

[総説]

ワクチン展望

野 崎 周 英

Prospects for Vaccines

Chikateru NOZAKI

要旨

ワクチンの普及によって、これまでに多くの感染症が克服されてきた。最近ではエボラウイルス感染症などの新しい感染症に対してもワクチンの開発が進められており、ワクチンの果たす役割は今後も大きいと考えられる。さらに、ワクチンの対象は感染症だけでなく、高血圧やアルツハイマー病などの非感染症に対するワクチンの開発も進められており、ワクチンの対象領域は一層広がると考えられることから、高齢化が進む社会では医療経済学的にもワクチンの果たす役割は大きいと期待されている。本稿では、現行のワクチンの課題と新しいワクチンの開発状況について展望する。

キーワード：ワクチン，感染症，非感染症，インフルエンザ，アルツハイマー病

1. はじめに

18世紀にジェンナーによる天然痘ワクチンの開発以来、多くのワクチンによって感染症の予防が可能になってきた。ワクチンという名前は、そのジェンナーがワクチンの材料を取った牝牛のラテン語名 *Vacca* に由来していると言われている。一方、19世紀には抗体が存在する血清を利用した治療である血清療法が北里柴三郎らによって開発された。それ以来、ワクチンは感染症の予防に、抗体は感染症の治療として利用されてきた。

いずれも免疫の原理を利用した人類の知恵の所産である。勿論、免疫機構が今日のように明らかにされていない時代からワクチンや抗体は使用されていたのであるから、実践と理論が止揚しながらワクチンや抗体の概念が生まれ、それと共に免疫学も進歩してきたと言える。その後、抗体による治療は、その対象領域を感染症の領域からリウマチなどを対象とした非感染症領域へ大きく広げている。例えば、

リウマチに対する抗体治療薬が世界の医薬品売り上げのトップテンに数種類も入っているように、抗体による非感染症領域への適応は感染症領域を圧倒的に上回っている。

一方、ワクチンの対象領域は現在でも感染症が主であるが、アルツハイマー病、高血圧、糖尿病、パーキンソン病などの非感染症領域への対象の可能性も広がりつつある^{1), 2), 3), 4)}。このようにワクチンによる予防が感染症領域から非感染症領域へ広がることは、QOLや医療経済学的な観点からも大きな期待が寄せられている。

図1にワクチンと抗体の対象領域について過去から将来への流れを示した。本稿では最初にワクチンの一般的な設計要素を述べ、その後に感染症と非感染症のワクチンの例を挙げる。前者としてはインフルエンザワクチン、後者としてはアルツハイマー病に対するワクチンを取り上げながら、ワクチンの現状と今後を展望してみたい。

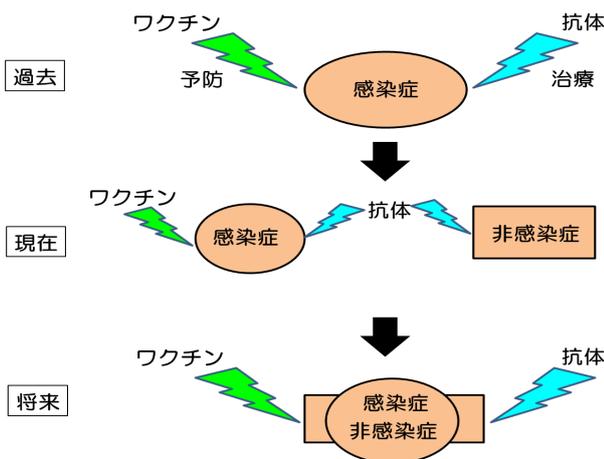


図1 ワクチン・抗体の対象領域（過去から将来）

2. ワクチンの設計

ワクチンの設計要素としては、抗原の形態・製造法・アジュバント・投与方法が主に考えられる。ここでは、それらの要素ごとに現状と課題について述べてみたい。

2-1 抗原の形態

まず、抗原の形態としては、病原体を弱毒化して生きた状態にした生ワクチン、病原体を殺した不活化ワクチン、感染防御抗原だけから成る成分ワクチン（コンポーネントワクチン）、病原体が産生する毒素を取り出し、それを無毒化したトキソイドがある（図2）。

