オピニオン

新型コロナウイルスワクチン開発は新しい物語となるか

直江知樹*

はじめに

本原稿を4月中旬に書いているが，本邦の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)ワクチンの接種が，海外と比べて著しく遅いことがニュースで大きく報じられている。一方，人口100人当たり114回のワクチン接種を行ったイスラエルでは，新規感染者数が激減したというから希望も見えてきた。同時に，変異株と免疫回避が新たな懸念ともなっている。

本稿では，本邦のニュースでは取り上げられることのない，COVID-19ワクチン開発の背景に焦点を当ててみたい。

Ⅰ．mRNAワクチンはベンチャーによって先駆けられた

2020年12月に，ファイザー/ビオンテックとモデルナのmRNAワクチンの第Ⅲ相試験成績が，N Engl J Med電子版に相次いで掲載された。私は，その優れた発症予防効果だけでなく，開発の迅速さに大いに驚いた。

たとえばモデルナ社のケースでは，SARS-CoV-2ゲノムシークエンスが中国から公開された翌朝(2020年1月13日)に，スパイク(S)タンパク質ワクチン構造(後述するが，人工的に変異させたもの)を決定し，25日後には動物実験を開始。3月，5月，7月にはそれぞれ，第Ⅰ相，第Ⅱ相，第Ⅲ相試験を開始している[1)]。1年も待たずしてワクチンが成功するとは，誰が予想できただろうか。

ビオンテックやモデルナという聞き慣れないメーカーが一番乗りであったことにも驚かれたのではないだろうか。ビオンテック社は，Uğur Şahinとその妻Özlem Türeci(**図1**)によって，2008年にドイツ・マインツに創業されたバイオベンチャーである。夫婦はいずれもトルコ系であるが，いまやドイツビジネス界のスターという点でも注目された。Sahinはもともと血液内科医であり，私の古くからの知人であるザールラント大学(当時)のMichael Pfreundschuhのポスドクでもあった。創業後は個別化がん免疫療法の開発に力を入れており，mRNAワクチンに関する多くの特許を有している。しかし後述するように，SARS-CoV-2に関するノウハウを得たのは，ファイザーとの共同研究によるものであろう。

一方，モデルナ社のルーツは，2010年，ハーバード大学のDerrick J. Rossiらによる大学発ベンチャーである。Rossiは再生医療や幹細胞医療を手がける中で，mRNAを用いた分化に関する特許も数多く出している。2018年にRossiは，ニューヨークのバイオベンチャーへ移籍し，新生モデルナ社はベンチャーキャピタルから多額の投資を得て，mRNA医薬品開発会社として生まれ変わっている。

* Tomoki Naoe：国立病院機構名古屋医療センター/「現代医学」編集委員長

図 1　「Science」Vol 370,Issue 6523（2020 年 12 月 18 日号）と「TIME」（2021 年 1 月 18 日・1 月 25 日号）の表紙

（筆者提供）

さて，両者の mRNA ワクチン技術は大いに評価され，Science 誌の“Breakthrough of the year 2020”に選ばれた（**図 1**）。両者のワクチンを調べてみると共通点が多い。たとえば，mRNA に修飾核酸・シュードウリジンを使っている点，S タンパク質に人工的変異を入れている点などである。これら開発のキーとなった技術は，いつ誰が開発したのか，簡単にレビューしてみよう。

Ⅱ．mRNA ワクチンの開発キーポイント：Ψウリジン

生体の遺伝情報は，「DNA →（転写）→ mRNA →（翻訳）→タンパク質」の順に伝達されるというセントラルドグマを考えれば，mRNA はワクチンとしてだけではなく，たとえば欠損する特定のタンパク質を補充するなどの医薬品となるのではないかというアイデアは目新しいものではない。ワクチンとして利用する場合，従来のようなウイルスの増殖・精製・不活化といった時間と労力のかかる工程が不要になるばかりか，変異ウイルスにも迅速に対応できることがメリットとなる。ウイルスベクターや DNA を用いる方法に比べると，宿主ゲノムに入り込む危険性が少なく，安全であるとも考えられている。

しかし外来性の mRNA は，そのままではきわめて不安定であり，治療レベルのタンパク質発現が得られるのは難しいとされてきた。また，mRNA は生体に自然免疫反応を惹起することも大きなハードルである。そのため，mRNA を分解から守り，標的細胞内へ届けるための DDS（drug delivery system），高い翻訳効率をもつ mRNA5'Cap 構造付加，アミノ酸コドンの最適化，そして自然免疫反応を制御する修飾核酸など，実に多くの技術開発が必要とされている[1]。

