



日本記者クラブ

**「新型コロナウイルス」(63)**  
**国産ワクチン開発の現状**  
**森下竜一・大阪大学大学院教授**

2021 年 6 月 9 日

現在、日本国内では新型コロナウイルスに対して、アンジェスがDNAワクチンを、第一三共がメッセンジャーRNA（mRNA）ワクチンを、塩野義製薬が遺伝子組み換えタンパク質ワクチンをそれぞれ開発中だ。アンジェスは1999年に大阪大学医学部助教授だった森下氏が創業したバイオベンチャー。開発中のDNAワクチンをはじめ、世界で開発されているワクチンについて解説した。変異株についてのワクチンの有効性にも触れたほか、日本がワクチン開発で出遅れた背景と今後の見通しや課題についても述べた。

司会 黒沢大陸・日本記者クラブ企画委員(朝日新聞論説委員)

※巻末に資料を添付しています。

**司会＝黒沢大陸・日本記者クラブ企画委員(朝日新聞論説委員)** 本日は大阪大学発のバイオベンチャー企業として新型コロナウイルスのワクチン開発を進める、アンジェス創業者であり大阪大学大学院教授の森下竜一さんをお招きしました。

日本企業では、第一三共が米国のファイザーなどと同じメッセンジャーRNA (mRNA) ワクチンの開発を進めているほか、アンジェスがDNA ワクチン、塩野義製薬が遺伝子組み換えタンパク質ワクチンの開発を進めていますが、いずれも実用化には至っていません。

本日は、森下さんに、日本のワクチン開発が出遅れた要因、開発の現状、政策の在り方などについて伺います。

それでは、森下さん、お願いします。

**森下竜一・大阪大学大学院教授** それでは、私どもが行っています DNA ワクチンの開発と、現在、世界で開発、臨床応用が進んでいるワクチンについて、まずお話しします。

## 新型コロナはインフルエンザとどこが違うのか

### (スライド 2)

新型コロナウイルスに関しては、皆さんもよくご存じかと思いますが、簡単にバックグラウンドをおさらいします。

「コロナ」という名前の由来は、王冠によく似ているということで名付けられています。上から見ると、スパイクタンパク——ウイルスが細胞内に入るために必須なとげで、これが鍵になるわけですが——これが表面に並んでいて、王冠を上から見ている図に似ているということで、「コロナウイルス」という名前がついています。

### (スライド 3)

従来、SARS (重症急性呼吸器症候群)、MERS (中東呼吸器症候群) という致死率の高いコロナウイルスがあったわけですが、今回の新型コロナウイルスはそれと違いまして、世界的な大流行、パンデミックになってしまいました。

なぜ SARS、MERS と違うのかという質問がたまにあるのですが、一つの理由としては、SARS、MERS では非常に致死率が高かったために、自由に動ける人が非常に少なかった。そのために、他者へうつしにくかった。

一方、今回の新型コロナウイルスは、8 割ぐらいの方が軽症か無症状で、本人も自覚しないうちにほかの方にうつしてしまう。

そして、もう一つの理由は、ウイルスを一番出して他の方にうつすのは、発症後つまり熱が出た後ではなくて、熱が出る前日が一番高いということによります。したがって、本人も意識していないうちにほかの方にうつしてしまう。

これがインフルエンザと大きく違うところで、インフルエンザは、大体 9 割の方が発症日以降にほかの方にうつします。したがって、熱が出たということで会社を休んでももらえれば、それでもかなり封じ込めができるわけですが、新型コロナウイルスに関しては、一番人にうつすのは症状が出る前の日ということになりますから、結果的に封じ込めができない。

逆に言うと、今回の緊急事態宣言やロックダウンのように、人の流れを抑え込むことしか感染の予防につながらないということになります。また、ワクチン接種によって、発症予防、感染予防が起こってくると、今後かなり感染の拡がり落ちてくることが推測されます。

### (スライド 4)

新型コロナウイルスの感染の経緯ですが、感染してから平均して 5 日間ぐらいで発病すると言われています。発病後 80%の方は軽症のまま、症状があるか、あるいは軽い風邪様の症状。その中の 20%ぐらいの方が呼吸困難、咳・痰、肺炎症状が悪化し入院する。これが中等症ということになります。

さらに1週間後ぐらいに5%ほどの方が人工呼吸器等が必要になる重症に移行します。最終的に ECMO (体外式膜型人工肺) をつけて、改善しなければ亡くなるということです。大

体全体で 2~3%の方が亡くなるという経緯をたどります。

この経緯が非常に長いために、感染者が減っても、すぐに医療の逼迫、需給の逼迫が解消されずに、なかなか緊急事態宣言を解除することができない。あるいは、一度入院すると、特效薬がないために、結果的に命が助かったとしても、長期間重症用のベッドを塞いでしまう。それだけ医療の供給体制が逼迫をするということにつながっていくわけです。

こうした状況を変えようとする、一つは治療薬の開発があります。もう一つは、ワクチンを使うことによって発症者を減らす、あるいは重症化を予防する。これが新型コロナウイルスに対する闘い方になるわけです。

#### **治療薬とワクチンが揃うには数年かかる**

##### **(スライド 5)**

特に、新型コロナウイルスの特徴として、高齢者の方の致死率が非常に高い。このグラフは 2020 年 7 月までを集計したものです。一番最初の頃の統計で、80 代以上では 4 人に 1 人、70 代以上では 7 人に 1 人、60 代以上ですと 20 人に 1 人ということで、非常に高い死亡率を示していた。そうしますと、当然ながら、介護施設等でクラスターが発生しますと多くの方が亡くなるということにつながっていった。

現在は、かなり治療法が分かってきて、死亡率、致死率が下がってきています。ただし、致死率は下がっていますが、先ほどご紹介したように、特效薬はありませんので、治る方がすぐに出るわけではない。逆に亡くなる方が少ない分だけ、ベッドを塞いでしまうということが起こってしまうので、現在のうちに、医療体制が緊迫するということが起こってくるわけです。

そういう意味で、重症化を予防して、重症用のベッドを使うことが減れば、それだけでもかなり医療体制が楽になりますから、われわれの社会活動にも、その分プラスになると思います。

##### **(スライド 6)**

現在、新型コロナに関する治療薬としては、レムデシビル、ステロイドの一種のデキサメタゾン、抗炎症薬の一つであるバリシチニブという 3 つの薬が日本では認められています。アビガンに関しては、残念ながら、まだ治験をやっているということで、現状では使えません。

ただ、これらは全て中等症から重症になるのを防ぐというもので、重症の方が改善する、あるいは中等症の方がすぐよくなるという効果はありません。ですから、まだまだしばらくの間は、残念ながら、新型コロナに対する対策をしっかりしていけないと、いつまた今回のような事態になるか分からない。

そういう意味で、この治療薬とワクチンという両輪が整った時が、昔ながらの元の生活に戻る時期になろうかと思います。これは残念ながら、あと数年はかかると思います。

##### **(スライド 7)**

ただ、一方で、ゲームチェンジャーとしてのワクチンの登場によって、完全とは言いませんが、かなり元の生活に戻る可能性が出てきました。

今回、日本政府が購入しているワクチンは、ファイザー社のもので RNA ワクチンで、モデルナ社も同じです。

一方、承認はされましたが、現時点では使用が決まっておらず、先日台湾に供与されたのが、アストラゼネカ社のアデノウイルスベクターワクチンというものです。

#### **4 種類のワクチンの特徴**

これを今日は簡単にご紹介していこうと思うのですが、基本的に新型コロナのワクチンの種類は、大きく分けると 4 種類に分けられます。

RNA ワクチンは核酸ワクチンと言われまして、新型コロナウイルスのスパイクタンパクを体内で作ることによって、これを異物と認識させ、いわゆる中和抗体を作らせて、新型コロナウイルスが来た場合、その感染を防ぐ、

これがワクチンのメカニズムになりますが、この新型コロナウイルスのタンパク質を作らせるために、ウイルスの遺伝子情報を mRNA の形で入れるのが RNA ワクチンということになります。

後ほどご紹介しますが、私どもが行っているのは、DNA ワクチンです。接種すると DNA、RNA、そしてタンパク質ができますから、原理は一緒なのですが、できる場所が違うということで、それぞれ特徴があります。

RNA ワクチンは、後ほどご紹介するように、非常に有効性が高い。これは、本当に過去のワクチンと比べても大変優れていると思います。

ただし欠点は、RNA というのは非常に不安定ですので、脂質の膜に包んでいます。この脂質の膜にポリエチレングリコール (PEG) が用いられているので、アナフィラキシー反応が起きると言われています。また、この脂質の膜が不安定なために、保存期間が短い。当初言われたように、ファイザー社の場合はマイナス 70℃での保存が必要である。また、輸送等にも注意を払う必要がある、ということが分かってきています。

一方、われわれの DNA ワクチンは、この脂質の膜を使いません。したがって、それだけ安定性が高い。ただし、DNA から mRNA ができて、タンパクができますから、一度メッセンジャーに変わるというワンステップが余分に入ります。そのために、残念ながら、RNA ワクチンほどの効率がないということが言えるかと思います。モダリティ (Modality) と言いますが、それぞれ技術ごとにメリット・デメリット、アドバンテージ・ディスアドバンテージがあると考えていただけたらと思います。

ちなみに、アストラゼネカ社のアデノウイルスベクターワクチンも原理は同じでして、アデノウイルスという風邪のウイルスの中に、新型コロナウイルスのスパイクタンパクの遺伝子を入れて注射します。DNA から mRNA を作り、タンパクを作るということです。ただし、アデノウイルスという風邪のウイルスを利用

するために、風邪様の副反応が起きるし、またアデノウイルスそのものがウイルスですので、注射をすることでアデノウイルスに対する抗体ができてしまいます。

したがって、時間を置いて再度投与した場合、アデノウイルスに対する抗体があるために、効果が著しく落ちる。あるいは、アストラゼネカ社はチンパンジーのアデノウイルスを使うのですが、ほかのロシアのスプートニク V とか、ジョンソン・エンド・ジョンソン、中国のカンシノはヒトのアデノウイルスを使っていますから、過去にアデノウイルスにかかった方は抗体があるために、効果が落ちると言われています。そういう意味で、先ほど言いましたメリット・デメリットがある。

### インフルエンザには生ワクチンと不活化ワクチン

ちなみに、従来行われていたインフルエンザのワクチンは、この中で言いますと、ウイルスワクチンです。これはウイルスそのものを用いるという方法で、生ワクチンというウイルスそのものを用いる手法と、不活化ワクチン、ウイルスの活性を落として用いる方法があります。

今回、中国のシノファーマが実用化していますのは、この不活化ワクチンというタイプで、ウイルスの活性を何らかの方法で弱くして、細胞の中で増やしていく。

従来のインフルエンザの増やし方は、インフルエンザウイルスを不活化した後に鳥の卵に打ちます。生きている鳥の卵です。なぜかという、ウイルスは生きている細胞でしか増えません。死んだ細胞の中に入れては増えませんので、生きた有精卵の中に入れて、卵がヒヨコにかえるところまで孵化していきます。その孵化直前にウイルスがたくさん増えていますので、それを取り出して打つというのがインフルエンザのワクチンです。

この方法は従来から使われていまして、非常に安定性も高いし、副反応もいろいろ分かっているいいのですが、一方で、新型コロナウイルスのように未知のものに対しては開発

に時間がかかります。なぜかという、不活化の方法がまず分かりません。それから、ウイルスが増える方法が分かりません。

実は、新型コロナウイルスは、インフルエンザで使う鳥の卵では増えません。ミドリザルの腎臓の細胞を使ったベロ細胞という細胞でしか増えてきません。したがって、このウイルス細胞のワクチンを作るのは時間がかかることになります。

日本では、KM バイオロジクスさんがいま臨床試験に入っています。海外で最終的な試験まで終わったのは中国の不活化ワクチンのみで、インドのものは緊急使用、途中で使用していますから、ちょっと条件が違いますが、その意味で、時間がかかるというのが最大のデメリットになります。有効性も、後ほどご紹介しますが、細胞性免疫と言いまして、ウイルスはが増えている細胞を殺す力、こういうものがないので、有効性もあまり高くないと言われています。インフルエンザのワクチンも、大体 40～50%の有効性で、かつ効いている期間も半年程度と短いと一般的には言われています。

一方、塩野義製薬さんがやっているのは組み換えタンパク質を使うものです。ウイルスそのものではなくて、ウイルスのスパイクの遺伝子をもとに、先に外でタンパク質を作ります。ウイルスの遺伝情報を使う RNA ワクチンとか DNA ワクチンは体内で作らせるのですが、この場合は外で作らせてやります。それを投与するという手法になります。

さらに、ここから発展して、ウイルスそのものの構造とよく似たものを作るというのが VLP、“Virus Like Particle”と言います。ウイルスと似たような人工物を作るもので、大阪大学の微生物病研究所の松浦善治先生らが開発されていますが、こういう手法もあります。

先ほど言いましたように、それぞれメリット・デメリットがあるということで、現在、世界中で開発競争が進んできたという経緯になります。

## (スライド 8)

今回、幸いにして日本は、アストラゼネカ社、ファイザー、モデルナの 3 種類のワクチンを確保することができました。

特に、一番有効性が高く、現時点で承認されている中では副反応も限定的な RNA ワクチンであるファイザー社とモデルナ社のものを人口分、あるいはそれ以上確保できたというのは非常によかったと思います。

## ワクチン接種の現状と課題

現在、接種が進んでいるファイザー社のものは自治体中心、そしてモデルナ社のものは自衛隊の大規模接種センターあるいは職域接種ということで今後進む予定になっています。

ワクチン接種に関して、新しく法律ができて、医療関係者・65 歳以上の高齢者・基礎疾患のあるようなハイリスクの方、この順番で進んでいきますし、もうすでに、一部では 65 歳以下の方への接種も進んでいる。

費用に関しては、全額公費負担です。また、副反応が起きた場合は国が面倒をみる国家賠償だということで、接種体制に関しては、かなり安心してできる体制が整ったと思います。

先ほどご紹介したように、有効性も非常に高いということで、これからオリンピックに向けて、あと 50 日弱ありますが、ワクチンの接種が進めば、市中感染と言うか感染自体のペースも落ちてきて、医療体制の逼迫も改善するでしょう。1 日 100 万人という総理の目標がありましたけれども、このペースで進めば、その点に関してはかなり改善するのではないかなと思っています。

ただし、実はまだ長期間の有効性は分かりません。現時点では 1 年ぐらいの可能性が高いのではないかと考えられていまして、毎年接種が必要になる可能性はあります。その場合、1 回目と 2 回目のワクチンが異なるということも出てきますし、逆に、後ほどご紹介しますが、ファイザー社の RNA ワクチンはそれなりに副反応がありますから、もし 3 回目にいま以上の副反応が出ることになると、違っ

たタイプのほうがいいということにもなるかと思いますが。この辺りのところが、今年の後半に向けて、一つの課題になるかと思います。

#### (スライド 10)

日本で行われたファイザー社の治験での副反応ですが、基本的には、1 回目の副反応は極めて限定的です。37.5℃以上の発熱の方が 14%、疲労感、頭痛等もありますが、2 回目に比べるとかなり軽度です。

一方、2 回目は、37.5℃以上の発熱の方が約 30%以上。疲労感も 60%、頭痛も 44%、悪寒も 45.7%で、この副反応は命には問題ありませんけれども、実際に投与された方から言うと、重いものがあるというのも事実として分かってきています。

当初懸念されたアナフィラキシーですが、これは 10 万人に 1 人ぐらいの頻度です。インフルエンザでは 100 万人に 1 人と言われてますから、それよりは高いのですが、一方で、アナフィラキシーが起こるということが分かっているれば、対応は可能です。その意味で、このファイザー社、モデルナ社の RNA ワクチンは大体同じようなデータなのですが、それほど深刻な副反応ではなかったことは非常によかったと思います。

### 接種者のデータから見た副反応

#### (スライド 11)

その後、先行して行われた医療関係者のデータがまとまってきています。これも見て分かりますように、1 回目接種後は、実はそれほど発熱等もありません。しかし、2 回目接種では、特に 2 日目がピークになりますが、35%近い発熱が出ていますし、38℃以上の方も十数%いらっしゃいます。これは特に若年者や女性の方に多いことが分かってきています。高齢者では、若い方の 3 分の 1 ぐらいの副反応ということですので、これから若年の方の接種が進むと、副反応の話がいまよりも出てくることは十分あり得ると思います。

#### (スライド 12)

頭痛、倦怠感等も、1 回目は大したことありませんが、2 回目では、かなりシビアな方もいらっしゃるって、2 日目、3 日目あたりはワクチンの接種に伴う休暇を取るなり、あるいはワクチンを打つ日を週末にするなどして、何か工夫をしたほうが良いようなデータになってきています。

先ほどご紹介したように、この副反応の頻度は低いのですが、若い方になると上がってくる。

今回、ワクチン接種で一番懸念されるのは、アメリカの例でも出ていますように、どこまでワクチンを打ってあげるか。集団免疫という考え方は、皆さんお聞きになっていると思いますが、7 割ぐらいの方が新型コロナにかからない——ワクチンであれ感染でもいいのですが——そういう状況がでると、基本的にウイルスはなくなっていくことが知られています。

なぜかという、先ほどご紹介したように、ウイルスは生きた細胞でしか増えません。したがって、ワクチンを接種した方や、感染した方は中和抗体ができていますので、もうウイルス自体が増えるのには適していない。器としては不適合なのです。残った 3 割の方の器の中で増えて、それぞれがうつし合うということになると、いずれうつる器、増える器がなくなりますから、ウイルスは消えてなくなる。

ところが、このワクチンの接種が進まず、十分な器が残っている環境では、ワクチンが効かないタイプの変異型が増えてくる可能性が高まります。そうすると、本来は集団免疫が成立しかかっても、新しい変異株が流行し出すと、元の木阿弥になってしまいます。

インフルエンザは、毎年ワクチンを打っているのに流行が収まらないのは、接種率が低いということ、有効性が低いという点、それからワクチンの効いている期間が短い、こういったことが原因となって、集団免疫が成立しないために、常にどこかに新しいウイルスが増えてきているために続くわけです。

今回の新型コロナウイルスに対するワクチンも、現状では、アメリカ、日本も含め、特に若い方が、先ほど副反応を紹介したように、新型コロナにかかったよりも、場合によっては重い副反応が出ます。そのために、接種が進まないということになると、なかなか流行自体が収まらないということにつながりかねません。WHO（世界保健機関）が言っているように、先進国だけ打っても、発展途上国が残っていれば、そちらで変異株が出て、また再上陸することも起こり得ます。本当は可及的速やかに多くの方が、しかも有効性のあるワクチンを打つことが重要になってきます。

現在、ワクチンを接種しても、なかなか収まらないインドやチリは中国製ワクチンを打っています。おそらく変異株に対して不活化ワクチンの効果が落ちているために、感染が落ち着かないのではないかと。こういう状況が先進国で再度起こると、また経済が非常に混乱しますので、その意味でも、早急に多くの方にワクチンを打つことは非常に重要な課題だと言えるかと思います。

### アストラゼネカの血栓問題

#### （スライド 13）

そのほかのワクチン、アストラゼネカ社のものは、先ほどご紹介したように、チンパンジーのアデノウイルスを用いています。副反応は、倦怠感、頭痛と風邪様の症状があるのですが、少し看過できないものとしては、血栓の問題がありました。

アデノウイルスは、もともと遺伝子治療の技術として用いられたもので、血管内皮細胞、いわゆる血管の内側の細胞にも感染を起こします。そのために血栓が起きるのではないかとということが分かってきます。ほかのアデノウイルスを使ったジョンソン・エンド・ジョンソン等のものでも同じように副反応としての血栓が起こっています。おそらくこれは、アデノウイルスを使うことによる、いわゆるモダリティ技術によって起こる副反応だと考えられます。

厄介なのは、この副反応が若い女性の方、リスクが少ない方で起こっていることです。一方、高齢者に限定してはどうかという話も出てくるのですが、高齢者の方はいくつと、風邪を引いている方が多いこともあって、アデノウイルスベクターの有効性が低いことも分かっています。

事実、国によっては高齢者の接種ではアストラゼネカ社のものは推奨しないという国もありますし、逆に若い方でも推奨しない国もあります。ノルウェーは使用しないと言っていますし、アメリカも、実はアストラゼネカ社に関しては承認もしていません。1 億人分以上だったと思いますが、購入したワクチンをメキシコとカナダに譲るといいますか、送るという発表をしていますので、その意味で、少し使いにくいワクチンかなと思います。

