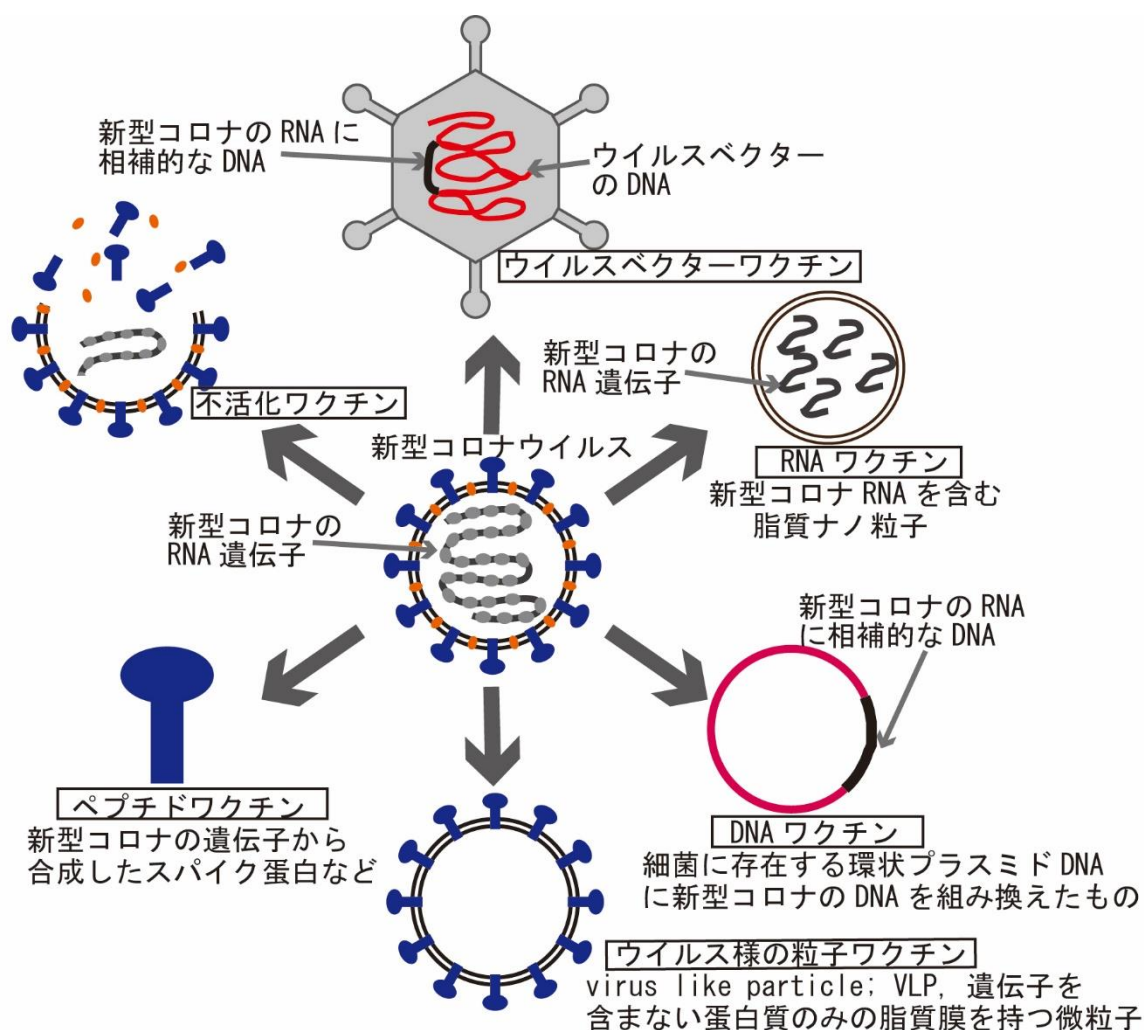


国内では、新型コロナウイルス（以下新型コロナ）感染が年末から広がり、1 月 8 日に東京、神奈川、埼玉、千葉の首都圏に緊急事態宣言がだされ、13 日には大阪、京都、兵庫、愛知、岐阜、福岡、栃木の 7 府県が追加が追加された。海外では新型コロナ・ワクチンが認可・実施され始め、感染性が高いとされる変異型の出現など新型コロナに関する情報への関心が高いことから、本号では新情報をできるだけ正確に記載したい。ただし情報は流動的なので、今後変更になるかもしれない。

