

日生研より

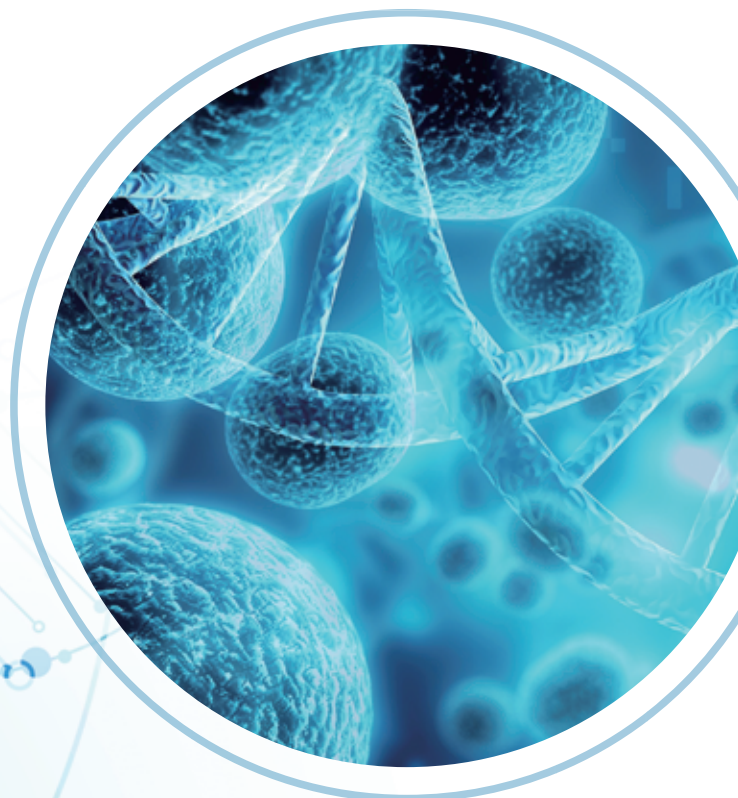
第70巻 第4号(通巻633号) 2024年(令和6年)10月

挨拶・巻頭言

抗毒素から創薬へ
～北里柴三郎博士の新千円札発行に思う～
.....岡田信彦(2)

レビュー

ワクチンと疫学
.....蒔田浩平(3)



抗毒素から創薬へ ～北里柴三郎博士の新千円札発行に思う～

岡田 信彦

令和6年7月3日、私の所属する北里大学の学祖・北里柴三郎博士の肖像がデザインされた新日本銀行券（千円札）が発行されました。細菌学者である北里柴三郎博士は、世界で初めて破傷風菌の純粋培養に成功し、破傷風抗毒素の発見から血清療法を確立しました。また、ペスト菌の発見も博士の大きな研究業績のひとつです。さらに、日本で初めて私立伝染病研究所（現東京大学医科学研究所）を創設し、その後、私立北里研究所（現学校法人北里研究所）を開設するなど、生涯、伝染病予防と細菌学研究に取り組み、予防医学の先駆者として、“近代日本医学の父”と呼ばれています。北里博士の発見した「抗毒素」は、現代でいう「抗体」の初めての概念です。驚くべきことに抗毒素による血清療法は、現在でも破傷風治療法の選択肢のひとつとなっています。また、血清療法はジフテリアにも有効で、広く感染症の治療に応用できる多様性を持つことをこの時すでに示されていました。北里博士の抗毒素（抗体）発見から、およそ130年を経た今では、感染症だけでなくさまざまな疾患における抗体医薬の研究・開発が進められています。