現状では、より有効性が高く副反応が少ない RNA ワクチンが人数分ありますので、現在、政府が進めているようなファイザー社とモデルナ社を中心に接種を進めていくのが、リーズナブルではないかと思っています。現在、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 6,000 万人分ありますから、今回、台湾に贈ったように、ほかの困っている発展途上国等に早期にお譲りして、できるだけ多くの国にワクチンが行き渡るお手伝いをするのがいいのではないかと思います。

これは保存期間が半年しかありません。早くしないと無駄になりますので、その意味でも、速やかな戦略を立てることが重要かと思っています。

#### （スライド 14）

現在、日本政府が購入を約束し、実際に進んでいるのがファイザー社とモデルナ社の RNA ワクチンです。アストラゼネカ社のものは承認はされましたが、いまのところ国内での接種の予定はついていませんので、海外に今後は供するという方向になるかと思っています。

## 日本で臨床試験に入っている4つのワクチン

一方、国内では、現在臨床試験に入っている会社が4つあります。私どもとアンジェスがやっているDNAワクチン。これは遺伝子組み換えで、ファイザー社やモデルナ社のRNAワクチンと非常によく似たメカニズムになります。

それから塩野義製薬さんの組み換えタンパク質ワクチン、KM バイオロジクスさんの不活化ワクチン、第一三共さんのmRNA ワクチン、この3つがそれぞれ日本国内で臨床試験に入っている。

私どもはPhase II/IIIということで次のステップに進んでいますので、いまのところ一番実用化に近いグループということになるかと思います。

### (スライド 15)

少し私どものデータをご紹介したいと思います。基本原理はRNA ワクチンと同じで、新型コロナウイルスのスパイクタンパクの遺伝子情報を、プラスミドDNAの中に組み込んで筋肉注射を行います。

そうすると、筋肉内でスパイクタンパクだけができます。このスパイクタンパクに対して抗体ができて、新型コロナウイルスが外から来たときに、異物であるスパイクタンパクに抗体がくっついてウイルスの感染を防ぐ、こういう原理になっているわけです。

先ほどご紹介したように、RNAではなくて、DNAの段階から入れるというのが、ファイザー社、モデルナ社との違いということになります。

## 遺伝子治療用製品がDNA ワクチンのベース

### (スライド 16)

なぜ私どもがRNA ワクチンではなくDNA ワクチンに乗り出したかということですが、実は私ども、DNAに関して、過去に医薬品として実用化したという経験があります。プラットフォーム技術として、いろいろなノウハウや安全性情報等を持っていたので、DNA

を実用化するのが一番早いだろうと考えて、2020年3月からワクチンの研究に乗り出しました。

そのベースになっているのが、コラテジェンという、糖尿病患者さんで潰瘍、傷ができて治らない方に、血管再生を促すことによって治療する、日本で初めての遺伝子治療用製品です。これを実用化したことが背景として挙げられます。2019年に再生医療等製品として認可を取り、実際に現在発売されています。

構造は、ヒトのHGF（ヒト肝細胞増殖因子）の遺伝子——血管を再生する物質なのですが——この部分を、新型コロナウイルスのスパイクタンパクに置き換えて使っています。カセットのように、ある部分だけを取り出して入れ替えることができるわけです。これが後ほどご紹介します変異株にもすぐ対応できるという理由でして、ベースとしての技術がすでにでき上がっていますので、この部分を入れ替えるだけで、すぐにワクチンを製造することができるというのがメリットになっています。

### (スライド 17)

少しオリジナルの肝細胞増殖因子を使ったコラテジェンの話をしたいと思います。このコラテジェンは、ヒト肝細胞増殖因子、名前のとおり、肝臓を再生する因子として日本で見つかった日の丸の遺伝子です。

このHGFは、当初、肝臓を最も強力に再生させるということで見つかったのですが、その後、血管とかリンパ球とか、いろんな部分を再生させることが分かってきました。私どもは、その中でも血管を再生することに注目して、糖尿病の方の潰瘍、傷が治らない方に対して、遺伝子治療の製品として開発を進めてきました。

### (スライド 18)

こちらがイメージ図ですが、下の黄色い丸がプラスミドDNAです。青色の粒子がHGFのタンパクです。HGFは血管を再生しますので、周囲に漏れていくと、元の血管に働いて小枝が伸びていきます。そうしますと、側副血行

路と言いますが、新しい血管が伸びてくる。

#### (スライド 19)

これは実際に私どもが治療した方の例です。潰瘍によってこの方は非常に足の色が悪いのがお分かりになると思います。左が血管を造影した写真で、黒いのが血管です。これはかかとの辺りでして、ここから先は血管がほとんどありません。

通常このような糖尿病性の潰瘍で、足に血流のない方は、バイパス手術といって自分の血管を使って人工血管を作ったり、あるいは人工血管でつないで治療したりするのですが、そういう手法が取れない。

そこで、ここに HGF の遺伝子を注射すると、右のように血管が再生されて、血流が増えたことによって色もよくなっているのが分かります。潰瘍もこのように治療できることが分かりまして、プラセボ（偽物の薬）との比較試験を経て、2019 年に国内で初めての遺伝子治療製品として発売をしています。

#### (スライド 20)

実は、このコラテジェンは、世界で初めての DNA を使った製品でして、われわれはワクチンは実用化していませんが、この DNA を用いたものは実用化できていますので、この技術を用いて、DNA ワクチンの開発に乗り出したということになります。

#### (スライド 21)

先ほどご紹介したように、コラテジェンと同じプラスミドを使って HGF の遺伝子を取り除き、そこに新型コロナのスパイクの遺伝子を入れて動物実験をして、実際の安全性を経てヒトの試験に入りました。

DNA ワクチンに関しては、アンジェス社のパートナー企業でバイカル社というところが、炭疽菌とか各種のウイルスとか細菌に対する DNA ワクチンの開発をしています。すでに 1,400 人以上の方に投与されて、それらのデータが、長期間のデータも含めて明らかになっていまして、安全性に対する懸念はないということで、非常に安全性が高いということがすでに分かっています。

そうしたことから、私どもはこの DNA ワクチンの開発は、新型コロナウイルスに対しても有効ではないかということで実際に行ってまいりました。

#### 「欧州型」にも DNA ワクチンは有効

#### (スライド 22)

DNA ワクチンの前臨床試験、動物での試験の評価をご覧ください。ここではハムスターを用いています。なぜハムスターかというと、実は、新型コロナウイルス、特に最初の武漢型はネズミには感染しません。したがって、動物モデルがなかなかなかったので、治療薬の開発も進まなかったという経緯があります。

ハムスターは新型コロナに感染するのですが、肺炎等の症状は出ず、体重減少という症状が出ます。その減少を抑制するかどうかを見たのがこちらの試験ですが、実際に新型コロナウイルスの発症を予防できたことが分かりました。

ここで「欧州型」と書いていますが、もともと日本では、2020 年 3 月頃は、中国型、武漢型がはやっていました。その後、武漢型は最初の緊急事態宣言で抑え込まれて、今年の春以降、ヨーロッパ型と言われる変異した新型コロナウイルスが日本に入ってきています。おそらく 3 月、4 月にスペイン等に旅行した方々が持ち込んだのではないかとされていますが、現在のイギリス株等の流行の前は、欧州型が実は流行しています。

この欧州型は、すでにオリジナルの武漢型に比べると、飛沫感染力が高く感染力が上がったタイプの変異型が主流になっています。第 2 波、第 3 波の緊急事態宣言でなかなか感染数が減らなかったのは、感染力がオリジナル型よりも上がっていたのが原因ではないかと思われています。

第 4 波では、ヨーロッパ型からイギリス型等に変異をしたということで、さらに緊急事態宣言の効果が弱くなっている。こういうことが変異株の流行とともに起こっています。

#### (スライド 23)

欧州型と言われる、スパイクタンパクに D614G 変異（スパイクタンパク質の 614 番目のアミノ酸が、アスパラギン酸からグリシンに置換されている）を有するものは、オリジナルの中国タイプに比べますと、感染力が大体 1.5 倍ぐらいに上がっていると言われていました。

これは東京大学の河岡義裕先生のデータですが、ハムスターを 5 cm 離して飼うのです。本来なら接触感染が起こらないので、飛沫感染、唾等が飛んで起こる感染しかあり得ないわけです。

武漢型では、2 日後、ウイルスは検出できなかった、感染は起きなかったわけです。ところが、欧州型では、2 日後の時点で、8 ペア中 5 ペアでウイルスが検出され、感染が起こったということが分かりました。昨年時点ですでに日本で主流になっていた欧州型の変異株はより危険だったということが分かります。

#### （スライド 24）

少なくとも、この欧州型に対しては、私どもの DNA ワクチンも効果があることが分かっています。これは武漢型と欧州型を比較していますが、同じように抗体ができて、中和活性を持つことが明らかになっています。

ファイザー社、モデルナ社のものを含め、先行しているワクチン開発は、ほとんど中国型です。ただ中国型でも、欧州型やイギリス型等にも効果を示すことが明らかになっていますので、現時点では、十分ワクチンの効果はあると言っているのではないかと思います。

ちなみに、国内メーカーでは、KM バイオロジクスさんだけが、一番開発が遅れましたので、逆にヨーロッパ型を使っています。ただ、変異型に関しては、まだ国内メーカーで臨床試験に入ったものはありません。

#### （スライド 25）

こうした結果から、私どもは 2 つの臨床試験を小規模でまず行いました。30 例規模の大阪市立大学と大阪大学で行い、現在は Phase II / III の試験を、関東と関西の病院で、約

500 例で、プラセボを入れた試験が進んでいます。

#### （スライド 26）

違いは何かというと、大阪大学の試験では、投与間隔を変えています。

DNA ワクチンは、RNA ワクチンでもそうだが、筋肉内に投与しないと、基本的に遺伝子を発現しません。筋肉内投与という方法は従来のワクチンとは違う方法なわけです。

私どもが試したのは、2mg を 2 週間間隔で 2 回接種した群、それから 2mg を 4 週間間隔で 2 回接種した群、そして 2mg を 2 週間ごとに 3 回打った群、これを大阪大学の試験で試しました。

安全性に関しては、特に重篤な副反応はなく、忍容性と言いますが、安全性が確認されました。

また、免疫原性、実際に中和抗体ができるかどうかは、実際確認ができていますし、細胞性免疫という、ウイルスが増えている細胞を殺す力もあることが確認できています。

#### （スライド 27）

安全性に関しては、先日の日本医療研究開発機構（AMED）の発表会で紹介しましたけれども、最初の 30 例の試験では、当然ながら注射をしますので、ワクチン接種部位での痛みというのはありますが、そのほかに、発熱とか疲労感、悪寒、こういったものが特に出ていないということで、RNA ワクチンに比べると、副反応に関しては明らかに少ないという結果になってきています。

### 免疫が働くメカニズムとワクチン

#### （スライド 28）

皆さん理系の方ばかりではないと思いますので、少し免疫のお話をしたいと思います。

免疫というのは、体外から侵入した病原体や異物に対して、そこから免れようということで、体の中で起こるメカニズムです。大きく分けると二つあります一つは、自然免疫、もう一つは獲得免疫。

自然免疫というのは、入ってきてすぐに対応するもので、例えて言うと、警察みたいなものです。すぐに表れる。ただし、すぐに表れるので、あまり強力だと自分で自分の体を間違えて攻撃する、これが自己免疫疾患にもつながるのですが、そういうことにもなりかねませんので、それほど強力ではありません。

一方、撃退できなかった場合に備えて獲得免疫というものがあります。これが実はワクチンのメカニズムになります。獲得免疫というのは自衛隊みたいなもので、敵はこいつなんだということを覚えてうえて、最大限の攻撃を仕掛けるというものです。

攻撃の仕方は二つあります。一つは、液性免疫。この液性免疫が、よく言われる抗体です。メカニズムは、ヘルパーT細胞という司令塔がB細胞という細胞に命令を出して、このB細胞が新型コロナウイルスに対する抗体を作っているわけです。そのことによって、新型コロナウイルスの感染を防ぐ。

また、ウイルスは体内で増えていきます。生きた細胞で増える。ですから、感染してすぐに悪くなるわけではなくて、感染して体の中でウイルスが増えて出ていきます。そして、ほかの細胞に感染をして、どんどん増えていくことで症状がひどくなっていきます。

その過程で、ウイルスが一旦増えて外へ飛び出る場合もあります。飛び出て、再度スパイクタンパクの力によって体内に入ってくなくてはいけないのですが、その部分を防ぎますので、発症だけではなく、重症化の予防にも効果があるのが、B細胞由来の液性免疫——液というのは血液の液です——です。

もう一つメカニズムがあって、それが細胞性免疫です。細胞性免疫というのは、ヘルパーT細胞からキラーT細胞——名前のとおり、殺し屋のT細胞です——この殺し屋のT細胞に司令を出して、ウイルスが増殖している細胞を攻撃します。ウイルスが外に出て、再度感染する前に、敵の本拠地を攻撃していくわけです。それによって重症化をするのを防ぐことができるし、発症を予防できると考えら

れています。

この細胞性免疫がなぜ重要かといいますと、一つは、ウイルスが体に入って抗体ができる前に起こる現象だということです。

そしてもう一つは、この細胞性免疫は、スパイクタンパクの形状に関係ありません。すなわち変異株に関係なく攻撃をすることができます。したがって、今後、変異株がもし増えてくるのであれば、この細胞性免疫もあつたほうが、より変異株に対応できる。そういう意味で、この2段階構えになっていることが重要になっています。

ワクチンの中でも、不活化ワクチンや組み換えタンパク質ワクチンのように、外からスパイクタンパクを入れるものは、この中和抗体の液性免疫だけを持ちます。

一方、DNAやRNAワクチン、あるいはアデノウイルスを用いたワクチンは、体内でこのスパイクタンパクができますから、細胞性免疫も起こってきます。それだけ有効性も高く、かつ強力であると一般的には考えられています。

## DNA ワクチンの特徴と有効性

### (スライド 29)

DNA ワクチンは、この液性免疫と細胞性免疫の両方を持つことがすでに明らかになっていまして、WHO から昨年出た「ワクチンガイドライン」に、DNA ワクチンの特徴がすでにまとめられています。

一つは、先ほどご紹介した相手型が特異的なB細胞刺激による中和抗体の産生。これは液性免疫です。それから、Tリンパ球活性化による細胞性免疫の惹起、という二つのメカニズムがある。

また、様々な抗原に対して容易に対応できる。変異株にも対応できることも記載されています。

安全性に関しては、良好な安全性が確認され、ゲノム遺伝子への挿入はされない。非常に安全だということが記載されています。

また、もう一つ重要なのは、ベクターに対する抗体産生がなく、繰り返し投与が可能なことです。要するに、何回投与しても効果を発揮するというので、毎年投与するようなケースには、非常に適したワクチンだということが書かれています。

また製造が容易であることや、製剤の安定性に優れている、長期備蓄ができるといったようなことが WHO によって認められています。

#### (スライド 30)

先日の AMED の発表会で、私ども、最初の大阪大学での Phase I / II 試験の免疫原性の結果を発表しました。

液性免疫ですが、2mg の 2 週間隔投与では 10 人中 5 人、そして 4 週間隔 2 回投与では 7 人、3 回投与しますと 100%、全例で中和抗体ができていたことが確認されました。

一方、細胞性免疫は、2 週間隔で 80%、4 週間隔で 90%、3 回投与で 90%。それぞれの群ごとに見ますと、液性免疫か細胞性免疫のどちらかを持つということでは、2 週間隔では 100%、4 週間隔で 90%、3 回投与では 100% ということです。縦軸で見えますと、どちらかが出る方は 30 例で 97% と、ほとんどの方が何らかの免疫原性の反応が見られているという結果を得ています。

ただ、ファイザー社の RNA ワクチンは非常に効果が高いので、それに比べますと、残念ながら、効果は多少弱いかなと思っています。しかし、この数字からみますと、海外で承認されているワクチンと比べても、アストラゼネカ社製で 70% 程度、中国製のもので 50~70 と言われているから、同程度のワクチンとしての有効性はあるのではないかなと思っています。

#### (スライド 31)

また、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) から、ワクチンを認める基準値として、中和抗体の陽転率、すなわち前値から 4 倍以上上がったかどうかをみるというのが発表されています。そちらの基準でみると、2mg を 4 週間隔 2 回で 60%、3 回投与群では 70% です。それ

で細胞性免疫もあるということで、私どもとしては、ファイザー社のものには残念ながら及びませんけれども、国際的にもまあまあのものかなと思っています。

#### (スライド 32)

これが先ほどご紹介した細胞性免疫のデータです。ウイルスの感染後、最初に T 細胞 (T Cell) が出て、ウイルスが増えようとしている細胞を攻撃します。それでも効果が出なければ、次に中和抗体 (IgG) が出て重症化を防ぐ、こういうメカニズムになっています。

実際に回復患者さんで調べた結果をみると、重症の患者さんでは、中和抗体が 100% できていますが、軽症や無症状者の方は、中和抗体の割合が 50% に及ばないようなケースも出ています。

ただ、そういうケースでも、細胞性免疫は獲得されており、再感染をある程度防ぐことが分かっています。その意味で、ワクチンのメカニズムとして、液性免疫と細胞性免疫の両方あることが、今後の変異株の流行を考えると、重要ではないかなと思っています。

#### (スライド 33)

現在は、Phase II / III の治験結果の解析を進めているところですが、安全性情報に関しては、先ほどの小規模の試験と同じ結果が出ていまして、特に問題はありません。発熱等も、RNA ワクチンとは違った安全性の高い結果になっていると考えています。

### 変異株とワクチンの効果

#### (スライド 33)

少し変異株のお話もしようと思います。変異株に関しては、現在、イギリス株、ブラジル株、インド株、そして南アフリカ株というのが、「アルファ」、「ベータ」、「ガンマ」、「デルタ」ということで記載され、非常に警戒をされています。

この変異株には二つの要素があって、一つは、変異をすることで感染力が高まる。先ほどの欧州型は、もともとの中国型に比べて 1.5 倍高まっていました。この欧州型がさら

に 1.5 倍高まったのがイギリス型です。そうすると、 $1.5 \times 1.5$  ですから、オリジナルのものから比べると 2 倍近く感染力が高まっています。それだけ早くほかの方にうつるということです。

このイギリス型よりもさらに感染力が高いのがインド型で、実際イギリスでは、インド型に置き換わりつつあります。ただし、感染力が強いことと、ワクチンが効くか効かないかという話は別問題です。実際、イギリス型に関しては、あるいはインド型も、既存のワクチンがある程度効果を発揮すると言われていています。

一方、ワクチンの効果が弱くなるタイプもあります。その代表が南アフリカ型です。南アフリカ型では、ファイザー社、モデルナ社のワクチンを打った後の患者さんの血液を調べたデータを見て分かるように、半分ぐらい、有効性が落ちています。効率が 5 割以下、7 割ぐらい減るのです。そうしますと、これはワクチンの効果がないタイプの変異ということになります。

ただし、このタイプの変異、少なくとも南アフリカ型は、感染力が強くありません。したがって、感染力が非常に高いインド型とかイギリス型があれば、そちらにどんどん感染していきますので、これは広がりません。

ところが、今後ワクチンの接種が進んで、しかも中途半端にワクチンが接種されて、このインド型などが減る一方、南アフリカ型が増えてくると、ワクチンの効果がなくなりますので、再度作り直さなければいけないということが起こり得ます。

実際にファイザー社とモデルナ社は、すでに南アフリカ型のワクチン接種の臨床試験に入っています。

そういう意味で、今後、ワクチンに関しては、どれだけ感染力が強いかという観点と、ワクチンが効きにくいかどうか、この 2 つの観点から調べていく必要があります。

#### (スライド 34)

これはブラジル株を調べたものですが、ブ

ラジル株に対しても、中和活性がやはり落ちることが RNA ワクチンでも分かってきています。

#### (スライド 35)

一方、DNA ワクチンは——米アイノビオ・ファーマスーティカル社が先行しているのですが——中和抗体価は下がらないのですが、中和活性をみると、ブラジル株ではそんなに落ちていませんが、南アフリカ型ではかなり落ちています。7 分の 1 ですから、30% ぐらい落ちています。

そういう意味で、使っているワクチンの種類によって、それぞれの変異株に対する効果が異なりますので、この辺りも今後、変異株が出たときに、対応として重要になってきます。

