

沖縄県委託事業

平成 27 年度 沖縄感染症研究拠点形成促進事業（創薬研究分野）

「ウイルスワクチンを安心安全に生産するための
先端遺伝子工学技術の開発」

委託業務成果報告書

（概要版）

平成 2 8 年 3 月

公益財団法人 沖縄科学技術振興センター

目次

第1章 事業の概要

1. 事業の目的と概要	1
(1) 事業の目的	1
(2) 事業の概要	1
(3) 業務内容および実施方法	1
2. 共同研究事業の実施計画	2
(1) 事業の実施計画	
(2) 事業の実施体制	3
(3) 委託先における事業実施体制	4
3. 共同研究事業の内容	5
(1) 研究開発項目	5
(2) 再委託先における研究体制	6

第2章 事業の内容

1. 情報発信・連携促進等	8
(1) キックオフ・ミーティングおよび研究実施者会議の開催	8
(2) 感染症ワクチン開発研究セミナーの開催	8
(3) シンポジウムの開催	12
2. 共同研究事業の推進	15
(1) 研究成果の概要	16
研究開発項目【3-1】:人工遺伝子の設計・合成とワクチン量産プロセスの開発	
3-1-1 「ワクチンの人工遺伝子の創製」	
3-1-2 「ワクチン用人工遺伝子の配列設計法の開発」	
3-1-3 「ワクチン用人工遺伝子のカイコへの高効率な導入・発現の技術開発」	
3-1-4 「ワクチン量産プロセスの開発」	
研究開発項目【3-2】:沖縄産カイコを新たなワクチン供給源とするための技術開発	
3-2-1 「ワクチン製造を目的とする沖縄産カイコの生産技術開発」	
研究開発項目【3-3】:ワクチンの有効性と安全性の解析	
3-3-1 「日本脳炎ワクチンの有効性と安全性の検証」	
3-3-2 「デングワクチンの有効性と安全性の検証」	
3-3-3 「ウイルスワクチンの構造・物性の解析と評価」	
(2) 研究推進委員会	26
(3) ネットワークの構築	29

参考資料

1. 本事業に関連する外部発表一覧	31
2. シンポジウム講演要旨	33

第 1 章 事業の概要

第1章 事業の概要

1. 事業の目的と概要

(1) 事業の目的

本事業は、ウイルスによる感染症に抗ずる対策として新規のバイオ技術によってウイルスワクチンを開発し、その成果を核として世界が注目する研究開発および産業の拠点を沖縄に形成させることを目的とする。

(2) 事業の概要

(事業概要)

ウイルス対策の新規バイオ技術によって、世界が注目する研究開発・産業拠点を沖縄に形成させることを目的とする。従来は対処困難だったウイルスに対し、安心安全な方法で迅速にワクチンを準備し、ウイルス対応を大幅に時間短縮させる技術を開発する。今後想定される各種ウイルスによる危機に対しても汎用的に使うことのできる先端遺伝子工学技術を開発するとともに、関連分野の研究機関や民間企業の人的交流を活性化し、医薬品業界等が結集する感染症対策イノベーション創出の核を育成させる。

(研究概要)

病原性のウイルス自体を用いずにウイルス遺伝子情報の必要部分のみを基にワクチン生産用の人工的な遺伝子を作製し、カイコの蛹の体内でワクチン用タンパク質を発現させ量産するシステムの研究開発を行う。新型インフルエンザウイルス（H7型、H9型）及びフラビウイルス（デングウイルス、西ナイルウイルス、日本脳炎ウイルス）などの抗原部分の遺伝子に大量発現モチーフを設計、挿入した人工遺伝子を化学合成し、カイコ蛹の中で病原性を伴わない抗原タンパク質だけを生産させて顆粒状の物質として精製する。また、沖縄産カイコ（エリ蚕）の物質生産の特性を活用し、家蚕の場合とは異なる優れた性状のワクチン・タンパク質の創出や、より高い生産性が可能になるような、新たなワクチン供給源とするための技術開発を行う。得られる産生物それぞれの物性・構造を解析するとともに免疫応答の機能解析を行い、ワクチンとしての有効性と安全性の評価を実施することにより、新型インフルエンザウイルスとフラビウイルスのワクチン量産システムを実証する。

(3) 業務内容および実施方法

本事業では、1. 事業マネジメント、2. 研究ネットワーク形成、3. 共同研究事業の3つを主な内容とする。

1. および2. としては、セミナー・シンポジウム（各1回／年）の開催による情報発信を行い、ネットワークの形成を促進する

3. については次の3つの研究開発項目を分担課題とする。

2. 共同研究事業の実施計画

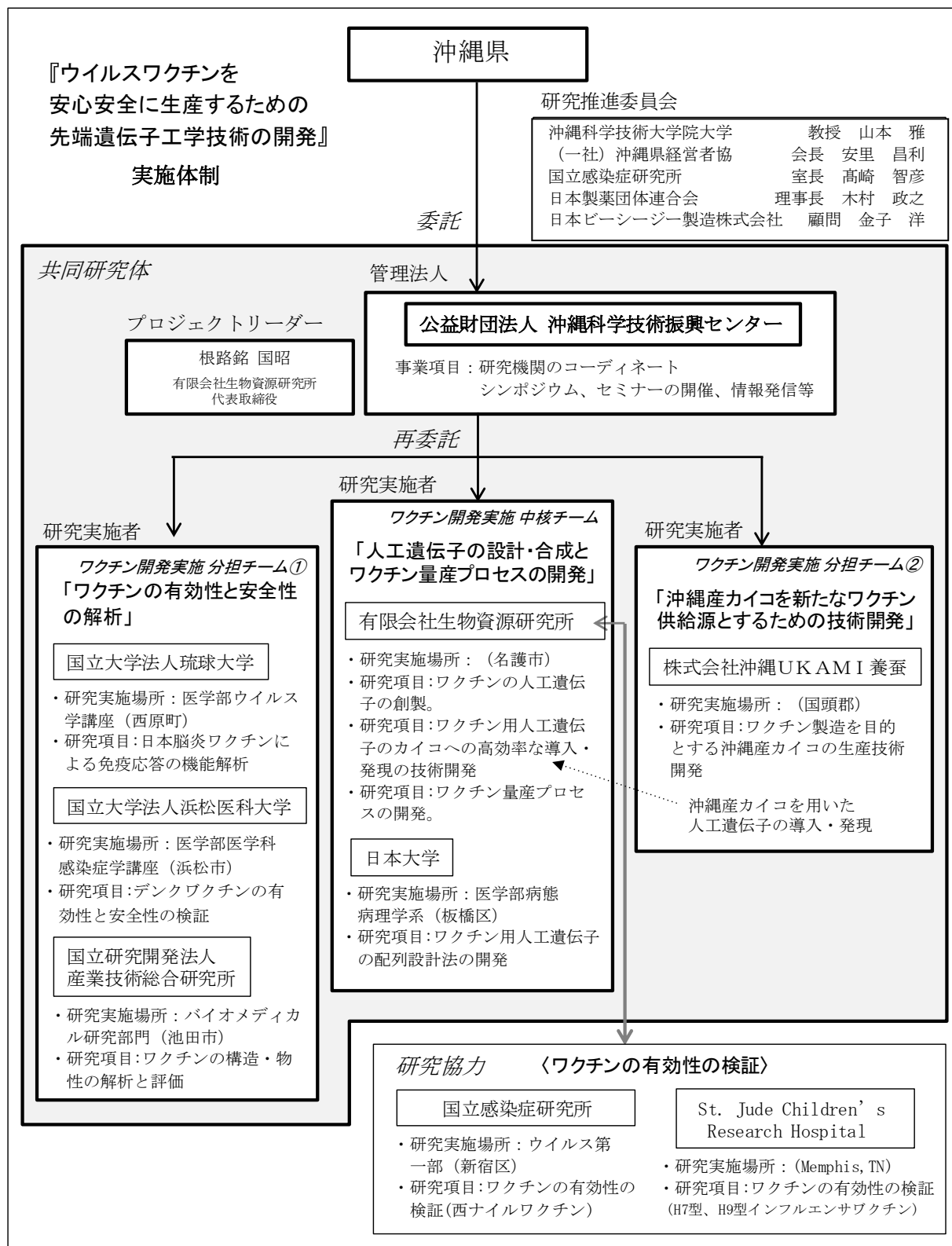
(1) 事業の実施計画

委託期間：平成27年8月10日 から 平成28年3月31日まで

研 究 項 目	平成27年度											
	平 2 7 年									平成28年		
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
研究開発項目【3-1】 「人工遺伝子の設計・合成と ワクチン量産プロセスの開 発」												
○データの整理												
研究開発項目【3-2】 「沖縄産カイコを新たなワク チン供給源とするための技 術開発」												
○データの整理												
研究開発項目【3-3】 「ワクチンの有効性と安全性 の解析」												
○データの整理												
研究推進委員会							○				○	
シンポジウム											○	
セミナー									○			
○報告書作成												

(2) 事業の実施体制

本事業では、公益財団法人沖縄科学技術振興センターを管理法人として、下記の体制で事業を遂行した。



(3) 委託先における事業実施体制

実施機関については、公益財団法人沖縄科学技術振興センターを管理法人として、3つの研究開発課題について、以下の研究機関で分担実施する。

中核研究所

有限会社 生物資源研究所 (沖縄県名護市字中山 893-2)