これまで医薬品は、低分子化合物が中心で、ライフサイエンス研究の急速な進展を原動力に、新たな創薬モダリティ（タンパク質・ペプチド医薬、抗体医薬、核酸医薬、遺伝子治療、細胞医療など）が次々と開発されています。これら作用機序が異なる創薬モダリティの確立は、治療困難な疾患の突破口となりえるだけでなく、創薬モダリティが多様化、高分子化することで医薬品に様々な機能を持たせることができるようになりました。現在、100品目を超える抗体医薬品が承認されており、低分子医薬に次ぐ創薬モダリティ占有率となっています。抗体医薬など新規創薬モダリティの実用化研究が強く推進された背景には、従来の低分子化合物ではアクセスが困難であった創薬ターゲットに対しても、有効性を発揮できることが挙げられます。近年の抗体医薬では、抗体1分子が複数の抗原に繰り返し結合することができるリサイクリング抗体、リサイクリング抗体の改良型で、血漿中の可溶性抗原を積極的に分解するスリーピング抗体、2つの抗原結合部位で異なる抗原に結合し、2種類の抗原の作用を同時に阻害できる二重特異抗体が実用化されています。さらに、機能性分子（主に低分子化合物）を結合させた抗体薬物複合体も多数あり、抗体に細胞傷害作用を有する化合物を結合させたもの、放射性物質を結合させたものなどが医薬品として既に承認されています。一方、抗体の低分子化も進んでいます。VHH抗体あるいはNanobody®は、ラクダ科の動物によって産生される抗体に由来する分子で、通常の抗体の分子サイズの10分の1程度であることから、化学修飾や抗体薬物複合体への展開が容易でとなっています。

創薬モダリティの多様化は、治療薬だけでなく予防技術にも広がりがみられています。例えば、ワクチンでは、従来の弱毒生ワクチン、不活化ワクチン、組換えワクチンに加え、新型コロナウイルス感染症に対しては、mRNAワクチンが実用化され、国内でも2021年6月以降、ワクチンとして接種されています。人類の健康を脅かす感染症はまだまだ多く存在すると考えられることから、これからの既存の創薬モダリティの洗練と新規の創薬モダリティの開発が重要であることは言うまでもありません。

北里柴三郎博士が肖像画となった新千円札の発行を機に、感染症を含むさまざまな難治性疾患に対する予防・治療に関わる創薬力強化への関心を高め、健康でより豊かな社会が実現することを期待したいと思います。

（評議員）

レビュー

ワクチンと疫学

まき た こうへい
蒔田浩平 (酪農学園大学獣医学群獣医学類獣医学ユニット)

要訳

ワクチンの開発で、人類は病原体との関係性を大きく有利な方向へ変えることが出来た。一方、ワクチンにはそれぞれ固有の性質があり、製品化、さらに承認後の効果の発揮には、社会経済学的な影響もあり、多くの課題があると考えられる。

疫学は、集団における疾病の分布とその規定因子に関する学問と定義されている。ワクチンに関して疫学では介入研究における重要な項目として扱われているが、ワクチン開発の現場からも疫学がその評価に必要不可欠と捉えられている。

ワクチン開発の立場から見た時、疫学と関連して注目されるのは「有効性」ではないだろうか。「有効性」は疫学においては二つの意味を持つ。一つは **efficacy** で実験や治験における予防効果の高さである。もう一つは **effectiveness** で、現実の世界で得られる予防効果の高さである。開発時には **efficacy** をまずは確保しなければならない。新型コロナウイルス感染症への対応として、新しい技術であるメッセンジャー RNA ワクチンが速やかに開発され、**efficacy** の評価が公表された。この論文は世界中の保健担当者が各国での使用の判断に用いられた。

集団における疾病制御においては、疾病制御が一義的であるため、ワクチンに関連して少し別の視点で疫学的に見ているといえる。すなわちその視座は疫学と言っても感染症学的であり、生態学的であり、社会経済学的である。その感染症の感染様式が定式化され、式を構成する感染症学的パラメータが正しく推定され、式から導出される基本再生産数 (R_0 、感受性個体の集団に一つの感染個体が侵入した場合にその個体が二次感染させる個体の数) が推定されると、 $R_0 < 1$ の条件で感染が収束する集団免疫の閾値が計算できる。ワクチンの **effectiveness** の観点から、集団免疫の閾値を超えた時に果たして理論通り本当に新規感染が減るのか見極めることが必要と

なる。流行期におけるモニタリングでは、集団の中の発生、死亡状況などを正確に把握できると集団の中で感染がどのように起こっているか推測することが出来る。しかし近年野生動物集団に侵入した豚熱のように、集団全体の状況が把握できなくても定式化する方法が開発されており、必要なワクチン努力量が相対的に示唆出来るようになってきている。また、ワクチン接種適期が明らかではないためにワクチンを接種したにも関わらず豚熱が継続的に発生している農場に対しては、移行抗体およびワクチン抗体の推移を再現するシミュレーションモデルが豚熱ワクチン接種適期判定に力を発揮している。豚流行性下痢では農場内ウイルス量が莫大な量になるとワクチンが十分な有効性を発揮しない事例も起き、定量的な評価が行われた。

