

新型コロナウイルスと ワクチン

縮小社会オンラインセミナー2021/05/09

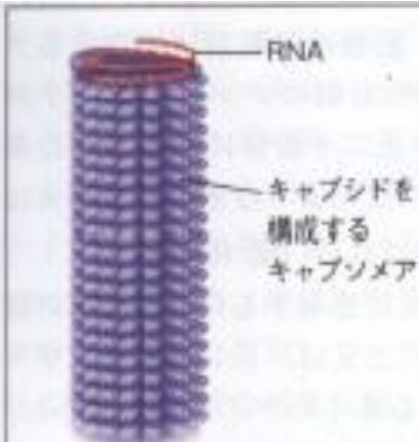
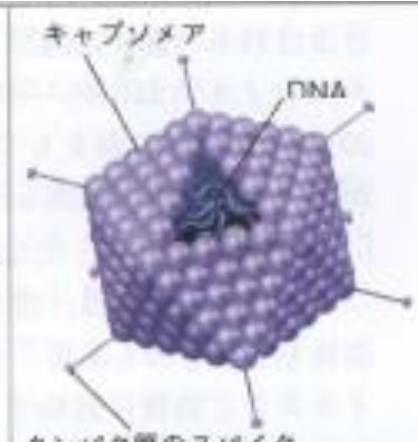
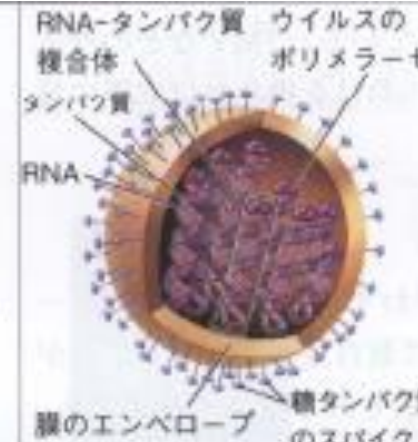
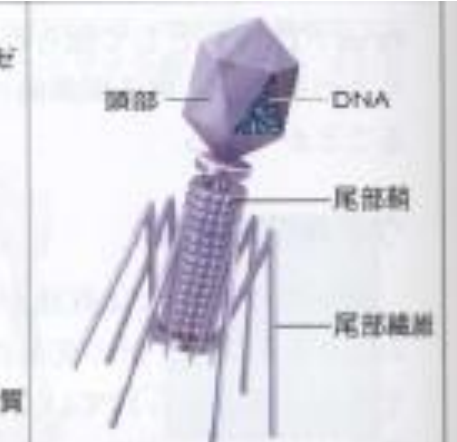

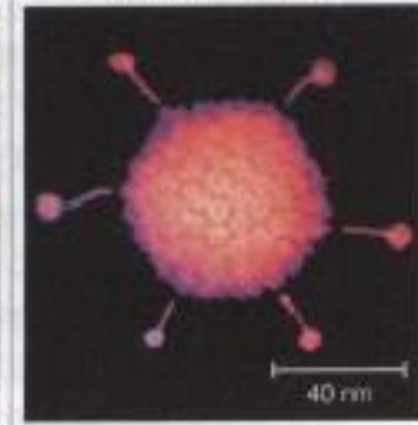
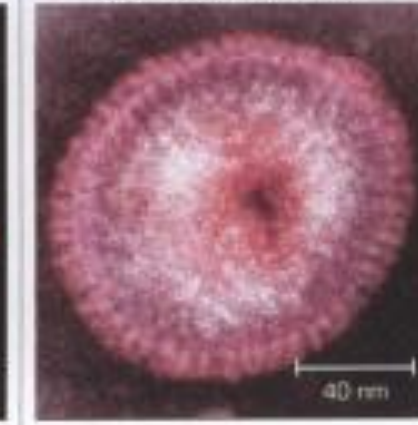

高鋤博

ウイルス

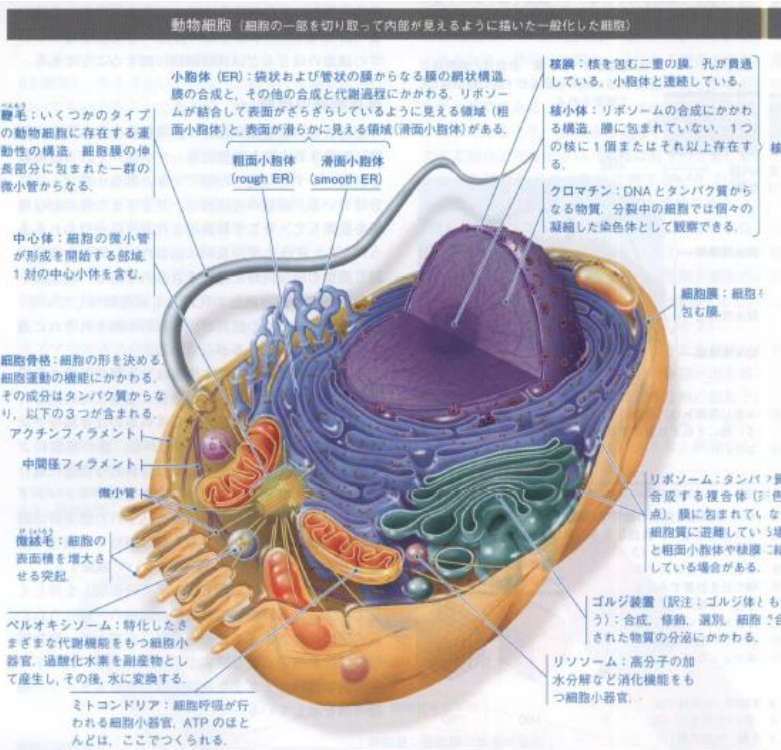
タンパク質とその中の少数の遺伝子により構成された感染性粒子
生命体と化学物質の境界
「借り物の生命」

ウイルスのいろいろ

参考：動物細胞 6~25 μ m

 <p>RNA</p> <p>キャプシドを構成するキャプソメア</p> <p>18 × 250 nm</p>	 <p>キャプソメア</p> <p>RNA</p> <p>タンパク質のスパイク</p> <p>70~90 nm (直径)</p>	 <p>RNA-タンパク質の複合体</p> <p>タンパク質</p> <p>RNA</p> <p>RNA-タンパク質の複合体</p> <p>ウイルスのポリメラーゼ</p> <p>糖タンパク質のスパイク</p> <p>膜のエンベロープ</p> <p>80~200 nm (直径)</p>	 <p>頭部</p> <p>DNA</p> <p>尾部鞘</p> <p>尾部繊維</p> <p>80 × 225 nm</p>
 <p>(a) タバコモザイクウイルス tobacco mosaic virus は、らせん型のキャプシドがらせん状の1本鎖RNA分子を覆い、全体として堅い棒状の構造を形成している。</p>	 <p>(b) アデノウイルス adenovirus は二十面体のキャプシドをもち、各々の頂点からタンパク質のスパイクが突き出している。キャプソメアを形成するキャプシドは2本鎖DNAを含んでいる。</p>	 <p>(c) インフルエンザウイルス influenza virus は、糖タンパク質のスパイクが突き出したエンベロープに覆われている。内部には8本の2本鎖RNAとタンパク質の複合体が含まれ、それぞれにウイルスのRNAポリメラーゼが収納されている。</p>	 <p>(d) バクテリオファージ T4 bacteriophage T4 を含む「偶数Tファージ」は、二十面体の頭部と尾部構造から構成される複雑なキャプシドを有している。T4ファージの2本鎖DNAは頭部に収納されている。</p>

動物細胞 (細胞の一部を切り取って内部が見えるように描いた一般化した細胞)



小胞体 (ER): 袋状および管状の膜からなる膜の網状構造。膜の合成と、その他の合成と代謝過程にかかわる。リソソームが結合して表面がざらざらしているように見える領域 (粗面小胞体) と、表面が滑らかに見える領域 (滑面小胞体) がある。

核膜: 核を包む二重の膜。孔が貫通している。小胞体と連続している。

核小体: リソソームの合成にかかわる構造。膜に包まれていない。1つの核に1個またはそれ以上存在する。

クロマチン: DNA とタンパク質からなる物質。分裂中の細胞では個々の凝縮した染色体として観察できる。

細胞膜: 細胞を包む膜。

リソソーム: タンパク質を合成する複合体 (点色の点)。膜に包まれていない。細胞質に遊離している場合と粗面小胞体や核膜に結合している場合がある。

ゴルジ装置 (訳注: ゴルジ体ともいう): 合成、修飾、選別、細胞へ分泌された物質の分泌にかかわる。

リソソーム: 高分子の加水分解など消化機能をもつ細胞小器官。

ミトコンドリア: 細胞呼吸が行われる細胞小器官。ATPのほとんどは、ここでつくられる。

ペルオキシソーム: 特化したさまざまな代謝機能をもつ細胞小器官。過酸化水素を副産物として産生し、その後、水に変換する。

中間径フィラメント

微小管

微絨毛: 細胞の表面積を増大させる突起。

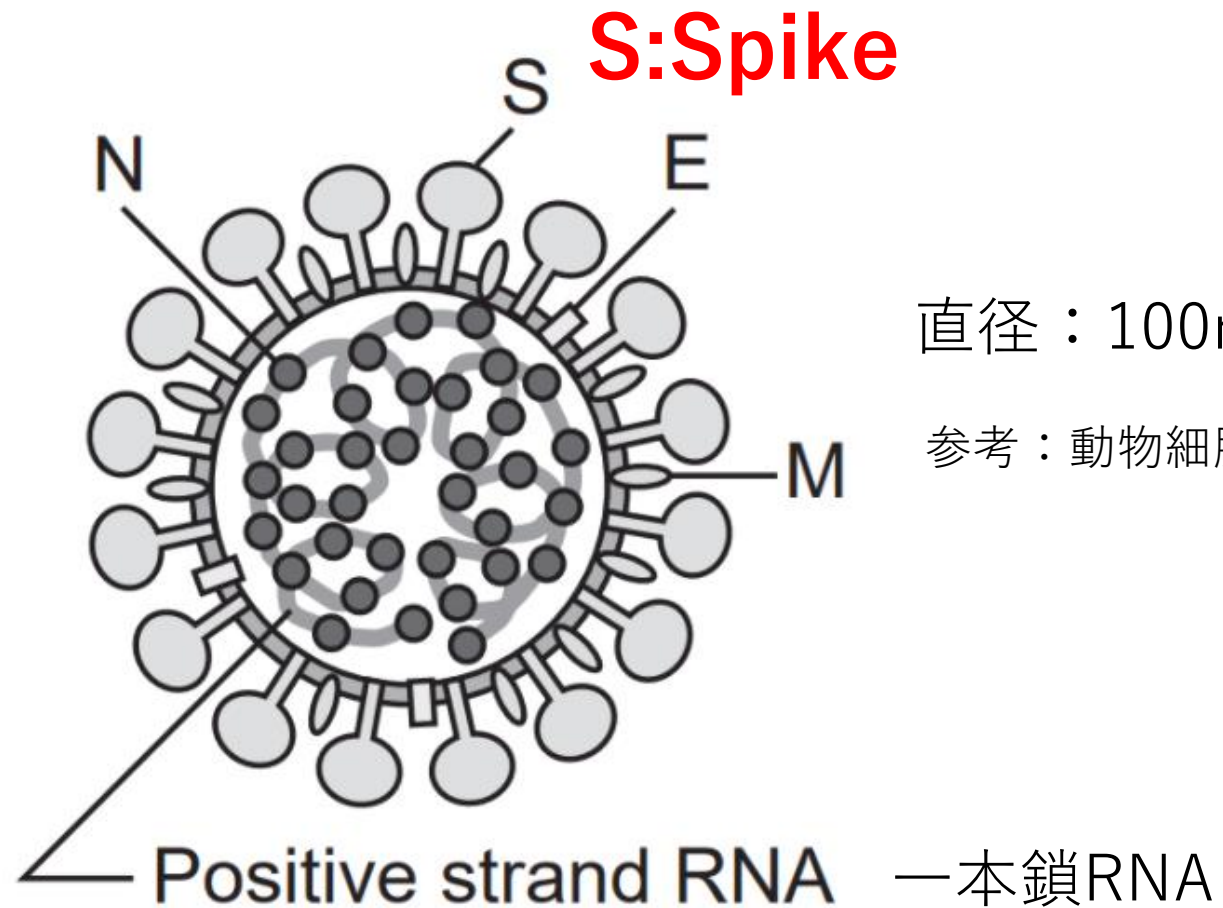
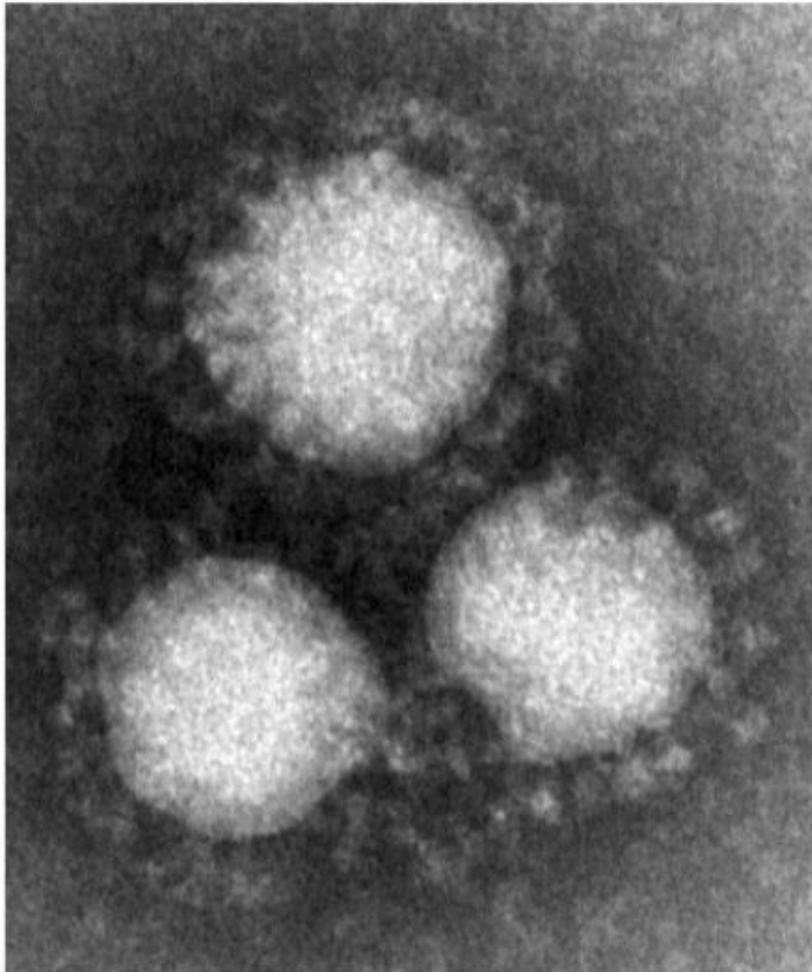
アクチンフィラメント

