

オリゴマンノース糖鎖被覆リポソーム(OML)を用いた次世代ワクチンの開発技術

試験研究計画名：牛の放牧管理の効率化・生産性向上のための牛小型ピロプラズマ病ワクチンの実証研究

地域戦略名：牛の放牧管理の効率化・生産性の向上

研究代表機関名：(国) 帯広畜産大学・原虫病研究センター

地域の競争力強化に向けた技術開発のねらい：

牛の小型ピロプラズマ病は、マダニ媒介性の赤血球内寄生性ピロプラズマ原虫を原因とし、貧血、発熱、繁殖障害を起こすことで、肥育効率や乳量を低下させ、わが国で大きな経済的被害を生じさせています。しかしながら、現在では本疾病に対する有効な予防ワクチンは存在していません。これまでの基礎研究の結果、牛小型ピロプラズマ病に対する予防用ワクチンを開発するためには、いかにして免疫宿主にワクチン抗原に対する Th1 免疫応答を強化できるかに課題が集約されてきました。そこで、その小型ピロプラズマ病を開発事例の対象とし、次世代ワクチンの開発技術に関する研究に取り組みました。

開発技術の特性と効果：

ワクチンを開発するためには、ピロプラズマ原虫が嫌う宿主の免疫排除エフェクター (Th1 免疫) を強化できる“新たなアジュバント技術の開発”が不可欠です。

本研究で開発してきたオリゴマンノース糖鎖被覆リポソーム (OML) は、新たなアジュバントと言えます (図 1)。その特徴は、1) 生体物質で構成される OML は外部にマンノース糖鎖を提示しており、マンノース受容体を持つマクロファージなどの抗原提示細胞に効率よく取り込まれ、2) 取り込んだ抗原提示細胞は速やかに活性化し、領域リンパ節に遊走します。その後、3) Th1 免疫応答に不可欠なインターロイキン 12 を放出し、CD4 陽性 T 細胞や細胞障害性 T 細胞 (CTL) を活性化できます。したがって、OML とは封入抗原に特異的な Th1 免疫応答を、免疫宿主に独占的に誘導・強化できるワクチンアジュバントです。

この OML の技術を畜産衛生上大きな問題となっている牛小型ピロプラズマ病に応用し、病原となるタイレリア原虫の膜抗原 (MPSP) を OML に封入した OML ワクチンを製造し、その効果の検証を行いました。その結果、OML ワクチンは牛においても封入抗原に特異的な Th1 免疫応答を誘導できることを確認しました (図 2)。さらに、牛を用いた人工感染実験において、OML ワクチンを投与した牛では、その後に

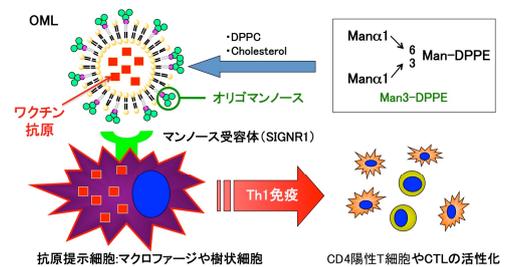


図 1：新規不活化ワクチンの開発を可能としたオリゴマンノース糖鎖被覆リポソーム (OML)

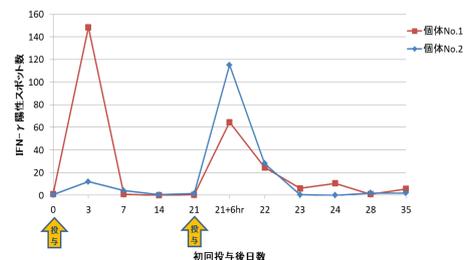


図 2：OML ワクチンを 2 回牛に投与した後の封入抗原に特異的な Th1 免疫応答の推移

感染させた原虫増殖を抑制し、病態進行による発熱や体重減少を有意に回避できることを突き止めました（図3）。さらに、牛小型ピロプラズマ病が頻発している牧野にて野外牛試験を実施した結果、一部の試験牧野では、OML ワクチン群は感染率及び貧血率ともに有意なワクチン効果を示す結果を得ました（図4）。一方で、明確なワクチン効果を得られなかった試験牧野もあり、本ワクチンの実用化についてはさらなる研究が必要となっています。

