980s

ウイルスRNA検出1980s

流行ウイルスの遺伝子型別1990s

ポリオワクチン開発の歴史

1908 Karl Landsteiner ポリオウイルスの発見

死亡した少年の脊髄乳剤をサルに接種

1934 John Kolmer ポリオ感染サルの脊髄乳剤を
ヒマ油(リシノール酸)で処理した弱毒ワクチン

1万人に接種、10名麻痺、5名死亡 対照がなかったためワクチン効果不明

1936 Maurice Brodie ポリオ感染サルの脊髄乳剤のホルマリン不活化ワクチン

3000人に接種、免疫成立せず(Brodieは自殺?)

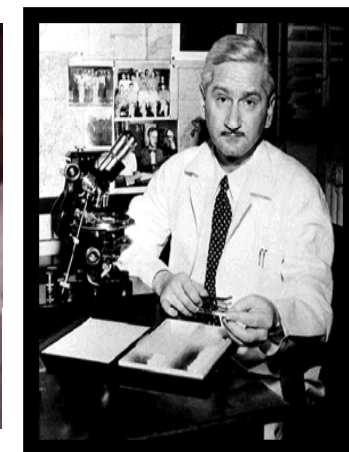
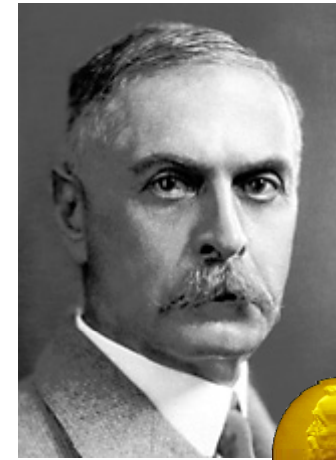
1948 John Enders, Thomas Weller, Frederick Robins (ノーベル賞、1954)

ヒト胎児細胞培養でポリオウイルス増殖を確認

1953 Jonas Salk サル腎臓細胞で増殖させたポリオウイルスでホルマリン不活化ワクチン(当初はサル睾丸細胞)の報告

1955 Salk不活化ワクチン承認

1962 Sabin経口生ワクチン承認



Cutter 事件、1955

Cutter Lab製造のSalk vaccine接種でポリオ発生

ポリオ患者204名(死亡11名)

ホルマリン処理されなかったウイルスが原因

ウイルス汚染は12万ドーズ、推定4万人がポリオウイルスに不顕性感染

Salk vaccineの品質管理1955

試験段階: National Foundationの責任、Salkのプロトコールにもとづく

製品の国家検定: Laboratory of Biologics Control (NIH)

(1901 ジフテリア免疫血清製造用のウマが破傷風に感染。毒性試験なく使用。

感染者20名、死亡14名が発生したジフテリア事件を受けて設立)

製造の際の品質管理条件が不明確(Salkプロトコールよりも簡略化)

政府のメーカー監督の法的枠組み不十分

国家検定組織

1955 Lab. Biologics Control (NIH)はDivision に格上げ(事件の3ヶ月後)

1972: FDAに移管

Cutter Labの責任

革命的判決: Cutter Labには過失ない、しかし製造責任がある。

ポリオワクチン研究で見いだされた B virus Macacine herpesvirus 1: McHV-1 (ICTV分類2009)

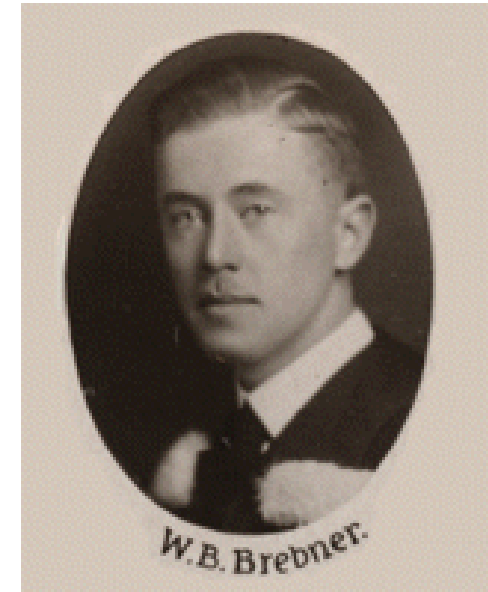
最初の感染例 :1932

Dr. William Brebner (29才)、トロント大学卒業、ニューヨーク大学助教授、
ニューヨーク市衛生局ポリオ研究部長
マカカ属サルに指を噛まれ、急性進行性髄膜脳炎で死亡
Albert Sabin (Bellvue 病院のインターン) 剖検サンプル採取
ウイルスを分離、新しいヘルペスウイルスとして B virus と命名
この経験は Sabin のその後のポリオ研究に影響を与える

