

新型コロナウイルスに対するワクチン開発

— 国産 DNA ワクチンの開発 —

森下竜一

大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学寄付講座

key words : ワクチン, COVID-19, DNA ワクチン, スパイクタンパク, 細胞性免疫

要 旨

新型コロナウイルスの世界的流行は収まらず、本稿を記載している時点でも、緊急事態宣言が出され、大阪では医療崩壊の危惧が高まっている。一方で、わずか1年でファイザー社やモデルナ社の RNA ワクチンが実用化され、すでに国内でも医療関係者・高齢者を中心に接種が進んでいる。ゲームチェンジャーとしてワクチンの迅速な普及が期待されている。日本政府が購入を決めているワクチンとして他にアストラゼネカ社のアデノウイルスベクターワクチンがあるが、これらのワクチンはすべて新技術、遺伝子治療技術に基づくワクチンであり、従来型のワクチンではない。このワクチン成功は、過去 30 年以上続いてきた遺伝子治療の技術基盤の上に成り立っている。遺伝子治療は長く実用化に疑問が呈されてきたが、2015 年以降、遺伝病やがんに対して多くの遺伝子治療薬が医薬品として上市に至った。このような状況が欧米での迅速なワクチン開発につながっている。一方、国内では我々が開発を進めてきた肝細胞増殖因子 (HGF) 遺伝子治療が、2019 年 3 月に我が国初の遺伝子治療製品コラテジェン[®]として、大阪大学発ベンチャーのアンジェス社が重症虚血肢の潰瘍改善を対象とし、条件および期限付製造販売承認を取得し、2019 年 9 月 10 日より田辺三菱製薬より発売されている。しかし、欧米と比べると遺伝子治療技術の基盤が弱いことが国産ワクチンの登場の遅れにつながっている。本稿では、これまでの遺伝子治療の技術開発をベースに、新型コロナウイルス

スに対するワクチンとして、DNA ワクチン、RNA ワクチン、ウイルスベクターワクチンなど遺伝子治療の技術が幅広く応用されているので、遺伝子治療技術の応用によるワクチン開発と HGF 遺伝子治療薬コラテジェンの実用化とそれに伴う DNA ワクチンに関して解説する。

1 ワクチンの種類

ワクチンの種類は、大きく分類すると 4 種類ある。今回、新型コロナウイルスに対しては、4 種類すべてのワクチン開発が進行している。これらのワクチンの違いは端的にいうと「スパイクタンパクの体内での作らせ方の違い」であり、ワクチンごとに有効性や副反応にも違いがある (表 1, 2, 図 1)。

1-1 ウイルスワクチン

ウイルスワクチンには生ワクチンと不活化ワクチンがある。生ワクチンの効果は高いものの病原体の弱毒化が不十分な場合にはリスクもあるため、ウイルスワクチンはおもに不活化ワクチンが用いられている。

新型コロナウイルス感染症に対して、インドや中国で生産されているワクチンがこのウイルスワクチンで、日本では KM バイオロジクス社が開発中である。KM バイオロジクス社のワクチンは、アフリカミドリザル腎細胞由来細胞 (Vero 細胞) でウイルスが培養されており、鶏卵 (有精卵) を用いた孵化鶏卵培養で作られるインフルエンザワクチンとは製造方法が異なる。そのため、同じ不活化ワクチンであっても、新型コロ

表1 新型コロナウイルス感染症に対するワクチンの主な種類

特 徴	
ウイルスワクチン	病原体や病原体の成分を含む 生ワクチンと不活化ワクチンがある（生ワクチンでは弱毒化した病原体を用いる） 開発の中心は不活化ワクチン
組み換えタンパク質ワクチン	特定のウイルスタンパク質（スパイクタンパク質など）を抗原とする 一般的に、免疫増強物質（アジュバント）を混ぜる 製造に時間を要する
核酸ワクチン	RNA ワクチンや DNA ワクチンがある スパイクタンパク質をコードする遺伝子情報から体内でスパイクタンパク質を生成し、 それに対する中和抗体をつくらせる RNA ワクチンでは脂質ナノ粒子（LNP）で mRNA を包んで投与する （LNP 表面のポリエチレングリコールがアナフィラキシーの原因物質と考えられている）
ウイルスベクターワクチン	アデノウイルスにスパイクタンパク質の遺伝子情報を組み込んで投与する アデノウイルスへの感染歴がある場合、有効性が低下することがある アデノウイルスに対する抗体ができるので、再投与は効果がない アデノウイルスは、血管内皮細胞にも感染するため、血栓症を副反応として引き起こす 可能性がある

