

これからのワクチンデザイン

<100日で安全で有効なワクチンを世界に提供できるようにするには>

石井健(いしいけん) Ken J. ISHII, M.D.,Ph.D.

東京大学 医科学研究所 ワクチン科学分野

東京大学 医科学研究所 国際ワクチンデザインセンター(2022年4月-)

医薬基盤健康栄養研究所ワクチンアジュバント研究センター

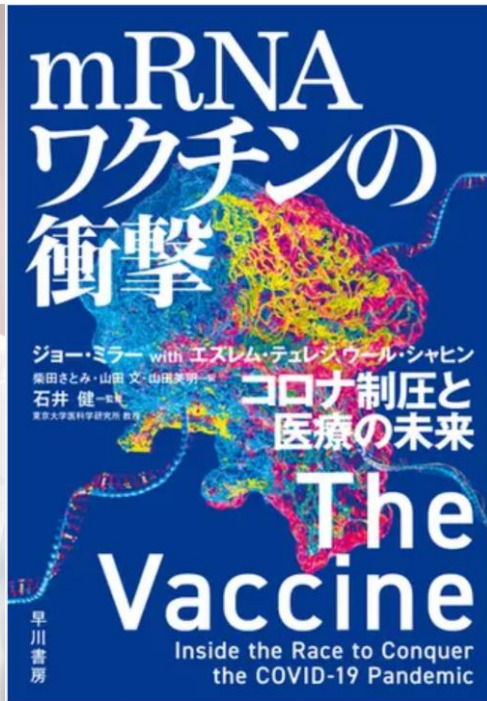
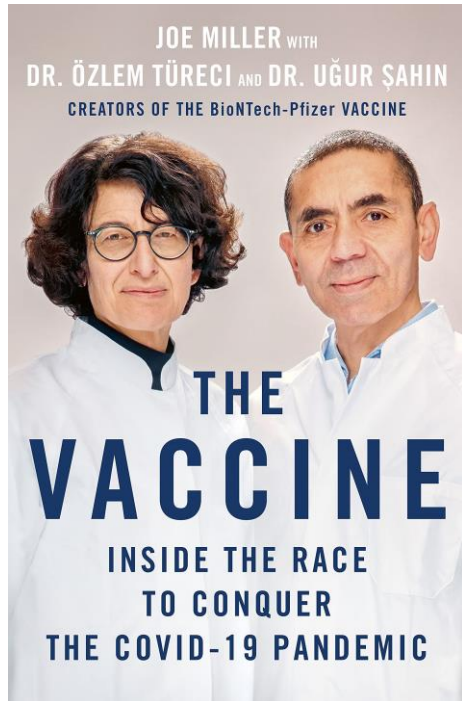


ラボHP



コロナ禍でのワクチン開発の破壊的イノベーション

＝パンデミックが生んだワクチン開発史のカンブリア紀において
世界を救ったのは「RNA」ではない。それを世に出せる「人」とそのつながりだ。



Winners ▾

Modified mRNA vaccines

2021 Lasker~DeBakey Clinical Medical Research Award



Katalin Karikó
BioNTech



Drew Weissman
University of Pennsylvania

我々に課されているのは(ワクチンに限ったことではないが)
コロナ禍で発生した世界の進化過程のカンブリア紀において、
未来へ生き残る術をもつ「人」とその「環境」を創生することではないだろうか。
智と心を備えた「人」たちが同じ志をもち、その運と縁がつながること(上記参照)が鍵では？

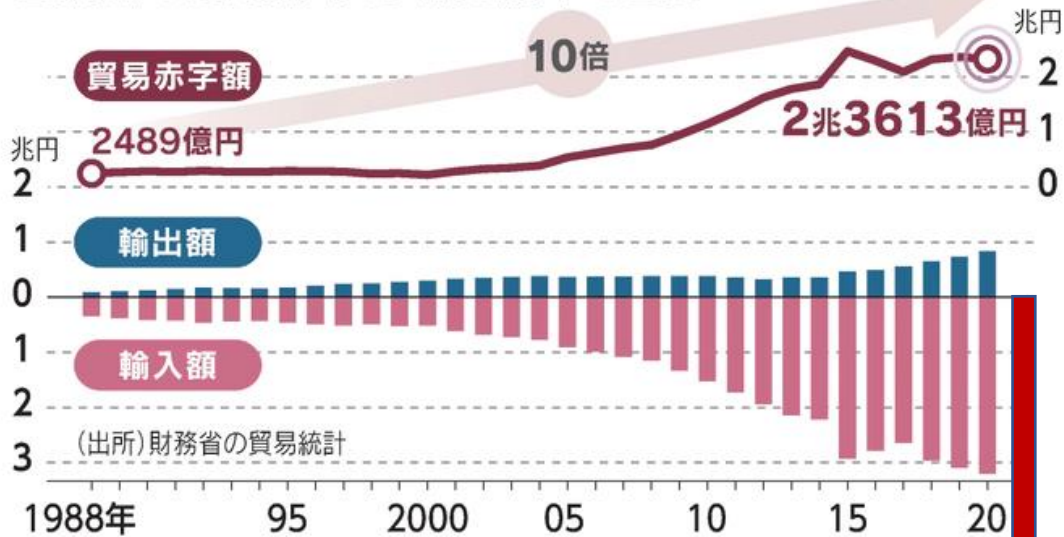
日本はワクチン敗戦？

安全安心の日本ブランドの ワクチン*を輸出産業に

Yattafuriはもう輸出しない

「医薬敗戦、バイオ出遅れ 21年の貿易赤字3兆円へ」
(日経新聞2021年12月12日)

医薬品の貿易赤字は増え続けてきた



平時は平時脳で

・ PDCA (Plan-Do-Check-Assessment) サイクルを回しつつ**安全性の高い日本ブランドのワクチン***を世界に届ける。

有事は「瞬時に」有事脳に

・ OODA(Observe-Orient-Decide-Act) のループで**100日**で診断、治療薬、ワクチンを世界に届けグローバルヘルスカバレッジに貢献する

2021 ?

2030 ?

2040 ?

*国内、国外にかかわらず、日本での臨床試験、承認申請 (レギュラトリーサイエンス)、日本での生産、販売されるワクチン (Design by anyone, Made in Japan)



日本から輸出される Vaccine は “Yattafuri” だけなのか

Japan's hyper-caution, slow vaccination rate dim Olympics

Japan sees Japan mired in lame, recriminations and laments that it didn't have to be his way.

Some people point the finger at former prime minister Shinzo Abe, who pushed for an Olympic postponement of just one year last summer, gambling that coronavirus vaccines would be readily available in Japan and he would still be in office. He was forced to resign because of ill health last year.

More complaints target the international Olympic Committee for resolutely pushing ahead with the Games despite widespread public opposition in Japan — including appeals by medical professionals to call off the Olympiad.

And then there is Japan's inability to rise to the moment, led by a deeply cautious and inflexible bureaucracy, and the lack of urgency in the government's response to the coronavirus crisis.

"The government and the Ministry of Health didn't consider this covid pandemic as a wartime emergency, rather they considered it like a medical, public health issue," said Ken Ishii, a professor and vaccine expert at the University of Tokyo.



Center, who trained and practiced in the United States, said it was "super obvious" that Japan should harness its 310,000 pharmacists to administer vaccines, as the United States and about 25 other countries have done. Yaegashi organized an online petition that attracted more than 24,000 signatures and persuaded it to vaccine minister Kuroda last month.

