

## 安全・安心シリーズ

## mRNA ワクチン接種の安全・安心について考える

Considering safety and relief on mRNA vaccination

柿谷 均  
KAKIDANI Hitoshi

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の感染が急拡大する中、mRNA ワクチンというまったく新しいタイプのワクチンが実現した。このワクチンはアメリカを皮切りに多くの国で緊急使用が認可され、日本においては全人口に対する接種率が80%を超えている。しかしながら接種が進む一方で多くの変異株が発生し、ワクチンの感染抑制効果は当初に比べ大きく低下した。本稿ではmRNA ワクチンに関する基本的な事項を解説し、今後の新型コロナワクチン接種のあり方を考える上でのヒントを提供したい。

Among the rapid spread of SARS-CoV-2, brand-new type vaccine, named mRNA vaccine, was realized. Emergent use of mRNA vaccine was allowed in many countries, following U.S. Vaccination rate in Japan has reached above 80% of total population. In parallel to the vaccination, however, infection prevention efficacy of the vaccine was significantly lowered due to the emergence of many virus variants. This article describes fundamental aspects of mRNA vaccine and hopefully provides hints for the consideration of forthcoming COVID-19 vaccination.

**キーワード：mRNA ワクチン，新型コロナウイルス，インビトロ転写，脂質ナノ粒子，安全性**

## 1 はじめに

2019年末に中国・武漢で初めて報告された新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）はその後数カ月で全世界に広がり、人類史上例を見ない特殊なパンデミック（世界的に大流行する感染症）を引き起こした。このウイルスはカゼの原因となるコロナウイルスと近縁ではあるが、重度の肺炎や血栓症など広範な全身症状をもたらすことが明らかになり、新型コロナウイルス感染症はCOVID-19という病名で呼ばれることとなった。

パンデミックの初期においてウイルスの感染拡大や患者の重症化を防ぐ有効な医薬品（ワクチン、治療薬）は存在しなかった。ワクチンは通常実用化までに5年以上の年月を要するものであるが、研究レベルで高い有効性が確認されていたmRNA ワクチンに期待が集まり、主にアメリカで迅速な開発と製造を可能にするためのプログラムが策定され、大きな資金が投入された。これによりウイルスの同定からわずか1年という驚異的な速さで実用化が達成された。しかしながら緊急使用という形で迅速な普及を目指したため、副反応に関するデータは必ずしも十分でなく、これまでに

ない新しいタイプのワクチンであることも含め、不安を感じる人が少なくない中で接種が進められた。

## 2 mRNA ワクチンとは

## 2.1 ワクチンの種類

ワクチンは病原体やその成分（多くはタンパク質）を製剤化したものであり、同種あるいは類似した病原体からの感染を予防し、感染した場合でも重症化を抑制する。図1にCOVID-19ワクチンとして実用化されたあるいは開発中（細字）のものを企業名で例示した。ジェンナー（英）が牛痘ウイルスを天然痘ワクチンとして使用（1796年）して以来、弱毒化したウイルス（生ワクチン）やウイルスをホルマリンなどの薬剤で不活化したもの（不活化ワクチン）が長らく用いられてきた。その後遺伝子組換え技術の進展により1980年代からはウイルスを構成するタンパク質の一部を用いたもの（組換えタンパク質ワクチン）が新たな選択肢に加わった。これを含めた3つのカテゴリーに属するワクチンは使用経験が長年にわたることから、しばしば従来型ワクチンと呼ばれる。それに対してCOVID-19のパンデミックが後押しする形で実用化が進展した新たなカテゴリーのワクチンがいく

全病原体ワクチン		成分ワクチン		遺伝子ワクチン		ウイルスベクターワクチン
生ワクチン	不活化ワクチン	組換えタンパク質ワクチン	VLPワクチン	DNAワクチン	mRNAワクチン	
弱毒化したウイルスを「生きたまま」用いる	ウイルスを薬剤で「不活化」して用いる	ウイルスの一部のタンパク質をそのままあるいはVLP（ウイルス様粒子）にして用いる		ウイルスの一部のタンパク質の遺伝情報を持った核酸（DNAあるいはRNA）を用いる		ウイルスの一部の遺伝情報を別のウイルスに組み込んで用いる
	・シノバック（中） ・シノファーム（中） ・バラト（印） ・KMバイオロジクス	・ノババックス（米） ・塩野義製薬	・メディカゴ（加） ／田辺三菱製薬	・ザイダス（印） ・イノビア（米） ・アンジェス	・ファイザー（米） ／ピオンテック（独） ・モデルナ（米） ・第一三共	・アストラゼネカ（英） ・ジョンソン&ジョンソン（米）