ファーマスタイルより改変。

表2 新型コロナウイルス感染症に対するワクチンの開発状況

開発状況	
不活化ワクチン（従来型）	
KM バイオロジクス	2021 年 3 月に国内第 I/II 相臨床試験を開始
組み換えタンパク質ワクチン	
サノフィ（フランス）	2021 年 3 月に新たな第 II 相試験を開始
ノババックス（アメリカ）	第 III 相臨床試験（イギリス、アメリカ、メキシコ）
塩野義製薬	2020 年 12 月に国内第 I/II 相臨床試験開始
mRNA ワクチン	
ファイザー（アメリカ）	2021 年 2 月 14 日に「コミナティ筋注 [®] 」として薬事承認（特例承認）
ビオンテック（ドイツ）	2021 年 2 月 14 日に「コミナティ筋注 [®] 」として薬事承認（特例承認）
モデルナ（アメリカ）	2021 年 1 月に国内第 I/II 相臨床試験を開始（武田薬品工業）
第一三共	2021 年 3 月に国内第 I/II 相臨床試験を開始
DNA ワクチン	
アンジェス	国内第 II/III 相臨床試験を実施中（2021 年 3 月に 500 例に接種完了）
ウイルスベクターワクチン	
アストラゼネカ（イギリス）	2021 年 2 月 5 日に製造販売承認申請
ジョンソン・エンド・ジョンソン（アメリカ）	2020 年 11 月に国内第 I 相臨床試験を再開（ヤンセンファーマ）

各社プレスリリースなどをもとに作成（ファーマスタイルより改変）。

ウイルス用のワクチンの副反応がインフルエンザワクチンと必ずしも同様とはいえない。

1-2 タンパク質ベースのワクチン

ウイルスそのものでなく、ウイルスの一部を組み換え型タンパクで作成し、抗原とする方法である。新型コロナウイルスに対するワクチンとしては、コロナウイルスのスパイクタンパクだけを組み換え技術により増やし、投与する方法である。さらに、ウイルス粒子

そのものを作成し、抗原として用いる VLP という手法もある。いわばウイルスそっくりだが、遺伝子情報のないものを作るということになり、効果は期待できるが製造には時間がかかるとされている。日本では塩野義製薬が開発中である。