Authorities rejected the proposal to train pharmacists to carry out the simple procedure.

"There is an extreme aversion to risk," Yaegashi said. "If there is a risk, we tend to avoid it, whereas in fact we should compare the risk to the benefit, and then decide what to do."

There was also a lack of vision, experts said, and a failure to develop a Japanese coronavirus vaccine despite having one of the world's largest pharmaceutical industries.

Public opposition toward holding the Games appears to have softened as the pandemic's grip has lessened and the pace of vaccinations has picked up.

Yet doctors and medical associations have called repeatedly for the Olympics to be postponed or canceled.

The country's most senior medical adviser, Shigeru Omi, joined the chorus this month, arguing that it was "abnormal" to hold the Games during a pandemic, an extraordinary intervention from a man who tends to defend government policies in public.

"To keep arguing the Games is safe does not mean anything," Hitoshi Oshitani, a virology professor who has also played a leading role in the government's covid response, said in an interview.

"We have to do a proper risk assessment," he said, echoing a call made in the New England Journal of Medicine. "They should have started this process a year ago."

Already, at least 10,000 out of the 80,000 Olympic volunteers have pulled out, with organizers finally promising this past week to look into obtaining vaccines for those who stay.

Sponsors have given up on receiving any returns on their investment, says Robert Maes, a sports marketing expert in Tokyo.

Kaori Yamaguchi, an executive board member of the Japanese Olympic Committee, said it was "truly shameful" the government's vaccination effort did not begin two months earlier, arguing that Japan had been "cornered" into going ahead with the Games despite widespread misgivings.

"What will these Olympics be for and for whom? The Games have already lost meaning and are being held just for the sake of them," she wrote in an op-ed for Kyodo News, the state media outlet. This, even if the Olympics stir our emotions we will be left with a bitter aftertaste."

Simon Denyer at washingtonpost.com

Julia Mio Inuma contributed to this report

Deep quiet and then go home

It all has the makings of an Olympics like no other.

There won't be any fans from overseas, and probably not many domestic ones. If people are allowed into stadiums, they will be not to cheer or shout, not to eat snacks or drink alcohol, and to go straight home afterward.

Journalists coming from abroad will be told to avoid public transportation and steer clear of Tokyo's many wonderful restaurants.

Fun, too, is also largely off the agenda for the athletes. They will be confined to the Olympic Village and training camps and told to return home right after their participation is over.

Sponsors, who have paid tens of millions of dollars each to support the Olympics, won't be entertaining clients from abroad, and maybe not even Japanese ones. Many are quietly seething.

A vaccination drive in Japan as suddenly sprung to life in the last few weeks. Mass vaccination centers opened in Tokyo and Osaka, the military and the private sector are getting involved, and more than 650,000 jabs are being delivered most days.

Prime Minister Yoshihide Suga ledged Wednesday to vaccinate veterans by October or November. But while most people over age 65 will have been given two vaccine doses by the time the games begin, most people under 5 won't be covered at all.

Japan has delivered a first dose of a coronavirus vaccine to round 10 percent of its population, one of the slowest rates among wealthy industrialized nations.

Japan has been struck less severely than many Western nations by the pandemic, but it has suffered vast economic damage and close to 14,000 deaths, a high

Demoronstrators in Tokyo this month protest holding the Summer Olympics. Public opposition appears to have softened as the pandemic's grip has lessened and more people get vaccinated. But doctors and medical associations have called repeatedly for delay or cancellation.

total for East Asia.

Still, the government kept to the normal way of doing things: procedural, methodical and, above all else, risk-avoiding, experts said.

In late April, Yaegashi acknowledged that the domestic trial requirements weren't appropriate in an emergency and should be dropped in the future.

"Even though we are in a state of crisis, we're still using the same rules to approve vaccines that we do under normal times," the minister in charge of vaccines, Taro Yamamoto, said in a May television interview, clearly frustrated by his inability to change the system.

Japan struggled to secure enough Pfizer-BioNTech doses at first, as vaccines were directed toward countries experiencing worse outbreaks. But when vaccines did arrive, tens of millions of shots piled up in refrigerators waiting to be administered.

That's partly because municipalities were largely left to decide when and how to administer vaccinations. Many waited until the supply pipeline had been fully established before starting inoculations, and they were not ready to receive and administer doses on a more ad hoc basis.

'Abnormal' Games

While other countries prioritized getting shots into arms, Japan favored control and record-keeping. But attempts to parcel out appointments fairly and methodically, and create master lists of the vaccinated, only slowed down the process.

An effort to base delivery on the My Number personal identity card system had to be abandoned when the obvious glitch was pointed out: Most people don't even have My Number cards, which are voluntary.

Then, municipalities resorted to posting vouchers for the elderly. The cumbersome system prevented a swift response when appointments were canceled or slots went not booked.

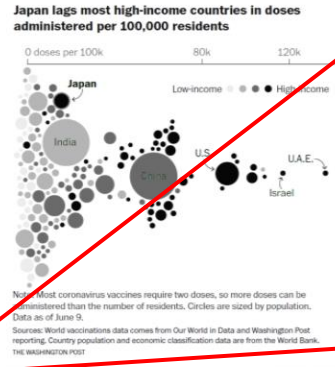
One of the biggest problems has been a shortage of personnel to deliver the shots, with doctors already struggling to cope with the pandemic.

Makiko Yaegashi, chief of general medicine at Kamada Medical Center, who trained and practiced in the United States, said it was "super obvious" that Japan should harness its 310,000 pharmacists to administer vaccines, as the United States and about 25 other countries have done. Yaegashi organized an online petition that attracted more than 24,000 signatures and persuaded it to vaccine minister Kuroda last month.

Authorities rejected the proposal to train pharmacists to carry out the simple procedure.

"There is an extreme aversion to risks. If there is a risk, we tend to avoid it, whereas in fact we should compare the risk to the benefit, and then decide what to do."

Makiko Yaegashi, chief of general medicine at Kamada Medical Center, on the slow vaccine rollout



Washington post July 2021 before Tokyo olympic

“Japanese people don’t want to fail, and that’s why they fail,” said Ishii.

Vaccine ‘yattafuri’

Kentaro Iwata, a professor of infectious diseases at Kobe University, calls it an example of what is known here as “yattafuri,” showing you are doing something without actually doing anything: a superficial approach that values procedure over outcomes.

2021.6.12 07:40

海外情勢

G7首脳「ワクチン開発100日以内に短縮」で合意



100 DAYS MISSION

to respond to future pandemic threats

Reducing the impact of future pandemics by making Diagnostics, Therapeutics and Vaccines available within 100 days