生ワクチン 生きてはいるが弱毒化した病原体	不活化ワクチン 死んだ病原体	成分ワクチン 病原体の有効成分	トキソイド 毒素を無毒化
BCG 風疹等	日本脳炎 A型肝炎等	インフルエンザ B型肝炎等	破傷風 ジフテリア等
			
弱毒化	不活化	有効成分	無毒化

図2 ワクチンの種類

これらワクチンのなかで最も効果があるのは生ワクチンであり、免疫細胞の記憶に強烈に残る。反面、生ワクチンは弱毒化しているとはいえ、生きているために野生株への復帰というリスクもあり、安全性という観点からはなかなか使用し難い点もある。特殊な場合を除いては、不活化ワクチンや成分ワクチンが普及している。

さらに、抗原を最小化してエピトープだけの純粋な形にしていけば、副反応は少なくなるが、免疫原性も弱くなるというジレンマに陥る。免疫原性と安全性はコインの裏表のように切り離すことが難しく、理想的なワクチン開発の上で最も大きな課題である。そのジレンマを乗り越えるべく数多くの検討がなされている。

2-2 製造法

製造法に関しては、病原体を動物個体あるいは組織や細胞を利用して培養し、それを上記の形態で利用するのが一般的である。バイオテクノロジーの発達により細胞培養やそこからの病原体の回収率も上がっている。それでも培養が困難な病原体については、感染防御抗原遺伝子を同定し、その遺伝子を大腸菌、酵母あるいは動物培養細胞で大量に増やすことも可能になっている。B型肝炎ワクチンはその典型的な例である。

抗原のエピトープがペプチドで代用できる場合には化学合成する方法もある。合成ペプチドの場合には生物学的製剤に伴う細胞由来の不純物の除去という煩わしさは避けられる。

反面、ペプチドをワクチン抗原とする場合には、強力なアジュバントの添加が必要となる。古くから現在まで広く使用されているものにアラムアジュバントがあるが、それ以外では人に使用されているものは少ない。

2-3 アジュバント

アジュバントについては、自然免疫の研究により新たな展開が進みつつある。つまり、自然免疫を担当する細胞のレセプターに対するリガンドとして種々の物質（病原体の膜成分、核酸など）が明らかになっている。それらのリガンドをアジュバントとして抗原に添加すれば免疫原性が増強される可能性が高い。さらに、アジュバントが従来の免疫を補強するというヘルパー的な考え方だけではなく、免疫の方向性を左右するコンダクターとしての見方が強くなっている。アジュバントを選択することで体液性免疫や細胞免疫などへの方向性を選ぶこともできるだろう（図3）。

このような選択を可能とするアジュバントの品揃えは未だ不十分な状況であるが、今後の研究によってそのメニューが整っていけば、抗原とアジュバントを巧みに組み合わせることで副作用の少ない効果的なワクチンができるようになると思われる。

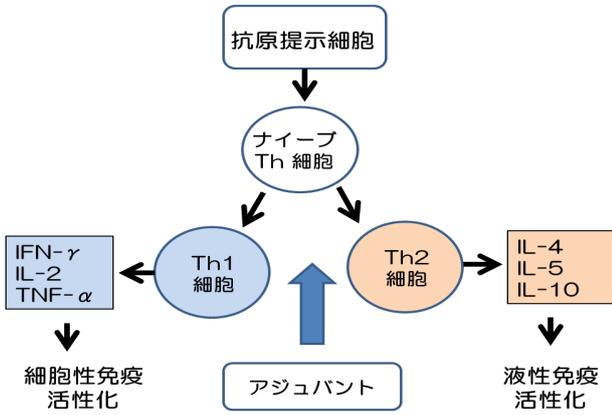


図3 免疫とアジュバント

2-4 投与方法

ワクチンの投与方法として最もよく利用されているのが注射による方法である。日本では歴史的な背景から皮下注射が多いのが特徴である。注射による投与は、確実に生体へ接種できるというメリットはあるが、その反面、痛み、出血、恐怖および針刺し事故などのデメリットもある。注射以外の投与方法としては、経口、経鼻、点眼、経皮投与がある(図4)。