中心体: 細胞の微小管が形成を開始する領域。1対の中心小体を含む。

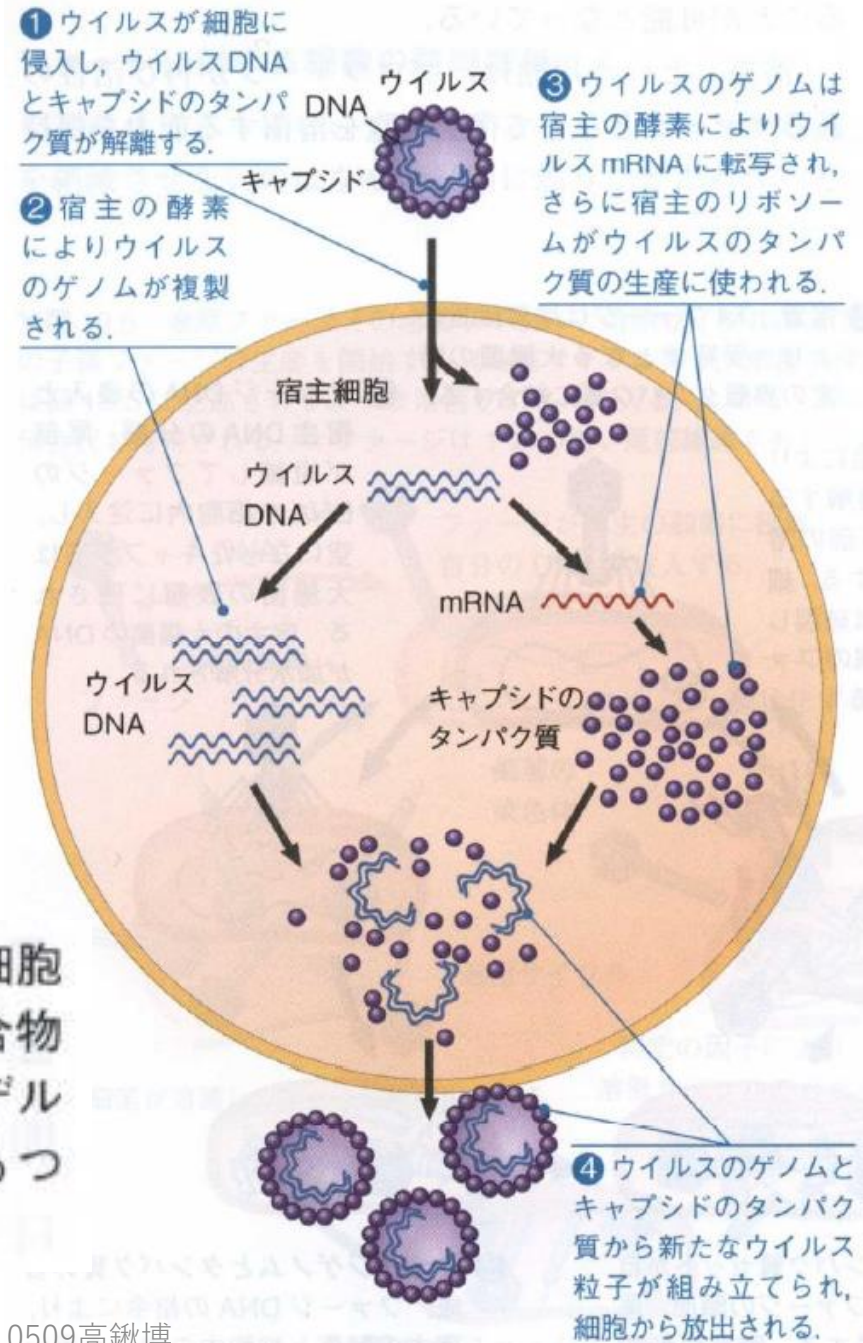
細胞骨格: 細胞の形を決める細胞運動の機能にかかわる。その成分はタンパク質からなり、以下の3つが含まれる。

微毛: いくつかのタイプの動物細胞に存在する運動性の構造。細胞膜の伸長部分に包まれた一群の微小管からなる。

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2)



ウイルスの増殖



▼図 19.4 簡略化したウイルス複製サイクル。ウイルスは細胞内寄生体であり、複製のために宿主細胞の器官と低分子化合物を流用する。この単純化されたウイルスの複製サイクルモデルでは、1種類のタンパク質から構成されるキャプシドをもつDNAウイルスが宿主細胞に寄生している。