A report to the G7 by the pandemic preparedness partnership

12 June 2021

100 days mission とは？

コロナ禍において
新たなワクチンが
SARS-CoV2の塩基

配列判明後

326 days

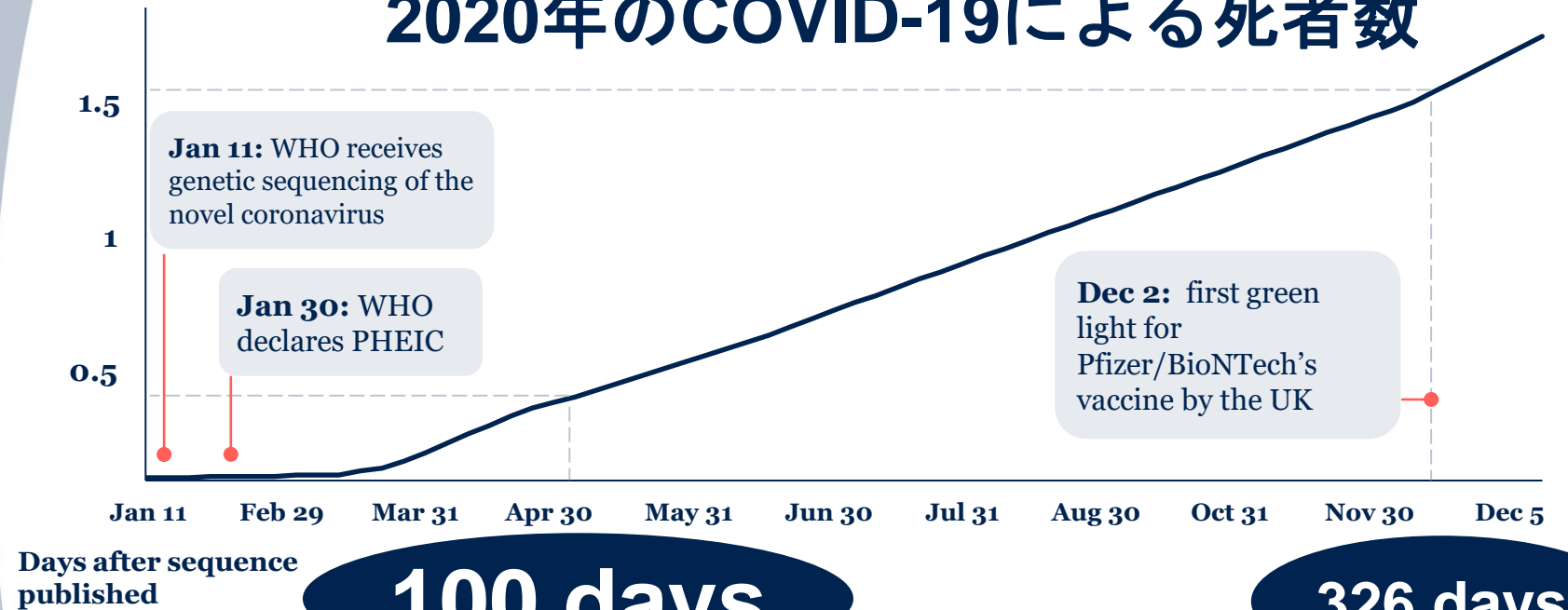
で緊急承認

(英国) された。

史上最速だった。

しかし

2020年のCOVID-19による死者数



100 days

326 days

Fastest COVID-19 developer

Ambitious!

死者数
(月)

0.2M

1.6M

CEPIの願望； 100 days mission はまだ実現不可能

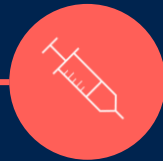


Alert trigger

Example metrics:

- Human-to-human transmission confirmed, with failure of typical control measures
- Unusual high # severe disease cases or deaths (e.g., at hospitals within country / area)
- New infectious diseases pathogen identified as causative agent

**100
days**



Vaccine available for use

Vaccine made available for use by respective authorities

e.g., vaccine deployment for public health intervention to control an outbreak in agreement with regulatory authorities

*We acknowledge this goal is incredibly ambitious and have established it as a **north star**, recognizing that with vision and collaboration, great things are possible*

CEPIの日本との連携、活動内容

- **University of Tokyo** – Current budget is ~\$31m
 - Animal studies with the UoT Nipah vaccine candidate showed exciting results.
 - CEPI - UoT consortium working to advance the project into human use testing
- **Supported Covid-19 Vx R&D benefitting japan’s population:** Moderna, Ox/AZ and Novavax
- **GHIT** – MOU will be signed in February 2022
- **Mr Yasuhisa Shiozaki** – CEPI Goodwill Ambassador
- **Dr Ichiro Kurane**– CEPI Board Committee
- **Dr Ken J. Ishii** – CEPI Scientific Advisory Committee
- **Yoshitaka Kitamura** – CEPI Investors Council



我々の100 days mission ; 備えあれば憂いなし

平時および有事のワクチン開発

パンデミック発生時、**100日**以内に安全なワクチンの提供を可能にするには

平時: WHO、CEPIや関連国際機関と連携し、パンデミックポテンシャルの高い病原体に対する**モックアップワクチン***を開発する。

すなわち、平時に前臨床試験、第I相、II相臨床試験まで終了させ「条件付き承認」を得る。有事のIII相治験が不可能な場合に備え、Animalルール（ヒトでの感染防御効果を検証不可能な病原体）、Controlled Human Infection Model (CHIM、ヒトチャレンジ試験)の体制を「平時」に整えておく。その他、グローバルアライアンスにて、

- ・ワクチンのパーツをモジュール化しそろえておき、治験薬対応で準備、備蓄を行う。
- ・ヒト免疫計測システム、AI解析、動物モデルの検証システムを確立する。

有事: **平時**に準備した承認モックアップワクチン製造、臨床試験（上記参照）、承認申請を**100日以内に遂行する**。ワクチンを国民に提供できるだけでなく、グローバルヘルスカバレッジに資する産学連携のもと世界に提供することを最終目標とする。

*モックアップ(模擬)ワクチンとは:

実際の病原体の抗原に類似の抗原を用いたワクチン。実際の流行の際は流行株の抗原を用いた製剤を生産する。

近未来ワクチンデザイン

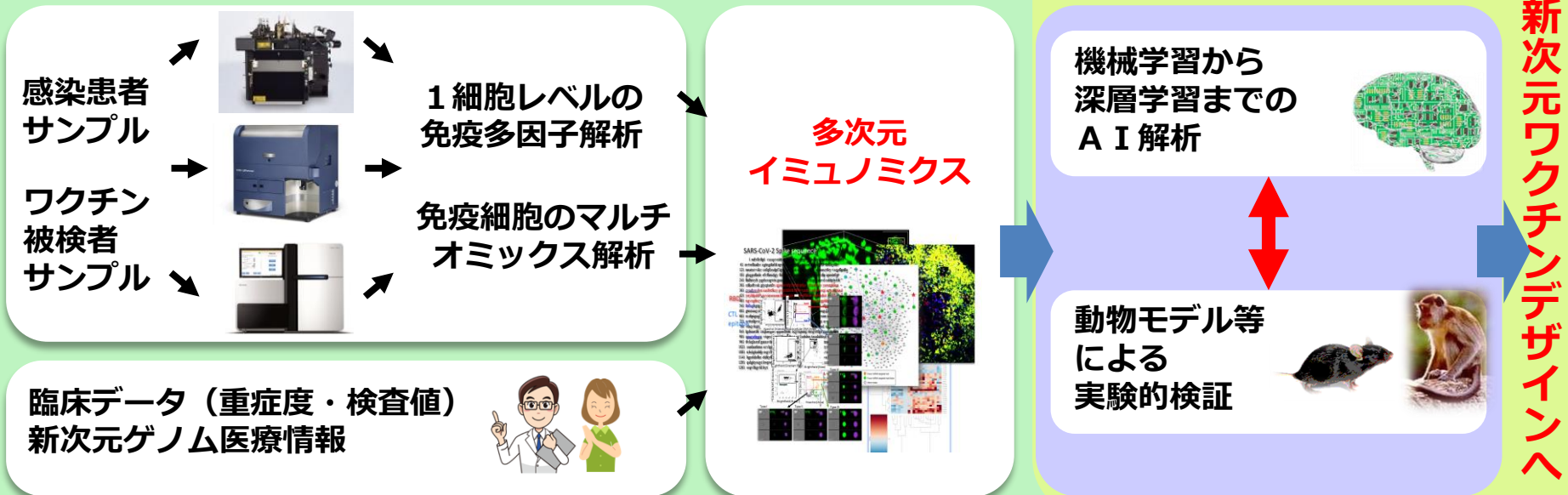
課題

- 病原体の「アキレス腱」を射る「矢」となる免疫応答を見出し、それを再現できる新次元ワクチンデザインが必要
- ポストコロナ時代のワクチン開発研究はいかにあるべきか？ 鍵はヒト免疫の多様性の理解とワクチン設計