図1 ワクチンの種類と新型コロナワクチンとしての実用化（世界）

つかある。そのひとつがmRNAワクチンである。

2022年5月時点において日本で認可された新型コロナワクチンは4つあり、うち2つがmRNAワクチン（ファイザー／ピオンテック社製、モデルナ社製）である。本稿では以下mRNAワクチンについて解説と考察を進める。

## 2.2 mRNA ワクチンの特徴

mRNAとは伝令（メッセンジャー）として働くRNA（リボ核酸）であり、DNAに書き込まれた遺伝情報が細胞内でタンパク質のアミノ酸配列に翻訳されるための伝令分子として機能する。従って細胞内に導入されれば目的とするタンパク質が生合成されるため、組換えタンパク質ワクチンの投与に近い（まったく同じではない）効果が期待される。

mRNAワクチンの実体は100 nmほどの大きさを持った脂質ナノ粒子（LNP）である（図2）。核酸とそれを内包する脂質のみで構成されており、製造に生きた細胞（鶏卵や動物細胞など）を必要としないところに大きな特徴がある。高分子核酸の配列設計と合成は生物工学的な手法により比較的容易に行うことができ、またmRNAワクチンの実製造に当たっては有機合成化学的なプロセス設計・管理ができる。こうしたことからワクチン開発における基礎検討から大量生産までのリードタイムが劇的に短縮された。後者は特にワクチンを短期間で大量生産する上でのメリットになっており、結果として2つのmRNAワクチンは欧米を始めとした先進国に広く供給され使用されている。その一方で極低温での輸送・

保管が必要というデメリットがあり、国や地域によっては敬遠される理由の一つになっている。

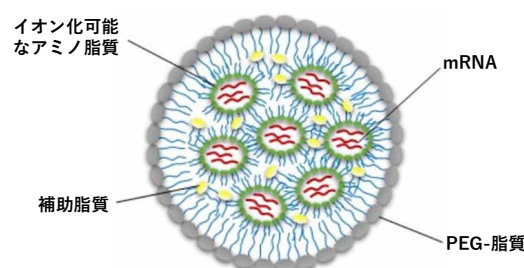


図2 mRNA ワクチン（mRNA-LNP）の模式図<sup>1)</sup>

## 3 mRNA ワクチンの成分と製造方法

### 3.1 mRNA ワクチンの成分

日本で認可されている2つのmRNAワクチン（以下それぞれファイザー製、モデルナ製と略記する）は多くの点で共通している。特に薬効成分であるmRNAの共通性が重要であり、どちらも最初に流行した（武漢型）ウイルスのスパイクタンパク質が接種されたヒトの細胞内で合成されるよう設計されている。またmRNAの全体にわたってウリジン（ウラシルとリボースが結合した単位）が修飾ウリジンに置換されている。これは細胞内に導入されたmRNAがもたらす強い炎症誘起を抑制し、さらにはタンパク質の合成効率を高める効果を持っており、mRNAワクチンのキーテクノロジーの一つである。さらには先頭（5'末端）にキャップと呼ばれる特殊な構造や末尾（3'末端）にポリAと呼ばれる配列が付与されており、全体としてタンパク質合成を最大化する設計がなされている（図3）。

2つのmRNAワクチンの成分を比べると（表1）mRNAの1回投与量がファイザー製は30  $\mu\text{g}$ であるのに対してモデルナ製は100  $\mu\text{g}$ と

3.3 倍の違いがある。またどちらも4種類の脂質が用いられているが、補助脂質であるDSPCとコレステロールが共通で、イオン化可能なアミノ脂質とPEG-脂質の種類は異なっている。また脂質の違いが関係しているものと思われるが、両者では脂質とmRNAの重量比が異なっており、ファイザー製ワクチンの方がいくぶん高い値になっている。