DNA と RNA

Deoxyribonucleic Acid

デオキシリボ核酸

Ribonucleic Acid

リボ核酸

DNA

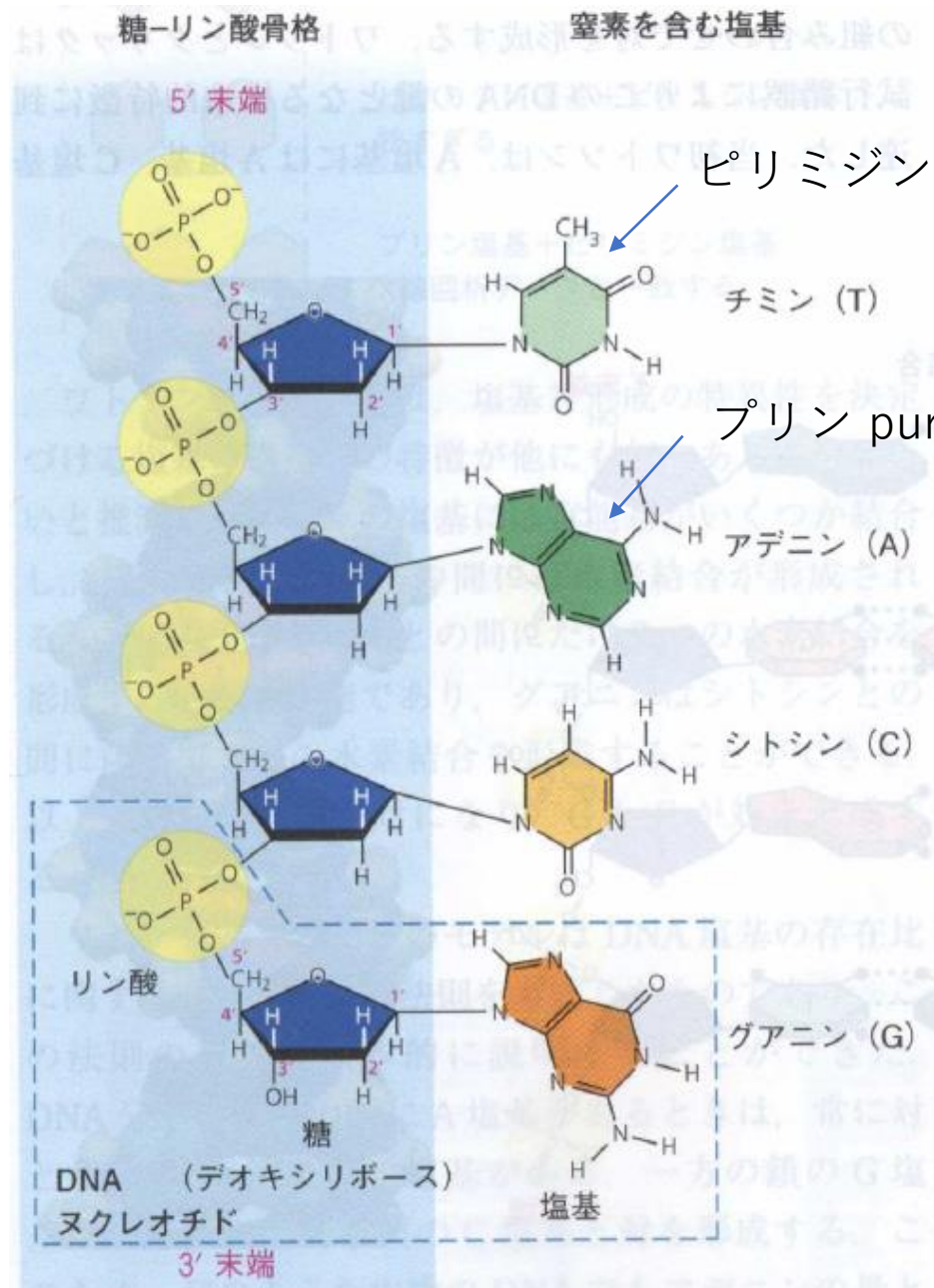
Deoxyribonnucleic Acid

プリン：

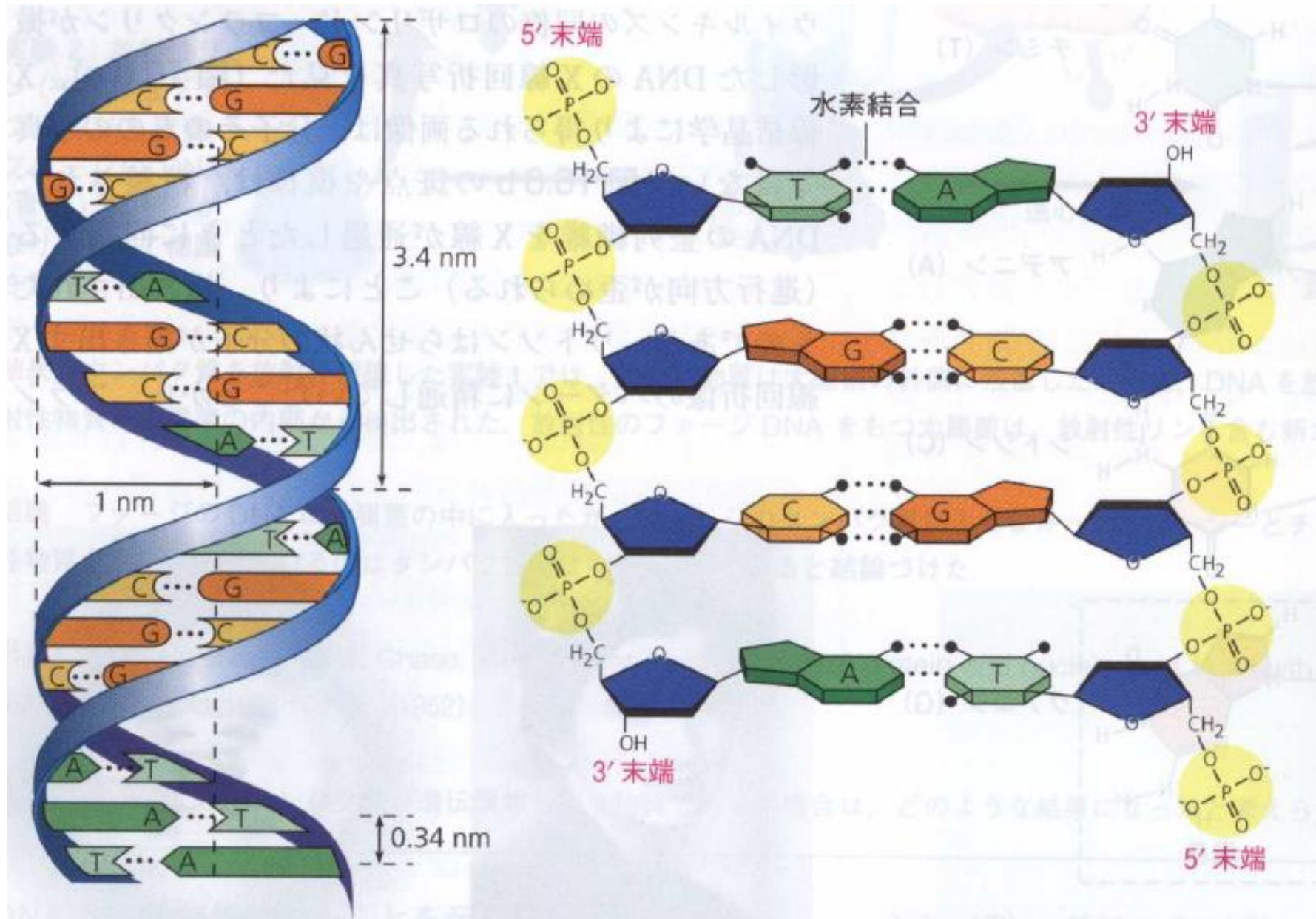
Adenine
Guanine

ピリミジン：

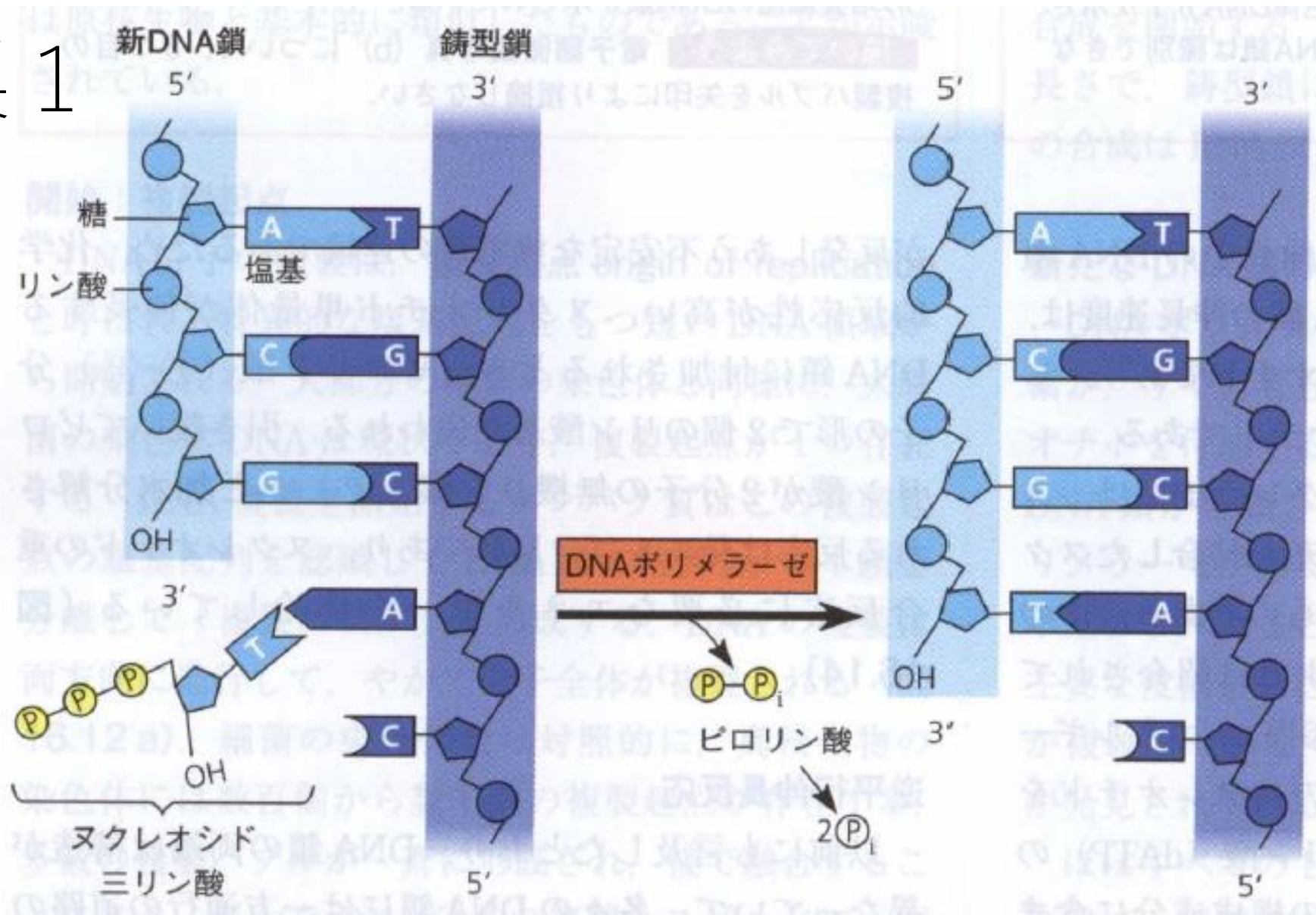
Thymine
Cytosine



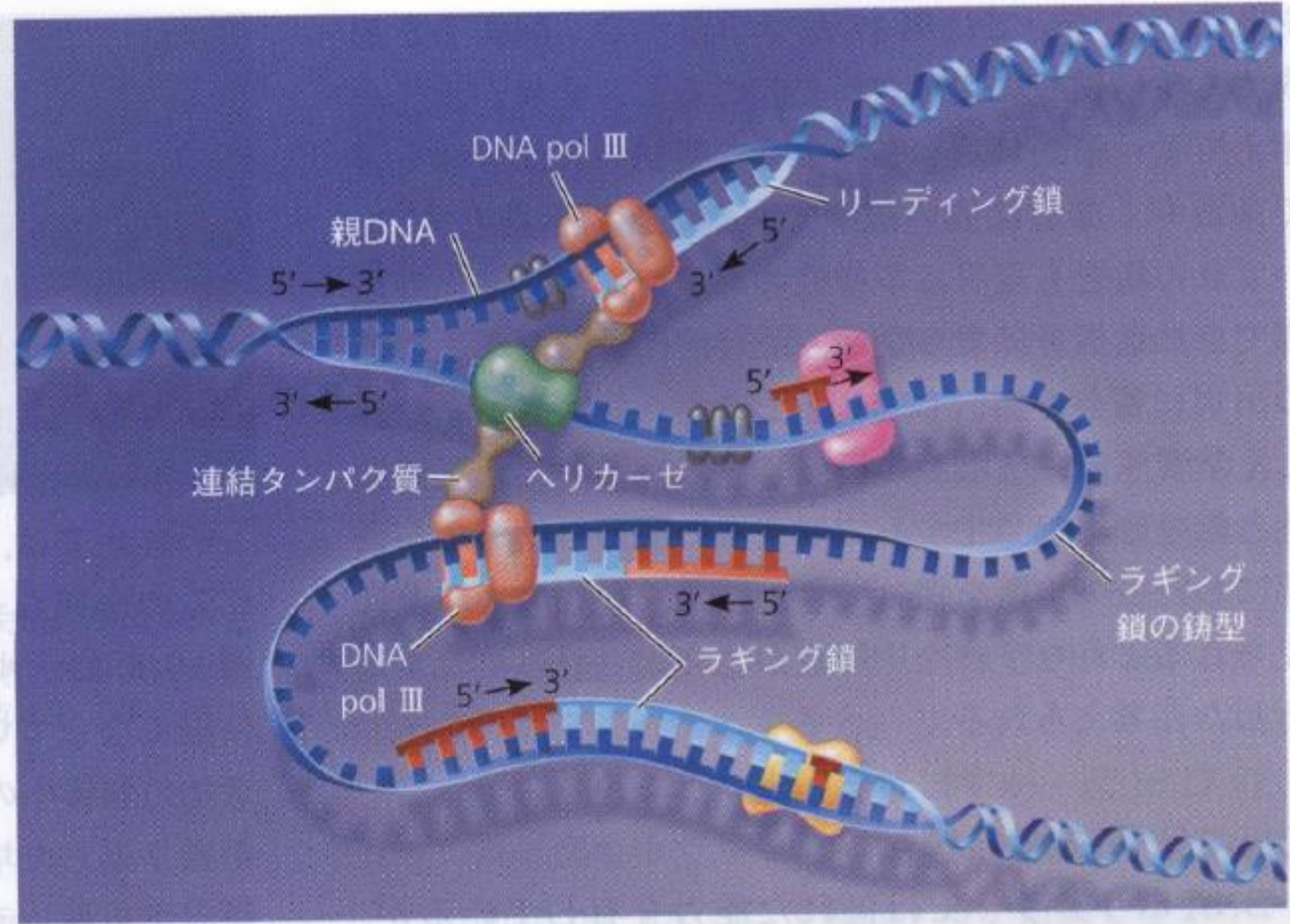
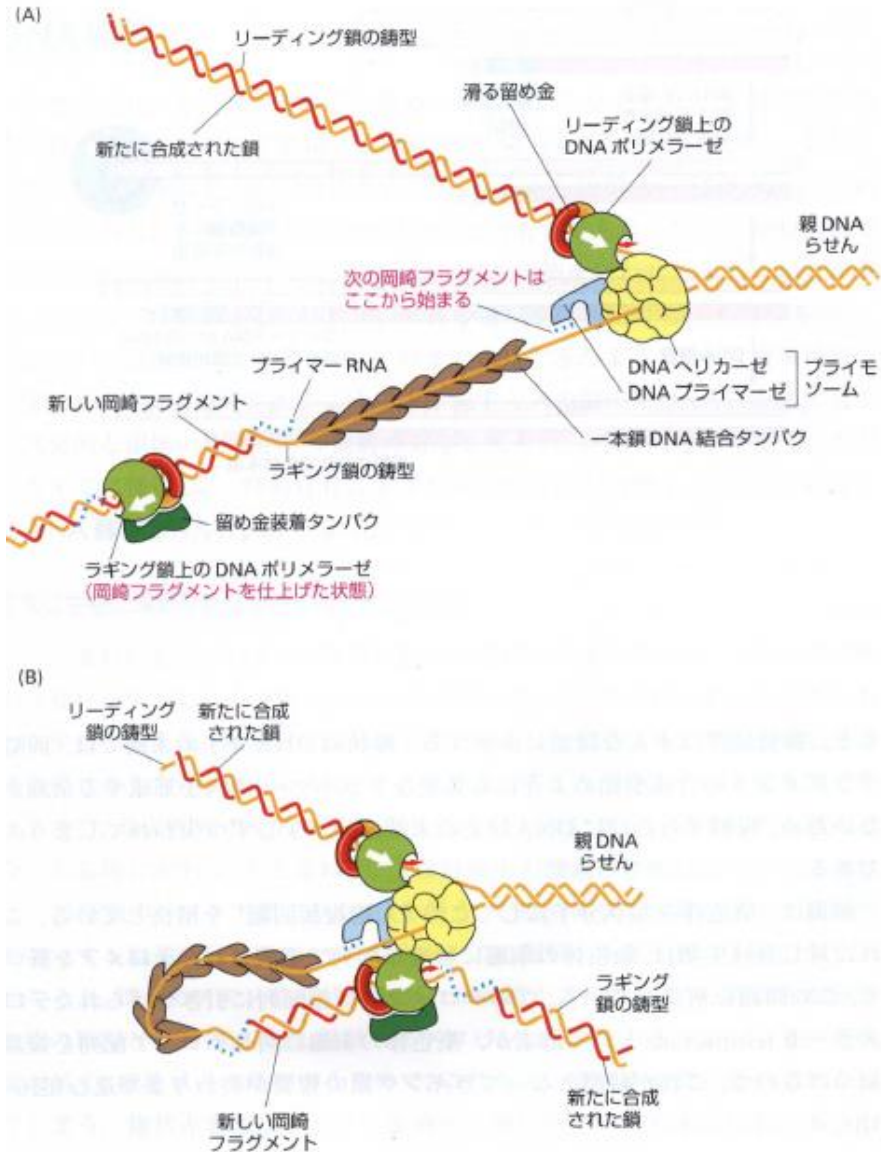
DNAの らせん 構造



DNAの複製 1



DNAの複製 2



▲ 図 16.18 DNA複製の最新モデル. DNA複製複合体の中で2個のDNAポリメラーゼIIIがそれぞれ1本ずつDNA鋳型鎖を担当し、協調してはたらいっている. ラギング鎖の鋳型DNAはこの複合体を通してループを描いている.

コドン表

Adenine
Guanine
Thymine (Uracil)
Cytosine

の 4 種類の核酸の 3 個の
 組（**コドン**という）が各種
 のアミノ酸などに対応する
 $4 \times 4 \times 4 = 64$ 種類
 アミノ酸は 20 種類

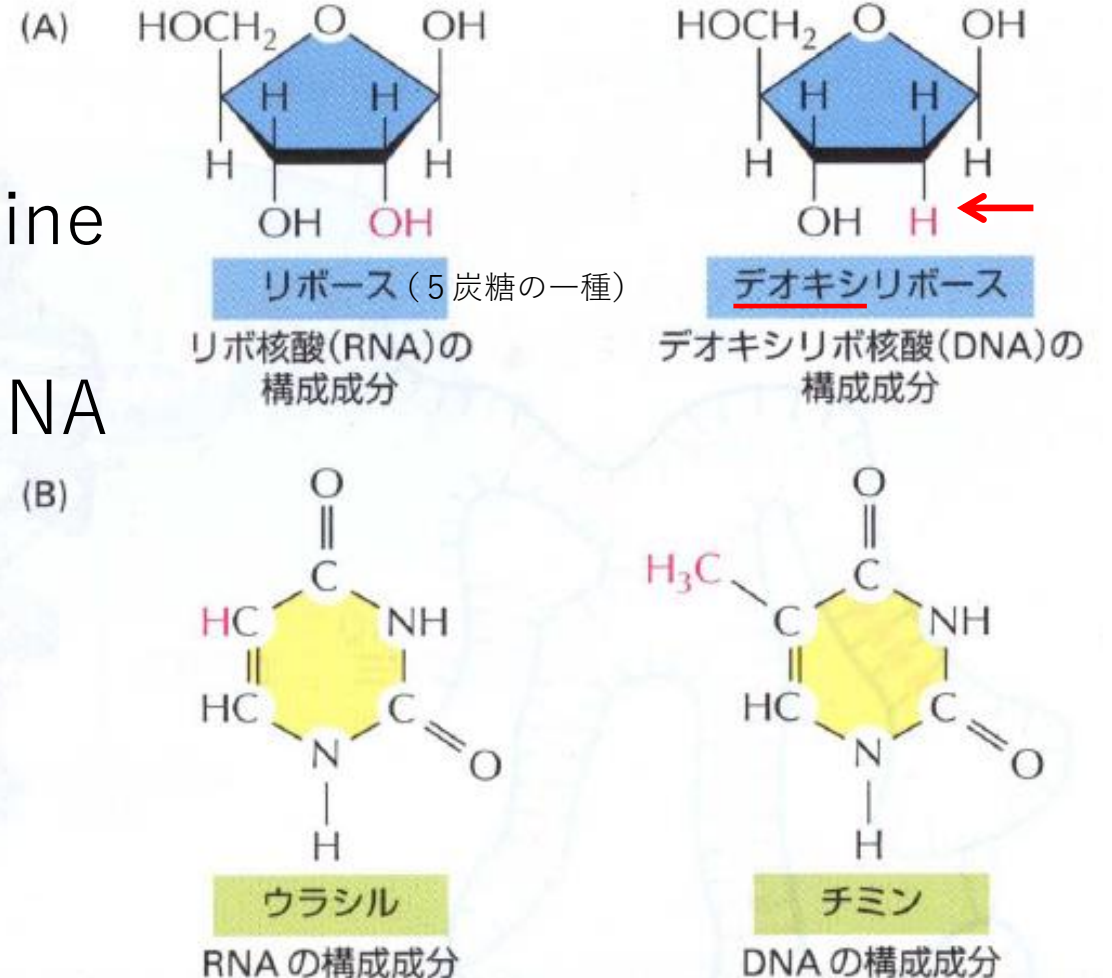
		2 番目の塩基							
		U	C	A	G				
1 番目の塩基 (コドンの5'端)	U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
		UUC	(F)	UCC	(S)	UAC	(Y)	UGC	(C)
		UUA	Leu	UCA		UAA	終止	UGA	終止
		UUG	(L)	UCG		UAG	終止	UGG	Trp (W)
C	CUU		CCU	Pro	CAU	His	CGU		
	CUC	Leu	CCC	(P)	CAC	(H)	CGC	Arg	
	CUA	(L)	CCA		CAA	Gln	CGA	(R)	
	CUG		CCG		CAG	(Q)	CGG		
A	AUU		ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	
	AUC	Ile	ACC	(T)	AAC	(N)	AGC	(S)	
	AUA	(I)	ACA		AAA	Lys	AGA	Arg	
	AUG	Met または開始	ACG		AAG	(K)	AGG	(R)	
G	GUU		GCU	Ala	GAU	Asp	GGU		
	GUC	Val	GCC	(A)	GAC	(D)	GGC	Gly	
	GUA	(V)	GCA		GAA	Glu	GGA	(G)	
	GUG		GCG		GAG	(E)	GGG		
						3 番目の塩基 (コドンの3'端)			
		U		C		A		G	

RNA リボ核酸 (Ribonucleic Acid)

