

# 新型コロナウイルスワクチン

—広がるモダリティ

井上貴雄・佐々木澄美

近年、医療分野において、「モダリティ」という言葉が広く使われるようになっており、健康・医療戦略（第二期）においても、「モダリティ」がひとつのキーワードとして用いられている。モダリティとは「医薬品を構成成分、製造法、分子量、作用機序などの観点から分類した種別」を指し、治療薬の分野においては、低分子医薬、抗体医薬に続き、核酸医薬、遺伝子治療用製品などの新たなモダリティが医療現場で用いられるようになってきている。一方、ワクチンの領域においても、新型コロナウイルスワクチンの開発を契機に、ウイルスベクターワクチンやmRNAワクチンなどの新しいモダリティが注目を集め、その有用性が実証されつつある。本稿では、治療薬ならびに予防薬（ワクチン）として用いられているモダリティを紹介しながら、新しい仕組みで働く医薬品が実用化されつつある現状をお伝えしたい。

**キーワード** モダリティ、新型コロナウイルス、ワクチン、ウイルスベクター、mRNA

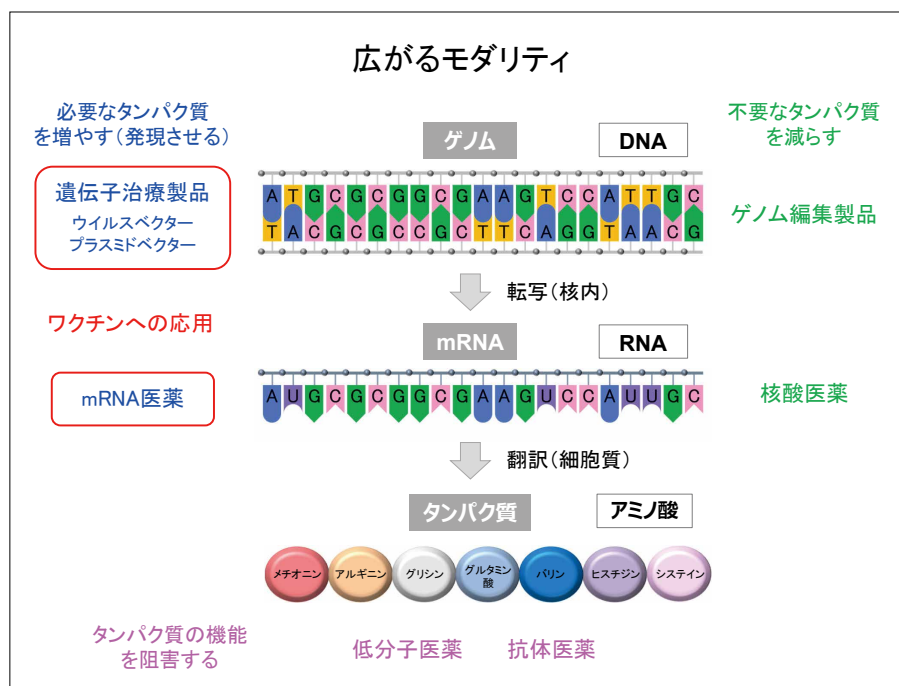
## はじめに

近年、医療分野において、「モダリティ」という言葉が広く使われるようになり、健康・医療戦略（第二期：2020年3月閣議決定）<sup>1</sup>においても、「遺伝子治療、核酸医薬などの新規モダリティ等を含む治療法の研究開発」などの文言で、「モダリティ」がひとつのキーワードとして用いられている。モダリティの定義は厳密には定まっていないが、一般的には「医薬品を構成成分、製造法、分子量、作用機序などの観点から分類した種別」を指し、例えば、医薬品の構成成分の観点からの分類としては、抗体で構成される「抗体医薬」、核酸で構成される「核酸医薬」、mRNAで構成される「mRNA医薬」などのモダリティが存在する。同様に、製造法の観点では、化学合成により作られる「化学合成医薬品」、バイオテクノロジー（生物：培養細胞など）を使って作られる「バイオ医薬品」、分子量の観点では、分子量1,000程度までの「低分子医薬」、1,000を超えて20,000程度までの分子量の

