



2021年5月3日放送

「新型コロナウイルスワクチンの現状」

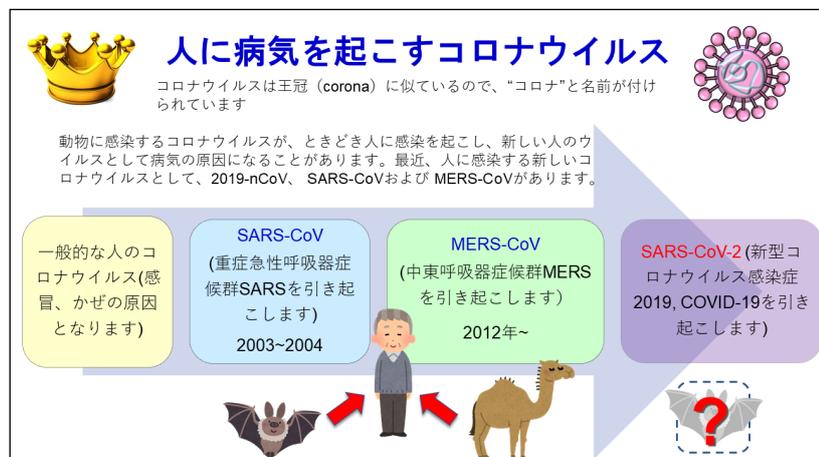
大阪大学大学院臨床遺伝子治療学教授 森下 竜一

コロナウイルスの種類

本日は、新型コロナウイルスのワクチンの現状について、お話ししたいというふうに思います。

今回、新型コロナウイルスは、なぜ「コロナウイルス」と呼ぶか、皆さん、ご存じでしょうか。これは、コロナウイルスの断面を見た場合、ウイルスの表面にとげ、スパイクが出てまして、そのスパイクが出ている形状が王冠の形を上から見たのによく似ているために、王冠、コロナウイルスというふうに名前がついております。

コロナウイルスはもともと、風邪のウイルスとして知られておりまして、人では4種類、大体15%の風邪の症状の原因のウイルスというふうに言われておりました。ところがその後、中国でSARSと呼ばれます、死亡率の高いコロナウイルスが見つかりました。その後、2012年に中近東でMERS、また別のコロナウイルスが見つかり、コロナウイルスは非常に怖いものがあるというふうに認識されていきました。しかしながら、SARS、そしてMERSは、世界的な大流行には至らず、コロナウイルスの驚異、恐ろしさというものがもう忘れ去られていたと言っているかと思えます。



新型コロナウイルス大流行の要因

ところが、2019年に今回の新型コロナウイルスが世界的な大流行になってしまいました。これは、従来のSARS、MERSと違って、2つの点で世界的な大流行になったと考えられています。

1つは、SARS、MERSは死亡率が高いために、なかなか外部に自由に動き回ることができなかった。ところが、皆さんご存じのように、今回、新型コロナウイルスでは約8割の方が軽症、無症状であり、自由に動き回れるために、残念ながら世界的な大流行となったというふうに言われております。

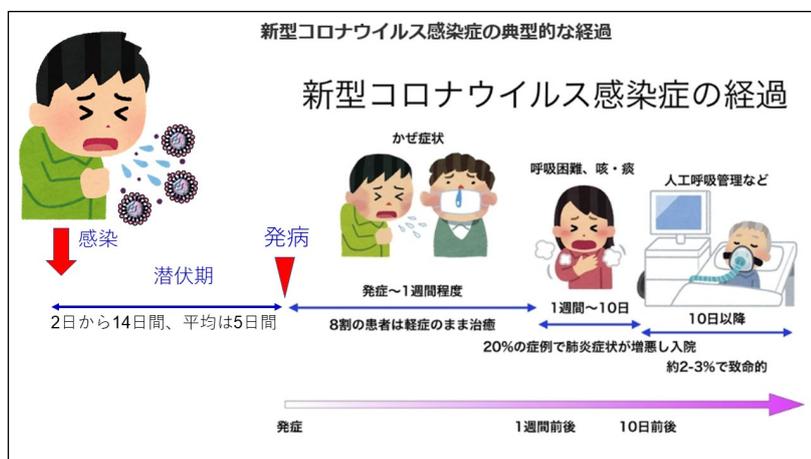
また、もう1つは、新型コロナウイルスがほかの方にうつすのは、接触あるいは飛沫感染になるのですが、ウイルスが一番多く出るのが、症状、発熱した後ではなくて、その前日が一番ウイルスがたくさん出ていることが分かっています。したがって、本人も自覚がないうちに、ほかの方にうつしてしまう。