### 変異株に対応する DNA ワクチンを作る

#### (スライド 36)

私どもの場合はどうかというと、われわれの結果はこちらになりますが、イギリス型では 1.55 倍。要するに 30% ぐらい下がっているということです。ブラジル株も同程度ですので、若干は弱くなりますが、効果はあると考えられます。

また、イギリス株に関しては、武漢型とあまり変わりませんので、これは十分有効性がある。最近では、実際に感染予防ができるということも私どもは調べています。

ただ、南アフリカ型に関しては、私ども DNA ワクチンもかなり効果が落ちますので、ここに関しては、やはり再度作り直していく必要があるだろうと思っています。

#### (スライド 37)

すでに南アフリカ型に関しては、変異型対応の DNA ワクチンの設計が進み、現在、動物実験で効果を検証しています。

そのほか随時、アルファ型のイギリス型は既存のものも効果がありますので、こちらは特に対応を考えていませんが、ガンマ型のブラジル型、デルタ型のインド型に対しては、

効果が十分ないようであれば、さらに DNA ワクチンを作って対応しようと考えています。

特にアストラゼネカ社のワクチンは、南アフリカ型では 10%しか有効性がなかったという報告が出ています。今後変異が進むにつれて、こうした変異に対応したワクチンも、それぞれ、地域ごとの流行等もあり得ますので、考えておく必要があります。

一番最悪のシナリオとしては、日本型が出た場合で、海外のワクチン会社が対応してくれないと、日本だけが鎖国されることになりかねません。現状でも、地域ごとにローカルな、非常に局所的な感染が広がっています。そうすると、全てのタイプにファイザー社とモデルナ社だけで対応するというのは、難しいかなと思います。やはり日本、アジアで起こる変異に対しては、日本の国産ワクチンをしっかり実用化して対応していく必要があるのだらうと思います。

基本的に、変異が若干ややこしいのは、N501Y 変異（ウイルスのタンパク質の 501 番目のアミノ酸が N＝アスパラギンから Y＝チロシンに変わったもの）です。感染力を高めたタイプで、このタイプを持った状態で変異が進んでいるものが増えてきています。ということは、感染力も強く、かつワクチンも効きにくいタイプが今後増える可能性があります。WHO も、ワクチンの定点観測を強めています。日本でもしっかり監視していく必要があると思います。さらに、変異に対応して、どういうワクチンを作るかを、私ども民間の会社で考えてやっているわけですが、そういうものではなくて、日本全体で対応するとか、G7（主要 7 カ国首脳会議）で対応するとか、何か少し考えていかないと、また変異株が出た場合、元の本阿弥になりかねませんので、国際的な協調も非常に重要ななと思っています。

#### （スライド 38）

そのほか、私ども、もう少しユニバーサルなもの、普遍的なものがないかと思っています。現状はまだセミユニバーサルという

段階ですが、スパイクタンパクの中で中和抗体を作りやすい場所が分かってきています。エピトープ（epitope）と言いますが、そういう場所を見つける。これは非常にサイズが短いので、変異が入りにくいという特徴があります。そうすると、外側に変異が入っても、中和抗体の活性は変わらないことになりますので、多少の変異があっても同様に効くということです。これを日本のファンペップ社と共同で開発も進めており、DNA そのものを変えるという変異型対応と、こういう共通のエピトープをみつけて変異型に対応する、2 つの戦略でいま変異株に対応しようと考えています。

#### （スライド 39）

そのほかに、より有効性を増して投与量を減らせないかと考えています。投与量を減らすと、供給できる量が増えます。その意味で、新しいデバイス、方法の開発にも取り組んでいまして、ダイセル社と一緒に、針なし注射器——火薬の燃焼エネルギーを使うタイプのものですが——こちらを開発して、現在ヒトで臨床試験を行っています。

#### （スライド 40）

こちらは動物実験の結果です。オリジナルの武漢型ウイルスを用いたネズミの実験で、感染が起こったかどうか、肺での新型コロナウイルス量を調べています。完全に抑制されていることや、ヒトの欧州型のウイルスでも同様に感染を防いでいるということで、こうしたデバイスを用いた皮内投与でも有効性があるという結果が出ていますので、いま臨床での検討を進めています。

### オールジャパンで実用化を目指す

#### （スライド 41）

今回は、私ども大阪大学、アンジェス、そして、先ほどご紹介したダイセル社、あるいは新日本科学、ファンペップ。製造に関しては、タカラバイオ、旭硝子、サイティバ、塩野義、ユーロジェンテックの皆さん、AI で FUTURE さん等にご協力いただいていますし、

治験に関しては、EPS、ヒューマン・メタボローム、ペプチド研究所、3D MATRIX さん等にご協力いただいて、まさにオールジャパンの体制で、一日も早い実用化に取り組んでいます。

また、行政では厚生労働省、PMDA には治験の実施を含め大変なご支援をいただいていますし、AMED から補助金を頂いて、今回の研究を進めています。

(スライド 42)

今回、DNA ワクチンということで、RNA ワクチンとは違ったモダリティ技術によって進めています。将来的なことを考えますと、一つのモダリティに頼るのは非常に危険です。なぜかといいますと、何か副反応があった場合、今回のアデノウイルスワクチンがいい例ですが、全部が使いにくくなります。そうすると、いろんなモダリティを持っていることが非常に重要になります。

現在、日本で支援されている 4 社は、私どもは DNA ワクチン、塩野義さんは組み換えのタンパク、KM さんはオリジナルの不活化ワクチン、第一三共さんが RNA ワクチンと、それぞれ違った 4 種類の技術が使われています。このようにそれぞれ違った技術を維持し続けることが、将来的なパンデミックを考慮すると非常に重要です。国内で製造して開発ができることが安全・安心の観点から非常に重要です。

その中でも、特に DNA ワクチンは変異に早く対応できるので、日本国内で現在開発されている中では、DNA ワクチンや RNA ワクチンが非常に早いので、世界的な面からも重要だと思っています。

また、先ほどご紹介したように、アデノウイルスベクターワクチンに関しては、2 回目、3 回目の投与がだんだん無効になっていくものが増えていきます。そうすると、ジョンソン・エンド・ジョンソン社やアストラゼネカ社を接種した方も、2 回目、3 回目には別のタイプのワクチンが必要になりますので、RNA ワクチンや DNA ワクチンの重要性がさらに増してくるだろうと思っています。

(スライド 43)

同じ核酸ワクチンの中でも、DNA ワクチンと RNA ワクチンの違いは何かというと、1 つは、副反応が少ないということですが、もう一つは、DNA ワクチンは非常に安定な長期の保存が可能なことです。RNA ワクチンは半年程度ですが、DNA ワクチンは少なくとも 5 年以上もちます。先ほどの医薬品のコラテジェンの保存期間が 5 年と定められています。これは 5 年間しか調べていないわけで、実際にはもっと長期も可能ですので、変異株に対する備蓄という点では、一番有効性が高いかなと思っています。

現状、-20℃ですけれども、冷蔵保存もできますし、凍結乾燥もできますので、今後より使いやすい方法にしていきたいと思っています。

先ほどもご紹介したように、不活化ワクチンやタンパク質ワクチンは、主に液性免疫で、細胞性免疫が起きりません。一方、DNA ワクチンは細胞性免疫が起きますので、変異株にも対応できるという点では大きな意義があると思っています。

## 抗体検査でワクチンの効果を調べる

(スライド 44)

最後に、新型コロナウイルスの診断に関してもご紹介したいのですが、現在、検査には PCR、抗原、抗体があることは、皆さんご存じだと思います。

抗体に関しては、感染の初期の段階ではつかまえることができないのですが、ワクチンを打ってできるのは IgG 抗体ですので、感染した方と同じように、抗体検査のキットを使って簡易に有効性の判定もできます。

(スライド 47)

これは実際に私どもが使っている 3D マトリックスの抗体検査キットです。これは IgG と IgM の両方測れるのです。これは私自身の抗体検査の内容ですが、一番最初は C と書いているように、感染は全くありません。今回ワクチンを打って、2 回目接種後ですけれども、

IgG のところに線が出ています。これで実際に抗体ができていることが分かりますので、今後、どれぐらいの期間もつかという問題が出てきた中では、例えばこういう抗体検査を使って、抗体がなくなったら再度投与するというようなことも可能だと思います。また、抗体ができていないかどうか、不安であれば、自分でこういうものも使っていただくこともある。

これは 100% というわけにはなかなかいきませんし、できている量もそれぞれの方によって違います。そういう意味でも、ワクチンを打った効果がどれぐらい続くか、どの程度強いのか、そういうことも簡易にみるような方法も重要になってくるのではないかと思います。

#### (スライド 48)

最後になりますけれども、昨年、ジャーナリストの長谷川幸洋さんと、『新型コロナの正体』『どうする！？ 感染爆発！！』という本を出していますし、今回、『新型コロナワクチンを打つ前に読む本』というのも出していますので、よろしければご覧になっていただければと思います。

### < 質 疑 応 答 >

**司会** 最初の質問です。「日本でワクチン開発が欧米に比べて遅れたのは、どういうことでしょうか。これほど感染が広がらず、ビジネスとしてもうからないと判断したということですか。欧米のメーカーの瞬発力——その後ちょっと切れているのですが——そういったことが原因なのか」

**森下** 開発が遅れたのは二つ理由があると思います。

一つは、欧米の場合は、従前からワクチン、特に感染症に対するワクチンに関して、積極的に取り組んできた。ただし、これは製薬メーカーというよりは、ベンチャーが中心になっていた。

先ほど来、ファイザー社と呼んでいますが、正確に言うと、これはドイツのビオンテック

社というベンチャーが開発したワクチンをファイザー社が販売しているだけなのです。

モデルナ社は、ご存じのようにベンチャーです。特にモデルナ社が典型的な例ですけれども、モデルナ社の場合は、アメリカ政府の支援を受けています。その中には、実は軍の支援もあります。

理由は、9.11 の同時多発テロです。ニューヨークでのテロが起きた後、炭疽菌を含めたバイオテロが起きました。そのバイオテロに対して迅速にワクチンを作らなければいけないということで、政府が 10 社以上のベンチャーを中心に資金を出して研究開発を支援してきた。

その中には、製造も入っていて、速やかに多くの方、少なくとも数百万人に供給できるような生産体制を維持してきたということが一つの勝因だろうと思います。

それと米軍が新興感染症、未知のウイルス等が出るような地区に展開する必要もあるので、そうした緊急時のワクチンを作ることが必要だということもあって、継続的な支援が行われてきました。

一方、日本は、そうした支援が全くありませんでしたし、正直、製薬企業もワクチンに関しては、特に従来の感染症ではもうからない、ビジネスにならないということで、やっていなかったということが背景にあります。例えて言うと、向こうはいつでも大リーグの試合に出られるようにブルペンで投げているのに対して、私どもを含め日本では、私どものケースでは、遺伝子を使うということでは同じですから、バットとボールを持っているということでは一緒だったのですが、ソフトボールをやっているところに、いきなり大リーグの試合に出ると言われたようなもので、残念ながら、準備不足だったというのがあるかと思います。

もう一点は、欧米の場合は、感染が自国内で起こった。しかも爆発的な感染ですから、ワクチンの実用化の最後の試験、大規模な発症をみる試験が比較的簡単に行うことができ

た。

日本の場合は、国内での感染は、欧米に比べると 10 分の 1 です。そうした大規模な感染がなかったため、実用化が遅れたという要素もあるかと思います。

ほかには、アメリカの場合、トランプ大統領の「ワープ・スピード計画」の下で、最初に買い取りを決めたのです。期限を切って 1 億人分のワクチンを供給するように、成功しなくても、製造も同時に始めたわけです。そうすると、ワクチン開発が成功したら、同時に供給できるようになる。これが非常に大きくて、日本の場合は、成功してから別途製造の話が始まるので、いつ、どれぐらいの量を供給できるかが明確になっていない。

そうすると、企業の側から言えば、設備投資がそれだけできないということになります。この辺りの日米の支援の差も、残念ながら影響の中に入っているかなと思います。

**司会** この質問は多分皆さんお聞きになりたいことだと思うのですが、「森下教授が開発に携わるアンジェス社製をはじめとする国産ワクチンの供給、実用化は具体的にいつごろになる見通しでしょうか」。

**森下** これは、残念ながら、現時点で、ちょっとはっきり言えません。

先日、政府のワクチン戦略が発表されましたが、その中で、従来の発症率をみる大規模な試験は、WHO 等も認めていますけれども、現実的ではないと言っています。

それに代わる新しい指標等を、WHO と ICMRA（薬事規制当局国際連携組織、国際的な医薬品の開発のための協調機関）が決めて、間もなく発表になる。その内容をみて、改めて指針を出すことになっています。

その内容次第で変わってきますので、現時点では、いつというのは言えませんが、もし抗体価等で、代替的な指標で認められるということであれば、既存の Phase II/III の試験等がそのまま活用できることになる。そうするとかなり早くなる可能性はあると思います。一方で、大規模な試験が要ということにな

れば、これは時間がかかることになるので、本当に政府の決定が決まらないと、私どもとしては、残念ながら、お答えできかねるという状況になっています。

**司会** 次の質問です。「今後開発される変異型ワクチンの場合、2 回接種になりますか、1 回接種になりますか。あと、飲むタイプのワクチンの開発は可能でしょうか」

**森下** 何回接種になるかは現状では分かりませんが、もし既にファイザー社、モデルナ社のものを打っているという条件であれば、ひょっとしたら 1 回でもいけるかもしれません。実際、ファイザー社、モデルナ社は、半年後に、変異型のワクチンを 1 回追加するというプログラムで臨床試験をやっています。われわれも今後そういう試験をやりたいと思っていますが、現状ではちょっとはつきりしない。

飲むワクチンに関しては、基礎研究は進んでいます。臨床へ入っているものはまだないかと思いますが、現時点では、どの程度有用か分かりませんので、実用化に関しては、まだ全く不明だと思います。

**司会** 二つの質問です。「先生方が開発中のワクチンの効果について、ファイザー社ほどではないが、アストラゼネカ製や中国製ぐらいは期待できるとおっしゃいましたが、どのようなデータからそのような感触を得ているのでしょうか」

もう一問、「Ⅲ相試験の実施は、参加者募集の観点から難しさが指摘されています。国際的な議論も踏まえ、アンジェス社製の実用化に向けて、試験実施の展望をお教えてください」。

**森下** 後半についてですが、先ほど来お話ししているように、WHO、ICMRA の議論がどうなるかによって変わってきます。もし海外での試験が必要になれば、東南アジアの国を中心に数万人の試験が必要になる。これはかなり時間がかかるだろうと思います。

試験自体は、国の支援が今後どのように、資金的なものを含めて出るかというのが分か

りません。第3次補正予算で費用は出ていますが、まだ公募されていませんので、こういうものがどうなるかによりますので、私どもがどうなのかというのは、ご説明しかねるところがあります。

一つ目の質問は、抗体の陽性率と細胞性免疫の惹起になりますが、抗体に関しては標準品がないので横の比較はできないのです。そうした中で、各国間でのデータをみていますと、われわれと近いデータもありますので、同じぐらいではないかと。

また、細胞性免疫に関しては非常によいというか、むしろ既存のものよりいいかと思えますので、トータルすると、その辺かなと思います。

アストラゼネカ製で70%、中国製が50%ぐらいと言われているので、そうした意味では、その間ぐらいに入っているのではないかなと考えています。

これは根拠がどの程度あるかと言われると非常に難しいのですが、現状のデータから、私どもの印象としてはそうかなと思います。

**司会** 次です。「中和抗体陽転率について、2週間間隔2回の結果も教えてください」

**森下** この辺の詳細なデータは、今後論文化を予定していますので、そちらのほうで紹介することになるかと思えます。

今回、AMEDの発表会がありましたので、取りまとめたデータを一応ご紹介したということになりますので、ちょっと詳細のところはまた改めてということになるかと思えます。

**司会** 次も二つあります。1点目は、「大阪大学による治験1の2の結果について、お伺いします。免疫原性に関する報告件数は、どの程度の反応が得られたものの件数でしょうか。例えば新型コロナに感染して回復した人が持つ量と、同程度以上などと表現できるものはあるでしょうか」。

**森下** これは非常に重要なご質問なのですが、現状は、報告されているものを含めて、測定系が全てばらばらなので、実はどれぐら

い感染して回復した人が抗体が上がっているか、横の比較ができないのです。さらに、感染して、無症状感染者か、重症感染者かによっても抗体価の量が全然違います。

この点に関して国際標準ができていないことが、大規模な試験をやらなかった場合に代わり得る指標が公表されない理由の一つになっています。私どもは、この点に関して、自分たちのデータで回答できるように、準備をしているところです。現状では、どういう表現をしていいかというのは、非常に難しい回答といたしますか、現時点では、はっきりと回答できるような数字にはなっていません。

**司会** 続いて二点目です。「変異株に関して有力となり得る細胞性免疫という話でしたが、これらは、感染は防げないが、重症化を防ぐ手段として有効と理解すればよろしいでしょうか」

**森下** そうですね、細胞性免疫はウイルスが入ってからしか効果を出しませんので、感染自体は防げません。ただし、場合によっては発症を防げる。先ほどご紹介したように、非常に早期から出ますので、発症に関してもある程度の効果があるようです。

ただし、ウイルスが増えているところの細胞をどんどん壊していきますから、重症化予防に関しては一番有効だと言えるかと思えます。

**司会** 次の質問です。「英国で始めた、健康な人々を意図的に新型コロナウイルスに感染させる『ヒューマンチャレンジ試験』は、ワクチンの有効性を調べるのに有効な方法だと思いますか」

**森下** チャレンジ試験は、試験としては非常に有効だと思います。ただし、現在、新型コロナウイルスの治療薬がないので、重症化した場合に、回復する保証がない。そう考えると、倫理的な問題から、どこまでこの方法ができるかは、なかなか現時点では明確ではありません。また、日本はこういうチャレンジ試験に関しては保守的な考え方をしていますので、この手法で承認されるかどうかとい

うのは、現時点では、お答えしかねるといいますか、分かりかねるところです。

今後、WHOとかICMRA等でこういう議論が出れば、活用するという道もあるかと思いますが、いまの時点では、有効ではあるけれども、現実的かどうかというのはちょっと分からないというお答えになろうかと思います。

**司会** 私から一点うかがいます。先ほどの国産のワクチンの開発とも関係してくるのですけれども、政府のワクチン戦略が出ましたが、まだ曖昧な部分がいっぱいありますが、政府に対して、一番お望みのことは、何でしょうか。

**森下** ワクチン戦略が決まったというのは、非常に画期的だと思っていまして、高く評価をしています。

いままで日本は、こうしたワクチン戦略に関しては、ワクチン産業ビジョンみたいなものは出しましたが、国家戦略として感染症に対してどう立ち向かうかということは明確ではなかった。そこを国家安全保障の観点から定められたということは本当に新しいフェーズに入ったという意味で、重要だと思います。

その中でも、特に重要な点は、日本だけではなくて、アジア各国と共同して向かう、という点です。今回、私どものところは、アジア各国の大使館とか政府からDNAワクチンの供与はできないか、あるいは治験に参加できないか、製造ができないかと、いろんなお話をいただくんですね。それだけワクチンというものが各国の間で重要視されている。中国、アメリカを含めて、ワクチンをもらうということが政治経済に大きな影響を与えますので、その意味で、日本に対する期待感というのは本当に高いかと思います。

政府でも、今後、製造等の支援体制を組むことが記載されていますが、そのときに、従来のように、国内分で十分ではなくて、もしパンデミックが起こった場合、アジアのほかの国にもお出しできるような、少なくとも数億人規模の製造体制をつくるまで、で

できれば踏み込んでいただきたいと思います。そうでなければ、やはりアジアに対する日本の貢献として、ちょっと不十分なのではないかと思います。

私は台湾にも非常に多くの友人がいますけれども、今回、日本からアストラゼネカ社のワクチンを出したということに関しては、非常に大きく評価されています。新聞報道等メディアでも皆さんご存じと思いますが、台湾はもともとビオンテック社のワクチンを輸入しようということで、ほぼ話がまとまったところに、中国政府から横やりが入ってそれができなかった。こういうことになると、国民生活が脅かされることにつながりかねません。そういう意味で、政治的な色が一番ついていないのが日本ですので、そうした意味での貢献はしてほしいと思います。