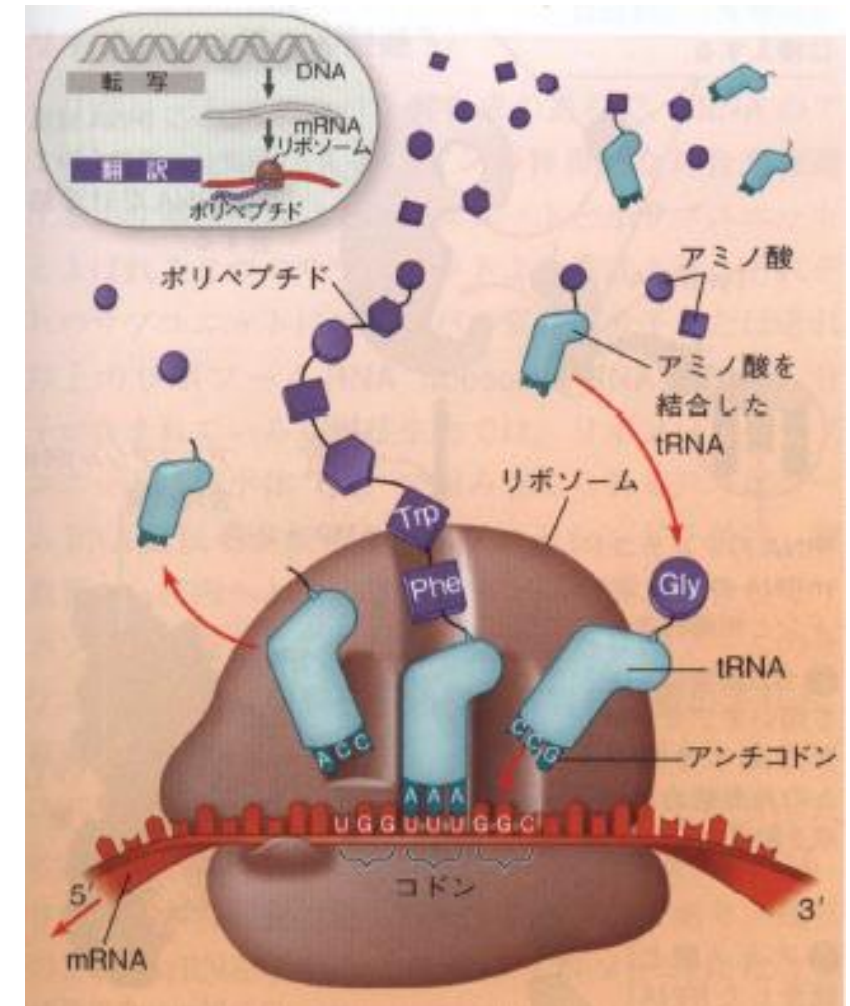
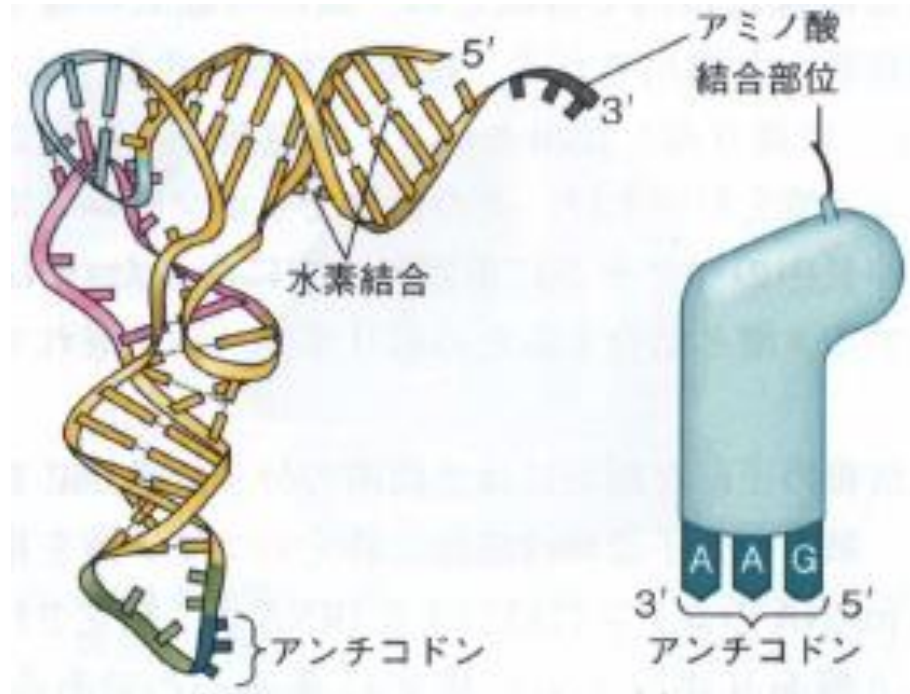
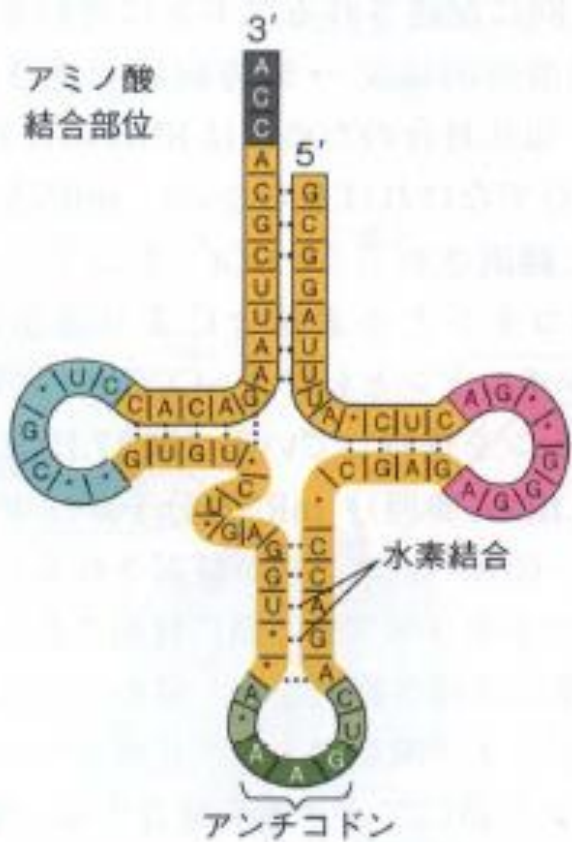
- Adenine、Guanine、Uracil、Cytosine
- **mRNA** : messenger RNA、伝令RNA
- **tRNA** : transfer RNA、転移RNA^(B)
- **rRNA** : ribosome RNA
- **miRNA** : micro RNA
- **snRNA** : small nuclear RNA

RNA

DNA



tRNA (転移RNA transfer RNA)

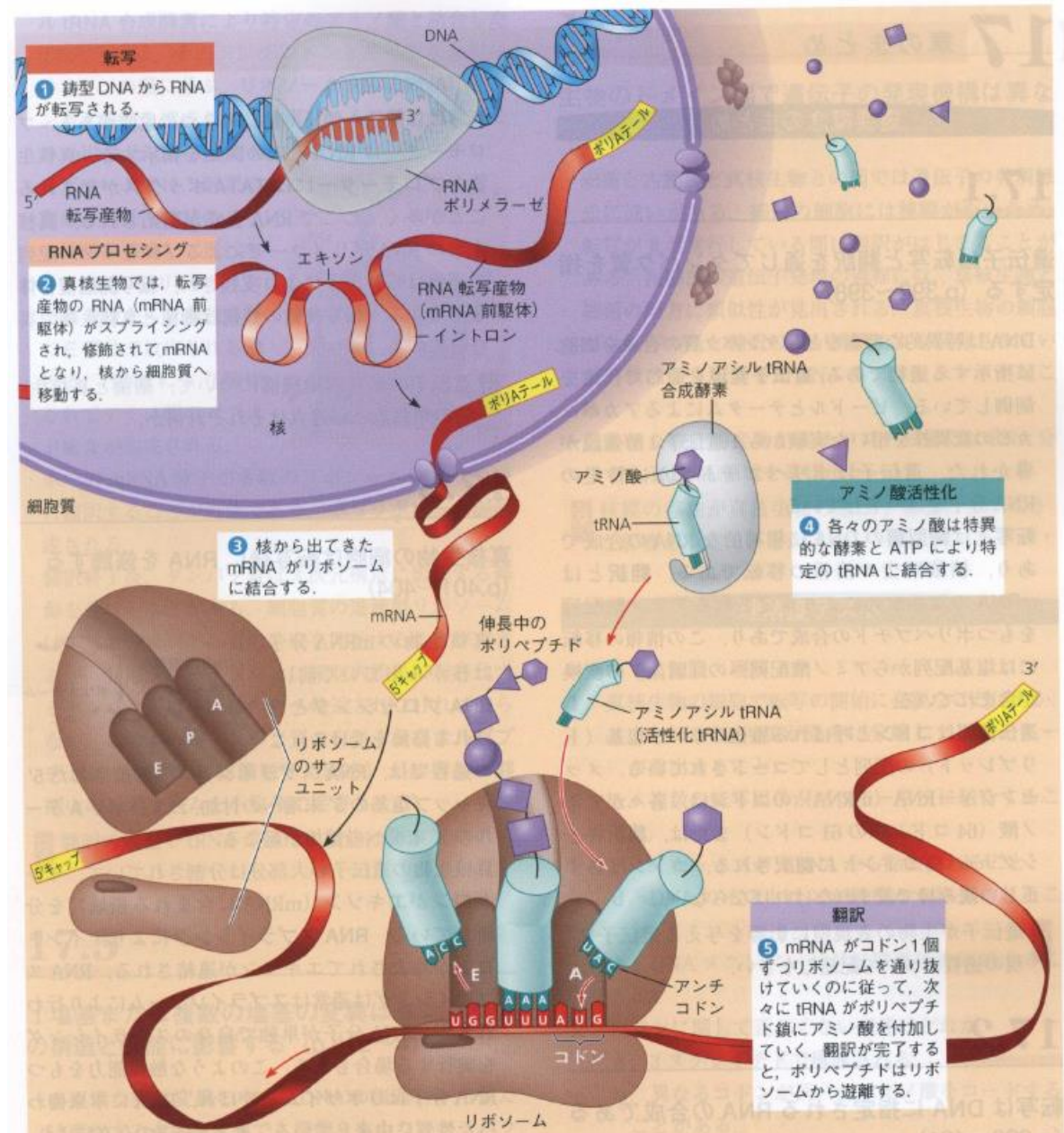


DNA転写と翻訳の概要

遺伝子中にエクソンとイントロンがある

スプライシングされてmRNAを作成（複数）

イントロンからmiRNAを作り発現調節

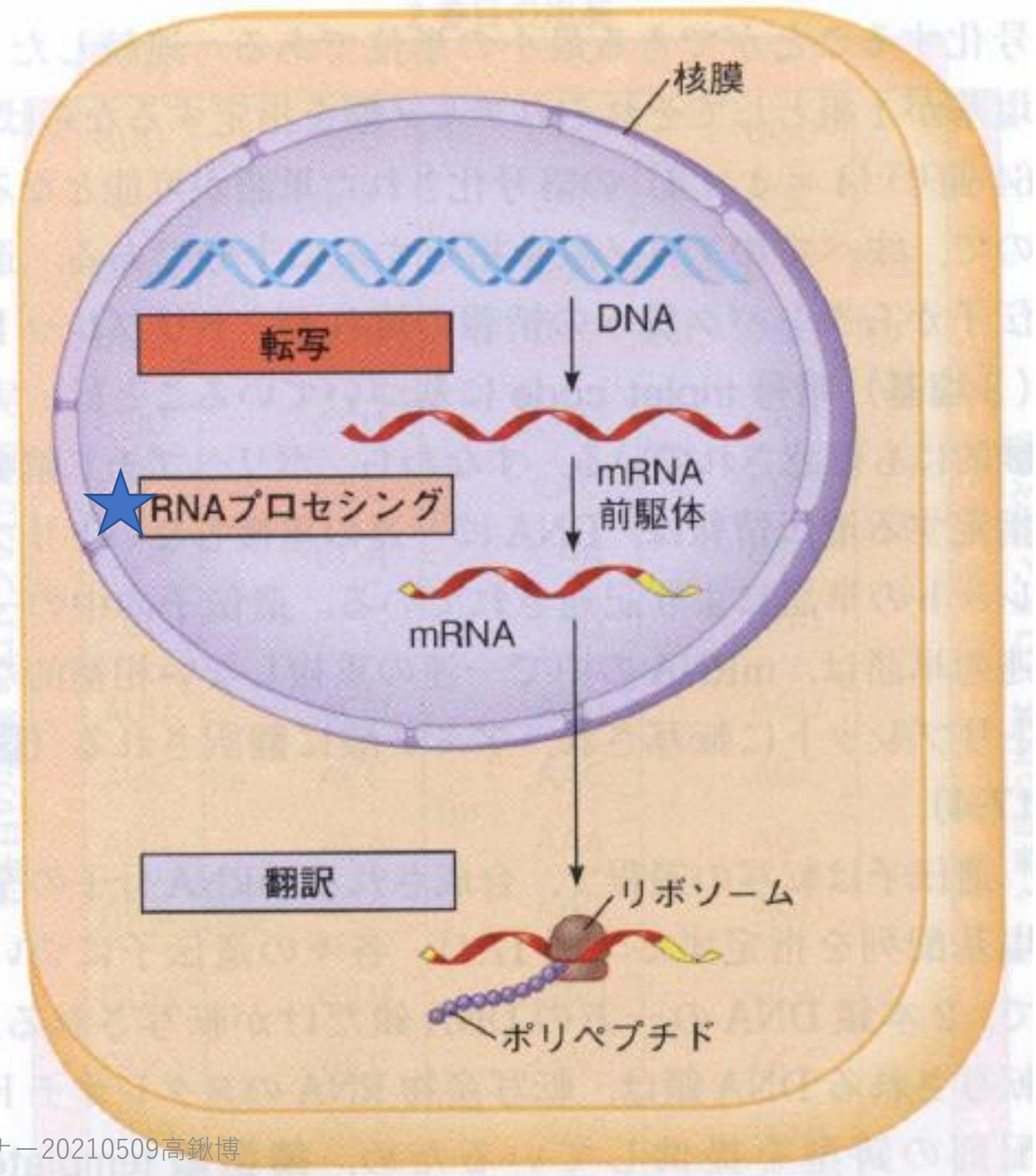


セントラル・ドグマ



遺伝子の情報の流れは
DNA→RNA→タンパク質の一方方向
(ワトソン、クリック)

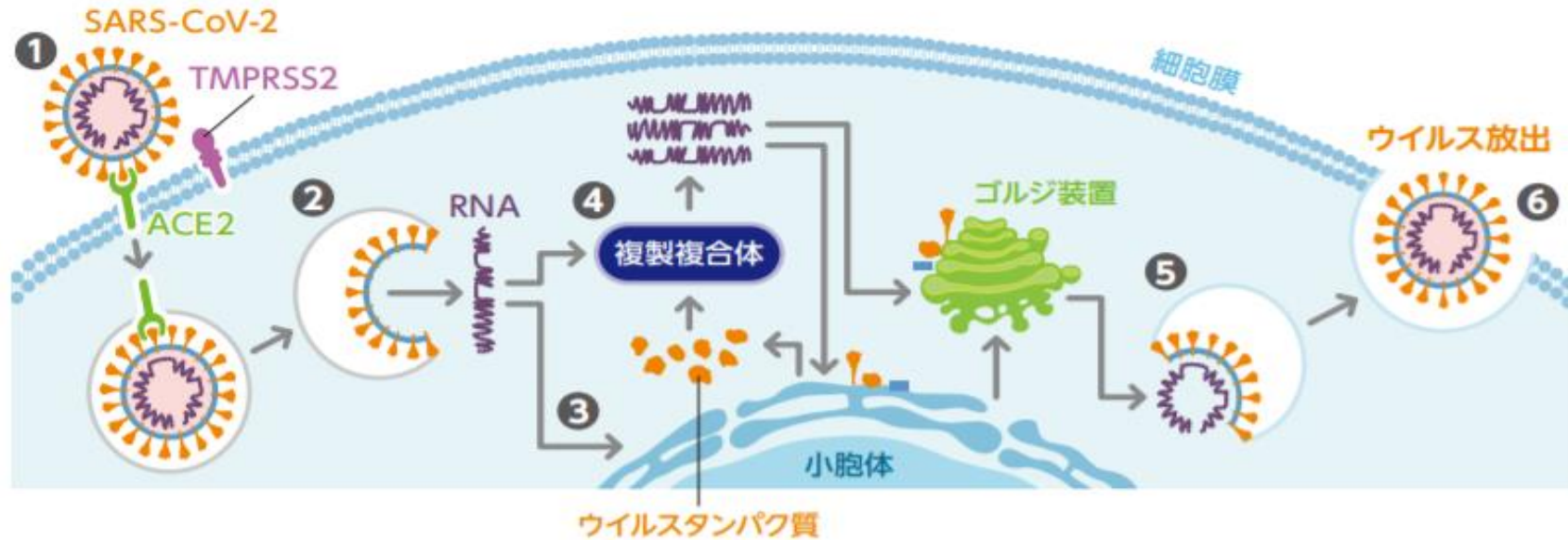
『キャンベル生物学』



セントラル・ドグマは絶対正しいか

- 世の中に「絶対」などはなかなか無い
- 実際、レトロウイルスは例外的に逆転写酵素を持ち、RNAからDNAに遺伝情報を逆転写する。テロメラーゼなど特殊な例外はあるが動物細胞に逆転写は生じない
- もし、人体で逆転写が可能であれば、インフルエンザや麻疹、天然痘など多くのウイルスに、数百万年前から感染してきた人類には「麻疹人間」や「インフルエンザ人間」が出来ても良いはずだが、そのような人間は今まで発見されていない
- 有りそうもない事を心配しなくても良い