開発技術の経済性：

本研究で作製した牛小型ピロプラズマ病に対する OML 試験ワクチンの製造記録からワクチン製剤の製造原価を試算したところ、1 頭 1 回分は約 400 円となりました。牛小型ピロプラズマ病に対するワクチンの場合は、最初の年に 2 回投与することになります。製品としての販売価格はおよそ 1,000 円程度になると考えられ、1 頭に 2~3 回投与すると 1 頭当たりの経費は 2,000~3,000 円となり、従来の他種ワクチン相当の対価となります。これに対し、一般的な放牧牛のダニ対策費用をフルメトリン製剤の経費で試算すると、放牧牛 1 頭当たり 1 回 450 円~750 円で、塗布回数を 6~10 回とすると 1 頭当たり 3,000~9,000 円と試算され、処置回数も費用も大幅な軽減が期待されます。また OML ワクチンは、生ワクチンや不活化ワクチンと比べて、ワクチンロットによる効果の不安定性の解消にかかるコスト、病原体の大量生産のための培養技術の確保にかかるコスト、及び病原性の復帰を阻止し完全な不活化にかかるコストなどがかからないため、安定性、生産性、及び安全性等に関する開発コストを抑えることができます。

OML ワクチンは、1) さまざまな病原体への更なる多価ワクチンを開発できる可能性、2) 人やペットの医療へ新たなワクチン戦略を提供できる可能性、さらには 3) 病原体の流行に沿って迅速にワクチンを構築できる可能性、がある創造性に満ちた次世代のワクチンです。

技術導入にあたっての留意点：

本研究で実施した牛小型ピロプラズマ病に対する OML ワクチンの開発については、今後、大規模臨床試験（GCP 試験）の実施等、実用化に向けてさらなる研究が必要となります。一方で、これまでに OML ワクチンの製造、保存、規格、各種検査法、（非）臨床試験の実施法、法的整備等の要件や手順書を整備してきました。これらのノウハウやマニュアルに従って開発研究を実施すれば、OML 技術の次世代ワクチン開発に貢献することが期待できます。

研究担当機関名：

（国）帯広畜産大学、（株）共立製薬、東海大学、（研）産業技術総合研究所

お問い合わせは：（国）帯広畜産大学・原虫病研究センター

電話 0155-49-5649 E-mail yokoyama@obihiro.ac.jp

執筆者：横山 直明

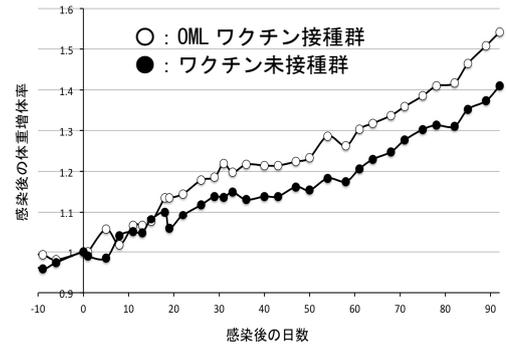


図3：OML ワクチン接種牛に小型ピロプラズマを人工感染させた後の体重増倍率の推移（感染時を 1.0 とする平均値）

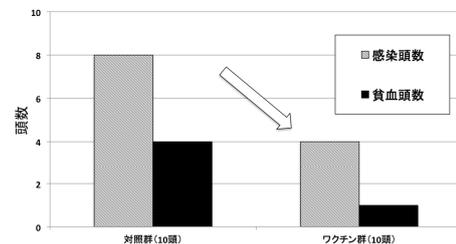


図4：牛小型ピロプラズマの感染と貧血の発生比較