もう一点、政府にお願いしたい内容があるとすれば、司令塔を明確にしていきたいと思っています。ワクチンを作っていくときに重要なのは、どれぐらいの量が必要か、ということです。例えば私どものケースで言えば、3回打てば100%の抗体陽転が出るので、3回で実用化したいという思いもある反面、3回打つと、供給量は当然ながら3分の2に減ります。そうすると、人数が多くないといけないということになれば、当然それは2回打ちにしなければいけない。こういう戦略、あるいはどれぐらいの量を作るかによって、それを上回る数億人分の工場を造るお金があるのであれば、一番有効性が高い量をやればいいわけです。いろんな要素が絡むので、誰と、どういうふうに相談していくのか、ここが決まらないと、一民間企業だけでは、なかなか決定ができないことが多い。

また、製造についても、現時点でいつまでにどれぐらいの量というのを、私どもは聞いているわけではありません。そうすると、私どもはベンチャーですから、当然ながら、外部にお願いして作ってもらうときに、お金を支払う約束ができないので、ほかの方々がその施設を使ってしまうわけです。そうすると、いざ供給しようとしても、供給できないとい

うことになる。その意味で、ワクチンに関しては、本当に国家戦略といいですか、国の政策と極めて密接な関係になっています。ワクチンに関して、私どもに限らず、開発の 4 社間でしっかり政府とお話ができるような場とがあってほしいなと思いますし、政府内にその司令塔があれば、より円滑かなという気がします。

ただ、先ほどもご紹介したように、今回いまままでにない思い切った支援を政府としてもしてくださっていますし、国産ワクチンということでも、いままではなかったような形で、むしろワクチン輸入からワクチン輸出という観点でかじを切っています。これは正直なところ、コペルニクス的な転換だと私は思っています。ぜひ早急にワクチンの実用化の道と併せて、より具体的にお話しいただければ大変ありがたいなと思っています。

**司会** その司令塔というのは、ワクチンを開発、製造するほうの司令塔という意味ですか。

**森下** 本来は、ワクチンの開発、製造、それから海外の輸出も入りますので、国家戦略としての海外供給、それから今回のような、河野太郎大臣がされているようなワクチンの接種体制、全部を包括するような司令塔が必要なのだと思います。

これは永久的にというよりも、時限的で構わないので、ここ数年は、NSC（国家安全保障会議）のように、政府、特に内閣官房の中に設置してもらって、ワクチン戦略を一元的に管理する体制が本当はいいのではないかと思います。

**司会** 外国では、軍も関与しているところで、日本もいろいろ戦略を考えていくのが大変なようです。

次の質問です。「アンジェス社製のワクチンは、当初、去年の秋頃に実用化と言われていましたが、遅れている理由は、中和抗体がなかなか確認されていないということがあるのでしょうか」

**森下** ワクチンの認可基準が当初明確でな

かった。日本で認められているワクチンというと、インフルエンザが中心なのですが、インフルエンザのワクチンは、海外で大規模な発症試験をみているわけではありません。われわれがやっているような、国内で数百人の試験で、中和抗体が確認されれば、それで承認申請をされて認められているのです。

ですから、いままでのインフルエンザの基準であれば、いまのわれわれのデータでも、本来は承認ができる。

ただ、今回は、海外が発症率を数万人規模の試験で行ったということで、それに合わせるという決定がされました。そうすると、従来日本でのワクチンの認可基準よりもより 1 段階重いものになった。その試験分が加わったので延びたということになります。

もう一点は、海外の場合は、これはトランプ大統領の先ほどの「ワープ・スピード計画」で、先に買い取りで資金が出ています。そうすると、ファイザー社の臨床試験は、Phase I／II、II／III、そしてIIIの試験はそれぞれ効果をみたくてやっているわけではなくて、効果が出ない段階ですでに次の試験が始まっています。こういうやり方をすれば、最低限の期間でできますので、例えば私どものところであれば、いまの Phase II／III の試験が出る前から大規模な試験を行っているということになれば、当然実用化も半年から 1 年早くなります。しかし、日本の場合は、一つの結果をみて次の試験ということになるので、やはりその分時間がかかる。

日本国内での感染状況を考えれば、海外とは選択肢が違うこともあり得るのではないかなとは思いますが、そうしたところも実用化が遅れた理由だと思います。

**司会** 今度は、手を挙げている方に直接質問していただきます。

**質問** 最近、バイオジェンとか、ビオンテックとか、創薬ベンチャーの活躍が伝えられています。森下先生もアンジェス社を創業されました。アンジェスの 20 年間の歩みや実績を、先生ご自身はどう評価されていて、もし

先生からみて課題があったとすれば、どういったことでしょうか。

**森下** 私がアンジェスを創ったのは1999年ですから、もうその当時から、欧米ではバイオベンチャーが医薬品を作り、いわゆるビッグファーマがその医薬品を売る、あるいは作ったベンチャーを買収する、医薬品の開発の歴史はこの繰り返しだったわけです。

なぜそういう歴史になったかという、新しい技術が出たことによって、既存の製薬企業が持っているノウハウや経験が十分生き切らず、むしろ大学を中心としたアカデミアで最先端の技術をベースにしたようなベンチャーが、より小回りが利いて成功しやすくなった、こういう歴史があった。

私が創業したのも、遺伝子治療という日本で新しいものをやろうと創業して、20年たってやっと2019年に医薬品になったわけです。

なぜ、こういうふうになかなかうまくいかないのかというのは、これはいろんなところで皆さん書いていますが、一つは、日本の許認可体制が非常に厳しいといえますか、欧米に比べると非常にコンサバティブだったことがあります。ただ、これは期限・条件付承認制度ができたことによってかなり変わって、日本のベンチャーが増えてきました。

またお金に関しても、欧米には非常に巨額なお金を出せるベンチャーキャピタルがあります。あるいはベンチャー自身が巨大な製薬企業になっていきますので、自分たちの投資力もある、そういう正の回転がうまくいった。

日本も、今回のワクチンビジョンの中で、やっとベンチャーをいままで以上に本気で作っていかうというところに踏み出しています。従来、鳥インフルエンザのときは、全くベンチャーは入っていなかったのです。ところが、今回の新型コロナに関しては私どものところも入っていきまし、塩野義さんも、ユニジェンという、もともとはベンチャーの技術を使っています。そうした意味で、ベンチャー企業の技術がやっと日本でも生き始めた。

ただ、まだまだ遅れているのは事実ですの

で、その点もぜひ政府には、より一層の推進といえますか、かじ取りをお願いしたいとは思っています。こうした未知のウイルス等が出たときには結局、新しい技術が救います。その意味で、一見突飛な技術であっても、いろんな技術を実用化している裾野が広いことが、アメリカ、EU（欧州連合）の今回の勝利につながっていると思います。そうした点でも、日本でもそういうことをぜひやっていきたいと思っています。

**司会** 私から一つよろしいでしょうか。

まだワクチンが一巡もしていないうちに、来年以降の話をするのは早いと思いますけれども、変異株のこと、また日本国内でのローカルな変異のことに触れられました。来年以降、普通のインフルエンザのようなワクチンの接種の仕方をしていくのか。どういったイメージでわれわれはこの新型コロナと対峙していけばいいと考えればよろしいでしょうか。

**森下** 私の印象としては、当面の間は毎年接種が必要になるだろうと思います。治療薬が出るまでは、一度感染が起こって流行し出すと、今回のようなロックダウンになり、経済的なダメージが大きい。そうしたことを考えれば、1年に2回、定期的な接種をしているほうが安全だということになりますし、経済を回すという点でも、より有効だということで進むだろうと思います。

ただ、その場合、いまのワクチンではなくて、おそらくそのときにはやっている変異株に対するワクチンを打つことになるかと思っています。

先ほどもちょっとご紹介しましたが、ファイザー社、モデルナ社が作ったワクチンは武漢型に対するワクチンなのですが、この武漢型は、もうほとんど世界には残っていませんので、それを使い続ける意味はあまりありません。

そういう意味で、いまのワクチンメーカーの主流は、変異株にすぐ対応できるタイプのウイルスの遺伝子情報を使ったものです。ですから、おそらくそのときにはやっているよ

うな、あるいは流行しそうなウイルスの株を予測して、G7 等で決めて、分担してやっていくということに、数年はなるのかなと私は思います。

最悪のシナリオは、ワクチンの量が足りないという状態です。これは知財の話でも出ていましたけれども、特許を公開しても、すぐ作れるようなものではない。いわゆる従来の低分子と言われる薬とは違った手法を使っていますので、ノウハウとか、マスターセルバンク——量を増やすような技術——がかなり重要です。しっかり製造施設を構築して、変異株に対応できるようなワクチンのモダリティ技術の種類を決めて支援をしていく必要があるのではないかと思います。

**司会** 先ほどの国の戦略をさらに進化させていく必要があるということですね。

次の質問です。「今後、DNA ワクチンの設計を変えることで、ファイザー社のように、さらに有効性を高めることは可能でしょうか」

**森下** これは十分可能で、もうすでにわれわれも幾つか着手をしています。

ただし、有効性というのは副反応と裏腹の関係なんですね。当然ながら、有効性をどんどん高めれば、それだけ副反応が起こる率が上がってくる危険性があります。

今回、たまたまファイザー社のものは有効率が高くても、副反応は、命に関わるようなものはなかった。ただし、毎年、毎年打つ、3 回目、4 回目ということになると、いまと同じ副反応かどうかは、やってみないと分からないところがあります。

そうした意味で、日本での開発となりますと、やはり副反応をあまり上げられない。国民の皆さんが日本製に望んでいるのは、安全・安心がかなり担保されているというのがベースにあります。その中で有効性を高めていくので、限界はあるかもしれませんが、少しでも有効性の高いものにしていこうと思います。

ただし、来年以降、ファイザー社、モデルナ社のものを 1 回打った状態が中心になると、

2 回目の接種は、実は有効性が変わるのです。そういった意味で、どういうふうにするかは、ワクチンの普及状態も絡めて考えないといけない。私も、ここを真剣に考えていきたいと思っています。先ほど言いましたけれども、どういう形で、どれぐらいの量を供給するかの回答にかかってきますので、政府、厚労省とも相談しながら進めていきたいと思っています。

**司会** 次の質問です。「日本にワクチン開発の国家戦略がなかったことの根本的な理由、原因は何だったんでしょうか。社会的、政治的な背景も含めてお答え願えますでしょうか」

**森下** メディア等で出ていますように、もともと日本はワクチン先進国だった時代があるのですね。それが今回のように、遅れてきた理由としては、一つは、日本の年齢構造上若い人が減ってきたことがあります。日本のワクチンは乳幼児に対するワクチンなので、乳幼児の死亡率が減ってきた中で、高齢者の方の死亡が増えてきて、生活習慣病にシフトしてきた。ビジネス観点から、製薬企業の選択肢がそちらにシフトしたというのは、多分事実だろうと思います。

アメリカも、基本的な事情は一緒なんですけれども、アメリカの場合は、発展途上国の乳幼児に対するワクチンの供給という、ある意味で、グローバル企業としてのメリットがあった。また、先ほどご紹介したバイオテロ対策等で、継続的に新しい技術を作っていくことが、結果的には大きな違いにつながった。

もう一つは、皆さんご存じのように、ワクチンに関するいろんな訴訟等が、起きています。そうした中で、ワクチン開発を行うことが企業経営にとって、あまりメリットとしてみなされなかった。そのために、ビジネス上のメリットも少なく、かつ企業の CSR（企業の社会的責任）上のメリットにもならなかったために、大手企業さんも含めて、おそらく撤退していった。

当然ながら、やる企業がなくなれば、国家としての国家戦略は意味がありませんので、立てるメリットもなかった。

ワクチン産業ビジョンというのが10年ぐらい前にできました。内容は立派だったのですが、実際には何も生かされなかった。国の支援が不十分だったというのはもちろんありますが、企業側も、ワクチンに固執する理由がなかったことが挙げられると思います。

ただ、今回は、想像もしていないときにパンデミックが起こった。ある意味で、スペイン風邪から言えば100年ぶりということも言えるのかもしれませんが。基本的に、こういうとんでもないことが数十年に1回、あるいは数年に1回起こり得るんだ、ということが今回分かったので、国の考え方も大きく変わりますし、日本の国民の皆さんの考え方もこれから変わってくるんだろうと思います。

そうした中で、ワクチンの国家戦略が定められ、今後も議論されると考えています。

私どもにとって一番よろしくないといえますか、最悪のシチュエーションは、「喉元過ぎれば……」というパターンになることです。必ず次のパンデミックはありますので、あるという前提の下で動くことが非常に重要だと思います。

正直、水際対策というのは、幻想でしかないと思うのです。これだけ世界中で人が移動している中で、あるところで新しい感染症が起こったとして、それが国家のトップに伝わって、空港を封鎖するところにつながるのに、どう考えても1週間やそこら、あるいは数週間かかるわけです。その間に、必ず感染症は入ってきます。水際対策というのは、今回の変異株のように、ある程度起こった後に対しては有効ですが、最初の段階では、十分防ぎ切れない。そのときにどのように国内での感染の広がりを抑えるか、どのようにワクチンを作って、早急に供給していくか、こういう議論をすべきだと思います。

いわゆる言霊主義ではありませんけれども、何々を強化すればできるというものではないので、リアリスティックに、起こり得ることを想定して、どこまでの範囲で何が回復できるかという具体的な戦略が今後要るのだろう

と思います。今回は、日本でも初めてでしたので、そういうシミュレーションが十分できていなかったというのが、私どもも含めて反省点ではないかと思います。

**司会** もう一問だけよろしいですか。「DNAワクチンについてです。注射の部位から、免疫システムを通じて、免疫が全身に広がるメカニズムは、mRNAワクチンと比べると、やや限定的という面はあるのでしょうか。それとも、あまり差はないのでしょうか」

**森下** これは、基本的にどのワクチンでも差はありません。皮下に入れた場合は別ですが、基本的には、筋肉内でスパイクタンパクができて、それに対して抗体ができますので、アストラゼネカ社のもの、ファイザー社、モデルナ社、私どもも、基本的には同じメカニズムということになります。

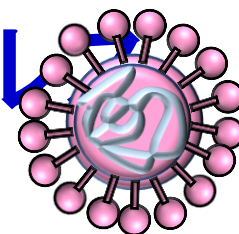
文責＝日本記者クラブ

# COVID-19に対するDNAワクチン開発

大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学  
森下竜一



# に病気を起こすコロナウイルス



コロナウイルスは王冠（corona）に似ているので、“コロナ”と名前が付けられています

動物に感染するコロナウイルスが、ときどき人に感染を起こし、新しい人のウイルスとして病気の原因になることがあります。最近、人に感染する新しいコロナウイルスとして、2019-nCoV、SARS-CoVおよびMERS-CoVがあります。

## SARS-CoV

一般的な人のコロナウイルス(感冒、かぜの原因となります)

(重症急性呼吸器症候群SARSを引き起こします)

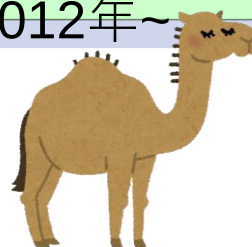
2003~2004



## MERS-CoV

(中東呼吸器症候群MERSを引き起こします)

2012年~



**SARS-CoV-2** (新型コロナウイルス感染症2019, COVID-19を引き起こします)



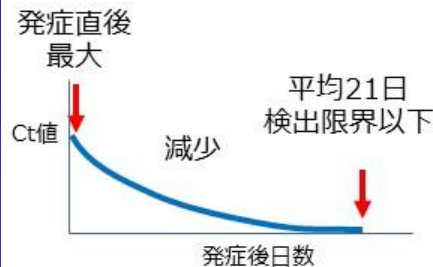
# COVID-19のウイルス排出および伝播能の経時的变化

## Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19

- COVID-19患者の咽頭スワブのウイルス量は発症直後最大であった
- 感染力のピークは発症日までにあると推測した
- 感染例の44%は、感染元の発症前に感染したと推定 広州市の調査

### ➤ ウイルス排出量の経時的变化

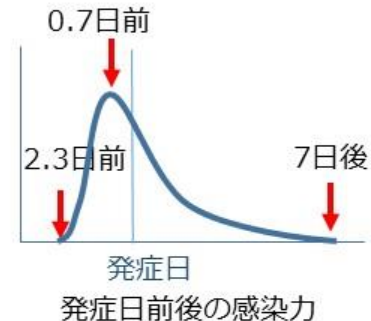
患者94人の咽頭スワブのウイルス量  
性別、年齢、重症度で差なし



### ➤ 感染の伝播

ヒト-ヒト伝播事例77例を解析、推定  
後発感染者の感染元からの暴露-発症から最大21日前

発症間日数  
(感染元発症日-後発感染発症日)  
平均5.8日, 中央値5.2日  
発症日前後の感染力  
発症前 2.3日前から  
発症前 0.7日前ピーク  
発症後 7日以内に減退



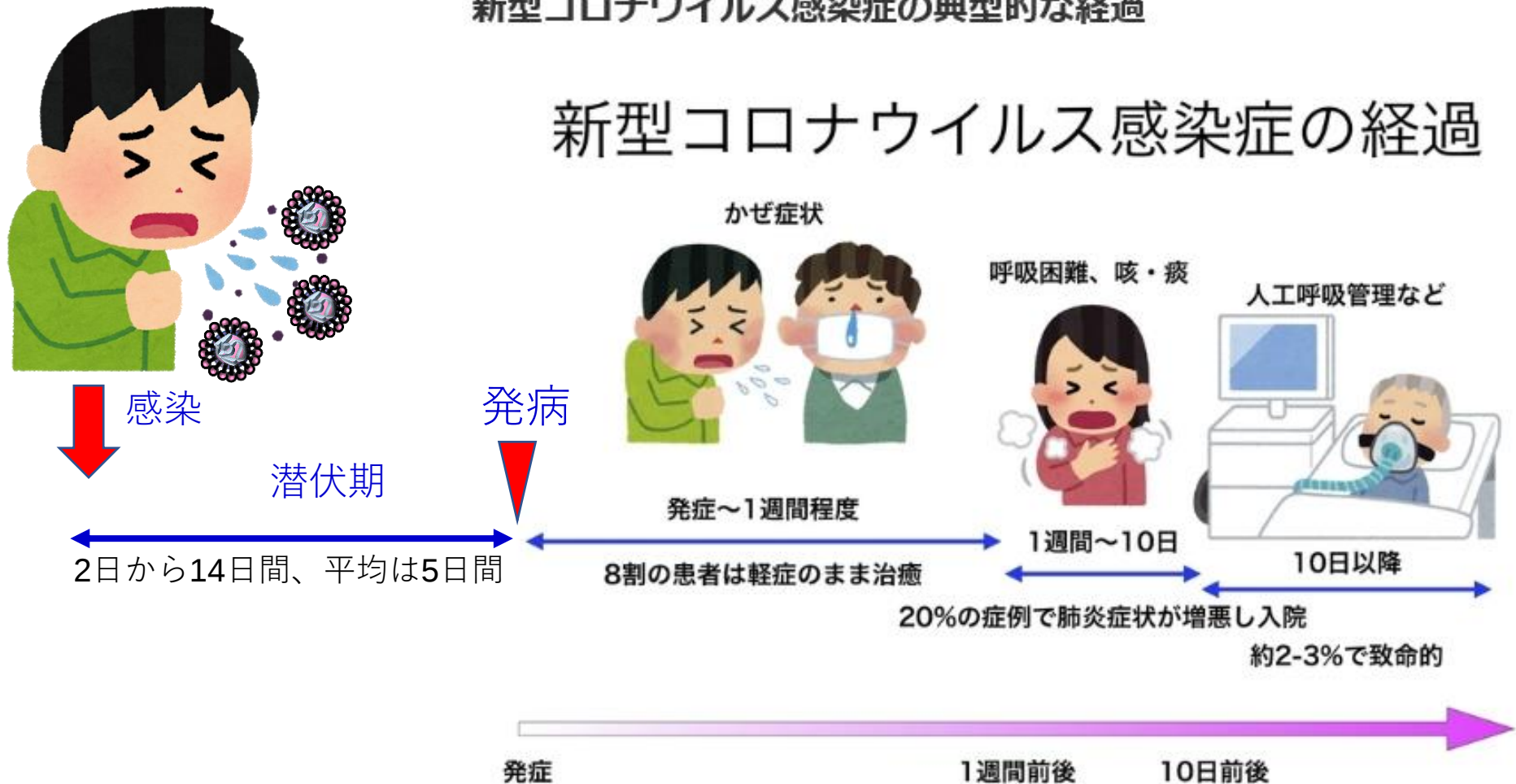
接触者追跡の基準に、発症の2~3日前の伝播も考慮に入れるべきである

He Xi, et al., Nat Med. 2020.

