

2022年2月25日

第9回 JMACシンポジウム オンライン

コロナ禍で進むワクチン開発研究の革命 mRNAワクチンを中心に

Vaccine Science
ラボHP

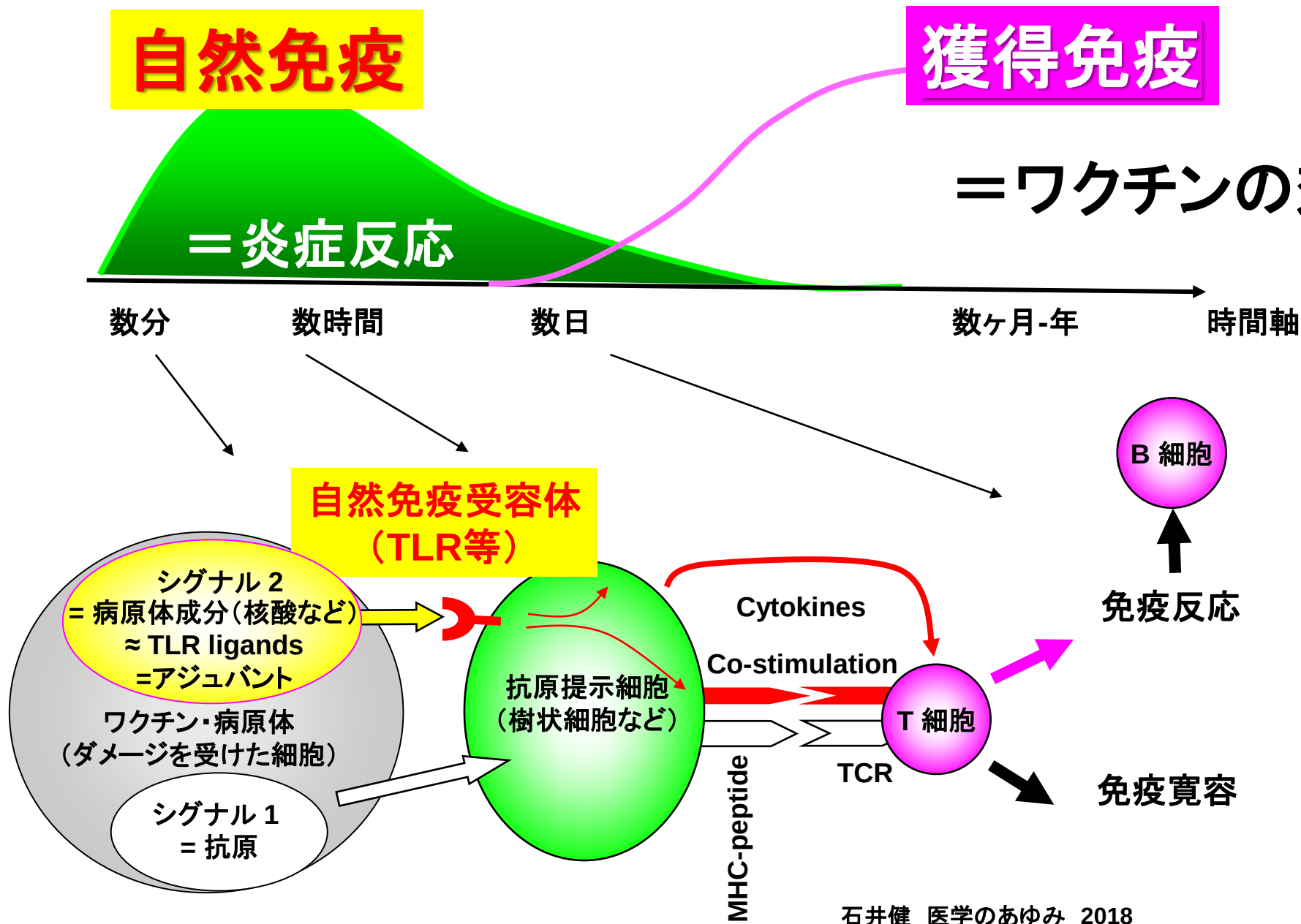
石井 健

(東京大学医科学研究所 感染免疫部門 ワクチン科学分野)

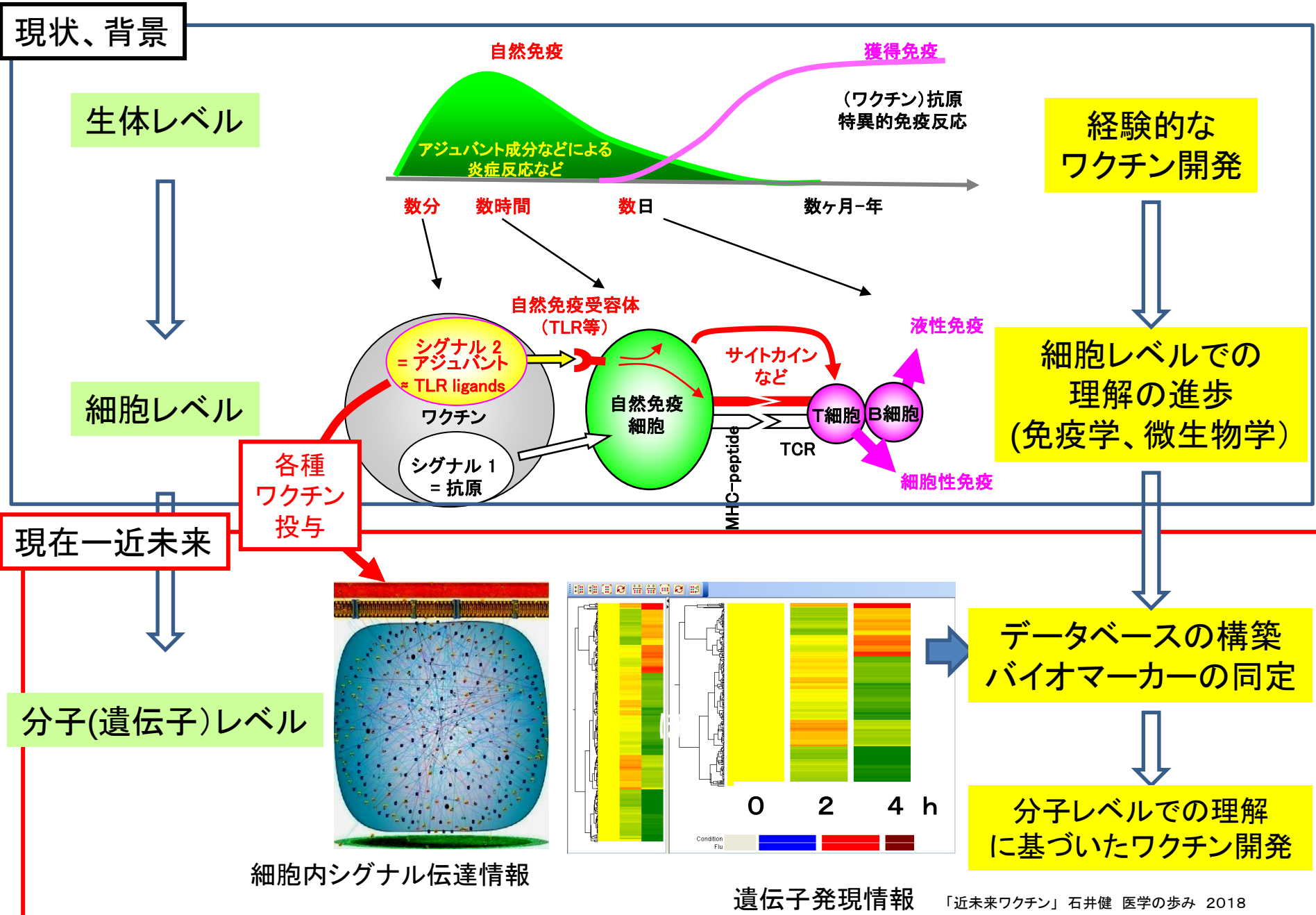


<https://vaccine-science.ims.u-tokyo.ac.jp/>

ワクチンとは？＝「感染のまね」＝「免疫反応」を体に覚えさせる



開発研究の潮流＝経験則→細胞生物学→システムワクチン学へ



ワクチンを科学する = 時空間的免疫生物学

0

ワクチン接種
(e.g. 筋注、皮下注)

1

接種局所での生体反応
自然免疫、炎症、組織修復

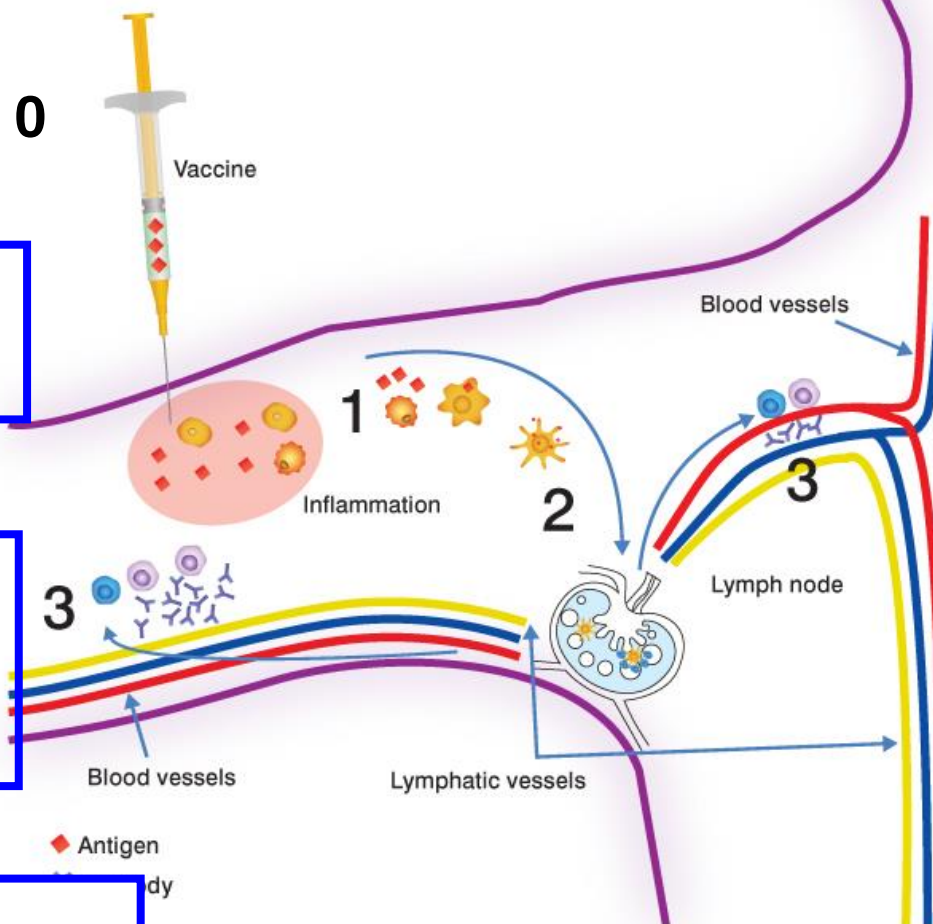
2

免疫プライミング(始まり):
所属リンパ節での
細胞間免疫相互作用

3

全身の免疫獲得:
獲得免疫細胞(T細胞、B細胞)の全身、局所への
再移動
感染病原体に対するエフェクター作用

0



免疫記憶: 長期の免疫担当細胞のリンパ
組織、骨髄、局所への再配置

本発表のトピック

- パンデミックが引き起こしたワクチン開発研究の革命
- 浮かび上がった課題とその対策への道筋
- ポストコロナのワクチン開発研究とは

本発表のトピック

- パンデミックが引き起こしたワクチン開発研究の革命
- 浮かび上がった課題とその対策への道筋
- ポストコロナのワクチン開発研究とは

コロナ禍に起きたワクチン開発研究革命 その1

従来



2022以降 COVAX(CEPI)、英国はこの300日を100日に！

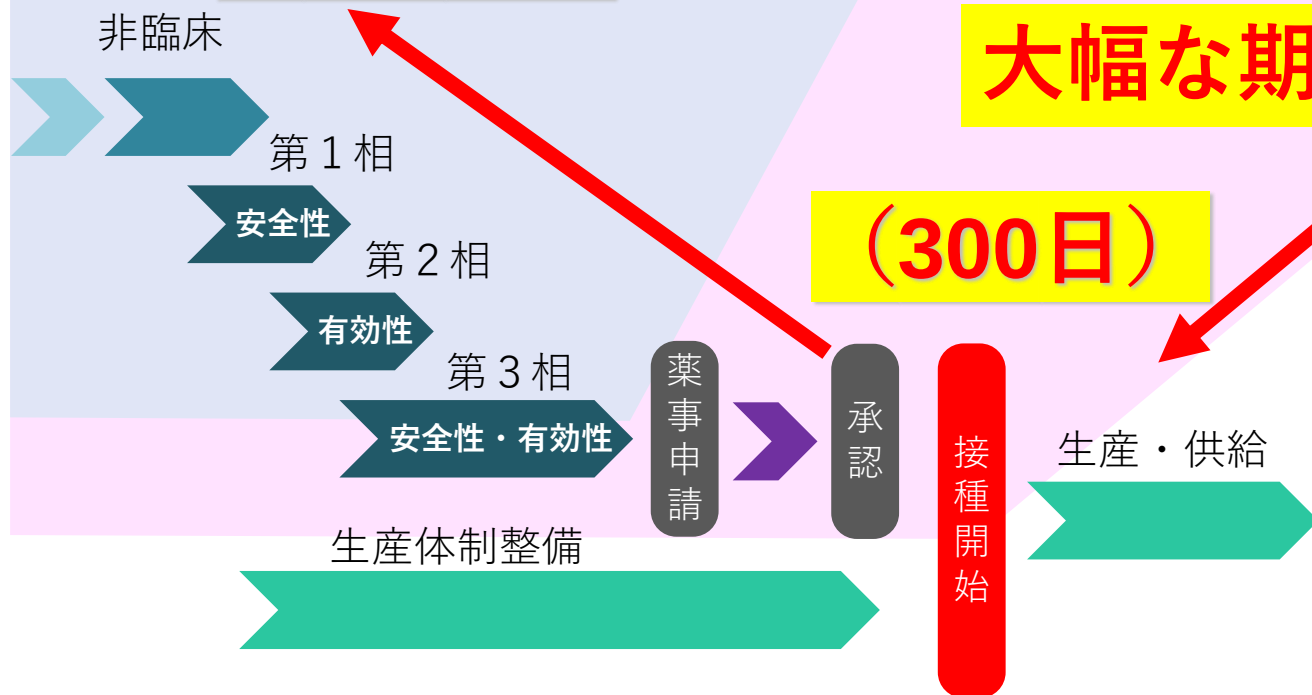
(100日)

