

特集

ワクチン拠点 (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)

9. ワクチン開発における霊長類を用いた研究ニーズ

浦野 恵美子, 保 富 康 宏

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センター

感染症パンデミックにおいてワクチン開発が極めて重要な要素であることは、今回の COVID-19 により周知となった。一般に感染症研究・創薬開発においては霊長類を用いることが基盤となっており^{1, 2)}、結核やエイズ等のワクチンや治療薬の開発において、霊長類でモデルを作製できる場合はそれらの霊長類モデルを用いることが必須となっている。また、エボラウイルスでは複数のワクチンがマウス等を用いた系によりその効果が報告されているが、ヒトにおいて治験を行っているのは霊長類で効果が認められたものだけである。

日本でサル類を用いた創薬研究が拡大した背景にはワクチン検定があり、筆者らの所属するセンターも発足当時(旧国立予防衛生研究所、現国立感染症研究所)の目的はポリオワクチン等の国家検定に用いるカニクイザルの繁殖・安定供給であった。近年、医科学研究を中心に霊長類の需要が世界的に高まっているが、一方で、輸出制限等による実験動物霊長類の減少や価格高騰に伴い、研究開発に支障を来している。このため、実験動物霊長類の安定供給と霊長類を用いた研究は、それぞれの国で独自に展開する必要がある。医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センターは我が国で唯一の医科学研究を目的とした霊長類センターであり、約 1,600 頭のカニクイザルを完全な自家繁殖により系統を維持し SPF 化している世界で唯一の機関である^{3, 4)}。また、世界的にも極めて貴重な高齢カニクイザルについても維持・管理を行っている。加えて、世界最大級の霊長類感染症施設 (ABSL2: 160 頭, ABSL3: 160 頭,

BSL3 実験室) を保有し、感染カニクイザルの作製や感染症研究が行われている。

本事業におけるサポート機関としての主な役割は、(1)安定的な SPF 霊長類の供給ならびにそれらを用いた技術支援、(2)適切な感染症霊長類モデルの作製、病態解析、そして評価系の樹立ならびに技術支援である。

カニクイザルはニホンザルやアカゲザルと同じマカク属に分類される霊長類実験動物である。カニクイザルは季節繁殖性のニホンザルやアカゲザルと異なり、通年繁殖性で約 28 日の性周期があり、他のマカク属と比較すると小型で扱いやすい。繁殖に用いるカニクイザルコロニーは遺伝学的統御がなされ、産地や家系を管理し育成・維持され、感染症研究に最適な SPF カニクイザルは年間約 200 頭を繁殖・生産している。さらに、繁殖手法や哺育・育成手法が限定される感染症施設内においても、人工授精による正常妊娠・出産に成功し、高品質な実験動物カニクイザルコロニーの維持および高度化についてもアプローチを進めている。

今回の COVID-19 では、上述したように霊長類を用いた感染症研究を行う環境が整っていたため、パンデミック後、迅速に SARS-CoV-2 感染カニクイザルの作製に取り組むことが出来た。新規感染症を含む感染症の流行状況やワクチン戦略に応じて、感染動物の作製および評価系を確立し、ワクチン開発に貢献することが本事業における役割である。COVID-19 ではパンデミック当初から高齢者において重症化リスクが高いことが報告されていたため、稀な高齢ザルを加えた検討により、感染系を樹立するとともに、カニクイザルモデルがヒトの COVID-19 病態を反映するモデル動物であることを示した^{5, 6)}。COVID-19 は、その病態が多くの場合軽症かつ複雑であり、病態の解明が急務であったが、積極的な感染拡大防止対策下のため、ヒトの臨床検体を用いた病理解析は極めて限定されていた。このため、ヒトの病態を反映する動物モデルを用いた解析が極めて重要な意味を持ち、生理学的機能および解剖学的構造においてもヒトと相似する霊長類モデルが最適である