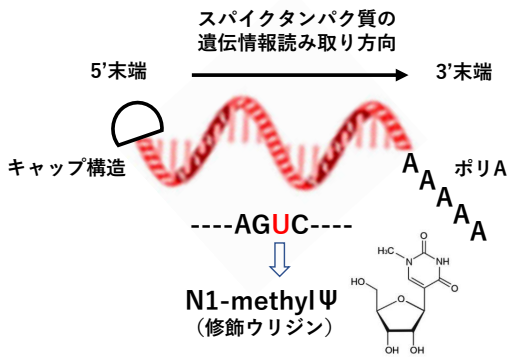


図3 ワクチンの薬効成分であるmRNAの構造

表1 2つのmRNAワクチンの成分比較

	ファイザー製ワクチン	モデルナ製ワクチン
商品名	コミナティ筋注	COVID-19ワクチン モデルナ筋注
1回投与量 (mRNA)	30 μg	100 μg
コードするタンパク質	SARS-CoV-2のスパイクタンパク質全長	
1回投与量 (脂質)	763 μg [脂質/mRNA比; 25.4]	1935 μg [脂質/mRNA比; 19.4]
上記構成脂質	ALC-0315*; 430 μg ALC-0159; 53.4 μg DSPC; 93.6 μg コレステロール; 186 μg	SM-102*; 1075 μg PEG-DMG; 115 μg DSPC; 275 μg コレステロール; 470 μg
上記脂質モル比 (%)	46.3 : 9.4 : 42.7 : 1.6	50 : 10 : 38.5 : 1.5

\* ALC-0315、SM-102はイオン化可能なアミノ脂質

### 3.2 mRNAワクチンの製造方法

図4に示すようにmRNAワクチンの製造プロセスには鶏卵や動物細胞のような生きた細胞を用いる工程がない。薬効成分であるmRNAの合成に用いられるのは、1) 原料となる酵素反応基質、2) 触媒としての酵素 (RNAポリメラーゼ)、3) ウイルスタンパク質の遺伝情報が書き込まれたDNA、であり、この酵素反応はインビトロ転写と呼ばれる (図4②)。ここで重要なのは酵素反応基質の一つが化学合成された修飾ウリジン誘導体ということであり、このためmRNAの全体にわたってすべてのウリジンの位置が修飾ウリジンになっている (図3)。なお5'末端にキャップ構造

を付与する (キャッピング) には別の酵素 (メチルトランスフェラーゼ) が用いられるが、インビトロ転写との組み合わせ方にはいくつかの選択肢があり、実製造の詳細は明らかにされていない。

前記の反応液にはmRNAだけでなく副反応物である二本鎖RNAやDNA-RNA複合体などが含まれている。これらは細胞の中に入ると強い非特異的な免疫応答を引き起こすことから、合成されたmRNAは次の工程で精製される (図4③)。

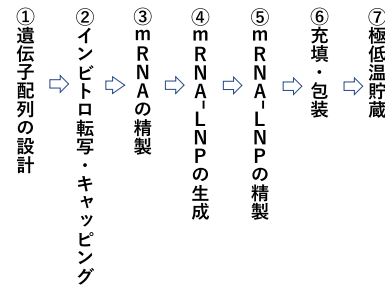


図4 mRNAワクチンの製造プロセス

その次 (図4④) はmRNAと4種類の脂質を瞬時に混合して約100 nmの複合体 (mRNA-LNP) を生成させる工程であり、特殊な混合デバイスと反応条件を用いて行われる。

このあとフィルターを用いて複合体の粒径を揃える工程がある (図4⑤)。mRNAは本来不安定な化合物であるため、最終製剤は極低温 (ファイザー製は-60℃以下、モデルナ製は-20℃付近) で貯蔵される (図4⑦)。

## 4 mRNAワクチンの安全性

### 4.1 ワクチン接種開始まで

ワクチンは疾病を持つ人ではなく健常人に投与するものであるため、治療薬に比べてはるかに高い安全性が要求される。そのため長期にわたってまた大人数の治験者の協力を得て進められるものであるが、COVID-19の流行は最初の報告からわずか3カ月後 (2020年3月) にWHOがパンデミックと認定するほど急激であったため、迅速なワクチン開発と接種を可能にするための緊急措置が取られた。