先行しているワクチン

WHO の情報^{*1}では 1 月 12 日時点で、臨床治験中及び認可のワクチンが 63 種、開発中が 172 種としている。最も先行しているのはファイザーとモデルナの RNA ワクチン、アストラゼネカのアデノウイルスベクター-DNA ワクチンで、米国や英国をはじめ多くの国で、認可・接種が始まっている（図参照）。



図．開発中の新型コロナのワクチンの概要

ウイルスベクターワクチン、RNA ワクチン、不活化ワクチン、ペプチドワクチンが臨床試験を先行している。前臨床段階のものには、弱毒生ワクチンもある。ウイルスベクターには、非感染性、弱毒性のアデノウイルスが多く使用されている。アデノウイルスはプール熱など軽い風邪を起こすウイルス。

ロシアや中国では独自に開発・認可・実施を進めており、ロシアではアデノウイルスベクター-DNA ワクチン、中国では不活化ワクチン 3 種、アデノウイルスベクター-DNA ワクチン 1 種、ペプチドワクチン 1 種の合計 5 種が先行している。WHO は中国の不活化ワクチン 2 種について審査^{*2}を開始したと 11 日に報道された。本来ワクチンは、長期・大規模な 3 段階の厳重な臨床試験が必要だが、新型コロナの感染者が急増、各国の経済状態の

悪化、さらにワクチン会社の膨大な利権も絡み、副反応のリスクを抱えつつ異例の早期実用化が展開している。

昨年 12 月には、改正予防接種法が国会を通り、新型コロナワクチンは全額国費（税金）で賄われることになる。国民には接種の努力義務が課せられるが、新しいワクチンで安全性に懸念があるため、接種の判断は国民自らの意思に委ねられ、接種しないことで差別やいじめ、不利益な取り扱いを受けぬよう、相談窓口の設置や情報公開の徹底を政府に求める付帯決議も可決された。

厚労省によると、日本で実施される予定のワクチンは表のように政府と契約・合意済みのものとなる。これらのワクチンは、接種による健康被害が出た場合、政府が賠償責任を担う条件付である。国内では複数の機関が独自に新型コロナのワクチン開発を行っているが、いずれも遅れている。予定されているワクチンの有効性や安全性について、考えてみよう。

表 日本で予定されている新型コロナ・ワクチン候補

ワクチンの種類	開発	新型コロナの標的と形状	保存	日本政府との契約
RNA ワクチン	ファイザー（米国）・ビオンテック（ドイツ）	スパイク蛋白の mRNA を脂質ナノ粒子に入れたもの	－60 度 ～－80 度	基本合意（7 月 31 日） 2021 年 6 月末までに 6 千万人分
RNA ワクチン	モデルナ（米国）	スパイク蛋白の mRNA を脂質ナノ粒子に入れたもの	－20 度	正式契約（10 月 29 日） 2021 年に 5 千万回分
アデノウイルスベクターワクチン	アストラゼネカ・オックスフォード大（英国）	スパイク蛋白の RNA に相補的な DNA を非増殖性アデノウイルスに組み込んだもの	2－8 度	正式契約（12 月 10 日） 2021 年に 1 億 2 千万回分
ペプチドワクチン	ノババックス（米国）開発を武田薬品が生産	合成した新型コロナのスパイク蛋白		臨床試験中、国内生産が計画されている

厚労省：https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html

ワクチンの有効性

新型コロナワクチンの効果について、ファイザーは 95%、モデルナは 94%、アストラゼネカは 90% の有効性があると発表した。これは 100 人にワクチンを接種すると 90 人以上で感染が防げるのではなく、非接種群の感染者との比較となる。例えばファイザーのワクチンの臨床試験では、接種群、非接種群各々約 2 万人のうち、新型コロナを発症した人は接種群で 8 人、非接種群で 162 人なので、約 95%（ $100 - 8/162 \times 100$ ）の有効性と計算される。このうち重症化したのは、接種群で 1 人、非接種群で 9 人と報告されている。インフルエンザワクチンの有効性は約 60% と報告されているので、新型コロナワクチンの数値はかなり高いが、接種数がまだ少なく、有効性が確認されているとはいえない。