「中分子医薬」などのモダリティがある。現在、臨床現場で中心的に用いられているモダリティは、低分子医薬（化学合成医薬品の一種）ならびに抗体医薬（バイオ医薬品の一種）であるが、この数年で、核酸医薬や遺伝子治療用製品などの実用化例が増えており、医薬品開発におけるモダリティの選択肢が広がっている。本稿では、治療薬ならびに予防薬（ワクチン）として用いられているモダリティを紹介しながら、新しい仕組みで働く医薬品が実用化されつつある現状をお伝えしたい。

## モダリティを理解するための基礎知識：セントラルドグマ

図表1に、ゲノムDNAの情報がタンパク質に変換されるまでの過程（=セントラルドグマ）を示した。生命体の設計図であるゲノムDNAは、核酸の一種であるDNA（デオキシリボ核酸）で構成されており、ヌクレオチドと呼ばれる4種類の化合物〔A（アデニン）、T（チミン）、G（グアニン）、



図表1 セントラルドグマと各医薬品の作用点

C (シトシン) ] が約30億個つながった構造をもっている。この設計図の一部が転写されると、メッセージ RNA (mRNA) と呼ばれる設計図のコピーができる。mRNAは核酸の一種であるRNA (リボ核酸) で構成されており、4種類のヌクレオチド [A (アデニン)、T (チミン)、G (グアニン)、U (ウラシル) ] が連結した構造を有する。転写されたmRNAは翻訳されて、メチオニン、アルギニン、グリシンなどの20種類のアミノ酸から構成されるタンパク質に変換される。タンパク質は実際に生命体を形作り、維持し、動かしていく実行部隊であり、ゲノムDNAの情報に基づいて作られた最終製品に相当する。

このセントラルドグマの一連の過程は、ヒトを構成する37兆個の細胞ひとつひとつの中で起こっている。設計図であるDNAは分解されにくい構造をしており、細胞の核の中に2セット格納されている (2倍体: 父由来と母由来)。一方、タンパク質は必要な時に、必要な場所で、必要な量だけ作られることが重要であるため、設計図のコピーであるmRNAはそれに応じて量が調整される必要

がある。これを実現するため、mRNAの量は転写の段階 (作る段階) で調整されており、産生されたmRNAは細胞内で長居することなく、速やかに分解されるようにできている。すなわち、壊れにくいDNAとは対照的に、mRNAは分解しやすい化学構造をもっている。上述のとおり、ゲノムDNAは核内に格納されていることから、転写は核内で起こる。転写により生じたmRNAは核から細胞質

に移動し、細胞質で翻訳が起こることで、タンパク質が産生される。

### 各モダリティの構造と作用点

図表1には、セントラルドグマに加えて、各モダリティの作用点を示している。図中の下に示した低分子医薬は一般に分子量500以下の化合物であり、その化学構造は医薬品によりさまざまである。一方、抗体医薬はタンパク質で構成される分子量15万程度の医薬品であり、文字どおり、抗体の構造を持つ。これらのピンクで示したモダリティ (図表1) は、いずれもタンパク質に結合することによって有効性を発揮する医薬品で、多くの場合、その機能を阻害する。上述のように、現在、疾患の治療に用いられている医薬品のほとんどは低分子医薬か抗体医薬であるが、近年は、セントラルドグマの上流に位置するRNAあるいはDNAのレベルで機能するモダリティが少しずつ実用化されてきている。

緑で示したゲノム編集製品<sup>2</sup>と核酸医薬<sup>3,4</sup>は、

主に病気の原因となっているタンパク質を減らすことで疾患を治療する医薬品である。ゲノム編集製品はゲノムDNAに作用し、DNAの配列を部分的に壊す（編集する）。一方、核酸医薬はRNAに作用し、RNAを切断・分解する。これらの医薬品では、設計図（DNA）あるいは設計図のコピー（RNA）が壊れるため、結果的に最終製品であるタンパク質が減るというメカニズムで作用する。