最近では注射による痛みや恐怖を避けるために貼るワクチンの開発が精力的に進められている。精密加工に優れた技術を有している日本にとって、マイクロニードルなどを駆使した貼るワクチンの開発では優位に立てる可能性が高いと考えられる。

- 1. 経口ワクチン (食べるワクチン) 
- 2. 経鼻ワクチン 
- 3. 点眼ワクチン 
- 4. 経皮ワクチン (貼るワクチン) 

図4 注射以外のワクチン

3. 感染症ワクチン

(インフルエンザワクチンを例として)

3-1 インフルエンザウイルス

インフルエンザウイルスには大別すると3種類が存在する(表1)。そのなかでもA型インフルエンザウイルス(図5)の変異が最も多く、毎年繰り返される流行(季節性インフルエンザ、図6)や数十年周期で起こる大流行(パンデミックインフルエンザ、図7)の原因となっている。

表1 インフルエンザウイルス

ウイルスの内部タンパクの抗原性によりA, B, C型に分類される

型	A	B	C
亜型	HA (H1~H16) NA (N1~N9)		
宿主	ヒト・鳥 哺乳類	ヒト	ヒト
RNA分節数	8	8	7
流行性	大流行の可能性有	流行性有	流行少

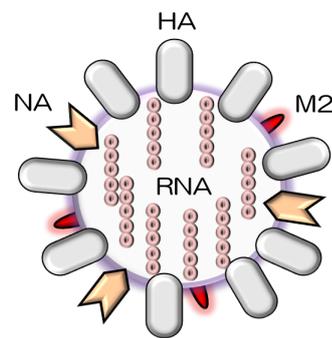


図5 A型インフルエンザウイルス

ウイルスの表面にはHA、NA、M2が存在する。そのなかでHAが最も多く、宿主の細胞表面へ吸着する役割を担っている。M2の数は少なくN末側の一部が表面に出ている。ウイルス内部にはRNAやRNAポリメラーゼなどが存在している。

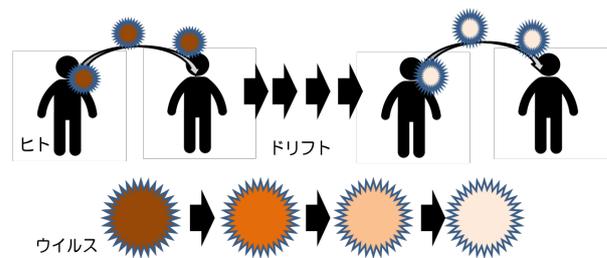


図6 季節性インフルエンザ

インフルエンザウイルスは少しずつ抗原変異(ドリフト)を行うことで毎年冬季に流行(季節性インフルエンザ)を繰り返している。

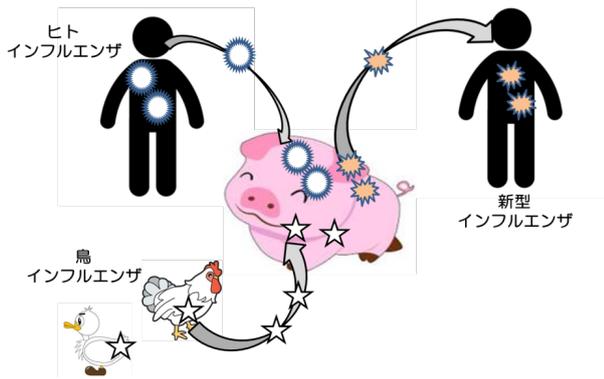


図7 新型インフルエンザ

ブタには両ウイルスが感染するためにその体内でハイブリッドウイルスが生まれる。そのなかでヒトに感染するものが新型インフルエンザとしてヒトで感染拡大する。

3-2 インフルエンザワクチンの製造方法

感染症ワクチンの原材料となる病原体（ウイルスや細菌など）は、それに適した宿主に感染させて増殖したものを利用する。インフルエンザウイルスは毎年少しずつ変異を繰り返すため、その年に流行するウイルス株を予測して製造することになる。そのインフルエンザウイルスの培養宿主として、現在までよく利用されているのが発育鶏卵である（図8）。