大幅な期間短縮

(300日)

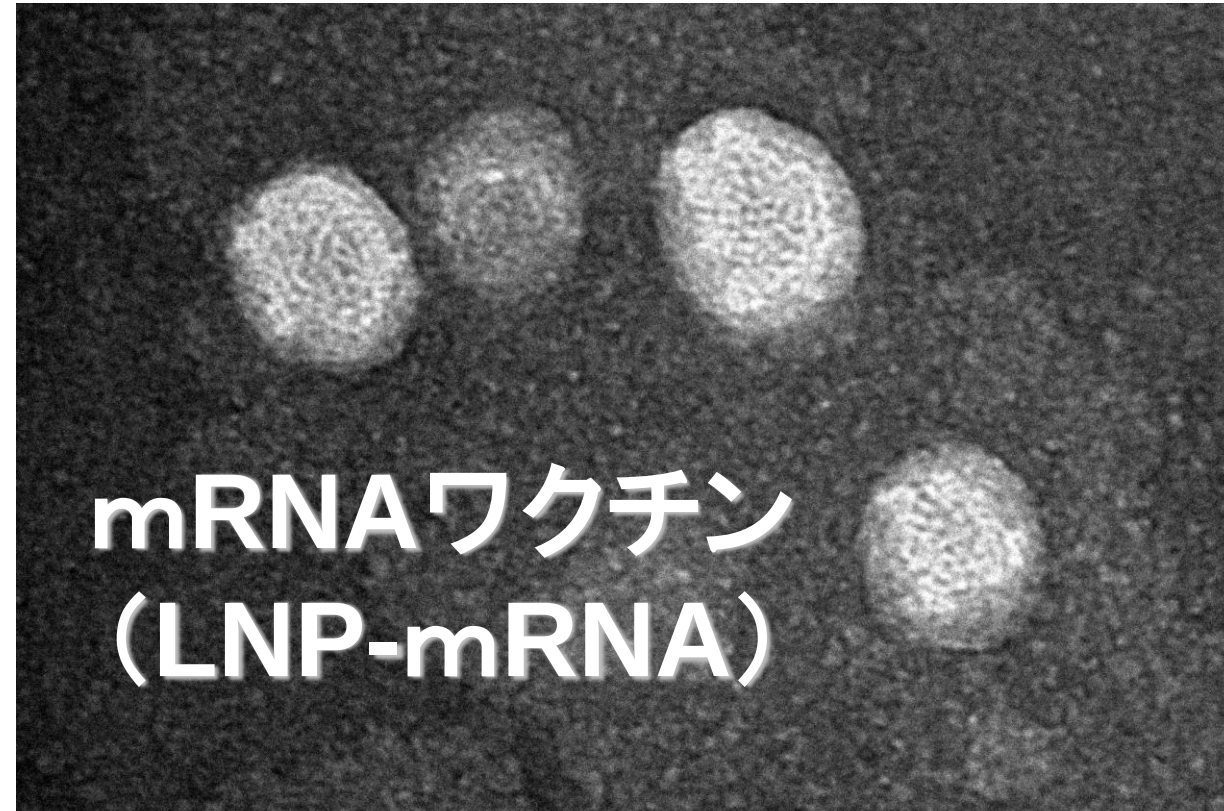
1年(米)

新型コロナウイルス

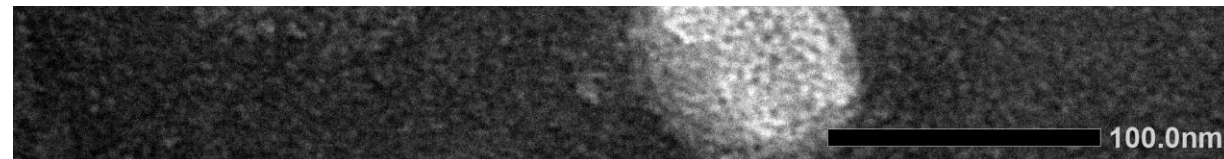




コロナ禍に起きたワクチン開発研究の革命 その2



そもそも、mRNAワクチンって？
なにがどうすごいの？



Destructive innovation in Vaccine R&D

- *“Chance favors invention only for minds prepared for discoveries by patient study and persevering efforts.”* **Louis Pasteur**



LASKER
FOUNDATION

Winners ▾

Modified mRNA vaccines

2021 Lasker~DeBakey Clinical Medical Research Award



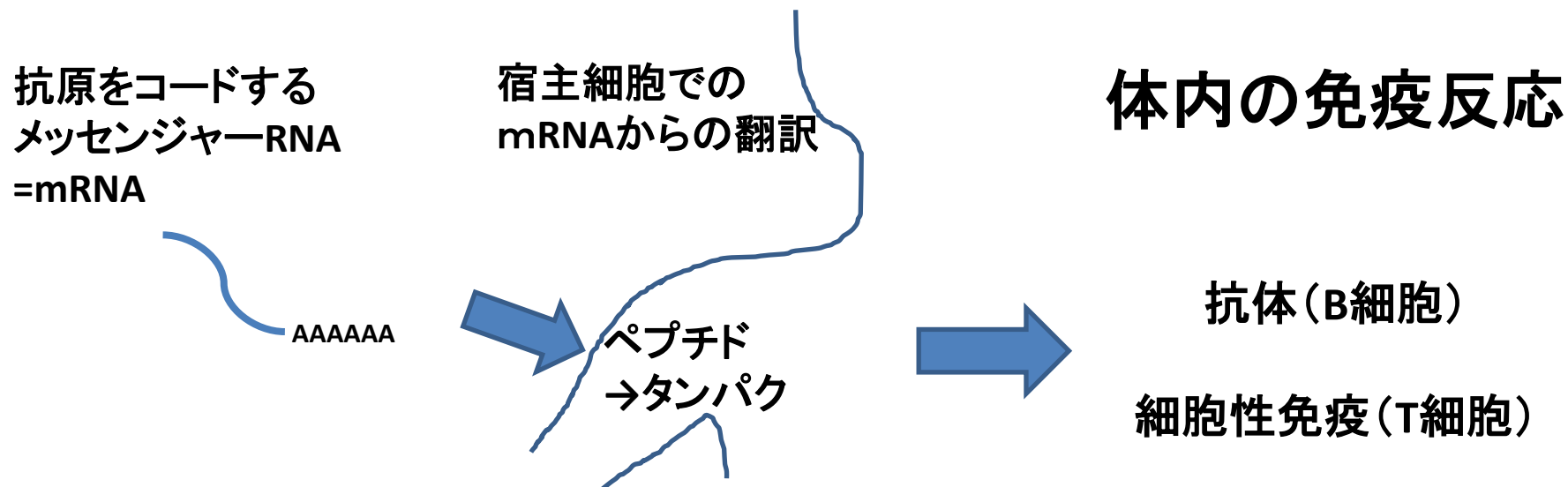
Katalin Karikó
BioNTech



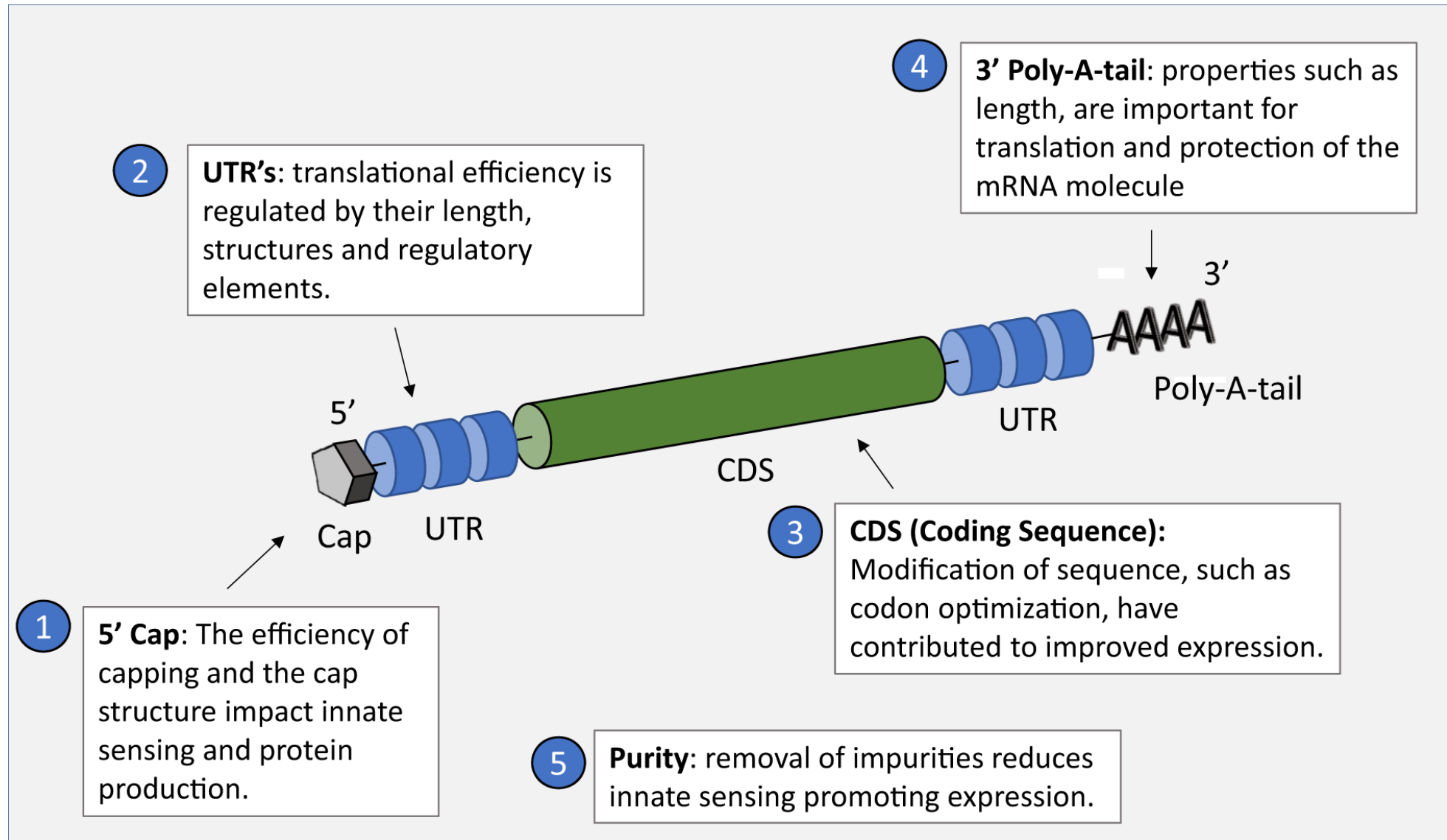
Drew Weissman
University of Pennsylvania

mRNAワクチンとは

- タンパクをコードするメッセンジャーRNA (mRNA) を何らかの方法 (DDS) で投与すると生体内でタンパク (ペプチド) に翻訳 (タンパク合成) される。
- その翻訳されたタンパク (ペプチド) に対する免疫が誘導されワクチン効果 (抗体など) が誘導される。



mRNA



核酸ワクチン (DNA vaccine, mRNA vaccine)の開発研究史

1990

2000

2010

2017

1990 Wolff JA et al. Science

Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in Vivo

DNA vaccines

1995
1st clinical trial of
DNA vaccine
(HIV, U Penn)