1-3 核酸ワクチン

DNA ワクチンと RNA (mRNA) ワクチンの 2 種類がある。体内では、DNA から RNA がつくられ、RNA

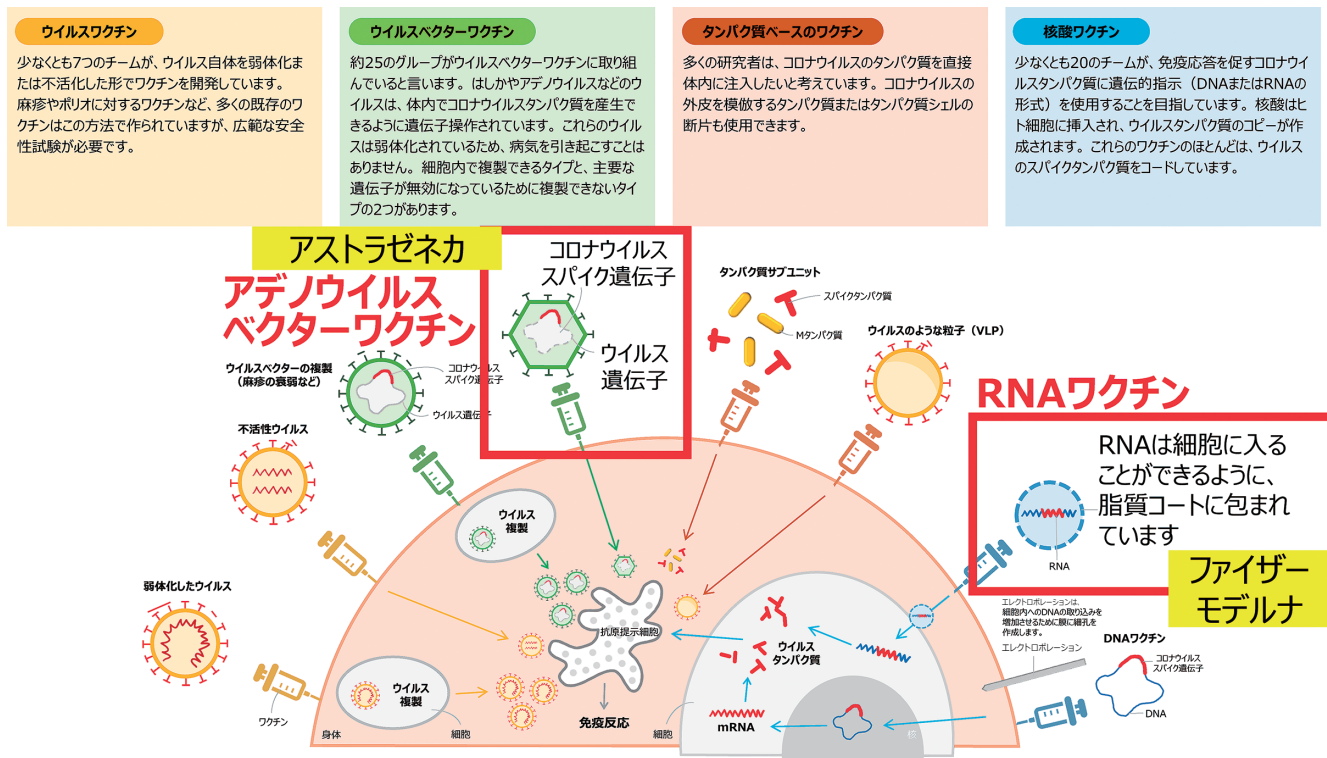


図1 新型コロナウイルスに対するワクチン

からタンパク質がつくられる。RNA ワクチンは、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の遺伝子をコードした mRNA を投与することによって体内でスパイクタンパク質を生成させ、それに対する中和抗体をつくらせる。一方、DNA ワクチンでは RNA の元になっている DNA を投与する。現在、国内で接種が行われているファイザー社とモデルナ社のワクチンが RNA ワクチン、我々がアンジェス社と協力して開発しているのが DNA ワクチンである。DNA ワクチンの開発は、前述した日本初の遺伝子治療製品コラテジェンがもとになっている（後述）。第一三共製薬は、RNA ワクチンの開発を進めている。

mRNA ワクチンでは抗体産生は速いが、mRNA を脂質ナノ粒子（LNP）で包んで投与するため、副反応の頻度は増えると考えられている。一方、DNA ワクチンでは DNA から RNA をつくるために抗体産生の速度や有効性がやや低下する可能性があるが、脂質を使用しないために安全性は高い。

1-4 ウイルスベクターワクチン

アデノウイルスという風邪のウイルスにスパイクタンパク質の遺伝子情報を組み入れたものを投与するという方法で、アストラゼネカ社のワクチンではチンバ

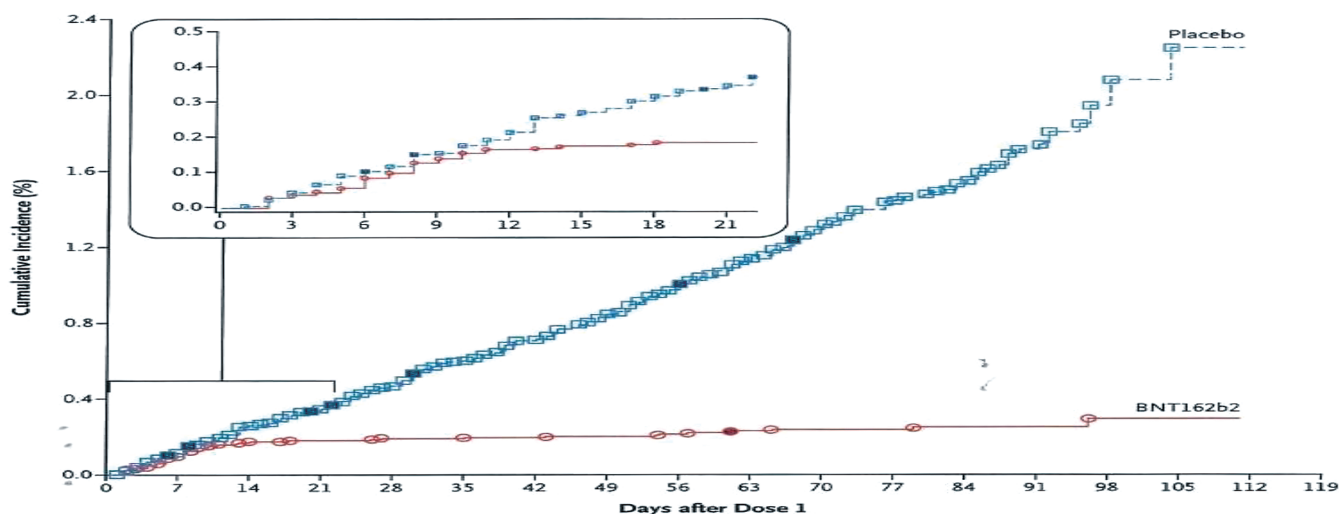
ンジーのアデノウイルスを用いている。JJ のワクチン、ロシアのスプートニク V、中国のシノバックのワクチンは、人のアデノウイルスを用いている。国内では、アデノウイルスの副作用が懸念されていたこともあり、開発は行われていない。

