



2020年8月24日放送

## 「呼吸器系ウイルスワクチンの展望」

東海大学 基礎医学系生体防御学教授 山本典生

### はじめに

呼吸器系ウイルスには様々な種類があります(表1、2)。ワクチンの開発状況について見てみると、既に実用化されたワクチンとしてインフルエンザワクチンがあり、実用化間近のワクチンとしてCOVID-19 ワクチンがあります。そこで本日は、インフルエンザワクチンとCOVID-19 ワクチンについて、少し詳しく見ていくことにします。

表1 呼吸器系ウイルス感染症のまとめ(1)

ウイルス名	ウイルスの分類	症状等	予防・治療
ライノウイルス	プラス鎖1本鎖RNAウイルス	鼻つまり、くしゃみ、咳などの症状を引き起こす。「かぜ症候群」の代表的な原因ウイルスの一つ。	有効なワクチンや特異的抗ウイルス薬は開発されていない
ヒトコロナウイルス	プラス鎖1本鎖RNAウイルス	鼻汁、発熱、咽頭痛などの症状を引き起こす。「かぜ症候群」の代表的な原因ウイルスの一つ。	有効なワクチンや特異的抗ウイルス薬は開発されていない
SARSコロナウイルス	プラス鎖1本鎖RNAウイルス	発熱、肺炎などを引き起こし、しばしば重症化する。致死率は約10%。	ワクチンや治療薬の開発が進められたが、現時点で実用化には至っていない
MERSコロナウイルス	プラス鎖1本鎖RNAウイルス	発熱、肺炎、多臓器不全を引き起こし、しばしば重症化する。致死率は約30%。	ワクチンや治療薬の開発が進められているが、現時点で実用化には至っていない
SARSコロナウイルス2	プラス鎖1本鎖RNAウイルス	発熱、肺炎などを引き起こし、しばしば重症化する。致死率は約3~6%。COVID-19(新型コロナウイルス感染症)の原因ウイルス。	様々なワクチンの開発が進められ実用化間近のものもある。治療薬としては、現時点ではレムデシビル、デキサメタゾンが国内で承認されている
インフルエンザウイルス	マイナス鎖1本鎖RNAウイルス	発熱、頭痛、筋肉痛、関節痛などを引き起こす。インフルエンザの原因ウイルス。	様々なワクチンが開発・実用化されている。治療薬については、オシタミビル阻害薬、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬が承認されている。

表2 呼吸器系ウイルス感染症のまとめ(2)

ウイルス名	ウイルスの分類	症状等	予防・治療
ヒトレスピロウイルス、ヒトルブラウイルス(旧名ヒトパラインフルエンザウイルス)	マイナス鎖1本鎖RNAウイルス	鼻炎、咽頭炎、喉頭炎、クループ、気管支炎などを引き起こす。小児を中心とした急性呼吸器感染症の主要な原因ウイルスの一つ。	有効なワクチンや特異的抗ウイルス薬は開発されていない
ヒトオルソニューモウイルス(旧名ヒトRSVウイルス)	マイナス鎖1本鎖RNAウイルス	発熱、鼻汁などの上気道炎症状が見られ、初感染の乳児では気管支炎や肺炎を引き起こす。乳幼児を中心とした急性呼吸器感染症の主要な原因ウイルスの一つ。	有効なワクチンや特異的抗ウイルス薬は開発されていない。早産児や、心肺に基礎疾患を有しRSV感染にハイリスクである児に対する予防薬として、パリスマブ(モノクローナル抗体)がある。
ヒトメタニューモウイルス	マイナス鎖1本鎖RNAウイルス	咳、鼻水、発熱などの症状を呈する。乳幼児や高齢者では重症化して気管支炎や肺炎を起こす場合がある。	有効なワクチンや特異的抗ウイルス薬は開発されていない
アデノウイルス	DNAウイルス	発熱、咽頭痛、鼻汁などの症状を引き起こす。「かぜ症候群」の代表的な原因ウイルスの一つ。結膜炎、急性胃腸炎、出血性膀胱炎等も引き起こす。	有効なワクチンや特異的抗ウイルス薬は開発されていない

### インフルエンザワクチンの種類

インフルエンザワクチンには、いろいろな種類がありますが、それぞれどのような点が異なるのでしょうか。インフルエンザワクチンには少なくとも4つの構成要素があります(図1)。

