

8. 霊長類モデルを用いたワクチン評価のサポート機関

伊藤 靖

滋賀医科大学 病理学講座 疾患制御病態学部門

滋賀医科大学動物生命科学研究センターは、常時 600 頭以上のカンクイザルを繁殖、飼育している。また、ABSL3 実験室を整備し、カンクイザルの感染実験を実施している。これまで、本学病理学講座と動物生命科学研究センターは協力して、カンクイザルを使い、インフルエンザと COVID-19 の感染実験を行ってきた。感染実験により、カンクイザルにおけるウイルスの病原性を解明¹⁾、ワクチン及び治療薬の有効性を実証し²⁾、人における病原性とワクチン及び治療薬の有効性を予測してきた。これらの研究は、他大学、研究機関、製薬メーカー、全日本インフルエンザワクチン研究会参加のワクチンメーカーと共同で実行してきた^{3,4)}。

今回、ワクチン拠点のサポート機関に採択され、遠山有夫理事・センター長、依馬正次教授、守村敏史准教授、土屋英明技術専門職員とともに、フラッグシップ拠点とシナジー拠点のワクチン研究開発を支援していくことになった。滋賀医科大学は以下の4点を担当する。支援として、<1> カンクイザルの人工繁殖を行い、安定的に供給する体制を整備する。<2> フラッグシップ拠点及びシナジー拠点のワクチン開発に応じて、カンクイザルを供給し、また ABSL3 実験室において感染実験を行う。高度化として、<3> カンクイザル FSH と CG を開発し、人工繁殖の効率化を図る。<4> 重症化カンクイザルモデルを使い、リスクファクターをもつ人におけるワクチン有効性を予測する。

<1> に関して、カンクイザルの計画的人工繁殖のために、排卵誘発、顕微受精を行う。これにより、少ない頭数の親集団から自然繁殖より効率良く子ザルを得ることが可能となる。排卵誘発においては、ヒトの不妊治療用の FSH と CG を用いているため、1 回目の排卵誘発後、これらのヒトタンパク質に対する抗体ができ、2 回目の排卵誘発では、ヒト FSH と CG の効果が減弱し、排卵数と卵細胞成熟の効率が低下していた。そこで、高度化<3>では、カンクイザル FSH と CG を開発し、抗体ができることを予防し、2 回目以降の排卵誘発においても、1 回目の排卵誘発と同様の排卵数と卵細胞成熟を得ることを試みる。この開発により、1 回の排卵誘発と顕微受精により生まれるサルの頭数を増加させることが目標である。2020 年の COVID-19 パンデミック以降、カンクイザルの需要が世界的に高まり、輸入個体数の不安定化、輸入販売価格の高騰が起き、国内のワクチンと治療薬の開発に影響が出始めている。サルの人工繁殖技術の高度化により、海外動向に影響を受けることなく、カンクイザルを国内研究者に供給することが可能となる。

新しいワクチンの開発がフラッグシップ拠点とシナジー拠点において行われ、霊長類モデルにおける有効性評価が必要となってきた。これらの研究をサポートするために、支援<2>において滋賀医科大学において繁殖させたカンクイザルを提供する。また、カンクイザルの感染実験を行える国内施設は限られているため、滋賀医科大学の ABSL3 施設を利用し、これまで蓄積したノウハウと経験を生かし、共同でワクチン有効性評価のための感染実験を行う。

COVID-19 でみられたように、軽症で回復する人が多い一方、重症化を予防することが医療崩壊を防ぐために必要である。霊長類モデルにおいても、基礎疾患のないサルでは、SARS-CoV-2 感染において重症化することはなかった⁵⁾。高度化<4>では、感染により重症化する人あるいは基礎疾患をもつ人にも有効なワクチンを開発するために、カンクイザルの重症化モデルの樹立を試みる。薬剤の投与や遺