では，上記技術に寄与した研究者の中でも，筆頭にあげるべきは誰であろうか。米国アレルギー感染症研究所（National Institute of Allergy and Infectious Diseases：NIAID）所長の Anthony Fauci は，COVID-19 ワクチンに関する論説で，ペンシルベニア大学の Drew Weissman と Katalin Kariko の名前をあげている[2]。2008 年に彼らは，RNA の中のウリジンをシュード（Ψ）ウリジン（**図 2**）に変換することで，自然免疫反応を抑制できることを見出している[3]。論文共著者には，自然免疫の権威である大阪大学の審良静男らの名前もある。この仕事は，その後の RNA 創薬にとってブレイクスルーとなる研究で，ファイザー/ビオンテックおよびモデルナにもライセンス供与され

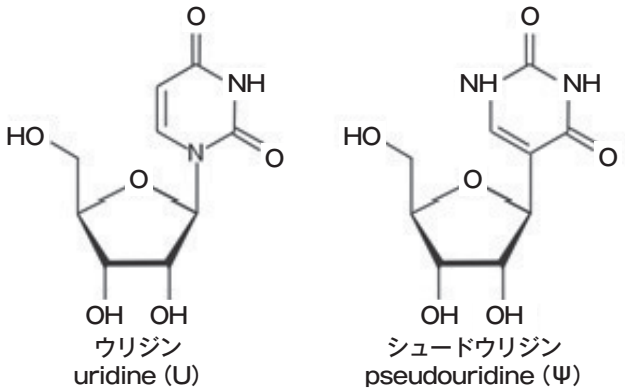

図２　ウリジンとシュードウリジンの構造

ている。

話は逸れるが，Ψウリジン変換を調節することで抑制性Ｔ細胞を誘導し，抗原特異的な免疫を抑制するワクチンも報告されており，こちらも大変興味深い。いずれにせよ，mRNA ワクチンが成功した現在，多くのバイオ医薬品メーカーが，mRNA 医薬品創製に向けて，しのぎを削っていることは間違いなさそうである。

Ⅲ．SARS-Cov2 スパイクタンパク質に入れられたプロリントリック

SARS-Cov2 が細胞に感染するときには，ウイルス粒子表面のＳタンパク質(三量体)が細胞表面の受容体(ACE2)に結合するため，Ｓタンパク質を免疫原として，この結合を阻止する(すなわち中和活性のある)抗体を作り出すことを目的に，ワクチン開発が行われている。しかし，話は単純ではない。Ｓタンパク質は，ACE2 と結合前(Prefusion)と結合後(Postfusion)では，その３Ｄ構造が大きく異なるのである(**図３**)[4]。中和活性の抗体を作るためには，Prefusion 型Ｓタンパク質の免疫が必要で，どのように３Ｄ構造を安定化するのかが課題となる。

一方，Postfusion 型に対する抗体は，中和活性を示さないばかりか，抗体依存的エンハンスメント(ADE)を惹起する危険性も考えられる。ADE のメカニズムについては最近，抗体の Fc 領域と免疫系細胞の Fc 受容体(特に CD32B)の関与も指摘されているが[1]，そのメカニズムについては十分明らかにはされていない。ワクチン開発が失敗する原因のひとつと言われている。

話は古くなるが，respiratory syncytial virus (RSV)が見出された 10 年後の 1960 年代に，RSV ワクチンの臨床開発が行われた。しかし抗体が誘導されても，接種後の RSV 感染を防げないどころか，病態の悪化や死亡例もあったようである。NIAID の Barney Graham と，ポスドクであった Jason McLellan (現・テキサス大学)らは，失敗した原因をウイルスエンベロープタンパク質Ｆの３Ｄ構造に求めた(エンベロープタンパク質Ｇが誘導する過剰な２型免疫応答との説も有力である)。彼らは，Ｆタンパク質がウイルス不活化に用いたホルマリンによって Postfusion 型になること，アミノ酸を置換して立体構造の安定化が保てることを報告した。ちなみに RSV ワクチン開発は未だ成功はしていない。この研究のあと，SARS や MERS コロナウイルスでは，Ｓタンパク質のループ構造部位に２個のプロリン置換を行うと，Prefusion 型の 3D 構造を安定させることができるという重要な発見を行っている[5]。

彼らの特許出願を調べると，RSV のＦタンパク質構造安定化特許が 2011 年，SARS コロナウイルスと MERS コロナウイルスのＳタンパク質へのプロリン置換特許が 2016 年に提出されている。もしも SARS や MERS の出現と，彼らの研究がなかったら，今回のワクチンはまだまだ先の