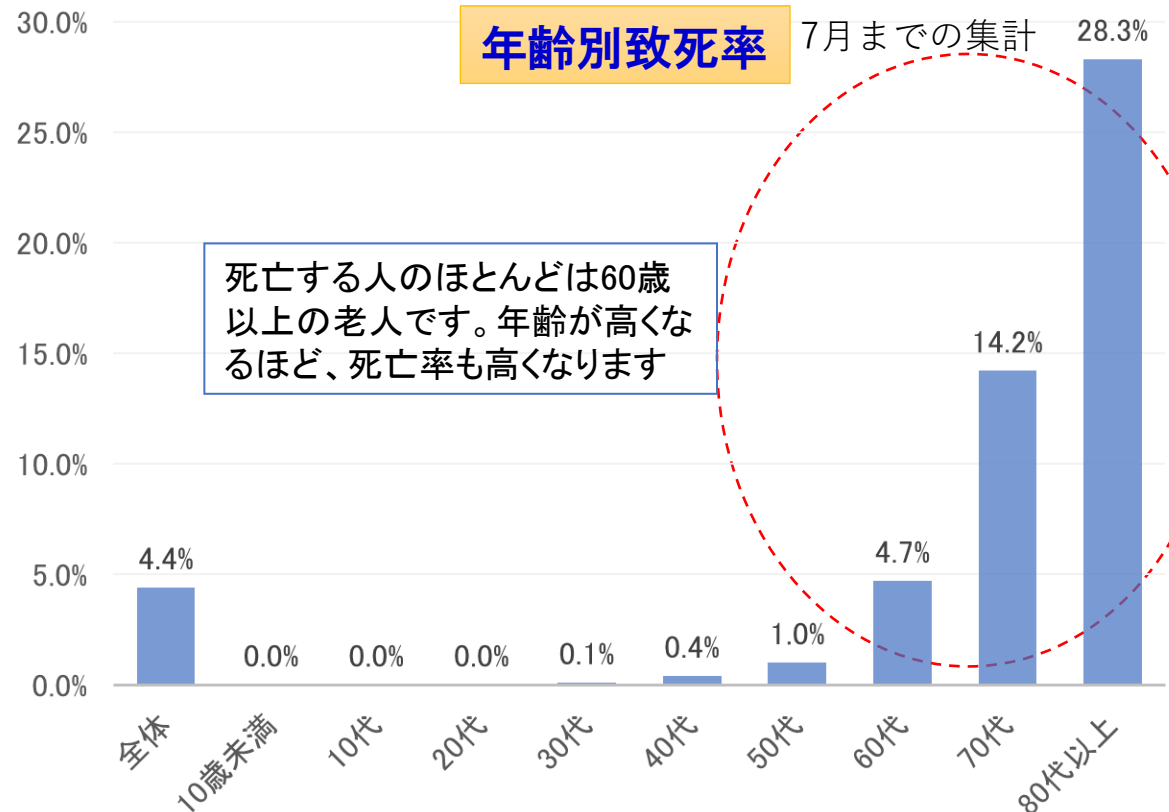
<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0869-5>

## 新型コロナウイルス感染症の典型的な経過

# 新型コロナウイルス感染症の経過



## 病気がひどく（重症に）なりやすい人： 高齢者と基礎疾患を持っている人



**重症化しやすい基礎疾患等:** 心疾患、呼吸器疾患、腎疾患、高血圧・糖尿病、妊婦

## 新型コロナウイルス感染症に対する治療薬

現時点で特異的な治療薬がない

特例承認  
承認申請中

レムデシビル（エボラ治療薬：RNA合成阻害剤）

アビガン®（ファビピラビル：抗インフルエンザ薬）

オルベスコ®（シクレソニド：吸入ステロイド）

カレトラ®（抗HIV薬：ロピナビル/リトナビル）

クロロキン（抗マラリア薬）

ナファモスタット（膵炎治療薬：セリンプロテアーゼ阻害剤）

トシリズマブ（リウマチ治療薬：IL-6受容体阻害剤） バリシチニブ

ステロイド全身投与（免疫抑制剤） デキサメサゾン

## ウイルスワクチン

少なくとも7つのチームが、ウイルス自体を弱体化または不活化した形でワクチンを開発しています。麻疹やポリオに対するワクチンなど、多くの既存のワクチンはこの方法で作られています。広範な安全性試験が必要です。

## ウイルスワクチン

少なくとも7つのチームが、ウイルス自体を弱体化または不活化した形でワクチンを開発しています。麻疹やポリオに対するワクチンなど、多くの既存のワクチンはこの方法で作られています。広範な安全性試験が必要です。

## ウイルスベクターワクチン

約25のグループがウイルスベクターワクチンに取り組んでいると言います。しかし、アデノウイルスなどのウイルスは、体内でコロナウイルスタンパク質を産生できるように遺伝子操作されています。これらのウイルスは弱体化されているため、病気を引き起こすことはありません。細胞内で複製できるタイプと、主要な遺伝子が無効になっているために複製できないタイプの2つがあります。

## ウイルスベクターワクチン

約25のグループがウイルスベクターワクチンに取り組んでいると言います。しかし、アデノウイルスなどのウイルスは、体内でコロナウイルスタンパク質を産生できるように遺伝子操作されています。これらのウイルスは弱体化されているため、病気を引き起こすことはありません。細胞内で複製できるタイプと、主要な遺伝子が無効になっているために複製できないタイプの2つがあります。

## タンパク質ベースのワクチン

多くの研究者は、コロナウイルスのタンパク質を直接体内に注入したいと考えています。コロナウイルスの外皮を模倣するタンパク質またはタンパク質シェルの断片も使用できます。

## タンパク質ベースのワクチン

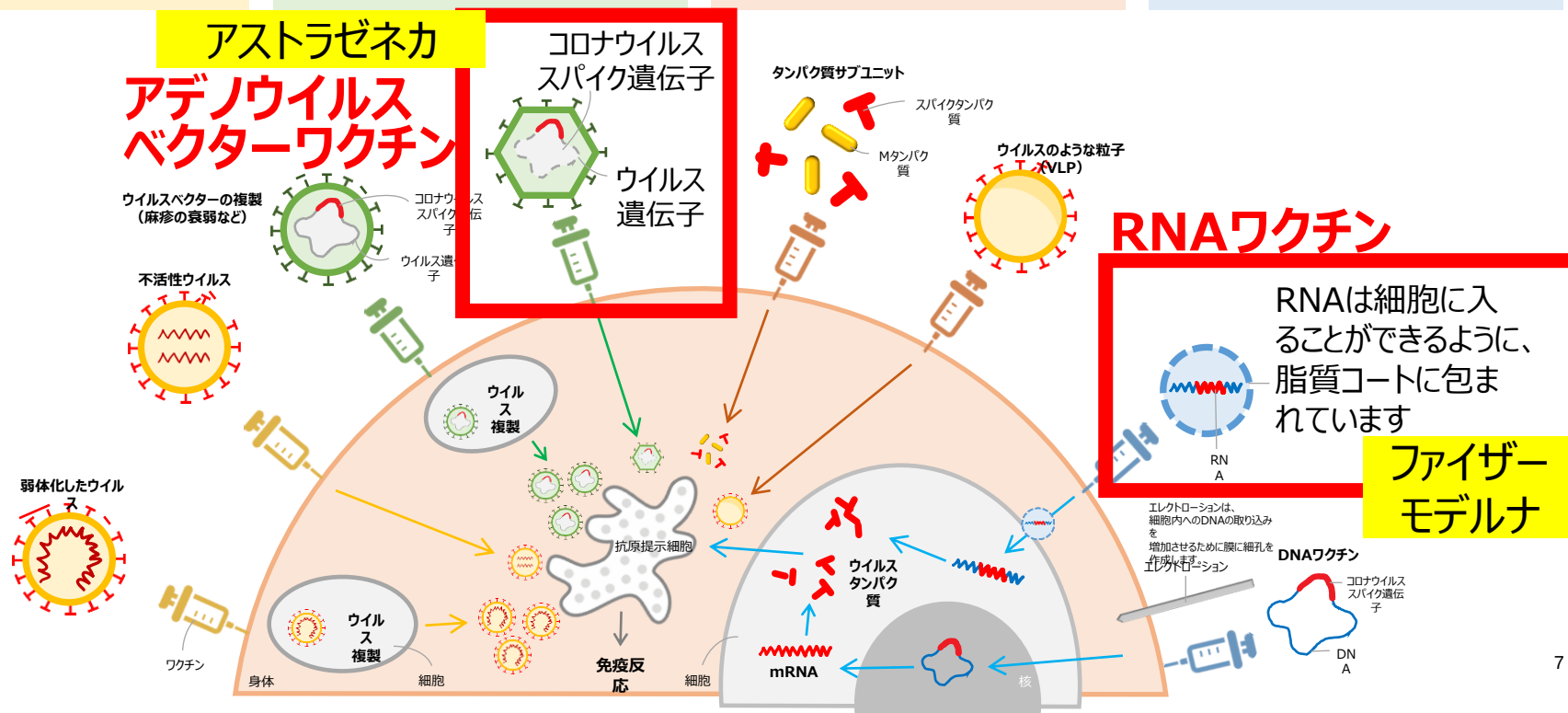
多くの研究者は、コロナウイルスのタンパク質を直接体内に注入したいと考えています。コロナウイルスの外皮を模倣するタンパク質またはタンパク質シェルの断片も使用できます。

## 核酸ワクチン

少なくとも20のチームが、免疫応答を促すコロナウイルスタンパク質に遺伝的指示（DNAまたはRNAの形式）を使用することを目指しています。核酸はヒト細胞に挿入され、ウイルスタンパク質のコピーが作成されます。これらのワクチンのほとんどは、ウイルスのスパイクタンパク質をコードしています。

## 核酸ワクチン

少なくとも20のチームが、免疫応答を促すコロナウイルスタンパク質に遺伝的指示（DNAまたはRNAの形式）を使用することを目指しています。核酸はヒト細胞に挿入され、ウイルスタンパク質のコピーが作成されます。これらのワクチンのほとんどは、ウイルスのスパイクタンパク質をコードしています。



# ワクチン接種の問題点

- ワクチン接種

- 全国民対象

- (医療関係者・高齢者・ハイリスク優先)

- 公費保障

- 副作用は国家賠償

- ワクチンの供給体制

- アストラゼネカ(アデノウイルス) 6000万

- ファイザー(RNA) 7200万+5000万追加:自治体接種

- モデルナ(RNA) 2500万:自衛隊大規模接種センター

- 残された問題点

- 長期の有効性・副反応

- 打ち手

# ファイザーRNAワクチン

表 10 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）

|        | 1 回目        |              | 2 回目        |              |
|--------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|        | 本剤群 (N=119) | プラセボ群 (N=41) | 本剤群 (N=116) | プラセボ群 (N=41) |
|        | n (%)       | n (%)        | n (%)       | 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

※出典：PMDA「コナチン筋注\_ファイザー株式会社\_特例承認に係る報告書」

新型コロナワクチンの投  
与開始初期の重点的調査  
(コホート調査)

## 発熱 (37.5℃以上)



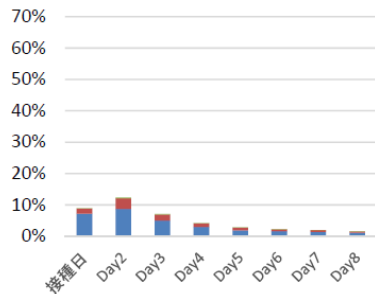
新型コロナワクチンの投  
与開始初期の重点的調査  
(コホート調査)

## 全身反応

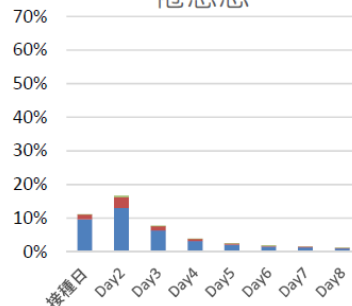
1回目接種後

n=19,035(96.1%)

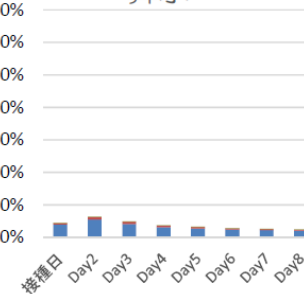
### 頭痛



### 倦怠感

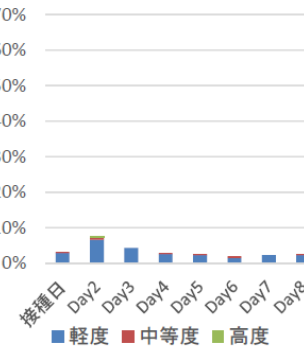
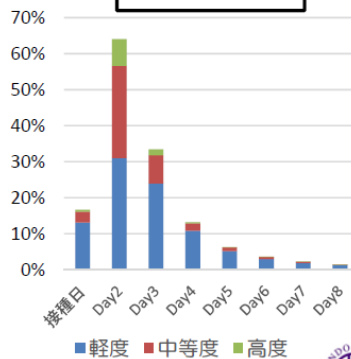
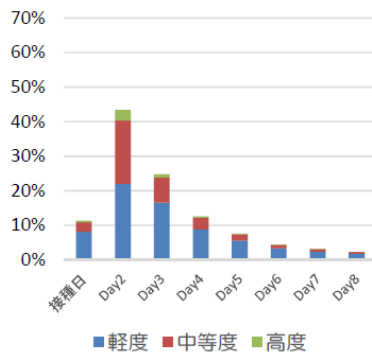


### 鼻水



2回目接種後

n=3,933(19.9%)



順天堂大学 コロナワクチン研究事務局 10

年齢が上がると頻度が低くなる傾向や、男性より女性の方が頻度がやや高い傾向

## 探索的臨床試験（フェーズ1/2）結果概要

| 薬剤名                                                                        | 用法用量                                 | 被験者数 | 主な有害事象                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------|
| 核酸(RNA)ワクチン<br>(BNT162b1)<br><br><i>Nature. 2020 Aug 12.</i>               | 0.01mg 3週間隔2回                        | 12   | 倦怠感、頭痛<br>悪寒・筋肉痛・関節痛、<br>発熱( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )<br>リンパ球減少 |
|                                                                            | 0.03mg 3週間隔2回                        | 12   |                                                                    |
|                                                                            | 0.1mg 単回                             | 12   |                                                                    |
|                                                                            | Placebo                              | 9    |                                                                    |
| アデノウイルスベクターワクチン(ChAdOx1)<br><i>Lancet. 2020 Aug 15;396(10249):467-478.</i> | 5x10 <sup>10</sup> 単回<br>10例; 4週間隔2回 | 487  | 倦怠感、頭痛<br>好中球減少 <b>血栓</b>                                          |
|                                                                            | 髄膜炎菌ワクチン 単回                          | 477  |                                                                    |
| 核酸(RNA)ワクチン(mRNA-1273)<br><i>N Engl J Med. 2020 Jul 14</i>                 | 0.025mg 4週間隔2回                       | 15   | 蕁麻疹、倦怠感<br>頭痛                                                      |
|                                                                            | 0.1mg 4週間隔2回                         | 15   |                                                                    |
|                                                                            | 0.25mg 4週間隔2回                        | 15   |                                                                    |
| アデノウイルスベクターワクチン(Ad5)<br><i>Lancet. 2020 Aug 15;396(10249):479-488.</i>     | 5x10 <sup>10</sup> 4週間隔2回            | 129  | 発熱、倦怠感<br>頭痛                                                       |
|                                                                            | 1x10 <sup>11</sup> 4週間隔2回            | 253  |                                                                    |
|                                                                            | Placebo                              | 126  |                                                                    |
| 蛋白によるワクチン<br>NVX-CoV2373<br><i>N Engl J Med. 2020 Sep 2</i>                | 0.005mg 3週間隔2回                       | 25   | 頭痛・倦怠感・圧痛・関節痛<br>発熱( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) Hb減少              |
|                                                                            | 0.025mg 3週間隔2回                       | 25   |                                                                    |

○海外のメーカー

|         | ファイザー社<br>(米国)      | アストラゼネカ社<br>(英国) | 武田／モデルナ社<br>(米国) |
|---------|---------------------|------------------|------------------|
| 規模      | 1.2億回分              | 1.2億回分           | 5,000万回分         |
| 接種回数    | 2回（21日間隔）           | 2回（28日間隔）        | 2回（28日間隔）        |
| 保管温度    | －75℃                | 2～8℃             | －20℃             |
| 日本政府の対応 | ワクチン審査中<br>(基本合意済み) | (正式契約済み)         | (正式契約済み)         |

○国内のメーカー

|    | アンジェス<br>大阪大学 | 塩野義製薬         | KMバイオ<br>ロジクス | 第一三共         | ID<br>ファーマ       |
|----|---------------|---------------|---------------|--------------|------------------|
| 種類 | DNAワクチン       | 組み換えタンパク質ワクチン | 不活性化<br>ワクチン  | mRNA<br>ワクチン | ウイルス<br>ベクターワクチン |
| 進捗 | 治験中           | 治験開始          |               |              |                  |

# “新型コロナウイルス”ワクチン開発について

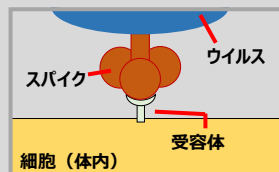
## ウイルスとは？

**スパイク**  
感染の足掛かりとなるタンパク質



ウイルスイメージ

体内でウイルスと受容体が結合すると、  
ウイルスが細胞に侵入し、感染する



## DNAワクチンとは？

**スパイク**

新型コロナと同じウイルスの  
配列をしたスパイクを作る。

ワクチンのベースとなるDNA

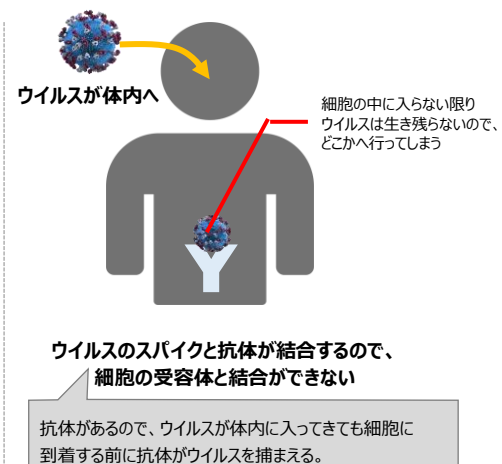
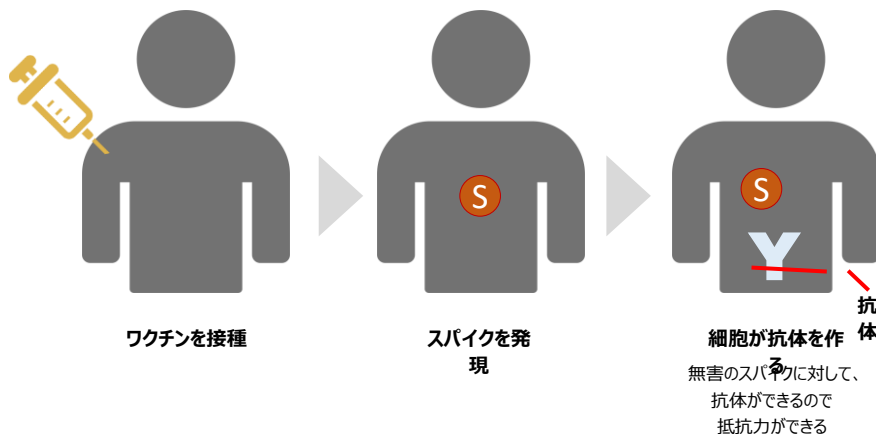
**プラスミド**

遺伝子の運び屋で、  
大腸菌で大量に  
作ることができる。

中身が空っぽで無害なスパイクだけが付いている  
DNA。

スパイクだけで何の作用も働かない。

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



# コラジェンはヒト肝細胞増殖因子(HGF※)を発現する

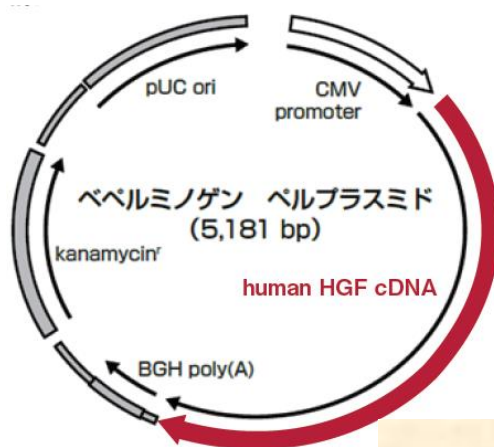
プラスミドDNAを主成分とする再生医療等製品です

※HGF(Hepatocyte growth factor)