例えば、インフルエンザであれば、症状後にほかの方にうつすのが約9割と言われておりますから、そこが新型コロナウイルスとインフルエンザの違いと言っていいかと思えます。

新型コロナウイルス感染症の典型的な経過

もし、新型コロナウイルスになった場合、どうなるか。大体5日間ぐらいで風邪様の症状が出ます。そして、

1週間程度で治る方もいらっしゃいますが、約2割の方が呼吸困難、せき、たんを示します。これが中等度の症状。そこからさらに5%ぐらいの方が、人工呼吸器の挿入等が必要になる重症に移行いたします。最終的に、全体の2~3%程度で致命的になります。



当初、日本人はかかりにくいのではないかといいことが言われましたが、現在ではこれは間違いであることが分かっています。

皆さん、覚えていらっしゃいますでしょうか。昨年3月頃、横浜の沖合でダイヤモンド・プリンセス号という大型クルーズが、新型コロナウイルスのクラスターを起こし、漂流いたしました。このダイヤモンド・プリンセス号には、約5,000人近い方がいらっしゃいまして、日本人、外国人、東洋人、いろんな方が一緒にいらっしゃいました。そのデ

一タが詳細に解析されていますが、同じ環境で暮らしますと、日本人の感染率は欧米人と差がない、また、死亡率も欧米人と差がないということが分かっています。したがって、今、私たちが、新型コロナウイルスにかかっている方が少ない、また、重症の方が少ないのは、あくまでも生活習慣の違いであって、同じように感染が広がってくれば、我々日本人も非常に危険な状態にあることが分かります。

新型コロナウイルスの治療薬

当初、新型コロナウイルスは、高齢者の方で非常に死亡率が高かったということが知られています。昨年7月までの集計では、80代以上では4人に1人、70代以上では7人に1人、60代以上でも20人に1人の方が亡くなっていました。現在は、こうした死亡の原因が血栓であるということも分かってまいりまして、いわゆる抗血小板剤、血をさらさらにするようなお薬等を予防的に飲ませることで、かなり死亡率は減ってきております。しかしながら、画期的な治療薬がないために、なかなか重症の方がすぐによくなるということはないので、いわゆる病床利用率が下がらず、今回のような緊急事態宣言の発令に至っております。

今のところ、治療薬としては、エボラ治療薬が入用されているレムデシビル、そして、ステロイドの一種であるデキサメサゾン、この2種類だけが、新型コロナウイルスの治療薬として日本では認可されておりますが、残念ながら特効薬と言うにはほど遠い状況でして、そのためにワクチンが非常に期待されております。

新型コロナウイルス感染症に対する治療薬

現時点で特異的な治療薬がない

特例承認 レムデシビル (エボラ治療薬: RNA合成阻害剤)
アビガン® (ファビピラビル: 抗インフルエンザ薬)
オルベスコ® (シクレソニド: 吸入ステロイド)
カレトラ® (抗HIV薬: ロピナビル/リトナビル)
クロロキン (抗マラリア薬)
ナファモスタット (肺炎治療薬: セリンプロテアーゼ阻害剤)
トシリズマブ (リウマチ治療薬: IL-6受容体阻害剤)
ステロイド全身投与 (免疫抑制剤) **デキサメサゾン**