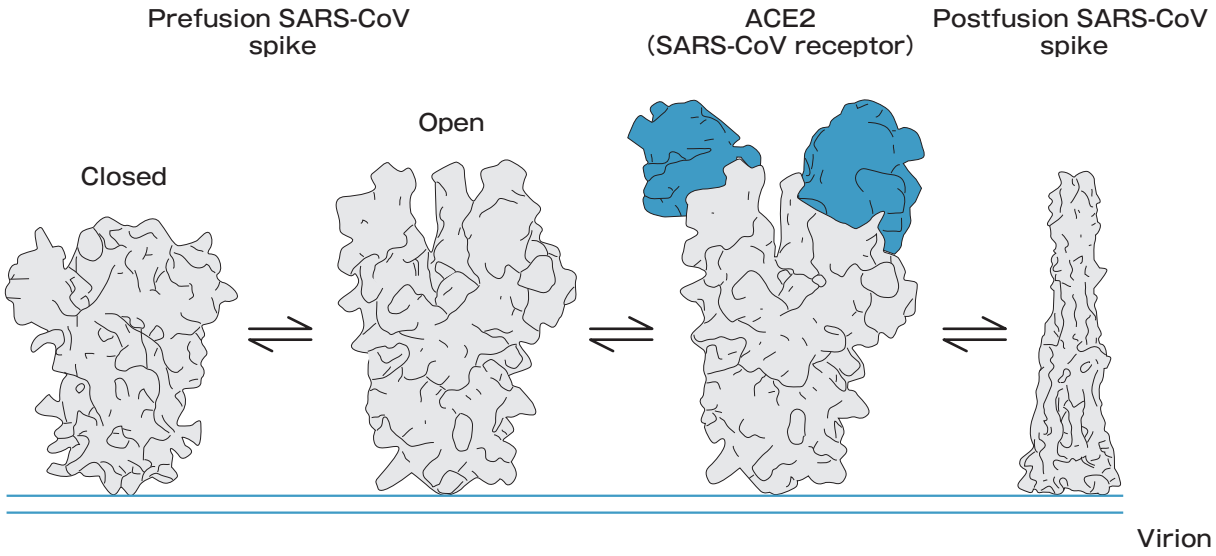

図3　S タンパク質 Prefusion 型と Postfusion 型
SARS-CoV-2 の細胞への侵入は，S タンパク質（Prefusion 型）が細胞側の ACE2 受容体（ブルー）と結合することによって開始され，結合後にダイナミックな構造変化が起きて，Postfusion 型へと変化する。

（文献 4 より引用改変）

ことであったに違いない。ちなみに，このプロリン置換技術は，モデルナ，ファイザー，ジョンソン＆ジョンソンなどの企業も利用している。

おわりに

NIAID 所長の Anthony Fauci が Science 誌に寄せた論説で，「COVID-19 ワクチンの非常に有効なワクチンが開発されたスピードと効率，そして何百万人もの命を救えるという可能性は，COVID-19 の数十年前から脚光を浴びていない基礎科学，前臨床，臨床科学を含む，並外れた学際的な取り組みによるものです。COVID-19 パンデミック物語が書かれるときには，米国が行った持続的かつ頑健な研究事業の価値を再認識するためにも，この歴史を忘れないことが重要です」と述べている[2)]。

さて気になるのは，本邦の COVID-19 ワクチン開発である。アンジェスや第一三共が臨床開発を進めているものの，周回遅れはいかんともしがたい状況である。パンデミックへの関心の薄さ，基礎研究への少ない投資，学際的な取り組みへの壁，臨床開発の難しさなど，開発の障壁となる理由はいくらでも見出すことができよう。また，ボストンなどのバイオテッククラスターでは，強力なリーダーや頭脳が集積し，イノベーションを起こすだけの資金を集めているが，これらが乏しいのも事実であろう。しかし国際情勢が変化する中，海外のワクチンを待っているだけでよいものだろうか。国民的な議論が巻き上がることを期待すると共に，基礎研究の重要性を訴えていく必要があるのではなかろうか。

利益相反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

文　献

1) Krammer F：SARS-CoV-2 vaccine in development. Nature 2020；**586**：516-527.
2) Fauchi AS：The story behind COVID-19 vaccine. Science 2021；**372**：109.
3) Kariko K, et al：Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increasedtranslational capacity and biological stability. Mol Ther 2008；**16**：1833-1840.

4) Ismail AF, et al：SARS-CoV-2 spike behavior in situ: a Cryo-EM images for a better understanding of the COVID-19 pandemic. Signal Transduction and Targeted Therapy 2020；**5**：252-253.

5) Pallesen J, et al：Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spile antigen. PNAS 2017；**114**：E7348-E7357.