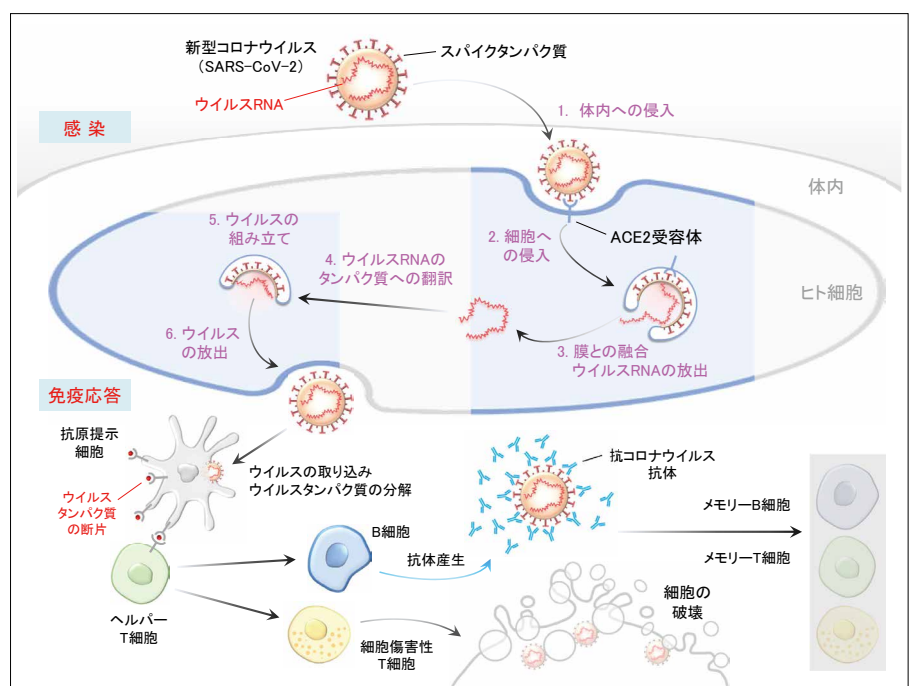
青で示した遺伝子治療用製品<sup>5</sup>とmRNA医薬<sup>6,7</sup>は、必要なタンパク質を増やす医薬品である。遺伝子治療用製品は一般には遺伝子治療薬と呼ばれるもので、タンパク質の設計図となるDNAを含んでいる。体内に投与された遺伝子治療用製品（DNA）は細胞に取り込まれた後、細胞の核の中まで運ばれる。この外来性のDNAは、もともと身体の中にあるゲノムDNAと同じように、転写によりmRNAを産生し、それが翻訳されて目的のタンパク質となる。ウイルス運び屋（ベクターと呼ばれる）としてDNAを体内に導入する遺伝子治療用製品をウイルスベクター、プラスミド（環状のDNA）の形でDNAを導入する遺伝子治療用製品をプラスミドベクターと呼ぶ。mRNA医薬は体内に投与された後、細胞の中に入り、細胞質において翻訳されて、目的のタンパク質となる。先述のとおり、転写は核内で、翻訳は細胞質で起こるので、転写を必要とする遺伝子治療用製品（DNA）は核内に到達する必要があり、mRNA医薬は細胞質に入るだけでよい。このように、遺伝子治療用製品とmRNA医薬は、生体に備わったセントラルド

グマの機構を利用することによって、体外から導入したDNAあるいはmRNAをタンパク質に変換することで有効性を発揮する。

以上に示した緑や青のモダリティは、いずれも「核酸」を含む医薬品である。その作用点はDNAあるいはRNAであり、また、タンパク質を減らしたり、増やしたりする新しい機序で機能することから、低分子医薬や抗体医薬では標的にできなかった分子を創薬対象とすることができ、新たな治療戦略が可能となる。すなわち、広がるモダリティによって、これまで治療ができなかった患者さんを救うことが可能になってきており、今後のさらなる発展が期待されている。