ワクチンの副反応

ワクチンには副反応が付きもので、安全性の確認が重要だ。新型コロナのワクチン候補、ファイザーやモデルナのケースでも、局所の腫れや倦怠感、頭痛などの症状は多くみられるようだが、懸念されるのは 3 種の重篤な副反応だ^{*3}。第一は、接種して間もなく起こる急性のアナフィラキシー反応で、最悪の場合死に至る場合もある。ファイザーのワクチンは接種後にアナフィラキシーが英国で 2 例、米国で 6 例あった。何がアナフィラキシーを起こしたのか、今後の検証が必要だ。

第二は接種後数週間で起こる副反応で、脳炎や神経麻痺などの症状がある。麻疹ワクチンでは、脳炎は 100～150 万人接種に 1 人程度と言われている。麻疹に感染すると、1000 人に 1 人が脳炎を起こすといわれているので、感染のリスクよりはずっと低い、ワクチンは健康な人間に接種するので、問題となる。アストラゼネカの

新型コロナワクチンでは臨床試験中に、横断性脊髄炎が発症した例がある。新型コロナワクチンでは、100 万人規模の情報がないので、このような副反応がないのかまだ明らかでない。

第三の副反応は、ワクチンで新型コロナに対する抗体が産生されたとしても、ウイルスが失活せずに抗体依存性感染増強（ADE）を起こし症状を悪化させる可能性だ（図2）。感染性を失わせる中和抗体以外の抗体は、ウイルスに結合しても感染性が失われず、かえって細胞に取り込まれやすくなり、感染を広げることがある。ADE は、新型コロナに近い SARS ウイルス、猫コロナなどのワクチン候補で確認されているので、新型コロナでも起こる可能性がある。現段階では、新型コロナワクチンによる ADE は確認されていないが、今後十分調べる必要がある。

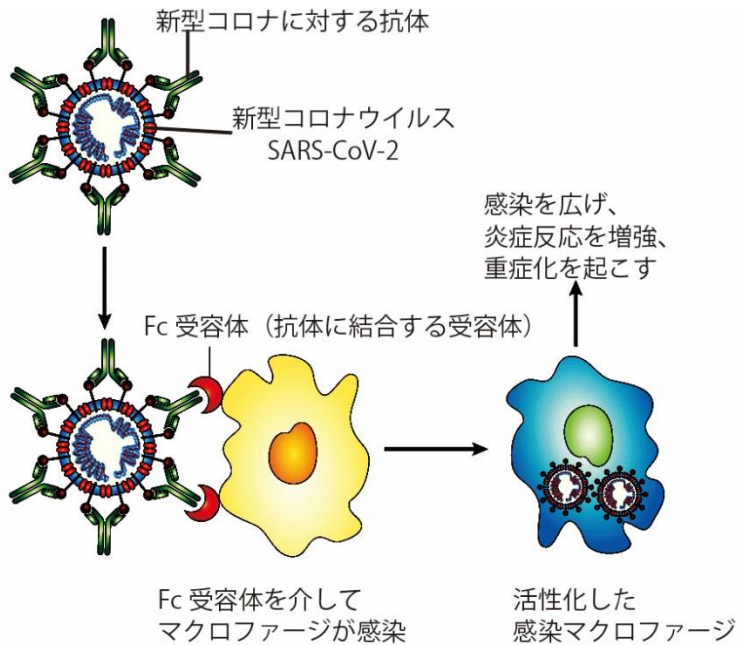


図 2. 抗体依存性感染増強（ADE）の仕組み

感染性を失わせる中和抗体以外の抗体が、新型コロナウィルスに結合すると、抗体を介してマクロファージが感染することがある。マクロファージは免疫系で重要だが、感染を広げて重症化させる可能性がある。（Nat Rev Immunol. 2005;12:917-27 より引用、改変）

