



2021年5月10日放送

「mRNA ワクチンとウイルスベクターワクチン」

順天堂大学 臨床研究・治験センター客員教授 伊藤澄信

新型コロナウイルスワクチンの様式

新型コロナウイルスワクチンは従来から用いられてきたワクチンとは別のモダリティ、日本語でいうと様式ですが、で開発されています。今までのワクチンは、

MR ワクチンを代表とする弱毒化した生ワクチン、

培養したウイルスをホルマリンなどで不活化したワクチン、

タンパク質ベースのワクチン、例えば、B型肝炎などのたんぱくサブユニットワクチン、

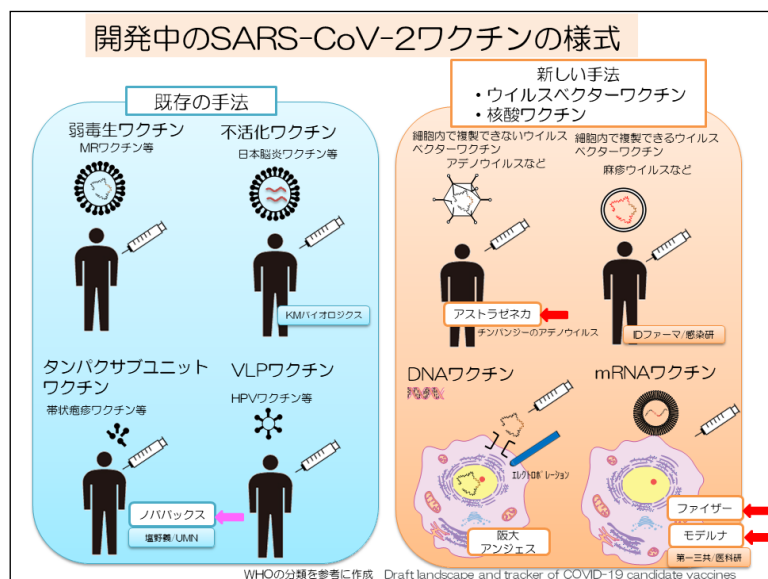
HPV ワクチンで実用化されている表面抗原だけを発現した粒子から作成したウイルス様粒子 (Virus-like particles : VLP) にしたワクチン

一が用いられてきました。

SARS-CoV-2 ワクチンは従来の不活化といったワクチン製法だけでなく、弱毒化麻疹ウイルスといった細胞内で複製できるタイプやアデノウイルスなどの複製できないタイプを用いたウイルスベクターワクチンや DNA ワクチン、mRNA ワクチンなどの核酸ワクチンなど

様々な技術を用いてワクチンが開発されています。

今年2月から接種されているファイザー社の BNT162 b 2 (ビーエヌティー one six two ビー two)、商品名はコミナティ筋注と、これから使われると予想される、モデルナ社



mRNA-1273(エムアールエヌエーone two seven three)、商品名はCOVID-19 ワクチンモデルナ筋注は mRNA ワクチンで、アストラゼネカ社の AZD1222(エージーディーone thousand two hundred two)、商品名はバキスゼ

国内導入（承認および申請中）のSARS-CoV-2ワクチン

ブリア筋注はチンパンジーのアデノウイルスに SARS-CoV-2 の S タンパクを作る DNA を内包した、ウイルスベクターワクチンです。これらは従来のワクチンと異なり、ウイルス遺伝子情報に基づいて製造されたワクチンで

	開発実績	開発企業		抗原発現様式	接種間隔 接種部位	保管温度等
ウイルスベクターワクチン	エボラウイルス	英アストラゼネカ社AZD1222 ChAdOx1-nCoV-19 バキスゼブリア筋注	チンパンジーアデノウイルス（複製欠損ウイルス）	DNA 核内（エピソーム DNA）宿主細胞の遺伝情報には影響しないウイルスの複製はしない	4~12週間 2回0.5ml 上腕三角筋	2-8℃ 有効期間6か月 10回分/本、 包装単位1本または2本
mRNA ワクチン	過去に実績なし	米ファイザー社 BNT162b2 コミナティ筋注	化学物質 mRNA+ 脂質ナノ粒子	mRNA 細胞質内	3週間、2回 0.3ml 上腕三角筋	-90~-60℃（ディープフリーザー） 有効期間6か月 5（6）回分/本、 包装単位195本
		米モデルナ社 mRNA-1273 COVID-19ワクチンモデルナ筋注	化学物質 mRNA+ 脂質ナノ粒子	mRNA 細胞質内	4週間、2回 0.5ml 上腕三角筋	-20±5℃（フリーザー） 有効期間：製造日から6か月 10回分/本、包装単位：バイアル 5mL10本