分担研究所

- ・株式会社 沖縄 UKAMI 養蚕 (沖縄県国頭郡今帰仁村字平敷 267-1-D)
- ・国立大学法人 琉球大学 大学院医学研究科 ウイルス学講座
(沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地)
- ・国立大学法人 浜松医科大学 医学部 医学科感染症学講座
(静岡県浜松市東区半田山 1-20-1)
- ・日本大学 医学部 病態病理学系微生物学分野 (東京都板橋区大谷口上町 30-1)
- ・国立研究開発法人 産業技術総合研究所 生命工学領域 バイオメディカル研究部門
関西センター (大阪府池田市緑丘1-8-31)

委託先：公益財団法人 沖縄科学技術振興センター

(主たる事業実施場所)

〒904-2234 沖縄県うるま市字州崎 5-1

沖縄バイオ産業振興センター 215 号室

TEL : 098-921-2500 FAX : 098-921-4700

(その他の事業実施場所)

—

3. 共同研究事業の内容

(1) 研究開発項目

研究開発項目【3-1】 人工遺伝子の設計・合成とワクチン量産プロセスの開発

3-1-1. 「ワクチンの人工遺伝子の創製」

実施機関：有限会社 生物資源研究所

3-1-2. 「ワクチン用人工遺伝子の配列設計法の開発」

実施機関：学校法人日本大学 日本大学医学部

3-1-3. 「ワクチン用人工遺伝子のカイコへの高効率な導入・発現の技術開発」

実施機関：有限会社 生物資源研究所

3-1-4. 「ワクチン量産プロセスの開発」

実施機関：有限会社 生物資源研究所

研究開発項目【3-2】 沖縄産カイコを新たなワクチン供給源とするための技術開発

3-2-1. 「ワクチン製造を目的とする沖縄産カイコの生産技術開発」

実施機関：株式会社 沖縄 UKAMI 養蚕

3-2-2. 「沖縄産カイコを用いた人工遺伝子の導入と発現」

実施機関：有限会社 生物資源研究所

※3-1-3. に含めて実施。

研究開発項目【3-3】 「ワクチンの有効性と安全性の解析」

3-3-1. 「日本脳炎ワクチンによる免疫応答の機能解析」

実施機関：国立大学法人 琉球大学 大学院医学研究科

3-3-2. 「デングワクチンの有効性と安全性の検証」

実施機関：国立大学法人 浜松医科大学

3-3-3. 「ウイルスワクチンの構造・物性の解析と評価」

実施機関：国立研究開発法人 産業技術総合研究所

(2) 再委託先における研究体制 (研究開発項目順)

実施責任者 (プロジェクト・リーダー)

根路銘 国昭

有限会社 生物資源研究所 所長 兼 代表取締役

本事業の再委託先 6 機関については、次頁に記す。 (研究開発項目順)

再委託先 1：有限会社 生物資源研究所

(主たる研究実施場所)
〒905-0004 沖縄県名護市中山 893-2
有限会社 生物資源研究所

再委託先 2：学校法人日本大学 日本大学医学部

(主たる研究実施場所)
〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1
学校法人日本大学 日本大学医学部

再委託先 3：株式会社 沖縄 UKAMI 養蚕

(主たる研究実施場所)
〒 905-0423 沖縄県国頭郡今帰仁村字平敷 267-1-D
株式会社 沖縄UKAMI養蚕 事務所
(その他の研究実施場所)
沖縄県国頭郡今帰仁村字今泊 3933 (旧兼次中学校 2 階教室)
株式会社 沖縄 UKAMI 養蚕 養蚕場

再委託先 4：国立大学法人 琉球大学

(主たる研究実施場所)
〒 903-0215 沖縄県西原町字上原 207 番地
琉球大学医学部 基礎研究棟8階ウイルス学講座実験室および同附属動物実験施設

再委託先 5：国立大学法人 浜松医科大学

(主たる研究実施場所)
〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目 20 番 1 号
国立大学法人 浜松医科大学 医学部 感染症学講座

再委託先 6：国立研究開発法人 産業技術総合研究所

(主たる研究実施場所)
〒563-8577 大阪府池田市緑丘 1-8-31
国立研究開発法人産業技術総合研究所関西センター 高分子化学実験棟
(その他の研究実施場所)
国立研究開発法人産業技術総合研究所 つくばイノベーションアリーナ推進センター共用
施設運営ユニット共用施設ステーションが運営する次の事業所の電子顕微鏡施設
・ 〒563-8577 大阪府池田市緑丘 1-8-31 関西センター 関西産学官連携研究棟
・ 〒305-8566 茨城県つくば市東 1-1-1 つくばセンター第 6 事業所 6-9 棟
・ 〒305-8565 茨城県つくば市東 1-1-1 つくばセンター第 5 事業所 5-1 棟
・ 〒305-8562 茨城県つくば市東 1-1-1 つくばセンター第 4 事業所 4-3 棟

第2章 事業の内容

第2章 事業の内容

1. 情報発信・連携促進等

(1) キックオフ・ミーティングおよび研究実施者会議の開催

1. 日 時：平成27年9月8日（火）15：00～18：00
2. 会 場：オリオン嵐山ゴルフ倶楽部内 会議室
(沖縄県国頭郡今帰仁村字呉我山654-32)
3. 主 催：公益財団法人 沖縄科学技術振興センター、有限会社 生物資源研究所
4. 参加者： 22名

本事業の始動に伴い、委託元である沖縄県、管理法人、研究実施者6機関が一堂に会して事業の方向性を確認した。

<キックオフ・ミーティング>

委託元の沖縄県企画部科学技術振興課科学振興班長の平良盛保氏より、挨拶が行われた。

次に、参加者全員が自己紹介をした。管理法人である公益財団法人沖縄科学技術振興センター事業担当者より、予算の執行に関する注意点についてプレゼンテーションおよび事業の年間スケジュールの説明を行い、質疑応答を受けた。

<研究実施者会議>

本事業における研究について、それぞれの研究開発項目について、研究機関ごとの担当者が3年間の研究計画をプレゼンテーションの上、質疑応答が活発になされた。

(2) 感染症ワクチン開発研究セミナーの開催

(2)-1 セミナーの概要

本事業に関連して、情報発信および研究者のネットワークの形成を目的として、「感染症ワクチン開発研究セミナー ～豊かな可能性を秘めるカイコ由来ワクチン～」を開催した。県外より感染症研究の重鎮である2名の講師を招聘し、県内の研究・教育機関、自治体、企業等に周知して那覇市内のホテルで開催した。

セミナーの講師として、国立感染症研究所ウイルス第一部第2室の高崎 智彦 室長を、また北里生命科学研究所より中山 哲夫 所長を招聘した。

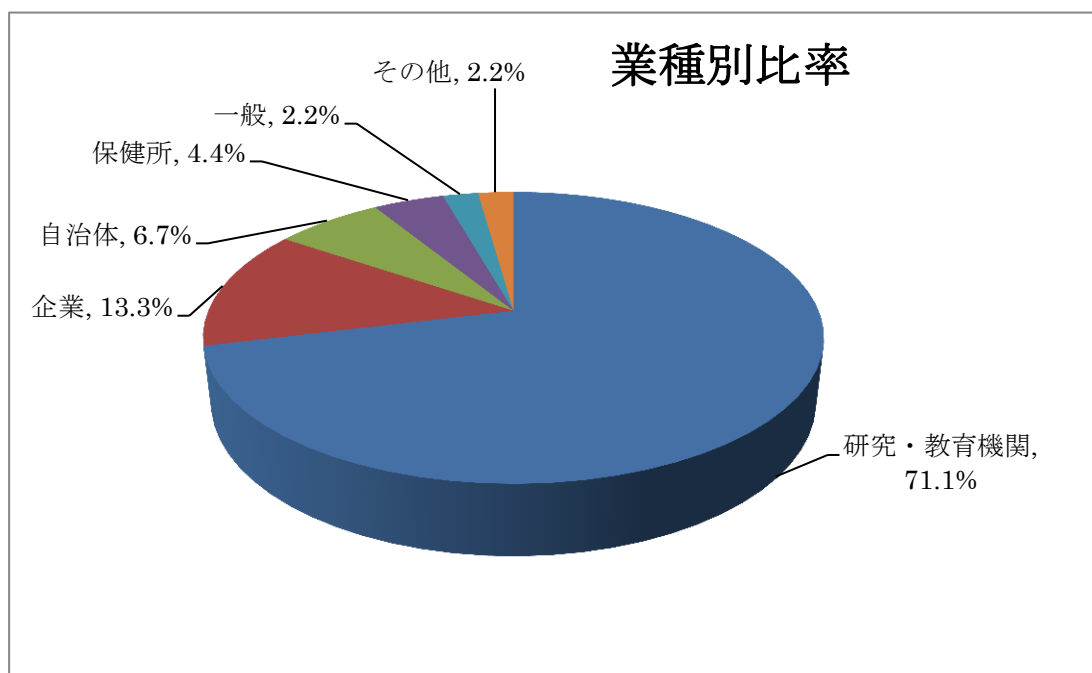
当日は当該事業の研究実施者はもとより、県内外の大学教職員・研究者、学生、自治体、保健所、企業、新聞記者等、合計45名が参加し、活発な質疑応答が交わされ、研究者間の良い交流の場となった。参加者の内訳は研究・教育機関が32名(71.1%)と最も多かった。次いで企業の6名(13.3%)であり、県外、離島および沖縄本島北部地域からの参加もあり、関心と期待の高さが示された。