2005
Ph-1 clinical
trial of
DNA vaccine
(HPV, Eisai)

2007
Ph-1 clinical trial of

2008
Ph-1 clinical trials of
Liposome-entrapped DNA
vaccine (Flu, Vical)
and
DNA vaccine +
electroporation
(HPV, Inovio)

2016
Ph-1 clinical trial of
DNA vaccine +
electroporation
(Zika virus, Inovio)

2005 Kariko K et al. Immunity

Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors:

The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA

mRNA vaccines

1993 Martiton et al
Liposome-entrapped
mRNA

2005 Scheel et al.
Protamine-condensed
mRNA (CureVac)

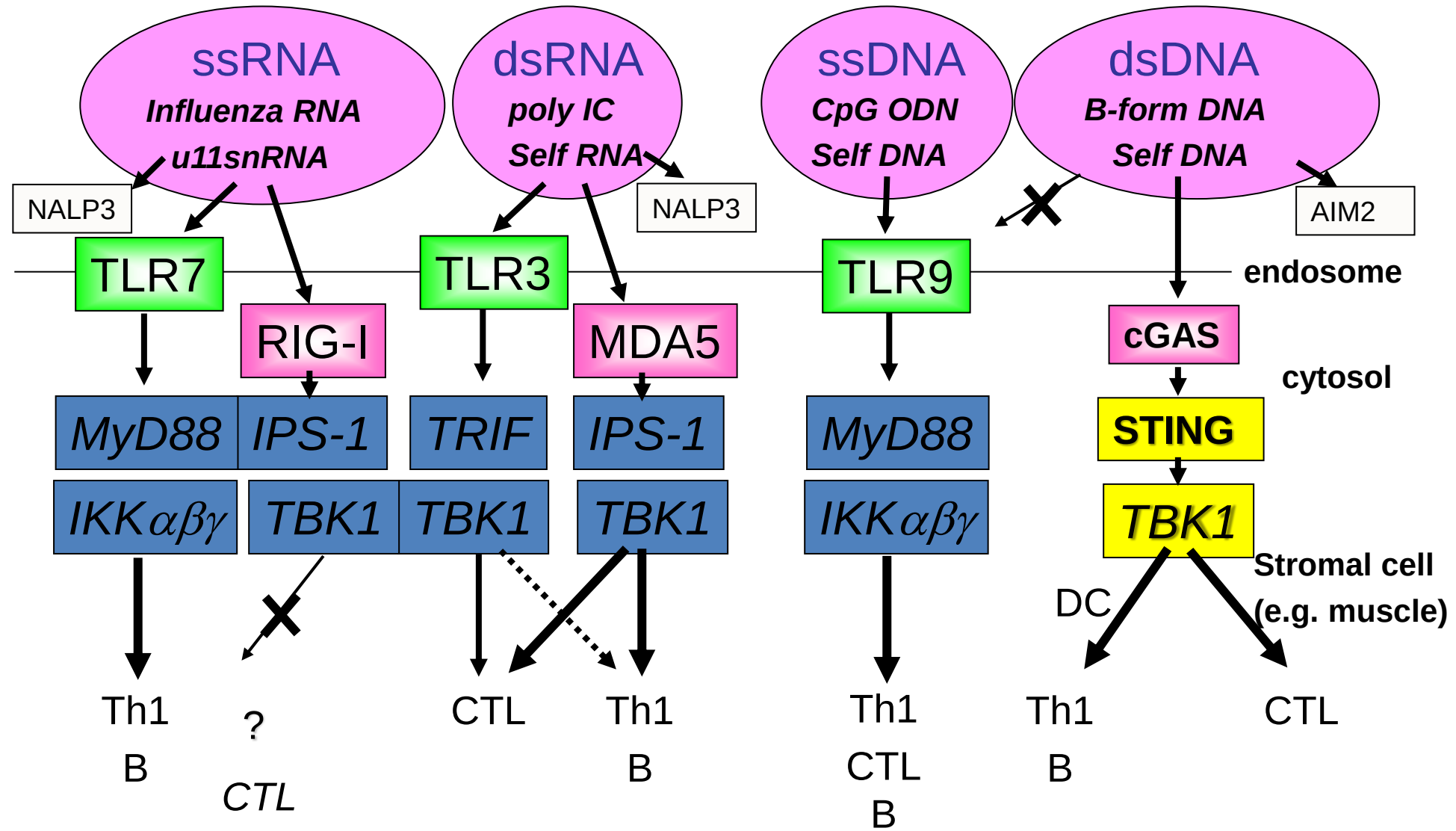
2006 Hess et al.
Cationic lipid liposome
delivery

2009
Ph-1 clinical trial of
Protamine-condensed
mRNA (cancers, rabies,
CureVac)

2012 Geall et al
Self-amplifying RNA
vaccines (SAM, LNP, Novartis)

2017
Ph-1 clinical trial of
Lipid nanoparticle
-mRNA
(Zika virus,
Moderna/MSD/AZ)

細胞外核酸からの自然免疫シグナルとアジュバント効果



Ishii KJ and Akira S *Immunity* 2005, Ishii KJ et al *Nat. Immunol.* 2006, Takeshita F and Ishii KJ *Curr. Op. Imm.* 2008

Koyama S et al *J. Immunol.* 2007, Kumar H et al *J. Immunol.* 2007, Ishii KJ et al *Nature* 2008, Ishii KJ et al *Cell Hot Microbe* 2008

Koyama S et al *Science T.M.* 2010, Marichal T et al, *Nat. Med.*, 2011, Desmet C and Ishii KJ, *Nat. Rev. Immunol.* 2012

Kobiyama K et al *PNAS* 2014, Kuroda E et al *Immunity* 2016, Temizoz B et al *Int Immunol.* 2016, Temizoz B and Ishii KJ *Curr Op Pharm* 2019

mRNAワクチン開発研究におけるもっとも重要な論文

Kariko, K., Buckstein, M., Ni, H. & Weissman, D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 23, 165–175 (2005).

TLR ignores methylated RNA?

Ken J Ishii and Shizuo Akira

2005 *Immunity*

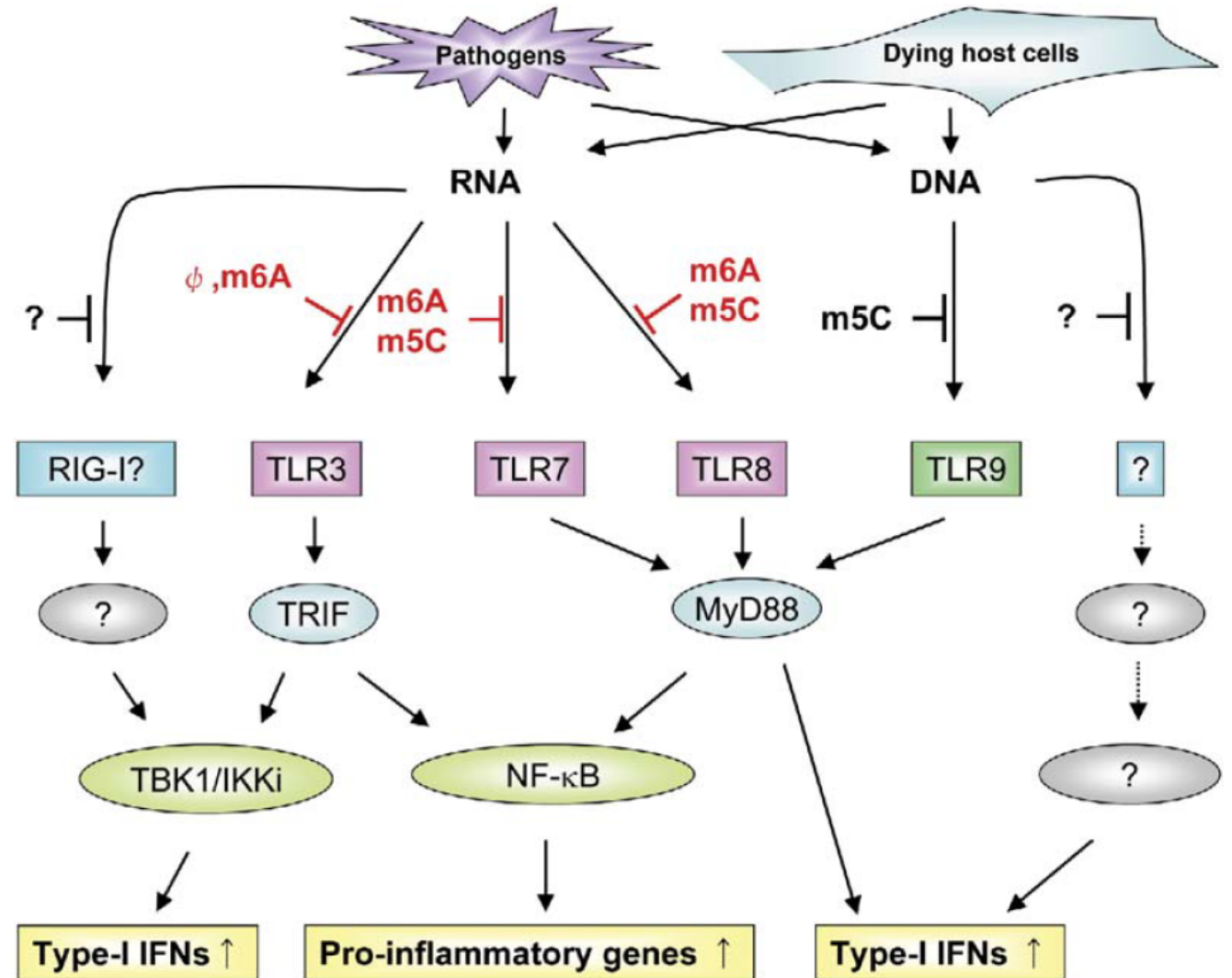
CpG RNA: Identification of Novel Single-Stranded RNA That Stimulates Human CD14⁺CD11c⁺ Monocytes

Sugiyama T, Gursel M, Takeshita F, Coban C, Conover J, Kaisho T, Akira S, Klinman DM and Ishii KJ

J Immunol February 15, 2005, 174 (4) 2273-

2279; DOI:

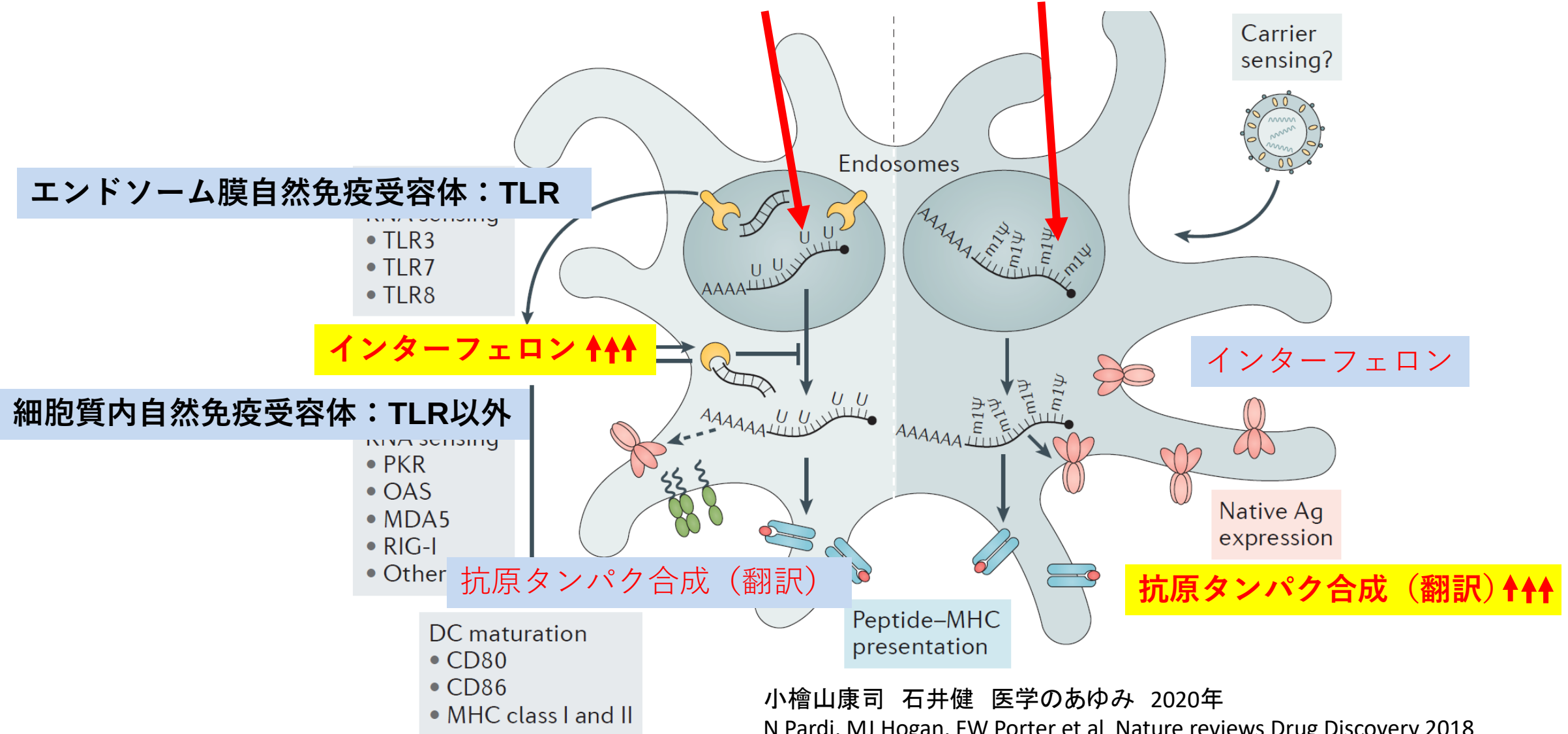
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.4.2273>