ポリオワクチンとともに始まった日本での B virus 研究

伝研 (遠藤元繁) : 1960、台湾ザルからウイルス分離
予研 : 1960、1966、1972年に分離
HSV および B virus 特異的抗血清作製 (上田良昭)

検疫で見いだした病変、1972
(インドネシア産カニクイザル)



日本におけるポリオワクチン

1958: 国産不活化ワクチン製造開始

1959: 不活化ワクチン接種開始

1960: ポリオ大流行(患者5600人)
生ワクチン闘争

1961: 生ワクチン緊急輸入*
(ソ連、カナダより)

予研ポリオ検定庁舎完成

1962: 日本生ポリオワクチン研究所設立

1963:

Sabinワクチン種ウイルス到着(3月)

生ワクチン・中間製品検定合格(12月)

1964: 生ワクチン検定合格(1月)

1980: 野生株による最後のポリオ患者

*治験なしでの特例承認最初の例
新型インフルワクチン輸入が2回目



ポリオ及び脳炎ウイルス研究所Droszdov所長(1972)
日本からお礼に送られた唐獅子人形とパネル写真

ヒト免疫グロブリンによる麻疹の予防

1918 Charles Nicolle (Pasteur Inst.)

麻疹回復者の血清10 ml 注射で一時的免疫付与
回復血清と患者血液の同時注射による免疫

1940年代

ヒト免疫グロブリンの注射が普及

1964

WHO麻疹抗血清国際単位導入

標準品配布

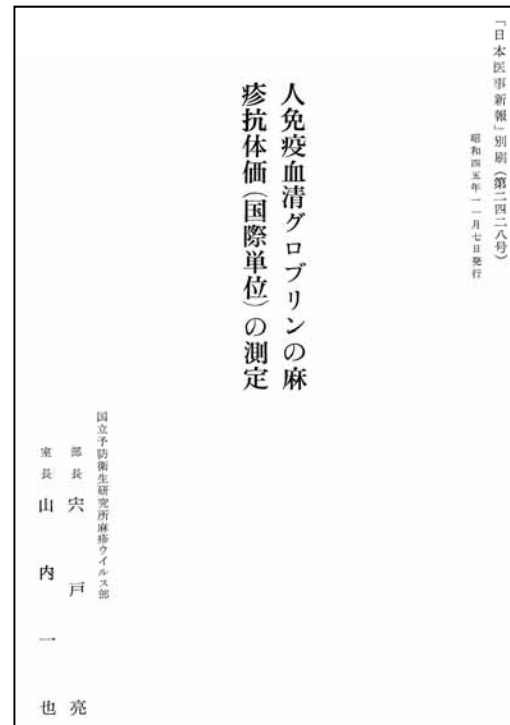
日本の検定基準に麻疹抗体測定追加

現行基準:5単位/ml以上

ワクチン接種前の乳幼児や免疫不全患者
が麻疹患者に接触した場合に使用



ノーベル賞：
発疹チフスのシラミ
媒介を証明



麻疹ワクチン開発の歴史

1954 (John Enders) 麻疹ウイルスの分離

1960 麻疹ワクチンの開発

John Enders (Edmonston株)

阪大微研・奥野良臣 (豊島株)

A.A. Smordintsev (レニングラード株)

伝研・松本稔 (杉山株)、1961

1962 麻疹ワクチン研究会

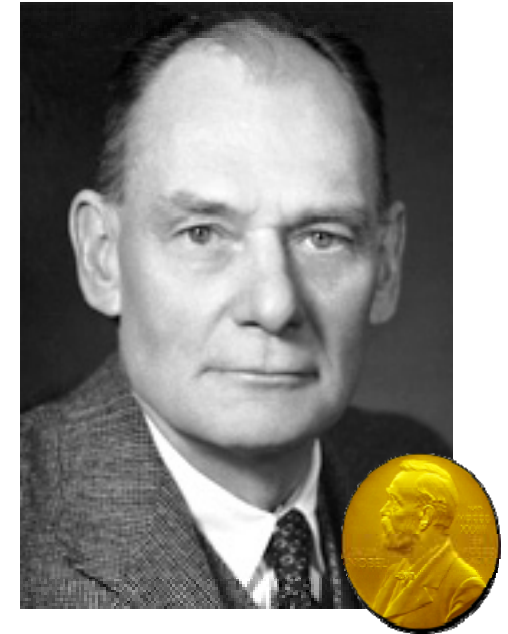
Endersワクチン(CE)、奥野ワクチン(CE)、松本ワクチン(BK)の比較実験

