

ワクチン新時代

－ワクチン技術の新たなモダリティ－

A new era of vaccines – new modality of vaccine technology –

工藤 季之
KUDO Toshiyuki

2019年に発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、私たちの日常生活を劇的に変化させた。希望の光であるワクチンにも、その登場以来の最大の変革をもたらした。その主役が、タンパク質から核酸へと代わり、遺伝子治療の技術が取り入れられた。新たなモダリティのグローバルな実用化により、ワクチン新時代が始まった。

The coronavirus disease (COVID-19) that occurred in 2019 has drastically changed our daily lives and has brought about the greatest change in the vaccine, the light of hope, since its introduction. The leading role has changed from proteins to nucleic acids, and gene therapy techniques have been adopted. With the global commercialization of new modalities, a new era of vaccines has begun.

キーワード：新型コロナウイルス、ワクチン、mRNA、アデノウイルス、遺伝子治療

1 ワクチンとは

1.1 ウイルス感染症とワクチン

2019年に中国武漢で報告された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、当初の予想を超えてパンデミック感染を引き起こした。コロナウイルスは、一般的な風邪の原因となる病原体である。21世紀になっても風邪の特効薬がないことからわかるように、ウイルス感染症の治療は極めて困難であり、人類の唯一の武器はワクチンとってよい。そのワクチンをもってしても、人類が撲滅できたウイルスは、天然痘ウイルスただ1つである。

ワクチンとは、病原体となるウイルスそのものを投与することにより、これに対抗する免疫系を誘導する感染予防の手法である。18世紀末に英国のエドワード・ジェンナーが行った種痘が有名だが、それ以前にも類似の感染予防法は存在したようである。

1.2 ウイルスの抗原性

現在の生物学において、ウイルスは非生物に位置づけられている。生物と共通した化合物で構成され、生物と同様に遺伝情報をもっているが、自律的に自己複製を行えないことが理由である。ウイルスが自己複製するためには、必ず宿主細胞へ

の感染が必要であり、多くのウイルスは長い進化の過程において、宿主との共存という生き残り戦略をとっている。そのため、地球上に存在するほとんどのウイルスは無害である。

ウイルスは主に3つの化合物で構成されており、核酸（DNAもしくはRNA）、タンパク質、脂質である（表1）。これらは生物を構成する化合物と共通している。この中で、ウイルスに対する免疫系を誘導するもの、すなわち抗原性をもつものは、主としてタンパク質である。

表1 ウイルスを構成する主な化合物とその機能

構成化合物	核酸 (DNA or RNA)	タンパク質	脂質
主な機能	ウイルスの遺伝子	カプシドおよびスパイクを形成 (抗原性あり)	エンベロープを形成 (宿主由来)
エンベロープ型ウイルス	○	○	○
非エンベロープ型ウイルス	○	○	×

この他に糖質（糖鎖）が含まれることもある。

1.3 古典的ワクチンの製造

古典的なワクチンには、生ワクチンと不活化ワクチンがある。生ワクチンは弱毒化ワクチンともいい、病原体となるウイルスが、突然変異により弱毒化（病原性が低下）したウイルスを使用する。これに対し、不活化ワクチンは死菌ワクチン（ウイルスは菌ではないので死なないが）ともいい、化学的処理で感染性を失わせたウイルスを使用す

る。いずれも宿主となる細胞にウイルスを感染させて製造するという点では同じである。

宿主となる細胞は、比較的安価な発育鶏卵（鶏胚）が使用されることも多いが、現在では培養細胞を用いる方法も一般的である。もとなるウイルスを感染させた後、増殖したウイルス粒子を回収することで製造している。

中国のシノバック社が開発した新型コロナウイルスワクチン CoronaVac、シノファーム社が開発している BBIBP-CorV は、不活化ワクチンで Vero 細胞（アフリカミドリザル腎細胞由来）を宿主としている（Vero 細胞は日本で開発された）。日本国内では、KM バイオロジクス社が Vero 細胞を宿主として不活化ワクチンの開発を進めている。

1.4 遺伝子組換えによるワクチンの製造

ウイルスの抗原性がタンパク質で決まるのなら、遺伝子工学的にウイルスタンパク質を作ること、より安全で安価にワクチンが製造できるはずである。ウイルスタンパク質は、ウイルス核酸（DNA もしくは RNA）がもつ遺伝情報（遺伝子）をもとに宿主細胞内で作られる。抗原となる特定のウイルスタンパク質の遺伝子を細胞に導入し、産生されたタンパク質を精製して使用するのが遺伝子組換えワクチンである（図 1）。ウイルスタンパク質の中には自然に会合してウイルス構造を形成するものもあり、これをウイルス様粒子（VLP, Virus-Like Particles）という。