(2) - 2 セミナーの内容

1. タイトル：「感染症ワクチン開発研究セミナー
～ 豊かな可能性を秘めるカイコ由来ワクチン ～」
2. 日 時：平成 28 年 2 月 16 日（火）10：00～12：10
3. 会 場：パシフィックホテル沖縄 2 階「カネオへ」
(沖縄県那覇市西 3 丁目 6 番 1 号)
4. 主 催：公益財団法人 沖縄科学技術振興センター
5. 参 加 者：45 名

※参加者の内訳

業 種	人数(人)	業種別比率
研究・教育機関	32	71.1%
企業	6	13.3%
自治体	3	6.7%
保健所	2	4.4%
一般	1	2.2%
その他	1	2.2%
総 計	45	100%



6. 内 容：講演要旨より

「組み換え生ワクチンの開発：麻疹ワクチンウイルスベクター」

北里生命科学研究所 所長 兼 北里大学 大学院感染制御科学府 学府長
中山 哲夫

麻疹ワクチンの普及により我が国は 2015 年には麻疹排除の国として WHO に認定された。麻疹ワクチンは 1978 年から定期接種のワクチンとして使用され、その安全性と有効性は周知の事実である。麻疹ワクチン AIK-C 株は発熱率・副反応の出現頻度も低く、高い免疫原性が知られており生後 6 か月児からも安全に接種できる。

AIK-C 株は Edmonston 野生株からヒツジ腎細胞、鶏胎児胚細胞で 32.5℃で継代し small plaque を cloning して樹立した低温馴化株である。温度感受性は P タンパク 439 位の Pro、small plaque は F タンパク 278 位の Leu が関与していることを明らかにした。

Respiratory syncytial virus (RSV)は毎年世界中で 3000 万人が罹患し、300 万人が入院し 16 万人が死亡している。RSV F タンパクに対するヒト型 monoclonal 抗体が予防薬として使用されているが高価な薬剤でその使用も制限されており、いまだに有効なワクチンは開発されていない。

現在、F タンパクサブユニットワクチン、RSV 遺伝子を修飾した弱毒生ワクチンを用いて Phase II, Phase I 臨床試験が進行している。RSV のようにワクチンが開発されていない疾患に対して弱毒生ワクチンを開発する platform として、AIK-C 麻疹ワクチンベクターを開発し RSV 遺伝子を挿入した組換えワクチンの性状、免疫原性、感染防御能を検討した。RSV F タンパク遺伝子を麻疹 AIK-C の P/M junction に挿入した組換えワクチンはコットンラットに免疫し有効な中和抗体を誘導し、RSV 感染を予防できた。また、N, M2 遺伝子を挿入した組換えウイルスは細胞性免疫能を誘導することができた。

P/M junction にムンプスウイルス、日本脳炎ウイルス、インフルエンザウイルス遺伝子を挿入した組換えウイルスも作成し中和抗体を誘導することが確認され、デングウイルス等のワクチンが開発されていない疾患に対するワクチン創製のプラットフォームとして利用できる。

麻疹、RSV をはじめ多くのウイルスは外殻タンパクに中和活性が認められる。外来遺伝子を挿入するのではなく、麻疹ウイルスの F, H タンパクの細胞外領域を RSV の細胞外ドメインに切り替えたキメラウイルスを作成するプラットフォームも作成し、こうしたウイルスの性状の解析免疫原性、感染防御能を検討している。

麻疹ワクチン AIK-C 株をベースにした組換え生ワクチンの現状について紹介する。

デングワクチン及び日本脳炎ワクチンによる感染予防の世界戦略

国立感染症研究所 ウイルス第一部 第2室 室長
高崎 智彦

蚊が媒介するウイルス感染症が、近年流行を拡大している。その中でワクチンが実用化されている感染症は、日本脳炎、黄熱、デング熱である。

デングワクチンは臨床試験第三相が終了した段階で、まだ市場で使用が開始されたわけではないが、黄熱ワクチン株をベースにしたキメラワクチンで、その効果が注目されている。

日本脳炎不活化ワクチンは、日本がマウスを用いて開発したワクチンで、現在ではマウス脳代わりに Vero 細胞を用いた細胞培養不活化ワクチンが使用されている。しかし、日本脳炎ワクチンには中国で開発された弱毒生ワクチン SA14-14-2 があり、世界保健機関において 2013 年に pre-qualification された。

生ワクチンは不活化ワクチンと比べて安価であることから、東南アジアなどでの日本脳炎ワクチン接種プログラムには、SA14-14-2 が使われるものと思われる。しかし、患者数が減れば生ワクチンから不活化ワクチンに回帰することが想定される。

7. 次 第

- | | |
|-------------|---|
| 10:00-10:05 | 開会、セミナー開催にあたって
具志堅 清明（公益財団法人 沖縄科学技術振興センター 所長） |
| 10:05-10:10 | プロジェクトリーダー挨拶
根路銘 国昭（有限会社 生物資源研究所 所長） |
| 10:10-11:00 | 講演
「組み換え生ワクチンの開発：麻疹ワクチンウイルスベクター」
中山 哲夫（北里生命科学研究所 所長） |
| 11:00-11:50 | 講演
「デングワクチン及び日本脳炎ワクチンによる感染予防の世界戦略」
高崎 智彦（国立感染症研究所 ウイルス第一部 第2室 室長） |
| 11:50-12:10 | 質疑応答 |
| 12:10 | 閉会 |

(3) シンポジウムの開催

(3) - 1 シンポジウムの概要

本事業について一般県民に向けた啓発および研究成果発表、本研究領域の研究者や医療関係者のネットワークの構築を図ることによって、今後の沖縄での本研究をより充実発展させることを目的に、平成 28 年 2 月 17 日（水）にシンポジウムを開催した。

カイコからワクチンを開発するという斬新な技法によって、沖縄から世界に向けて新しい感染症対策を始動したことを県民に印象づけるため、「～21 世紀のシルクロードは沖縄から～」と題した。本事業の初年度に際し、広く県民に周知できるよう沖縄本島の中心地である那覇市内で開催した。

当初は少人数の講師による講演を予定していたが、初年度に際し、本研究に携わる共同研究者の紹介も兼ねて可能な限りの登壇へと変更し、情報発信を行った。また、本事業の紹介チラシを作成して、来場者に配布した。

質疑応答時には、フロアから予想以上に活発な質疑が交わされ、盛況のうちに終了した。

シンポジウム参加者の状況は、研究・教育機関と一般の参加が多くを占め、合計 92 名が参加した。平日の日中の開催にもかかわらず、参加者の内訳は研究・教育機関が 43 名（46.7%）と最も多かった。次いで一般の参加者の 25 名（27.2%）であり、県外、離島および沖縄本島北部地域からの参加もあり、関心と期待の高さが示された。

また、県内 2 大大手の新聞社より記者が訪れ、閉会後にプロジェクトリーダーの根路銘 国昭氏を取材し、翌日の両新聞に記事が掲載された。さらに、その反響を受けて県内のテレビ局がプロジェクトリーダーの研究所（有限会社 生物資源研究所）を取材し、県内のニュース番組で放映された。