現在のインフルエンザウイルスの製造は発育鶏卵の準備から始まるのでワクチンが出来上がるまでに1年以上が必要となる。さらに数十年間隔で起こるパンデミックインフルエンザに対してワクチン製造に1年以上もかけているのは被害が大きくなるばかりで座して死を待つことにもなりかねない。加えてパンデミックを起こすインフルエンザウイルスは鳥インフルエンザウイルスに由来することが多いために鶏が被害を受けて鶏卵を確保することも困難になる可能性が高い。

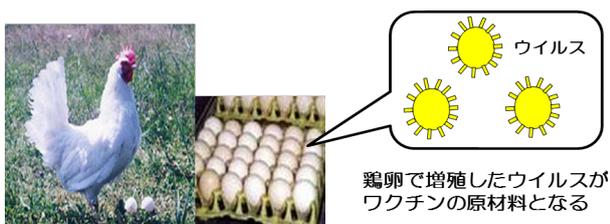


図8 鶏卵によるワクチン生産

インフルエンザワクチンはその長い歴史の割には細胞培養法への移行が遅かったと言える。その試みは古くから行われていたが、鶏卵培養を上回る生産効率が得られなかったことが細胞培養法の普及が遅くなった原因である。

最近になってウイルスの収率も向上してきたことから細胞培養法によるインフルエンザワクチンが可能となっている⁵⁾（図9）。その細胞は、鳥、犬、ヒト由来と複数種あるが、いずれも必要なときに細胞を培養すればウイルスを増やすことができるので、鳥インフルエンザによる影響は受けることなく、安定かつ大量に製造することが出来る。また、鶏卵アレルギーの人でも接種できる利点もある。新型インフルエンザワクチンに関しては日本も含めて世界的に細胞培養法によるワクチンの供給体制が整いつつある。それと前後しながら季節性のインフルエンザワクチンも細胞培養法に移行しつつある。

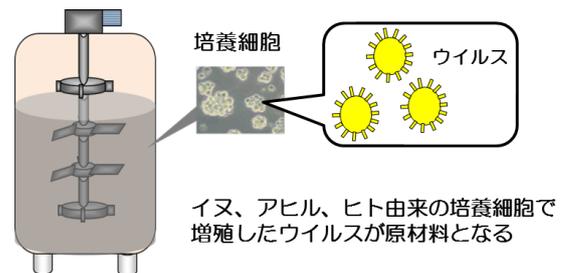


図9 細胞培養法によるワクチン生産

遺伝子組換えによるインフルエンザワクチンも実現可能になっている。しかし、大腸菌や酵母のような培養コストが安い宿主での生産は未だに実現していない。その理由は感染防御抗原となるHAがそのような微生物では実用的な立体構造を取れないからである。

一方、昆虫細胞で増えるバキュロウイルスにインフルエンザウイルスのHA遺伝子を組込むことでワクチンの抗原となり得るHAを大量に生産させることが可能となっている⁶⁾。この方法で作製されたインフルエンザワクチンは米国では承認・販売されているが日本では未だ承認されていないが、同じ方法は子宮頸がんワクチンの生産にも利用されている。