米国のノババックス社が開発している新型コロナウイルスワクチン NVX-CoV2373 は、バキュロウイルスベクターを用いて昆虫細胞で作製され、ナノパーティクル化技術により抗原性を高めている。日本では、武田薬品工業が製造権をもち、国内製造体制を整えている。また、塩野義製薬は、傘下の UMN ファーマ社のもつ昆虫細胞を用いた製造技術（BEVS, Baculovirus Expression Vector System）による開発を進めている。田辺三菱製薬も、子会社であるカナダのメディカゴ社の技術により植物を用いた VLP ワクチンの開発を進めている。

○がワクチンとしての本体。いずれも遺伝子組換え技術は必須。

	DNA	mRNA	タンパク質	ウイルス粒子 (核酸、タンパク質、脂質)
製造方法	遺伝子組換えで製造	酵素合成	遺伝子組換えで製造	遺伝子組換えで製造
組換えタンパク質	●	→	○	
ウイルスベクター	●			○
DNAベクター	○			
mRNA	●	→	○	

図 1 非古典的ワクチンの製造技術

2 ワクチンの新たなモダリティ

2.1 モダリティとは

最近、医薬品業界でよく使われる言葉に、「モダリティ」という言葉がある。「モダリティ」とは、低分子医薬、ペプチド（中分子）医薬、抗体医薬を含むタンパク質医薬、核酸医薬、細胞医薬、再生医療、遺伝子治療といった治療手段を指す。生ワクチンや不活化ワクチン、遺伝子組換えワクチンといったこれまでのワクチンは、タンパク質医薬に含まれ、同じモダリティの医薬品であった。ところが、これらのワクチンは開発に時間がかかるという難点があった。そのため、今回の新型コロナウイルスワクチンの開発では、これまで実用化されたことのない新たなモダリティの製品がいち早く開発され、市場に投入されることとなった。

2.2 ウイルスベクターワクチン

ウイルスタンパク質を作らせるために、別のウイルスを使用するというと、多少奇異に感じるかも知れない。これは、主に遺伝子治療用に開発されたウイルスベクターを、ワクチンとして転用したものである（図 1）。遺伝子治療では、治療のための遺伝子を人工的なウイルス粒子内に封じ込めて、患者に感染させることで治療を行う。その代わりに抗原となるウイルスタンパク質の遺伝子を使用することで、元のウイルスに感染した時と同じように、ヒトの細胞自身に抗原となるタンパク質を作らせる（図 2）。

ウイルスベクターは、遺伝子を細胞内に導入するには効率の良い優れた方法であるが、使用するウイルスベクター自体に抗原性があるため、2回

●が抗原となる。○をもとに宿主細胞内で合成される。

	DNA	mRNA	タンパク質	ウイルス粒子 (核酸、タンパク質、脂質)
生ワクチン 不活化ワクチン				●
組換えタンパク質			●	
ウイルスベクター	○	----->	●	
DNAベクター	○	----->	●	
mRNA		○----->	●	

図2 宿主細胞内での抗原となるタンパク質の合成

目の接種で期待した効果が得られないことが多い。そのため、1回目と2回目で使用するウイルスベクターを変えるとといった工夫がされる。また、医薬品として認可されて、使用された実績が世界でも数例、日本ではたった1例（非病原性のアデノ随伴ウイルスベクター）しかないという点で、開発途上の技術である。

ロシアのガマレヤ研究所は、一般的な風邪の原因の1つであるアデノウイルス（Ad26とAd5）を利用したワクチン、スプートニクV（Gam-COVID-Vac）を世界で最初に実用化した。英国のアストラゼネカ社はオックスフォード大学と共同で、チンパンジー由来のアデノウイルスを弱毒化（ChAdOx1）して利用したAZD1222（開発名）を開発した。米国のジョンソン&ジョンソン社傘下のヤンセン社も、非増殖型アデノウイルス26（Ad26）を利用してAd26.Cov2.Sを開発中である。また、経口ワクチンとして話題になった米国のバクサート社が開発しているVXA-CoV2-1もAd5を利用したものである。

2.3 DNAベクターワクチン

ウイルスタンパク質の遺伝子をDNAの状態のまま細胞内に導入し、抗原となるタンパク質を作らせるのが、DNAベクターワクチンである（図2）。通常は、微生物がもつプラスミドという環状DNAをベクターとして利用する（図1）。ウイルスではなく、人工的な化合物で修飾するため、ベクターの抗原性という点で優れているが、導入の効率が低いのが難点である。これもまた、遺伝子治療の技術として開発されたもので、ワクチンとしての使用は実績がない。日本では、アン

ジェス社が長い研究開発の末に、遺伝子治療薬である「コラテジェン」を上市しており、同社がDNAワクチンの開発を行っている。国産技術という点で期待されている。米国のイノビオ社もDNAワクチンIVO-4800の開発を行っているが、注射器ではない独自のデバイスを用いることで、導入の効率を上げる技術を確立している。