## 新型コロナウイルスの感染とヒトの免疫応答

図表2に、新型コロナウイルスの感染と、それに対するヒトの免疫応答の概略を示した<sup>8</sup>。口や鼻などの粘膜から体内に侵入した新型コロナウイルスは、自身の表面に存在する突起状のスパイクタ



図表2 新型コロナウイルスの感染とヒトの免疫応答の仕組み（文献8を参考に佐々木が作図）

ンパク質がヒト細胞の表面に存在するアンジオテンシン変換酵素II (Angiotensin-converting enzyme 2: ACE2) に結合することにより、ヒト細胞への侵入を開始する。ヒト細胞に結合した新型コロナウイルスは、エンドサイトーシスの機構によりエンドソームの内側に取り込まれた後、エンドソーム膜とウイルスを包み込む膜(エンベロープ)が融合することによりウイルスが開口し、ウイルス内部に存在するゲノムRNAがヒト細胞の細胞質に遊離する(注釈: コロナウイルスのゲノムはDNAではなくRNAで構成される)。細胞質に到達したウイルスのゲノムRNAは、ヒト細胞の翻訳機構を利用し、自身のRNAを増幅するためのRNAポリメラーゼを自身のゲノムRNAから翻訳する。次に、産生されたRNAポリメラーゼを用いて、子孫ウイルスのゲノムRNAやウイルスタンパク質をコードするmRNAを産生する。ヒト細胞の中で産生されたウイルスゲノム由来のmRNAは、ヒト細胞の翻訳機構を利用してウイルスタンパク質に変換され、それぞれの構成タンパク質が会合することによりウイルス粒子が組み立てられる。タンパク質への翻訳と粒子の組み立ては

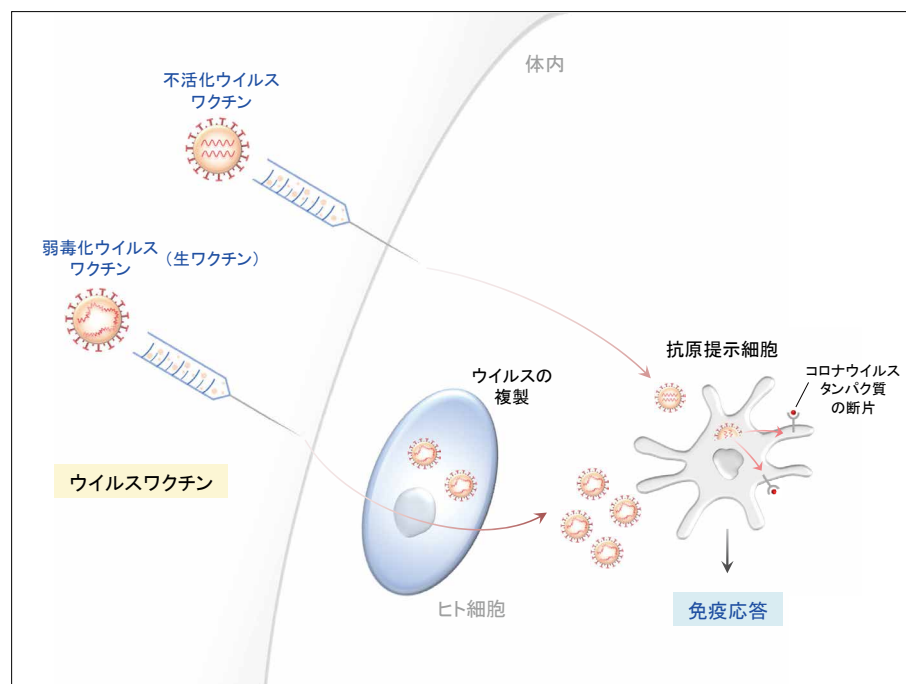
小胞体膜近傍で起こり、小胞体の内腔に粒子が出芽することで子孫ウイルスとなり、細胞外に放出される。