## ベベルミノゲン ペルプラスミドの構造

コラジェンは、一般名ベベルミノゲン ペルプラスミドを主成分とした再生医療等製品である。ベベルミノゲン ペルプラスミドは、ヒト肝細胞増殖因子を発現するプラスミドDNA である。5,181 塩基対からなり、サイトメガロウイルスプロモーター/ エンハンサーによって制御されるヒト肝細胞増殖因子 (HGF) cDNA、pUC 由来配列及びカナマイシン耐性遺伝子等を含む。

## ベベルミノゲン ペルプラスミドの構造



### CMV promoter:

サイトメガロウイルス由来のプロモーター。HGF蛋白質の発現を向上させる。

### human HGF cDNA:

ヒトHGF遺伝子のcDNA。ヒトHGF遺伝子はヒト染色体7q21に位置している。

### BGH poly(A):

ウシ成長因子遺伝子由来のポリA付加シグナル。HGF m-RNAの転写終結とポリAの付加を促進する事により転写効率を向上させ、HGF蛋白質の発現を向上させる。

### kanamycin<sup>r</sup>:

カナマイシン耐性遺伝子。宿主*E. coli*におけるプラスミドの選択マーカー。

### pUC ori :

pUCベクター由来複製開始点。

## HGF遺伝子が組み込まれた部分

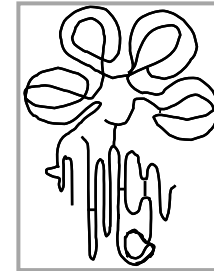


2019年9月10日より再生医療等製品として発売  
(アンジェス・田辺三菱製薬)

# HGFとは？（肝細胞増殖因子）

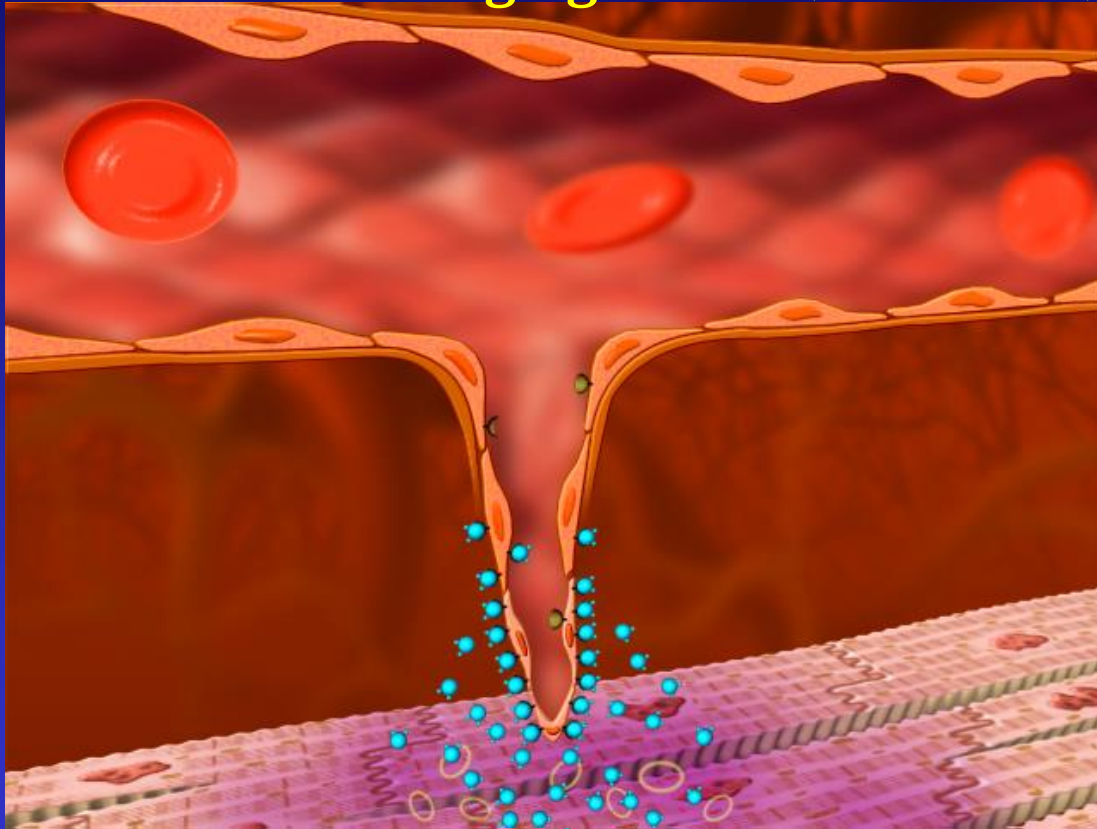
## 肝細胞増殖因子

（Hepatocyte Growth Factor : HGF）



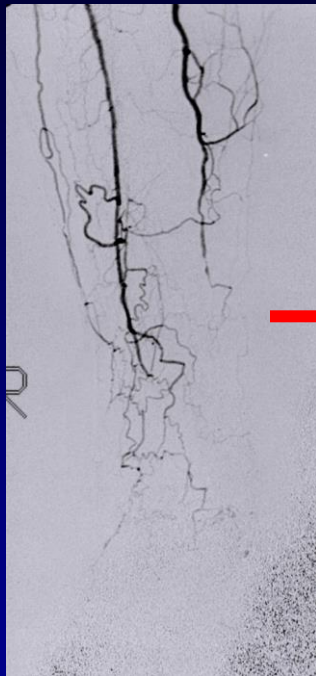
- 1984年に日本で発見された成長因子。  
最も再生能力の高い臓器である肝臓で最初に発見されたため、肝細胞増殖因子と呼ばれる。
- その後、肝臓のみならず、**血管、リンパ管、神経**など生体の様々な臓器・組織の形成・再生において主要な役割を果たしていることがわかった。
- 1995年に大阪大学の研究チームが、HGFに「**血管を新生する**」能力があることを発見した。

## Process of Angiogenesis (イメージ)

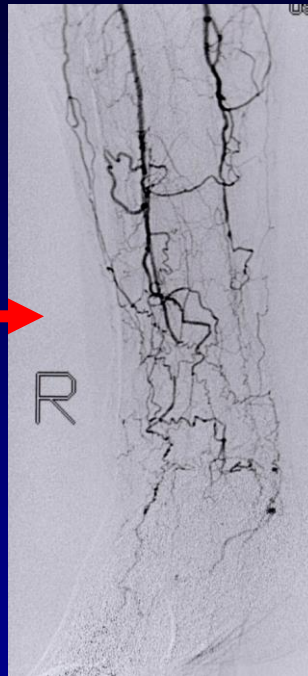


出典：AnGes提供イメージ図

# HGF遺伝子治療(大阪大臨床研究)



Post GT  
4weeks



Post GT  
8weeks



Pre GT



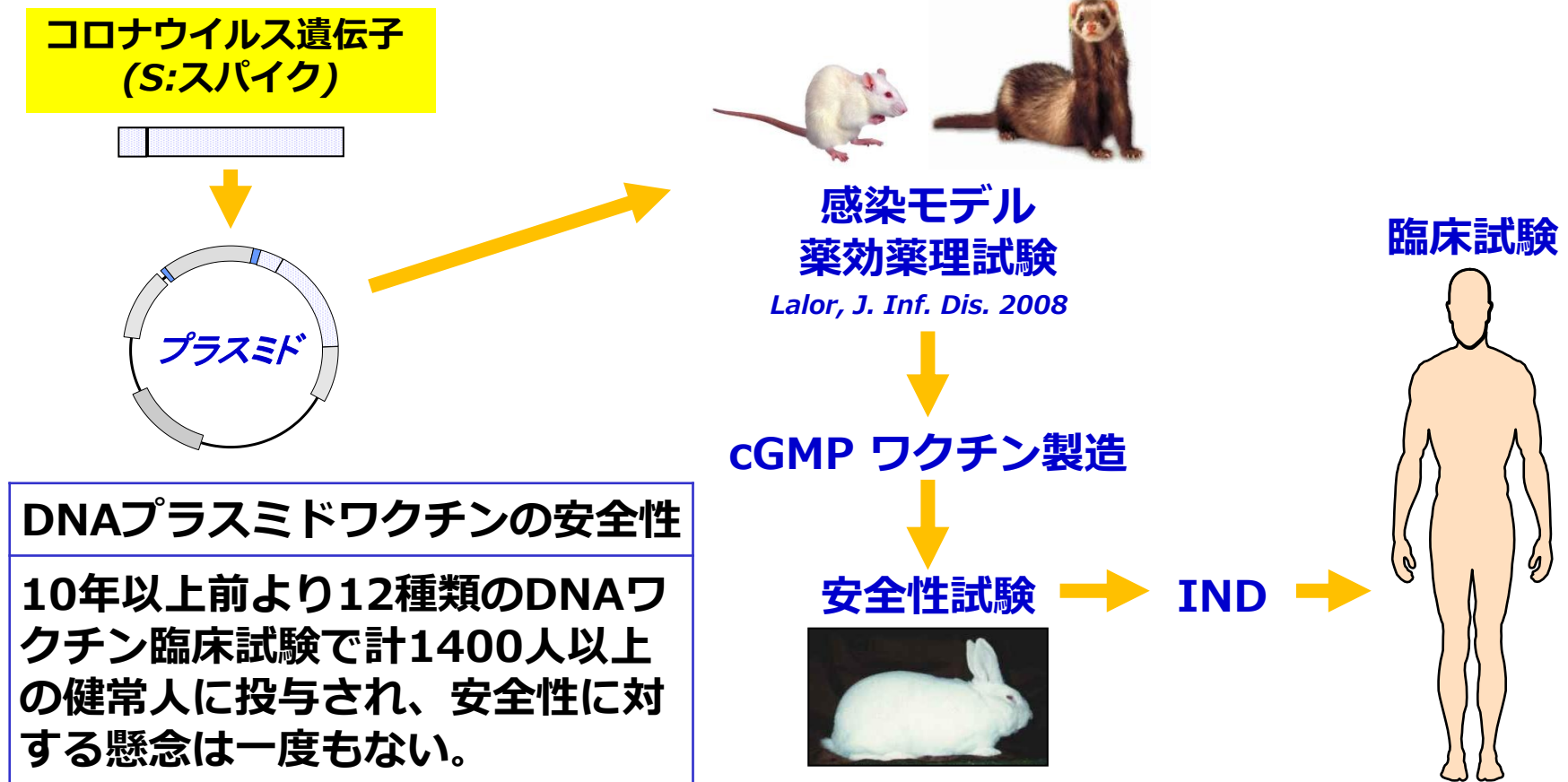
Post GT 6M

Morishita R et al. Hypertension 2004 & ATVB 2011, Makino H et al. ATVB 2012

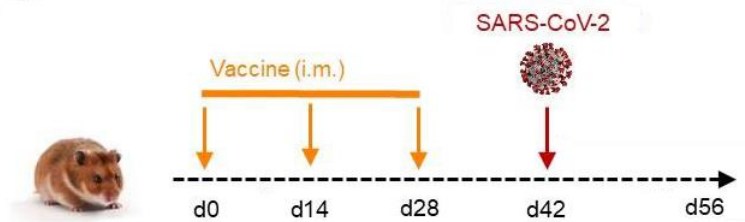
HGF遺伝子治療薬の  
1つの **国内初** と4つの **世界初**

- ① **国内初**の遺伝子治療用製品である
- ② **世界初**のプラスミド（DNA分子）製品である
- ③ **世界初**のHGF実用化製品である
- ④ **世界初**の末梢血管を新生する治療用製品である
- ⑤ **世界初**の循環器医療領域での治療用製品である

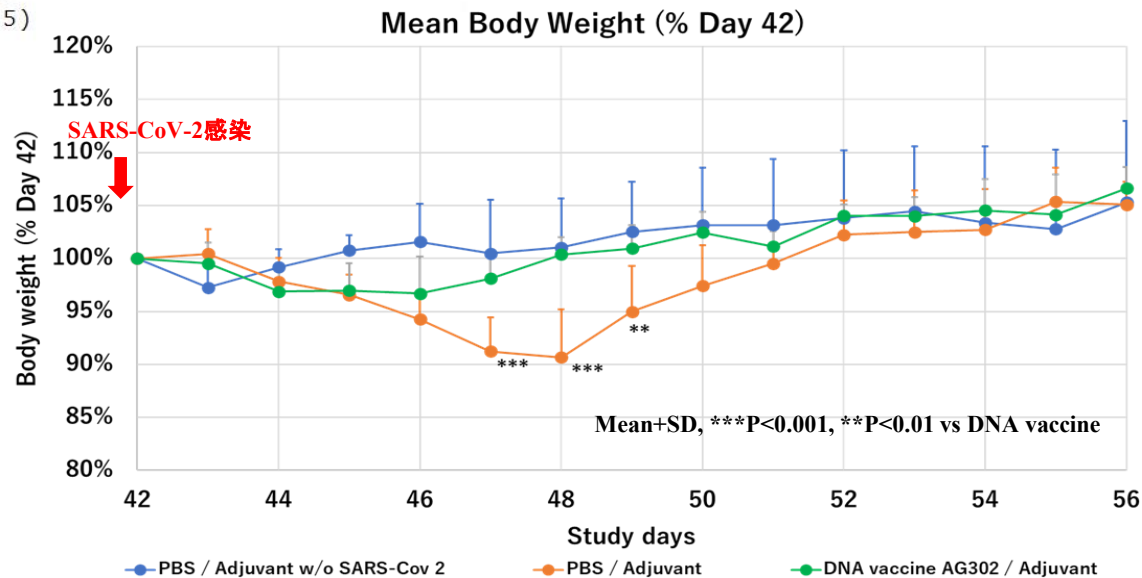
# 新型コロナウイルスワクチン開発プロセス



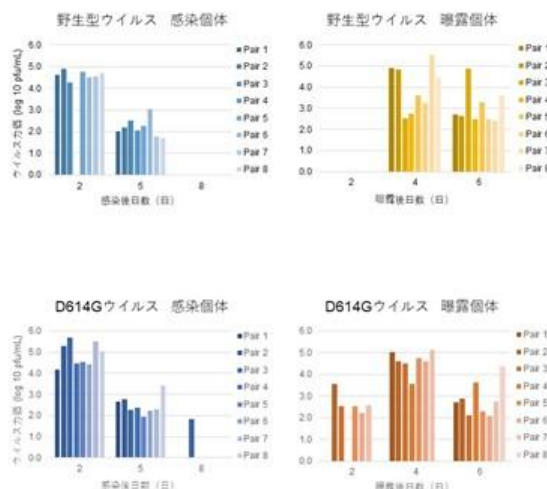
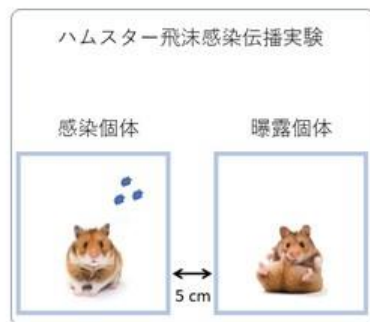
# ハムスター感染モデルでの DNAワクチン（筋肉内投与）の評価



DNAワクチンの筋肉内投与により  
欧州型SARS-CoV-2感染による  
一過性の体重減少が抑制された



## SARS-CoV-2 D614G変異株は、 高い増殖効率と感染伝播力を示す



D614G変異は

細胞への侵入の効率を高める

ウイルスの増殖適応を強める

より高い飛沫感染効率に寄与している

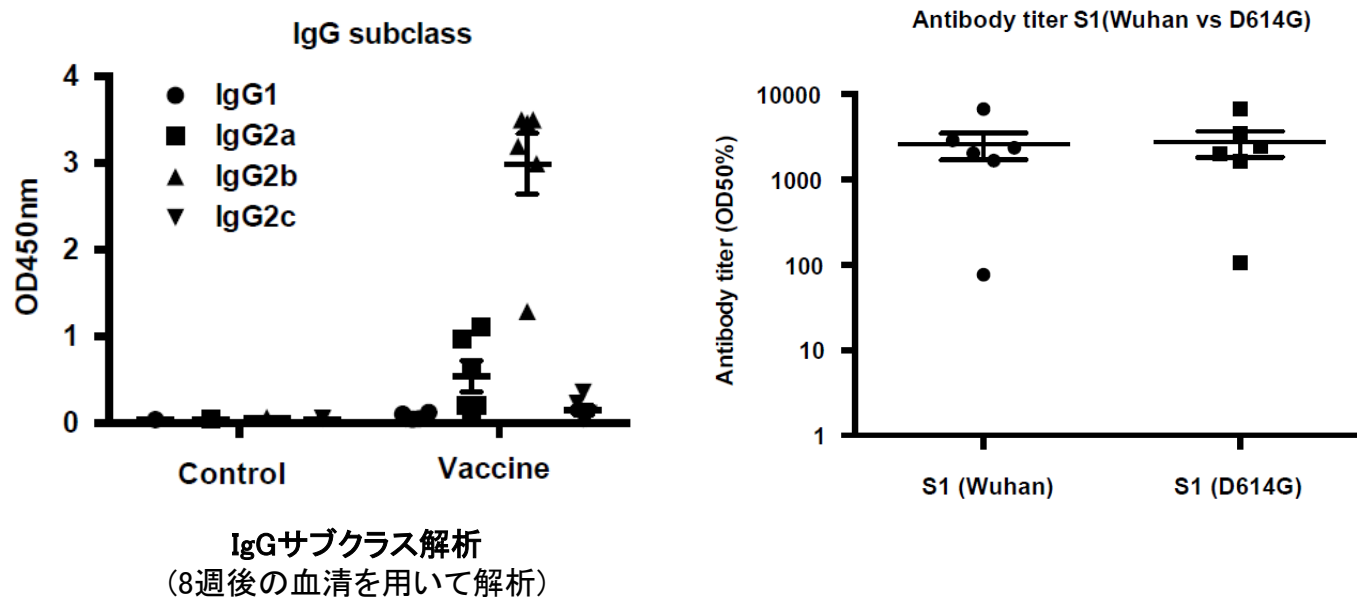
ワイルドタイプでは、2日後ではウイルスは検出できず

D614Gウイルスでは、曝露から2日後の時点で8ペア中5ペアでウイルスが検出

[Science 2020. https://science.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abe8499](https://science.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abe8499)