SARS-CoV-2の細胞への感染のしくみ

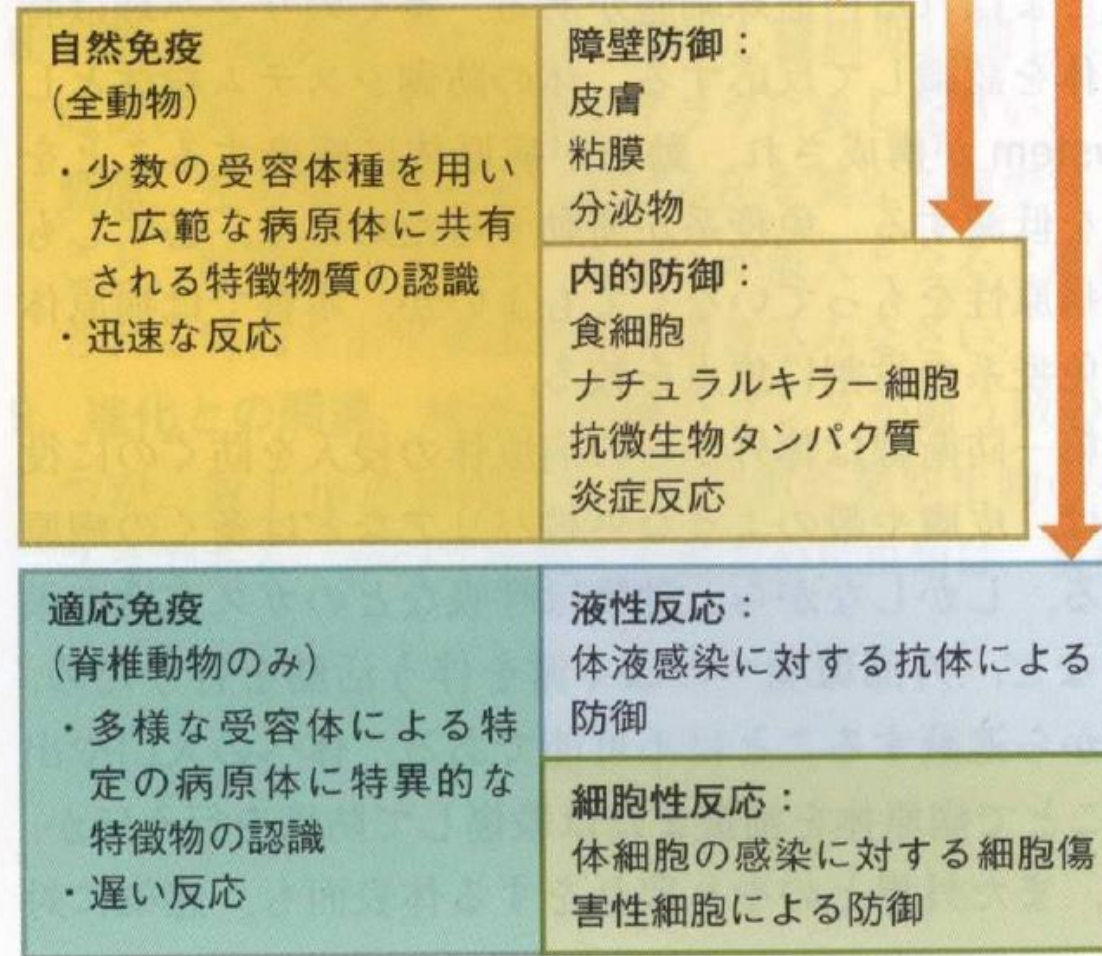


- ① スパイクタンパク質が細胞表面タンパク質ACE2に結合する。酵素TMPRSS2がウイルス粒子の侵入を手助けする。
- ② ウィルス粒子がRNAを放出する。
- ③ 一部のRNAが小胞体によってタンパク質に翻訳される。
- ④ 一部のタンパク質が複製複合体を形成し、さらに多くのRNAを生成する。
- ⑤ タンパク質とRNAはゴルジ装置で新しいウィルス粒子として組み立てられる。
- ⑥ 新たなウィルスが放出される。

免疫

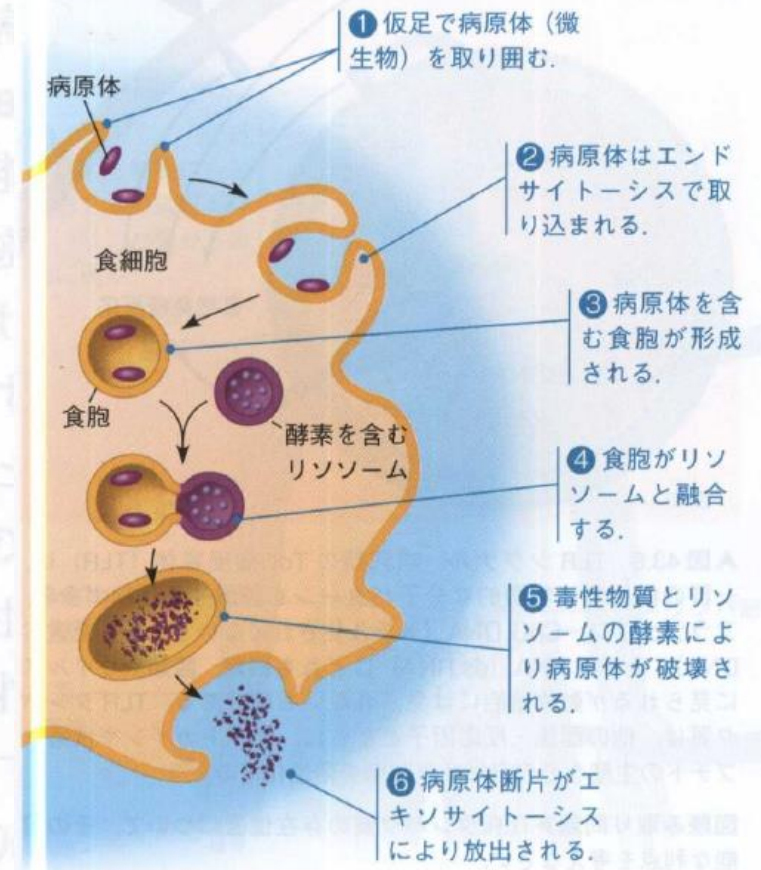
免疫系

▼図 43.2 動物の免疫系の概要. 自然免疫はすべての動物や昆虫の第1の防衛を担うほか脊椎動物の適応免疫の舞台を整える.



病原体
(細菌や菌類,
ウイルスなど)

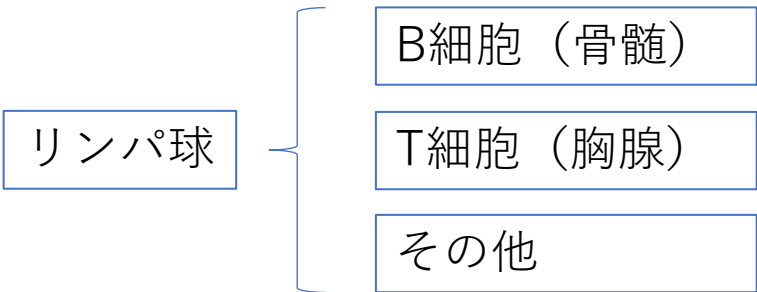
▼図 43.3 食作用. この図は, 代表的な食細胞によって微生物が取り込まれ, 破壊される過程を示す.



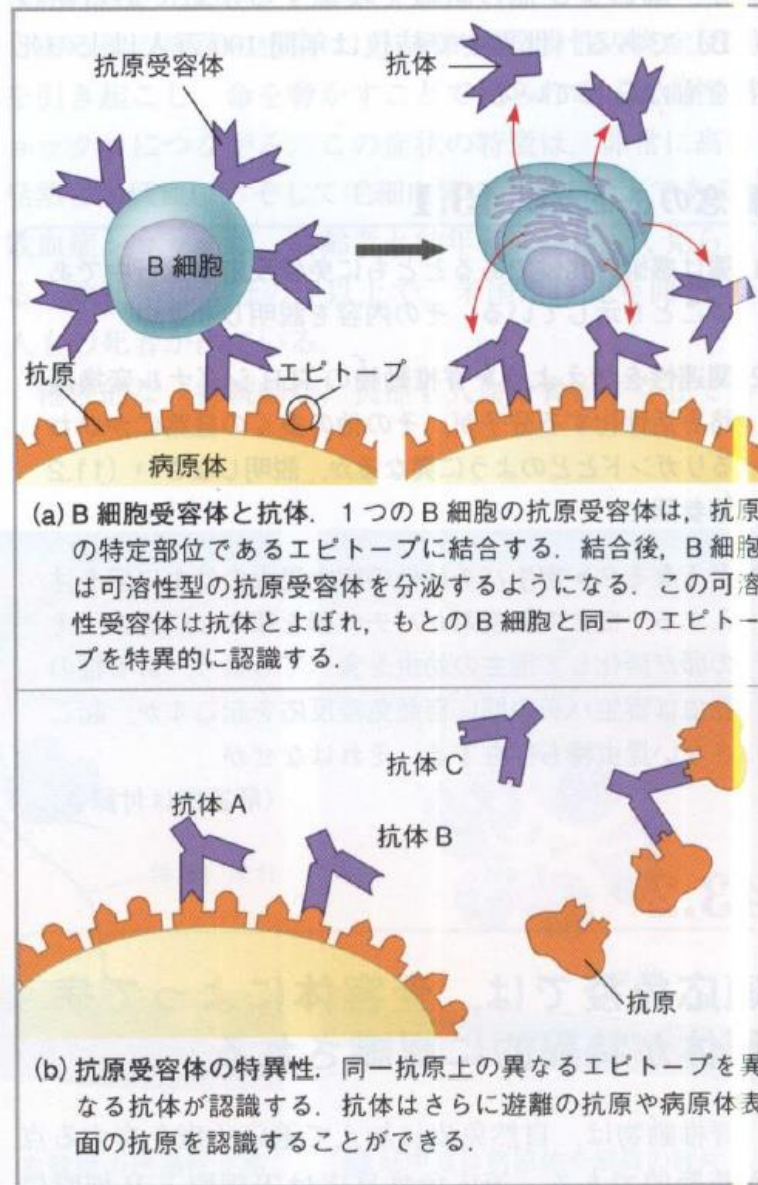
適応免疫 (獲得免疫)

1. 液性免疫
(by B細胞)

2. 細胞性免疫
(by T細胞)

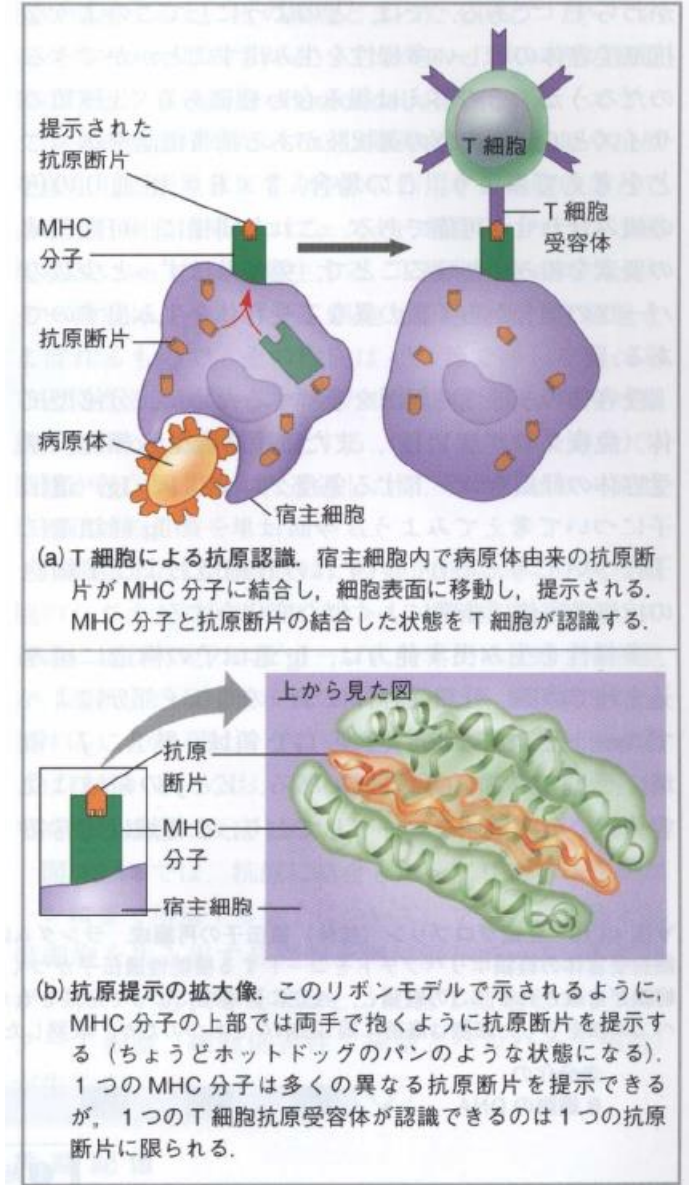


▼図 43.10 B細胞と抗体による抗原の認識.



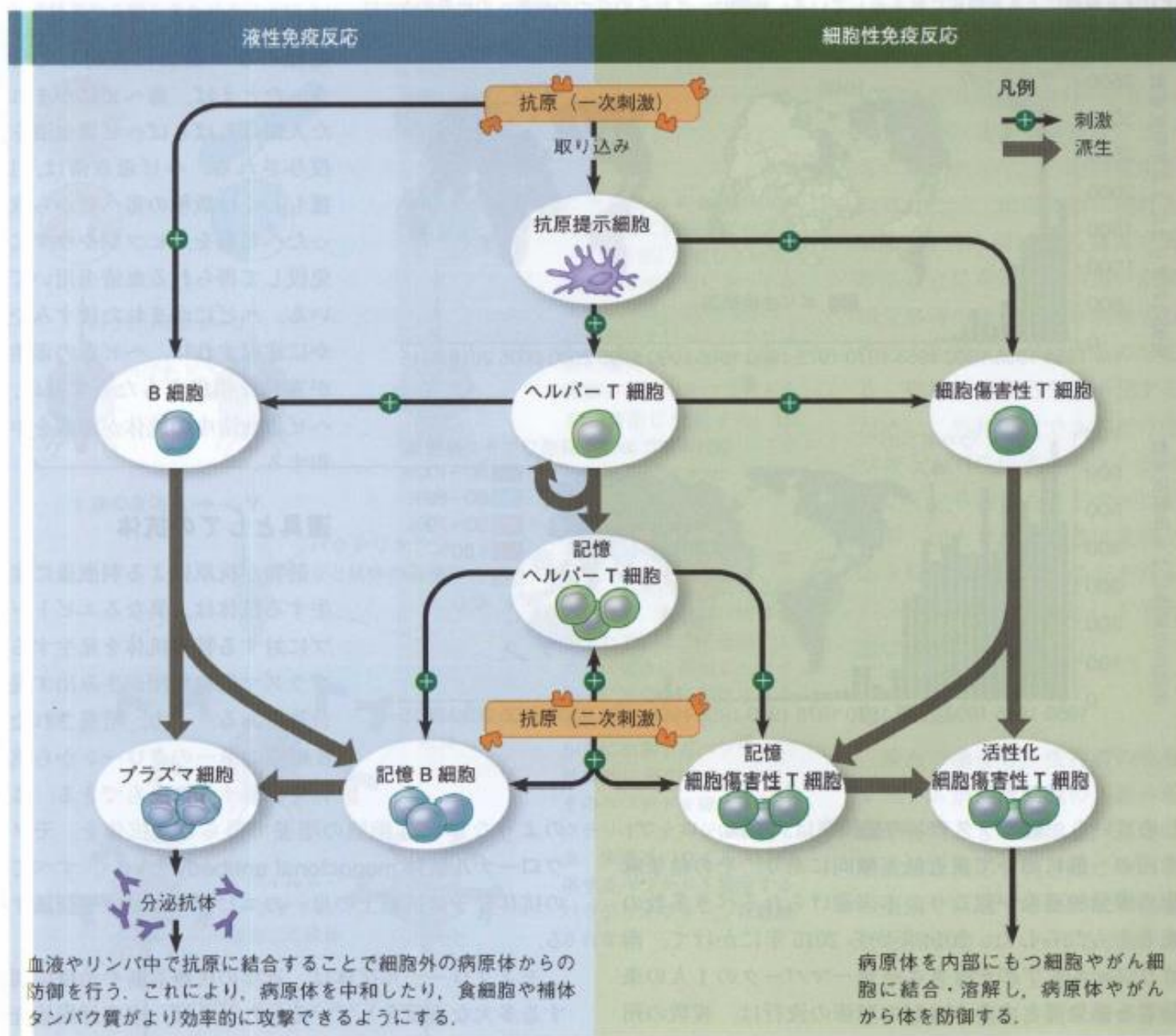
縮小社会研究会セミナー20210509高鍬博

▼図 43.12 T細胞による抗原認識.