2 発症リスクを比較した有効率

有効率については、RNA ワクチンでは 90% 以上である。

インフルエンザに対する不活化ワクチンの有効率はおよそ 40~50% 程度だが、新型コロナウイルスのワクチンはこれより大幅に有効率が高く、臨床試験の中間報告としてファイザー社の mRNA ワクチンでは 95%、モデルナ社の mRNA ワクチンでは 94.1% の有効率が得られている（図 2、表 3）¹⁾。アデノウイルスを用いたウイルスベクターワクチン（アストラゼネカ社）の有効率は 62.1% とされている。それに対し、中国の不活化ワクチンでは 50% 程度の有効性が報告されているが、詳細なデータは公表されておらず、明確でない。

ただし、ワクチンの有効率は、ワクチン接種群とワクチン非接種群（プラセボ群）で新型コロナウイルス感染症の発症率を指標として「発症リスク」を比較し



Efficacy End-Point Subgroup	BNT162b2, 30 µg (N=21,669)		Placebo (N=21,686)		VE (95% CI)
	No. of participants	Surveillance time person-yr (no. at risk)	No. of participants	Surveillance time person-yr (no. at risk)	percent
Covid-19 occurrence					
After dose 1	50	4.015 (21,314)	275	3.982 (21,258)	82.0 (75.6–86.9)
After dose 1 to before dose 2	39		82		52.4 (29.5–68.4)
Dose 2 to 7 days after dose 2	2		21		90.5 (61.0–98.9)
≥7 Days after dose 2	9		172		94.8 (89.8–97.6)

図2 ファイザーのRNAワクチンの効果

プラセボ群に対し、実ワクチン群では新型コロナウイルス感染症を約95%抑制した。ただし、これは感染予防を調べたものではないことに留意が必要である。(文献1より)

表3 新型コロナウイルス感染症に対するワクチンの臨床試験と有効率(中間解析)

ワクチン	種類	年齢(歳)	接種用量	発症者数/接種者数(%)		有効率(%) (95% CI)
				接種群	非接種群	
ファイザー	BNT162b2	mRNA	≥16 30 µg (0.3 mL) 2回(21日間隔)	8/18,198 (0.04%)	162/18,325 (0.87%)	95.0 (90.3–97.6)
				11/14,134 (0.08%)	185/14,073 (1.31%)	94.1 (89.3–96.8)
モデルナ	mRNA-1273	mRNA	≥18 100 µg (0.5 mL) 2回(28日間隔) LD/SD	3/1,367 (0.2%)	30/1,374 (2.2%)	90.0 (67.4–97.0)
アストラゼネカ	ChAdOx1	ウイルスベクター	≥18 2回(28日間隔) SD/SD	27/4,440 (0.6%)	71/4,455 (1.6%)	62.1 (41.0–75.7)

日本感染症学会：COVID-19 ワクチンに関する提言(第2版) 2021年2月26日を元に作成。

たものであるという点は認識すべきである。感染率自体も一定程度は防いでいるはずではあるが、感染抑制そのものを見たデータではないことは認識すべきである。なお、ファイザー社のRNAワクチンに関しては、治験データではないが、接種後感染予防や重症化予防効果が報告されている。ワクチンによる効果の持続期間についてはまだ不明な点も多いが、現在のところ、毎年接種が必要なのではないかとされている。

3 ワクチンの副反応

発熱、疲労感、頭痛が主だが、アデノウイルスベクターワクチンでは血栓にも注意が必要である。

日本人は白人より体格が小さいため、海外で開発された医薬品は多くの場合、日本の臨床試験で投与量を半分程度とすることが多いが、新型コロナウイルスに対するワクチンに関しては海外と同じ用量が国内でも投与されている。そのためか、日本人での副反応の発現頻度は若干高くなっている。