短期的に阻止できなかった継続的流行では、費用対効果が持続可能性の観点から重要となる。さらに疫学は経済学と親和性が高く、ワクチンの受容性について生産者や十分の意識、価値観の定量化、行動変容に必要なエビデンスを作出することに用いられている。

キーワード：疫学、感染症数理モデル、ワクチン有効性、社会経済学

はじめに

ジェンナーが 1798 年に牛痘ウイルスに感染した人由来の種痘を用いて天然痘を予防することを報告してから、人類は人と動物をワクチンにより多くの感染症の苦しみから解放してきた。一方で、感染症を引き起こす病原体の数は多く、ワクチン技術が進歩し続ける現代においても、発展途上国を中心に猛威を振るう多くの感染症に対しては、まだまだワクチンの研究開発や製品化が追いつかない状況である [1]。ワクチンの研究開発には多額の資金が必要と

されるため、開発に着手する前に対象疾病の動向、競合製品とのポジショニング、顧客のニーズとの合致など、マーケティングについても十分な検討が必要であろうし、これらについては、法令で定められる効果や副反応のモニタリングに加え、製品化後も継続して注視する必要があると思われる。また、企業として客観的エビデンスを適切に公表し続ける透明性の確保は、社会、顧客からの信頼を得る上で重要であると思われる。

客観的エビデンスを提供するツールである疫学は、実はワクチンとは密接な関連がある。本稿では、2つの視点からこの関連性について解説したい。すなわち、ワクチン開発で応用される「疫学」と、集団における疾病制御の中での「疫学」から見た「ワクチン」、の2つの視点である。

ワクチン開発で応用される「疫学」

疫学研究には大きく分けて記述疫学（時間、場所、属性について疾病の発生を記述）、分析疫学（疾病を起こすリスク因子を推定）、介入研究（介入群でリスク因子を除去あるいは予防を適用し、対照群と

比較）の3種類があり、これを循環させながら人・動物集団の健康を向上させていく [2]。このうち記述疫学と分析疫学は、集団に手を加えず観察するので観察的研究と呼ばれる。介入研究には臨床試験、野外試験、地域介入研究があり、これらはワクチン開発と密接に関連している。2019年12月31日に中国が世界保健機関に原因不明の肺炎として報告し、その後世界でパンデミックを起こした新型コロナウイルス感染症（COVID-19）により国民に広く浸透した基本再生産数など、数学を用いて感染症の特徴を把握することで、感染症制御戦略を立てることに用いられる理論疫学も、ワクチンの評価や使用方法の検討に非常に重要である [3]。

介入研究の臨床試験には4つのフェーズがある：第Ⅰ相試験（薬理学・毒性学試験）、第Ⅱ相試験（治療効果と安全性の初期試験）、第Ⅲ相試験（治療効果の臨床学的評価試験）、第Ⅳ相試験（承認後の調査）[4]。ワクチンの予防効果に関する野外試験は、二重盲検法（検査者と被験者のいずれもがワクチン群か対照群か知らされない）を用いたとしても、ワクチンによる感染症伝播の抑制が対照群の感染確率に影響する（干渉作用）ので少し複雑になるが[4]、ワクチン有効性（vaccine efficacy: VE）という指標を持って評価することが出来る。

図1に、ファイザー社のCOVID-19 mRNA ワクチン野外株試験の概要 [5] を示す。約3年間に亘り世界の人々の社会生活に大きな影響をもたらしたCOVID-19から人々に自由をもたらし、多くの犠牲を防いだCOVID-19 mRNA ワクチンは、驚異的な速度で開発、承認された。この野外試験では、疫学の重要な指標であるワクチン接種群と非接種群（プラセボ）における発生率の比である相対リスク（relative risk: RR）から、VEを得ている（式1）[6]。

$$VE = 1 - RR \quad \text{式 1}$$

ワクチン2回目接種7日前までに感染のなかったワクチン接種者でのワクチン有効性は、この研究で95.0%（95%信頼区間：90.0-97.7%）と計算され、この発表を根拠にCOVID-19 mRNA ワクチンは十分に有効であるとされ、世界中で使用されることとなった。