概要 1

ヒト免疫プロファイリング

病原体の「アキレス腱」を射る「矢」となる免疫応答を同定



近未来ワクチンデザイン

目的

日本の誇る感染症研究のワクチン開発（コロナウイルスmRNAワクチン、アジュヴァント免疫療法、粘膜投与ワクチン）の成果を最大限に生かし、ヒトの多様な免疫反応を多次元・高解像度で解析（プロファイリング）し、ワクチン設計を「モジュール化」する技術を開発することで、迅速かつ正確に免疫を誘導できる新次元ワクチンデザインを可能にする

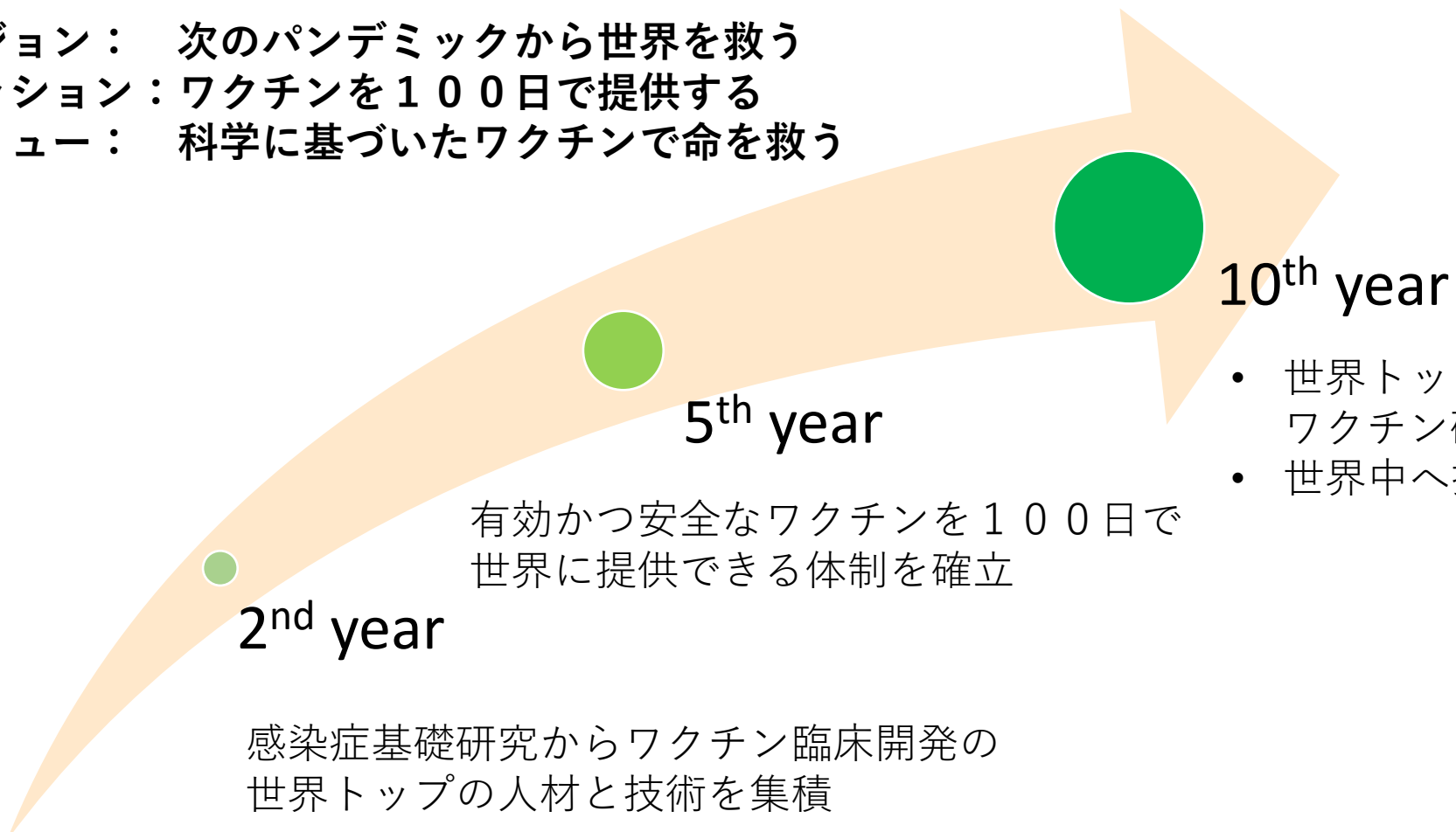
概要 2



North star; 次のパンデミックに備えるワクチン開発のVision, Mission

Vision: Save the world from the next pandemic
Mission: Make vaccines available within 100 days
Value: No science, no vaccines, no life

ビジョン： 次のパンデミックから世界を救う
ミッション： ワクチンを100日で提供する
バリュー： 科学に基づいたワクチンで命を救う



2nd year
感染症基礎研究からワクチン臨床開発の
世界トップの人材と技術を集積

5th year
有効かつ安全なワクチンを100日で
世界に提供できる体制を確立

10th year

- 世界トップレベルの感染症・ワクチン研究拠点形成
- 世界中へ技術、人材を提供

まとめ

- 新型コロナウイルスの**パンデミック**はワクチン開発の革命を引き起こした。1つは開発の仕方、2つ目はmRNAワクチンの実用化だろう。**次はなにか予測不可**
- 重点感染症（病原体）を絞るのでなく、感染症研究者の自由と待遇の改善が必須
- 感染症ワクチンは**保健衛生の要**であり、**国の国防、外交、経済にも重要**であることが再認識された。**司令塔、拠点は即刻始動すべき**
- 次のパンデミックでは**100日でワクチンを開発**できるように、平時、有事どちらも対応できる**ワクチン開発研究のプロ集団**をオールジャパンではなく**グローバルアライアンス**を組んで構築すべき
- 世界から見える（WHO、NIH、CEPIなどとタッグを組んで）、**日本発のグローバルファンドアライアンス（SCARDA, GHIT等）**を構築すべき
- ポストコロナ時代のワクチン開発研究はヒト免疫の多様性の理解と有事でも有効で安全なワクチンをすぐに提供できるシステムの構築にかかっている
- 日本はワクチンなどの保健衛生の教育を強化し、「**急がば廻れ**」をモットーに**安全安心のワクチンの輸出国**を目指すべき



THANK YOU!