ファイザー社のRNAワクチン(コミナティ筋注®)の国内第I/II相試験では、37.5度以上の発熱が1回目投与時に14.3%、2回目投与時に32.8%で認められているほか、疲労(1回目:40.3%、2回目:60.3%)、頭痛(1回目:32.8%、2回目:44.0%)、悪寒(1回目:25.2%、2回目:45.7%)も発現している(表4)。

表4 治験薬各回接種後7日間における反応原性事象（安全性解析対象集団）（ファイザー RNA ワクチン）

	1回目		2回目	
	本剤群 (N=119) n (%)	プラセボ群 (N=41) n (%)	本剤群 (N=116) n (%)	プラセボ群 (N=41) n (%)
局所反応				
注射部位疼痛	103 (86.6)	1 (2.4)	92 (79.3)	0
発赤	16 (13.4)	0	12 (10.3)	0
腫脹	15 (12.6)	0	10 (8.6)	0
全身反応				
発熱	17 (14.3)	0	38 (32.8)	0
疲労	48 (40.3)	4 (9.8)	70 (60.3)	1 (2.4)
頭痛	39 (32.8)	6 (14.6)	51 (44.0)	5 (12.2)
悪寒	30 (25.2)	2 (4.9)	53 (45.7)	1 (2.4)
嘔吐	0	0	1 (0.9)	0
下痢	6 (5.0)	0	6 (5.2)	1 (2.4)
筋肉痛	17 (14.3)	1 (2.4)	19 (16.4)	0
関節痛	17 (14.3)	2 (4.9)	29 (25.0)	0

N=解析対象例数, n=発現例数

PMDA「コロナティ筋注 ファイザー株式会社 特例承認に係る報告書」より。

ただし、これらは一過性であり、重篤ではない。国内で先行接種された医療関係者でのデータも公表され、これらの副反応は、若年者・女性で、高齢者・男性より頻度が高いことが示された。

アナフィラキシーに関しては、インフルエンザのワクチンでは100万人に1人といわれているが、ファイザー社のRNAワクチンでは10万人に1人と報告されている。RNAワクチンでは、不安定なmRNAを安定化させるために使用されているLNPの表面に存在するポリエチレングリコール（PEG）が原因ではないかと推測されている。

アデノウイルスベースのワクチン（アストラゼネカ社）でも、発熱、倦怠感など風邪のような症状が高頻度に報告されているが、日本人での副反応のデータはまだ公表されていない。特に懸念されているのは、若年女性での血栓による死亡例で、他のアデノウイルスベクターワクチンであるジョンソン&ジョンソン社のアデノウイルスベクターワクチンでも認められているので、アデノウイルスによる血栓の可能性が高い。アデノウイルスはもともと遺伝子治療のベクターとして使われたもので、血管内皮細胞にも感染するし、肝臓に集積しやすいという特徴があり、過去先天性の遺伝子欠損症にアデノウイルスを投与したケースで死亡事故が報告されている。血栓に加え、肝機能障害の人でも副反応について注意する必要がある。また、風邪のウイルスであるアデノウイルスに感染するとアデノウイルスに対する抗体ができるため、アデノウイルスへ

の感染歴がある場合には有効性が低下する。そのためか、アストラゼネカ社のワクチンは高齢者で有効性が低いとされ、ドイツ・フランスでは高齢者では推奨されていない。また、後述するように、南アフリカ型の変異株では10%と有効性が低く、ワクチンとして推奨される年齢や対象が制限されるかもしれない。なお、臨床試験での副反応のデータは健常者対象であり、今後、高齢者や基礎疾患を有する人に接種する際、副反応の発現状況が健常者と同様かは、注意深く観察する必要がある。

4 理想のワクチンメカニズム （液性免疫と細胞性免疫の誘導）

理想のワクチンメカニズムは、液性免疫と細胞性免疫の両方が誘導されることである。液性免疫では、B細胞由来の中和抗体をつくってウイルスの感染を防ぎ、細胞性免疫では、ヘルパーT細胞がインターフェロンγなどのサイトカインを産生してキラーT細胞やNK細胞を活性化させ、ウイルスの増殖をきたしている細胞を攻撃して死滅させる。液性免疫は発症予防、細胞性免疫は重症化予防に貢献している。RNAワクチンとDNAワクチン、ウイルスベクターワクチンは、液性免疫と細胞性免疫の双方を誘導する作用を持っており、不活化ワクチンとたんぱく質ベースのワクチンは、液性免疫だけで細胞性免疫が誘導されないといわれている。

5 DNA ワクチン

DNA ワクチンは、WHO ガイドラインでも、表5のように液性免疫と細胞性免疫を誘導し、ゲノムへの挿入はなく、安全性も高いことから期待されている。プラスミド DNA を筋肉内に導入し、一過性に抗原であるスパイク蛋白を発現させ、同時に核酸による自然

