

対 談

新型コロナウイルスのワクチン, 抗ウイルス薬, インフルエンザとの同時流行について

菅谷憲夫 × 河岡義裕

1 新型コロナウイルスのワクチン

菅谷: 新型コロナウイルスについて、河岡先生にいろいろお伺いしたいと思います。

まずはワクチンです。ワクチンに対する期待が大きくて、いつできるか、いつから打てるか、効くかどうか、ということが話題になっています。つい最近のアストラゼネカ社のワクチン(AZD1222)の副作用がちょっとニュースになりましたけれども。

アストラゼネカ社のワクチンは、日本でも数千万人分を予約したようですが、このワクチンは遺伝子ワクチンと言われていますね。私たち普通の医療関係者は、インフルエンザなどで不活化ワクチンはよく知っていますよね。遺伝子ワクチンってどのようなものなのでしょうか。

1 作成方法

河岡: アストラゼネカ社のワクチンは、遺伝子ワクチンというより、ウイルスベクターのワクチンです。チンパンジーのアデノウイルスに、コロナウイルスのS蛋白質(spike protein)の遺伝子を組み込みます。このアデノウイルスベクターはヒトに感染するときにどんどん増えていくのではなくて、1回細胞の中に入って蛋白質を作ってそれ以上は増えないという仕組みになっています。

感染して細胞の中で蛋白質を作るという過程が、ウイルスが感染した過程とよく似ているので、自然感染したときのような免疫応答がきちんと起きるということで、効果が期待されます。

菅谷: アデノウイルスの遺伝子の中に、メッセンジャーRNA(mRNA)の一部

を組み込んであるわけですね。

河岡: そうですね。S蛋白質の遺伝子を組み込んであります。

菅谷: mRNAの一部を組み込んでそれを発現させるということで、何かすごく難しそうだけれども。

河岡: いえ、作業としては簡単です。

菅谷: それでは、遺伝子ワクチンというのは、モデルナ社のワクチン(mRNA-1237)のようなものですか。

河岡: モデルナ社のmRNAワクチンやアンジエス社のDNAワクチンなど、ベクターを介さない、遺伝子そのものを使用するものを遺伝子ワクチンと言います。

菅谷: mRNAを注射するのですか。

河岡: 注射するのですけれども、mRNAだけだと不安定ですぐ壊れてしまうので、lipidの膜に包み込むか、lipidと一緒に絡み合わせて、mRNAを守るような形にします。そうすると、lipidなので細胞の中に入りやすくなります。それでmRNAから蛋白質ができるということですね。

菅谷: なるほど。では、そのmRNAが細胞内に入って、抗原を作るというところまでの過程は同じなのですか。

河岡: 抗原ができる過程は同じです。細胞内に入っていく過程が、アデノウイルスベクターの場合にはアデノウイルスの中に遺伝子が組み込まれていて、mRNAワクチンの場合には、そのmRNAがlipidの膜の中に入っているという違い、デリバリーの違いですね。

菅谷: それぞれ、どのようなメリットがあるのでしょうか。

河岡: アデノウイルスベクターは、効率良く入っていくというメリットがあるのですが、問題はアデノウイルスに対する免疫ができることです。そのため、1回目はよいのだけれども、二度と使えないのです。

菅谷: 2回目は、その抗体でアデノウイルスがやられてしまうということですか。

河岡: 2回目は、アデノウイルスが細胞に入る前に、1回目の接種でできた抗体で中和されてしまいます。ですから、本来、アデノウイルスベクターというのは、エボラウイルスのような、もう二度とかからないだろうという病気のためのワクチンです。

このコロナウイルスがヒトでずっと流行して行って、季節性のインフルエンザウイルスのように、ワクチンを何度か定期的に打たないといけないような病気になった場合、アデノウイルスのワクチンは1回使うと、もう二度と使えないのです。

アストラゼネカ社のワクチンはチンパンジーのアデノウイルスを使って

います。ヒトのアデノウイルスだと皆抗体を持っているから、ベクターとして使えないのです。

菅谷:いくらチンパンジーのアデノウイルスでも、コロナウイルスワクチンを、2回目、3回目と打っていけば、効かなくなってしまうのですね。

河岡:1回打ったら効かなくなります。

菅谷:それは初めて聞きました。

河岡:そこは意外と皆さん知らないのですよ。

菅谷:新型コロナウイルスのワクチンは、毎日のようにニュースで出てくるのですけれども、このことは知らされないですね。

根本は、S蛋白を作ることですね。S蛋白というのは、インフルエンザでのHAと同じようなものと考えてよいのでしょうか。

河岡:はい。HAと同じと考えてよいです。

菅谷:そこからレセプターにくっついて感染していくので、そこに対して抗体を作るわけですね。

河岡:そうです。

2 効果・副作用

菅谷:効果の面でよく言われているのは、どのくらいもつかということです。ワクチンで作った抗体はどのくらいもつのでしょうか。

河岡:それは、まだよくわかりません。そういう意味では、アデノウイルスベクターのワクチンというのは、比較的效果が続くかもしれません。ウイルスが感染したときと同じような感じで免疫応答が起きるので。