連絡先

〒 305-0843

茨城県つくば市八幡台 1-1

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

霊長類医科学研究センター

TEL & FAX: 029-837-2053

E-mail: eurano@nibiohn.go.jp, yasutomi@nibiohn.go.jp

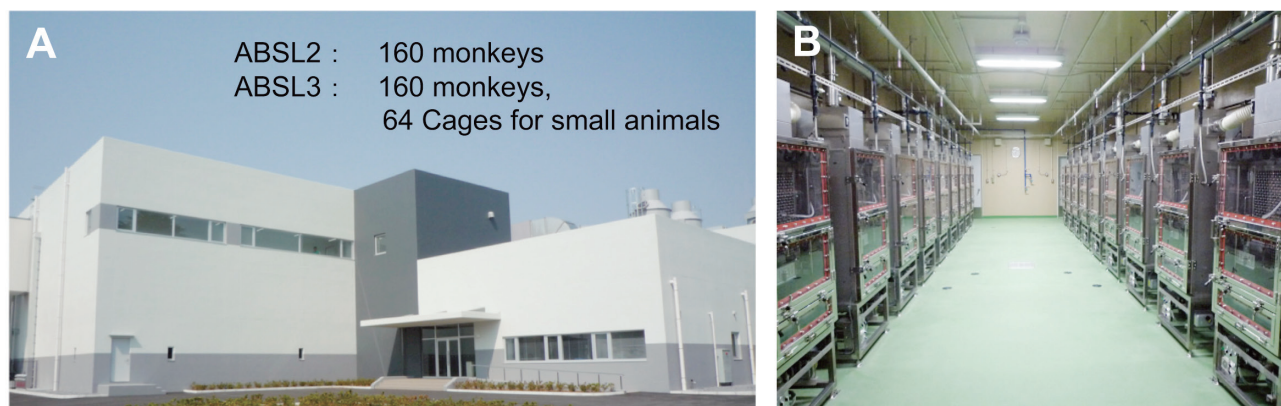


図1 霊長類医科学研究センター・霊長類高度感染症施設

A：感染症施設外観。収容数：ABSL2・3各区域160頭、小動物64ケージ。

B：ABSL3動物室。サル類は飼育ケージ・サル用陰圧アイソレーターにて飼育・管理されている。

と考えられる。パンデミックが長期化した背景には継続的な新規変異株の出現と流行があり、その度に病原性に加え現行ワクチンや治療薬の有効性に対する懸念が取り沙汰された。評価系プロトコル確立においては、モデル動物の感染病態を理解した上で、目的・出口戦略に合わせた、適切なウイルス株の使用、適切なタイミングでの評価が必須である。このため、新規変異株についても感染病態・特性をカンクイザルを用いて検証し、評価系としても確立し、現在ワクチン等医薬品評価も複数進めている。

本事業では、SCARDA各拠点との連携を強化し、霊長類を用いた研究サポートにより、ワクチンや治療薬の研究シーズの早期実用化を目指す。また、パンデミックの経験を活かし、有事・平時におけるサポート基盤の高度化を図る。安全で有効性の高いワクチンを開発するためには適切な動物モデルが不可欠である。その“適切な動物モデル”として霊長類カンクイザルモデルの有望性は高く、ワクチン開発研究において臨床応用を強力にサポートする事が期待される。

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) Estes JD, Wong SW, Brenchley JM. 2018. Nonhuman primate models of human viral infections. *Nat Rev Immunol* 18:390-404.
- 2) Foreman TW, Mehra S, Lackner AA, Kaushal D. 2017. Translational Research in the Nonhuman Primate Model of Tuberculosis. *Ilar j* 58:151-159.
- 3) Yasutomi Y. 2010. Establishment of specific pathogen-free macaque colonies in Tsukuba Primate Research Center of Japan for AIDS research. *Vaccine* 28 Suppl 2:B75-7.
- 4) Fujimoto K, Takano J, Narita T, Hanari K, Shimoza N, Sankai T, Yosida T, Terao K, Kurata T, Yasutomi Y. 2010. Simian betaretrovirus infection in a colony of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Comp Med* 60:51-3.
- 5) Urano E, Okamura T, Ono C, Ueno S, Nagata S, Kamada H, Higuchi M, Furukawa M, Kamitani W, Matsuura Y, Kawaoka Y, Yasutomi Y. 2021. COVID-19 cynomolgus macaque model reflecting human COVID-19 pathological conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118.
- 6) Urano E, Okamura T, Kamitani W, Kawaoka Y, Yasutomi Y. 2021. Comparison of young and elderly COVID-19 cynomolgus macaque models reflecting human COVID-19 pathological conditions. *Translational and Regulatory Sciences* 4:20-24.