免疫活性化作用を促すことで免疫応答を惹起する。生体内のゲノムに取り込まれるリスクはなく、安全性は高い。ワクチンとしての承認薬はないが、2019年プラスミド DNA 遺伝子治療薬は前述したアンジェス株式会社の開発したコラテジェン® が世界で初めて承認をとり、医薬品として使われている実績がある。

コラテジェン® の phaseIII 臨床試験（多施設でのプラセボ比較無作為二重盲検試験）は、重症虚血肢をもつ閉塞性動脈硬化症患者を対象に施行された。Fontaine 4 度の虚血性潰瘍をもつ症例では、プラセボ群の改善率 4/13 (30.8%) に対して HGF 遺伝子投与群で改善率 19/27 (70.8%) と有意に改善し、HGF 群は 11/11 (100%) の潰瘍改善率、プラセボ群は 2/5 (40%) の改善率を示した (図3)。コラテジェン® は、2019年3月26日、厚生労働省より期限条件付き承認制度を利用して再生医療等製品として販売承認を受け、現在市販後調査が行われている。透析患者への投与も可能で、バイパスや血管内治療困難例が使用対象にな

表5 プラスミド DNA ワクチンの特徴 (WHO のワクチンガイドラインより)

1. 抗原特異的な B 細胞刺激による抗体産生及び T リンパ球活性 (CD4+/CD8+ 細胞) による細胞性免疫の惹起
2. 様々な抗原に対し、容易に対応できる
3. 良好な安全性を確認済：ゲノムへの挿入はない
4. ベクターに対する抗体産生がなく、繰り返し投与が可能
5. 製造関連：製造が容易、製剤の安定性に優れる
 - 製造期間が短い (6-8 週間)
 - 病原ウイルスを扱う必要がない
 - 生産には一般的な培養、精製施設で製造可
 - 長期備蓄が可能
 - 特別な設備・施設が必要ない

ステージ1

潰瘍の大きさの変化率 (副次評価項目)

Fontaine IV 度での潰瘍の大きさの変化率は、コラテジェン群で投与前平均値 $9.68 \pm 6.36 \text{mm}$ から、12 週後または中止時において $-69.53 \pm 8.32\%$ の改善がみられ、潰瘍の消失は 11 例中 4 例であった。一方、プラセボ群においては、投与前平均値 $9.30 \pm 4.51 \text{mm}$ から、12 週後または中止時において $6.97 \pm 34.64\%$ 大きくなり、潰瘍の消失は 5 例中 1 例であった。