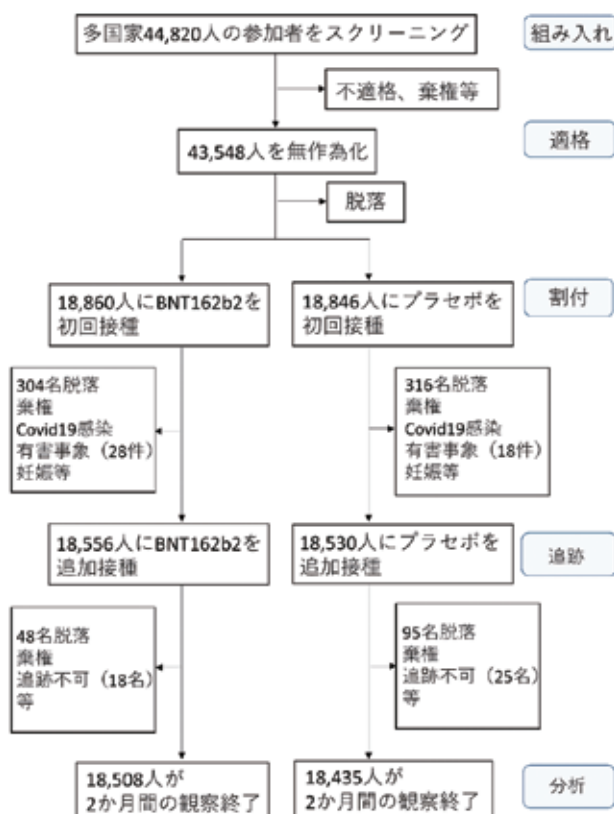
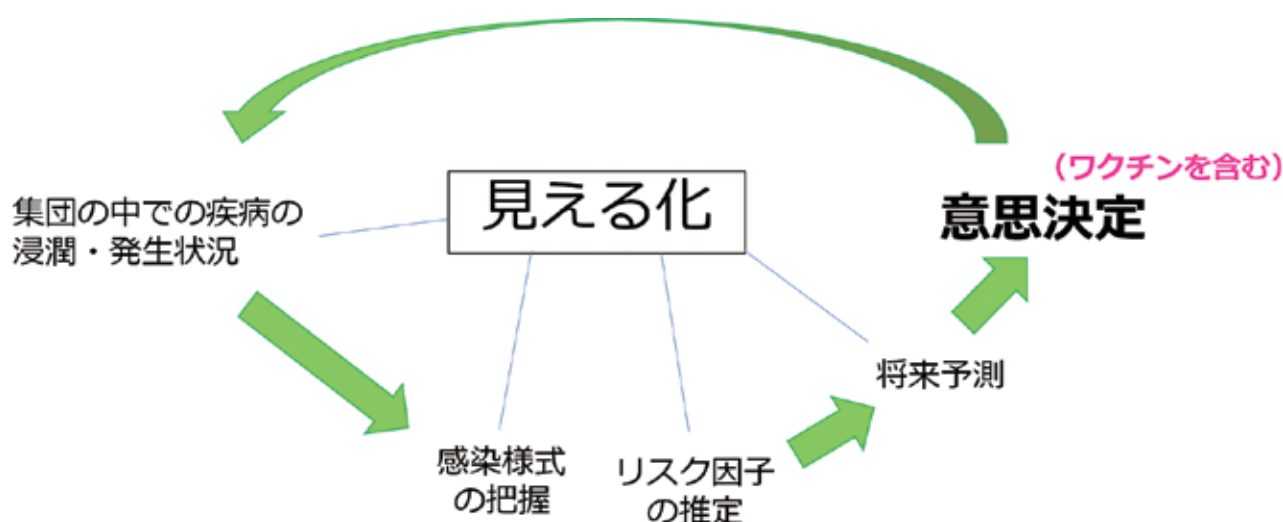