1番目は、ワクチン抗原の製造に使用する基材です。従来から使用されているのは鶏卵です。ワクチンの種となるウイルスを鶏卵に接種し、ワクチンウイルスを増やします。最近では、哺乳動物の培養細胞、昆虫細胞、植物を製造用基材として使ったワクチンも

あります。

2番目は、ワクチン抗原の形です。弱毒化された感染性ウイルスを使う生ワクチンや、ウイルスを不活化して使用する不活化全粒子ワクチン・スプリットワクチン、組換えタンパク質技術を用いて製造するサブユニットワクチン・VLPワクチンなどがあります。

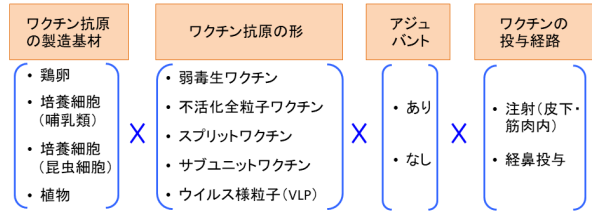
3番目はアジュバントです。アジュバントとは、ワクチンの有効性を高めることを目的として、免疫を活性化するために添加される薬剤のことです。これを使う場合と使わない場合があります。

4番目は投与経路です。これまでは皮下や筋肉内への注射によって投与するのが一般的でしたが、現在は鼻に噴霧するタイプのワクチンもあります。

これら4つの構成要素の組み合わせにより、多様なインフルエンザワクチンが開発されてきています。

図1 インフルエンザワクチンの種類

【インフルエンザワクチンの構成要素】



【現在承認されているインフルエンザワクチンの例】

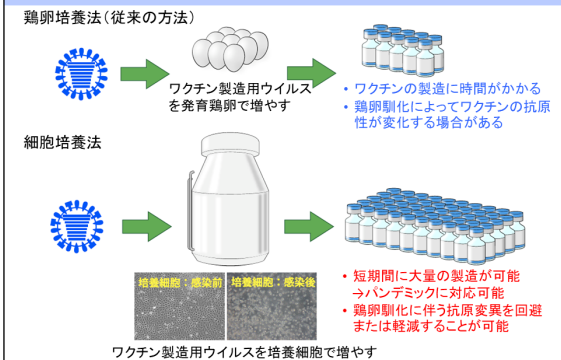
名称	製造基材	抗原の形	アジュバント	投与経路	備考
インフルエンザHAワクチン	鶏卵	スプリット	なし	注射	国内、季節性対象
Flucelvax	細胞(哺乳類)	スプリット	なし	注射	海外、季節性対象
Flumist	鶏卵	弱毒生ワクチン	なし	経鼻	海外、季節性対象
Flublok	昆虫細胞	サブユニット	なし	注射	海外、季節性対象
沈降細胞培養インフルエンザワクチン	細胞(哺乳類)	不活化全粒子	あり	注射	国内、パンデミックウイルス対象

### 細胞培養ワクチンと鶏卵培養ワクチンの比較

色々なインフルエンザワクチンがある中で、まず細胞培養ワクチンと鶏卵培養ワクチンの比較について取り上げたいと思います(図2)。従来の製造法である鶏卵培養法では、ワクチン製造用ウイルスを発育鶏卵で増やします。しかしこの方法では、発育鶏卵を事前に大量に準備する必要があり、そのために時間がかかります。季節性インフルエンザワクチンのように製造計画が立てられる場合は良いですが、予期せぬパンデミックに対応する際には、製造に1年以上かかってしまうとの試算もあります。さらに、ウイルスを鶏卵で増やしているうちに、鶏卵での増殖に適応した変異が入ることがあります。いわば、「卵型ウイルス」になる訳です。「卵型ウイルス」で作ったワクチンと、人で流行している「哺乳類型ウイルス」の形が合わない場合には、ワクチンの有効性の低下が懸念されます。

一方、細胞培養法では、ワクチン製造用ウイルスを培養細胞で増やします。培養細胞は、発育鶏卵とは異なって迅速に用意することができ、ワクチンを短期間に大量製造することが可能です。このような特徴を持っていることから、細胞培養ワクチンは、パン