『キャンベル生物学』

適応免疫の概要



ワクチン

vaccine < vaccinae(牛痘) < vacca (雌牛)

牛痘：抗原性はあるが人間にはあまり悪さをしない。

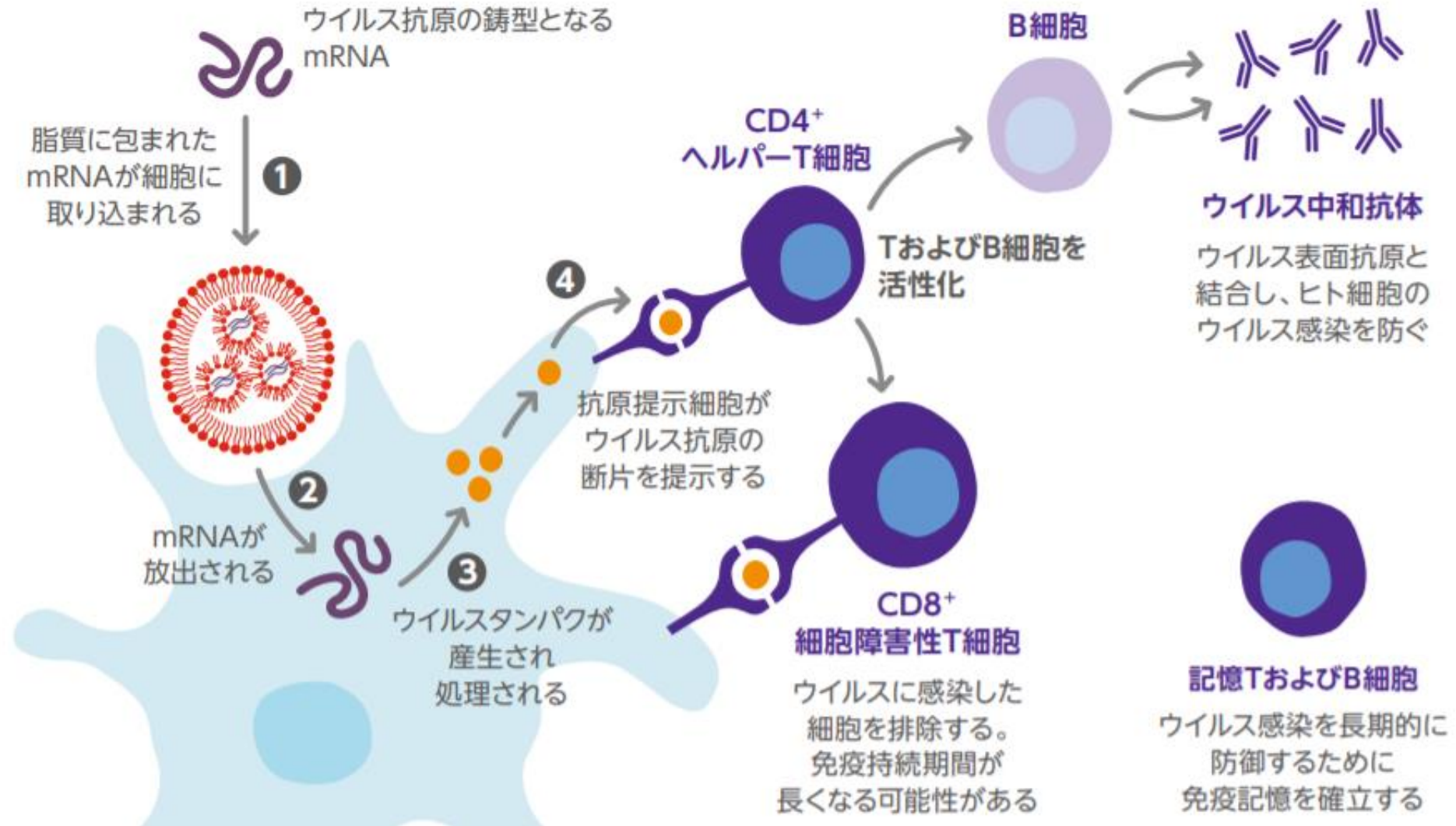
旧来のワクチンの種類

- 生ワクチン（弱毒化ワクチン）：麻疹、風疹、おたふく風邪、結核
 - 鶏卵などで長期継代培養して弱毒株を作成する
 - ワクチン接種により液性免疫と細胞性免疫が出来る
 - ウイルスの先祖返りが起これば発症する
- 不活化ワクチン：インフルエンザ、ポリオ、日本脳炎、百日咳
 - 病原体を培養してから化学処理して感染性を無くした抜け殻が抗原
 - 発症の恐れはないが液性免疫が出来るだけで、通常細胞性免疫は出来ない
- トキソイド：ジフテリア、破傷風
 - 毒素の毒性をなくして使用する。不活化ワクチンとほぼ同様。

mRNA ワクチン

- 遺伝子操作でスパイクの mRNA を合成する
 - 注射された mRNA を鋳型として抗原タンパク（スパイク）が人体内で作られる（人類史上初めての工夫）
 - 作られた抗原タンパクに対して液性免疫が作られる
 - 細胞性免疫もか？
 - 人類史上初めてのワクチン
-
- ファイザー製（接種中のワクチン）とモデルナ製がある

mRNAワクチンの作用機序



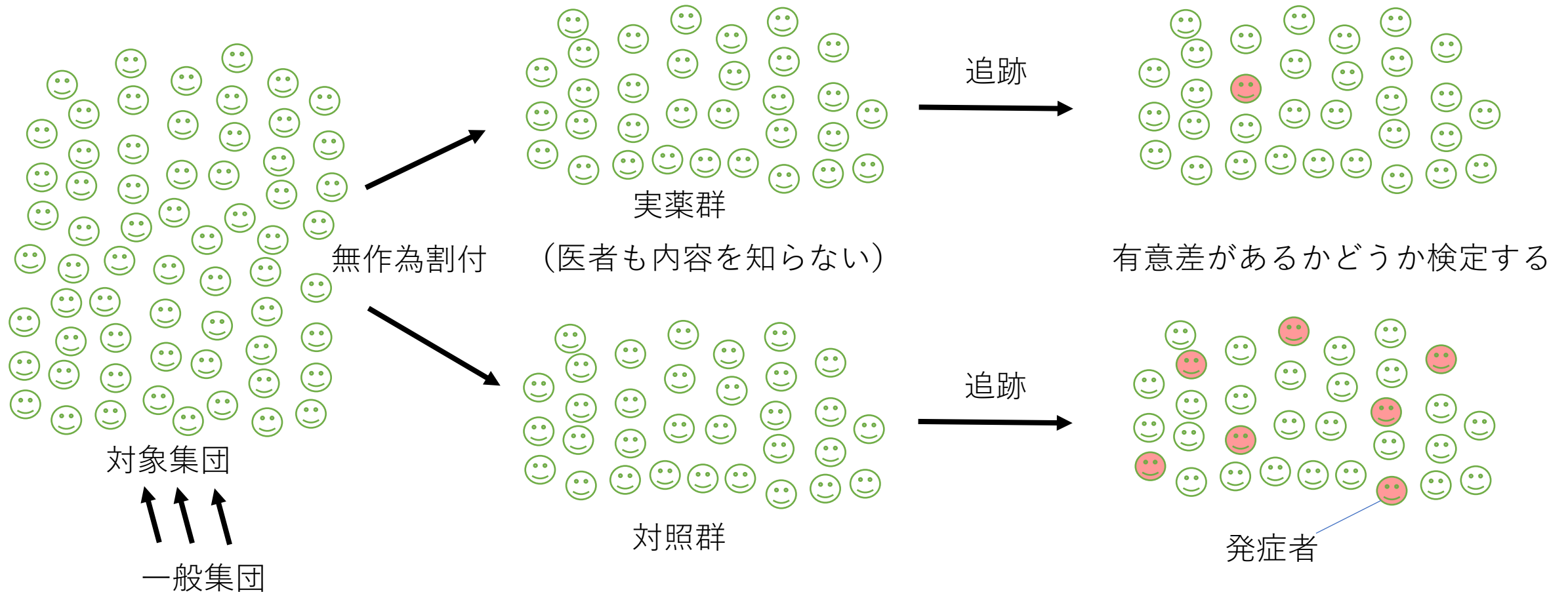
ワクチン（薬剤）開発手順

- 動物実験
 - 効きそうなものの安全性・有効性を調べる
- 第1相試験
 - 数十人のボランティアに使用してみる
- 第2相試験
 - 数百人程度で複数の投与量でRCTを行い、安全性・有効性を調べる
- 第3相試験
 - 数万人規模でRCTを行う：問題が無ければ正式承認
- 市販後調査
 - アストラゼネカの血栓の問題はここで判明（サリドマイドなども）

RCT：Randomized Controlled Trial無作為化比較対照試験

RCT (無作為化比較対照試験)

(最大の信頼度を持つ試験)



新型コロナウイルスワクチン開発が早かった理由

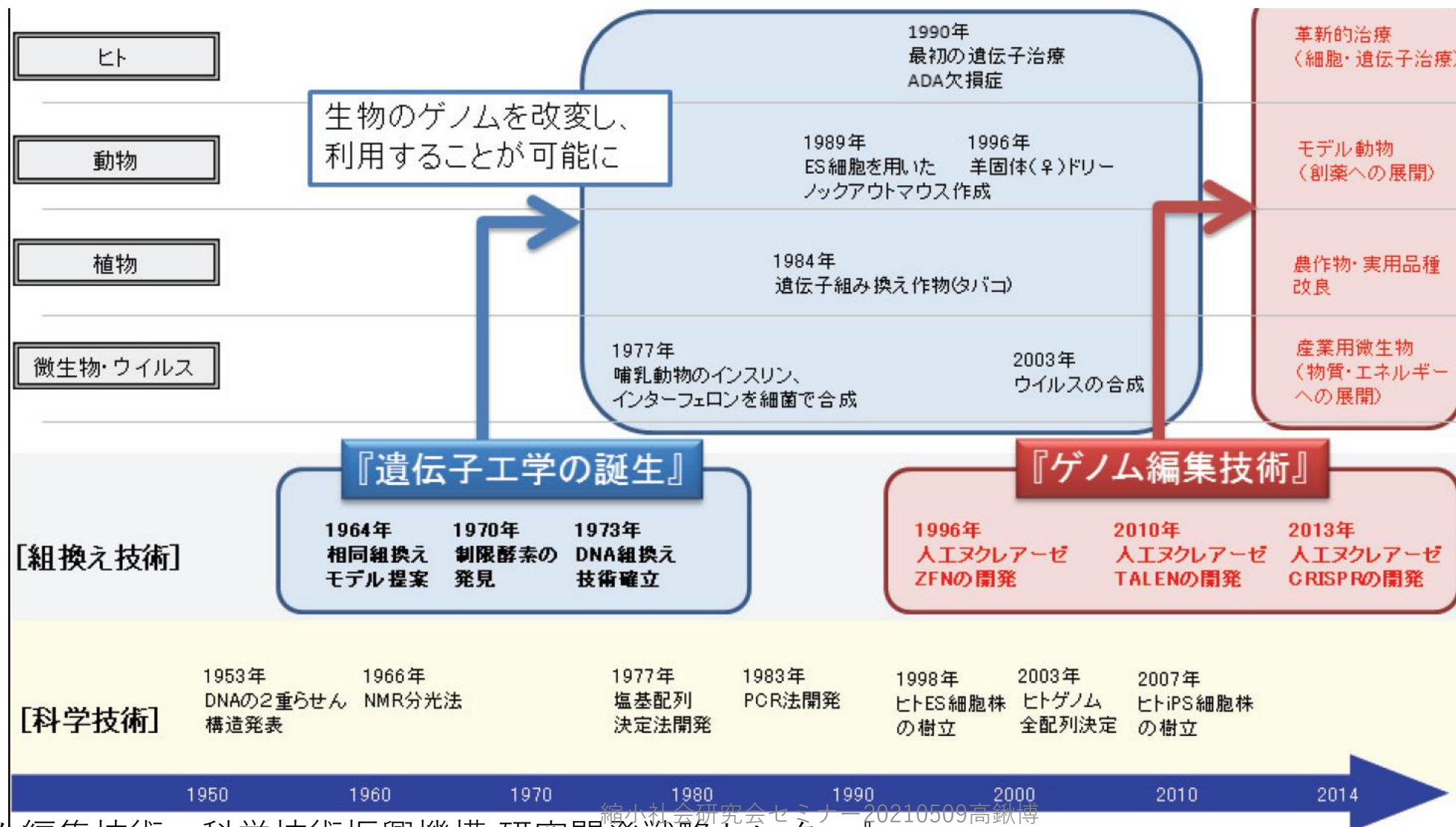
- 遺伝子操作技術が発達していて、mRNAを大量に合成できた
- COVID-19感染数が多いのでRCTの結果を早期に判定できた
 - 感染者数が少ないと有意差が出るまで時間がかかる