シンポジウムの講演要旨および新聞記事については、「参考資料」に掲載した。

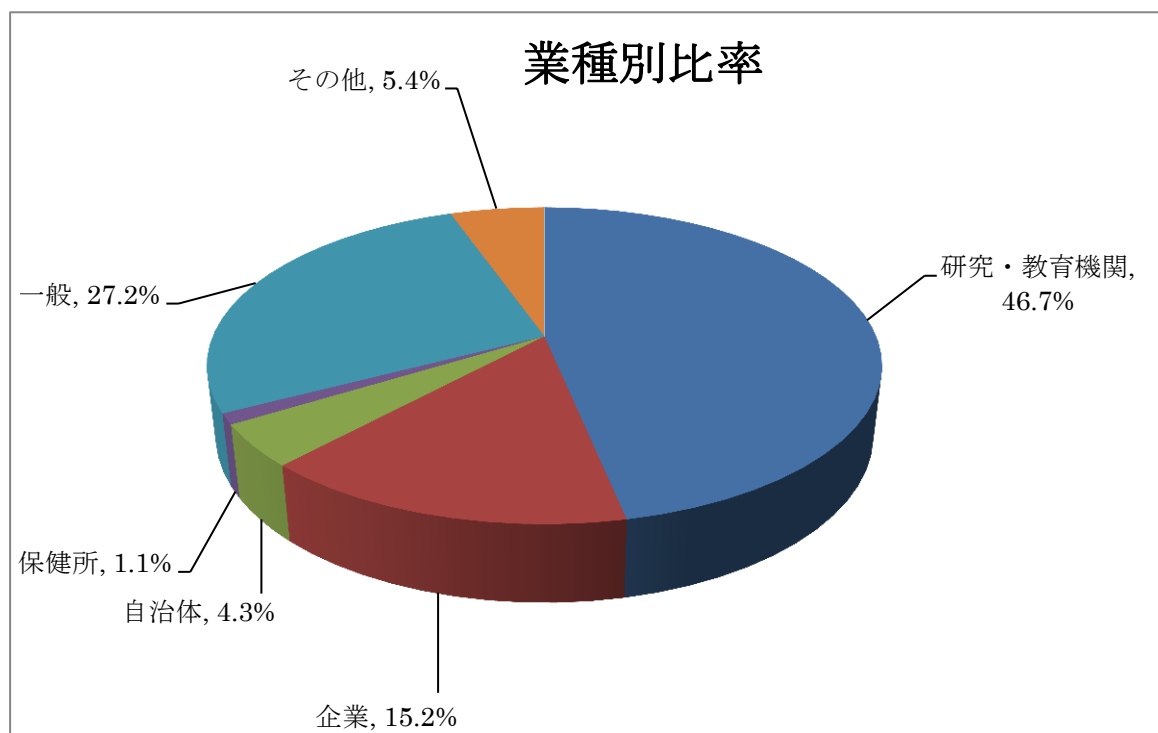
(3) - 2 シンポジウムの内容

「シンポジウム ～ 21 世紀のシルクロードは沖縄から ～」

1. 日 時：平成 28 年 2 月 17 日（水）14：00～17：00
2. 会 場：パシフィックホテル沖縄 2 階「ワイケレ」
3. 主 催：公益財団法人 沖縄科学技術振興センター
4. 後 援：沖縄県、国立大学法人 琉球大学
5. 参 加 者：92 名

当日参加者の内訳

業 種	人数 (人)	業種別比率
研究・教育機関	43	46.7%
企業	14	15.2%
自治体	4	4.3%
保健所	1	1.1%
一般	25	27.2%
その他	5	5.4%
総 計	92	100%



(3)－3 シンポジウムのプログラム

- 14:00-14:05 主催者挨拶 公益財団法人 沖縄科学技術振興センター
理事長 平良 初男
- 14:05-14:10 来賓挨拶 沖縄県企画部 科学技術振興課長 富永 千尋
- 14:10-14:50 特別講演「ワクチンで何故、免疫ができるのか」
中山 哲夫
〔北里生命科学研究所 所長 兼 北里大学 大学院感染制御科学府 学府長〕
- 14:50-15:20 基調講演「ワクチン研究事業の統括」
根路銘 国昭〔有限会社 生物資源研究所 所長〕
- 15:20-15:40 休 憩
- 15:40-15:50 「新型 H7 インフルエンザウイルスワクチンの研究」
前川 憲一〔有限会社 生物資源研究所 上席研究員〕
- 15:50-16:05 「日本脳炎ウイルスワクチンの研究」
松田 沙耶香〔有限会社 生物資源研究所 研究員〕
- 16:05-16:20 「ワクチン開発に用いるカイコ素材の検討」
仲宗根 豊一〔株式会社 沖縄 UKAMI 養蚕 代表取締役〕
- 16:20-16:35 「ワクチンの遺伝子設計」
黒田 和道〔学校法人 日本大学 日本大学医学部 准教授〕
- 16:35-16:40 「デングウイルスワクチンの発現」
鈴木 哲朗（黒田 和道）
〔国立大学法人 浜松医科大学 医学部医学科 教授〕
- 16:40-16:50 「開発ワクチンの構造解析」
川崎 一則〔国立研究開発法人 産業技術総合研究所 主任研究員〕
- 16:50-17:00 「ワクチンの免疫応答」
只野 昌之〔国立大学法人 琉球大学 大学院医学研究科 准教授〕

2. 共同研究事業の推進

本事業では、感染症対策のための具体的な研究開発課題として、「ウイルスワクチンを安心安全に生産するための先端遺伝子工学技術の開発」を研究テーマとして、以下の3つの研究開発課題について共同研究を行っている。各研究開発課題における平成27年度研究成果の概要、及び研究成果の詳細について、以下に示す。

研究開発項目【3-1】 人工遺伝子の設計・合成とワクチン量産プロセスの開発

3-1-1. 「ワクチンの人工遺伝子の創製」

3-1-2. 「ワクチン用人工遺伝子の配列設計法の開発」

3-1-3. 「ワクチン用人工遺伝子のカイコへの高効率な導入・発現の技術開発」

3-1-4. 「ワクチン量産プロセスの開発」

研究開発項目【3-2】 沖縄産カイコを新たなワクチン供給源とするための技術開発

3-2-1. 「ワクチン製造を目的とする沖縄産カイコの生産技術開発」

3-2-2. 「沖縄産カイコを用いた人工遺伝子の導入と発現」

※3-1-3. に含めて実施。

研究開発項目【3-3】 「ワクチンの有効性と安全性の解析」

3-3-1. 「日本脳炎ワクチンによる免疫応答の機能解析」

3-3-2. 「デングワクチンの有効性と安全性の検証」

3-3-3. 「ウイルスワクチンの構造・物性の解析と評価」

(1) 研究成果の概要

【3-1】：人工遺伝子の設計・合成とワクチン量産プロセスの開発

3-1-1. 「ワクチンの人工遺伝子の創製」

3-1-3. 「ワクチン用人工遺伝子のカイコへの高効率な導入・発現の技術開発」

3-1-4. 「ワクチン量産プロセスの開発」

有限会社 生物資源研究所

1. 目 的

ウイルス対策の新規バイオ技術によって、世界が注目する研究開発・産業拠点を沖縄に形成することを目的とする。従来は対処困難だったウイルスに対し、安心安全な方法で迅速にワクチンを準備し、ウイルス対応を大幅に時間短縮させる技術を開発する。今後想定される各種ウイルスによる危機に対しても、汎用的に使うことのできる先端遺伝子工学技術を開発すると共に、関連分野の研究機関や民間企業の人的交流を活性化し、医薬品業界等が結集する感染症対策イノベーション創出の核を育成する。

2. 3年間の全体計画

対象とした各種ウイルスに対するワクチン生産用の人工遺伝子の開発戦略を策定し、それぞれの人工遺伝子の設計・合成を行い、カイコ蛹の発現系を用いたワクチン量産プロセスを開発することが期間全体の計画である。

3. 平成 27 年度（今年度）研究成果

3-1-1 「ワクチンの人工遺伝子の創製」

今年度は、当初の計画に沿って、H7 型インフルエンザウイルス、日本脳炎ウイルスとデングウイルスのワクチン用人工遺伝子の創製に関する開発戦略を立案し、人工 DNA の配列設計と昆虫細胞用へのコドン最適化を実施した。H7 型インフルエンザウイルス、日本脳炎ウイルスについて、クローニングとカイコ蛹への導入と発現を行い、精製の実験まで進捗させた。

3-1-3 「ワクチン用人工遺伝子のカイコへの高効率な導入・発現の技術開発」

任意の人工遺伝子をカイコ蛹に導入する汎用性のある遺伝子導入技術のために、バキュロウイルスベクターの改良に取り組んでいる。H7 型インフルエンザウイルスおよび日本脳炎ウイルスのワクチン用人工遺伝子をカイコ蛹に導入し、抗原タンパク質の発現を確認した。エリ蚕の蛹への H5 型インフルエンザのワクチン用人工遺伝子の導入を試行し、抗原タンパク質の発現に成功した。

3-1-4 「ワクチン量産プロセスの開発」

カイコ蛹での産生によるワクチン用タンパク質の精製方法における改良課題を抽出し、試作品中に含まれる凝集塊の除去方法や、タンパク質濃縮のための分画法改良を考案した。カイコ蛹で人工遺伝子を発現させて作製した試料から、精製工程によって、H7 型インフルエンザウイルスおよび日本脳炎ウイルスの抗原タンパク質の VLP (Virus Like Particle : ウイルス様粒子)分画を得た。

4. 考察（今後の課題と展望等）

地球の気候変動や生態系の変化、国際的な交通手段の発展などにより、将来も様々な新興再興のウイルス感染症が想定される。沖縄にとって観光と貿易は重要産業であり、今後も活発化が見込まれる国際的な人の往来を受け入れていくことが必要である。本事業において、世界的にもユニークなワクチンを安全に量産する先端技術を開発し、この地域の産業技術として定着させる意義は大きく、「沖縄は、感染症対策で守られた先駆的地域」という信頼を築いて、将来の観光と貿易を呼び込む大きな波及効果が期待される。

3-1-2 「ワクチン用人工遺伝子の配列設計法の開発」

学校法人 日本大学 日本大学医学部

1. 目的

本研究は、ワクチンとして用いるウイルスタンパク質抗原を、カイコにおいて、高い効率で産生させるための人工遺伝子設計法の確立を目的とする。そのために高効率産生に必要な遺伝子構造を明らかとし、その構造を備えた新たに設計した人工遺伝子が、効率良く発現されることを確認する。