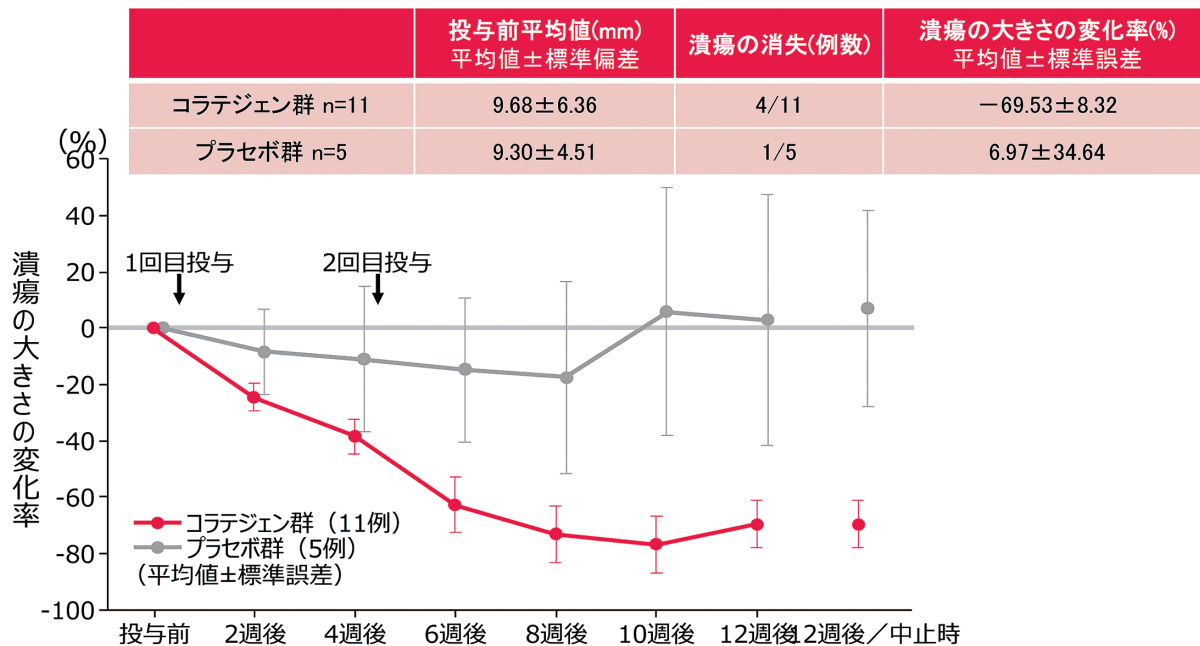
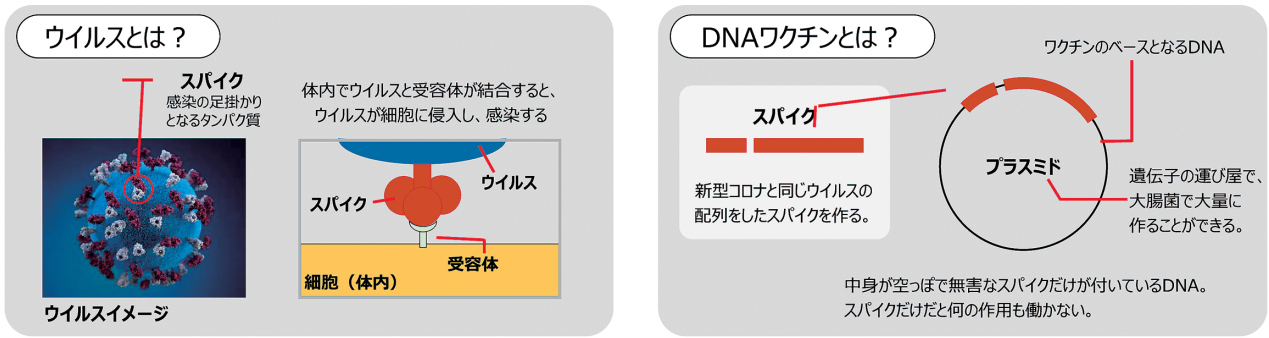


図3 潰瘍の大きさの変化率 (コラテジェン—閉塞性動脈硬化症 (ASO) 患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験)

(アンジェス株式会社, 社内資料 (閉塞性動脈硬化症に対する国内臨床試験成績) 承認時評価資料より)



ワクチンの仕組み：スパイクだけを体内に発現させ抗体を作るためのもの

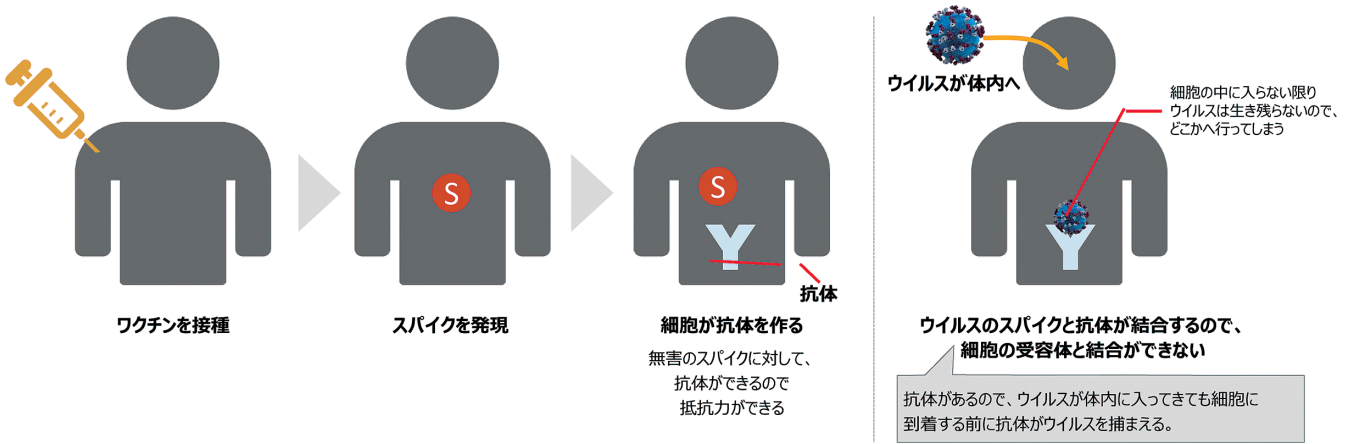


図4 “新型コロナウイルス” ワクチン開発について

る。

コラテジェン[®]は、期限条件付き承認制度による承認のため、承認条件が定められている。承認条件は以下となっている。

- ① 重症化した慢性動脈閉塞症に関する十分な知識・治療経験を持つ医師のもとで、創傷管理を複数診療科で連携して実施している施設で本品を使用すること。
- ② 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。