新型コロナウイルスワクチン開発

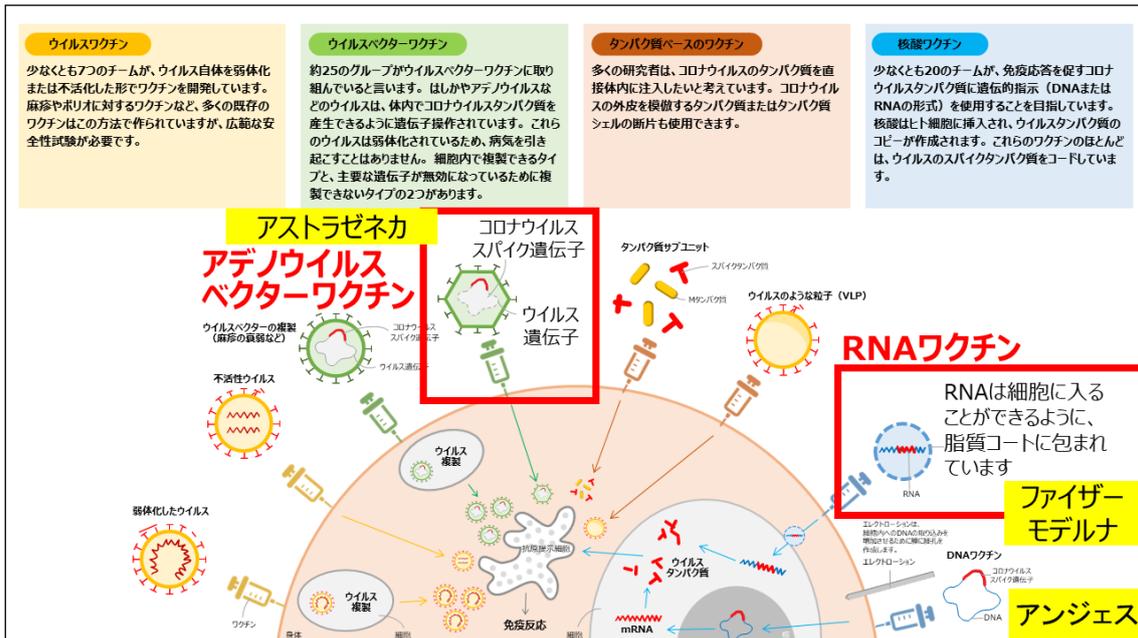
ワクチンは現在、大きく分けると4種類のワクチンが開発が進められています。あるいは実用化してきています。

皆さんがよくご存じのインフルエンザのワクチン、これはウイルスそのものを使いますので、ウイルスワクチンというふうに一般的に言われております。インフルエンザのワクチンの作り方は、インフルエンザウイルスを不活化、活性をなくしまして、生きてる細胞、鳥の卵に打ちます。これは、ウイルスは生きてる細胞でないと増えないということが知られているために、鳥の卵を使っているわけです。その結果、増えたインフルエンザウイルスを取り出してワクチンにするのですが、今回の新型コロナウイルスでは、なかなかこの方法は中国を除き、実用化においてはまだ進んできておりません。

その理由として、ウイルスを不活化する方法が、新型コロナウイルスは未知のウイルスだったために、分からなかった。また、従来、インフルエンザで行っているような、

鳥の卵を使って増やすという方法では増えない。そのために、なかなか開発が進んでこなかったというふうに使われております。

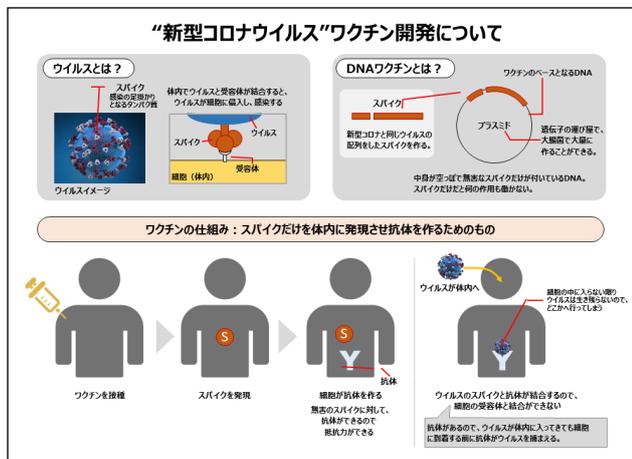
そのほかにも、ターゲットとして、新型コロナウイルスの一番最初にお話ししました、表目にあるスパイク、とげがウイルスの接着、ウイルスが細胞に入るために必要なものだと分かっていますので、このウイルスに対する抗体、善玉抗体と言われますが、ウイルスが侵入するのを防ぐような抗体、これを作らせるために、ウイルスのスパイクたんぱくをたんぱく質で作るという方法もあります。日本では、塩野義製薬さんがこの方法でワクチンを開発しております。



しかしながら、いち早く実用化できましたのは、ウイルスの遺伝子情報を使うタイプであります。特に、現在日本で接種が始まっておりますのはファイザー社ですが、これはRNAワクチンというものであります。

皆さん、ご存じのように、たんぱく質はDNA、そしてRNA、たんぱく質というふうにできていきます。その間の段階のたんぱく質を直接体内に入れることによって、新型コロナウイルスのスパイクたんぱくを体内に作り、これを異物と認識させて抗体を作らせる、これがRNAワクチンの原理になります。

