

新しいエボラワクチンの開発に成功 ～ワクチンの有効性をサルで証明～

1. 発表者：

河岡義裕（東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ウイルス感染分野・教授）

2. 発表のポイント：

- 新しいエボラウイルス（注1）ワクチンを開発し、霊長類において、本ワクチンの有効性を示した。
- 本ワクチンは、エボラウイルスの遺伝子の一部を欠損した変異エボラウイルスを基に作製しているため、安全性が高く、ワクチン効果が高い。
- 未だにエボラ出血熱に対する治療法や予防法は確立されていないので、本ワクチンが、エボラ出血熱の制圧に向けた大きな一歩となることが期待される。

3. 発表概要：

東京大学医科学研究所の河岡義裕教授らの研究グループは、新しいエボラウイルスワクチンを開発し、霊長類において、本ワクチンが有効であることを示しました。

現在、世界保健機関（WHO）の報告によれば、西アフリカ諸国で流行しているエボラ出血熱（注1）によって、感染者数が 24,000 人以上、犠牲者数は 10,194 人にのぼっています。しかし、未だにエボラウイルスに有効なワクチンの開発には至っておらず、現在、臨床試験が行われている3種類のエボラウイルスワクチンにもその効果や安全性の問題が懸念されています。そのため、新しいエボラウイルスワクチンを開発してエボラ出血熱の予防および治療方法を確立することは最重要課題です。

本研究グループは、安全性の高いエボラワクチンを開発するため、エボラウイルスの遺伝子の一部を欠損した変異エボラウイルスを作製しました。この変異ウイルスは、特定の細胞においては増殖できますが、普通の細胞では増えることはできません。本研究グループは、開発したエボラウイルスワクチンの安全性をさらに高めるため、この変異エボラウイルスを過酸化水素水で不活化しワクチンをサルに接種してその効果を評価しました。その結果、このエボラウイルスワクチンを接種したサルは、その後、致死量のエボラウイルスを接種されても、エボラウイルスに感染しないことが明らかとなりました。

本研究成果は、エボラ出血熱の制圧に向けた大きな一歩となることが期待されます。

本研究成果は、2015年3月26日（米国東部時間）に、米国科学雑誌「Science」のオンライン速報で公開されます。

なお、本研究は、東京大学、米国ウイスコンシン大学、米国国立衛生研究所（NIH）と共同で行ったものです。

4. 発表内容：

<研究の背景と経緯>

エボラ出血熱は、エボラウイルスに感染することによって起きる感染症です（図1）。致死率が非常に高く、効果的な治療薬やワクチンがないため、公衆衛生上非常に深刻な問題を引き起こしています。西アフリカ諸国におけるエボラ出血熱の流行は、2014年3月のギニアでの集団発生が引き金となり、住民の国境を越える移動により隣国へと流行が拡大しています。2015年3月15日現在の世界保健機関（WHO）の報告によると、エボラ出血熱の患者数は24,000人を超えており、そのうち10,194人が死亡しています。欧米諸国でも、流行地から帰国した医療関係者を中心に、数名の感染者が出ています。日本でも、流行地からの帰国者の中に、エボラ出血熱の疑いのある人が出ています。現在までのところ陽性患者は出ていませんが、日本にもエボラウイルスが入ってくる可能性は大いにあります。そのため、エボラ出血熱の予防・治療方法を確立することは急務です。

現在、3種類のエボラワクチンの臨床試験が行われていますが、その効果や安全性の問題が懸念されています。そのため、安全性が高く効果的な新規エボラワクチンの開発が望まれています。

<研究の内容>

これまでに河岡教授らの研究グループは、エボラウイルスの増殖に必須の遺伝子 VP30 を欠損した変異エボラウイルス（以後、“エボラ ΔVP30 ウイルス”（注2）と呼ぶ）を、人工的に作製していました。このエボラ ΔVP30 ウイルスは、通常の細胞では増えませんが、VP30 蛋白質を発現する人工細胞で効率良く増殖することができます（図2）。したがって、エボラ ΔVP30 ウイルスは、特定の人工細胞でしか増えられないため安全であり、現在臨床試験が行われている他のエボラワクチンと異なり、エボラ ΔVP30 ウイルスは、エボラウイルスを構成するほぼ全てのウイルス蛋白質を有するため、より高いワクチン効果が期待されます。