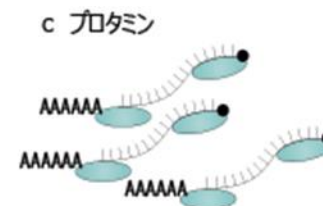
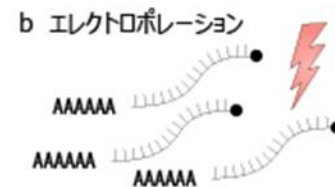
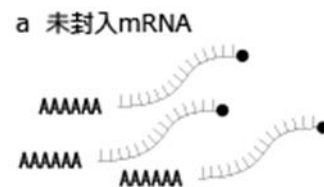
mRNAワクチンのmRNAって何が違うの？

RNAの「修飾」が翻訳とアジュバント効果のバランスをきめる

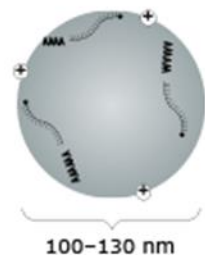
何も修飾していない「ウリジン」が入ったmRNA 対 修飾されたRNA「シュードウリジン」入りRNA



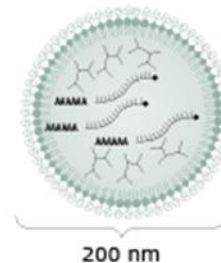
mRNAワクチンの 鍵の技術 ＝ 脂質ナノ粒子



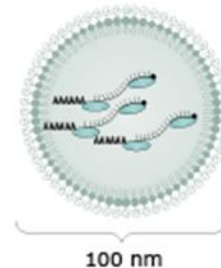
d カチオン性ナノエマルジョン



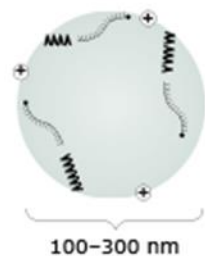
e 改良型デンドリマー



f プロタミンリポソーム



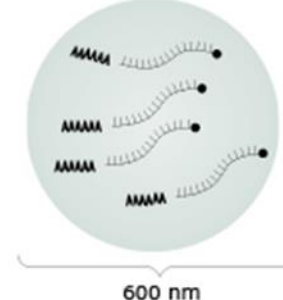
g カチオン性ポリマー



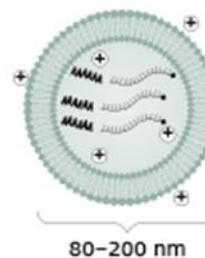
h カチオン性ポリマーリポソーム



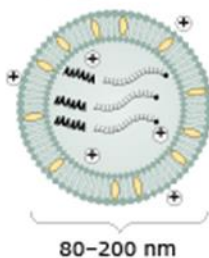
i ポリサッカライド粒子



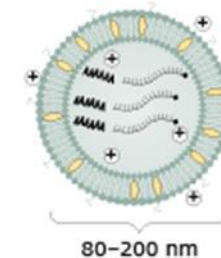
j カチオン性脂質ナノ粒子



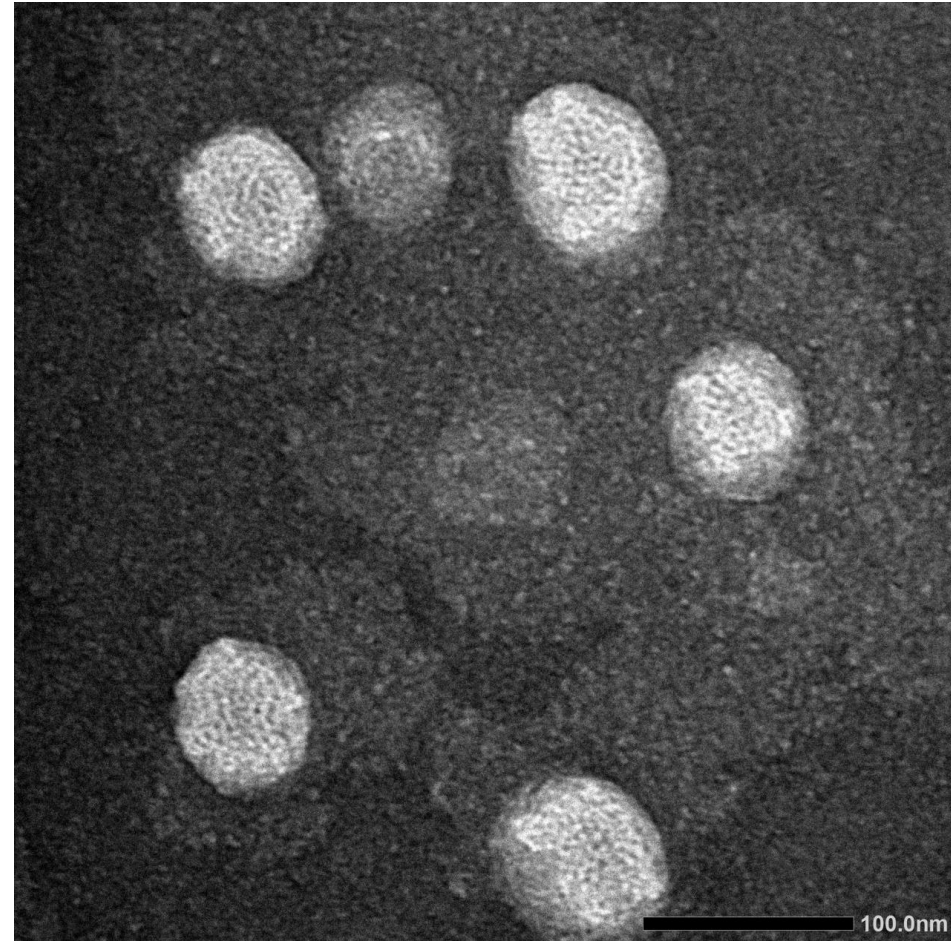
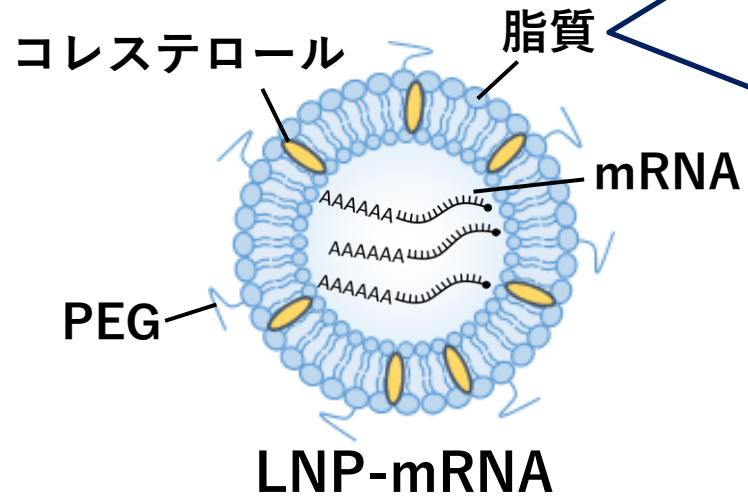
k カチオン性脂質、コレステロール
ナノ粒子



