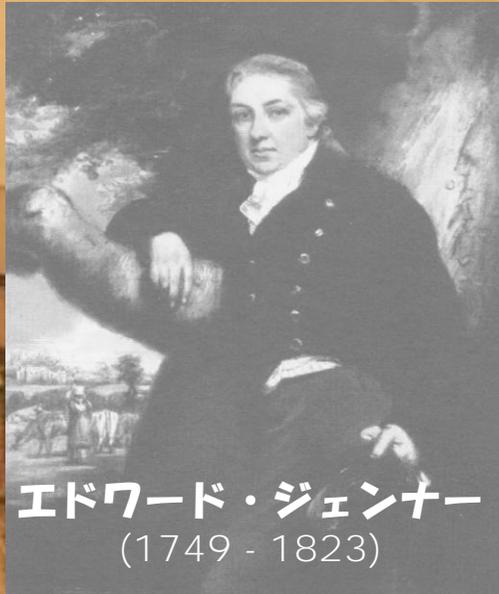


# COVID-19ワクチン開発は何故遅れたのか — 歴史から学ぶこと —



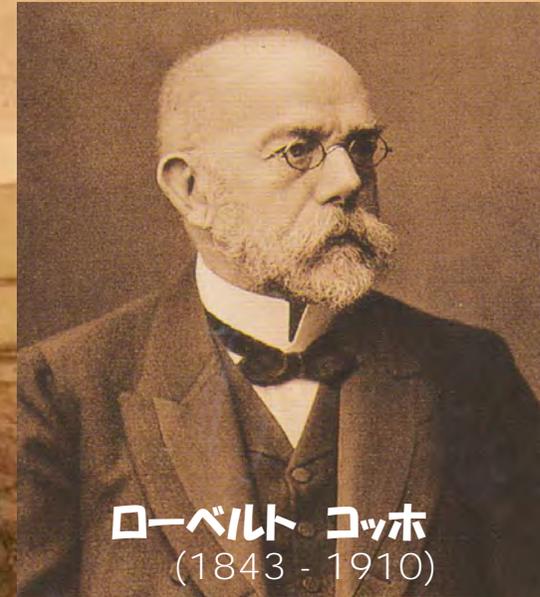
エドワード・ジェンナー  
(1749 - 1823)

「Vaccines A Biography」  
Springer



ルイ・パスツール  
(1822 - 1895)

「ルイ・パスツール 無限に小さな生命  
の秘境へ」 オックスフォード 科学の肖像



ローベルト・コッホ  
(1843 - 1910)

「ローベルト・コッホ」 シュフィングー  
フェアラーク東京

日本学術会議  
市民講座  
令和3年5月8日

北里大学 大村智記念研究所 中山哲夫

# COI 開示

**北里大学  
大村智記念研究所  
中山哲夫**

**利益相反に関する開示事項に則り開示します。**

**共同研究費 : 第一三共**

# 聞きたくないかも知れないけど自己紹介



中山哲夫 (1950. 11.07 生、とら年、さそり座、O型)

## 略歴

昭和44年3月: 土佐高校卒業 (柔道部、応援団)

昭和51年3月: 慶應義塾大学 医学部 卒業

昭和51年4月: 慶應義塾大学 医学部 小児科学教室 入局

昭和53年1月: 東京都済生会中央病院小児科 勤務

平成 4年7月: 社団法人 北里研究所 ウイルス部 入所  
とにかく手に職をつけなくては

平成13年4月: 北里生命科学研究所  
ウイルス感染制御 教授

平成26年6月: 定年退職後 特任教授

# ワクチンがなかった時代 1950年代 ワクチンの果たしてきた役割

	罹患届け出数	死亡者数 1950年 (最近数年)
百日咳	50,000~150,000人	10,000~17,000人 (0 - 数人以下)
ジフテリア	10,000~50,000人	2,000~3,800人 (0 人)
破傷風	2,000人	2,000人 (10 - 15人)
ポリオ	2,000-5,600人	数百から1,000人 (0 人)
麻疹	200,000人	数千~20,000人 (0 - 数人以下)
風疹	先天性風疹症候群408例(1964-65:沖縄)	
日本脳炎	1,000~5,000人	2,000人前後 (0 - 5 人)



もっと、もううっと前は

国民衛生の動向から



かつて「天然痘」という感染症があった

世界中で流行を繰り返し歴史には何度も天然痘が登場する

天然痘は1万年前から存在し

世界中で流行を繰り返し歴史には何度も天然痘が登場する

命の助けが20% 失明などの後遺症や残りの死が残り

「Poxvirus」のPox

死亡率30%!

高熱+腫れ+全身に水泡が起る

「天然痘」の歴史

伊豆の国が伝説の地は天然痘の伝説の地

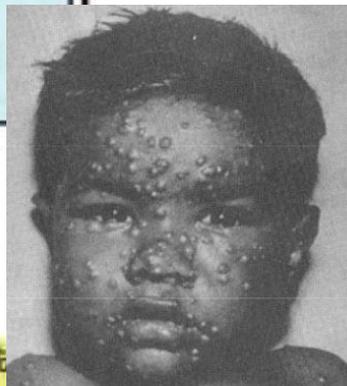
アメンホトヒコが天孫降臨した

762年

紀元前1157年に死したシムラに天然痘の痕跡が残り

王様

カガヤクにモロコシの月形が



1157BC:エジプト ラムセスV

人為的に感染させ免疫をつける「人痘接種法」があったが死亡率2%だった そんな時代

牛痘にかかったら天然痘にはかからないんだ

酪農家たちの言い伝えを聞いて

という

ひらめいた!