Vaccine



Once in the lifetime chance

100.0nm

参考資料

(一部2021年4月16日発表資料抜粋および
厚生労働省にて発表した重点感染症関連資料の一部改変)

開発優先度の高いワクチンについて

○ 予防接種に関する基本的な計画（平成26年厚生労働省告示第121号）


第五 予防接種の研究開発の推進及びワクチンの供給の確保に関する施策を推進するための基本的事項

1 基本的考え方

国は、国民の予防接種及びワクチンに関する理解と認識を前提として、「予防接種・ワクチンで防げる疾病は予防すること」という基本的な理念の下、ワクチンの研究開発を推進する。また、日本再興戦略（平成25年6月14日閣議決定）を踏まえ、国内外の感染症対策に必要なワクチンを世界に先駆けて開発することを目指す。

2 開発優先度の高いワクチン

医療ニーズ及び疾病負荷等を踏まえると、開発優先度の高いワクチンは、麻疹・風しん混合（MR）ワクチンを含む混合ワクチン、百日せき・ジフテリア・破傷風・不活化ポリオ混合（DPT-IPV）ワクチンを含む混合ワクチン、経鼻投与ワクチン等の改良されたインフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RSウイルスワクチン及び帯状疱疹ワクチンである。

 厚労省から日本ワクチン産業協会に対して、ワクチンの開発を要請（平成25年12月）

開発優先度の高いワクチンの開発状況（2021年10月現在）

分類		開発企業	開発状況
MRワクチンを含む混合ワクチン	MMRワクチン	第一三共/GSK	Ph3
DPT-IPVワクチンを含む混合ワクチン	DPT-IPV-Hib	微研/田辺三菱	申請準備中
		KMB	申請準備中
経鼻投与ワクチン等の改良されたインフルエンザワクチン	経鼻	第一三共/AZ	承認申請中
		微研	Ph3終了
	高用量	Sanofi	Ph3
	不活化全粒子	KMB	Ph1-2
	mRNA	Pfizer	海外Ph1-2
RSウイルスワクチン		Janssen	海外Ph3、国内 Ph1
		Pfizer	海外Ph3
		GSK	Ph3
ノロウイルスワクチン		HilleVax/武田	海外Ph2

日本製薬工業協会調べ

※既承認ワクチンが存在する帯状疱疹ワクチンを除く。

重点感染症の変遷 (WHO)

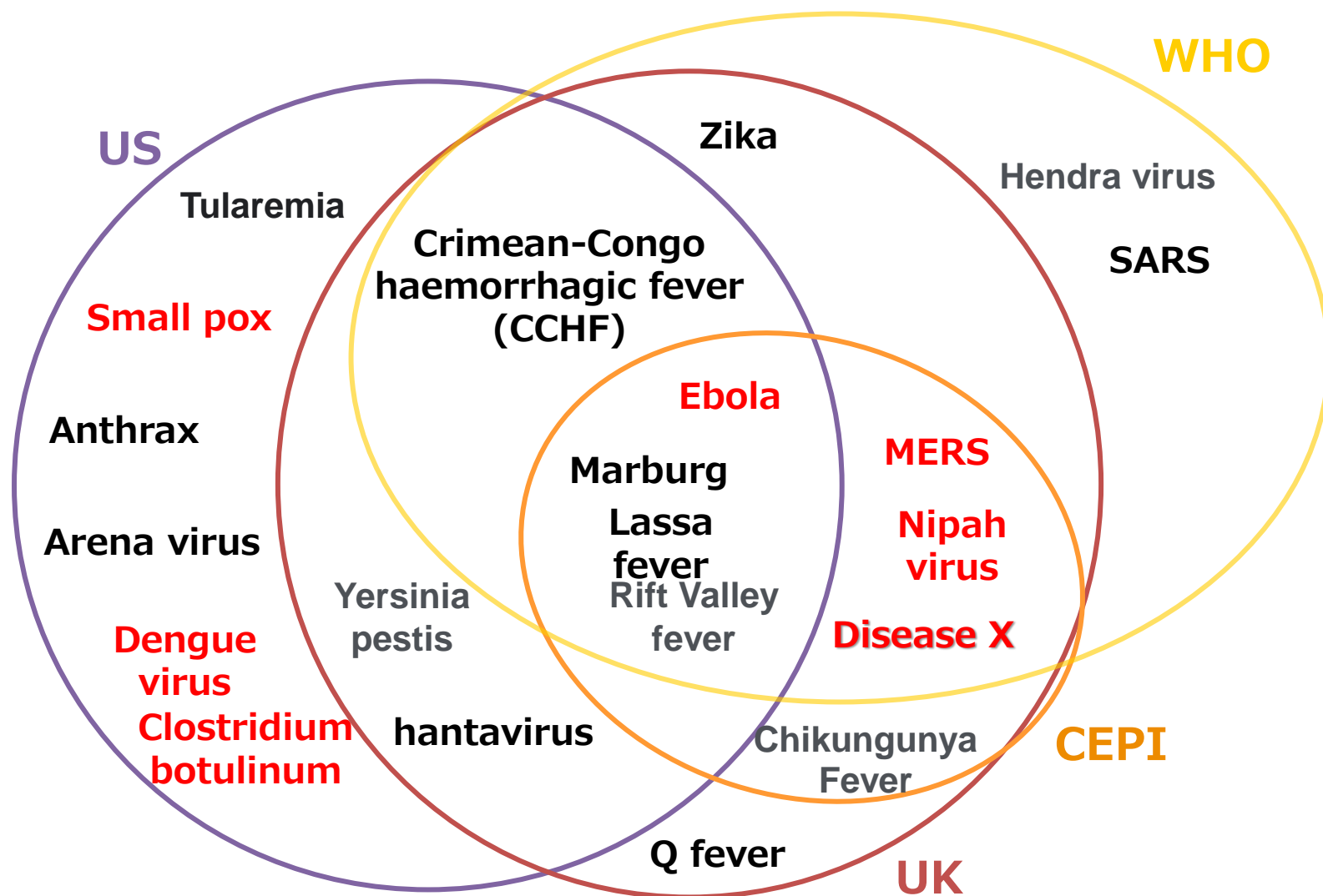
- Priority pathogens and diseases for low- and middle-income countries (PDVAC 2019¹)
 - Enterotoxigenic E. coli
 - Gonococcal disease
 - Group A streptococcus
 - Group B streptococcus
 - Herpes Simplex Virus
 - Human Immunodeficiency Virus
 - Influenza (next generation vaccines)
 - Malaria
 - Respiratory Syncytial Virus
 - Shigella
 - M. Tuberculosis
- R&D Blueprint priority diseases (April 2020²)
 - COVID-19
 - Crimean-Congo haemorrhagic fever
 - Ebola virus disease
 - Marburg virus disease
 - Lassa fever
 - Middle East Respiratory Syndrome
 - Severe Acute Respiratory Syndrome
 - Nipah and henipavirus diseases
 - Rift Valley fever
 - Zika
 - “Disease X”, a pathogen currently unknown to cause human disease


No Japanese
Official attended!