連絡先

〒520-2192

滋賀県大津市瀬田月輪町

滋賀医科大学 病理学講座 疾患制御病態学部門

TEL: 077-548-2171

FAX: 077-548-2423

E-mail: yasushii@belle.shiga-med.ac.jp

伝子組換え技術により、基礎疾患モデルサルを開発し、ワクチン接種後の免疫反応を測定する⁶⁾。

免疫反応は試験管内では再現できない生体反応であるため、ワクチン接種による免疫反応の測定とウイルス感染後の有効性評価のためには、動物を用いた研究開発が不可欠である。また、人における有効性と安全性を予測するため、人に近い反応を示す霊長類モデルが適している。今後のパンデミック時に迅速にワクチン接種を開始できるように、国産ワクチンの研究開発体制を整えておく必要がある。その一助として貢献できるよう、学内外の研究者と協力しながら研究を進めていく所存である。

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

参考文献

- 1) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, Muramoto Y, Tamura D, Sakai-Tagawa Y, Noda T, Sakabe S, Imai M, Hatta Y, Watanabe S, Li C, Yamada S, Fujii K, Murakami S, Imai H, Kakugawa S, Ito M, Takano R, Iwatsuki-Horimoto K, Shimajima M, Horimoto T, Goto H, Takahashi K, Makino A, Ishigaki H, Nakayama M, Okamatsu M, Warshauer D, Shult PA, Saito R, Suzuki H, Furuta Y, Yamashita M, Mitamura K, Nakano K, Nakamura M, Brockman-Schneider R, Mitamura H, Yamazaki M, Sugaya N, Suresh M, Ozawa M, Neumann G, Gern J, Kida H, Ogasawara K, Kawaoka Y. in vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 460:1021-1025, 2009.
- 2) Kitano M, Itoh Y, Ishigaki H, Nakayama M, Ishida H, Pham VL, Arikata M, Shichinohe S, Tsuchiya H, Kitagawa N, Kobayashi M, Yoshida R, Sato A, Le QM, Kawaoka Y, Ogasawara K. Efficacy of repeated intravenous administration of peramivir against highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in cynomolgus macaques. *Antimicrob Agents Chemother* 58:4795-4803, 2014.
- 3) Shiohara M, Suzuki S, Shichinohe S, Ishigaki H, Nakayama M, Nomura N, Shingai M, Sekiya T, Ohno M, Iida S, Kawai N, Kawahara M, Yamagishi J, Ito K, Mitsumata R, Ikeda T, Motokawa K, Sobue T, Kida H, Ogasawara K, Itoh Y. Inactivated whole influenza virus particle vaccines induce neutralizing antibodies with an increase in immunoglobulin gene subclones of B-lymphocytes in cynomolgus macaques. *Vaccine* 40:4026-4037, 2022.
- 4) Ishigaki H, Yasui F, Nakayama M, Endo A, Yamamoto N, Yamaji K, Nguyen CT, Kitagawa Y, Sanada T, Honda T, Munakata T, Higa M, Toyama S, Kono R, Takagi A, Matsumoto Y, Koseki A, Hayashi K, Shiohara M, Ishii K, Saeki Y, Itoh Y, Kohara M. An attenuated vaccinia vaccine encoding the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 spike protein elicits broad and durable immune responses, and protects cynomolgus macaques and human angiotensin-converting enzyme 2 transgenic mice from severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 and its variants. *Front Microbiol* 13:967019, 2022.
- 5) Ishigaki H, Nakayama M, Kitagawa Y, Nguyen CT, Hayashi K, Shiohara M, Gotoh B, Itoh Y. Neutralizing antibody-dependent and -independent immune responses against SARS-CoV-2 in cynomolgus macaques. *Virology* 554:97-105, 2021.
- 6) Tsukiyama T, Kobayashi K, Nakaya M, Iwatani C, Seita Y, Tsuchiya H, Matsushita J, Kitajima K, Kawamoto I, Nakagawa T, Fukuda K, Iwakiri T, Izumi H, Itagaki I, Kume S, Maegawa H, Nishinakamura R, Nishio S, Nakamura S, Kawauchi A, Ema M. Monkeys mutant for PKD1 recapitulate human autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Commun* 10:5517, 2019.