2. 3年間の全体計画

これまでの研究により、多くのウイルスタンパク質をカイコで産生させることができた。ただ、その産生効率には明らかな差があることが明らかとなった。最も高い産生効率を示したインフルエンザウイルス A/duck/Fukushima/16/2011(H5N1)株の HA タンパク質と低産生を示したウイルスタンパク質に関し、転写翻訳過程の比較を行うことで、高産生の原因を明らかとする。その結果に従い、高産生に必要な遺伝子構造を見出す。この遺伝子構造を利用することで、種々のワクチン抗原候補ウイルスタンパク質に関し、それらを高産生するための人工遺伝子の設計が可能となる。

3. 平成 27 年度（今年度）研究成果

配列設計法の確立のため、カイコでの大量発現の実績のある H5 型インフルエンザ A/duck/Fukushima/16/2011(H5N1)株 HA 遺伝子に対応する人工遺伝子 (Fukushima-HA) を用い、解析を行った。カイコ細胞へのコドン最適化を行った Fukushima-HA と最適化を行う前の野生型 Fukushima-HA とのカイコ細胞での発現比較を行ったところ、最適化 Fukushima-HA の mRNA の転写量が野生型遺伝子の転写量の約 60 倍であった。コドン最適化が転写を増大させることが示された。

また、H7 インフルエンザウイルス、日本脳炎ウイルス、デングウイルスの各抗原タンパク質について、現時点で最良と考えられる人工遺伝子の配列設計を実施した。

4. 考察（今後の課題と展望等）

コドン最適化が転写効率に影響するという新たな知見は、本事業における今後のワクチン用タンパク質発現の強化に向けての道筋を拓いた。一方、本事業では、カイコを用いたワクチン用タンパク質の産生過程の確立が重要な柱となっている。この産生過程には多くのステップがあり、それぞれを最適化する必要がある。そのため、高効率産生人工遺伝子設計法の確立以前に、種々のウイルスタンパク質の人工遺伝子を設計し、それを用いカイコでのタンパク質を産生させている。このことで、高効率で産生される場合には問題とされないことが問題点となることがある。もちろん、どんなに遺伝子設計法が改良されたとしても産生量の高低はあり、低産生量のものにも対応できる技術の確立は必要であり、低産生遺伝子を用いた技術開発には大きな意味がある。とはいえ、今回得られた知見を生かし、速やかに遺伝子設計法の改良を行っていくことが重要である。次年度には、転写量を上昇させることで、産生効率を改善することが可能となると考えている。

【3-2】沖縄産カイコを新たなワクチン供給源とするための 技術開発

3-2-1 「ワクチン製造を目的とする沖縄産カイコの生産技術開発」

株式会社 沖縄 UKAMI 養蚕

1. 目 的

カイコ蛹でワクチン生産を行う上で、ワクチン用タンパク質の生産量が優れたカイコ蛹を供給するための飼育方法の技術開発を行う。従来の繭および繭製品の生産のために自社で開発してきた飼育方法によるエリ蚕が、本事業において家蚕と同様に、あるいは家蚕を上回る効率でワクチン用タンパク質を生産するための蛹の供給源となることを検証する。加えて、エリ蚕の飼育条件における未検討要素の追究を行い、物質生産能力をさらに高めた蛹の供給を可能にして、ワクチン用タンパク質の生産性向上に貢献する。

2. 3年間の全体計画

カイコ蛹におけるワクチン用タンパク質の生産性を、従来用いられてきた家蚕と沖縄産のエリ蚕の間で比較するため、バキュロベクターによる人工遺伝子導入の実験に適合した体長、体重、健康状態の蚕蛹を、両種のカイコについて飼育し提供する。物質生産能力をさらに高めた蛹の供給を可能にするために、改良された飼育条件を開発するとともに、新規な飼育箱を考案し試作を行う。

3. 平成 27 年度（今年度）研究成果

従来の繭および繭製品生産のために開発してきた飼育方法によるエリ蚕が、本事業において家蚕と同様にワクチン用タンパク質を生産するための蛹の供給源となることの検証に取り組んだ。バキュロベクターによる人工遺伝子導入実験での比較検討に使用可能な家蚕とエリ蚕を飼育し、それぞれの蛹を有限会社生物資源研究所に供給した。

加えて、エリ蚕の飼育条件における未検討要素の洗い出しを行い、物質生産能力をさらに高めた蛹を供給するための飼育条件の検討を実施した。最適な照明時間（暗期と明期）条件の検討では、卵と幼虫（1 齢、2 齢、3 齢）に対して昼間／夜間の照明時間を変化させて飼育を実施した。卵期における照明調整が、孵化を同期化させることに効果的であることを見出した。幼虫期（1 齢、2 齢、3 齢）においては、照明調整をしても成長の変化は特に認められなかった。

また、エリ蚕用の飼育箱を考案、試作することによって、従来の飼育方法よりも減蚕率（5 齢幼虫までの成長過程での死亡率）を低下させることに成功した。

4. 考察（今後の課題と展望等）

今年度に有限会社生物資源研究所へ供給したエリ蚕の蛹は、同研究所において H5 型インフルエンザウイルスのワクチン用人工遺伝子を導入する実験に用いられた。その結果、抗原タンパク質 HA がエリ蚕の体内で発現することが確認された。この成功は、沖縄産エリ蚕の蛹を利用した先端遺伝子工学のスタート点として、今後の発展につながることを期待される。

今回、エリ蚕の飼育において、卵期での照明調整が孵化を同期化させることを見出した。

この手法は、孵化時期の調整によって、ワクチン生産の需要に合わせたカイコの飼育量の調整を可能にするものである。エリ蚕用に開発した飼育箱の活用と併せて、効率的な蛹の供給の技術に進歩をもたらすことができた。

3－2－2. 「沖縄産カイコを用いた人工遺伝子の導入と発現」

※3－1－3. に含めて実施。

【3－3】ワクチンの有効性と安全性の解析

3－3－1. 「日本脳炎ワクチンの有効性と安全性の検証」

国立大学法人 琉球大学 大学院医学研究科

1. 目 的

本事業で開発される試作日本脳炎ワクチンを実験用小動物に接種し、その免疫応答と日本脳炎ウイルス接種に対する耐過性を検討することにより、ワクチンとしての有効性の解析を行なう。

2. 3年間の全体計画

まず試作ワクチンを投与された動物の血清中に、日本脳炎ウイルスに対する特異抗体が誘導されるか否かを検討する。抗体の検出は主に ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)法もしくは中和試験にて行う。

有効性の解析のために、試作ワクチンを接種した実験動物へのチャレンジ・テストも行なう。日本脳炎ウイルスがマウスへ致死感染を起こす実験条件が明らかにされており、マウスの生死を指標として日本脳炎ウイルスの感染あるいは発症防御免疫誘導の検討が可能である。コントロール実験として、現行の不活化日本脳炎ワクチンでのチャレンジ・テストも併せて行い、試作ワクチンと現行ワクチンの有効性の優劣を比較する。

マウスに対する液性免疫応答（特に中和抗体産生）の誘導、および日本脳炎ウイルスの致死感染に耐過するのに必要な試作ワクチンと現行ワクチンの接種量を比較検討し、試作ワクチンの可能性を明らかにする。

3. 平成 27 年度（今年度）研究成果

カイコ蛹の系で生産された日本脳炎ウイルス試作ワクチン、および試作ワクチンで免疫されたマウス血清を間接 ELISA と中和試験で解析した。

間接 ELISA による解析で、試作ワクチンは試作ワクチン免疫マウス血清と強く反応した。このことから、試作ワクチンはマウスに対する強い免疫原性を有していると思われた。また、試作ワクチンは日本脳炎ウイルス抗原に対する高度免疫ウサギ抗血清、日本脳炎ウイルス沖縄分離株、北京株（ワクチン株）に対するマウス抗血清、日本脳炎ウイルスとフラビウイルスに特異的なマウス単クローン抗体とも反応した。これらのことは試作ワクチンが日本脳炎ウイルスの本来の抗原構造を有していることを示している。これらのことから、カイコ蛹の系で発現させた日本脳炎ウイルス抗原はワクチンのみならず診断薬の可能性も有していると思われた。

試作ワクチン免疫マウス血清について実施された中和試験では、日本脳炎ウイルス中山株を用いた 50%フォーカス減少法で導き出された中和抗体価は 22 であった。一般に、日本脳炎ウイルスの防御に必要な中和抗体価は 10 以上と言われていることから、試作ワクチンが日本脳炎に対する防御免疫誘導能を有していることが確認された。

4. 考察（今後の課題と展望等）

今年度は、カイコ蛹の発現系による試作ワクチンについて、間接 ELISA 法や中和試験等による解析を開始し、ワクチンの評価方法の絞り込みを行った。ワクチン試作品の機能解析の方法が整備され、初年度の目標を十分達成している。試作ワクチンのマウス免疫原性の定量的な解析、免疫マウスへのウイルスチャレンジテストなどについても、実施の準備を整えている。来年度、詳細な検討に必要な十分量の試作ワクチンの生産を待って、これらの検討も進捗される予定である。