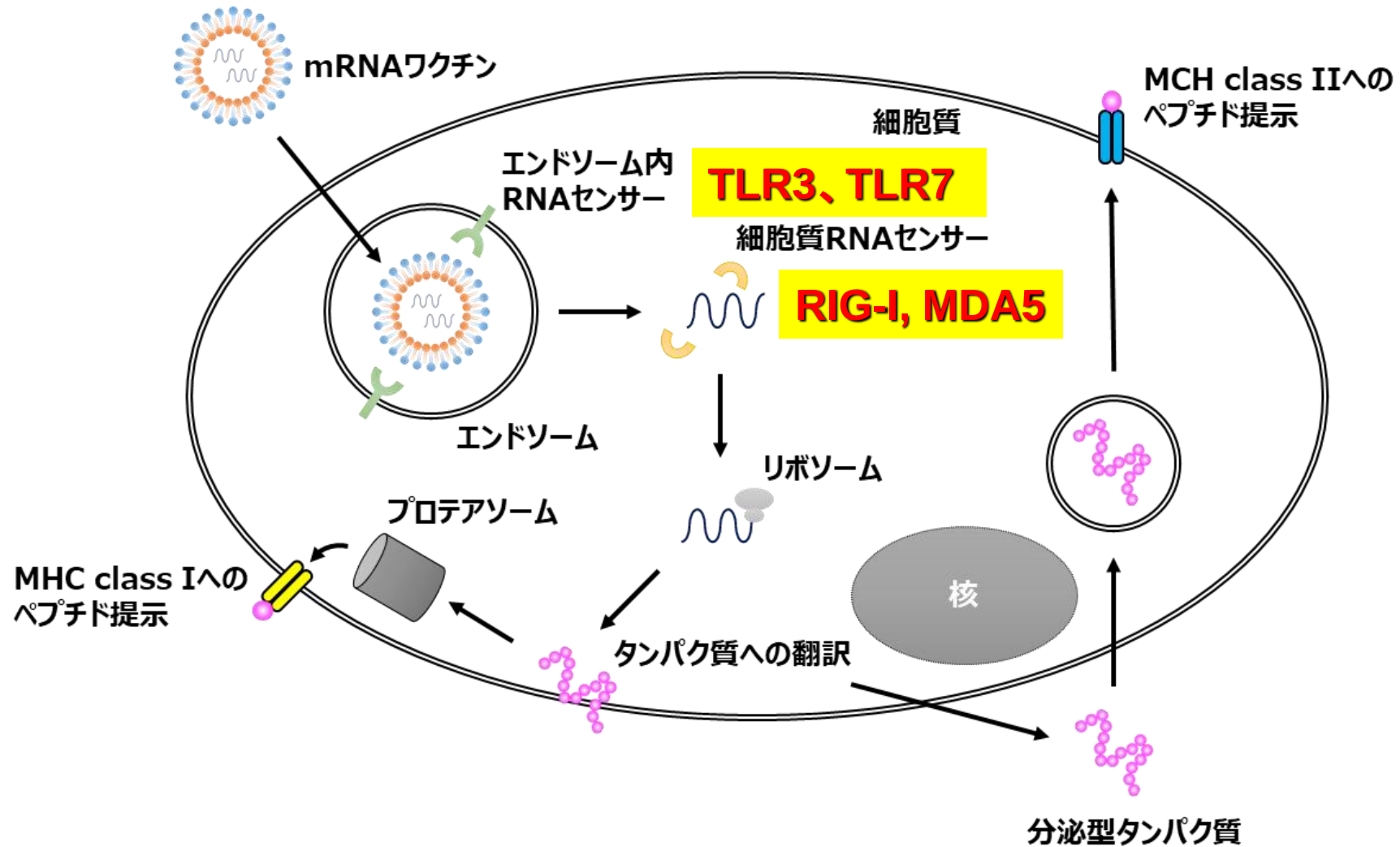
l カチオン性脂質、コレステロール、
PEGナノ粒子



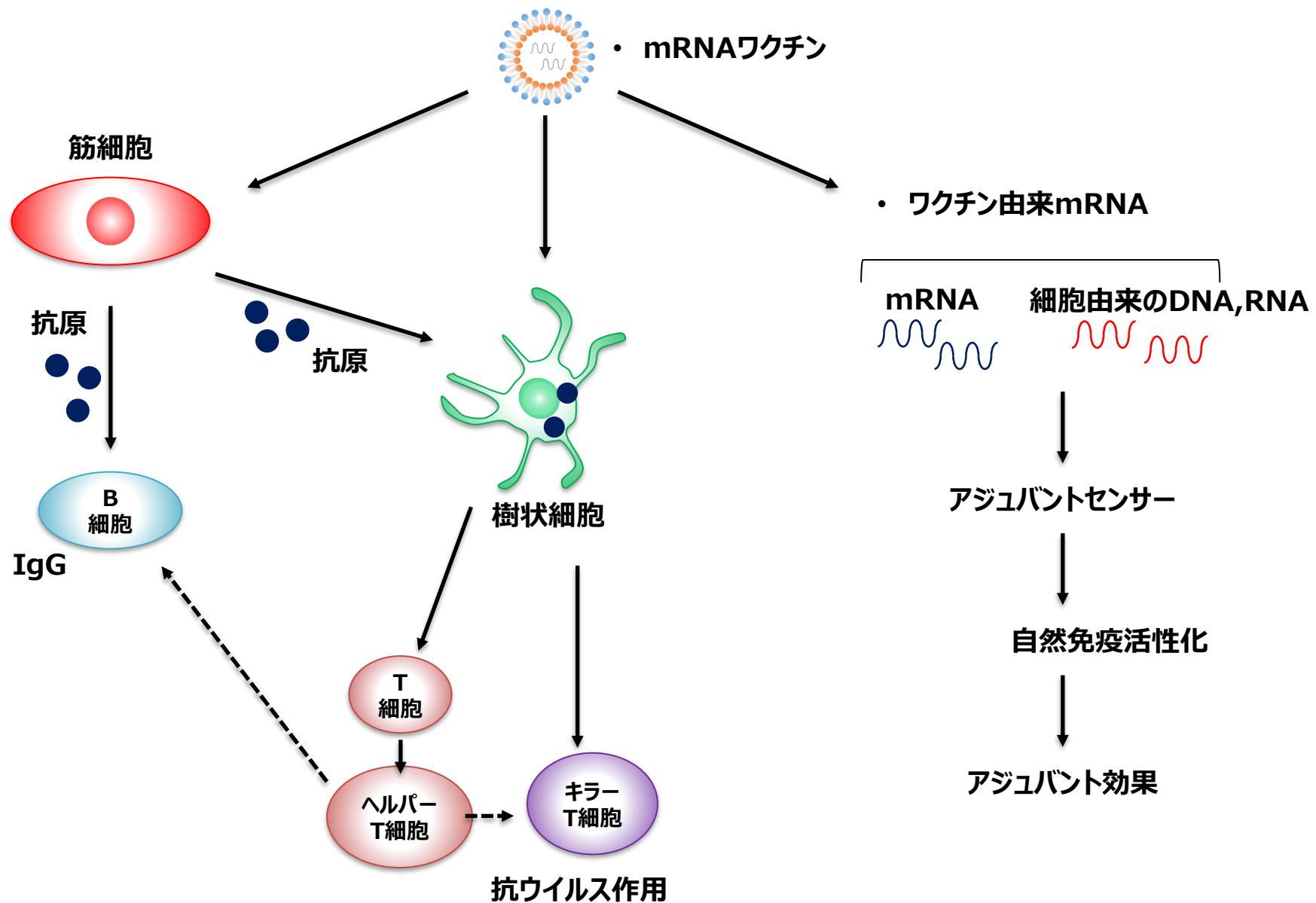
Lipid Nano Particle (LNP)



mRNAワクチンの細胞内のごき



mRNAワクチンの免疫ができるしくみ



各種COVID-19ワクチンの作用機序の違い

従来のワクチン

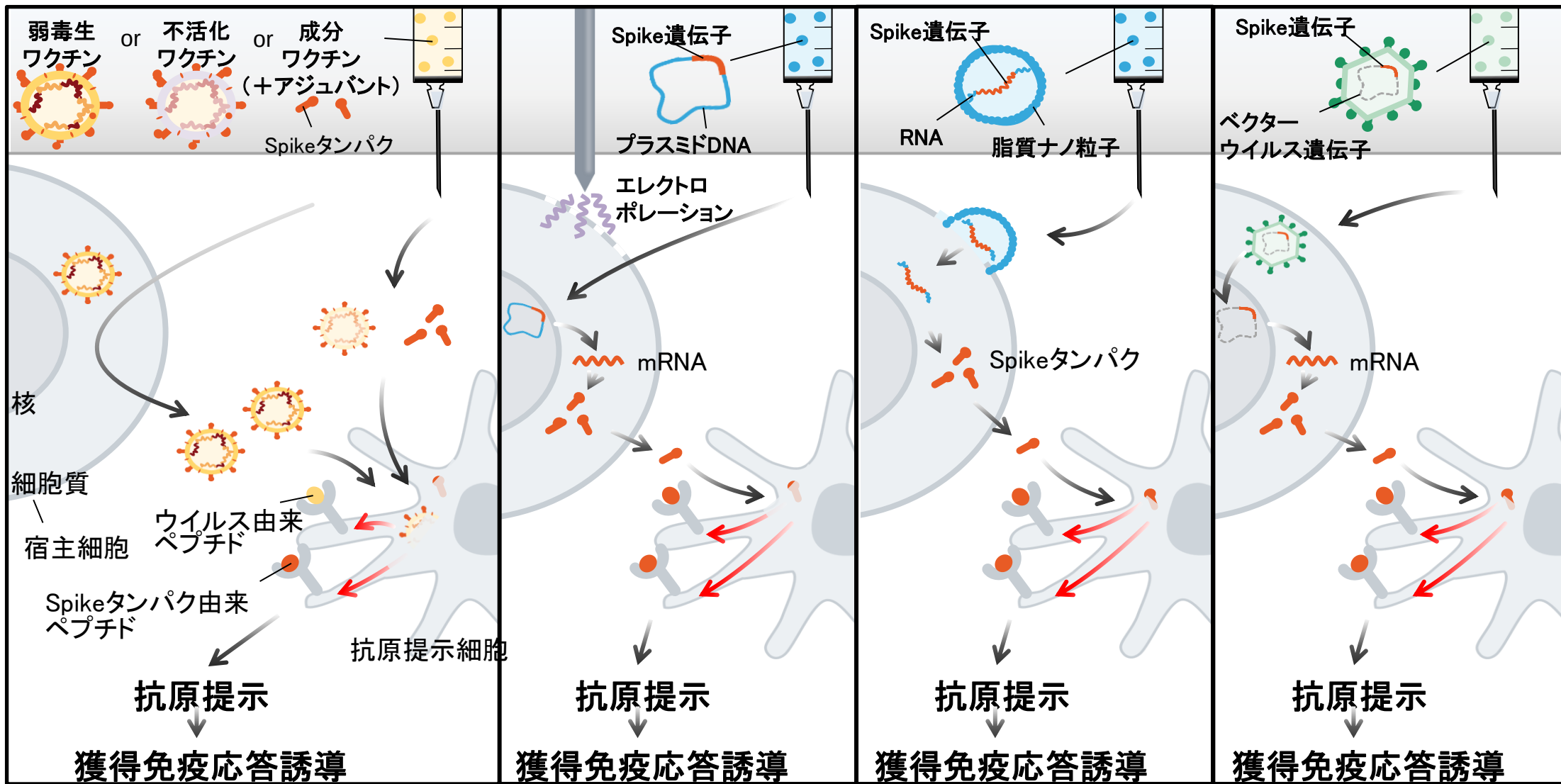
DNAワクチン

mRNAワクチン

非増殖性ウイルスベクター ワクチン

起こる時間
起こる場所

数分—数時間
数日
数週間—数年
投与部位
リンパ節
全身





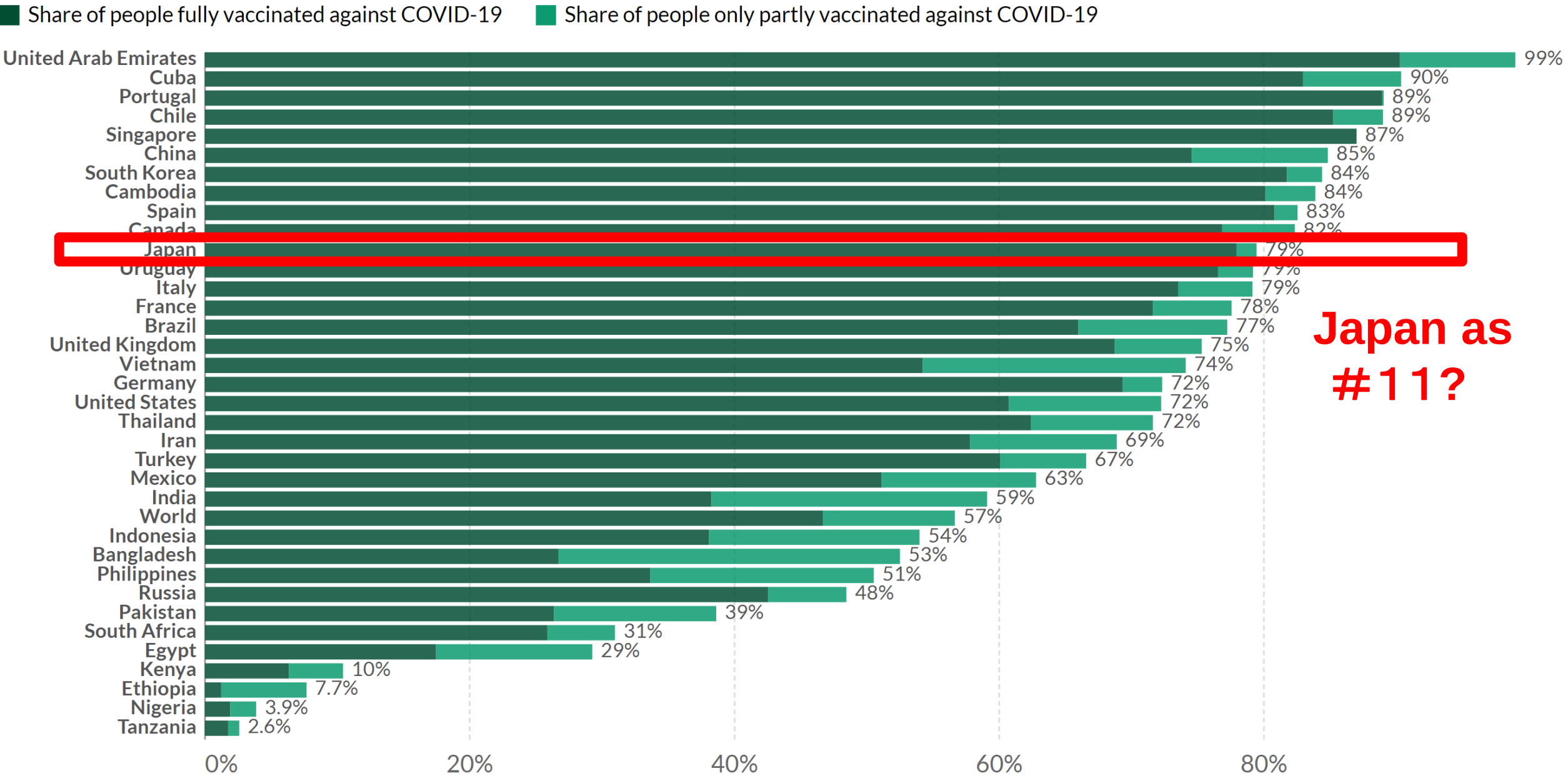
mRNAワクチンと他のワクチンの違いは？安全性はOK？

	生産速度	免疫誘導能力 (抗体)	免疫誘導能力 (細胞性免疫)	安全性	歴史
生ワクチン	△	○	○	△	200年
不活化ワクチン (タンパク)	△ (製造法による)	○ (アジュバント必要)	△ (アジュバント必要)	○／△	50年
DNAワクチン	○	△ (抗原性低め)	△ (抗原性低め)	△	20年
mRNA ワクチン	○	○	○	?	0.5年