牛痘は天然痘よりずっと軽症の病気だけど人痘接種法と同じ効果があるのかも...

同じような水泡が起る

# 天然痘との戦い

蛇毒で天然痘の毒を制して効果を得ようとした。  
(7世紀・インド)

軽くかかると免疫ができる。



天然痘の接種(16世紀中国) バリオレーション

- \* 天然痘のかさぶたを綿棒で鼻につめる。
- \* かさぶたの粉末を鼻に吸い込ませる。
- \* 天然痘の子供の下着をもらってきて着せる。
- \* 水疱の液を綿棒にしみこませて鼻に詰める。

近縁ウイルスに対して  
交差免疫原性がある。

トルコ式: 水疱液を皮膚に接種する。  
バリオレーションが英国に導入された(1721)  
天然痘の死亡率平均して17%  
バリオレーションの致命率は2%



ベンジャミン ジェスティさん(農夫)  
牛痘に接触して天然痘に免疫を獲得  
妻と2人の子供に牛痘と接触させ天然痘の  
流行から逃れた。15年間も維持できていた。

# ジェンナー

(1749 - 1823)



ジェンナーはバリオレーションを受けていた。かなり辛かったようです。

ジェンナーが医師となって天然痘?の患者さんを診察した時

「私は牛痘にかかったから天然痘に罹らない」と言われた。

ジェンナーは自分自身で23例を試していた。

豚痘、馬痘(グリース)、牛痘、天然痘  
(痘瘡に罹ると牛痘にもかからない)

大天然痘(死亡率20-30%と重症天然痘)

小天然痘(死亡例は極めて少なく軽症)

豚痘：1780-90年頃イギリスに天然痘に類似の疾患が流行していた。これを豚痘と呼んでいた。(小天然痘)

ジェンナーが種痘をしている大理石像

ワクチン学のパイオニア

アメリカ独立戦争(1775)でアメリカ軍はバリオレーションの集団接種

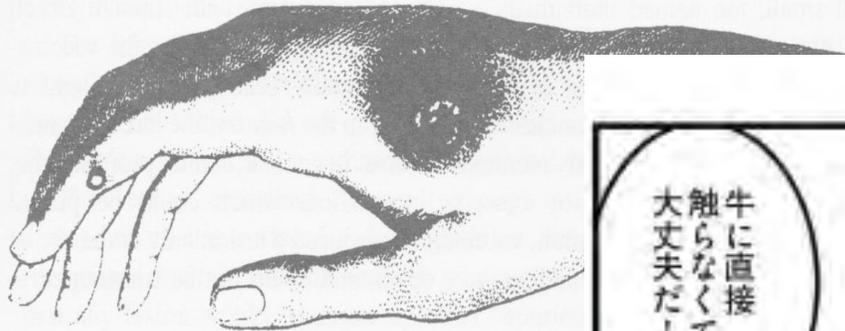


Fig. 1 The hand of Sarah Nelmes from Jenner's *Inquiry*

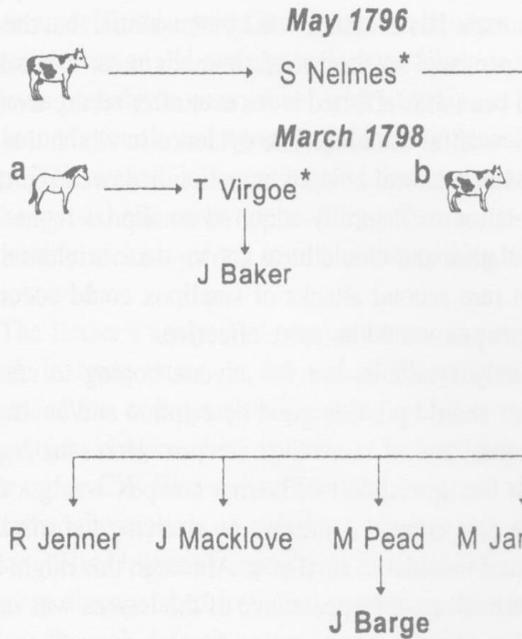


Fig. 2 Jenner's vaccination described in the *Inquiry*. Asterisk name in bold type resisted variation



# 種痘法の伝播

## ヒトからヒトへ免疫を繋ぐ！

個人のネットワーク

オランダ総督府  
にフランス経由で  
1804年に到着

バルミス派遣団

1803 スペインから大西洋横断  
1804 フランシスコ ザビエル テバルミス  
子ども22人(2人に9-10日毎植え継ぐ)  
ガテマラへ  
1805 メキシコからフィピン  
子ども16人連れて  
マカオへ 広東へ ても

日本の存在は知られていなかった。

# 日本のワクチン政策のはじまり

## 種痘伝来



生活の糧として伝承はしなかった。  
本は幕府の書庫で棚に置きっぱなし。

その後、一緒に抑留されていた  
船乗り久蔵が痘苗種を持ち帰ったが  
安芸藩の取り調べ官はその重要性に  
気付かなかった。

2回チャンスを逃した。

政策担当者の無知

「北天の星」「花渡る海」吉村 昭

\* ロシアに拘留されていた中川五郎治が  
種痘の本を持ち帰った。牛痘から膿を  
とって 函館で種痘を実施。

\* 1805年には東南アジアまで来ていた。  
ジャカルタから日本までは船で1週間  
検疫で2週間、痘漿をガラス管に詰めて  
輸入を試みたが着いた時には失活!!