本研究グループは、エボラ ΔVP30 ウイルスのワクチンとしての効果を調べるために、1000万個のエボラ ΔVP30 ウイルスをサルに筋肉内接種し、4週間後に、致死量のエボラウイルスを感染させました。エボラ ΔVP30 ウイルスを接種していないサルが全て死亡したのに対して、エボラ ΔVP30 ウイルスを接種したサルは生き残りました。これは、エボラ ΔVP30 ウイルスの接種によって、エボラウイルスに対する免疫がつくことを示すものです。

エボラ ΔVP30 ウイルスをワクチンとして使用し、人に接種することを想定する場合、安全性に配慮して、生きていたウイルスの毒性を弱めた生ワクチンではなく、その毒性を取り除いた不活化ワクチンであることが望まれます。より安全なエボラウイルスワクチンを開発するため、本研究グループは、エボラ ΔVP30 ウイルスの不活化の方法について、1) ガンマ線を用いた方法と、2) 過酸化水素水を用いた方法を検討し、エボラ ΔVP30 ウイルスのワクチン効果の評価試験を行いました。不活化したエボラ ΔVP30 ウイルスのワクチンを2回接種したサルに、致死量の野生型エボラウイルスを感染させたところ、ワクチン接種をしなかったグループのサルとガンマ線で不活化したエボラウイルスのワクチンを接種したグループのサルは全て死亡しました。それに対して、過酸化水素水で不活化したエボラ ΔVP30 ウイルスのワクチンを2回接種したグループのサルは全て生き残り、またエボラ出血熱の臨床症状も示しませんでした（図3）。

以上の結果から、過酸化水素水で不活化したエボラ ΔVP30 ウイルスを免疫したサルは、エボラウイルス感染を防御することが分かりました。

<今後の展開>

本研究結果によって、過酸化水素水で不活化したエボラ ΔVP30 ウイルスは、安全性が高く、効果的な新規エボラワクチンとして有望であることが示されました。本ワクチンによって、現在臨床試験が行われている3種類のエボラワクチンの問題点が解決できる可能性が高く、エボラ制圧に向けて大きな一歩となることが期待されます。

今後は、少ない回数での免疫でも十分なワクチン効果を発揮できるよう、不活化したエボラ ΔVP30 ウイルスの免疫原性を高める方法を模索します。また、早期実用化を目指して、人に接種できる安全性基準を満たしたワクチン製造や臨床試験等を進めていく予定です。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Science」（米国東部時間3月26日のオンライン版）

論文タイトル：An ebola whole virus vaccine is protective in nonhuman primates.

著者：Andrea Marzi, Peter Halfmann, Lindsay Hill-Batorski, Frederike Feldmann, W. Lesley Shupert, Gabriele Neumann, Heinz Feldmann and Yoshihiro Kawaoka*