本発表のトピック

- ・パンデミックが引き起こしたワクチン開発研究の革命
- ・浮かび上がった課題とその対策への道筋
- ・ポストコロナのワクチン開発研究とは

Share of people vaccinated against COVID-19, Dec 16, 2021

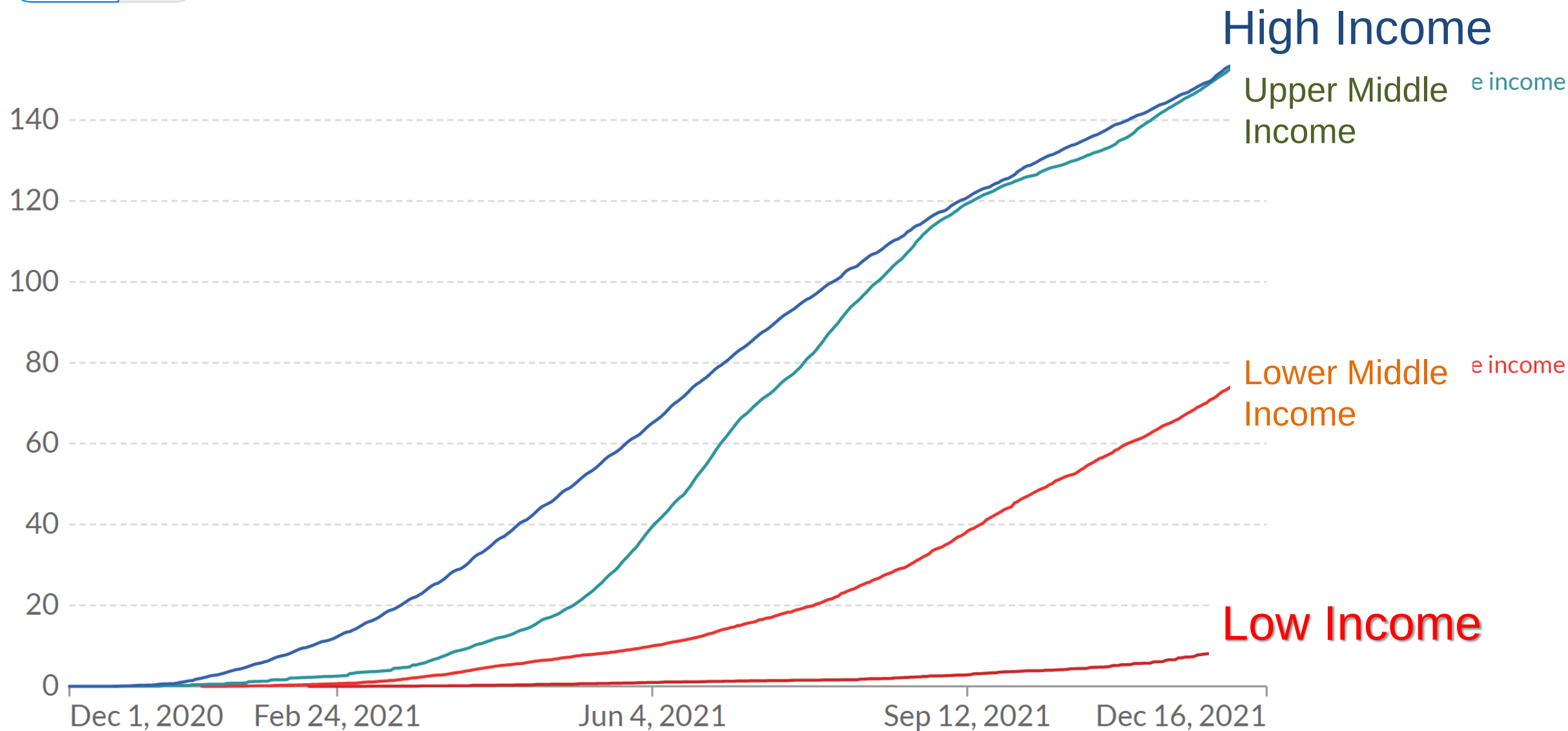


COVID-19 vaccine doses administered per 100 people, by income group

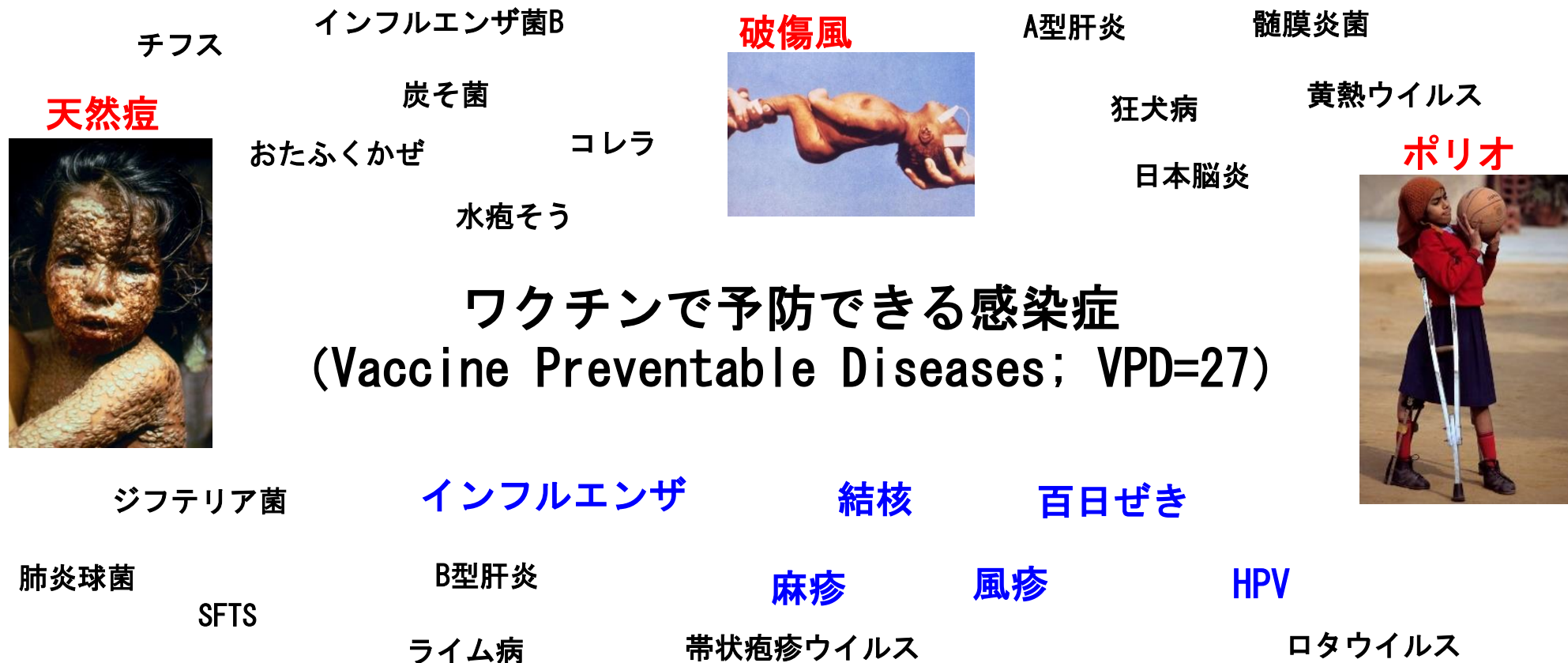
All doses, including boosters, are counted individually. As the same person may receive more than one dose, the number of doses can be higher than the number of people in the population.

LINEAR

LOG



「 予防ワクチンは過去、現在を含めて 最も成功した医療技術の一つである 」



- 課題**
- ① ワクチンがあっても種々の理由で感染のコントロールが困難
 - ② ベネフィットが見えにくい (ありがたみがわかりにくい)

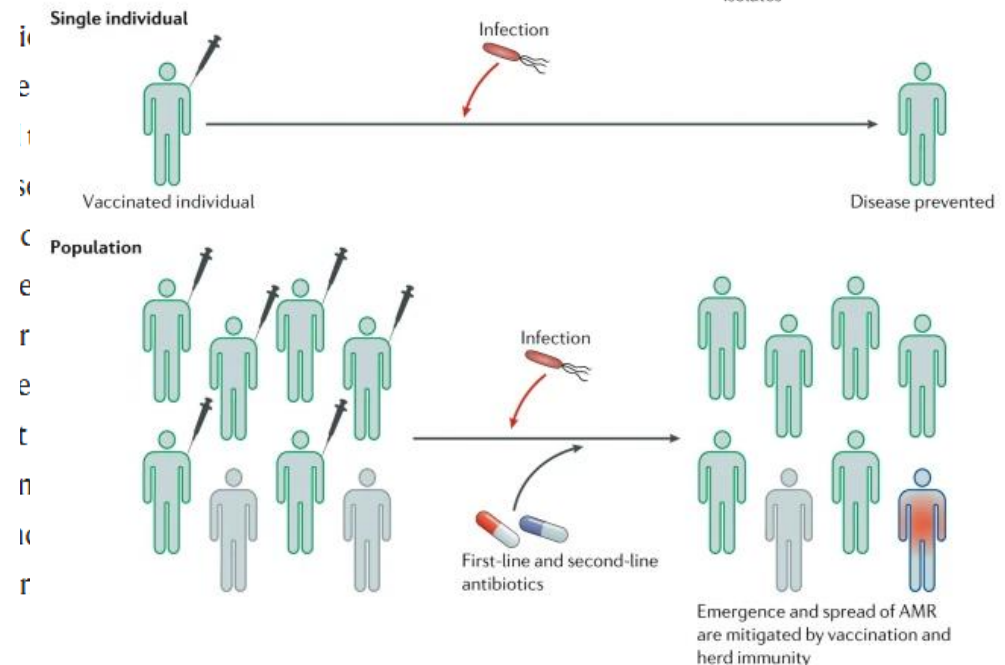
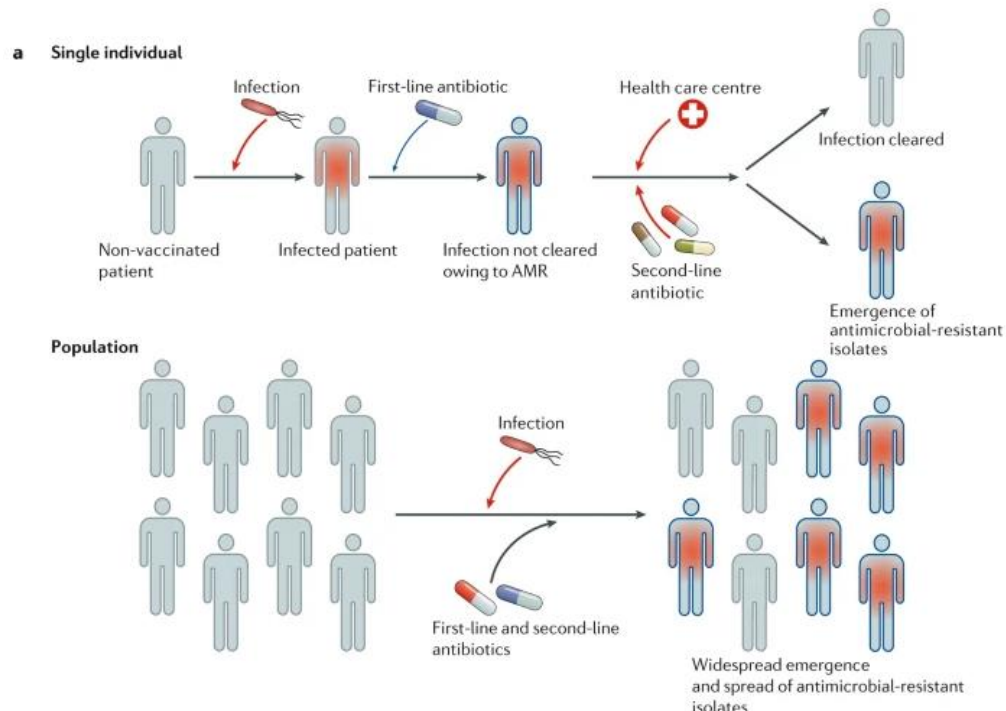
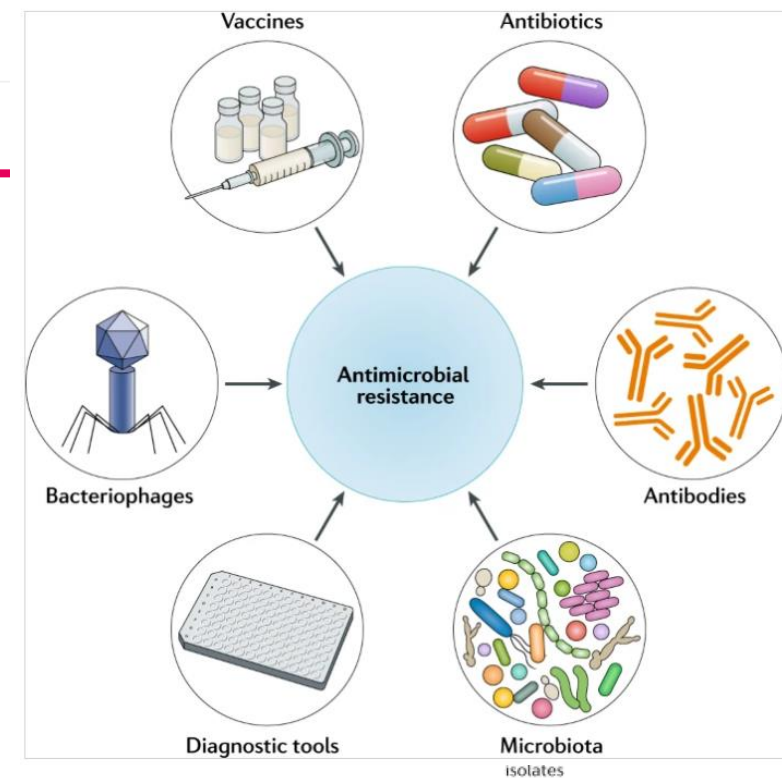
多剤耐性の問題の解決に ワクチンや予防的免疫療法が 期待されている