\* シーボルト来日 牛痘種痘法の紹介  
牛痘痘苗輸入するのに

\* 「種痘のかさぶた」輸入(1849年6月)

佐賀・鍋島藩のお殿様の主治医  
榎林宗建は商館医に依頼した。

ウイルスは細胞に感染し細胞の中に  
たくさんのウイルスがいる。人痘の  
保存法の経験があった。

和歴では6月23日

西暦では8月11日

何故、種とか苗の漢字が使われたのか？

何故、建三郎君だけについてなのか？  
通訳の子ども2人は痘漿を使った。  
建三郎君は瘡蓋を使った。

が着いた。  
建三郎君)を含

榎林宗建先生の息子さんだけに水疱疹+

京都⇒大阪 大阪除痘館 (大阪大学)  
佐賀藩江戸屋敷 (伊藤玄朴)

神田お玉が池種痘所 (東京大学)

各地(蝦夷種痘所)に種痘所ができた。

- \* 明治9年(1876)「種痘制度」  
すべての日本人が必ず種痘を受ける。
- \* 明治43年(1910)：種痘法
- \* 昭和23年(1948)：予防接種法公布
- \* 1976 種痘制度の廃止
- \* 1980 天然痘根絶宣言

種痘接種の奨励

牛痘害あるの弁

ワクチンは誤解とともに世界に

# 長崎から全国各地へ 1849年夏に着いて半年のうちに

## ➤ 江戸へ

佐賀藩江戸屋敷の藩医伊東玄朴は藩主に牛痘苗の輸入を願い出していた。榎林宗建は佐賀鍋島藩医で藩主鍋島直正の助力があった。

## ➤ 蝦夷へ

桑田立斎(日本の小児科医のさきがけ)伊東玄朴から牛痘苗を分与され蝦夷で天然痘がはやった時に幕府から派遣された。

## ➤ 京都へ⇒大阪(緒方洪庵)へ

京都の蘭方医日野鼎哉は長崎の唐通事穎川四郎八に牛痘苗を依頼していた。穎川四郎八の孫が種痘を受け、その瘡蓋を8個鼎哉に送った。日野鼎哉に師事した笠原良策(最後の瘡蓋で成功)と京都除痘館を開設緒方洪庵へ渡す書類に**白神**を譲渡と記載されている。

## ➤ 福井へ 日野鼎哉に師事した笠原良策は藩主松平慶永の支援

この時代でワクチン導入は50年遅れていた。

ワクチンの漢字は白神

加藤四朗:小児を救った種痘学入門ジェンナーの贈り物. 創元社  
Jannetta A, 廣川和花、木曾明子訳:『種痘伝来』、岩波書店

人は個人で受けた恩には感謝するが集団で受けた恩には無関心でいる。また、災害を受けた際に助けに来てくれる人には感謝するが、予め災害を受けないようにしたり、災害が起こらないようにした人には関心を示さない。



榎林宗建肖像（甲斐宗平画）／長崎歴史文化博物館蔵

**榎林宗建 先生**

1802-1852

**予防医学は報われない。**



ルイ・パスツール  
(1822 - 1895)

立体異性体の研究、  
発酵の研究を  
していた。

~~自然発生説~~



英国の外科医リスター: 手術室にフェノールの噴霧  
滅菌法、無菌法の進歩、低温滅菌法(パスツライゼーション)  
フランスの蚕が全滅: 原虫の感染 日本から14代将軍家茂が蚕を贈った。

サータリさんより

# ニワトリコレラワクチン (1879)

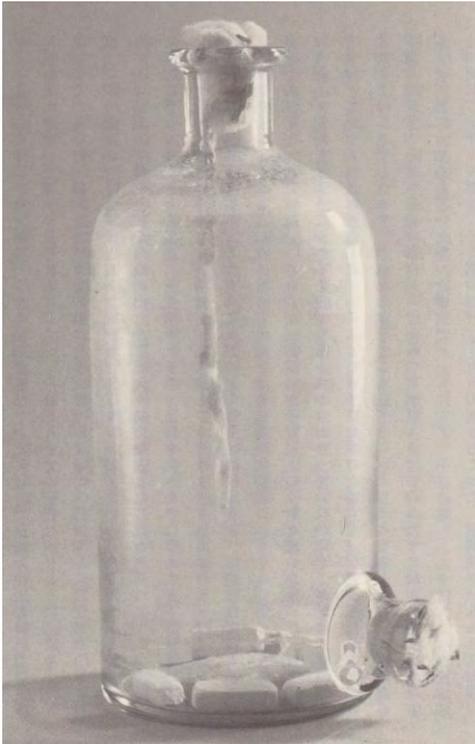


もとの培養液を投与すると軽い下痢を起こすニワトリがいた。  
増え難いニワトリコレラ菌を投与すると抵抗力が着いた。  
実は、パスツールは実際の関与は少なくお弟子さんのエミール・ルーが研究を進めていた。

**このやり方で  
狂犬病ワクチンもできる  
ぜ!!!**

# パスツールは高潔な研究者だったのか？

- 治療用ワクチンの開発を目指した。  
狂犬病ワクチン：ウサギの脊髄を空気中に晒して不活化した。



パスツール：サルに継代することで弱毒化しようとした。



一方、ルー：ニワトリコレラと同じように病原体を空気中で乾燥させ弱毒化しようとした。ある時、パスツールの研究室に同じものがあつた。

お弟子さんのアイデア、成果を  
我が成果として発表

今でいう  
パワハラ・アカハラ

# 狂犬病ワクチンの始り



- **狂犬病ワクチン：パスツール 8歳(1831年)の時**  
**狂犬病の狼の恐怖体験 治療法は咬まれたところを火箸で焼く。**
- **狂犬病ワクチン：ウサギの脊髄を空气中に晒して不活化した。**  
**犬では発症予防効果+**