mRNAを使うのは危ないゲノム編集ではないのか？

ゲノム編集

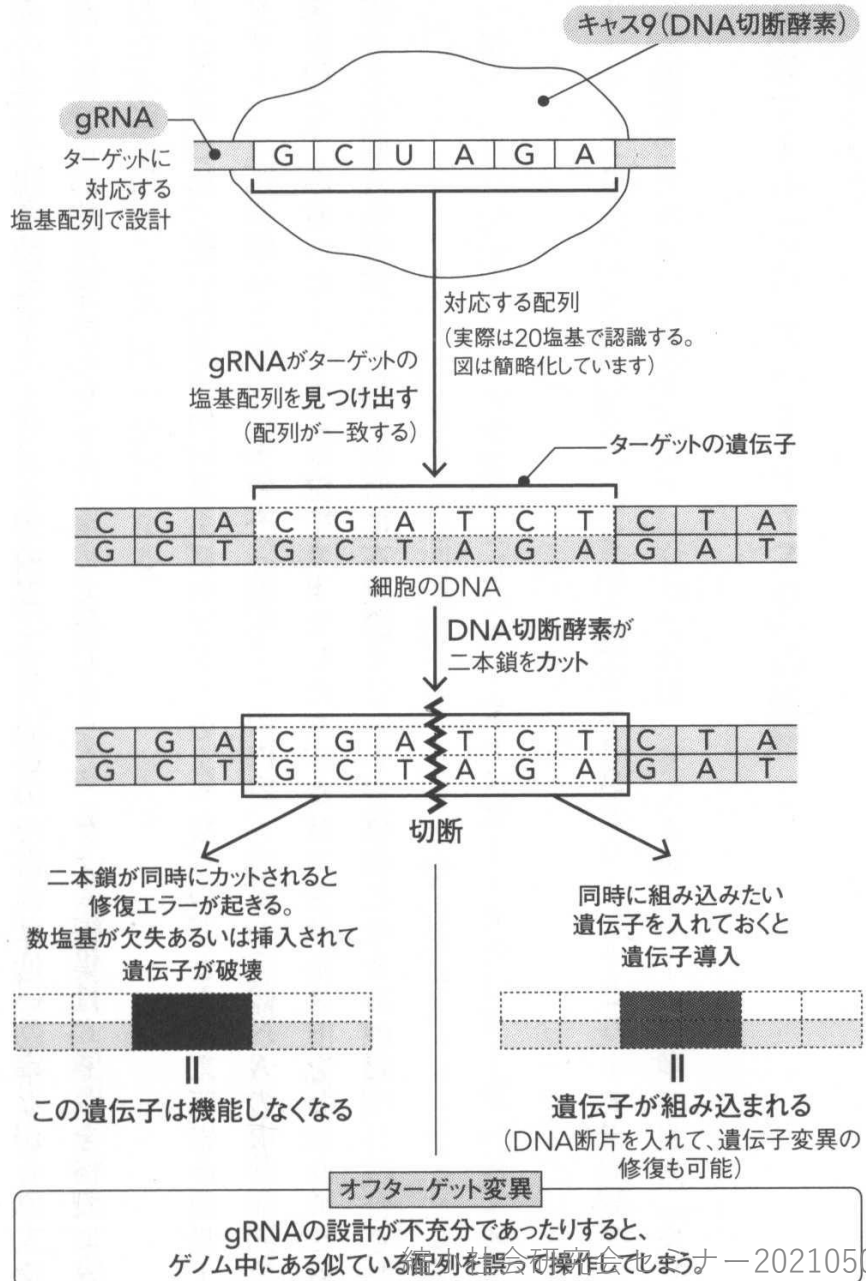
特定のDNA配列を狙って変化させる事

ゲノム編集技術の歴史

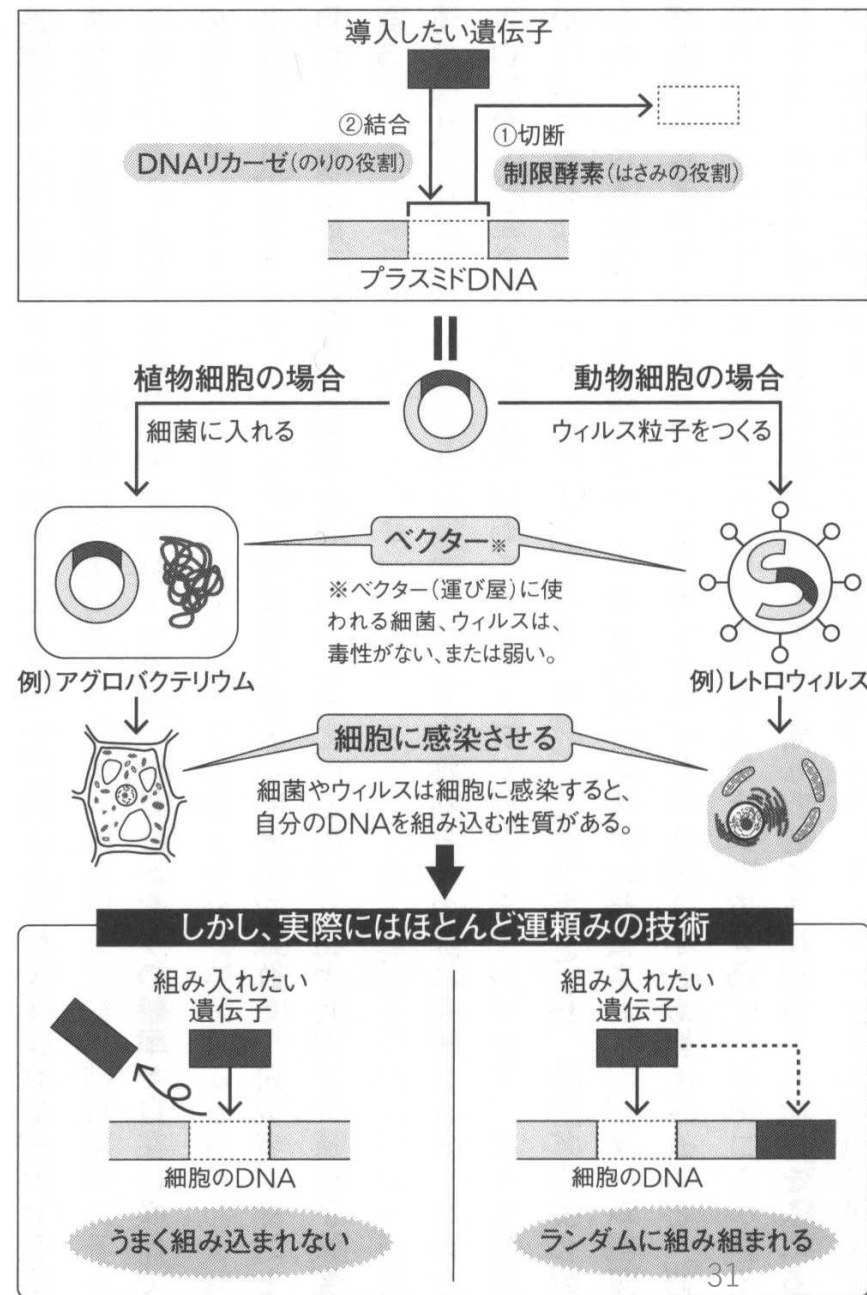


遺伝子 組み換え VS ゲノム編集

ゲノム編集(クリスパー・キャス9)



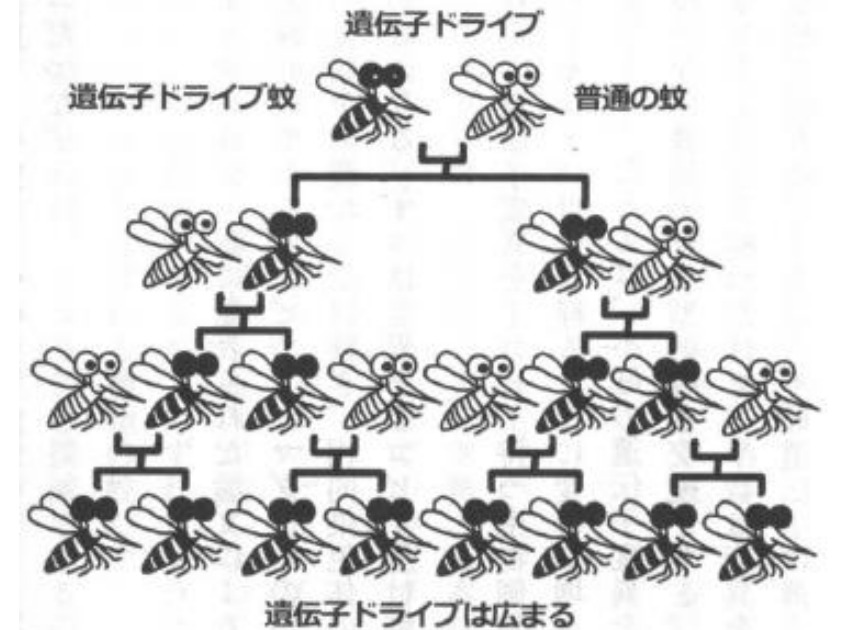
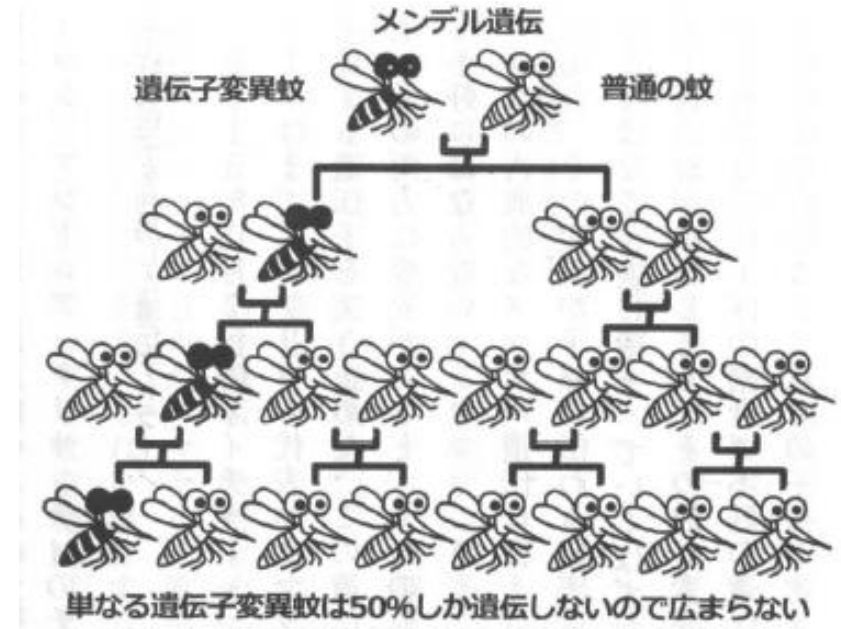
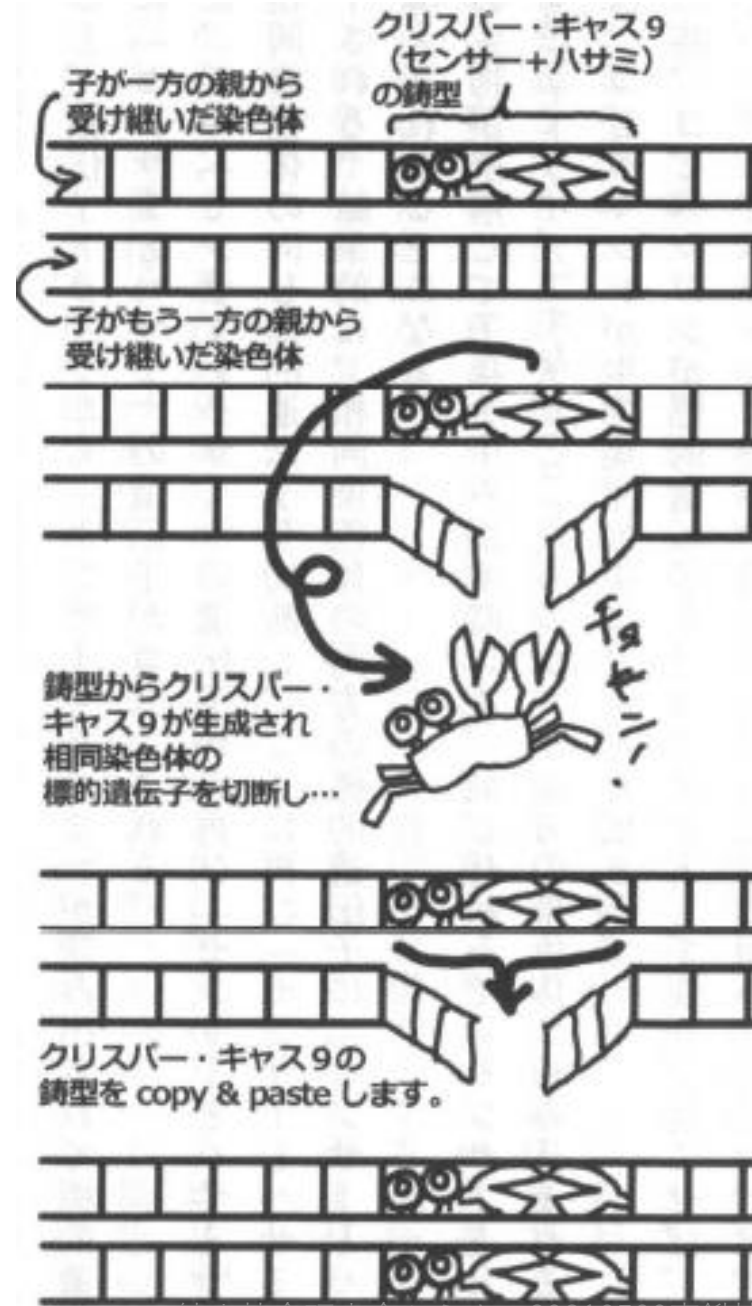
遺伝子組み換え技術



『ヒトの遺伝子
改変はどこまで
許されるのか』

gene drive

ハマダラ蚊撲滅可能



主なゲノム編集技術の概要と課題

CRDS 1ST

主なゲノム編集技術の概要と課題

※課題

項目	ZFN (1996~)	TALEN (2010~)	CRISPR/Cas9 (2013~)
(開発年)			
認識	タンパク/DNA 転写因子: zinc-finger(9-18塩基 × 2)	タンパク/DNA 転写因子: TALE(15-20塩基)	RNA/DNA 約20塩基のguide RNA
特異性	中	高	中
クロマチン構造	感受性大	感受性大	感受性中
メチル化部位	DNA結合タンパクによる認識の為、感受性大	DNA結合タンパクによる認識の為、感受性大	一次配列に依存する為、非感受性
off-targetの影響	大	小	中
多遺伝子の対応	一遺伝子ごと	一遺伝子ごと	同時に複数可能
コスト	高	中	低
調整難易度	高 (受託業者必要)	高 (国内にノウハウあり)	低
時間	ベクター構築に多大な時間	ベクター構築に多大な時間	guide RNAのデザインのみの時間
変異導入効率	培養細胞(トランスフェクション): SNP改変やtag挿入等のノックイン効率は非常に悪い 動物個体(マイクロインジェクション): 長いDNA配列(2-3kb)のノックイン技術は未確立		
デリバリー	効率の良いデリバリー技術が必要		

R N A 編集技術

	D N A 編集	R N A 編集
方法	CRISPR/Cas9	CRISPR/Cas13a
標的	D N A	R N A
効果	永久に効果持続	一時的効果
リスク	導入された変異は戻らない	標的を容易に変更可能
用途	D N A 遺伝子治療など	未開発 →mRNAワクチン製造

(昨年のゲノム編集勉強会用に作成した表に一部追加)

mRNAワクチンはゲノム編集ではない

- ゲノム編集の問題点は、遺伝子を編集して将来にわたって遺伝情報を組み換えられる事
- セントラルドグマが示すようにワクチン作成のためのmRNAは遺伝子には組み込まれないので、問題の生じ得るゲノム編集には当たらない
- そのようなことを恐れるより、現実に関染して亡くなられる方を減らすことの方が大事