1963

米国Endersワクチン承認 (ヒト免疫グロブリンとの併用、のちに不活化ワクチンとの併用-KL法)

1966

日本: 奥野ワクチン、松本ワクチン承認 (KL法)



高度弱毒生 (FL)麻疹ワクチン開発 (Further attenuated live measles vaccine)

1962異型麻疹 (V.A. Filginiti)

KLワクチン、KKLワクチン接種者の自然麻疹感染で出現
発疹分布など症状が異なる
Kワクチンによるアレルギー反応の疑い

FLワクチンによる単独接種

米国: Schwarz ワクチン (Enders株)、1962

日本: CAMワクチン(田辺株)、1960年代半ば

AIK-C*ワクチン(Enders株)、1974

- AIK-C

A: America, I: Iran, K: Kitasato、C: chick embryo

Enders株をヒツジ腎臓細胞で低温(33度)変異株分離、鶏胚細胞で高い増殖性のクローンを使用

3混ワクチン(MMR)

Measles, Mumps, Rubella

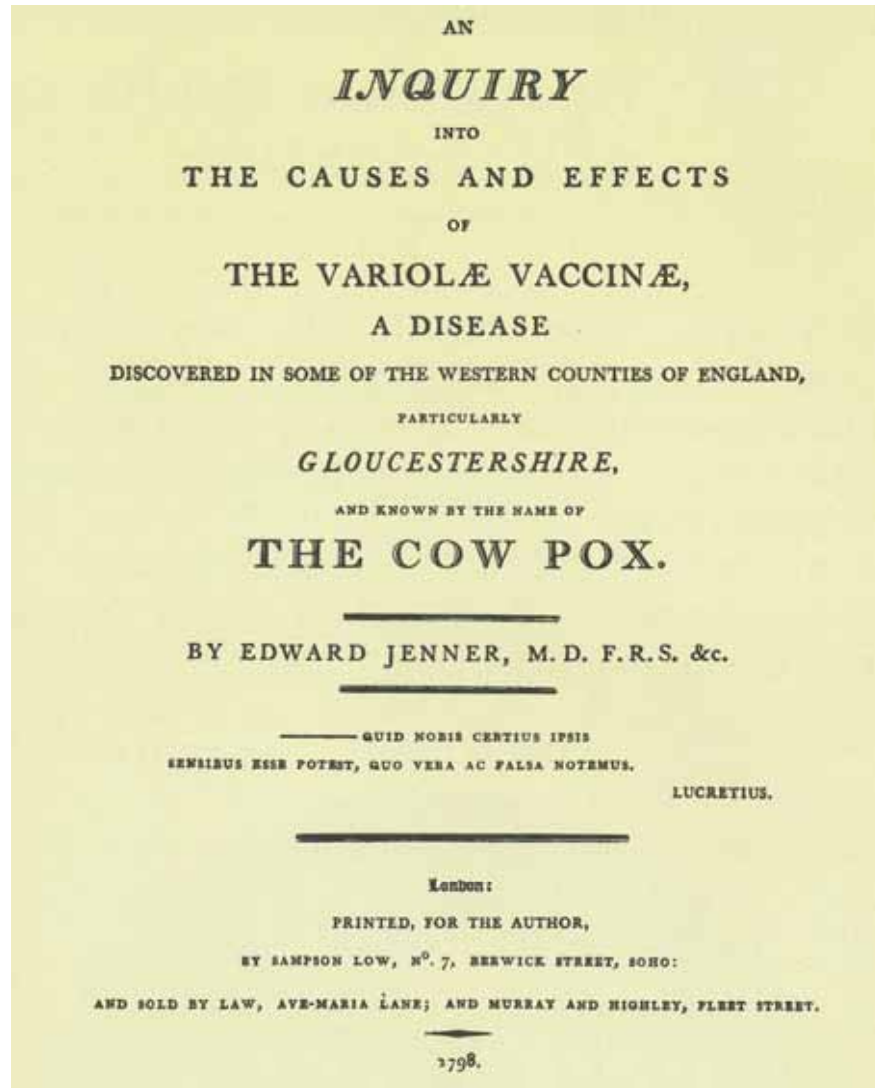
1988: MMR3混ワクチンが定期接種

1995: ムンプスワクチンによる無菌性髄膜炎発生により定期接種中止

2005: MRワクチン定期接種
ムンプス任意接種

定期接種: 集団防衛を主体

任意接種: 個人防衛を主体、集団防衛もはかる



Temple of Vaccinia
 1996 (種痘200年記念)