図1. ファイザー社のCOVID-19 mRNA ワクチン野外株試験の概要 (Polack et al. より改変)



集団における疾病制御の中での「疫学」から見た「ワクチン」

実はワクチン有効性には、日本語は同じでも、識別されるべきもう一つの指標がある。それは、vaccine effectiveness [6] である。Vaccine effectiveness は式 1 を用いて論じられるが [6]、感染者数、有症者数、入院症例数、死者数などの指標も用いて実世界でどれだけ上手く感染症から集団を守ることができるかを考える、より実践的な有効性のことである。実世界では、年齢グループ、免疫疾患や妊娠などのリスクグループ、高齢者施設などのリスクセッティング、またワクチン接種で医療崩壊まで病床数が持ちこたえるのかなど、多角的な検討が必要になる。

集団における疾病制御において、「疫学」の果た

す役割は一貫して「見える化」であると考える（図2）。集団の中で疾病が浸潤・発生している状況を出来るだけ正確に記述し、感染様式を把握し、リスク因子を推定する。さらに理論疫学を用いて将来予測をすることにより、政策決定者がワクチンの使用を含む意思決定をすることを支援する。

集団における疾病制御において確かに疫学は重要であるが、疫学によって作り出されるエビデンスは政策決定者のマネジメントにおいて、判断材料の一部として用いられるものである（図3）。その他には社会経済学による費用対効果やマクロ経済への影響、人々の行動を決めている選好のような情報も重要である。政策決定者は、このような政策判断の材料を得るために国家予算を用いてレギュラトリー・サイエンスの企画運営をし、疫学・社会経済学の他



図 3. 疾病制御戦略の立て方

にも診断ツールやワクチンなどの技術開発を支援する。さらにステークホルダー間の調整を行い、研究成果に基づく対策のパッケージ化、ロジスティックスの整備を行う。この全ての作業にはきめ細やかなコミュニケーションが必要となる。

感染症の制御を目的とした **vaccine effectiveness** の議論では、特に急性感染症の場合まず R_0 の推定が重要となる。これは集団の中で感染症の発生を収束に向かわせるために必要な集団免疫の閾値 (**herd immunity threshold: HIT**, 集団の中で免疫を持っている個体の割合) が R_0 を用いて計算されるからである (式2)。**HIT**の目標が定まると、**VE**を参考に、ワクチン接種目標を設定することが出来る。

$$HIT = 1 - \frac{1}{R_0} \quad \text{式 2}$$

また、式3のように、 R_0 が分かると、集団において遅かれ早かれ最終的に感染する割合である最終サイズ $s(\infty)$ を計算することができる。

$$s(\infty) = e^{-R_0(1-s(\infty))} \quad \text{式 3}$$

ところが感染症流行下においては、流行開始後の再生産数 (一人の感染者が生み出す感染者数) である実効再生産数 ($R(t)$) を基にその日の状況について考えなければならないものであり、それほど単純ではない。 R_0 は式4のように表される [7]。

$$R_0 = 1 / \sum_{\tau=0}^{\infty} g(\tau) e^{-r\tau} \quad \text{式 4}$$

ここで、 t は時間、 r は増殖率、 $g(\tau)$ は世代間隔 (一次症例の感染から二次症例の感染までの期間) である。コンタクトトレースでそのまま計算できるのは発症間隔 (一次症例の発症から二次症例の発症までの期間) であり、世代間隔は発症間隔と日ごとの新規発生数などを用いて推定しなければならない。 $R(t)$ は、式5のように R_0 を用いてそのカレンダー時間での感受性者割合 (感染させられることが可能な個体の割合: $s(t)$) に依存した指標となる。

$$R(t) = R_0 \times s(t) \quad \text{式 5}$$

$R(t)$ が 1 を下回れば流行は収束に向かうので、ワ

クチンだけでなく接触の制限なども用いてこの条件をクリアするよう努力する必要があるが、その日の感受性集団割合を直接計算するのはほぼ不可能なので、 $R(t)$ の推定は容易ではない。このため、式6のように、サーベイランスで上がってくるカレンダー時間 t における新規感染者数 $i(t)$ の時系列データとコンタクトトレースによりアップデートされた世代間隔 (感染者数が増加する時コホート世代間隔は短い [8]) を用いて推定しなければならない。