菅谷:なるほど。

河岡:仮に最初打って抗体価が下がっても、感染防御を全然しないわけではなくて、メモリーが残るので、今度本当に感染したときには、すぐそのメモリーが立ち上がってきます。効果が長く続くかどうかというのは、今後の検討課題です。

菅谷:アストラゼネカ社のワクチンのほかに開発されているのは、どのような種類のワクチンなのですか。

河岡:日本で今開発されているのは、先行しているのが大阪大学とアンジェス社のDNAワクチン、それからKMバイオロジクス社(旧:化血研)の不活化ワクチン。それから第一三共社がやっているmRNAワクチン、モデルナ社と同じですね。あとはUMNファーマ社(塩野義)のバキュロウイルスで作ったサブユニットワクチン。その4つがわりとメジャーですね(表1)¹⁾。

表1 コロナワクチン開発の進捗状況（国内開発）〈主なもの〉

	基本情報	取り組み状況	目標 （時期は開発者からの聞き取り）
① 塩野義製薬 感染研/UMNファーマ ※組み換え蛋白ワクチン	ウイルスの蛋白質（抗原）を遺伝子組み換え技術で作成しヒトに投与	動物を用いた試験で、新型コロナウイルスに対する抗体価の上昇を確認	最短で2020年内の臨床試験開始の意向
② 第一三共 東大医科研 ※mRNAワクチン	- ウイルスのmRNAをヒトに投与 - 人体の中でウイルスの蛋白質（抗原）が合成される	動物を用いた試験で、新型コロナウイルスに対する抗体価の上昇を確認	最短で2021年3月から臨床試験開始の意向
③ アンジェス 阪大/タカラバイオ ※DNAワクチン	- ウイルスのDNAをヒトに投与 - 人体の中で、DNAからmRNAを介して、ウイルスの蛋白質（抗原）が合成される	第I/Ⅱ相試験を開始済み（大阪市立大、大阪大）	次の臨床試験を2020年内に開始の意向
④ KMバイオロジクス 東大医科研/感染研/基盤研 ※不活化ワクチン	不活化したウイルスをヒトに投与（従来型のワクチン）	動物を用いた試験で、新型コロナウイルスに対する抗体価の上昇を確認	最短で2020年11月から臨床試験開始の意向
⑤ IDファーマ 感染研 ※ウイルスベクターワクチン	- コロナウイルスの遺伝情報をセンダイウイルスに載せ、経鼻または注射で投与するワクチン - 人体の中でウイルスの蛋白質（抗原）が合成される	動物を用いた有効性評価を実施中	最短で2021年3月から臨床試験開始の意向

（文献1より作成）

菅谷: いろいろな種類のワクチンが今後出てくる可能性があるのですね。もう実際出てくるのですか。

河岡: 出てきます。ただ、日本のワクチンは、アンジェス社は先行していますけれども、他はたぶん来年の冬に第Ⅲ相試験をやるくらいのタイミングだと思います。

菅谷: アストラゼネカ社のワクチンが、来年早々くらいに出てくる可能性があって、これは1年間くらいは抗体がもつだろうと。ただ2回、3回と打っていくことはできないということですね。

効果の面ですが、自然感染の抗体については、河岡先生のところがデータをお持ちですけれども、それと比べて同じように抗体はできてくるのでしょうか。

河岡: どれくらいの効果があるのかは不明ですが、季節性インフルエンザのワクチンのように重症化を防ぐのではないかと考えています。

菅谷: それで十分ですね。

河岡: 重症化を防ぐことができれば、現段階では十分だと思います。感染して少し発症するかもしれないし、あるいは若い人たちはワクチンが十分効いて発症しないかもしれませんが。高齢者は発症するかもしれないけれども、重

症化はしないという、少なくともそういうワクチンが必要だと思います。

菅谷:話が戻りますが、モデルナ社などのmRNAワクチンは、DNAワクチンとどこが違うのですか。

河岡:mRNAワクチンは、DNAからmRNAに変えて作製しますが、DNAワクチンというのはそのまま、プラスミドのようなものです。

菅谷:そんなに大きな違いはないのでしょうか。

河岡:DNAのほうがより安定ではあります。最大の違いは、DNAワクチンのほうは、ヒトの遺伝子に組み込まれる可能性があると考えられていたことです。

菅谷:ヒトの遺伝子に入る可能性がある。

河岡:はい。ただ、DNAワクチンの安全性は最近ではかなり保証されてきているようです。mRNAは、ヒトの遺伝子には入り込まないので、安全性は高いと言われています。

菅谷:わかりました。不活化ワクチンは、インフルエンザとまったく同じような感じなのですか。

河岡:かなり近いです。ただ、インフルエンザの場合は今、split vaccineになっていますが、今回のコロナウイルスワクチンはwhole virus vaccineです。