# DNAワクチン（筋肉内投与）による中和抗体は ヨーロッパ型のSARS-CoV 2 にも対応

## IgGサブクラス解析・変異型SARS-CoV-2に対する解析



# DNAワクチンの臨床試験

## ■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

## **DNAワクチンPhase 1/2臨床試験の要約**

### **国産ワクチンで初の免疫原性確認**

大阪大学医学部附属病院でのP 1 /2臨床試験  
筋肉内接種

用法用量；

2mg Q2W2回（10例）、2mg Q4W2回（10例）、2mg Q2W3回（10例）

安全性；重篤な副反応なく忍容性を確認

免疫原性；接種後のS抗体上昇・中和活性を確認

細胞性免疫の惹起の確認（IFN  $\gamma$  のERISPOTアッセイでの増加確認）

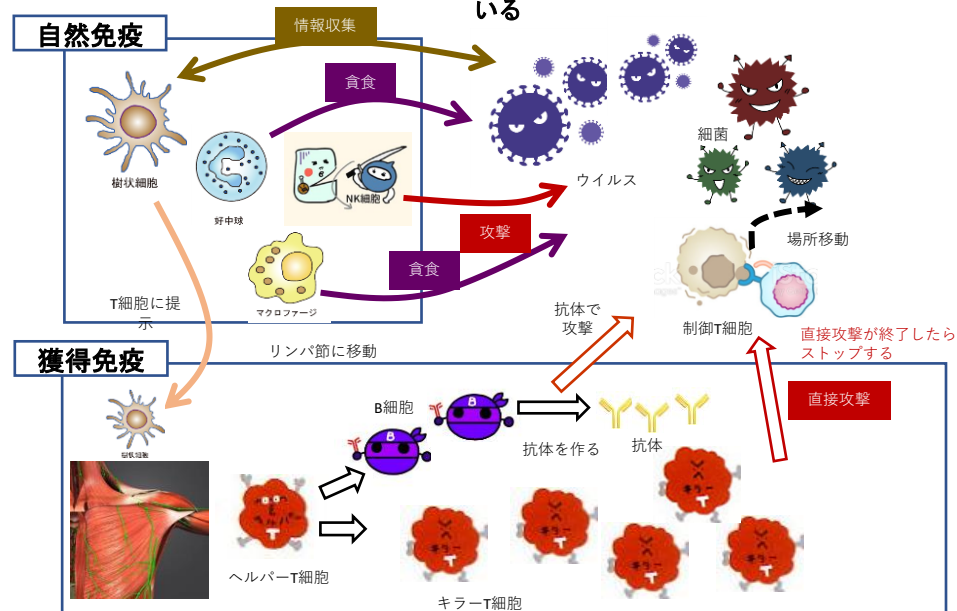
## AG0302-COVID19-JN-01試験(筋肉内接種)における副反応

|                   | n数 (%)            |                   |                   |           |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------|
|                   | 2週間隔2回接種4mg (10名) | 4週間隔2回接種4mg (10名) | 2週間隔3回接種6mg (10名) | 全体 (30名)  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 8 (80.0)          | 9 (90.0)          | 8 (80.0)          | 25 (83.3) |
| 倦怠感               | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 1 (10.0)          | 2 (6.7)   |
| ワクチン接種部位紅斑        | 2 (20.0)          | 1 (10.0)          | 3 (30.0)          | 6 (20.0)  |
| ワクチン接種部位硬結        | 2 (20.0)          | 0 (0.0)           | 2 (20.0)          | 4 (13.3)  |
| ワクチン接種部位疼痛        | 8 (80.0)          | 9 (90.0)          | 7 (70.0)          | 24 (80.0) |
| ワクチン接種部位腫脹        | 2 (20.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 2 (6.7)   |
| 神経系障害             | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 2 (6.7)   |
| 頭痛                | 1 (10.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (3.3)   |
| 感覚鈍麻              | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 1 (3.3)   |
| 皮膚および皮下組織障害       | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 1 (3.3)   |
| そう痒症              | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 1 (10.0)          | 1 (3.3)   |

赤字：全例に対して20%以上の割合で発現した事象

## 免疫とは 「疫（えき）」から「免（まぬが）れる」

体内に侵入した病原体や異物に対して、まず「自然免疫」が攻撃を仕掛け、それでも撃退できない場合は「獲得免疫」が動出するという“2段階”で外敵から足田を守っている



「防げ！免疫老化」大阪大学大学院 森下竜一 エスクリエート発行2020年12月16日

## 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)

- 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
- 様々な抗原に対し、容易に対応できる
- 良好な安全性を確認済：ゲノムへの挿入はない
- ベクターに対する抗体産生がなく、繰り返し投与が可能
- 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

## 免疫原性

| 群            | 例数 | 液性免疫反応<br>(スパイク糖タンパク質特異的抗体価,12週) | 細胞性免疫反応<br>(IFN- $\gamma$ エリスポットアッセイ) <sup>#</sup> | 総合免疫反応<br>(液性と細胞性の両方またはいずれか一方) |
|--------------|----|----------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|
|              |    | レスポンドー                           |                                                    |                                |
| 2mg<br>Q2W2回 | 10 | 5                                | 8                                                  | 10                             |
| 2mg<br>Q4W2回 | 10 | 7                                | 9                                                  | 9                              |
| 2mg<br>Q2W3回 | 10 | 10(100%)                         | 9                                                  | 10                             |
| 合計           | 30 | 22                               | 26                                                 | 29                             |
| %            |    | 73%                              | 87%                                                | 97%                            |

<sup>#</sup> SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質で刺激した末梢血単核球におけるIFN- $\gamma$ 産生

※WHO推奨の国際標準品を用いて測定しているNexelis社でも測定を行う予定

**DNAワクチンPhase 1/2臨床試験の要約**  
**国産ワクチンで初の免疫原性確認**

**8-12W時点での中和抗体陽転率**

| 2mg 4週間隔2回           | 2mg 2週間隔3回           |
|----------------------|----------------------|
| 6例（60%）<br>GMT; 18.2 | 7例（70%）<br>GMT; 22.9 |

**細胞性免疫**

2mg4週間間隔2回群で9例、2mg2週間隔3回群で9例にSARS-CoV-2スパイク(S)糖タンパク質に対するIFN- $\gamma$ 産生細胞数の接種後の上昇を認めた。接種2週後において接種前の約2倍に細胞性免疫は活性化されていることが示された。

# COVID-19 Makes B Cells Forget, but T Cells Remember

Pablo F. Cañete<sup>1</sup> and Carola G. Vinuesa<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology and Infectious Disease, John Curtin School of Medical Research, Australian National University, 131 Garran Road, Acton, 2601 ACT, Australia

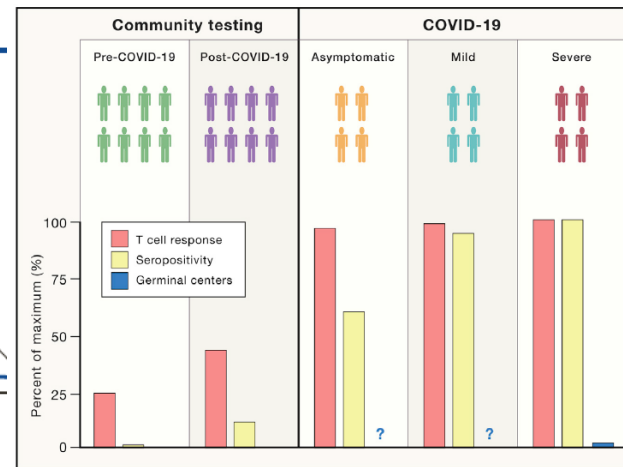
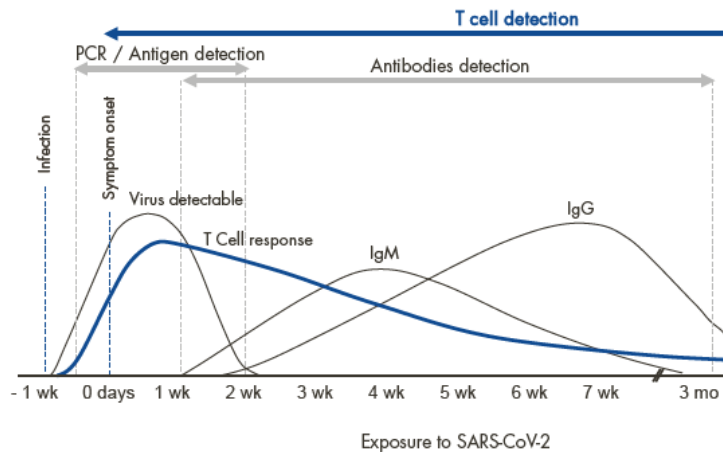
<sup>2</sup>China Australia Centre for Personalised Immunology (CACPI), Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University (SJTUSM), Shanghai, 200001, China

\*Correspondence: [carola.vinuesa@anu.edu.au](mailto:carola.vinuesa@anu.edu.au)

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.013>

重症患者では抗体は100%獲得  
軽症や無症状者でも細胞性免疫は獲得

T cell response can be detected from the acute infection phase towards immunity



What if researchers could evaluate more than just antibody responses?

We could have a better understanding of the immune response to SARS-CoV-2

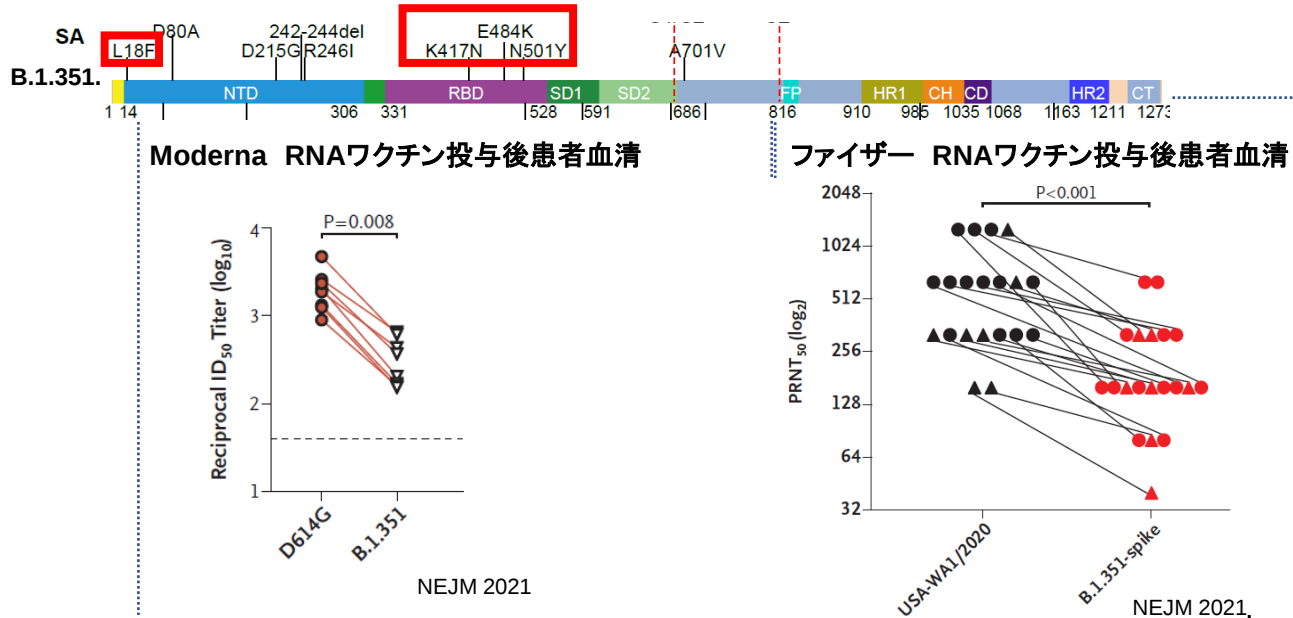
What if research could quantify SARS-CoV-2 immune responses?

We could help better prioritize vaccinations in the future

What if we had a research tool that helped assess vaccine efficacy?

We could better evaluate vaccination strategies in the future

# SARS-CoV-2のSA変異株の分析 (RNAワクチン接種患者由来血清への耐性)



| SA | SAΔ9       | -6.9 | -8.4 | -22.7 | -11.0 | -6.1 | -7.7 | -2.9 | -10.0 | -4.8 | -3.2 | -13.0 | -6.6 | -3.0 | -2.2 | -9.2 | -3.5 | -2.5 | -7.5  | -10.4 | -4.5 | -15.0 | -2.5 |
|----|------------|------|------|-------|-------|------|------|------|-------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|-------|------|
|    | L18F       | +1.9 | 1.0  | -1.8  | -1.1  | -1.3 | 1.0  | +3.3 | -1.5  | 1.0  | +1.2 | +1.8  | 1.0  | +1.2 | -1.3 | +1.2 | +1.2 | 1.0  | -1.4  | +1.4  | -1.4 | -1.5  | +1.4 |
|    | D80A       | +1.2 | +1.5 | -1.1  | +2.1  | +1.1 | +1.5 | +1.8 | -1.5  | +1.4 | +3.0 | +1.3  | +1.1 | +1.8 | 1.0  | +1.2 | +1.4 | -1.5 | -1.8  | 1.0   | -1.8 | -1.3  | +1.1 |
|    | D215G      | -1.3 | +1.1 | +1.1  | -1.2  | +1.3 | +1.2 | -1.1 | -2.9  | -1.1 | +2.7 | +1.1  | -1.3 | -1.1 | +1.1 | -1.8 | -2.0 | -1.2 | -1.8  | -1.3  | 1.0  | -1.2  | +1.1 |
|    | 242-244del | -3.6 | 1.0  | -1.3  | -1.8  | -1.7 | -1.3 | -1.7 | -1.7  | -1.4 | -1.5 | -1.6  | -1.6 | -1.4 | -1.9 | -1.4 | -1.3 | +1.5 | +1.1  | -1.3  | -2.6 | -1.6  | -1.8 |
|    | R246I      | -1.6 | +1.1 | -2.0  | -1.1  | -1.7 | -1.2 | +1.1 | -2.1  | -1.3 | -1.1 | 1.0   | -1.7 | -1.5 | -1.2 | +1.6 | 1.0  | +1.3 | +2.0  | +2.9  | -4.0 | 1.0   | -1.1 |
|    | K417N      | +1.6 | +1.4 | -1.1  | 1.0   | 1.0  | -1.2 | +1.7 | -1.3  | +1.1 | +1.4 | -1.3  | +1.5 | +1.4 | +1.8 | +1.2 | +1.4 | -1.5 | +1.9  | +2.0  | 1.0  | -1.8  | +1.6 |
|    | E484K      | -3.0 | -2.3 | -3.9  | -4.0  | -1.4 | -2.8 | -1.3 | -3.3  | -2.2 | -2.6 | -3.2  | -1.8 | -1.9 | -2.7 | -2.1 | -1.6 | -2.9 | -11.3 | -3.3  | -3.2 | -3.1  | -1.8 |
|    | N501Y      | +1.5 | +1.1 | -1.8  | +1.6  | -2.0 | +1.9 | +2.2 | -2.0  | -1.2 | +4.6 | +2.9  | -1.2 | -1.2 | +1.2 | -2.1 | -1.6 | -1.6 | -1.5  | -1.1  | -2.4 | -1.4  | 1.0  |
|    | A701V      | -1.1 | -1.2 | -1.9  | -2.2  | -1.7 | -1.6 | -1.4 | -1.7  | +1.2 | +1.1 | +2.1  | -1.1 | -1.2 | -1.3 | -1.2 | -1.1 | -2.1 | -1.5  | -1.4  | +1.1 | -2.2  | -1.5 |

Red: resistance >2 fold; Green: sensitization >2 fold

bioRxiv (<https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>)

## mRNAワクチン(Pfizer, Moderna)の ブラジル株(P.1)、南アフリカ株(B.1.351)に対する効果(中和活性)は低下

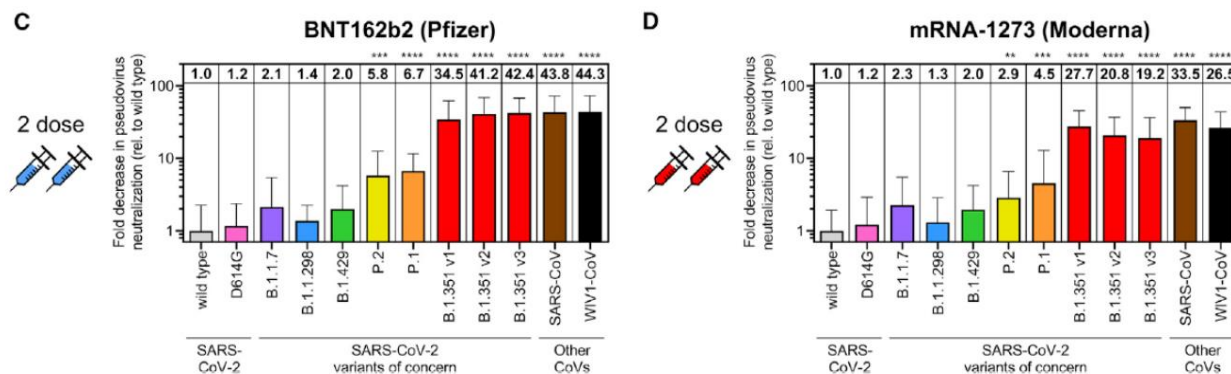
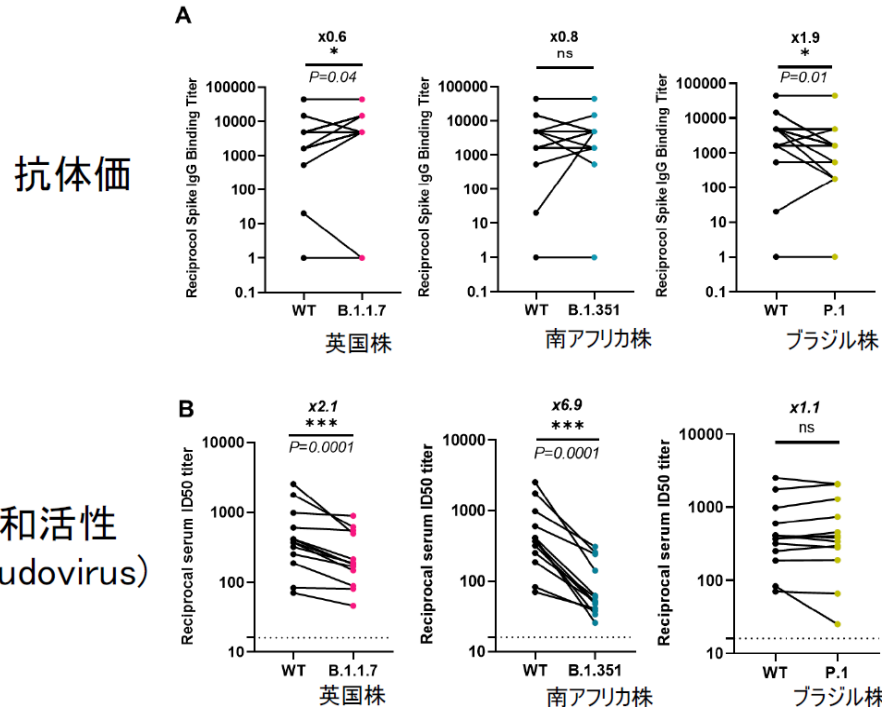


Figure 4. Sera from COVID-19 vaccine recipients cross-neutralize some but not all SARS-CoV-2 variants of concern

Cell 184, 1–12, April 29, 2021

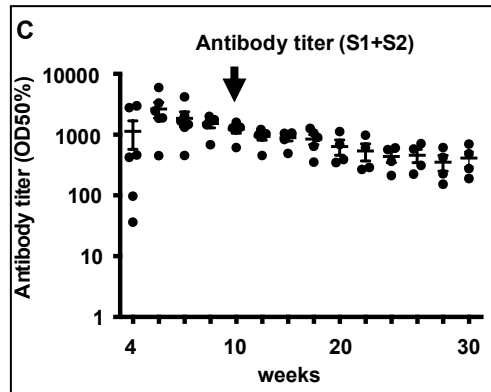
## INO4800 DNAワクチン (Inovio)のブラジル株に対する効果は高い！？



<https://doi.org/10.1101/2021.04.14.439719> doi: bioRxiv preprint

## ラットへのAG0302ワクチン投与後血清を用いた変異型ウイルスの検討

### スパイク蛋白に対する抗体価

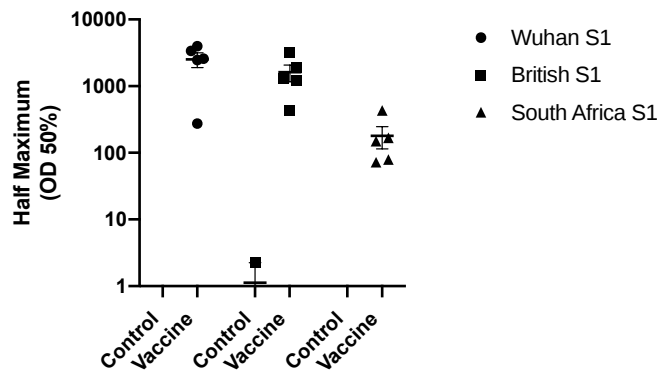


### 変異型ウイルスのスパイク蛋白に対する抗体価

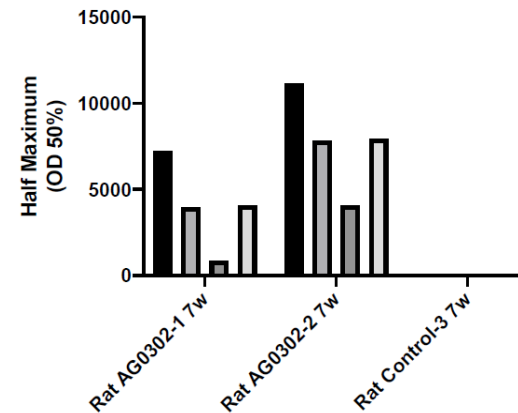
Antibody titer reduction rate (reference to Wuhan)

|                         |          |
|-------------------------|----------|
| B.1.1.7. (British)      | : 1.55倍↓ |
| B.1.351. (South Africa) | : 3.74倍↓ |
| P.1. (Brazil)           | : 1.53倍↓ |