さらに植物細胞に感染するアグロバクテリアをベクターにしてHA遺伝子を植物に導入することで、

植物による HA がウイルス様粒子 (VLP) として産生させることが可能となっている⁷⁾ (図10)。

今後は鶏卵・動物細胞・昆虫細胞・植物細胞等によるインフルエンザワクチンの特徴が比較されながら、より良い方法が選抜されていくと考えられる。

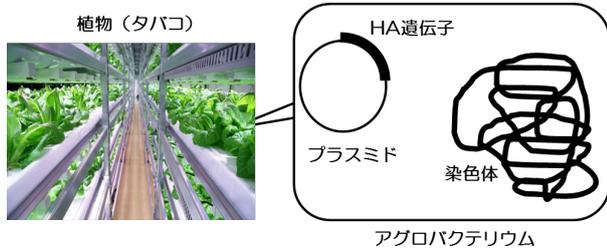


図10 植物によるワクチン生産

HA遺伝子を挿入したプラスミドをもつアグロバクテリウムを植物に感染させることでHAを産生する植物をつくる

3-3 インフルエンザウイルスの変異への対応

既に述べたようにインフルエンザは年々少しずつ、あるいは数十年毎に大きく変異する。特に感染防御抗原である HA が頻繁に変異するために、HA を主成分とする現行のワクチンでは流行株と同じ HA を有するウイルス株でなければ予防することが困難となる。

ウイルスの変異への対応策として、インフルエンザウイルスの成分のなかで変異が少ない感染防御抗原を利用したワクチンの開発が進められている。その代表的なものが M2 を抗原としたワクチンである。M2 はインフルエンザウイルスの表面に存在するタンパクで、その N 末端の 23 個の領域が露出している程度である。この部分は HA や NA と比較してウイルス株間で変異が少ないために、これに対する抗体を誘導できれば流行毎にワクチンを作り替える必要がなくなる。

例えば、M2 の表面部分を B 型肝炎ウイルスのコア (HBc) 粒子上に露出させたキメラ粒子 (図11) を遺伝子組換え技術により作製し、動物に投与した実験では複数種類のインフルエンザウイルスに対するワクチンとしての効果が認められている⁸⁾。

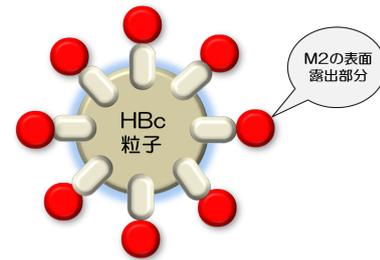


図11 キメラ粒子によるインフルエンザワクチン

HA や M2 を抗原とするワクチンの場合には、抗体を誘導する液性免疫が主体であるが、細胞性免疫を誘導するワクチンも開発されつつある。その抗原候補となるのはウイルスの内部抗原である。内部抗原は HA や M2 のような表面抗原と比較して変異が少ない。そのような変異の少ない内部抗原をリポソームと共に投与することで細胞性免疫を誘導しキラー T 細胞がウイルスを含む細胞を攻撃することになる。実際に動物実験ではこのような手法で複数のインフルエンザウイルスに対するワクチンの効果が示されている⁹⁾。

インフルエンザウイルスは RNA をゲノムとするため、RNA ウイルスの属性として変異するものが多い。例えば、C 型肝炎ウイルスやエイズウイルスなどが代表的なものである。これらのウイルスは、特に変異が激しいために未だにワクチンは開発されていない。ここで紹介した共通抗原や細胞性免疫を利用する方法などが、これらのワクチン研究でも試みられているところである。

3-4 侵入門戸でのインフルエンザウイルスの防御

インフルエンザは呼吸器疾患であり、呼吸器粘膜からのウイルスの侵入で始まる。従って、粘膜という水際でこのウイルスを防御するのが効果的である。しかしながら、現行のインフルエンザワクチンは注射投与であることから血中の IgG 抗体は上げられるが、粘膜免疫で中心的役割を果たす IgA を誘導することはできない。インフルエンザウイルスに対する IgA を誘導することができれば、現行ワクチンより効果的なインフルエンザワクチンができると考えられる。

その粘膜に IgA を誘導するには粘膜を介してワクチンを投与することである。つまり、経口、経鼻、経皮のルートということになる。しかし、経口、経

鼻、経皮で投与する場合、生ワクチン以外では強力にIgAを誘導するのは難しく、抗原の他にアジュバントの添加が必要な場合が多い。その候補として毒素が有効であるが副反応も呈すことから、より安全なアジュバントが必要である。