The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance

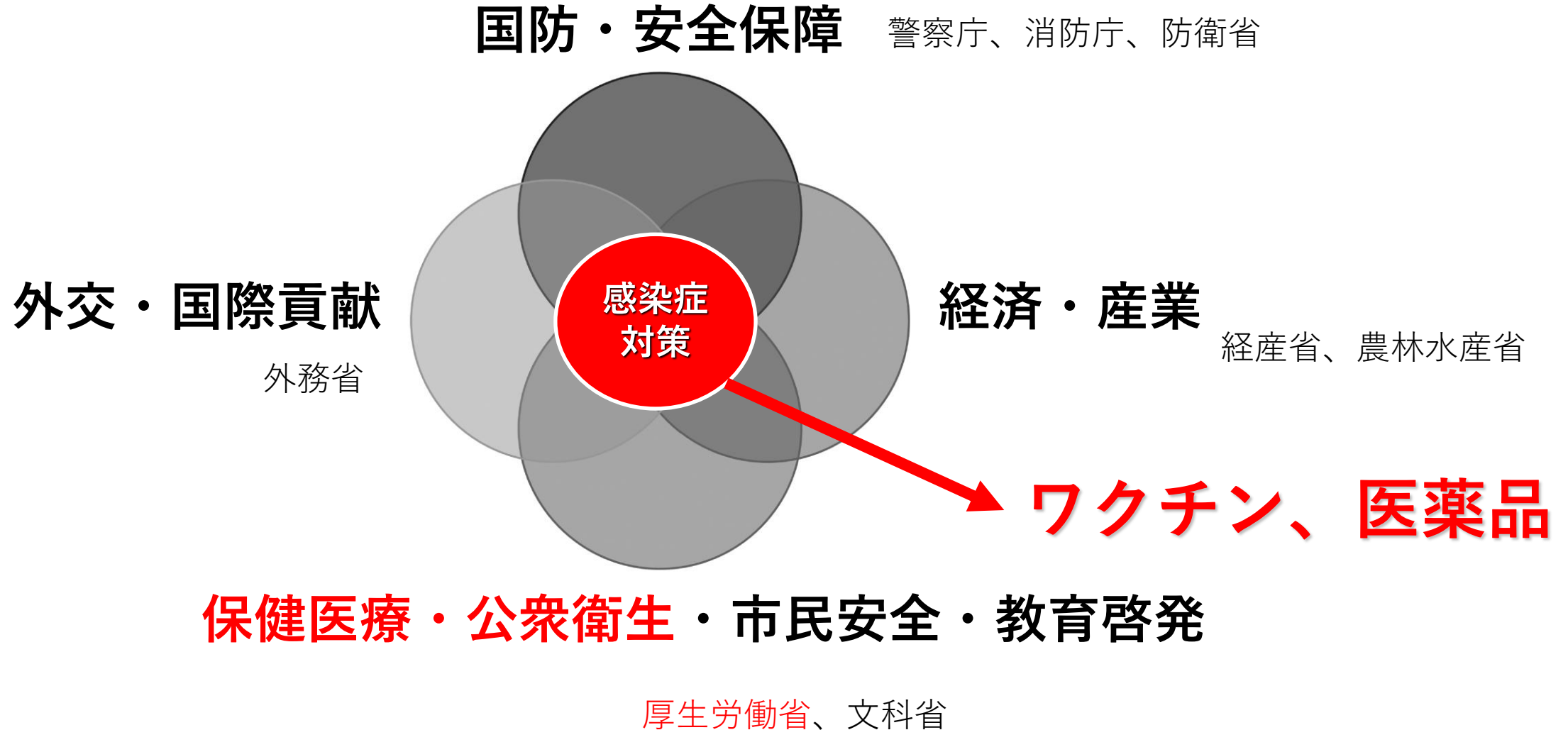
[Francesca Micoli](#), [Fabio Bagnoli](#), [Rino Rappuoli](#) & [Davide Serruto](#)

[Nature Reviews Microbiology](#) **19**, 287–302 (2021) | [Cite this article](#)

14k Accesses | 8 Citations | 111 Altmetric | [Metrics](#)

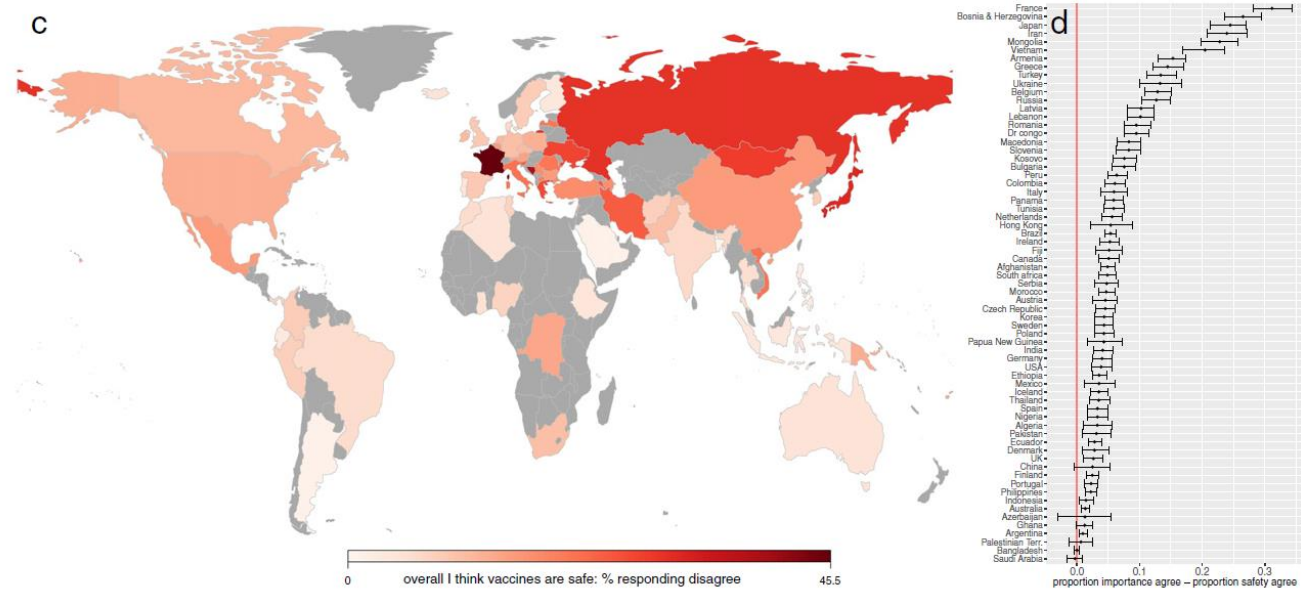


ワクチンは国防と外交を跨ぐ公衆衛生の要

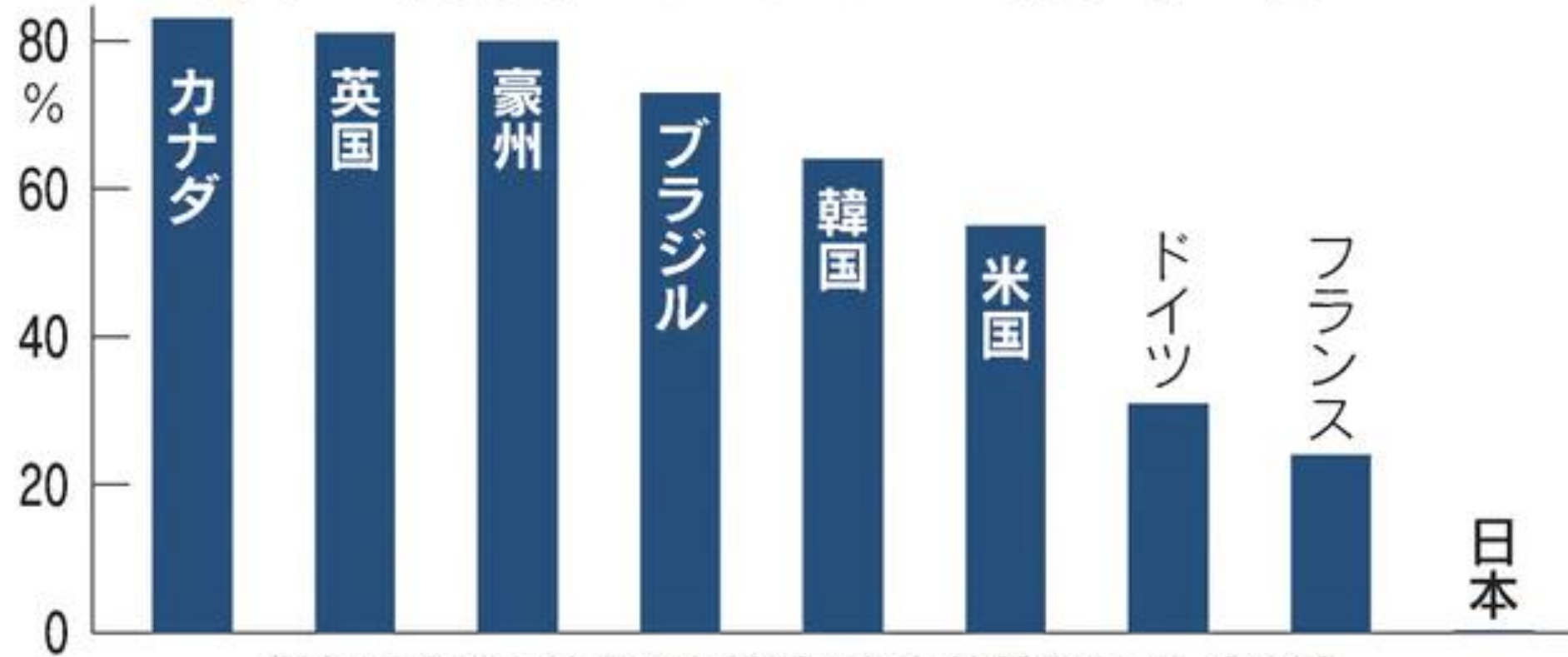


ワクチン忌避(躊躇) (Vaccine hesitancy)

ワクチンの安全性への不安、不満はグローバル



日本の子宮頸がんワクチンの接種率は低い



(注) 15歳の女性のうち推奨された接種を完了した割合
(出所) 世界保健機関(WHO)による推計(2019年)



ワクチンの社会的側面；正しい情報はどこに？

エビデンスの無いところで議論され、結論じみたタイトルがリスクに



ワクチン忌避に ← → ワクチンパニックに

ワクチンに関する教育の重要性

ワクチンは医療と基礎研究（教育）分野に広く跨っている

感染症対策としての医療

医薬品 (Medicine); 診断薬、予防薬 (ワクチン)、
治療薬 (低分子、中分子、高分子、生物製剤)
疾患に対する診断、治療および予防にかかる医薬品の開発と臨床応用

公衆衛生 (Public Health); 疫学調査、生物統計など
公私の保健機関や地域・職域組織によって営まれる組織的な衛生活動

衛生 (Hygiene); マスク、手洗い、うがい、消毒、換気
個人および地域における健康の保持・増進と、疾病の予防

感染症の基礎研究（医学部）

微生物学 (ウイルス学、細菌学、寄生虫学、真菌学、医動物学)

免疫学

病理学、薬理学、解剖学、生化学、生理学など

公衆衛生学

衛生学

ワクチン学、ワクチンサイエンスを系統だって教えている
小、中、高、大学、大学院のコースは皆無



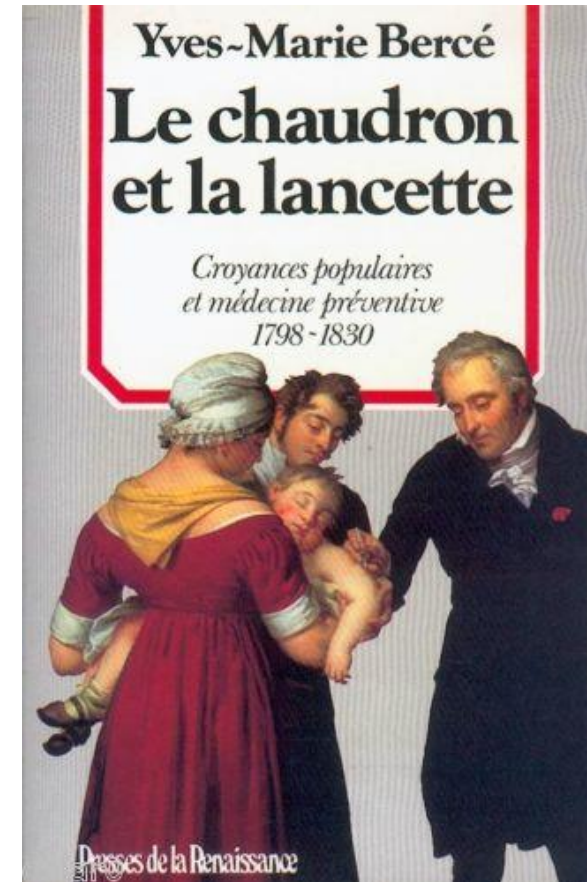
読むならこちらを読むべき(フランス語ですが)

