

## コロナウイルスワクチン比較



緊急事態宣言下の中で東京オリンピックは終了しました。日本のコロナウイルスワクチン2回接種率が全人口の1/3に満たない段階での開催でした。開催をした是非については後年の評価を待つことになるのですが、改めてコロナウイルスワクチン本体について考える企画です。

### 1) コロナウイルスワクチンの種類(現在、日本で認可されているもの)

#### ①コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン

1. コミナティ筋注<sup>®</sup>(有効成分名: トジナメラン、製薬会社: ファイザー)
2. COVID-19 ワクチンモデルナ筋注<sup>®</sup>(有効成分名: CX024414、製薬会社: 武田薬品/モデルナ)

#### ②遺伝子組換えサルアデノウイルスベクターコロナウイルスワクチン

1. バキサゼブリア筋注<sup>®</sup>(アストラゼネカ)

### 2) コロナウイルスワクチンの概要

コロナウイルス(COVID-19)は人の細胞表面にあるアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)を受容体として結合し人の細胞内に侵入してきます。一方、ウイルス側のACE2と結合するタンパク質はスパイクタンパク質(Sタンパク質)と呼ばれています。このSタンパク質に結合する抗体があればSタンパク質がACE2に結合できなくなりウイルス感染が阻止できます。ではSタンパク質抗体をどうやって体内に入れるか?ですが、現在二つの方法が利用されています。一つはSタンパク質を注射投与して人の免疫力によってSタンパク質抗体を作らせる方法(下記のA法)で、もう一つは体外で遺伝子工学的に抗体を作成して注射薬として投与する方法(下記のB法)になります。

**A法:** この方法はインフルエンザワクチンも同様でインフルエンザウイルスの表面タンパク質ヘムアグルチニン(HA)を精製したものを投与します。しかしコロナウイルスワクチンの場合には直接ウイルス表面タンパク質であるSタンパク質を投与するのではなく、前段階のSタンパク質の翻訳元であるmRNAを投与して人の細胞のタンパク質合成工場(粗面小胞体)を利用してSタンパク質を合成する方法をとります(前項の①)。結果的にはウイルスタンパク質を投与したことと同じになります。さらにSタンパク質をコードするDNA部分を非増殖型のアデノウイルスのDNAに組み込ませてから人に投与しわざとウイルス感染させてからmRNA転写合成→Sタンパク質合成という段階を踏む方法が前項の②の薬剤になります。

**B法:** 標的となるタンパク質に対する抗体を遺伝子工学利用で作成して治療薬とする方法は抗がん薬、関節リウマチ治療薬、喘息治療薬など様々な領域で利用されている手法ですが、周知のようにこの7月にコロナウイルスSタンパク質への抗体製剤が認可されたところです。Sタンパク質の異なる抗原性部位に抗体活性を示すカシリビマブとイムデビマブの2種類の抗体を含む製剤ロナプリーブ<sup>®</sup>点滴静注になります。いわゆる抗体カクテル療法になります。

### 3) 修飾ウリジンRNAワクチンとは(いわゆるメッセンジャー(m)RNAワクチン)

①**コミナティ<sup>®</sup>筋注:** mRNA自体は非常に分解されやすい核酸になりますから、これを医薬品とするためには安定性を追求する必要があります。このmRNAの安定性を確保するために次のような工夫がされています(コミナティ審議結果報告書より)。

## (1) mRNA自体への工夫

- 2種類のタンパク質部分(S1タンパク質とS2タンパク質：Sタンパク質は2つのドメインで構成されているようです)が融合する際に安定するよう2箇所のアミノ酸部分を置換する。
- mRNAとしての機能を果たせるように本来の構造体である5'末端キャップ構造、3'末端側にポリA鎖を含ませる。
- 翻訳効率化のための配列、小胞体(タンパク質合成の場合)への輸送のためのシグナル配列、RNA安定化のための配列を含ませています(いずれも黒塗り表記で具体的な配列は不明)。
- 投与されるmRNA自体が抗原とならないようにするためと翻訳を促進するためにすべてのウリジン(U)残基をN<sup>1</sup>-メチルシュードウリジン(m<sup>1</sup>Ψ(プサイ))残基に置き換えている。
  - ☛変化したウリジンを利用しているため一般名が「修飾ウリジン」となっているようです。

## (2) 製剤としての安定化工夫

- 筋注してからタンパク質を合成してくれる細胞に取り込まれるまでの安定化のためにmRNAを脂質ナノ粒子(LNP)に封入している。脂質粒子のため目的細胞膜に容易に取り込まれる。
  - ☛添加物には脂質粒子形成のための機能ばかりでなく、血漿タンパク質との相互作用を抑制したり、その他必要な機能を果たすための4種類の成分が添加されています。

②COVID-19 ワクチンモデルナ<sup>®</sup>筋注：同様に審議結果報告書で比較しますとファイザー製と同様の工夫がされていることが分かります(前項(1)a, b, d)、しかしファイザー製資料で黒塗りになっていた部分((1)c)に関しては詳細が不明でした。有効成分名が異なっていることからSタンパク質コード部分はファイザー製と同じもののmRNA全体としてみた時の塩基配列は一部異なっている可能性があります。さらに脂質ナノ粒子に封入されている製剤としては同じですが、脂質部分を構成する4成分のうち2成分(赤字)が異なっています。pH調整用の成分は異なるものの注射薬一般に利用されている成分と考えてよいでしょう(なおトモメールは実験経験者にはお馴染みの緩衝剤Tris(トリス)です)。

## 4) まとめ

	コミナティ筋注(ファイザー)	モデルナ筋注(武田薬品)
有効成分名	トジナメラン	CX024414
添加物(LNP部)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・[(4-ヒドロキシフェニル)アザンジール]ヒス(ヘキサ-6,1-ジール)ヒス(2-ヘキシルデカン酸エステル)</li> <li>・2-[[(ホリチレン)リコリン]-2000]-N,N-ジテトラデシルアセトアミド</li> <li>・1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)</li> <li>・コレステロール</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヘフタデカン-9-イル 8-((2-ヒドロキシフェニル)(6-オキソ-6(ウンデシルオキシ)ヘキシルアミノ)オクタノ酸エステル(SM-102))</li> <li>・1,2-ジミリスチル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン(PEG2000-DMG)</li> <li>・1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)</li> <li>・コレステロール</li> </ul>
添加物(pH調整等)	リン酸水素ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、精製白糖	トモメール、トモメール塩酸塩、氷酢酸、酢酸ナトリウム水和物、精製白糖

基本的に同じスパイク蛋白質をコードするmRNA製剤なので臨床効果には差がないと思われますが、副反応の違いは恐らくLNPを構成する成分の違いによるものと思われます。最近デルタ株にはモデルナ製の成績がよいという報告がありますが、上記の違いだけでは何故成績がよいかの説明が付きません。それにしても以上のような製品が作られるためには膨大な模索研究時間と費用がかかったと考えられますが、日本では同様の研究が何故蓄積されなかったのでしょうか。蓄積されていたとしても何故日本独自のワクチンが話題だけでも世の中にすぐでこないのでしょう。日本政府の感染症政策の甘さを感じざるをえません(スペースの関係でバキスゼブリア筋注には触れられませんでした)。(終わり)