経口投与は注射や経鼻投与と比較して抵抗感が少なく簡便であるため、食べるワクチンとしての開発が進められている。反面、多くの食物が経口的に吸収されても、それらが免疫原性を発揮できないような免疫寛容のシステムが働いていることから、そのバリエーションをどのように回避するかが重要になる。

経皮投与に関しては、貼るタイプのワクチンが普及していくと考えられる。但し、単に貼るだけではワクチン抗原の吸収は難しいため、マイクロニードルのような微細な針にワクチンを塗布することで、表皮という防衛の最前線にワクチンをデリバリーすることが可能となっている¹⁰⁾ (図12)。

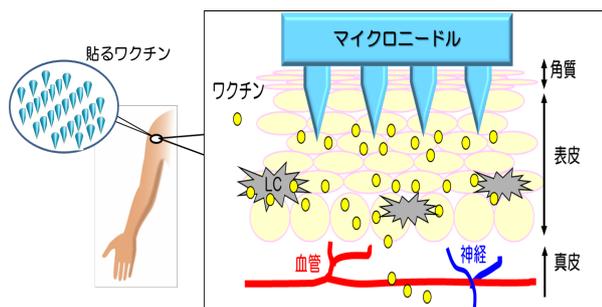


図12 マイクロニードルワクチン

マイクロニードルは真皮に到達しないので出血や痛みを避けながら表皮に存在するランゲルハンス細胞(LC)に抗原を認識させることで免疫を誘導することができる。

このようなマイクロニードルワクチンでは、表皮に存在するランゲルハンス細胞のような免疫担当細胞を抗原が刺激することで、病原体の入門戸である最前線へIgAを配備できるようになる。マイクロニードルが真皮に到達しなければ出血や痛みも少なく、複数のパッチを貼ることに抵抗感は少ない。正にパッチワークのように複数種のワクチンを簡便に投与することができるので、混合化ワクチンにも適したデバイスとなりうる。

4. 非感染症ワクチン (アルツハイマー病ワクチンを例として)

ワクチンによる予防・治療の可能性が示されている非感染症疾患には、アルツハイマー病、高血圧、

糖尿病、パーキンソン病などがある^{7), 8), 9), 10)}。いずれも患者数が増加している疾患であるために世界中で精力的な研究が進められている。そのなかでも世界的に進む高齢化社会にとって、特に重要な疾患がアルツハイマー病であり、その克服は不安のない高齢化社会を迎えるための大きな課題である。そのような社会的に大きな影響を有する疾患を予防・治療できるワクチンが可能となれば、ワクチンの適応範囲やワクチンの概念が大きく変わることになる。その代表例としてアルツハイマー病とそのワクチンが挙げられる。

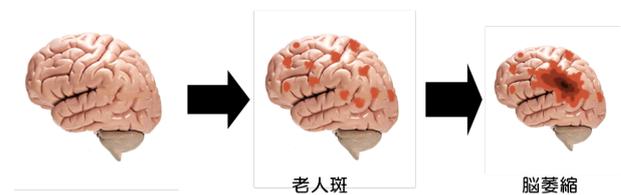


図13 アルツハイマー病で観察される老人斑

老人斑を構成する分子がA β である。A β が緩やかに凝集体を形成する過程で神経細胞にダメージを与えながら認知症が進むと考えられている。

アルツハイマー病は認知症の一つで、40~50歳から始まり80歳以上では2人に1人はこの疾患を発症するとも言われている。この疾患の特徴として老人斑が現れるが、その主要構成成分がアミロイドベータ(A β)と呼ばれる40~42個のアミノ酸から成るペプチドである。このA β が緩やかに脳内に蓄積していく過程でアルツハイマー病が発症していくと考えられている(図13)。特にA β が数個集まったオリゴマーに強い神経毒性があることから、このオリゴマーを抑制することがアルツハイマー病の発症抑制に効果があると考えられている。事実、老人斑は形成されなくともアルツハイマー病を発症するケースもある。その他にもタウタンパクなどもアルツハイマー病の原因のひとつとして考えられている。