す。この新しい modality と同時に、医療従事者先行接種で分かってきた、従来のワクチンとの副反応の違いを説明します。

ウイルスベクターワクチンと核酸ワクチン

ウイルスベクターワクチンというのは、はしかやアデノウイルスなどのウイルスに遺伝子操作して SARS-CoV-2 たんぱくの、主としてスパイクたんぱくを産生するようにした生ワクチンです。ベクターとなるウイルスをヒトに接種すると、ベクターが宿主細胞に感染し、そこでベクターに組み込まれた DNA が働いて、目的とするウイルスたんぱくを産生します。そのウイルスたんぱくに対して免疫細胞が反応して抗体をつくるという仕組みです。ベクターであるウイルスに対する中和抗体が発現する可能性があるのも同じベクターを複数回使うのが難しい懸念があります。このウイルスベクターワクチンは生ワクチンですから、2℃から8℃の冷蔵管理ですむ利点があります。弱毒化麻疹のように細胞内で複製できるタイプと細胞内で複製できないタイプがあつて、前者はエボラワクチンで承認されていますが、後者はアストラゼネカ社のアデノウイルスワクチンがそれにあたります。

それに対して SARS-CoV-2 のワクチン開発で急速に進歩したのが核酸ワクチンです。今まではこのタイプのワクチンはありませんでした。

DNA あるいは mRNA をヒトに注射すると、ヒトの細胞、多くは注射した部位の筋肉細胞に入り込んで、その細胞を工場としてウイルスたんぱくを産生します。そのたんぱくに対して免疫細胞が反応することになります。

DNA ワクチンはワクチン遺伝子を組み込んだプラスミドをベクターとして大腸菌などの細菌を培養して製造します。プラスミドは細胞質内で自律的に増殖する DNA ですが、

ウイルスベクターほど高い感染性は望めない場合が多いとされています。そのため、DNA ワクチンの投与方法として電気パルスによるエレクトロポレーションで細胞膜の透過性を高めて、DNA の細胞内への取り込みを高めることも行われています。

mRNA ワクチン

今、最も注目を浴びているのが mRNA ワクチンです。ファイザー社のコミナティ筋注や COVID-19 ワクチンモデルナ筋注がそれにあたります。目的とするウイルスたんぱくを発現する遺伝子をコードした mRNA を細胞に入れ、その細胞がウイルスたんぱくを産生します。SARS-CoV-2 ワクチンでは抗原はスパイクタンパク質、あるいは S タンパク質と表記されているものですが、抗原をコードする遺伝子配列さえ分かれば、迅速に mRNA ワクチンを製造することが可能です。変異型にも対応しやすいメリットがあります。また、mRNA なので導入された細胞の遺伝子を変化させない利点がありますが、mRNA は生体内で非常に不安定で、自然免疫機構を介した強い免疫原性を持ちますので、脂質ナノ粒子やポリマー粒子などのドラッグデリバリーシステム (DDS) が必要です。また、mRNA は大変不安定なので、マイナス 80℃とかマイナス 20℃で保管する必要があり、また、運搬時の振動に気をつけなければならない問題点もあります。

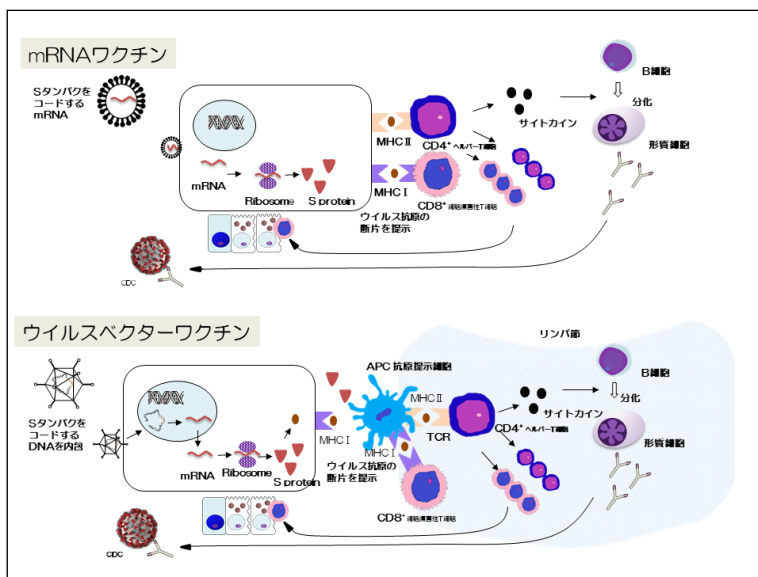
mRNA ワクチンにとってこの脂質ナノ粒子が本質的に重要な技術ですが、一方、脂質ナノ粒子が ポリエチレングリコール PEG との相同性でアナフィラキシーの原因ではと疑われています。作用メカニズムですが mRNA でするので、細胞の核内には入りません。筋細胞の細胞質内のリボソームで合成された S タンパクは筋細胞表面に提示されます。ワクチン接種 4 時間後ぐらいから局所の痛みが始まるのは、S タンパクが合成され、細胞表面に提示され、それに対し、自然免疫が活性化されて炎症が始まるまでの時間なのだろうと思います。細胞表面にでてきた S タンパクを抗原提示細胞が取り込んでヘルパー T 細胞を介して、細胞性免疫と液性免疫を活性化します。その局所の炎症は 2-3 日で軽快しています。3 週間後に 2 回目接種時は、局所の炎症反応は 1 回目とほとんど変わりませんが、S タンパクに対するプライミングができていますから、すぐに発熱や全身倦怠感などのちょうどインフルエンザに感染したときのような症状がでできます。