1885.5. 2: 61歳ジラールさん(頭痛、飲水不能) サル継代ウイルス

1885.6.22: 11歳フーゴンちゃん顔を咬まれた。接種したが死亡

1885.7.06: 9歳マイスター

**病原性の低い(15日間空中に晒した脊髄)順に11日間で12回接種**

1885.10.16: 15歳の羊飼いいジュピユ君が狂犬に立ち向かって

**5人の少年を救ったが咬まれた。**

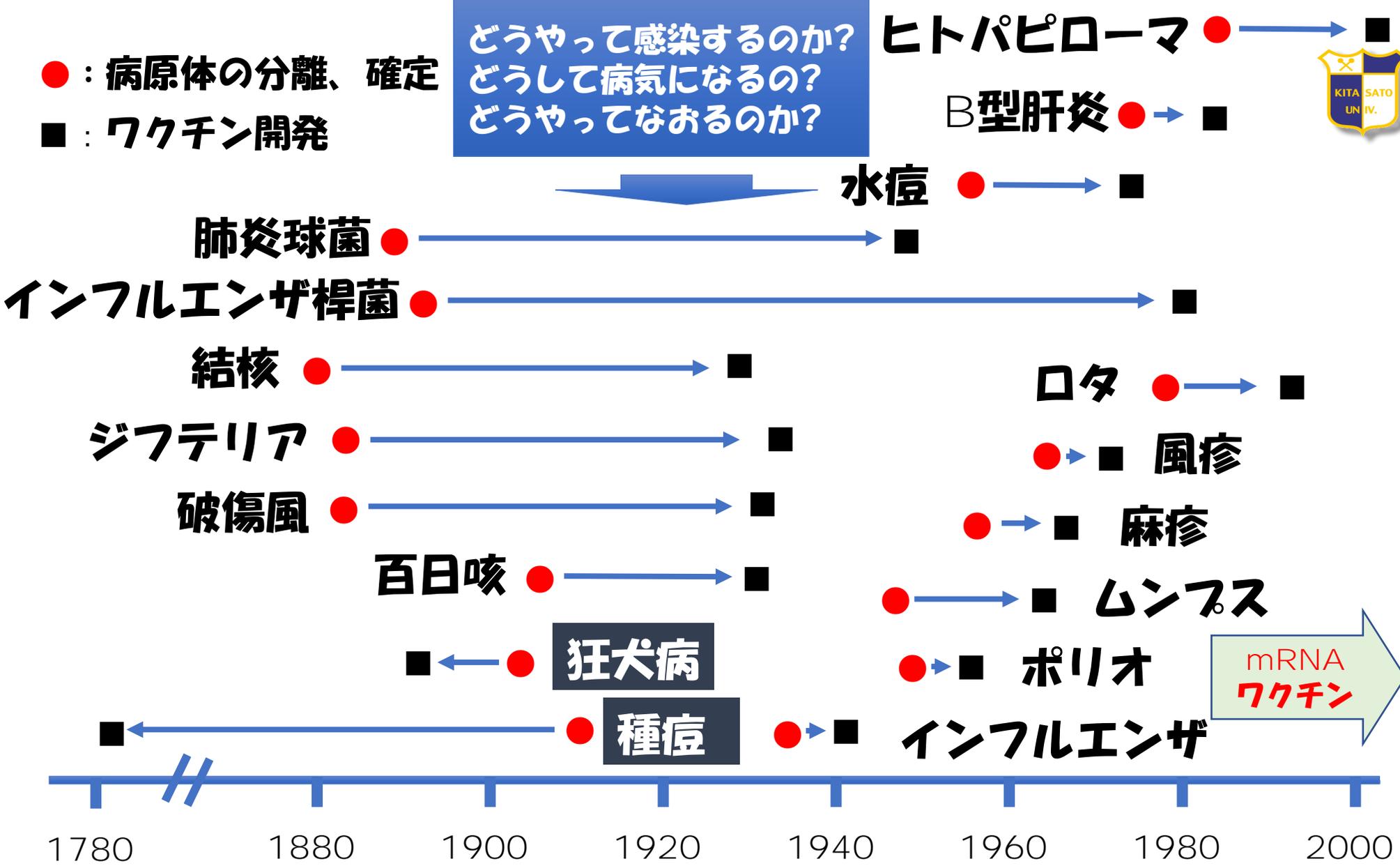
**暴露後免疫を確立** 1886年: ワクチン1カ月後に死亡例+

**効果にばらつきを認め** 1898年まで20,166例中96例の死亡例+

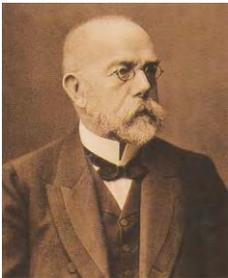
**不活化が不均等 石炭酸で完全に不活化する**

● : 病原体の分離、確定  
 ■ : ワクチン開発

どうやって感染するのか?  
 どうして病気になるの?  
 どうやってなおるのか?



**抗体の発見** 1891      **鶏卵培養** 1931      **組織培養** 1949      **遺伝子操作** 1986



ローベルト コッホ  
(1843 - 1910)



ルイ・パスツール  
(1822 - 1895)

## 炭疽菌の発見

炭疽病の菌を乾燥させたい熱すると芽胞(丈夫な膜につつまれた休眠状態)を形成し長期間生存する。

炭疽病で死亡した動物が埋められた場所でミミズを採取し腸管の中身をモルモットに接種すると炭疽病になった。

## エジプトでコレラの流行

細菌の染色、確認の手法の経験が豊富コレラの患者にだけ存在するコマ状の細菌を見つけた。**寒天培地**の利用

患者さんの便中にはさまざまの菌+++  
菌を培養して動物に接種しても???