アルツハイマー病に対するワクチンの可能性が最初に示されたのは本疾患のモデルマウスへの免疫実験によってである。このマウスにA β を抗原として強力なアジュバントと共に免疫した結果、A β に対する抗体が惹起され、老人斑の形成阻害や学習機能障害の改善が報告された。その動物実験の結果を基に臨床試験が実施されたが、一部の患者に脳脊髄炎が認められたことから、臨床試験は中止されてい

る。

この臨床試験では、 $A\beta$ の免疫原性を上げるためにサポニン系の強力なアジュバントが用いられた。一般的にペプチドの免疫原性は極めて低い。 $A\beta$ もペプチドであるため、その免疫原性を上げるために強力なアジュバントが使用されたわけであるが、そのアジュバントが細胞性免疫を強く誘導したために、それに起因すると考えられる自己免疫が脳脊髄炎を引き起こしたものとされている。

その後、同様の副作用を回避するために種々の工夫・検討が世界的に進められている。具体的には、細胞性免疫を回避し体液性免疫（抗体）を主体とする免疫を誘導するために $A\beta$ から細胞性免疫のエピトープを除いたペプチド、体液性免疫を優位とするアジュバントの選択、経皮・経口・経鼻ルートによる投与、 $A\beta$ を発現する組換えウイルスや細菌、 $A\beta$ を発現する遺伝子（プラスミド）を直接投与するDNAワクチンなどである（図14）。さらに $A\beta$ を発現させた米や果物を利用した食べるワクチンの研究も進められており、植物バイオテクノロジーの進歩と共に経口ワクチンの大きな手法になると考えられる。

このような様々なアプローチは、エイズやC型肝炎に対するワクチンの研究でも行われてきたものであり、感染症ワクチンで培われた知識や技術はアルツハイマー病、パーキンソン病、高血圧、糖尿病などの非感染症ワクチンでも有効に利用できると考えられる。

このように社会的に大きな影響を有する疾患を予防・治療できるワクチンが可能となれば、ワクチンの適応範囲やその概念が大きく変わることになる。

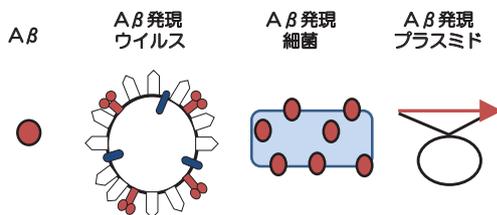


図14 種々の $A\beta$ ワクチン

$A\beta$ ワクチンの抗原としては、 $A\beta$ ペプチド（全長、エピトープ、ミモトープ）、 $A\beta$ を発現する組換え微生物（ウイルスや細菌）、 $A\beta$ を発現する遺伝子（プラスミド）などがある。これら抗原を皮下・経皮・経口・経鼻接種と組み合わせた方法が試みられている。

5. おわりに

本稿ではワクチン展望としてのワクチンの現状と今後について記述した。我々が毎年煩わされるインフルエンザを感染症の例とし、一方では急速に進む高齢化社会が対峙するアルツハイマー病を非感染症の例として取り上げながら、それらに対するワクチンの取り組みを紹介した。これら2つのワクチンは、我々が快適な生活を過ごすためにも医療経済学的にも重要なワクチンであり、理想的なワクチンが望まれている。しかも、それらのワクチンが抱える課題はその他のワクチンにも共通することが多い。従って、本稿での論点がワクチン全体の課題と対策に通じると考えられる。

今後も感染症対策としてのワクチンの重要性は変わらないが、非感染症に対するワクチンの重要性と需要は一層増すと予測される。そこでは感染症で培った知識と技術が活かされ、さらに磨きをかけながら多くの疾患の克服にワクチンが貢献することを期待したい。