上記の過程を繰り返すことにより、新型コロナウイルスはヒトの体内で増殖していくが、これに対してヒトは免疫応答で対抗する。新型コロナウイルスが血球細胞の一種である抗原提示細胞に取り込まれると、ウイルスタンパク質が断片化され、断片化されたタンパ

ク質が異物の目印(抗原)として抗原提示細胞の表面に提示される。これをヘルパーT細胞が認識すると、ヘルパーT細胞が活性化され、B細胞に対して抗体産生を促すとともに(液性免疫)、細胞傷害性T細胞に対して侵入ウイルスや感染細胞への攻撃を指示する(細胞性免疫)。以上の過程で活性化されたT細胞やB細胞の一部は、リンパ節などで記憶細胞(メモリーT細胞およびメモリーB細胞)として生き続け、次に同じ病原体に感染した際に即応し、効率よく液性免疫や細胞性免疫を活性化することが可能となる。

### 新型コロナウイルスワクチンのモダリティ

ワクチンは、上述の免疫記憶までの過程を予め誘起しておくことで、感染、発症、あるいは重篤化を予防する医薬品である。ワクチンは病原体(ウイルスあるいは細菌)が引き起こす感染症に対して用いられるが、以降ではウイルス感染症に対するワクチンを前提として記載する。古くから用い

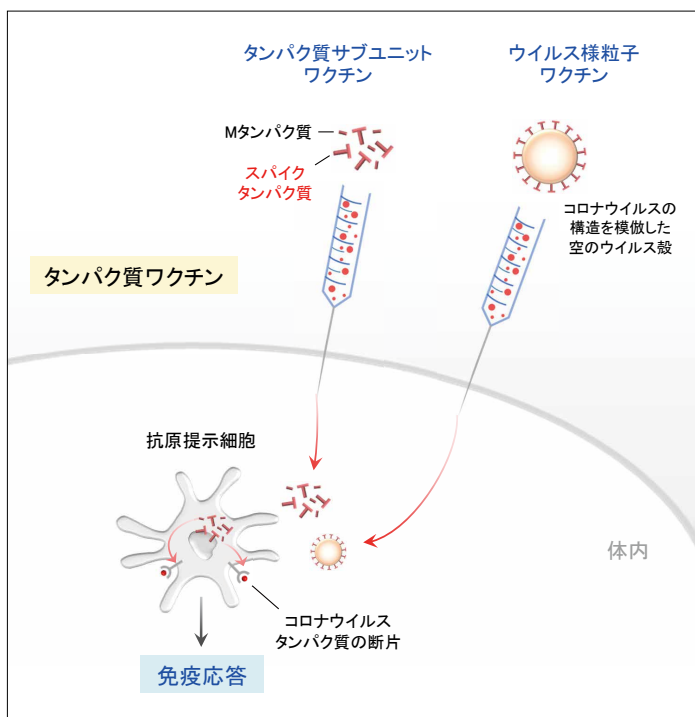


図表3 ウイルスワクチンの仕組み(文献8を参考に佐々木が作図)

新型コロナウイルスワクチンの分類				
モダリティ	構成成分		既承認ワクチンの主な開発企業	
従来型ワクチン	ウイルスワクチン	弱毒化	-	
		不活化	シノファーム (中国) シノバック (中国) バラート・バイオテック (インド)	
	タンパク質ワクチン	ウイルス様粒子	-	
		タンパク質サブユニット	-	
次世代ワクチン	ウイルスベクターワクチン	非増殖性ウイルス (アデノウイルスベクター)	アストラゼネカ (英国) ジョンソン・エンド・ジョンソン (米国) ガマレヤ研究所 (ロシア) カンシノ・バイオロジクス (中国)	
		増殖性ウイルス	-	
	核酸ワクチン	DNA	プラスミド (Naked)	-
		mRNA	脂質ナノ粒子など	ファイザー/ピオンテック (米国/ドイツ) モデルナ (米国)