## ジフテリアの血清療法

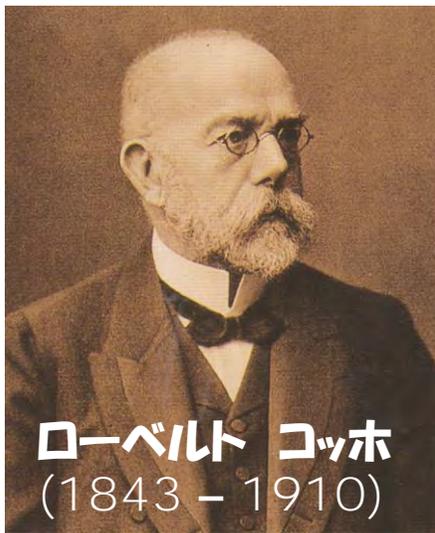
ベーリング、北里:抗体の発見  
抗毒素療法

エミール・ルー、イェルサン  
ジフテリア菌が毒素を産生することを発見  
ジフテリアの血清療法を確立した。

## 香港でペストの流行 1894

北里柴三郎は6月15日に発見

イェルサンは6月20日に発見、ペスト菌は  
*Yersinia pestis*



ローベルト コッホ  
(1843 - 1910)

## 江戸～明治時代

寒天は重要な  
重要な輸出産業  
だった。



# 抗体の発見

北里：破傷風

ベーリング：ジフテリア

\*破傷風の創傷部位に細菌+

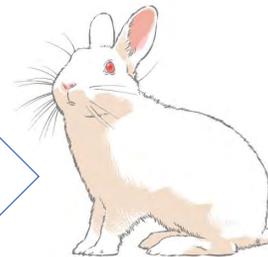
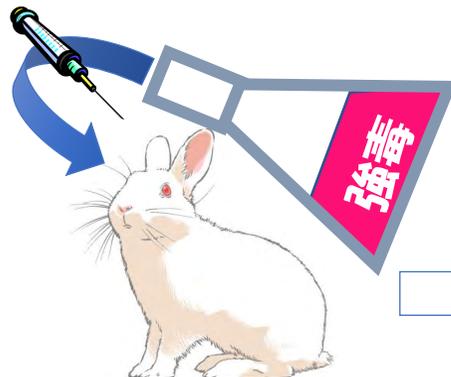
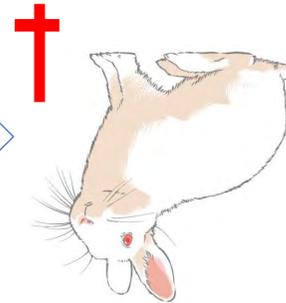
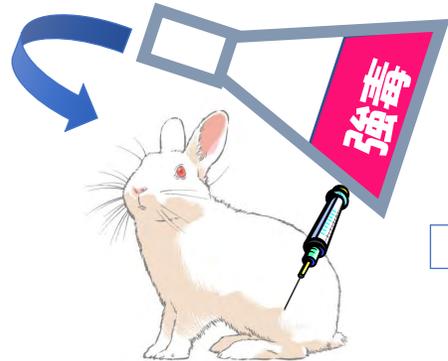
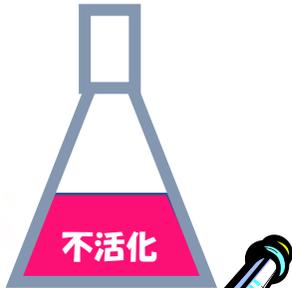
\*血液中には菌はいない。毒素？

\*培養液を濾過した濾過液で破傷風が発症する。

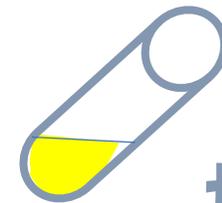


## 受動免疫 抗体医療のさきがけ

培養液の毒素を  
三塩化尿素で  
毒素を破壊



この抗体を他の動物に  
投与して発症を予防する  
ことができた。



抗体



# 種痘、炭疽、ニフトリコシラ、狂犬病のワクチン 何故発症を抑えることができたのか？

## 免疫：病原体に対する生体の防御機構

### 液性免疫能・抗体

- 抗毒素
- ウイルス・細菌の  
外側のタンパクに対する抗体



- 毒素を中和する。
- 感染しないようにする。

### 細胞性免疫能

- ウイルスや細菌が感染した  
細胞を壊す。



- 感染の拡大を抑える。

ワクチン：生体の免疫応答を利用して  
感染予防、発症を阻止

# ワクチン開発のプロセス

NIH.  
Development of vaccine  
Research funding



FDA  
Preclinical  
tests

FDA  
CBER  
Financial support for  
clinical trials

Vaccines and  
Related Biological  
Products Advisory  
Committee (VRBPAC)

Advisory Committee on  
Immunization Practices  
(ACIP)