引用文献

- 1) H.Davtyan, I.Petrushina, I.A.Ghochikyan. Immunotherapy for Alzheimer's disease: DNA- and protein-based epitope vaccines. *Methods Mol Biol.*2014;1143:259-81.
- 2) H.Koriyama, H.Nakagami, F.Nakagami, M.K.Osako, M.Kyutoku, M.Shimamura, H. Kurinami, T.Katsuya, H.Rakugi, R.Morishita. Long-Term Reduction of High Blood Pressure by Angiotensin II DNA Vaccine in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension.*2015 Jul;66(1):167-74.
- 3) Z.Pang, H.Nakagami, M.K.Osako, H.Koriyama, F.Nakagami, H.Tomioka, M.Shimamura, H. Kurinami, Y.Takami, R.Morishita, H.Rakugi. Therapeutic vaccine against DPP4 improves glucose metabolism in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Apr 1;111(13):E1256-63.
- 4) V.Sanchez-Guajardo, A.Annibali, P.H.Jensen, M.Romero-Ramos. α -Synuclein vaccination prevents the accumulation of parkinson disease-like pathologic inclusions in striatum in

- association with regulatory T cell recruitment in a rat model. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013 Jul;72(7):624-45.
- 5) I.Hamamoto, H.Takaku, M.Tashiro, N.Yamamoto. High yield production of influenza virus in Madin Darby canine kidney (MDCK) cells with stable knockdown of IRF7. *PLoS One*. 2013;8(3): e59892.
- 6) M.Prabakaran, J.Kwang. Recombinant baculovirus displayed vaccine: a novel tool for the development of a cross-protective influenza H5N1 vaccine. *Bioengineered*. 2014 Jan-Feb;5(1):45-8.
- 7) Y.Shoji, A.Prokhnevsky, B.Leffet, N.Vetter, S.Totter, S.Satinover, K.Musiyuchuk, M.Shamloul, J.Norikane, R.M.Jones, J.A.Chichester, B.J.Green, S.J.Streatfield, V.Yusibov. Immunogenicity of H1N1 influenza virus-like particles produced in *Nicotiana benthamiana*. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):118-23.
- 8) L.M.Tsybalova, L.A.Stepanova LA, V.V.Kuprianov, E.A.Blokhina, M.V.Potapchuk, A.V.Korotkov, A.N.Gorshkov, M.A.Kasyanenko, N.V.Ravin, O.I.Kiselev. Development of a candidate influenza vaccine based on virus-like particles displaying influenza M2e peptide into the immunodominant region of hepatitis B core ntigen. *Vaccine*. 2015 Jun 26;33(29):3398-406.
- 9) M.Matsui, S.Kohyama, T.Suda, S.Yokoyama, M.Mori, A.Kobayashi, M.Taneichi, T.Uchida. A CTL-based liposomal vaccine capable of inducing protection against heterosubtypic influenza viruses in HLA-A*0201 transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Jan 15;391(3):1494-9.
- 10) M.C.Kim, W.Lee, H.I.Choi, Y.N.Lee, H.S.Hwang, J.Lee, C.S.Kim, J.S.Lee, C.Montemagno, M.R.Prausnitz, S.M.Kang. Microneedle patch delivery to the skin of virus-like particles containing heterologous M2e extracellular domains of influenza virus induces broad heterosubtypic cross-protection. *J Control Release*. 2015 Jul 28;210:208-16.

(平成29年 8月22日受理)

Prospects for Vaccines

Chikateru NOZAKI

Many infectious diseases have been overcome by the spread of the vaccine. Recently vaccines are being developed against new infectious diseases such as Ebola. The role of vaccines in the field of infectious diseases will remain important in the future. Furthermore, vaccines are being developed not only for infectious diseases, but also for vaccines against non-infectious diseases such as hypertension and Alzheimer's disease, and it is thought that the vaccine adaptation field will be expanded further. This article overviews the issues of current vaccines and the development status of new vaccines.

Key words: Vaccine, Infectious disease, Non-infectious disease, Influenza, Alzheimer's disease