ワクチンの添加剤

また、不活化ワクチンやペプチドワクチンに必要な、アジュバント（抗原性を高める補助剤）や防腐剤の問題がある。アジュバントで最もよく使われているのは水酸化アルミニウムだが、神経毒性が懸念されている。防腐剤では、チメロサル（エチル水銀）がいまだに使用されていることもある。新型コロナのファイザー、モデルナの RNA ワクチンの含有物⁴を調べてみると、RNA 以外に緩衝剤や脂質ナノ粒子を作るための最小限の物質は含まれるが、明確に有害な物質は使われていない。しかし、脂質膜を作るポリエチレングリコールなどでアナフィラキシーが誘発される可能性がある。

ウイルスの遺伝情報と人間の DNA

さらに、新型コロナではこれまでになかった遺伝子ワクチンが候補になっており、これらが人間の DNA に組み込まれる可能性も懸念されている。一方、ウイルスに感染するとウイルス由来の遺伝情報が、人間の DNA に入り込むことも知られている。RNA から DNA を作る逆転写酵素を持つレトロウイルスは人間の DNA に入りやすく、なんと人間の DNA の 8 %がレトロウイルス由来で、しかもこれらの DNA は私たち人間の進化に関わっていることもわかっている。近年、逆転写酵素を持たない RNA ウィルスでも、ボルナウイルスなどの遺伝情報が人間や宿主の DNA に組み込まれていることが確認されている⁵。現在、人間の DNA に組み込まれているウィルス由来の DNA を調べるプロジェクトが進行中で、全てのウィルスの遺伝情報が入り込むわけではないが、ど

のような場合に人間の DNA に組み込まれるのかわかっていない。ヘルペスウイルスのように感染後回復しても、人間の細胞核内に環状プラスミド、もしくは人間の DNA に組み込まれて潜んでいることもある^{*6}。コロナウイルス由来の遺伝情報が、宿主の DNA に組み込まれたことはこれまでに報告されていないが、ウイルス感染によってウイルスの遺伝情報が人間の DNA に組み込まれる可能性があることも考慮する必要があるだろう。

ワクチンについては全て否定する意見もあるが、天然痘や狂犬病など重篤な疾病を起こす感染症において、ワクチンが有効であったことは否定できない。一方で、子宮頸がんワクチンのように重篤な副反応を起こした例もある。日本で新型コロナワクチンが実施されるのは数カ月先なので、新しい情報も出てくるだろう。新型コロナワクチンは上述したように副反応のリスクもあるので、今後の正確な科学的データを元にベネフィットとリスクを十分考慮する必要がある。新型コロナ感染は軽症であっても後遺症が残ることも報告されており、政府は国民に新型コロナとワクチンの正確な情報をわかりやすく公開すべきだ。私たちは適切な手指の消毒などを行いつつ、免疫系の強化に努め、科学情報を収集して感染と副反応のリスクを一人一人が考えていくことが、求められているのではないかな。

新しい治療薬の進展

治療法では、新型コロナを失活させる中和抗体だけを人工的に増やしたモノクローナル抗体が開発されてきており、これはかなり希望が持てるかもしれない。前述したように、コロナウイルスの抗体は、ウイルスを失活させる中和抗体だけでなく、かえって感染を増強させる抗体ができて、ADE を起こす可能性が懸念されているからだ。昨年トランプ大統領が新型コロナに感染した際、この抗体が用いられて、早期に復帰したとされている。米国の製薬会社リジェネロンが臨床試験を実施している。今後の進展を見守りたい。

* 1 WHO : <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

* 2 ワクチンの認可は、通常それぞれの国ごとに行われるが、国に検査機関など整備されていない場合は、WHO の審査結果を基準にする場合もある

* 3 宮坂昌之：コロナ「ワクチン」本当に安全か 文芸春秋 2021 年 2 月号

* 4 ファイザー：https://www.pfizer.co.jp/pfizer/company/press/2020/2020_12_18.html
モデルナ：<https://www.modernatx.com/covid19vaccine-eua/eua-fact-sheet-providers.pdf>

* 5 堀江真行、朝長啓造：ウイルス 2010 年 60 巻 2 号, pp.143-154.

* 6 清水昭宏ら：慈恵医大誌 2013 年 128 号 pp41-52.