迅速審査

ワクチン製造メーカー

国家支援



大学 製薬企業  
ワクチンメーカー  
研究所

# ワクチン開発と我が国の予防接種法の変遷



昭和23年(1948)：予防接種法公布

【痘瘡、ジフテリア、腸チフス、パラチフス、百日咳、結核、発疹チフス、ペスト、コレラ、猩紅熱、インフルエンザ、ワイル病】

種痘禍1968

昭和26年(1951)：結核予防法施行【予防接種法から結核を削除】

昭和36年(1961)：ポリオワクチンの追加

インフルエンザ1970代

昭和45年(1970)：腸チフス、パラチフスを定期接種対象ワクチンから

DPT禍1974

昭和51年(1976)：健康被害の法的救済制度、

定期接種【痘瘡、ジフテリア、百日咳、ポリオの4疾患】

一般臨時接種【インフルエンザ、日本脳炎】

昭和52年(1977)：定期接種に風疹を追加

昭和53年(1978)：定期接種に麻疹を追加

昭和55年(1980)：定期接種から痘瘡を削除

MMRスキャンダル1993

平成6年(1994)：個別接種化、

勧奨接種【DPT、ポリオ、麻疹、風疹、日本脳炎】

任意接種【インフルエンザ、水痘、ムンプス】

平成13年(2001)：65歳以上の高齢者を対象にインフルエンザワクチンを追加

平成16年(2004)：中学1年、小学1年のBCGを中止

JEV-ADEM 2005

平成17年(2005)：ツ反を省略しBCG接種を0-6ヶ月に

平成17年(2005)：日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の中止、第III期接種の廃止

平成18年(2006)：麻疹・風疹混合ワクチンを2回接種に

平成25年(2013)：HPVの積極的勧奨の中止

ワクチンに対する不信感

# 1976年の健康被害救済制度のできる前の訴訟 二審の東京高等裁判所の考え方 1990年初期

- 国は予防接種を義務として強制してきた。
- にもかかわらず、予防接種の効果や副反応についての情報を国民に十分知らせていなかった。
- 接種担当医への情報も不十分で、禁忌事項を見逃して禁忌に当たる者に接種したので重篤な健康被害を生じた。