### 変異型ウイルスのスパイク部分蛋白 (S1) に対する抗体価



### Antibody titer serum

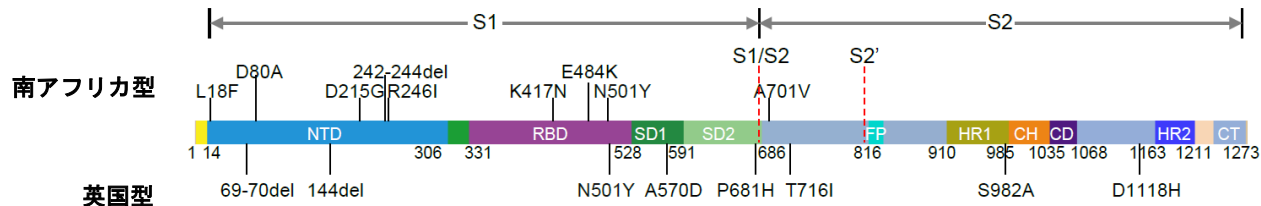


## DNAワクチンの変異株への対応

### 変異型ウイルスのアミノ酸変異

ベータ 南アフリカ型 L18F, D80A, D215G, R246I, K417T, E484K, N501Y, D614G, A710V → 変異型対応DNAワクチン  
 アルファ 英国型 N501Y, D614G, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H  
 ガンマ ブラジル型 L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F  
 デルタ インド型 T19R, G142D, del1157/158, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N

効果を検証



**N501Y** （イギリス型、ブラジル型に共通：関西で流行）

N:アスパラギンが、Y:チロシンに変異

感染力が1.6倍、重症化率高い、若者への感染率高い？

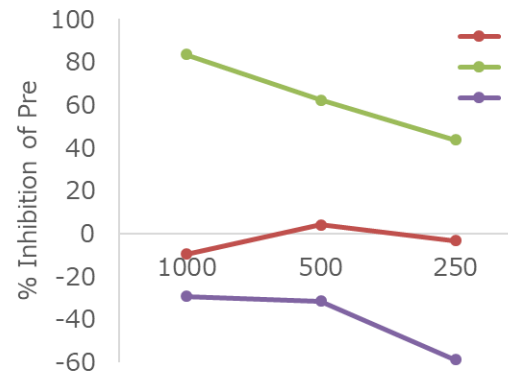
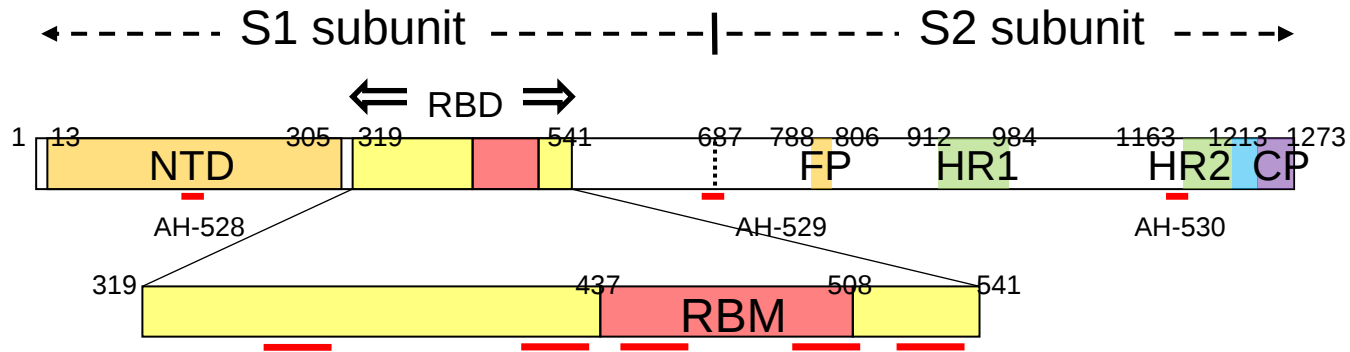
**E484K** （日本型、ブラジル型、フィリピン型に共通：関東で流行）

E:グルタミン酸が、K:リシンに変異

感染力は同じだが、ワクチンの効果が減弱

アストラゼネカのワクチンは、南アフリカ型で10%

# 変異に対応したユニバーサルワクチンを目指して スパイク糖蛋白のB細胞エピトープ解析・ペプチドワクチン (ファンペップとの共同開発)



Aのエピトープペプチドワクチンでウイルス中和活性あり

# 健常人を対象とした医師主導P1/2治験（皮内投与）

## 治験課題名：

健康成人を対象としたCOVID-19 DNAワクチン皮内投与接種時の安全性及び免疫原性に関する非盲検、非対照、第I/II相試験

対象：健常人

目標症例数：30症例

## 選択基準：

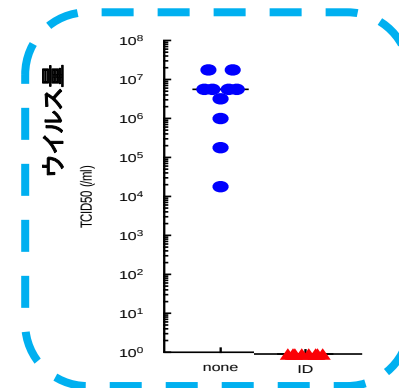
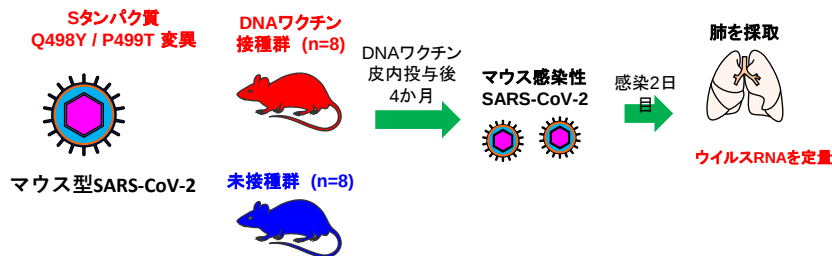
- 試験参加に本人の自由意思による文書同意
- 同意取得時の年齢が満20歳以上75歳以下の者
- PCR検査で、SARS-CoV-2陰性の者
- SARS-CoV-2 IgM抗体陰性の者
- SARS-CoV-2 IgG抗体陰性の者



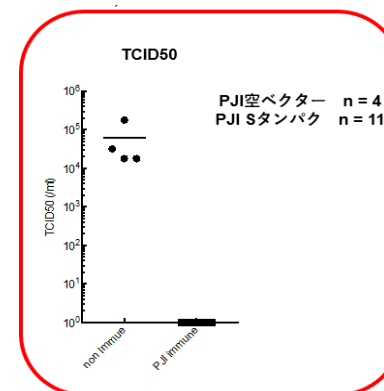
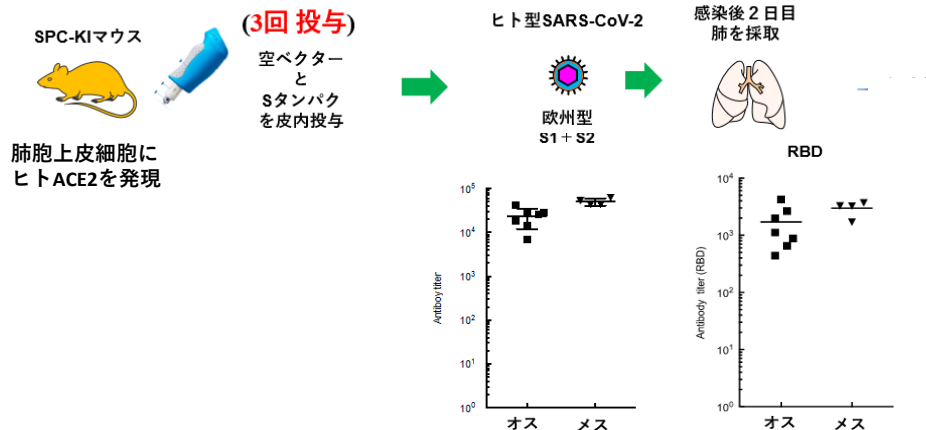
新規デバイスでの皮内投与により  
プラスミド使用量の軽減が可能

# マウス感染モデルでの DNAワクチン（皮内投与）の評価

マウス感染性SARS-CoV-2（武漢型）を用いた野生型マウスでの評価



ヒトSARS-CoV-2（欧州型）を使ったヒトACE2発現マウスでの評価



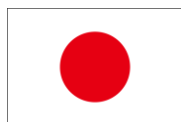
# 新型コロナウイルスのDNAワクチン開発 提携状況 (※2021年3月時点)



## 行政

## 研究開発・製造・非臨床

## 治験



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
Japan Agency for Medical Research and Development



## 治験施設

- ・大阪市立大学医学部附属病院
- ・大阪大学医学部附属病院
- ・関西および関東エリアの8施設

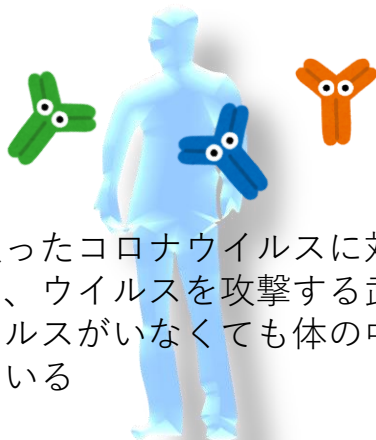
## DNAワクチンのポジショニング・開発意義

- 変異型新型コロナウイルス出現や将来的なパンデミックを考慮すると、国産ワクチンは、安全安心の観点から非常に大きな意義
- DNAワクチンは変異に早く対応できるため、今後の変異ウイルスへの対応策として非常に重要
- 今後アデノウイルスベクターに対する投与無効な対象者が増加することから、アデノウイルスベクター以外のモダリティのワクチンが重要になり、RNAワクチンやDNAワクチンの重要性が増加

## DNAワクチンのポジショニング・開発意義

- DNAワクチンは、mRNAワクチンに比べ長期の保存が可能（コラテジェンの保存期間は5年）で、他ワクチンに比べメリットがある。
- 現在は、－20度保存であるが、冷蔵での保存も可能なため、今後冷蔵保存を目指す。
- 不活化ワクチンやタンパク質ワクチンは、細胞性免疫惹起よりも液性免疫の誘導が主体である。一方、DNAワクチンは、細胞性免疫を強く誘導する（WHOガイドラインにおいても細胞性免疫が明記。今回の臨床治験でも確認）。
- 細胞性免疫は、変異型にも対応可能で重症化予防に重要。他の国産ワクチンと比較して、細胞性免

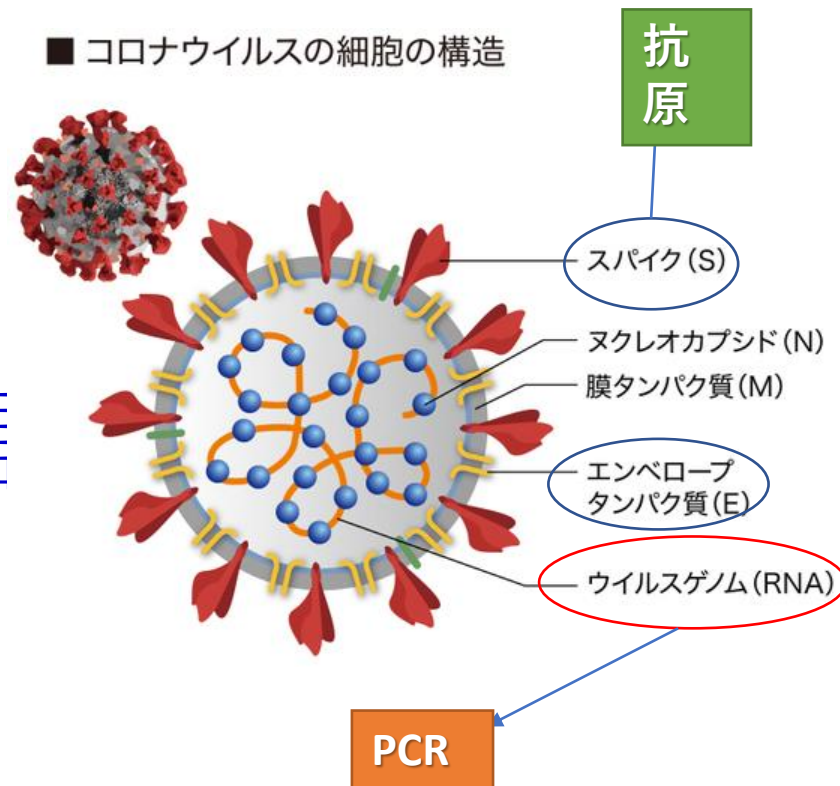
## 抗体



体の中に入ったコロナウイルスに対して免疫系が産生し、ウイルスを攻撃する武器のひとつで、ウイルスがいなくても体の中をパトロールしている

# COVID-19の検査・

## ■ コロナウイルスの細胞の構造



城西国際大学HP <https://www.iuu.ac.jp/features/detail/id=6822>

# 抗体検査とは？

## 抗体検査

体内で作られる抗体物質の有無を調べる



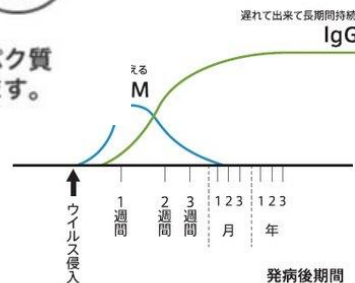
免疫反応で作られるタンパク質（抗体）を試薬で検出します。

血液から15分以内に  
ウイルス(SARS-CoV-2)抗体を検出します。

- シンプルな操作で、約15分で検出可能
- 目視で結果判定可能
- 必要な試薬は全てキットに同梱

PCR法が採取サンプル中のウイルス量の影響を受けやすいのに対して、抗体検査は抗体が存在すれば検出できるため、サンプル採取方法や部位の影響を受けにくい。

陽性に検出できます。



CE

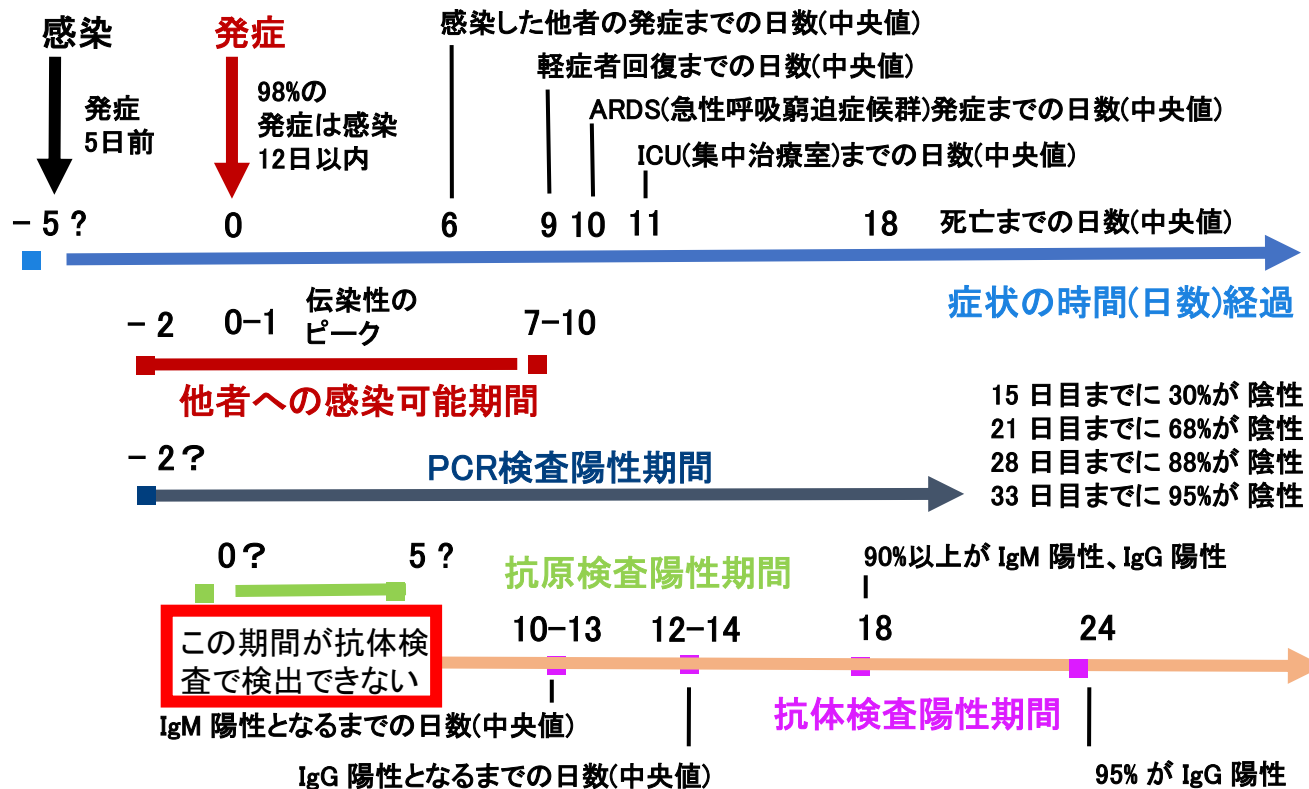


※カットパンとアルコール消毒は付属品には含まれません

### Order Information

| 商品名                                          | 適用サンプル               | 保管    | 使用期限 | 認証 | 価格                       |
|----------------------------------------------|----------------------|-------|------|----|--------------------------|
| COVID-19 IgM/IgG 抗体検査キット<br>(イムノクロマト法 金コロイド) | 血清・血漿・全血<br>(末梢血を含む) | 2~25℃ | 12か月 | CE | 10テスト/キット<br>50,000円(税別) |

## さまざまな検査法を駆使し 新型コロナウイルスの病態の解析研究が必要



David Liu博士 (Harvard Univ.) 作成の図(日本語訳; 国立遺伝学研究所 川上浩一教授)を参考に改編

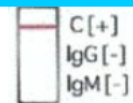
# 新型コロナウイルス抗体検査キット（3 DM）

## 結果判定

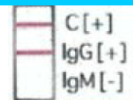
5分ほどで「C/IgG/IgM」と記載部分に褐色の線が表示される。

IgM抗体：感染初期の段階で生成されるタンパク質

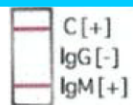
IgG抗体：感染後期の段階で生成されるタンパク質



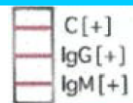
IgGとIgM抗体がともに  
検出されなかったことを示す。



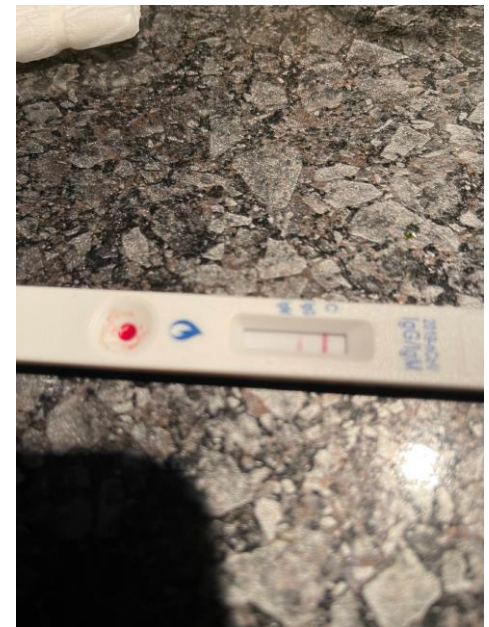
IgG抗体の存在を示す。



IgM抗体の存在を示す。



IgG抗体とIgM抗体の存在を示す。



# 新型 コロナの 日本 ワクチン 勝てる 森下竜一 長 Ryuichi Morishita

中国は天文学的な  
損害賠償を  
突き付けられる！  
トランプ大統領も  
中国共産党に  
本気で怒った！  
医療崩壊はこうして起きる！  
安倍政権の対応は  
正しかったのか？

ビジネス社

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専攻講師

新型  
コロナ  
ワクチン  
を  
打つ  
前に  
読む  
本

新型コロナウイルス開発の  
第一人者が教えるマスコミで報道されない  
新型コロナウイルスの真実、接種前にぜひ

知っておくべき  
ワクチンの知識

日知書房



どうする!?  
感染爆発!!

日本は  
ワクチン  
戦力を

中国は人民解放軍が  
治験を始めた！  
米欧は億人分単位で  
ワクチンを確保した！

アジア各国は  
日本に熱い視線を

新型コロナウイルスの正体  
第2弾  
緊急出版!

ビジネス社