図表4 新型コロナウイルスワクチンの分類

時と同等のモノが体内に投与されることとなる。新型コロナウイルスのワクチン（以下、新型コロナウイルスワクチン）としては、シノファーム社（中国）、シノバック社（中国）、バラート・バイオテック社（インド）などが不活性化ワクチンを開発しており、既に実用化されている（図表4）。国内では、KMバイオロジクスが不活性化ワクチンを開発している。



図表5 タンパク質ワクチンの仕組み（文献8を参考に佐々木が作図）

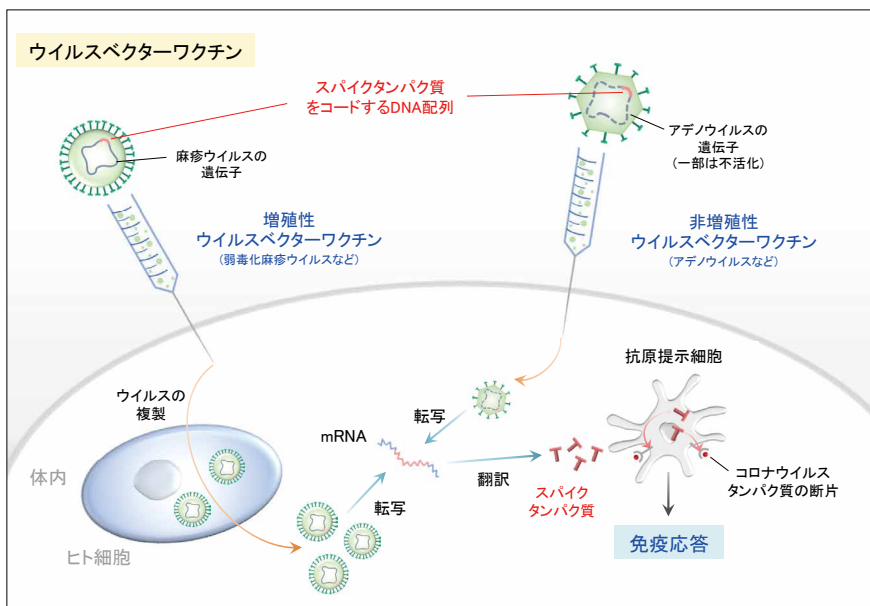
られている「ウイルスワクチン」は、弱毒化したウイルスや不活化したウイルスを接種することで免疫記憶を誘導する（図表3）。弱毒化したウイルスは生ワクチンと呼ばれ、病原性は弱いながらもヒト細胞に感染し、一定程度ウイルスが増殖する。生ワクチンと不活化ワクチンはウイルスを丸ごと使うため、物質としては、実際のウイルスの感染

ウイルスワクチンに加え、近年ではウイルスを構成するタンパク質を培養細胞で製造し、タンパク質成分のみを接種する「タンパク質ワクチン」も用いられている（図表5：組換えタンパクワクチンとも呼ばれる）。タンパク質ワクチンには、特定のウイルスタンパク質の全長あるいは一部で構成されるタンパク質サブユニットワクチンや、複数のウイルスタンパク質を混ぜ、ウイルスに似た粒子を形成させるウイルス様粒子ワクチンなどに分類される。ウイルス様粒子ワクチンは外観としてはウイルスと似た構造をもつが、ウイルスゲノムを含んでいないので感染性はない。新型コロナウイルスワクチンとしては、ノババックス社（米国）や塩野義製薬（日本）などでタンパク質ワクチンの開発が進められている。