$$i(t) = R(t) \int_0^{\infty} i(t-\tau) g(\tau) d\tau \quad \text{式 6}$$

また流行が長期化した場合に出現してくる変異株の R_0 は感染初期の頃と変わってくるので、 R_0 自体をアップデートすることは、ワクチンを含む制御エフォートの圧を検討するのに重要である。変異株によっては免疫をより回避するよう進化することもあり、**vaccine efficacy** 自体の見積もりも下げる必要がある。 R_0 や $R(t)$ はあくまでも集団の中の個体が全て均一に接触していると仮定した場合に一人の感染者が感染させる数の平均値であるが、日々の生活における行動パターンを考えると、学校のクラス、会社、高齢者施設など、年代によって、それぞれ同じ年齢層がよく顔を合わせているのであって、接触は大抵不均一である。 $R(t)$ の計算には集団の均一性を考慮する必要がある、これはワクチン接種戦略の検討でも重要である。具体的には、似ていると仮定する年齢層ごとの $R(t)$ を計算し、統合する。

一般財団法人日本生物科学研究所が主催した2023年5月の研究会での講演では、集団を感受性S、感染性I、免疫状態R等のコンパートメントに分けて各コンパートメント間の移動速度を考慮した微分方程式を立て、次世代行列 (**NGM**) の最大固有値 R_0 を解いた事例などを紹介した (式7)。

$$NGM = -T\Sigma^{-1} \quad \text{式 7}$$

ここでは感染行列が T 、遷移行列が Σ である [9]。またイノシシへの豚熱バイトワクチンの効果を検討した例 [10]、現在のワクチン接種率の状況で日本に狂犬病が侵入した場合の最終サイズ推定を検討した例 [11]、養豚場での豚熱ワクチン接種適期を推定した例 [12]、狂犬病に対して犬へのワクチン接

種が数年継続すると人での暴露後免疫中心の対策より安価になる費用対効果の検討 [13] など、数理モデルの応用事例を紹介した。

2013 年 10 月に沖縄県、12 月に鹿児島県に侵入した豚流行性下痢 (PED) の例では、鹿児島県・宮崎県の調査農場の 94% で PED ワクチンが使用されていたにもかかわらず、PED を発症する子豚が多く発生した。抗体を含む母乳によって防御できる以上の抗原に暴露された結果であると考えられ、生産者は死亡子豚の腸管ミンチなどを用いて強制馴致を実施したが、この強制馴致の効果には客観的なエビデンスが必要であり、疫学を用いた解析の結果、有意な効果がなかったことが報告された [14]。

最後に、ベトナムで犬への狂犬病ワクチン接種への補助があるにも関わらず死者が減らないのは、少数民族に適切な情報提供が出来ていないため犬へのワクチン接種が進まず、免疫空白地域があることで犬の狂犬病流行が制御できていないことが理由だと疫学・社会経済学的解析により明らかにされた [15]。ベトナムでは、この報告を基に少数民族に民族言語を用いた犬の狂犬病ワクチンキャンペーンが行われている。

おわりに

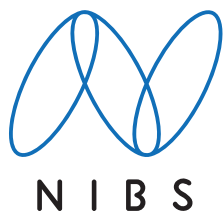
ワクチン研究と疫学、社会経済学は感染症制圧に密接に関わっている。ワクチン自体の効果である vaccine efficacy は、もう一つの有効性である vaccine effectiveness を考える多くの因子の一つである。特に感染症数理モデルを代表する理論疫学は、日々変わっていく発生状況の中で vaccine effectiveness をモニタリングしていくのに大変有用であり、ワクチン開発後のフィールドでの評価 (必要に応じてニーズをフィードバックしたワクチン接種を伴う感染実験とも連動して) に応用すると、より客観的なワクチンの性能の理解に繋がり、さらにはより効果的かつ複合的な感染制御の実現が起こる可能性がある。今後、ワクチン研究に疫学や社会経済学が応用されていくことを期待したい。