その結果、アメリカでは2020年12月にファイザー製 (BNT162b2) とモデルナ製 (mRNA-1273) のmRNAワクチンが緊急使用の認可を受け、直ちに大規模な接種が開始された。日本で



両者が特例承認されたのはそれぞれ2021年2月、同年5月である。特例承認とは感染症のまん延防止などの目的で当該医薬品の使用以外に適切な方法がなくかつ海外で販売が認められている場合に適用される仕組みであり、「承認申請資料のうち臨床試験以外のものを承認後の提出としても良い」ことになっている。そのため日本人を対象とした安全性や有効性のデータがない中で接種が始まったが、どちらのワクチンも当初は約95%という極めて高い感染防止効果がありまた副反応は軽微という話であったため、国内でワクチン接種を忌避する声は比較的小さかった。

#### 4.2 変異株出現以降

ここで事情を複雑にしたのはウイルス変異株（バリエーション）の出現である。感染性の高いアルファ株が出現した2020年秋以降半年ほどの間にベータ株、ガンマ株、デルタ株を含めた4つの変異株が次々と現れ、WHOにより懸念すべき変異株（VOC）として指定された。その中でもデルタ株は感染性と毒性が高く、他の変異株を駆逐する形で世界中に広がった。デルタ株はスパイクタンパク質に十数カ所の変異があり、ワクチンを接種しても感染する「ブレイクスルー感染」が高頻度で生じるようになった。その後2021年11月に初めて報告されたオミクロン株はスパイクタンパク質の変異が30カ所以上もありかつ感染力も高いため、デルタ株を上回る勢いで広がり他の変異株を駆逐した。その後はオミクロン株の亜系統が流行の中心になっている（図5）。

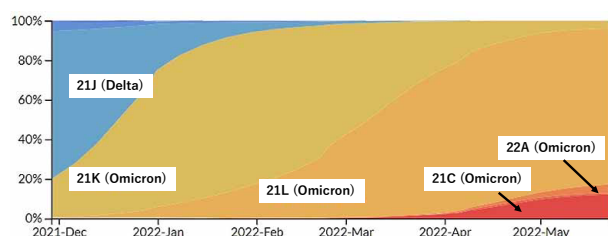


図5 ウイルス変異株の占有度推移（世界、2021年12月以降）<sup>2)</sup>

オミクロン株であっても現行ワクチンをブースター接種（3回目接種）することで感染をある程度抑えることができ、また重症化予防効果は高いことが明らかになっている。しかしながら発熱、頭痛、倦怠感など日常生活に支障をきたすような

副反応がしばしば見受けられるため、3回目接種や子供への接種をためらう人は少なくない。

厚生労働省はホームページ上でワクチンの有効性と安全性についての情報を公開しており<sup>3)</sup>、ここでは「予防接種後健康状況調査」という一般人を対象としたオンラインアンケート形式による調査結果も掲載されている。これらはワクチン接種のリスク／ベネフィットを理解するための貴重な資料であり、個人や団体が接種の判断をする上で参考になるものと思われる。

## 5 おわりに

新型コロナウイルスの感染拡大によって日常生活が一変してから2年以上が経過した。このパンデミックはこれまでの経験則が適用できない展開を見せており、新たな変異株の出現も含め将来予測は極めて困難である。新型コロナがインフルエンザのような人獣共通感染症であることを考慮すると、完全な感染終息は望みにくい。しかしながら現在幅広い変異株に効果的なワクチンや有効性の高い治療薬の開発が進展しており、近い将来インフルエンザと似た様相に移行していくものと予想される。

### <引用文献>

- 1) SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162, PF-07302048) 2.6.6 毒性試験の概要文 (PMDA資料) : [https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000\\_30300AMX00231\\_J100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_J100_1.pdf)
- 2) Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 with global subsampling : <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global>
- 3) 新型コロナワクチンの有効性・安全性について (厚生労働省) : [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_yuukousei\\_anzen.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_yuukousei_anzen.html)

柿谷 均 (かきだに ひとし)  
技術士 (生物工学部門)

柿谷技術士事務所 代表  
(株)IBLC 顧問  
理学博士  
e-mail : kakifmly@d1.dion.ne.jp