6. 注意事項：

日本時間3月27日（金）午前3時（米国東部時間：3月26日（木）午後2時）以前の公表は禁じられています。

7. 問い合わせ先：

河岡 義裕（カワオカ ヨシヒロ）

東京大学 医科学研究所 感染・免疫部門 ウイルス感染分野 教授

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

Tel：03-5449-5310 Fax：03-5449-5408

E-mail：kawaoka@ims.u-tokyo.ac.jp

（海外出張中のため、電話は取り次ぐ形となります。

なるべくメールでお問い合わせください）

8. 用語解説：

（注1）エボラウイルス、エボラ出血熱

エボラ出血熱は、エボラウイルスが感染することによって起こる感染症です。感染したヒトまたは動物の血液などの体液と直接接触した場合に感染する危険があります。致死率が高く、さらに未だに確立された予防・治療法がないため、公衆衛生上深刻な問題となっています。ウイルス粒子はひも状の形態をしています（図1）。エボラウイルスの遺伝子は、図2に示すように、核蛋白質（NP）、ポリメラーゼ補因子（VP35）、主要マトリックス蛋白質（VP40）、ウイルス粒子表面糖蛋白質（GP）、転写活性化因子（VP30）、マイナーマトリックス蛋白質（VP24）、RNA依存性RNAポリメラーゼ（L）といったウイルス蛋白質をコードしています。感染した細胞内では、新しく複製されたウイルス遺伝子や、数種類のウイルス蛋白質が集合して、子孫ウイルスが産生されます。

(注2) エボラ Δ VP30 ウイルス

エボラウイルス遺伝子がコードする転写活性化因子 VP30 は、エボラウイルスの増殖に必須の蛋白質です。エボラ Δ VP30 ウイルスは、VP30 をコードする遺伝子を欠損させることによって、人工的に作製した遺伝子組換えウイルスです。この変異ウイルスは、普通の細胞では増えませんが、VP30 蛋白質を発現する人工細胞では効率良く増殖することができます。

9. 添付資料：

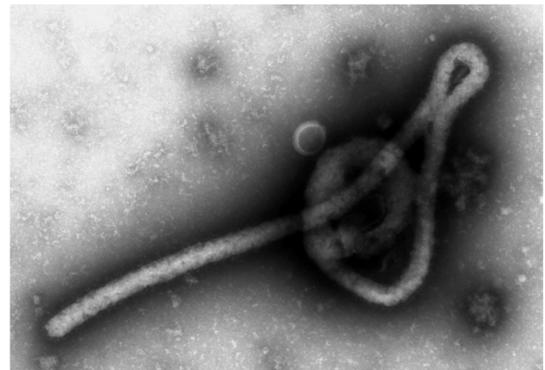
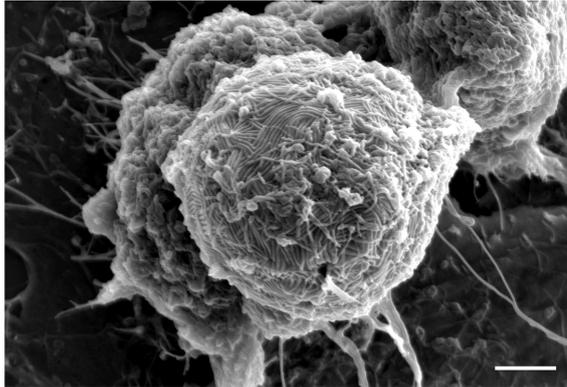


図1：エボラウイルスの電子顕微鏡写真

(左図) 細胞に感染させた、エボラウイルスの形状を走査型顕微鏡にて観察しました。写真中のバーは $2\mu\text{m}$ (マイクロメートル) の大きさを示します。(右図) 透過型電子顕微鏡で撮影したエボラウイルス。

電子顕微鏡写真提供：東京大学医科学研究所 野田岳志 准教授

増殖性を抑制したエボラ Δ VP30ウイルス (増殖に必須のVP30を欠損)