最終的に承認条件評価を行い、5年以内に再度正式な承認を得る必要がある。効能効果は、標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症およびバージャー病）における潰瘍の改善とされている。コラテジェン[®]は、日本で初めての遺伝子治療製品であり、DNAを用いた遺伝子治療薬としては世界初である。

我々は、コラテジェン[®]の医薬品としての開発成功

をもとに、DNAワクチンの開発を行っている。図4にDNAワクチンの原理を紹介する。この技術は動物用ワクチンとして用いられている実績もある。DDS (drug delivery system) や投与デバイス (electroporation や無針注射器など) を併用して遺伝子導入効率を高める工夫をされることが多い。すでに、30例の小

■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

図5 DNAワクチンの臨床試験

規模な二つのフェーズ 1/2 で安全性と国産ワクチン初の免疫原性が明らかにされた。現在 500 人規模のフェーズ 2/3 のプラセボ比較二重盲検試験が行われており、すでに投与は終了しており、良好な忍容性が明らかになっている (図 5)。早期の実用化を目指して、より大規模な臨床治験を行う予定である。

6 ワクチン効果はウイルス変異で落ちる可能性

細胞性免疫が誘導できるワクチン開発が重要となっている。

新型コロナウイルスの感染が収束しない理由のひとつに、ウイルス変異株の出現が挙げられる。日本での新型コロナウイルス感染症の原因は、第一波では武漢型ウイルス、第二波ではヨーロッパ型ウイルスと変化している。ヨーロッパ型ではスパイクタンパク質にたった 1 か所の変異があるために感染力が高まったと考えられている。メディアで報道されているイギリス株は、スパイクタンパクに 9 か所の変異があり、ヨーロッパ型より感染力が 1.7 倍程度高く、死亡率も上昇していると報告されている。しかし、イギリス型に対してはファイザー社の RNA ワクチンの有効性はそれほど低下しないとされる。ただし、南アフリカ型と日本で増加しているブラジル型はイギリス型よりさらに変異が増えており、ファイザー社の RNA ワクチンでも、中和活性（ウイルスの感染を防ぐ能力）の効果が低下していることが明らかになっている。今後ウイルスの変異がさらに進行すると、ワクチンの再開発が必要になる。

液性免疫では変異型に対して抗体による中和活性が低下するが、インターフェロン γ などを産生する細胞性免疫による効果は、変異株に対しても得られる可能性がある。今後さらにウイルスの変異が進むようであれば、細胞性免疫の誘導が可能なワクチンのほうが有利であろう。我々大阪大学とアンジェス社の研究グループでは、南アフリカ型、ブラジル型に対応した DNA ワクチンのデザインも開始し、変異に対応したワクチンの臨床試験の実施も視野に入れている。

7 コロナを収束させるカギ

コロナ収束のためにはワクチン接種の意義や副反応の理解が重要である。

新型コロナウイルスに対する RNA ワクチンは、高齢者より若年者でワクチンの副反応が多く、場合によっては、若年者がコロナウイルスに感染したときの症状よりもむしろ激しいということもありうる。今後、若年者でワクチンへの懸念が強まり、ワクチン接種が思うペースで普及しないということも考えられ、どのようにワクチン接種を理解してもらうかも重要になってくる。ワクチンの接種は集団免疫をつくるために重要であるので、できるだけ早く幅広くワクチンを接種することが、経済疲弊などを緩和する鍵になるので、副反応があるということを理解したうえでワクチン接種を受けてもらう必要がある。新型コロナウイルス感染症について、ワクチンや副反応に対して正確な情報を伝達し、リテラシーを向上させることが切に望まれる。

利益相反自己申告：

1. 役員、顧問職：アンジェス（株）メディカルアドバイザー、（株）ファンペップ顧問
2. 株式の保有：（株）ファンペップ
3. 特許権使用料：なし
4. 講演料：なし
5. 原稿料：なし
6. 研究費：アンジェス（株）
7. 寄附講座：アンジェス（株）、（株）ベーリンガーインゲルハイム、（株）ロート製薬、（株）ファンケル

文 献

- 1) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. : Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020; 383(27) : 2603-2615.