¹<https://www.who.int/publications/m/item/pdvac-list-of-participants-2019>

²<https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>

重要感染症（病原体）の国、組織による差異



Japan

- (CEPI/GHIT) ?
- (MHLW AMED)

SFTS

HTLV

AMR

MDR tuberculosis

Malaria

HIV

HCV HBV

CMV HSV

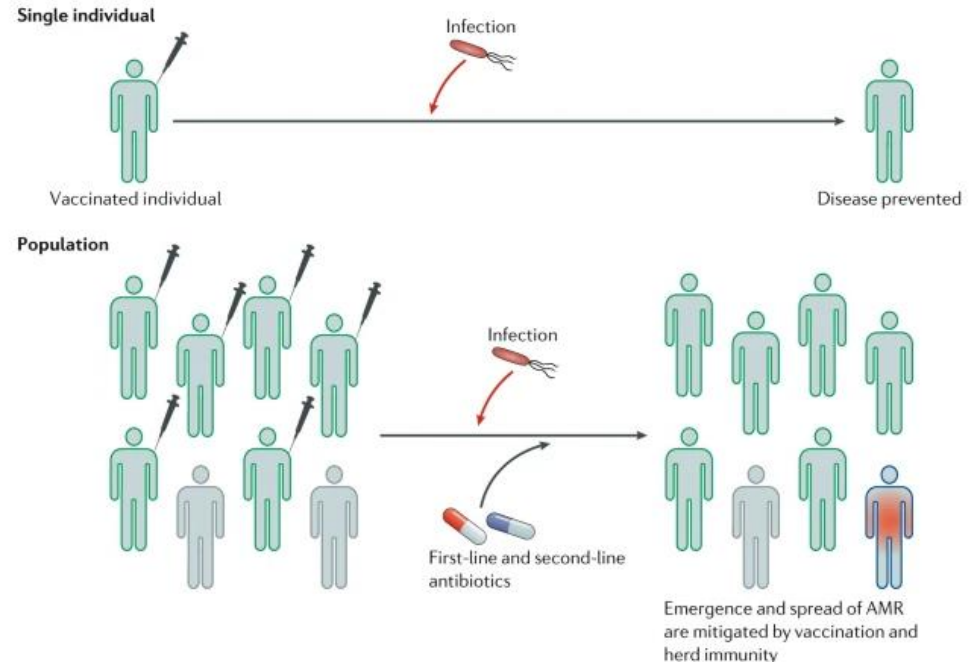
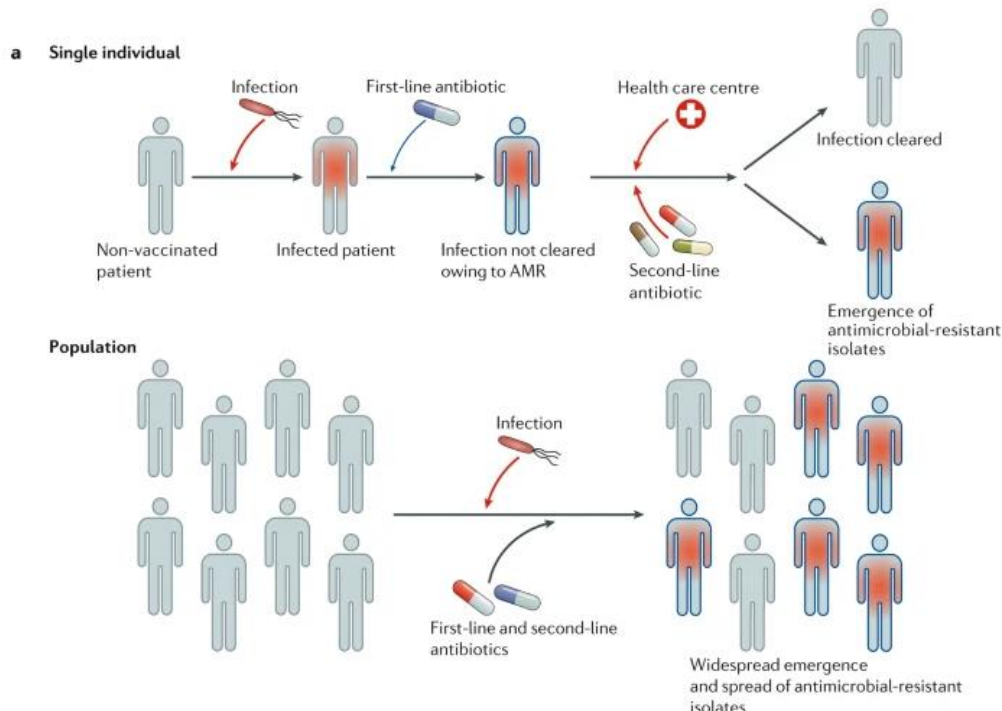
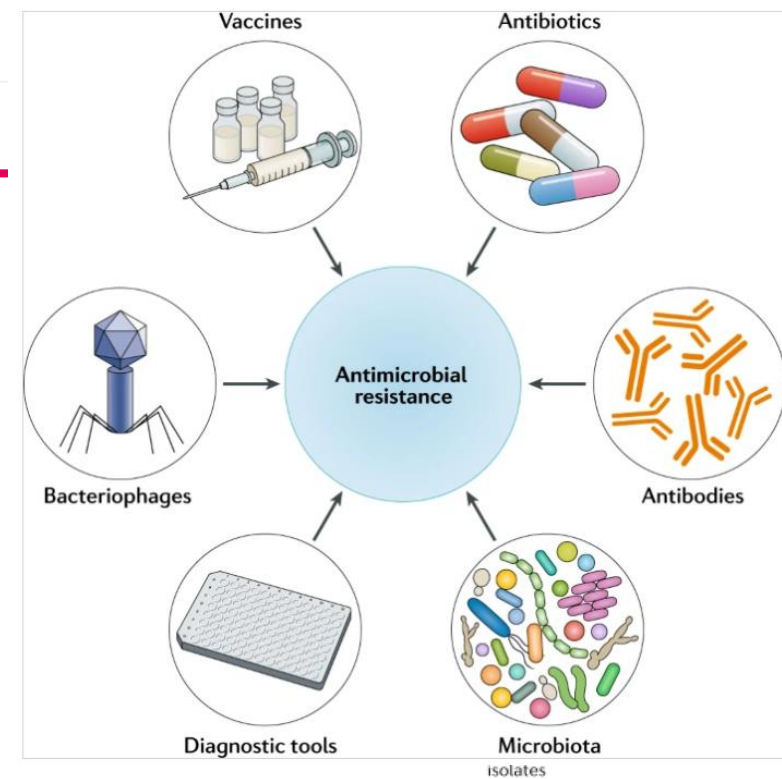
多剤耐性の問題の解決に ワクチンや予防的免疫療法が 期待されている

The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance

[Francesca Micoli](#), [Fabio Bagnoli](#), [Rino Rappuoli](#) & [Davide Serruto](#)

Nature Reviews Microbiology **19**, 287–302 (2021) | [Cite this article](#)

14k Accesses | 8 Citations | 111 Altmetric | [Metrics](#)



ワクチン開発は感染症の枠をとうに超えて進んでいる；治療から予防へ

分類	疾患	標的抗原
神経疾患	アルツハイマー病 パーキンソン病 クロイツフェルト・ヤコブ病	アミロイドβ、タウ αシヌクレチン プリオン
循環器疾患	動脈硬化症 高血圧症	Cholesterol ester transfer protein ApoB100 oxidized LDL アンジオテンシンI/II
自己免疫・アレルギー	多発性硬化症 1型糖尿病 重症筋無力症 花粉症などアレルギー 気管支喘息	Glatiramer acetate、Myelin Basic Protein MBP特異的T細胞のT細胞受容体 インスリン、GAD アセチルコリン受容体 特異的T細胞のT細胞受容体 花粉抗原・ネコ抗原などアレルゲン IL-5
腫瘍	癌	癌抗原など
中毒	ニコチン、コカイン フェンサイクリジン メタンフェタミンなど	それぞれの中毒物質
炎症	慢性関節リウマチ、	TNFα、IL-6R、
他	老化 エイジング 避妊 肥満症 骨粗しょう症	老化T細胞、p21 HCG、GnRH Ghrelin TRANCE/RANKL