ウイルスベクターワクチンも mRNA ワクチンも注射部位の筋肉細胞を工場にするという点では比較的似ています。バキスゼブリア筋注はチンパンジーのアデノウイルスを増殖できないように組換えたウイルスベクターワクチンで、注射部位の筋肉細胞表面の受容体に結合し、エンドサイトーシスで細胞内に取り込まれます。ベクターウイルスには S タンパクをコードする遺伝子が組み込まれていて、宿主細胞はこの遺伝子を使って S タンパクを複製し、細胞表面に S タンパクを提示したり、S タンパクを放出します。取り込まれた DNA は核膜孔を通過して、核内に移行しエピソード DNA として存在します。エピソード DNA は細胞が本来もっている染色体とは別に、比較的短い (環状?) DNA が独立した染色体として安定的に維持されたものです。エピソード DNA の指令によって作られた

スパイクタンパクが宿主細胞の表面に提示され、あるいは放出され、それに対して免疫反応を引き起こし、SARS-CoV-2の抗体を作ります。

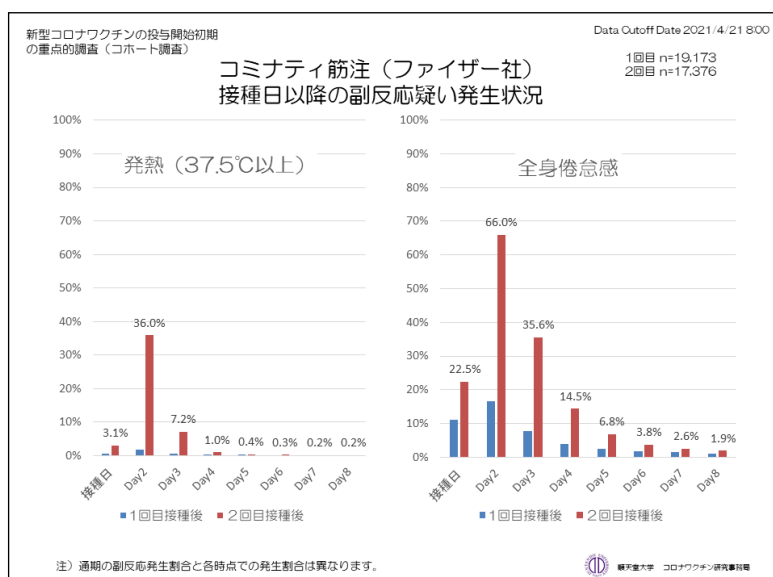
ウイルスベクターワクチンは注射部位の筋肉細胞を宿主細胞にしますし、添付文書の副反応のプロファイルはほぼ同じなので、mRNAワクチンと同じような挙動をするのではと

思われますが、違いは現時点ではわからない部分があります。治験段階での有効性に多少、違いがありますが、Sタンパクの産生効率なのか、ウイルスベクターに対する抗体が産生されるためなのか、変異株に対する抗体の質のかなど様々な未解明の部分が残されています。



医療従事者先行接種で分かってきた副反応の違い

医療従事者先行接種のコホート調査で mRNA ワクチンに特徴的なことがわかってきました。それは、注射部位を工場にするので、接種直後は痛みを感じませんが、3-4時間ぐらいすると、細胞がSタンパクを作り、細胞表面にでてきて、それに対して炎症が始まるので、痛みがでます。8-9割ぐらいの人は痛みがでて、まるで50肩のように動きが制限される人もいます。2回目の接種時は接種日の夜から2日程度、発熱がでることが分かっています。38℃以上の発熱も20%、37.5℃以上にしても38%ぐらいの人にでていますが、20歳代の方は50%、二人に一人が発熱をしているのに対し、65歳以上になると1割でした。また、女性のほうが男性よりも発熱や倦



怠感などの発現頻度が高かったのです。これが mRNA ワクチンによるものなのかはウイルスベクターワクチンの結果と比較してみないとわかりません。

また 2%程度の人に腋窩の痛みや頸部や鎖骨上のリンパ節の腫れを自覚されますが、これは S タンパクに対して全身のリンパ節が反応しているこ

とのではないかと考えられます。従来のワクチンでこれほど高頻度に発熱などをおこすワクチンはないのではないかと考えますが、一方、mRNA ワクチンの有効性は 9 割を超えているので、ワクチンとしての有用性との駆け引きなのだと思います。未解決の問題として Dengue 熱や RS ウイルスなどのように関連疾患増悪 (vaccine-associated enhanced disease, VAED) という現象にも注意が必要とされており、今後製造販売後調査で調べられることになっています。