3-3-2. 「デングワクチンの有効性と安全性の検証」

国立大学法人 浜松医科大学

1. 目 的

研究課題3においては、研究課題1及び2によって得られる各種ワクチン試作品のそれぞれについて、免疫応答の機能解析と構造・物性を解析することにより、ワクチンとしての有効性と安全性の評価を行い、新型インフルエンザウイルスとフラビウイルスのワクチン製造技術を実証する。H7型およびH9型のインフルエンザワクチンの検証は、St. Jude Children's Research Hospitalの研究協力によって実施し、西ナイルワクチンについては国立感染症研究所ウイルス第一部の研究協力によって実施する。本研究共同体の分担研究においては、日本脳炎ワクチンによる免疫応答の機能解析を琉球大学医学部が行い、デングワクチンの有効性と安全性の検証を浜松医科大学医学部が行う。

2. 3年間の全体計画

本事業で開発、試作されるデングワクチン候補を実験用小動物（マウス、コモンマーモセット）に接種し、ワクチンとしての有効性、安全性を評価する。有効性評価としてまず抗体誘導能を調べる。接種後経時的に血中の抗デングウイルス IgM 及び IgG 抗体を測定する。また、コモンマーモセットの感染モデルを利用して、ワクチン抗原による感染防御効果を調べる。安全性評価として、ワクチン抗原の単回投与後に急性毒性試験を行う。

組換えバキュロウイルスによって生産されるデングウイルス抗原による抗体誘導能、感染防御能、安全性を評価することによって、デングウイルス各血清型に有効性を示し安全性の高いワクチン候補を取得することを目指す。

3. 平成 27 年度（今年度）研究成果

カイコ蛹で産生、調製されるデングウイルス抗原の解析、評価に先立ち、免疫応答の機能解析の指標に用いるために、ワクチン用抗原 DENV prM-E タンパク質の遺伝子を組み込んだ組換えバキュロウイルスを作出し、昆虫細胞での産生を試みた。しかし、この方法では必ずしも高い発現が得られなかった。そこで、非バキュロウイルスでのデングウイルス抗原発現と比較するため、上記 DENV 遺伝子を CAG プロモーター支配下で発現するプラスミドを作製し、ヒト細胞株での一過性発現を試みた。その結果、バキュロウイルス/昆虫細胞系より高い抗原発現が観察され、効率のよいデングウイルス抗原発現系の基盤技術を確認することができた。

4. 考察（今後の課題と展望等）

デングウイルスに対しては、未だ市販ワクチンの普及品が用意できておらず、本研究事業の新規開発デングワクチンの有効性、安全性を科学的に評価するためには、機能解析の指標となり得るデングウイルス抗原の標品の確保が必要であった。今年度にヒト細胞株での一過性発現を用いることによって、目的としていたワクチン試作品の機能解析の準備を順調に達成することができた。この成果に基づいて、来年度からは本研究共同体で試作される新規のデングワクチンの有効性と安全性の検証にとりかかる。

3-3-3. 「ウイルスワクチンの構造・物性の解析と評価」

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

1. 目 的

本事業の開発においてワクチン用の抗原タンパク質をカイコ蛹で作製した際に、タンパク質分子がとる構造体の形状やサイズを解析することにより、ワクチンとしての免疫誘導の機序を考え、ワクチンの再設計をするための指針を得る。微細構造を評価するために電子顕微鏡による観察を実施し、ワクチン構造のサイズを評価するために粒子計測を実施する。

2. 3年間の全体計画

ネガティブ染色法、急速凍結レプリカ法、クライオ電子顕微鏡法などの生物試料用の電子顕微鏡観察技術を用いて、ワクチン試作品の分子集合体構造、膜構造を明らかにするとともに、光散乱法などの粒子計測によって、ワクチン試作品中の物質のサイズ分布を明らかにし、生産プロセスの設計への指針を提供する。

3. 平成 27 年度（今年度）研究成果

ネガティブ染色法電子顕微鏡観察によるワクチン試作品の微細構造の評価方法を最適化する目的で、H5 型インフルエンザウイルス用試作ワクチンの観察を実施した。染色剤として一般的な 2%リンタングテン酸と 2%酢酸ウラニルのそれぞれを用いて、H5 型インフルエンザ・ヘマグルチニンタンパク質の試料を実施したところ、前者による電子顕微鏡観察の方が、ヘマグルチニンのスパイク構造を鮮明に観察し、VLP (virus-like particles, ウィルス様粒子) の構造を確認するのに有利と判明した。この知見に基づいて、今年度の試料はすべて 2%リンタングテン酸による染色を施すことにした。また、ワクチン抗原タンパク質試料の濃度が比較的高い場合には、電子顕微鏡画像の上で分子集合体の像同士が重なり合い、タンパク質集合体の詳細構造を把握することが困難であった。そこで、H5 型インフルエンザ・ヘマグルチニンタンパク質の試料を、様々な倍率で希釈を試行し、複数の分子集合体の重なりを抑えて十分に離れて観察される条件の検討を行い、適正な希釈倍率に到達するプロトコルを獲得した。

これら整備した観察方法を用いて、今年度研究課題 1 及び 2 で作製した H7 型インフルエンザウイルス用試作ワクチン (H7 型ヘマグルチニン) および、日本脳炎ウイルス用試作ワクチン (E タンパク質) を透過電子顕微鏡によって観察した。H7 型インフルエンザ用ワクチンの試料では、直径 100nm 程度の膜小胞が形成されており、表面にスパイク構造が観察され、VLP 構造の形成が確認された。スパイク構造は H7 型ヘマグルチニンの分子によるものと考えられる。また、日本脳炎用ワクチンの試料においても、直径 100nm 程度の膜小胞と、それら表面から突出するスパイク構造が観察され、同様の VLP 構造の形成が確認された。スパイク構造は E タンパク質の分子によるものと考えられる。

4. 考察（今後の課題と展望等）

今年度の取り組みにより、カイコ蛹の発現系によるインフルエンザと日本脳炎の試作ワクチンの構造の解析が進み、当初の目標を達成した。得られた画像からの知見により、今後

の精製方法の改良に向けた実験計画と、ネガティブ染色電子顕微鏡法以外の電子顕微鏡観察技術や粒子計測技術の活用の方針を立案している。

(2) 研究推進委員会

本事業の円滑な推進を図るため、研究推進委員会設置要綱に従って、県内外より 5 名の研究推進委員を委嘱するとともに、研究推進委員会を 2 回開催した。研究推進委員および共同研究者の間で活発な意見交換が行われた。

研究推進委員及び研究推進委員会の議事概要は、以下の通りである。

(2) - 1 研究推進委員

安里 昌利 一般社団法人 沖縄県経営者協会 会長
金子 洋 日本ビーシージー製造株式会社 顧問
木村 政之 日本製薬団体連合会 理事長（委員長）
高崎 智彦 国立感染症研究所 ウイルス第一部 第2室 室長
山本 雅 学校法人 沖縄科学技術大学院大学学園 細胞シグナルユニット 教授

(2) - 2 第1回研究推進委員会

1) 日 時 平成 27 年 11 月 27 日（金）14：00－17：00

2) 場 所 ホテル JAL シティ那覇 1 階会議場「ファミーユ」

3) 議 事

- ・開会
- ・挨拶 沖縄県企画部 科学技術振興課 科学振興班長 平良 盛保
- ・研究推進委員長選出 事務局
- ・研究推進委員長挨拶 委員長 木村 政之
- ・沖縄感染症研究拠点形成促進事業（創薬開発研究分野）の概要説明
プロジェクトリーダー 根路銘 国昭
- ・各研究開発課題における 3 年間の研究内容の説明、
平成 27 年度の目標および研究計画・進捗状況 各研究実施機関
- ・総合討論 委員長 木村 政之
- ・閉会

4) 議事概要

(1) 事業概要説明

「ウイルスワクチンを安心安全に製造するための先端遺伝子工学技術の開発」について、プロジェクトリーダーより、概要の説明が行われた。

(2) 各研究開発課題の進捗状況報告、平成27年度の研究計画

プレゼンテーション資料に基づき、各研究機関の担当者より、各研究開発課題について、目的、3 年間の全体計画、これまでの進捗状況および平成 27 年度研究計画について説明が行われ、その後、質疑応答が行われた。

(3) 総合討論

総合討論では、各研究開発課題および研究開発の全体に関わる課題について、今後の展開を含めて質疑応答が行われた。

5) 出席者

[研究推進委員]

金子 洋 日本ビーシージー製造株式会社 顧問
木村 政之 日本製薬団体連合会 理事長（委員長）
高崎 智彦 国立感染症研究所 ウイルス第一部 第2室 室長

[プロジェクトリーダー]

根路銘 国昭 有限会社 生物資源研究所 所長

[共同研究者]

根路銘 国昭 有限会社 生物資源研究所 所長
黒田 和道 学校法人日本大学 日本大学医学部 病態病理学系微生物学分野 准教授
只野 昌之 国立大学法人 琉球大学 大学院医学研究科 ウイルス学講座 准教授
川崎 一則 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 生命工学領域 バイオメディカル研究部門 細胞マイクロシステム研究グループ 主任研究員

(2) - 3 第2回研究推進委員会

- 1) 日 時 平成28年2月16日（火）13:30-15:30
- 2) 場 所 パシフィックホテル沖縄 2階「ワイケレ」
- 3) 議 事

- ・開会
- ・挨拶 沖縄県企画部 科学技術振興課 科学振興班長 平良 盛保
- ・研究推進委員の紹介 事務局
- ・各研究開発課題におけるにおける平成27年度の進捗状況 各研究実施機関
- ・総合討論 委員長 木村 政之
- ・閉会