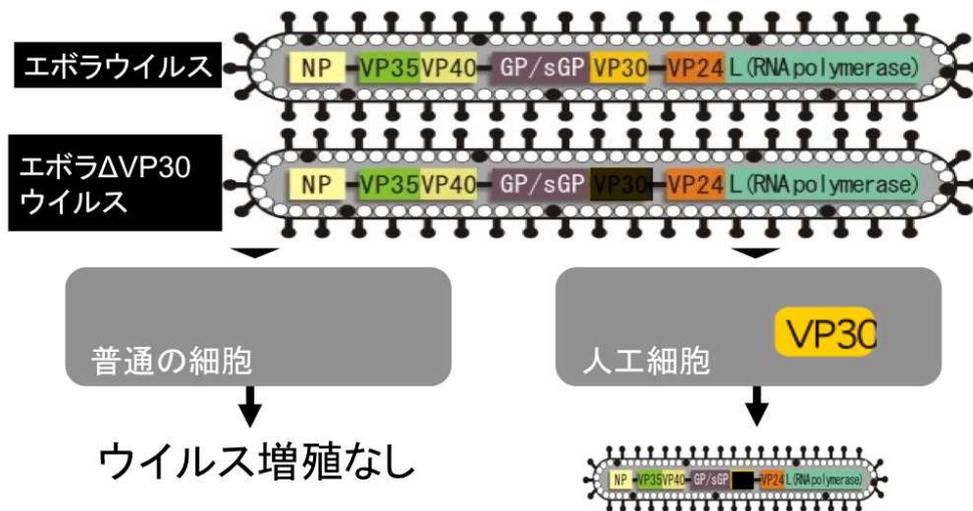


図 2 : 増殖性を抑えたエボラ Δ VP30 ウイルス

エボラ Δ VP30 ウイルスとは、人工的に作製した、エボラウイルスの増殖に必須な VP30 遺伝子を欠損した変異エボラウイルスです。このエボラ Δ VP30 ウイルスは、通常の細胞では増えませんが、VP30 蛋白質を発現する人工細胞で効率良く増殖することができます。

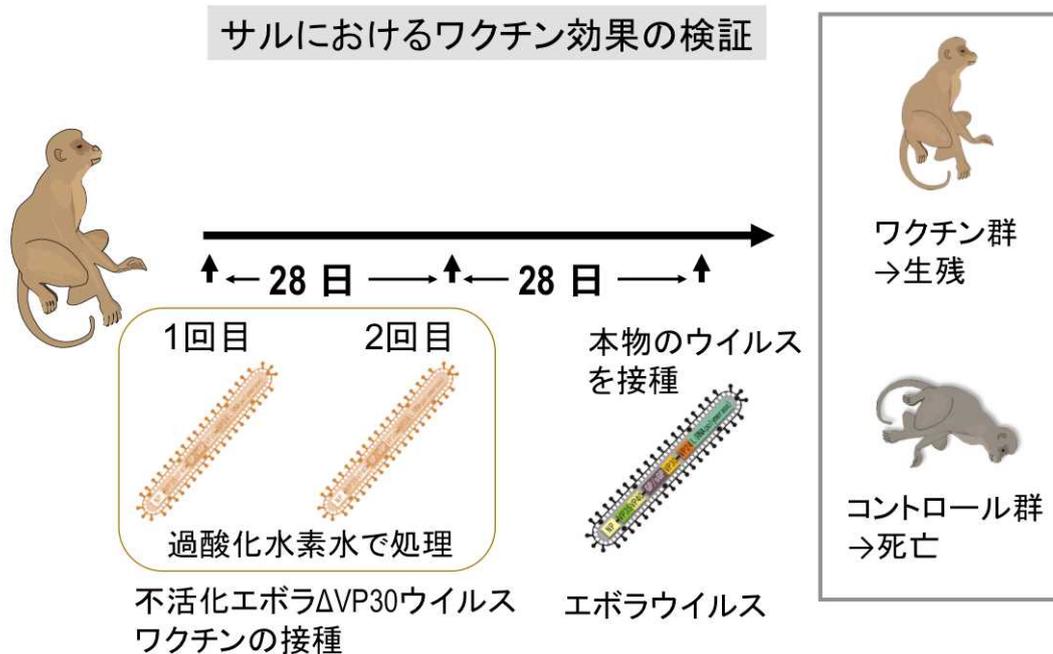


図 3 : 不活化したエボラ Δ VP30 ウイルスの、サルにおけるワクチン効果の検証

過酸化水素水で不活化したエボラ Δ VP30 ウイルスワクチンを、サルに2回接種しました。その後、致死量の野生型エボラウイルスを感染させたところ、ワクチンを接種しなかったグループ（コントロール群）のサルは全て死亡しましたが、ワクチンを接種したグループのサルは全て生き残りました。