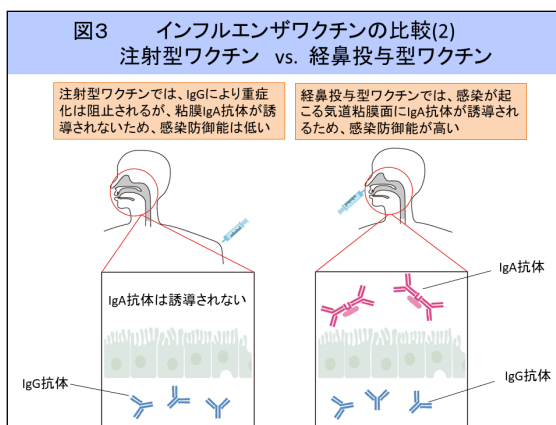
図2 インフルエンザワクチンの比較(1)  
細胞培養ワクチン vs. 鶏卵培養ワクチン



デミック対応に適したワクチンだといえることができます。また、鶏卵ではなく哺乳動物に由来する培養細胞を用いてウイルスを増殖させるため、鶏卵馴化に伴う抗原変異を回避または軽減することが可能です。すなわち細胞培養法によって、有効性の高いワクチンを製造することができると考えられます。

### 注射型ワクチンと経鼻投与型ワクチンの比較

次に、注射型ワクチンと経鼻投与型ワクチンについて比較したいと思います（図3）。注射型ワクチンでは、血中に誘導されるIgGにより重症化は阻止できますが、感染が起こる気道粘膜面にIgA抗体が誘導されないため、感染防御能は低いと考えられます。一方、経鼻投与型ワクチンでは、気道粘膜面にIgA抗体が誘導されるため、そこで感染を防ぐことが可能となります。IgAはIgGに比べて幅広いウイルスに反応



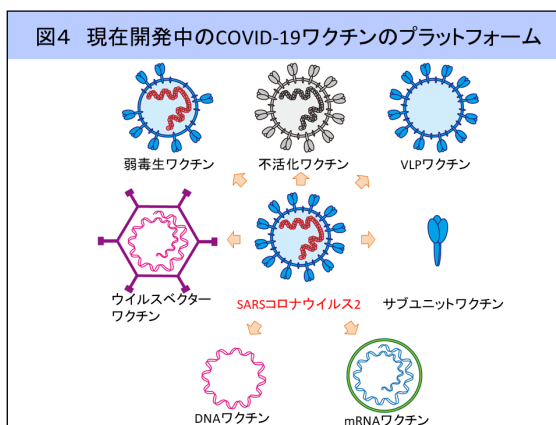
できると報告されていることから、変異ウイルスも含めて感染防御できると期待されます。現時点で使用可能な経鼻投与型ワクチンは、弱毒生ワクチンを鼻に噴霧するものですが、さらに安全性を高めた経鼻不活化ワクチンの開発も進められています。

### 現在開発中の COVID-19 ワクチンの種類

続いて、現在開発中の COVID-19 ワクチンについてお話したいと思います。現在、COVID-19 流行の収束を目指して、様々なワクチンが急ピッチで開発されていますが、COVID-19 ワクチンのプラットフォームとしては、少なくとも7種類が知られています

（図4）。すなわち、弱毒生ワクチン、不活化ワクチン、VLP ワクチン、ウイルスベクターワクチン、サブユニットワクチン、DNA ワクチン、mRNA ワクチンの7つです。

弱毒生ワクチンは、弱毒化した感染性ウイルスをワクチンとして使用するものです。元の SARS コロナウイルス 2 よりも確実に毒性を低下させる必要があり、さらには増殖中に元のウイルスに戻らないことの確認も必要です。開発の難度がやや高いことから、現時点で人での臨床試験に入っているものはないようです。



不活化ワクチンは、SARS コロナウイルス 2 をホルマリン処理などによって感染性を

なくし、ワクチンとするものです。シノバックなど中国の企業を中心に開発が進められています（表3）。また国内ではKMバイオロジクスが不活化ワクチンの開発を行なっています（表4）。

VLP ワクチン（VLP: virus-like particle, ウイルス様粒子）は、組換えタンパク質技術を応用してウイルスの殻だけを産生し精製したワクチンです。いわば「中身がないウイルス粒子」です。ウイルス遺伝子を粒子内に持たないので、安全性は高いと考えられます。カナダのメディカゴが、植物を製造基材として用いた VLP ワクチンの開発を進めています。