## 予防接種との因果関係

## 有害事象と副反応

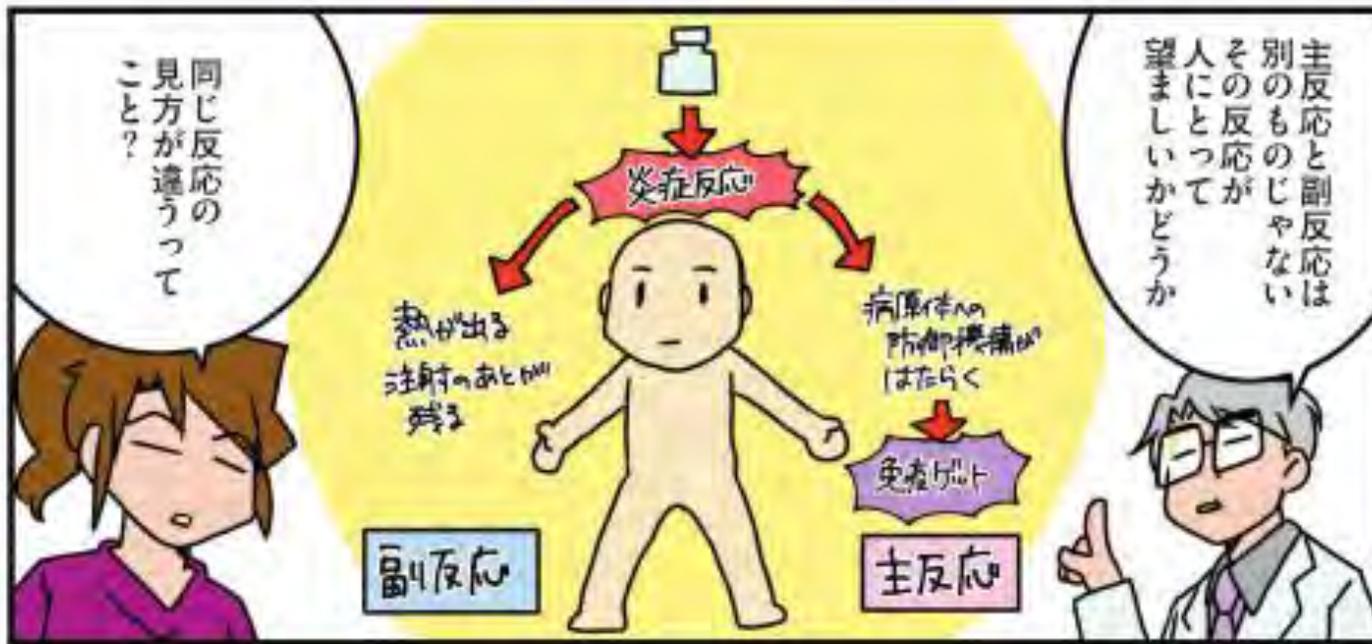
科学的な確固たる証拠がなくても

時間的に**高度の蓋然性**があれば因果関係あり

弱者救済 誰かに過失があつての過失救済制度

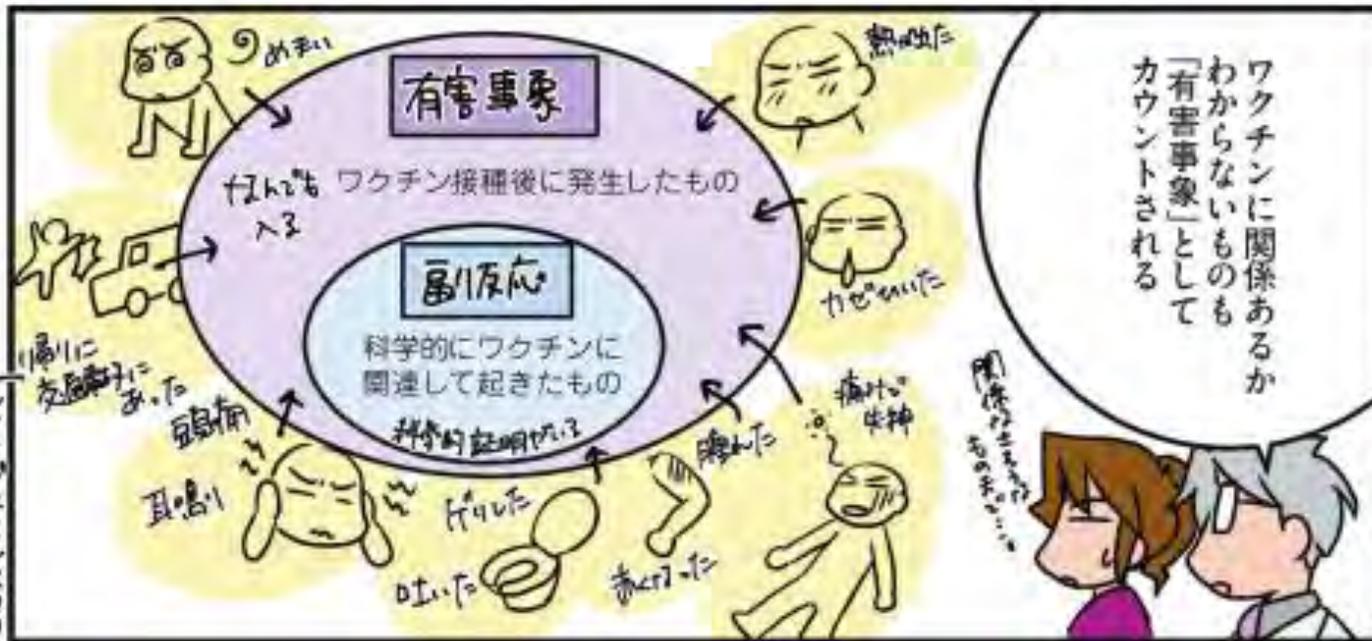
検察と原告が被告の過失を証明する必要がある(欧米)。

**被告となった国や医師は過失がないことを証明する必要がある。**



## 副反応

ワクチン接種後に発生した望ましくない反応が、科学的にワクチンに関連して起きるものと想定できる事象

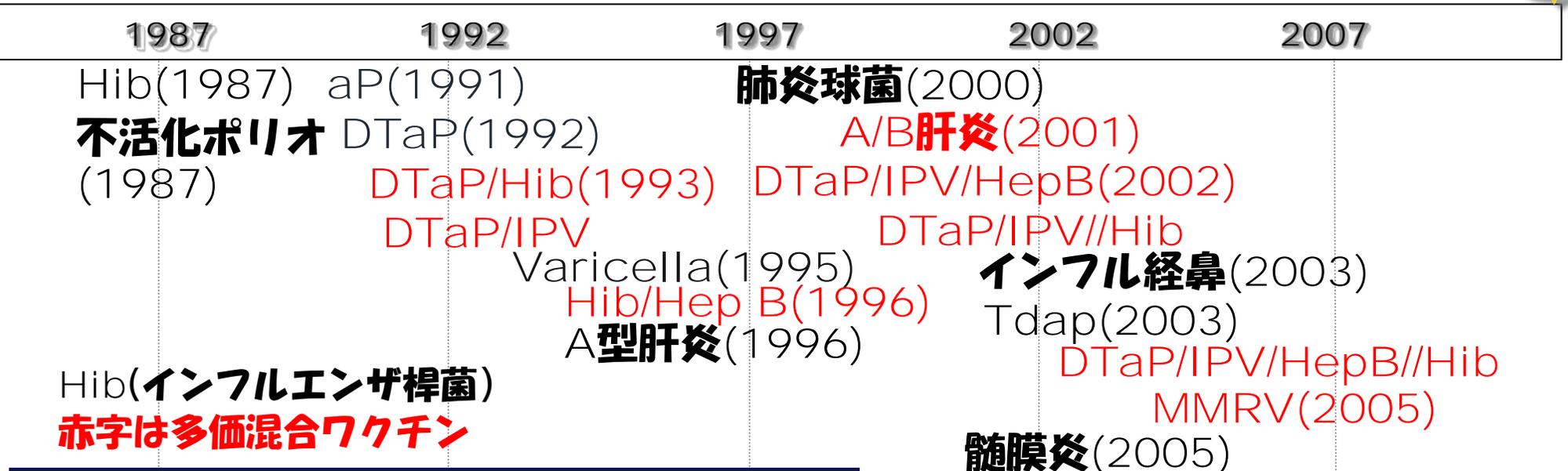


## 有害事象

ワクチン接種後に発生した望ましくない反応でその原因が科学的にワクチンと関連しておきるかどうか不明である事象



# 過去30年間の米国ワクチン承認状況



# 過去30年間の国内ワクチン承認状況



Vaccine gap 空白の15年(Policy gap)  
この間に外国では

肺炎球菌(2009)  
HPV(2009)  
ロタ(2012)



# mRNAワクチンの基礎研究



1961 63 69 1975 78 1983 84 85 89 1990 92 95 97 99 2001 2004 05 09 2010 12

# PfizerのmRNAワクチン開発

Nature Rev 13; 759-780, 2014



# ウイルスベクターの開発

ADA欠損症に対する  
レトロウイルスベクター  
Ex vivo 遺伝子治療  
で白血病

遺伝子治療のベクター  
欠損遺伝子を運ぶ

ornithine  
transcarbamylase  
deficiencyの遺伝子治療

嚢胞性線維症に  
対する  
遺伝子治療

ADA欠損症に対する  
Ex vivo 遺伝子治療

2000  
前半～

麻疹ウイルス  
ベクター

2003

1999

1995

センダイウイルス  
ベクター

1997

1990

増殖型

非増殖型

レトロウイルス

アデノ随伴ウイルス

アデノウイルス

分子生物の実験でDNAを直接導入する  
transfectionに  
替わってウイルスベクターが開発された。

Nemerow G, et al. Febs Letters 593: 3395- 3418, 2019  
Wilson JM. Mol Gen Metab 96: 151-157, 2009