私どもが開発していますDNAワクチンも同じ原理を用いておりまして、RNAの基にあるDNAの段階



にあるのが、私どもが開発しているDNAワクチン。このDNAワクチンとRNAワクチンは、同じ核酸ワクチンという仲間になっています。RNAは非常に不安定なために、ファイザー社やモデルナ社では、安定化するため、脂、脂質のコートに包んでおります。この脂質のコートがアナフィラキシーの原因になったり、あるいは熱、頭痛、疲労感、こうしたRNAワクチンに伴う副反応の原因ではないかというふうに言われております。

しかし、これらの副反応は一過性でありまして、数日でよくなりますので、基本的に命に関わるような重篤な副反応は、今のところ知られておりません。

日本政府は、ファイザー社、そしてモデルナ社のRNAワクチン、あとはアストラゼネカ社のアデノウイルスベクターワクチン、この3つを購入を約束しております。

アデノウイルスベクターワクチンというのは、アデノウイルスという風邪のウイルスの中にウイルスの遺伝子情報を入れて、体内に注射をするというものでありまして、原理的には遺伝子の情報を使うという点では、核酸ワクチンと同じになります。ただし、アデノウイルスという風邪のウイルスを使いますので、これは、風邪様の副反応が起きるというふうに言われております。

今のところ、非常に効果は高いことが知られておりまして、ファイザー社のワクチンでは、95%の発症を予防します。これは、3万人の試験をした場合、例えば偽物ワクチンを打った群では100人、そして本物のワクチンを打った方では5人程度発症している。それだけ発症を抑えた、その結果を基に、95%程度の有効率というふうに考えられております。また、重症化、これも防ぐ力があるというようなことで、ワクチンとしては非常に優れた効果を示しています。

また、年齢でも関係なく、高齢者は通常、免疫反応が落ちているために有効性が落ちると言われておりますが、こうしたこともないということで、非常によいワクチンだと思います。ただし、一過性の副反応、特に2回目接種後、熱あるいは頭痛、疲労感というものが出ますので、こうした副反応があるということを理解して打っていただくことが重要かと思えます。

現在、日本政府は、ワクチンの接種に関する法律を作りまして、全国民を対象に公費、国の負担で投与することを決めております。医療関係者からまず投与が始まりますが、今後、高齢者、ハイリスクの方というふうに、順次投与が進んでまいります。また、副反応に関しては、これは全て国のほうで面倒を見るということになっておりますので、安心して受けていただいてもいいのではないかとこのように思います。

DNAワクチンの臨床試験

私どもは、国産ワクチンの中でも今、一番先行してありまして、DNAワクチンを開発するというので、現在、臨床試験を進めております。既に30人程度の臨床試験を2つ行いました。そして、現在、500人規模の試験を東京、大阪で行っておりまして、既

に投与が終了したところになります。

私どものDNAワクチンの方法は、新型コロナウイルスの遺伝子情報をプラスミドDNAという遺伝子の中に組み込んで、筋肉内投与をするという手法を用いております。このプラスミドDNAは、2019年にコラテジェンという名前で、血管を再生する遺伝子治療薬として、既に医薬品として発売されております。そうした実績のあるものを利用して、DNAワクチンを作っております。

まだ詳細は公表できませんが、国産ワクチンで初の免疫原性が確認できております。接種後、ウイルスに対する中和活性が上がっていること、また、ウイルスが増えている細胞を殺す力があるということが分かっております。今後、さらに安全ネットワックンとして、私ども、1日でも早く、このDNAワクチンを実用化したいというふうに思っております。

DNAワクチンの臨床試験

■P1/2試験

実施施設：大阪市立大学医学部附属病院

症例数：30症例

実施施設：大阪大学医学部附属病院

症例数：30症例

■P2/3試験

実施施設：関西と関東の8施設

症例数：500症例

用量2.0mg：①250例による2週間間隔での2回接種

用量2.0mg：②250例による4週間間隔での2回接種

①②はそれぞれプラセボを50例含む

DNAワクチンPhase 1/2臨床試験の要約

国産ワクチンで初の免疫原性確認

大阪大学医学部附属病院でのP1/2臨床試験

筋肉内接種

用法用量；

2mg Q2W2回(10例)、2mg Q4W2回(10例)、2mg Q2W3回(10例)

安全性；重篤な副反応なく忍容性を確認

免疫原性；接種後のS抗体上昇・中和活性を確認

細胞性免疫の惹起の確認(IFN γ のERISPOTアッセイでの増加確認)