2.4 mRNAワクチン

ウイルスベクターやDNAベクターでは、抗原となるタンパク質の遺伝子をDNAの形で宿主の細胞内に導入する。導入されたDNAは、細胞内の核と呼ばれる構造体に送達され、これを鋳型としたmRNA（メッセンジャーRNA）が合成（転写）されて、再び核の外に運び出される。このmRNAを鋳型としてタンパク質が合成（翻訳）される。mRNAワクチンでは、直接、細胞内で翻訳されるため、うまく細胞内に導入することさえできれば、非常に効率の良い方法となる（図2）。こうしたコンセプトのもとで、医薬品を開発しているバイオベンチャー企業がいくつか存在したが、注目されることはあまりなかった。

mRNAの医薬品としての使用は、世界的にも認可された実績がなく、研究開発レベルのものだった^{1) 2)}。日本においては、ウイルスベクターやプラスミドDNAベクターのような「遺伝子治療用製品」にも、化学合成された核酸（DNAまたはRNA）のような「核酸医薬品」にも分類されない。

もともとRNAは極めて安定性の低い分子であり（低温で保管が不可欠）、医薬品としての利用はかなり困難である。また、タンパク質の鋳型となるmRNAのような高分子を、工業レベルで大量に化学合成する方法は確立されていない。そのため、製品化にあたっては、研究室レベルで行われていたマイクロリットルスケールの酵素反応を数十リットルスケールにスケールアップする方法がとられている（図1）。

mRNAの酵素合成には大きく分けて3つのステップがある^{1) 2)}。1つ目は、遺伝子組換えにより鋳型となるDNAを調製するステップである。

この際に、酵素的に mRNA を合成するため最適化された遺伝子のデザインが必要となる。このデザインを、ヒト細胞でのタンパク質の産生に最適化したものが、DNA ベクターワクチンと考えて良い。調製された DNA を鋳型とし、酵素を使って mRNA を合成させる（インビトロ転写と呼ぶ）のが 2 つ目のステップである。さらに、できあがった mRNA を精製するのが 3 つ目のステップとなる。その後、脂質などを添加することで、体内での安定性を高め、細胞内に導入しやすくする。

この mRNA ワクチンをいち早く実用化したのが、ドイツのビオンテック社の技術を使った英国のファイザー社のトジナメラン（物質名）である。ビオンテック社は、もともと mRNA を使ったがん治療の研究を目的としたバイオベンチャーであったが、その技術を mRNA ワクチンに転用したものである。また、米国のモデルナ社も、mRNA 医薬に特化したバイオベンチャーで、CX-024414（物質名）を開発している。日本国内における mRNA ワクチンの開発は、第一三共が東京大学医科学研究所と共同で進めている。

3 世界の開発動向

3.1 世界保健機関（WHO）の発表

2020 年 5 月に、WHO は世界のワクチン開発状況を「Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines」として発表した。現在では「Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines」として週 2 回更新されている³⁾。2021 年 5 月 21 日のデータでは、臨床開発中が 101 件、非臨床開発中が 187 件となっている。最も多く臨床開発されているのが遺伝子組換えタンパク質で 31 件、次いで不活化ワクチンと mRNA ワクチンがともに 16 件、さらにウイルスベクターワクチンが 15 件、DNA ベクターワクチンが 10 件と続いている。

3.2 日本国内での申請・認可状況

日本国政府は、ファイザー社から約 2 億回分、モデルナ社から約 1 億回分、アストラゼネカ社から約 1 億 2 000 万回分のワクチンを調達予定

である。2021 年 2 月に特例承認という形ではじめて認可された新型コロナウイルスワクチンが、ファイザー社の『コミナティ筋注』（トジナメラン）である。2021 年 5 月には、武田薬品工業が申請したモデルナ社の『COVID-19 ワクチンモデルナ筋注』（CX-024414）と、アストラゼネカ社の『バキセスゼブリア筋注』（AZD1222）が特例承認として認可された。アストラゼネカ社のワクチンは、国内の JCR ファーマが原薬の製造を行う予定である。さらにノババックス社とも調達の交渉を行っており、武田薬品が国内で生産し供給予定である。

4 おわりに

新型コロナウイルスのパンデミック感染により、ワクチン技術はこれまでにない大革新を遂げた。ただこれは、単なるワクチン技術というよりはむしろ、グローバルな遺伝子治療技術の実用化という側面ももつことを再認識したい。

<引用文献>

- 1) 井高啓史ほか：mRNA 医薬品開発の世界的動向, PMDRS, 50 (5), 242-249, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団, 2019 年
- 2) 荒戸照世ほか：mRNA 医薬品の品質・安全性評価の考え方, PMDRS, 50 (6), 300-306, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団, 2019 年
- 3) World Health Organization: Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>, 2021.

<参考文献>

- 4) 日本 PDA 製薬学会バイオウイルス委員会：バイオ医薬品ハンドブック Biologics の製造から品質管理まで 第 4 版, じほう, 2020 年

工藤 季之（くどう としゆき）

技術士（生物工学部門）

就実大学薬学部 教授
工藤季之技術士事務所 代表
博士（理学）
e-mail : kudo@shujitsu.ac.jp