4) 議事概要

(1) 各研究開発課題の進捗状況

プレゼンテーション資料に基づき、各研究機関の担当者より、各研究開発課題について、本年度の研究成果発表および事業全体の最終報告が行われ、その後、質疑応答が行われた。

(2) 総合討論

総合討論では、各研究開発課題および研究開発の全体に関わる課題について、今後の展開を含めて質疑応答が行われた。

5) 出席者

[研究推進委員]

金子 洋 日本ビーシージー製造株式会社 顧問
木村 政之 日本製薬団体連合会 理事長（委員長）
高崎 智彦 国立感染症研究所 ウイルス第一部 第2室 室長

[プロジェクトリーダー]

根路銘 国昭 有限会社 生物資源研究所 所長

[共同研究者]

根路銘 国昭 有限会社 生物資源研究所 所長

黒田 和道 黒田 和道 学校法人日本大学 日本大学医学部 病態病理学系微生物学分野
准教授

只野 昌之 国立大学法人 琉球大学 大学院医学研究科 ウイルス学講座 准教授

鈴木 哲朗 国立大学法人 浜松医科大学 医学部医学科 感染症学講座 ウイルス学・寄生
虫学分野 教授

川崎 一則 川崎 一則 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 生命工学領域 バイオ
メディカル研究部門 細胞マイクロシステム研究グループ 主任研究員

仲宗根 豊一 株式会社 沖縄UKAMI養蚕 代表取締役

(3) ネットワークの構築

(3) - 1 研究ネットワークの構築

本事業では、沖縄を拠点とする有限会社生物資源研究所を中心に、県内外の官民の研究所および大学（医学系）、民間企業の合計 6 つの機関で構成されており、それぞれの得意分野を分担して独創的な研究を進めている。研究の進捗等については、日常的に電話・E-mail を通して情報を共有し、目標達成に向けて密接な連携を図っている。年に 2 回開催される研究推進委員会の他、機会を作って打合せを重ね、研究の進捗や方向性を確認している。

期間の短い初年度に際し、研究成果の発表（専門誌への論文投稿、学会等での発表）は次年度以降に予定しており、外部の研究機関や製薬企業との連携を図る準備を進めている。

本事業に関連して、情報発信および研究者のネットワークの形成を目的として、平成 28 年 2 月 16 日（火）に「感染症ワクチン開発研究セミナー ～豊かな可能性を秘めるカイコ由来ワクチン～」を開催した。県外より感染症研究の重鎮である 2 名の講師（国立感染症研究所 ウイルス第一部 第 2 室 高崎 智彦 室長、北里生命科学研究所 中山 哲夫 所長）を招聘し、県内の研究・教育機関、自治体、企業等に周知して那覇市内のホテルで開催した。

当日は当該事業の研究実施者はもとより、県内外の大学教職員・研究者、学生、自治体、保健所、企業、新聞記者等、合計 45 名が参加し、活発な質疑応答が交わされ、研究者間の良い交流の場を提供することができた。参加者の内訳は研究・教育機関が 32 名（71.1%）と最も多かった。次いで企業の 6 名（13.3%）であり、県外、離島および沖縄本島北部地域からの参加もあり、関心と期待の高さが示された。

(3) - 2 県民への情報発信

本事業について一般県民に向けた啓発および研究成果発表、本研究領域の研究者や医療関係者のネットワークの構築を図ることによって、今後の沖縄での本研究をより充実発展させることを目的に、平成 28 年 2 月 17 日（水）にシンポジウムを開催した。カイコからワクチンを開発するという斬新な技法によって、沖縄から世界に向けて新しい感染症対策を始動したことを県民に印象づけるため、「～21 世紀のシルクロードは沖縄から～」と題した。本事業の初年度に際し、広く県民に周知できるよう沖縄本島の中心地である那覇市内で開催した。

県内の 2 大紙である「琉球新報」「沖縄タイムス」にて広報を行ったところ、事務局には多くの問合せが寄せられた。

特別講演として、北里生命科学研究所の中山哲夫所長を招聘し、免疫応答の仕組みとワクチンの働きを一般向けにかみ砕いた内容で発表した。また、本事業のプロジェクトリーダーである有限会社 生物資源研究所 根路銘 国昭 所長が基調講演を行った。

当初は少人数の講師による講演を予定していたが、初年度に際し、本研究に携わる共同研究者の紹介も兼ねて可能な限りの登壇へと変更し、情報発信を行った。また、本事業の紹介チラシを作成して、来場者に配布した。

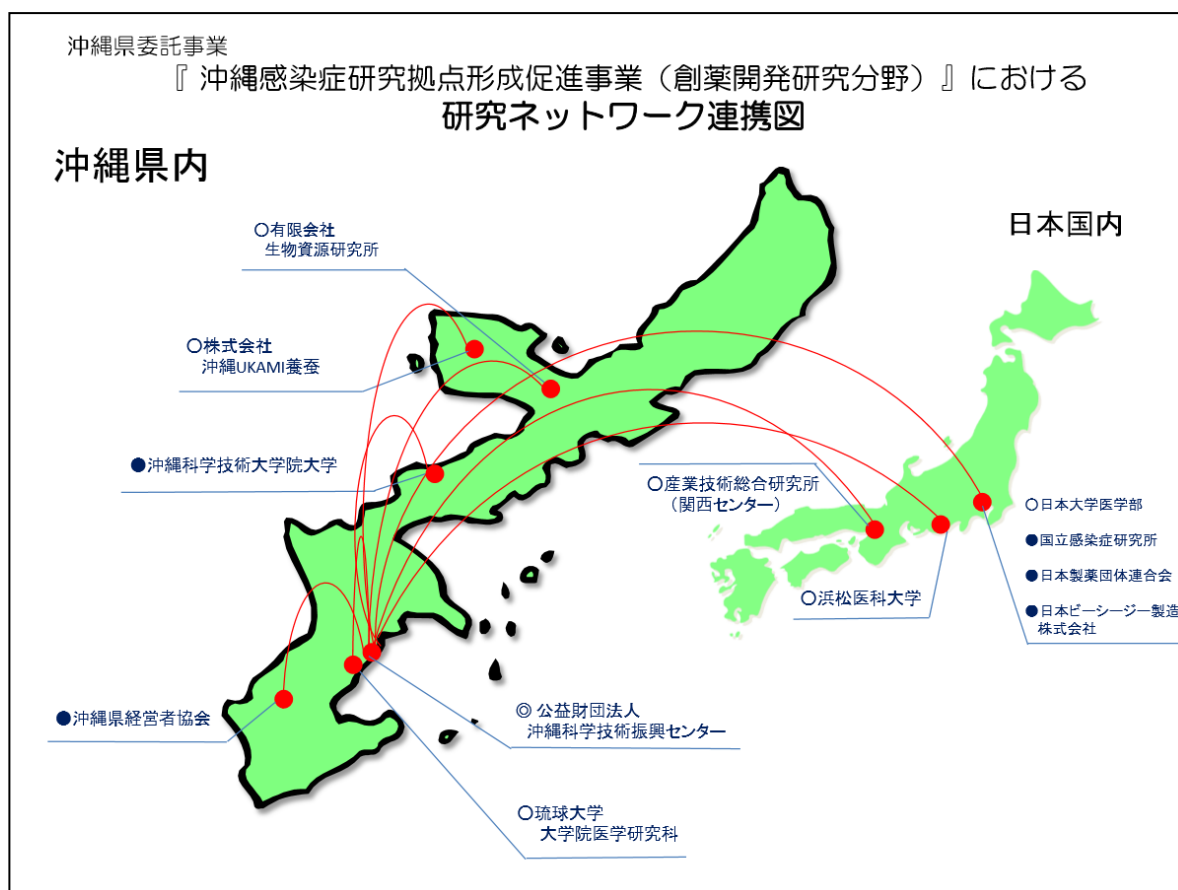
質疑応答時には、フロアから予想以上に活発な質疑が交わされ、盛況のうちに終了した。

シンポジウム参加者の状況は、研究・教育機関と一般の参加が多くを占め、合計 92 名が参加

した。平日の日中の開催にもかかわらず、参加者の内訳は研究・教育機関が43名（46.7%）と最も多かった。次いで一般の参加者の25名（27.2%）であり、県外、離島および沖縄本島北部地域からの参加もあり、関心と期待の高さが示された。

また、県内2大大手の新聞社より記者が訪れ、閉会後にプロジェクトリーダーの根路銘国昭氏を取材し、翌日の両新聞に記事が掲載された。さらに、その反響を受けて県内のテレビ局がプロジェクトリーダーの研究所を取材し、県内のニュース番組で放映され、本事業に対する県民の強い期待が垣間見られた。

研究分野は一般県民との接点が少ないが、シンポジウムの開催によって一般県民に本事業の始動と成果について発信することができ、ネットワーク構築に向けて良い機会を提供することができた。