ウイルスベクターワクチンは、ヒトに対して病原性がないか低病原性のウイルスを「遺伝子の運び屋」（ベクター）として使い、そこに新型コロナウイルスの遺伝子を搭載したものです。ベクターによって細胞内に運ばれた遺伝子から SARS コロナウイルス 2 のタンパク質が作られるため、細胞性免疫と液性免疫の両方を活性化できると考えられています。ウイルスベクターとしては、非増殖型のアデノウイルスなどが使用されます。組み込む標的タンパク質としては、スパイクタンパク質が多くの場合選択されています。一般的には、1 回目の接種でウイルスベクターに対する抗体ができるため、2 回目の接種は難しいと考えられています。今回の新型コロナウイルスワクチンの場合にどうなのか、今後検討が必要と思われます。

開発が先行しているワクチンとしては、オックスフォード大学とアストラゼネカによるチンパンジーアデノウイルスベクターワクチン、カンシノによるアデノウイルス 5 型ベクターワクチンがあります。国内でも ID ファーマと国立感染症研究所がセンダイウイルスベクターワクチンを開発中です。

サブユニットワクチンは、スパイクタンパク質などのワクチン有効成分を、昆虫細胞、植物、哺乳動物細胞などを用いて製造・精製したものです。海外ではノババックス、国内では UMN ファーマ、塩野義製薬、国立感染症研究所が開発を進めています。いずれもアジュバントの添加が検討されています。

DNA ワクチンは、抗原タンパク質を作るための塩基配列を持ったプラスミド DNA をヒ

表3 COVID-19ワクチンの開発状況（海外）

開発者	ワクチンプラットフォーム	備考
Sinovac	不活化ウイルスワクチン	アラムアジュバント
Beijing Institute of Biological Products, Sinopharm	不活化ウイルスワクチン	
Wuhan Institute of Biological Products, Sinopharm	不活化ウイルスワクチン	
Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	不活化ウイルスワクチン	
CanSino Biological Incorporation, Beijing Institute of Biotechnology, Canadian Center for Vaccinology	非増殖性アデノウイルスタイプ5ベクターワクチン(Ad5-nCoV)	
University of Oxford, AstraZeneca	非増殖性チンパンジーアデノウイルスベクターワクチン(ChAd-Ox1)	
Inovio Pharmaceuticals	DNAワクチン	
Moderna	mRNAワクチン	
BioNTech, Pfizer, Fosun Pharma	mRNAワクチン	
Novavax	Sタンパク質 サブユニットワクチン(昆虫細胞由来)	Matrix-M アジュバント
Medicago, 田辺三菱	VLPワクチン(植物由来)	GSK社アジュバント, CpG1018

表4 COVID-19ワクチンの開発状況（国内）

開発者	ワクチンプラットフォーム	備考
アンジェス、大阪大学	DNAワクチン (AG0201-00VID19)	
UMNファーマ、塩野義製薬、感染症研	サブユニットワクチン(昆虫細胞由来)	検討中
KMバイオロジクス、東大医科研、感染症研、基盤研	不活化ウイルスワクチン	
第一三共、東大医科研	mRNAワクチン	
IDファーマ、感染症研	センダイウイルスベクターワクチン	

トに投与するものです。基本的に DNA はむき出しの状態です。投与されるため、それ自体がアジュバントとしての活性を持ちます。また、細胞内において DNA から mRNA を転写し、mRNA から抗原タンパク質を作ることによって、細胞性免疫と液性免疫の両方を誘導できると考えられています。海外ではイノビオ、国内ではアンジェスと大阪大学が DNA ワクチンの開発を進めています。

mRNA ワクチンは、抗原タンパク質を作るための塩基配列を持った mRNA をヒトに投与するものです。mRNA は生体内で分解されやすいため、それを避けるために脂質ナノ粒子などに封入されます。また、ナノ粒子に封入することで、mRNA による自然免疫の過剰な活性化を抑制することができます。mRNA ワクチンが投与されると、細胞内で mRNA から抗原タンパク質に翻訳されるため、細胞性免疫と液性免疫の両方の活性化が期待できます。海外ではモデルナやビオンテックが、国内では第一三共と東大医科研が mRNA ワクチンの開発を行っています。

## 結びに

多種多様なワクチンの開発が進むことにより、インフルエンザや COVID-19 による健康被害を低減することができると期待されます。また、ここで蓄積された知見は、新たなウイルスによるパンデミックに対応する上でも非常に役立つと考えられます。