## 天然痘ウイルスベクター

2020

MVA-BN-Filo 2016, phase I

MVA/Flu H5N1/HA  
2014 Phase I and II

2010

MVA/Malaria TRAP  
2003 Phase I and II

2000

動物実験

MVA/Flu HA 1994  
Mouse

1990

West Nile  
Chikungunya  
H5N1  
SARS  
MERS  
TB

1980

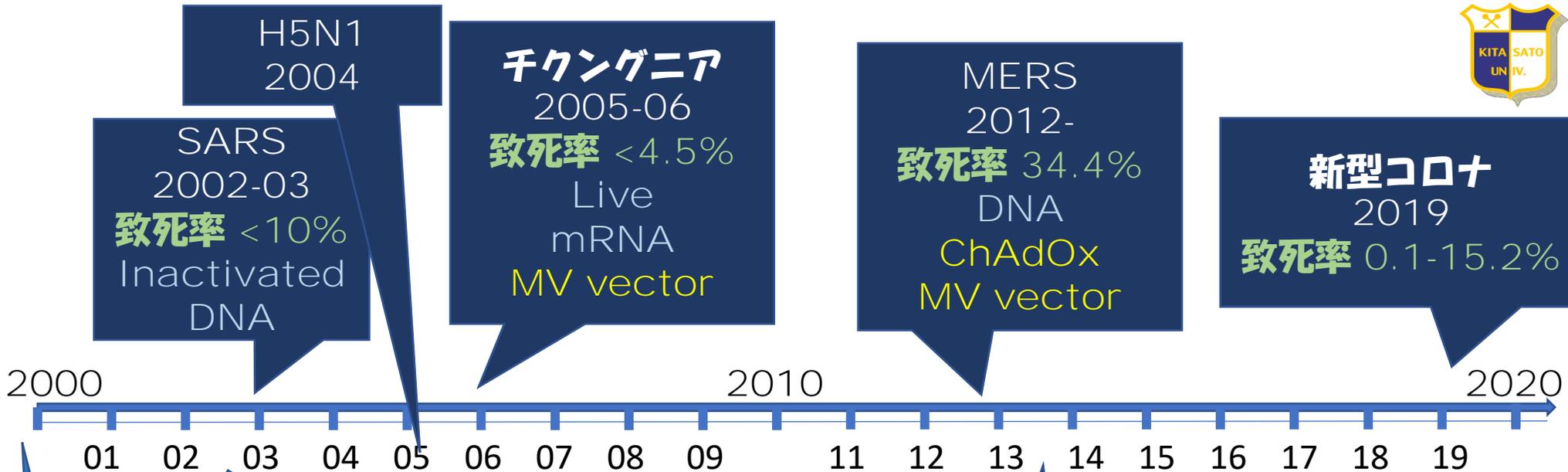
1970

MVA 1968

Chicken embryo fibroblast

1960

CVA 1953



**西ナイル**  
2002  
致死率 4-15%  
Inactivated YFV vector  
DNA

**マールブルグ**  
2004-05  
致死率 >90%  
DNA  
MV, MVA,  
Ad 26  
vector

**新型インフル**  
2009-10  
致死率 2.9-9.1%  
mRNA  
ChAdOx  
vector

**エボラ**  
2013-16  
致死率 >75%  
mRNA  
ChAdOx, VSV  
vector

**ジカ**  
2015-16  
致死率 3.4-19%  
Inactivated  
Live,  
mRNA, DNA  
MV, Ad26  
vector

**デング**  
2000-  
致死率 2-5%  
Inactivated  
DNA, mRNA  
YFV vector

## 新興・再興ウイルス感染症とワクチン開発



『感染症とワクチンについて専門家の父に聞いてみた』(KADOKAWA刊)

	製剤	現状
アンジェス/阪大/タカラバイオ	DNA	第II/III相
塩野義/感染研/UMNファーマ	ウイルスS蛋白	第I/II相
KMバイオロジクス/東大医科研/感染研/基盤研	全粒子不活化	第I/II相
第一三共/東大医科研	mRNA	第I/II相
IDファーマ/感染研	ウイルスベクター	

# ワクチン学は失敗学そのもの



## 失敗とは

人間が関わっている  
望ましくない結果

失敗ではないが  
当時の科学的基準から見ると  
最先端の考え方や  
斬新なワクチンであっても  
時が経つと感染症は時代と  
共に動き、変化し  
時代に即応した考え方、  
ワクチンの改善、新規開発を  
考えてきた。

人がやることには失敗はつきもの  
その原因を科学的に説明できるか？  
起こりうることを最大限に予測し  
リスクは可能なかぎり減らす。

# 何故、お母さん方はジェンナーの実験的牛痘接種に我が子を連れて行ったのか？

## 科学は信じることではなく理解すること

ジェンナーの種痘所

COVID-19

- 罹患率：0.3%、致死率：2%
- 後遺症：心肺機能低下、疲労、臭覚障害
- ワクチンの副反応  
重篤な副反応が稀ではあるが起る。
- ワクチンの効果  
90%以上といわれている…

### 白神となるか？

サータリさんより