参 考 資 料

1. 本事業に関連する外部発表一覧
2. 「シンポジウム ～ 21 世紀のシルクロードは沖縄から ～」講演要旨

1. 本事業に関連する外部発表一覧

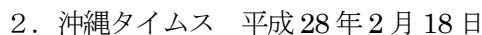
「ウイルスワクチンを安心安全に製造するための先端遺伝子工学技術の開発」を目指す本事業では、感染症対策のための共同研究を推進しているが、初年度に際し、当該事業に関連して新聞報道2件、テレビ放映1件の外部発表を行った。

誌上発表・学会等の発表・特許出願等は、今後の成果が期待される次年度以降に予定している。
以下に、外部発表一覧を記載する。

機関名：有限会社 生物資源研究所

【マスメディアによる紹介（新聞、一般雑誌、テレビ、ラジオ等）】

1	タイトル	カイコからワクチン量産
	概要	新型インフルエンザ H7 型と日本脳炎のウイルスワクチンについて、カイコを使った量産体制の開発に世界で初めて成功。インフルエンザ H5 型ワクチン製造については同技術の成果が確認され、製造認可申請に向け、既にインドネシアで安全性や有効性の試験が実施されている。
	発表者	(有) 生物資源研究所 所長 根路銘 国昭
	掲載誌名	琉球新報
	発刊年・巻・号・頁・放送日	2016 年 2 月 18 日 (木) 朝刊
	種別	※ 新聞
	備考	
2	タイトル	「早く安い」ワクチン開発
	概要	人工ウイルスとカイコを使って、新型インフルエンザ (H7 型) ウイルスや日本脳炎ウイルスに対応するワクチンの生産・精製に成功。実用化されれば従来のワクチンよりも早く安く大量に生産できる。
	発表者	(有) 生物資源研究所 所長 根路銘 国昭
	掲載誌名	沖縄タイムス
	発刊年・巻・号・頁・放送日	2016 年 2 月 18 日 (木) 朝刊
	種別	※ 新聞
	備考	
3	タイトル	世界初 カイコからインフルエンザワクチン
	概要	鶏卵から生産する従来のインフルエンザワクチンと比較して、カイコを使ったモノは、短時間、低コストで大量生産が可能。既に 2015 年 1 月に論文発表し、インフルエンザ以外のウイルスワクチンの開発も進められ、世界中が注目している。
	発表者	(有) 生物資源研究所 所長 根路銘 国昭
	番組名	琉球朝日・Q プラス
	放送日	2016 年 2 月 19 日 (金)
	種別	※ テレビ
	備考	



2. 「シンポジウム ～ 21 世紀のシルクロードは沖縄から ～」講演要旨

日 時：平成 28 年 2 月 17 日（水）14：00～17：00

会 場：パシフィックホテル沖縄 2 階「ワイケレ」

主 催：公益財団法人 沖縄科学技術振興センター

後 援：沖縄県、国立大学法人 琉球大学

14:00-14:05 主催者挨拶 公益財団法人 沖縄科学技術振興センター 理事長 平良 初男

14:05-14:10 来賓挨拶 沖縄県企画部 科学技術振興課長 富永 千尋

14:10-14:50 特別講演「ワクチンで何故、免疫ができるのか」

中山 哲夫

〔北里生命科学研究所 所長 兼 北里大学 大学院感染制御科学府 学府長〕

14:50-15:20 基調講演「ワクチン研究事業の統括」

根路銘 国昭〔有限会社 生物資源研究所 所長〕

15:20-15:40 休 憩

15:40-15:50 「新型 H7 インフルエンザウイルスワクチンの研究」

前川 憲一〔有限会社 生物資源研究所 上席研究員〕

15:50-16:05 「日本脳炎ウイルスワクチンの研究」

松田 沙耶香〔有限会社 生物資源研究所 研究員〕

16:05-16:20 「ワクチン開発に用いるカイコ素材の検討」

仲宗根 豊一〔株式会社 沖縄 UKAMI 養蚕 代表取締役〕

16:20-16:35 「ワクチンの遺伝子設計」

黒田 和道〔学校法人 日本大学 日本大学医学部 准教授〕

16:35-16:40 「デングウイルスワクチンの発現」

鈴木 哲朗（黒田 和道）

〔国立大学法人 浜松医科大学 医学部医学科 教授〕

16:40-16:50 「開発ワクチンの構造解析」

川崎 一則〔国立研究開発法人 産業技術総合研究所 主任研究員〕

16:50-17:00 「ワクチンの免疫応答」

只野 昌之〔国立大学法人 琉球大学 大学院医学研究科 准教授〕

特別公演

「ワクチンで何故、免疫ができるのか」

中山 哲夫

【北里生命科学研究所 所長 兼 北里大学 大学院感染制御科学府 学府長】

有史以来、感染症は人類を苦しめてきましたが、病原微生物が解明され始めたのは 19 世紀になってからです。そして、発症にかかわる病態、感染防御機構が解明されはじめたのは、最近になってからのことです。

現在使用されているワクチンの原型は、自然現象のたゆみない観察と経験的に実践された、多分に偶然の賜物です。ワクチンの感染防御・発症阻止のメカニズム、弱毒化のメカニズム、免疫の持続等は、未だ不明のところもたくさん残っています。しかしながら、近年の免疫学の進歩は目覚ましく、自然免疫の果たす役割が注目され、自然感染、ワクチン免疫の初期応答の認識パターンと獲得免疫への免疫調節が明らかにされてきました。

現在使用されているワクチンは、大別して「生ワクチン」と「不活化ワクチン」に分類されます。

生ワクチンのきっかけは、天然痘の近縁ウイルスである牛痘に感染した農夫は手指に水疱疹を認めるのみで全身症状をおこすことなく軽快し、その後の天然痘の流行に際し発症から免れることが英国南部の民間伝説として伝えられていました。牛痘を用いて天然痘を予防することを体系化し、実践したのがジェンナーで、1796 年のことです。

不活化ワクチンは、パスツールに始まります。狂犬病ウイルスに感染したウサギの脊髓を空气中に晒しておくことで病原性が低下し、免疫原性を維持できるレベルまで晒すことで固定化し、このウサギの脊髓の不活化ワクチンが狂犬に咬まれた少年の治療に使用され、幸い発症から免れたことがはじまりです。

生体の免疫応答には、抗体産生をつかさどる B リンパ球と、細胞性免疫能に関与する T リンパ球が免疫応答の主体となります。

細胞性免疫は、感染細胞を排除する働きがあります。生ワクチンでは、自然感染と同様に細胞性免疫能、抗体を誘導できますが、不活化ワクチンでは主として抗体を誘導します。

ワクチンの働きは、病原微生物に特異的な獲得免疫を誘導することです。

ヒトは病原微生物が侵入したときに、非特異的な感染防御能としての自然免疫が働きます。自然免疫は侵入してきた病原因子を認識するだけでなく、生体にとって危険なシグナルを認識し、サイトカインを産生し、獲得免疫の誘導に関与していることが明らかとなりました。

一方、こうしたサイトカインの中には、発熱・ワクチン接種部位の炎症反応を誘発し、副反応の出現にも関与しています。

過去のワクチンの歴史を振り返り、これからのワクチン開発についてもふれたいと思います。

基調講演

「ワクチン研究事業の統括」

根路銘 国昭

【有限会社 生物資源研究所 所長】

1990年代の初期、「21世紀はウイルスの時代になる」と予想する某学者がいた。

正にこれが的中し、西ナイル、エボラ、新型の日本脳炎、そしてデングウイルスが日本にまで押し寄せてきた。その原因の背景には、地球温暖化、森林・サバンナ等の地球生態系の破壊、そして人類の自然からの離脱があると言われている。

しかし、その対策は難儀な上に そう簡単ではない。

細菌の分野には多彩な抗生物質があるが、ウイルス感染症対策は治療よりもワクチンによる予防が より効果的な対策となる。とは言っても、そのワクチン造りは「ウイルスの大量培養」というリスクがつきまとい、時間もかかり、おまけに多大な資金を必要とする。

こうした危機の時代に、日本列島の最南端に位置する沖縄県は、貿易中継基地を重要産業に据えたが、地理的には多彩で危険なウイルスが徘徊する東南アジアに位置している。万が一、この沖縄に危険なウイルスが出現したら、貿易中継基地構想と観光産業は壊滅的な打撃を受けることは、火を見るより明らかである。

そこで、根路銘らの研究チームは 昨年 12 月に確立・公表した超遺伝子工学技術を用い、コンピューターを駆使して、短時間に、低コストで生産可能な、カイコでのワクチン生産法を立ち上げた。

このシステムと展開される過程を医療関係者のネットワークで構築し、沖縄に於ける感染症対策基地の設立構想を、世界に先駆けて立ち上げるものである。

この成果が、世界が共有する『沖縄発のウイルス感染症対策』として、広く利用されることを期待する。

沖縄感染症研究拠点形成促進事業（創薬開発研究分野）

委託業務報告書

「ウイルスワクチンを安心安全に製造するための先端遺伝子工学技術の開発」

平成28年3月31日

公益財団法人 沖縄科学技術振興センター うるま本所

〒904-2234 沖縄県うるま市字州崎5-1

沖縄バイオ産業振興センター 215号室

TEL：098-921-2500

FAX：098-921-4700

URL：<http://www.ostc-okinawa.org/>

本報告書に記載されている記事を許可なく転載することを禁じます。