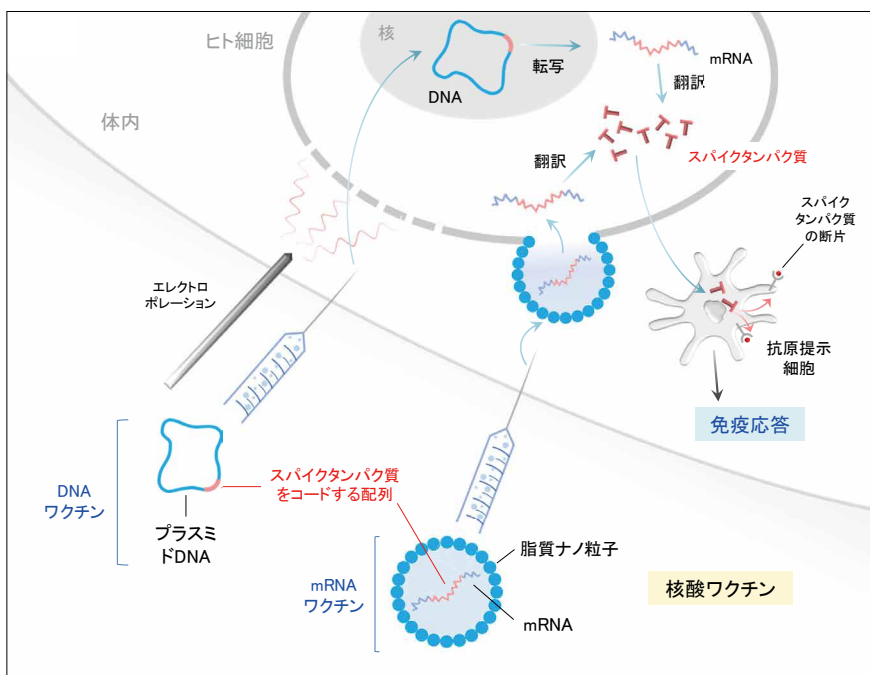
上記のウイルスワクチンとタンパク質ワクチンは、新型コロナウイルス感染症が発生する前から、他のウイルス感染症のワクチンとして使用されてきた（図表4：従来型ワクチン）。一方、新型コロナウイルスワクチンの開発を契機に注目を集めるようになった「ウイルスベクターワクチン（図表6：組換えベクターワクチンとも呼ばれる）」や「核酸ワク

チン（図表7）」は新しいタイプのワクチンであり、今後普及していくと期待されることから、「次世代ワクチン」などと呼ばれている（図表4）。ウイルスベクターワクチンは、先述の遺伝子治療用製品の一つであるウイルスベクターの技術をワクチンとして活用するものである。すなわち、ヒトに対して無毒性あるいは弱毒性のウイルスのゲノムに、目的ウイルス（新型コロナウイルス）のタンパク質

をコードするDNAを組み込んだ組替えウイルスを作製して、ヒトの細胞の中でウイルスタンパク質を発現させる。具体的な開発例としては、病原性が弱いアデノウイルスに新型コロナウイルスのスパイクタンパク質をコードするDNAを組み込んだアデノウイルスベクターワクチンが複数開発されている。世界的には、アストラゼネカ社（米国）、ジョンソン・エンド・ジョンソン社（米国）、



図表6 ウイルスベクターワクチンの仕組み（文献8を参考に佐々木が作図）



図表7 核酸ワクチンの仕組み（文献8を参考に佐々木が作図）

ガマレヤ研究所（ロシア）、カンシノ・バイオロジクス社（中国）などのアデノウイルスベクターワクチンが既に実用化されており、国内においてもアストラゼネカ社のワクチン（バキスゼブリア筋注）が特例承認されている。

核酸ワクチンについては、DNAワクチンとmRNAワクチンに分類される（図表4、図表7）。DNAワクチンは遺伝子治療用製品におけるプラスミドベクターに相当するものであり、プラスミドDNAにウイルスタンパク質をコードするDNAが組み込まれている（図表7）。アデノウイルスベクターワクチンは、アデノウイルスの感染力を使って、DNAを細胞の核の中まで送達するが、DNAワクチンは環状のDNAをそのまま接種するので、送達の効率の観点ではウイルスベクターに劣る。国内では、プラスミドベクターの遺伝子治療用製品（コラテジェン）を開発・上市した経