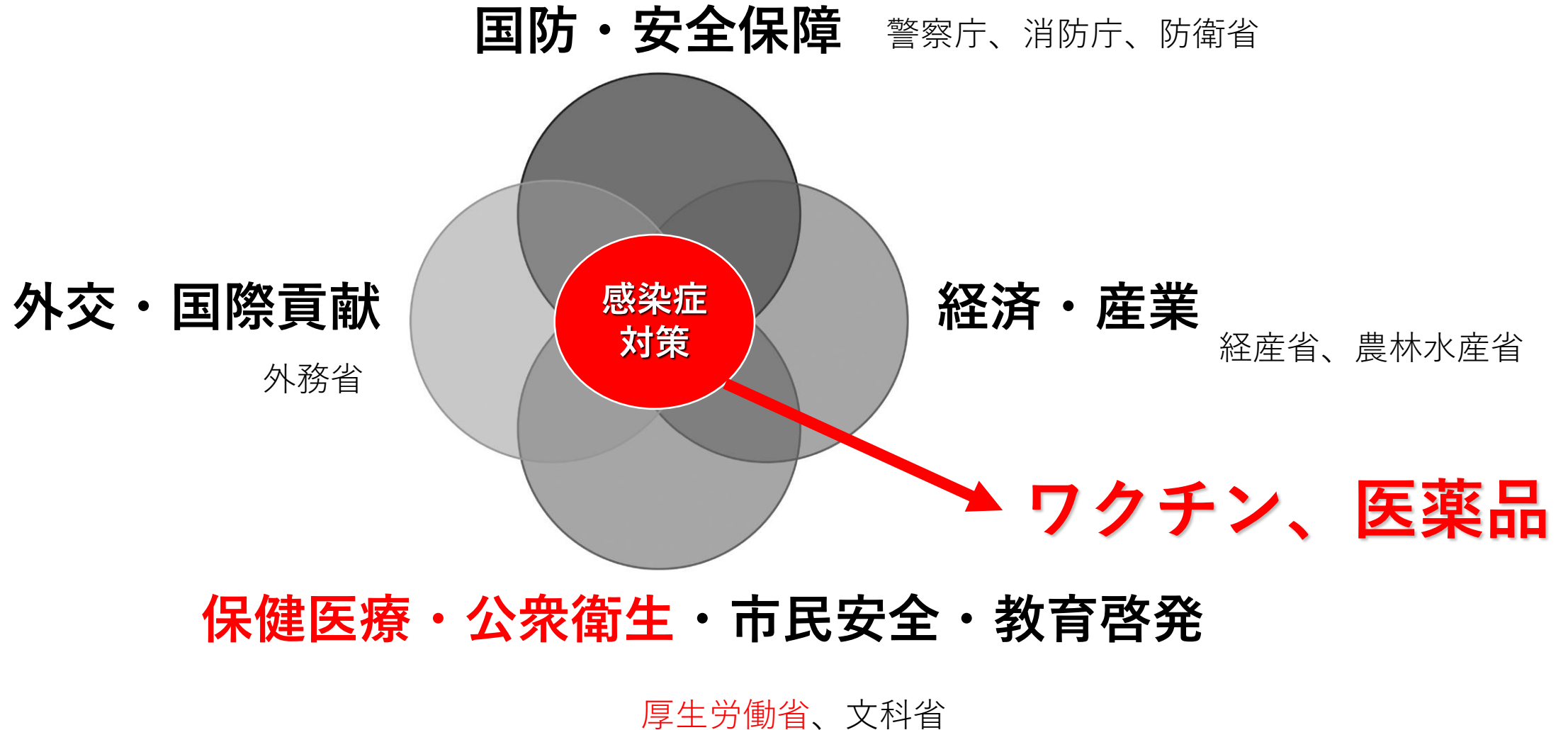
提言

ワクチン開発研究を行う グローバルな研究拠点の必要性

石井健

東京大学 医科学研究所 ワクチン科学分野
医薬基盤・健康・栄養研究所 モックアップワクチンプロジェクト

ワクチンは国防と外交を跨ぐ公衆衛生の要



概要

- 1) 新型コロナウイルスのパンデミックは、医学におけるワクチンの必要性を再認識させた
- 2) ワクチンは史上最も成功した医療の一つ; 緊急感染症ワクチンは国防の意義をも持つ
- 3) 感染症のみならず生活習慣病、がん、アレルギーなどの疾患でもワクチン開発が競争に
- 4) ワクチン開発研究の鍵は「アジュバント」「DDS」「抗原モダリティ」などの技術革新

世界各国に国立の戦略的なワクチン開発センターが設立されている
外資、内資の製薬企業が参入しワクチン開発は世界的な競争に
しかし、日本におけるワクチン開発研究や基礎技術研究拠点は未だない



コンソーシアム型、ワンルーフ型のワクチン国際研究拠点の設立を

5W1H

Why; COVID-19のパンデミックで明白に

What: 恒久的なワクチン開発研究機関

When: 可及的速やかに

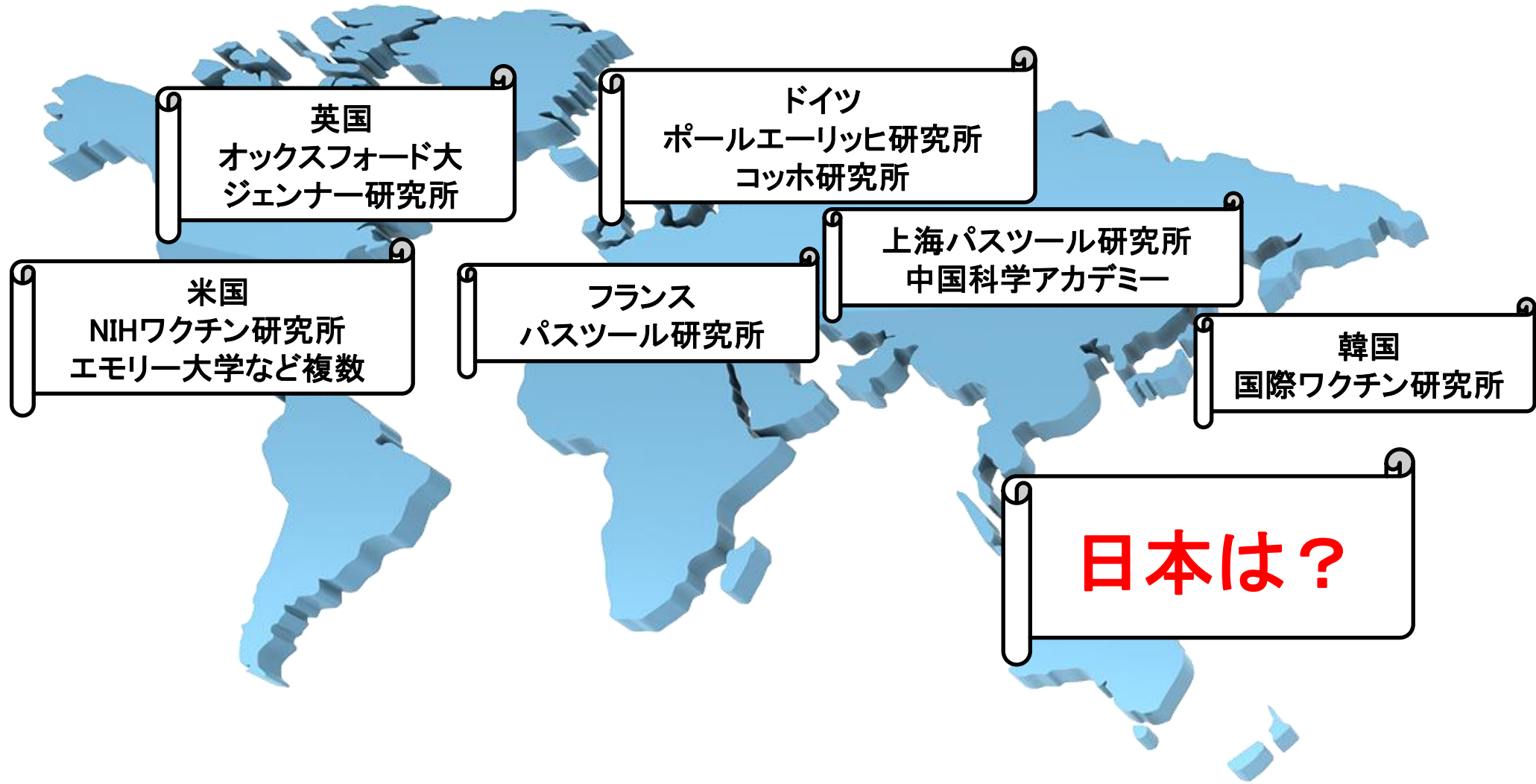
Where: 国内に拠点を1-2か所(コンソーシアム型も可)