菅谷:Veroなどの細胞で作って、それをまた濃縮精製して、と。

河岡:そうです。

菅谷:それは、作り方は簡単ですね。

河岡:作り方は簡単で、しかも我々の動物実験では、2回ワクチンを打って、そのあとに本物のウイルスで攻撃したところ、肺ではほとんどウイルスが増えていませんでした。

菅谷:そうですか。不活化ワクチンというと、インフルエンザと同じように製造する、ただ、鶏卵ではなくて、細胞培養で作るのだと思うと、何となく安心感がありますね。

河岡:ありますね。SARSやMERSの動物実験などでよく言われた、ワクチンを打った動物が今度感染したときに重篤化するというadverse effectが、このCOVID-19に関しては、報告がまったくないのです。

菅谷:実験でも出ないのですか。

河岡:動物実験でもまったく報告されていないのです。我々がやってもまったくみられません。

菅谷:先生のお話を聞いていると、ワクチンはかなり期待できそうですね。

河岡:そうですね。ただ、少ない人数だとわからないのだけれども、1976年の豚インフルエンザのときのように、多数のヒトに打つと、ギラン・バレー

症候群が出ましたということは、ワクチンにはありえます。

菅谷:それはあるでしょうね。

河岡:今回いろいろな新しいワクチンが世界中で打たれると、ワクチンが原因の副作用というのは出てきます。大事なのは、それが出てきたときにどう対応するかということですね。

日本だとワイドショーで騒いで、国民自体が、打つのをやめましょうという方向になってしまう可能性があるんで、それをできるだけ避けるようにしないといけないですね。

最初に打つときから言わないといけないと思うのです。

菅谷:それは大事なことですな。

2 新型コロナウイルスの抗ウイルス薬

菅谷:最近、CID (Clinical Infectious Diseases) という感染症の世界ではトップクラスの雑誌にアビガン®の治験が出ました。ロシアのアビガン®の治験で、RCT (randomized controlled trial) なのですが、かなり良い成績なのです²⁾。

もう1つ、中国の治験があります。オープンラベル試験で、誰がこの薬を使ったかわかっている試験です。そちらでもかなり良い成績が出ています。感染症の世界ではあまり知られていないEngineeringという北京の雑誌に掲載されたのですが、impact factorは5~6あって、一流誌です³⁾。

私はびっくりしたのですけれども、今スタンフォード大学で、発症後72時間以内の患者さんを選んで、アビガン®のRCTをやっています。

それこそインフルエンザでは、72時間以内投与は日本では遅いくらいで、日本なら48時間以内に治療を開始するでしょう。もしスタンフォード大学で良い結果が出たら、アビガン®が広く使えるのではないかなと思っていますけれども、河岡先生はどのように思われますか。

河岡:我々は今いろいろな薬で動物実験を何度もやっていますが、アビガン®は効いています。

予防の実験と治療の実験を両方、感染させるウイルスの量も変えて、やっています。毎回、なにがしかの効果があって、ウイルスが1/10くらいになったりするという効果がみられます。

ただ、かなりの量を使います。

菅谷:なるほど。

河岡:きちんと血中濃度が高ければ、効果がみられるかな、というのはありますね。

これをヒトでやろうとすると、やはりインフルエンザのような診断キットが広く使われるようにならないと駄目だと思います。

ひょっとしたらコロナかもというときに、すぐお医者さんに行って診断してもらって、そこで薬がすぐ出るというようなシステムじゃないと、あまり効果がみられないのではないかと思います。

菅谷:スタンフォードでやっている治験は、おそらく、11月くらいには論文を書いてきますよ。ただ72時間以内に投与して効いたという報告は出ても、米国では、絶対に72時間以内の治療開始なんてありえないから。

河岡:そうですね。

菅谷:ただ、日本では、今年もしインフルエンザが同時流行したとして、そうすると24時間以内におそらく9割以上の人は受診しますね。そこで今年は、新型コロナのPCRとインフルエンザ迅速診断キットを両方やるか、抗原検査でコロナの検査をして、同じ検体でインフルエンザ迅速診断ができるキットがあるのですね。

そして、重症化を防ぐ程度の効果があれば、症状は出るけれども重症化、肺炎まではいかないというようなことが期待できるかもしれません。アビガン®の早期投与が効くとなれば、おそらく医師は抗原検査キットで新型コロナを調べると思います。ちょっと期待しているのですけれどもね。

少なくともimpact factorが5ある雑誌や、CIDに論文が出て、その両方で有効とされているのです。ウイルスの消失が、アビガン®は4日、コントロールは10日くらいです。両論文とも似たような結果なのですから、そうすると期待できるかと思っています(注:10月に富士フイルムは、厚生労働省にアビガン®の新型コロナウイルス感染症治療薬の承認を申請した)。

アビガン®は、日本でこのように早期診断・早期治療ができるかもしれないという期待があるのですけれども。

他に何か抗ウイルス薬でコメントはありますか。

河岡:レムデシビルですね。レムデシビルは効いていると思います。

菅谷:動物実験でやはりバチッと効くのですか。

河岡:効きますね。

菅谷:そうですか。

最近、日本化学療法学会とか日本感染症学会で、日本の治療の現状などの発表がいろいろありました。治療の現状というのは、intensive careですね。ICUに入ったときの治療で、相当高度で大変なのです。もちろん