験を持つアンジェスが、新型コロナウイルス感染症のDNAワクチンの開発をおこなっている。mRNAワクチンは、ウイルスタンパク質をコードするmRNAで構成されるワクチンである。上述のとおり、mRNAは化学構造上DNAより分解されやすく、また、細胞内に入りにくいいため、mRNAをそのまま投与することができない。そこで、mRNAを分解から保護し、細胞膜と親和性を高める目的で脂質ナノ粒子に搭載された製剤が開発されている(図表7)。新型コロナウイルスのmRNAワクチンとしては、ファイザー/ビオンテック社(米国/ドイツ)ならびにモデルナ社(米国)のmRNAワクチンが世界的に広く用いられており、他のワクチンと比較して、高い予防効果があることが報告されている。国内では第一三共がmRNAワクチンの開発をおこなっている。

## おわりに

従来型ワクチン(ウイルスワクチン、タンパク質ワクチン)は、ウイルスあるいはウイルスタンパク質が外来性の異物として抗原提示細胞に取り込まれて、免疫応答を誘導する。一方、次世代ワクチン(ウイルスベクターワクチン、核酸ワクチン)はウイルスタンパク質をコードするDNAあるいはmRNAが細胞に取り込まれて、その情報に基づいて作られたタンパク質が抗原となり、免疫応答を誘導する。つまり、前者は抗原分子がヒト細胞の外から導入され、後者は抗原分子がヒト細胞の中で産生されるという違いがある。ヒト細胞の中で抗原タンパク質が作られる場合は、細胞傷害性T細胞の活性化をより強く誘導することが示されており、これが次世代ワクチンの効果が高い理由のひとつと推察されている。

新型コロナウイルスワクチンの開発においては、高い有効性に加えて、開発スピードや変異株への対応の

観点から、mRNAワクチンが特に注目されてきた。mRNAワクチンは設計が容易であり、また、インビトロ転写と呼ばれる生物を用いない手法で製造されることから、製造拠点が整備されれば短期間に大量製造することができる。このことから、今後はmRNAワクチンが新興感染症に対する緊急開発ワクチンの主流になるものと考えられる。一方で、従来型ワクチンは保存・輸送などの取り扱いやコストの観点で優れており、発展途上国での使用なども考慮すると、今後も重要な選択であり続けると予想される。新型コロナウイルスワクチンの開発を通して、ワクチンの領域においてもモダリティの拡大が鮮明となり、公衆衛生の観点からも「広がるモダリティ」が新たなステージを切り開いていくものと期待する。

## 参考文献

- 1 [https://www.soumu.go.jp/main\\_content/000691940.pdf](https://www.soumu.go.jp/main_content/000691940.pdf)
- 2 内田恵理子ら, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 50(8), 443-453, 2019
- 3 井上貴雄, 実験医学, 37(1), 2-7, 2019
- 4 井上貴雄, PHARM TECH JAPAN, 35(13), 7-19, 2019
- 5 内田恵理子ら, Clinical Neuroscience, 38, 299-303, 2020
- 6 大岡伸通ら, PHARMSTAGE, 21(4), 1-6, 2021
- 7 位高啓史ら, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 50(5), 242-249, 2019
- 8 Callaway Ewen, Nature, 580, 576-577.

## PROFILE

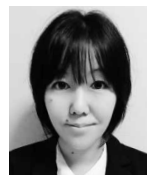


### 井上貴雄 (いのうえ たかお)

・国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 部長

【専門】

核酸医薬、mRNA医薬、遺伝子治療、ゲノム編集治療、体外診断薬



### 佐々木澄美 (ささき きよみ)

・国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 博士研究員

・日本医療研究開発機構 規制科学推進課 リサーチレジデント

【専門】

核酸医薬、mRNA医薬