Who: ワクチンの基礎、臨床、産業、行政の専門家

How: COVID-19対応を軸に国が主導する形で


日本におけるワクチン開発研究や基礎技術研究拠点は未だない

2000年ごろより世界各国に国レベルの戦略的なワクチン開発センターが設立。
外資、内資の製薬企業が参入しワクチン、アジュバント開発は世界的な競争に。
産学官民の連携の下、SARS-CoV2に対するワクチン開発の競争力にも直結。




「 予防ワクチンは過去、現在を含めて最も成功した医療技術の一つである 」

チフス インフルエンザ菌B **破傷風** A型肝炎 髄膜炎菌

天然痘 炭そ菌  狂犬病 黄熱ウイルス

おたふくかぜ コレラ 日本脳炎 **ポリオ**

水疱そう 

ワクチンで予防できる感染症
(Vaccine Preventable Diseases; VPD=27)

ジフテリア菌 **インフルエンザ** **結核** **百日ぜき**

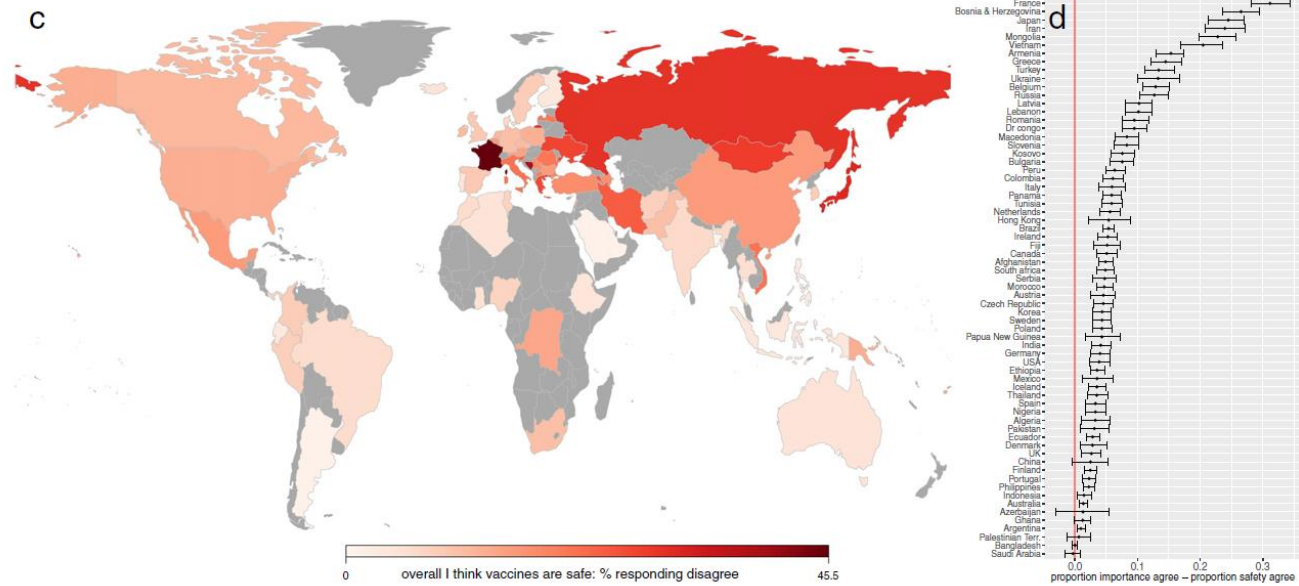
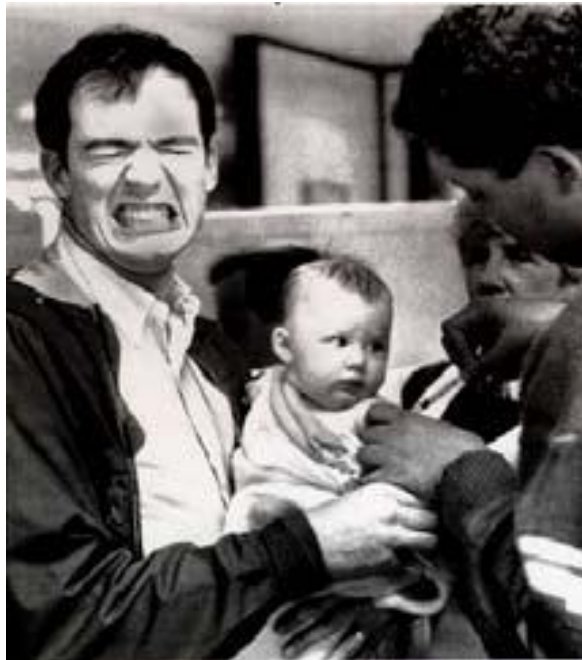
肺炎球菌 B型肝炎 **麻疹** **風疹** **HPV**

SFTS ライム病 帯状疱疹ウイルス ロタウイルス

- 課題** ①ワクチンがあっても種々の理由で感染のコントロールが困難
②ベネフィットが見えにくい（ありがたみがわかりにくい）

ワクチン忌避(躊躇) (Vaccine hesitancy)

ワクチンの安全性への不安、不満はグローバル



EBioMedicine 12 (2016) 295–301

ワクチンに関する教育の重要性

ワクチンは医療と基礎研究（教育）分野に広く跨っている

感染症対策としての医療

医薬品（Medicine）；診断薬、予防薬（**ワクチン**）、
治療薬（低分子、中分子、高分子、生物製剤）
疾患に対する診断、治療および予防にかかる医薬品の開発と臨床応用

公衆衛生（Public Health）；疫学調査、生物統計など
公私の保健機関や地域・職域組織によって営まれる組織的な衛生活動

衛生（Hygiene）；マスク、手洗い、うがい、消毒、換気
個人および地域における健康の保持・増進と、疾病の予防

感染症の基礎研究（医学部）

微生物学（ウイルス学、細菌学、寄生虫学、
真菌学、医動物学）

免疫学

病理学、薬理学、解剖学、生化学、生理学など

公衆衛生学

衛生学

ワクチン学、ワクチンサイエンスを系統だって教えている
小、中、高、大学、大学院のコースは皆無

2018



2020



2022