“Le Chaudron et la Lancette” Yves-Marie Bercé

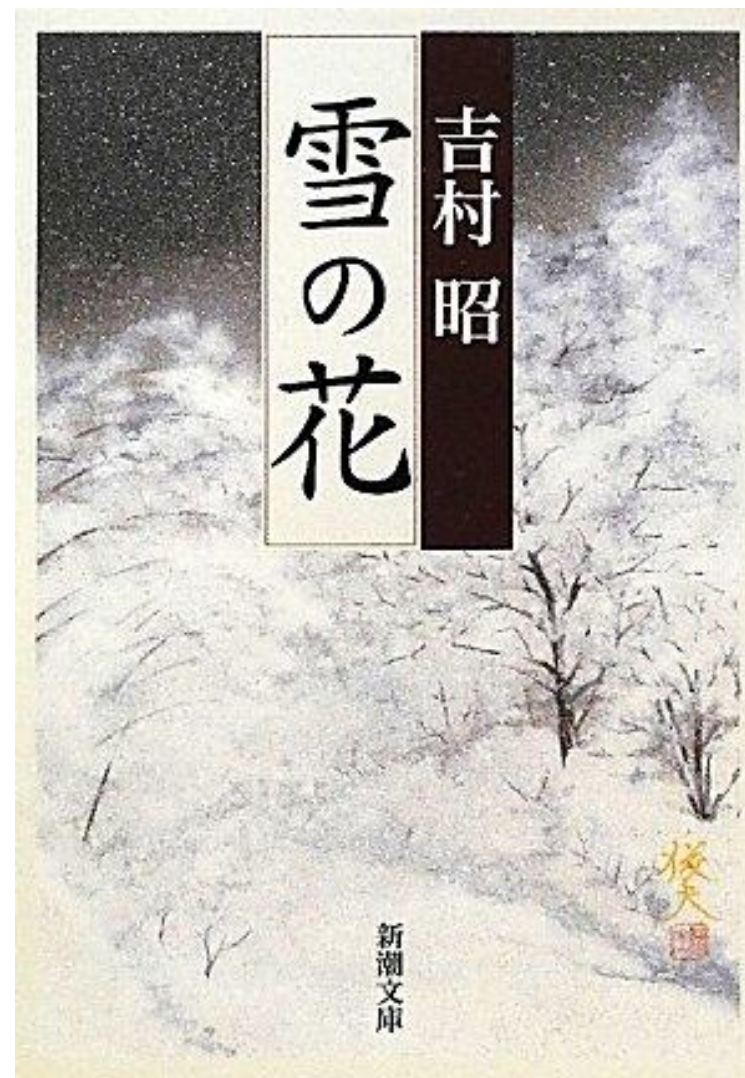
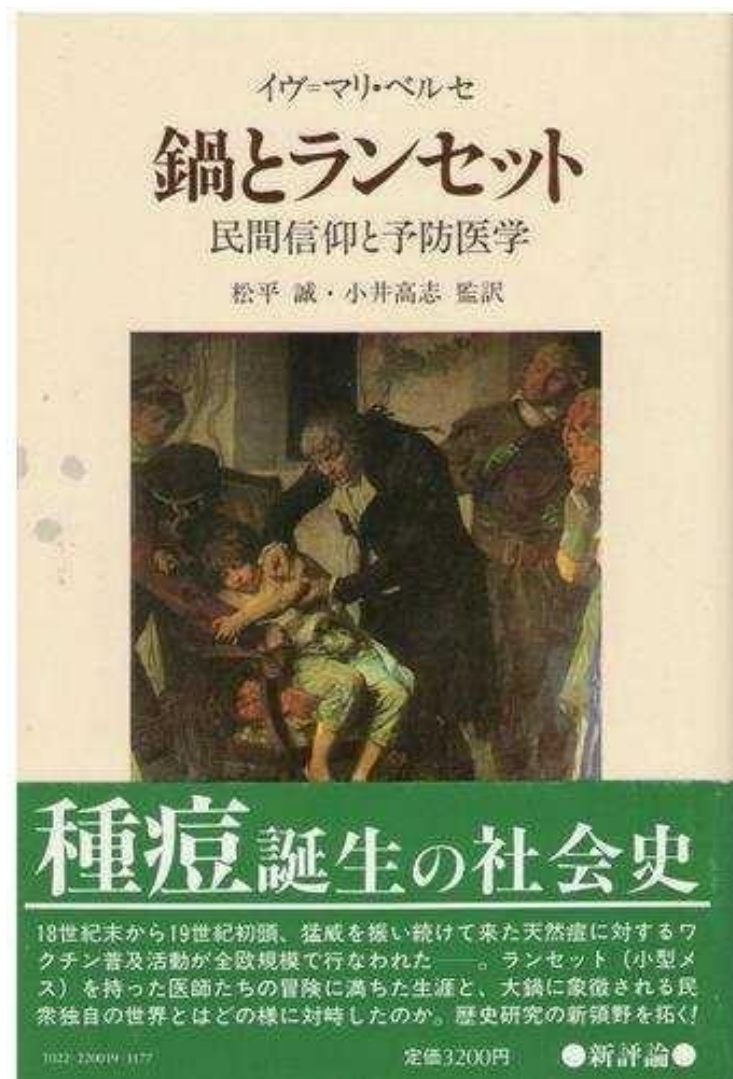
‘The French historian Yves-Marie Bercé, is the author of a book entitled *Le Chaudron et la Lancette* (right) which tells how the Englishman Edward Jenner’s discovery of a treatment for smallpox in the summer of 1798 then spread to the rest of Europe.

To quote: "The news spread through Europe like wildfire. However, this was a time when the continent was in a state of war; the seas were in the hands of pirates and roads were cut off by armies. Despite all these obstacles, the vaccine against smallpox found ways of getting through. Within a few years, and in all countries, not only were the professors in the universities aware of the discovery, but so too were ordinary doctors in private practices, despite not being in the main run of intellectual ideas, and they were able to make the vaccine available in their localities, and, furthermore, with a high degree of efficiency.” More by [Kenzaburo Oe](#)

<http://mondediplo.com/1998/12/11kenzaburo>

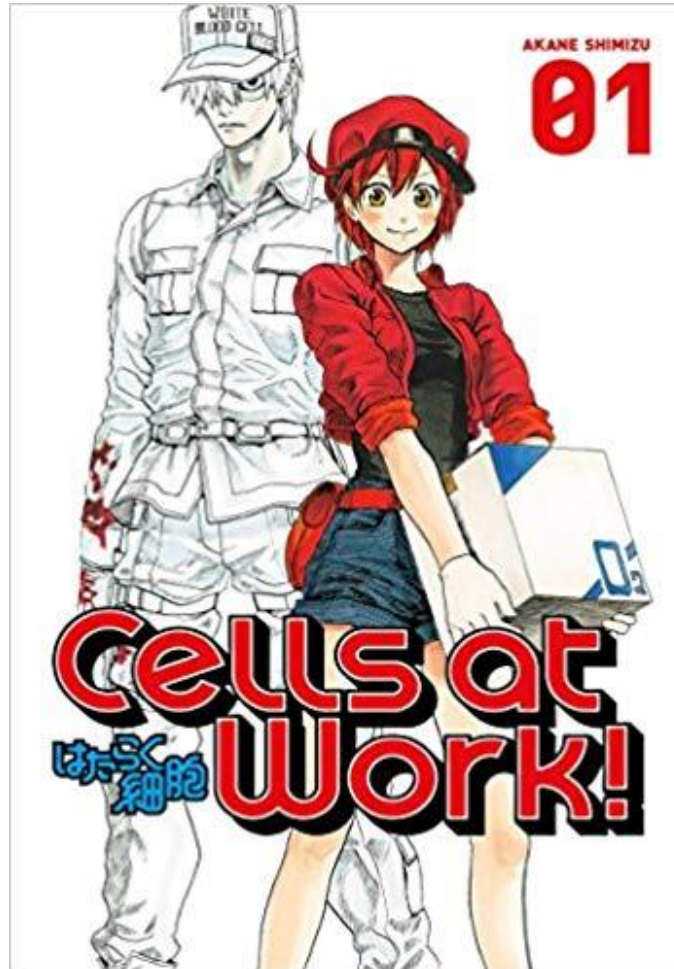


読むならこちらを読むべき！（大人用）



読むならこちらを読むべき！（全世代ーグローバル）

Let everyone learn microbiology and
immunology by MANGA



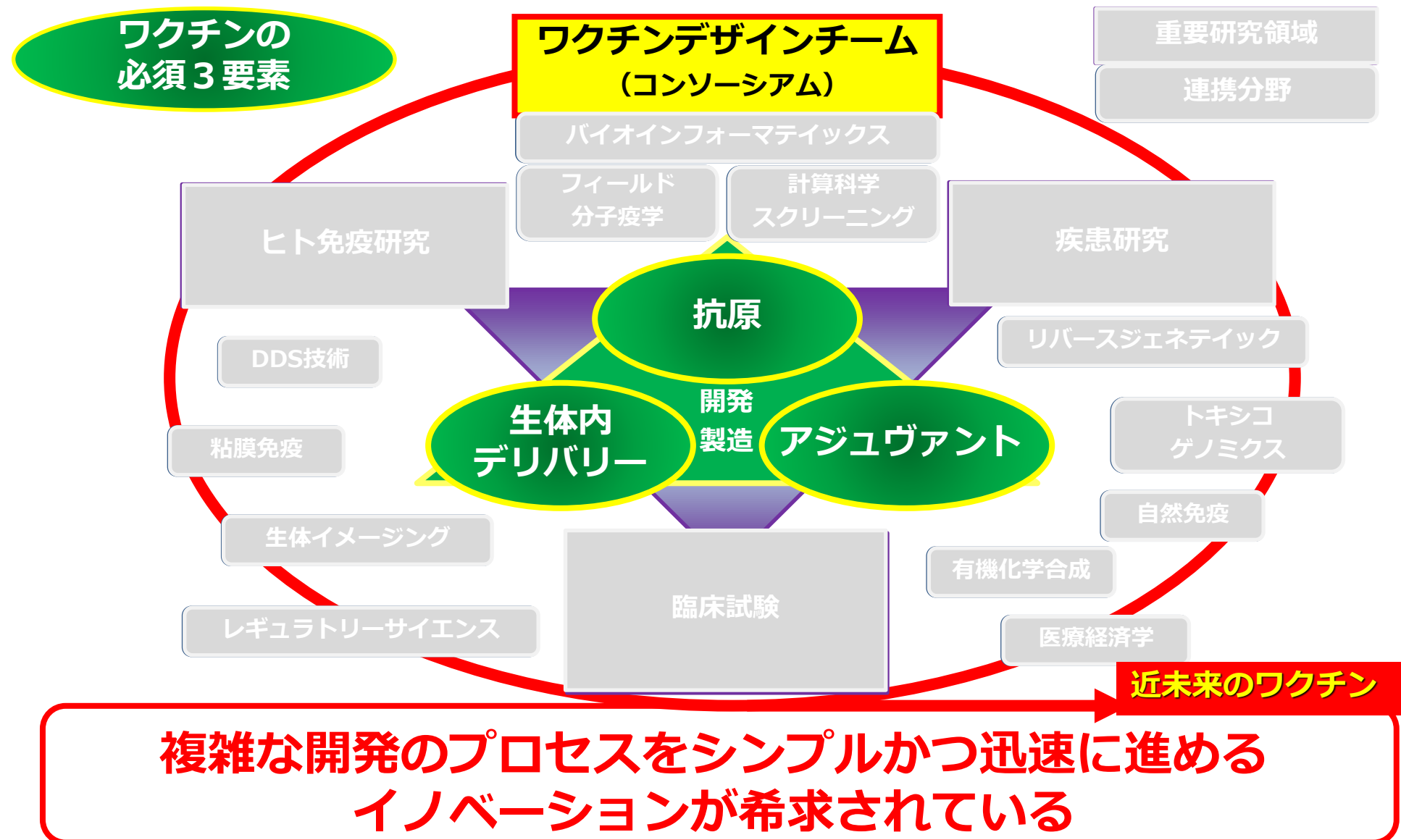
本発表のトピック

- パンデミックが引き起こしたワクチン開発研究の革命
- 浮かび上がった課題とその対策への道筋
- **ポストコロナのワクチン開発研究とは**

ワクチン開発は感染症の枠をとうに超えて進んでいる；治療から予防へ

分類	疾患	標的抗原
神経疾患	アルツハイマー病 パーキンソン病 クロイツフェルト・ヤコブ病	アミロイドβ、タウ αシヌクレチン プリオン
循環器疾患	動脈硬化症 高血圧症	Cholesterol ester transfer protein ApoB100 oxidized LDL アンジオテンシンI/II
自己免疫・アレルギー	多発性硬化症 1型糖尿病 重症筋無力症 花粉症などアレルギー 気管支喘息	Glatiramer acetate、Myelin Basic Protein MBP特異的T細胞のT細胞受容体 インスリン、GAD アセチルコリン受容体 特異的T細胞のT細胞受容体 花粉抗原・ネコ抗原などアレルゲン IL-5
腫瘍	癌	癌抗原など
中毒	ニコチン、コカイン フェンサイクリジン メタンフェタミンなど	それぞれの中毒物質
炎症	慢性関節リウマチ、	TNFα、IL-6R、
他	老化 エイジング 避妊 肥満症 骨粗しょう症	老化T細胞、p21 HCG、GnRH Ghrelin TRANCE/RANKL

現代（近未来）のワクチン開発研究は、科学技術の集合体



まとめ

- 新型コロナウイルスのパンデミックはワクチン開発の革命を引き起こした。1つは開発の仕方、2つ目はmRNAワクチンの実用化だろう。
- mRNAワクチンは分子生物学、免疫学、DDS研究の成果の賜物である。
- mRNAワクチンはDNAワクチンと共に30年前から進化を続けて15年前にRNA修飾の自然免疫回避の発見が実用化への鍵となった。
- 感染症ワクチンは保健衛生の要であり、国の国防、外交、経済にも重要であることが再認識された。
- 感染症以外の疾患の予防、未病にワクチンが期待されている一方でワクチン忌避といった課題を抱えている。「急がば廻れ」の啓発、幼少時からの教育が重要。
- ポストコロナ時代のワクチン開発研究はヒト免疫の多様性の理解と有事でも有効で安全なワクチンをすぐに提供できるシステムの構築にかかっている。
- 日本はワクチンなどの保健衛生の教育を強化し、「急がば廻れ」をモットーに安全安心のワクチンの輸出国を目指すべき。



THANK YOU!

一期一会 ICHI GO ICHI E ; Live every day as though it were last.