参考文献

1. Anderson, R.M. 2023. An urgent need : vaccines for neglected tropical diseases. *Lancet Infectious Diseases* **21** (12) : 1621–1623.
2. 日本疫学会. 2010. はじめて学ぶやさしい疫学, 南江堂, 東京.
3. 西浦博. 2022. 感染症流行を読み解く数理. 日本評論社, 東京.
4. Dohoo, I., Wayne, M., Stryhn, H. 2012. Controlled studies. In : *Methods in epidemiologic Research*. VER Inc. Charlottetown, Canada.
5. Polack, F.P., et al. 2020. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine* **383** : 2603–2615.
6. Halloran, E., Longini, I.M., Struchiner, C.J. 2010. Chapter 1. Introduction and examples. In : *Design and analysis of vaccine studies. Statistics for Biology and Health*. Springer, New York, Dordrecht, Heidelberg, London.
7. Wallinga, J., Lipsitch, M. 2007. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proceedings of the Royal Society B Biological Sciences* **274** : 599–604.
8. Nishiura, H. 2010. Time variations in the generation time of an infectious disease : implications for sampling to appropriately quantify transmission potential. *Mathematical Biosciences and Engineering* **7** (4) : 851–869.
9. Makita, K., Yamamoto, T. 2019. Basic reproduction number as a measure of the rapidity of the inter-farm spread of porcine epidemic diarrhea during the initial phase of the epidemic in Japan in 2013–2014. *Journal of Veterinary Epidemiology* **23** (2) : 111–118.
10. Matsuyama, R., Yamamoto, T., Hayama, Y., Omori, R. 2022. Measuring impact of vaccination among wildlife : The case of bait vaccine campaigns for classical swine fever epidemic among wild boar in Japan. *PLoS Computational Biology* **18** (10) : e1010510.
11. Kadowaki, H., Hampson, K., Tojinbara, K., Yamada, A., Makita, K. 2018. The risk of rabies spread in Japan : a mathematical modelling assessment. *Epidemiology and Infection* **146** (10) : 1245–1252.
12. Ukita, M., Kuwata, K., Tanaka, E., Matsuyama, R., Isoda, N., Sakoda, Y., Yamamoto, T., Makita, K. 2023. Exploring appropriate strategies for vaccination

1. Anderson, R.M. 2023. An urgent need : vaccines for

- against classical swine fever under a dynamic change in antibody titer in sows after starting vaccination in a Japanese farm setting. *Transboundary and Emerging Diseases* Article ID 5541976 : 1
13. Zinsstag, J., Dür, S., Penny, M.A., Hattendorf, J. 2009. Transmission dynamics and economics of rabies control in dogs and humans in an African city. *PNAS* **106** (35) : 14996–15001.
14. Yamagami, T., Miyama, T., Toyomaki, H., Sekiguchi, S., Sasaki, Y., Sueyoshi, M., Makita, K. 2021. Analysis of the effect of feedback feeding on the farm-level occurrence of porcine epidemic diarrhea in Kagoshima and Miyazaki Prefectures, Japan. *Journal of Veterinary Medical Science* **83** (11) : 1772–1781.
15. Kadowaki, H., Duc, P.P., Sato, K., Phuong, P.T.M., Hagiwara, K., Makita, K. 2018. Socio-economic factors associated with voluntary rabies control measures in Vietnam. *Preventive Veterinary Medicine* **157** : 105–114.



—— テーマは「生命の連鎖」——
 生命の「共生・調和」を理念とし、生命体の豊かな明日と、研究の永続性を願う気持ちを快いリズムに整え、視覚化したものです。カラーは生命の源、水を表す「青」としています。

表紙題字は故中村稔治博士による揮毫です。

日生研たより 昭和30年9月1日創刊(年4回発行)
 (通巻633号) 令和6年9月25日印刷 令和6年10月1日発行(第70巻第4号)
 発行所 一般財団法人日本生物科学研究所
 〒198-0024 東京都青梅市新町9丁目2221 番地の1
 TEL : 0428(33)1520(経営企画部) FAX : 0428(31)6166
 URL : <https://nibs.or.jp>
 発行人 土屋耕太郎

編集室 委員／高井亮輔(委員長)、河島奈悠、伊藤宗磨
 事務／経営企画部
 印刷所 株式会社 精興社
 (無断転載を禁ず)