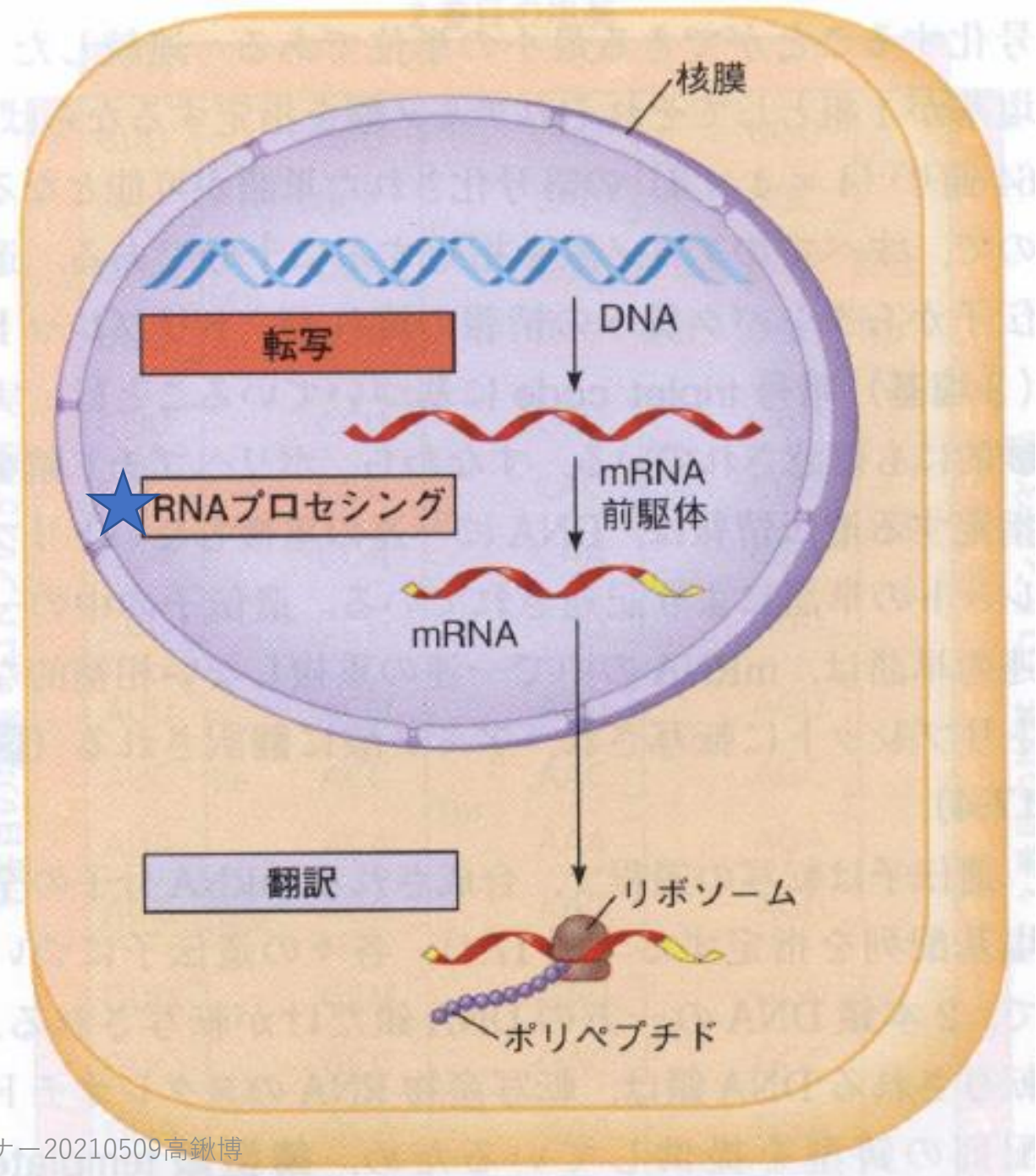
セントラル・ドグマ



遺伝子の情報の流れは
DNA→RNA→タンパク質の一方方向
(ワトソン、クリック)

逆転写酵素を持ったレトロウイルス等の
例外を除くとRNAからDNAへの情報の
逆流は無い

『キャンベル生物学』



mRNAワクチンの効果と 副反応

通常の薬剤やワクチンと同様に適切にRCTなどの
検定が行われ、有効性と副反応が確かめられ
各国でワクチンとして承認されている

mRNAワクチン作成のための研究の例

- Polack, F.P. et al. : N Engl J Med 383 (27) : 2603, 2020
- Lambert, P-H. et al. : Vaccine 38 (31) : 4783, 2020
- Haynes, B.F. et al. : Sci Transl Med 12 (568) : eabe0948, 2020
- Graham, B.S. : Science 368 (6494) : 945, 2020
- CDC COVID-19 Response Team ; Food and Drug Administration : MMWR Morb Mortal Wkly Rep 70 (2) : 46, 2021

mRNAワクチンの効果

- CDC : CDC Real-World Study Confirms Protective Benefits of mRNA COVID-19 Vaccines | CDC Online Newsroom | CDC
 - 1回接種で80%、2回接種で90%抑制
- メイヨークリニック : Impact of the COVID-19 Vaccine on Asymptomatic Infection Among Patients Undergoing Pre-Procedural COVID-19 Molecular Screening | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic (oup.com)
 - 1回目接種10日目以降で79%、2回目接種当日以降で80%抑制

ファイザーワクチンの効果（第3相試験）

新型コロナウィルスの感染歴		解析対象となった人数	うち、発症が確認された人数	総追跡期間 (1,000人年)	ワクチン有効率	(参考) ワクチン有効率の 計算方法
無し	ワクチン接種群	18,198	8 …A	2.214 …B	95.0%	$\{1 - (A/B)/(C/D)\} \times 100 (\%)$
	プラセボ接種群	18,325	162 …C	2.222 …D		
問わない	ワクチン接種群	19,965	9 …E	2.332 …F	94.6%	$\{1 - (E/F)/(G/H)\} \times 100 (\%)$
	プラセボ接種群	20,172	169 …G	2.345 …H		

(※) 総追跡期間 (1,000人年) : 人年とは解析対象者毎の追跡期間 (観察期間) (年) を合計した数値。

(試験国: 米国、ドイツ、ブラジル、アルゼンチン、南ア)

厚労省 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_pfizer.html#001

日本国内での臨床試験

日本人の健康成人160人を対象に、ワクチンを接種する人とプラセボを接種する人に分け、約3週間の間隔で2回接種しました。その後、2回目の接種から1カ月後の、血液中の新型コロナウイルスに対する中和抗体の増加状況を確認しました。なお、中和抗体とはウイルスの感染力又は毒素の活性を中和できる抗体のことです。2回目接種から1ヶ月後の、血清中の50%中和抗体価（値が大きい程、中和活性が高いことを示します。）は下記のとおりであり、日本人でも、海外における臨床試験で得られたワクチン接種群の結果（血清幾何平均抗体価316.1、血清幾何平均上昇倍率31.1）と同程度以上の結果が得られています。

	測定した 人数	血清幾何平均抗体価 (2回目接種後1ヵ月)	血清幾何平均上昇倍率 (2回目接種後1ヵ月/1回目接種前)
ワクチン 接種群	116	524.5	51.5
プラセボ 接種群	40	10.6	1.1

（注釈：臨床試験の参加者160人のうち4人は、事前に策定した治験実施計画から逸脱があったため、解析の対象から除外されています。） https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_pfizer.html#001

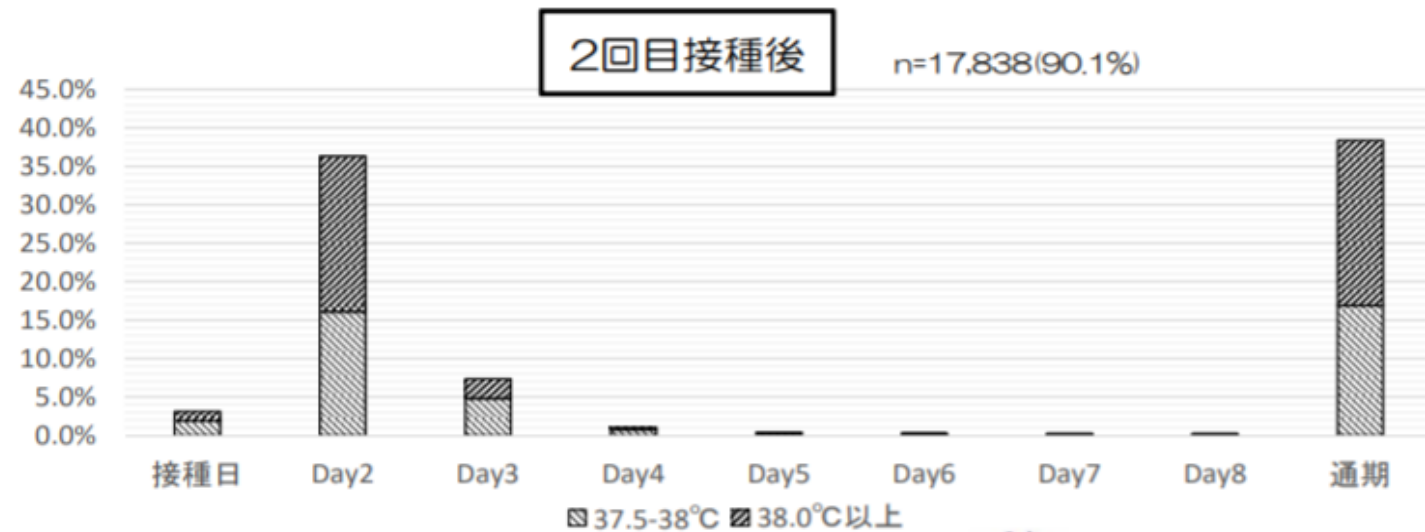
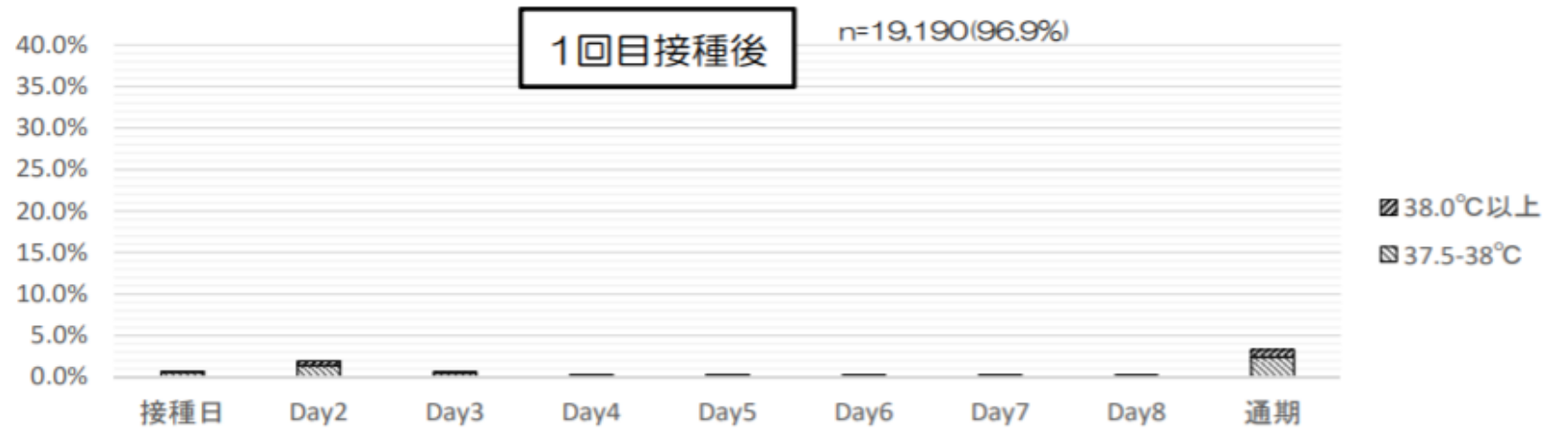
発熱

二回目は
38°C以上
が2割

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°C以上)

Data Cutoff Date 2021/4/27 12:00



<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000775324.pdf>

疼痛
熱感
かゆみ

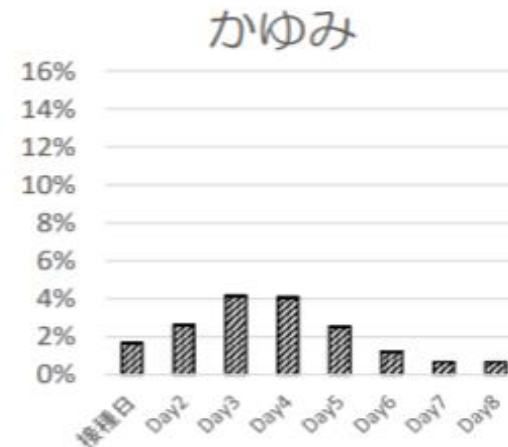
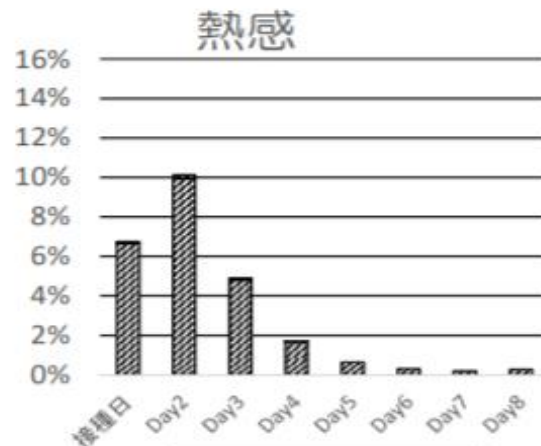
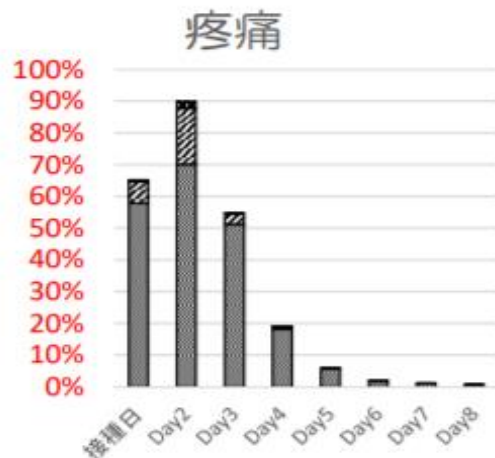
新型コロナワクチンの投
与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

接種部位反応 ②

Data Cutoff Date 2021/4/27 12:00

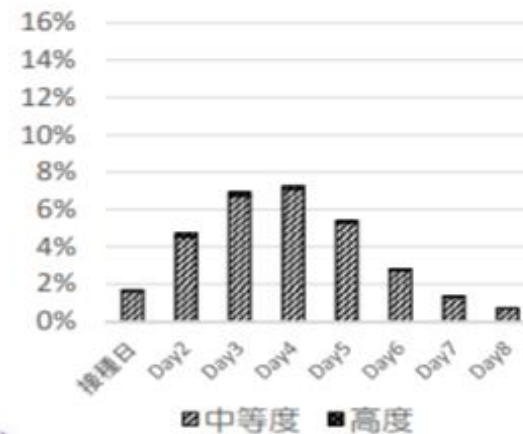
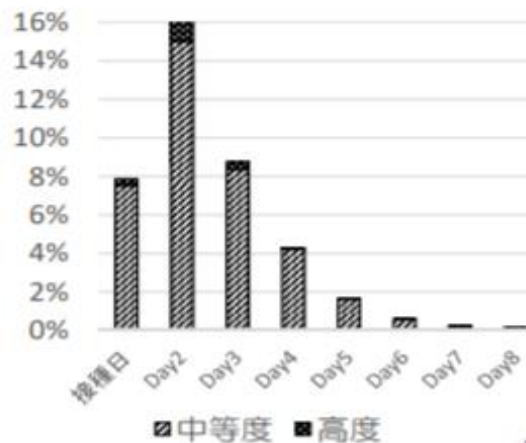
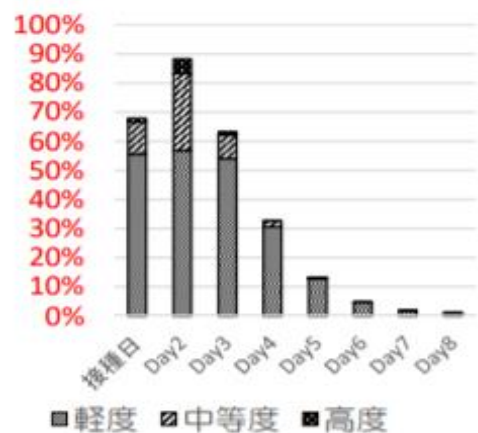
1回目接種後

n=19,190(96.9%)



2回目接種後

n=17,838(90.1%)



<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000775324.pdf>

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)

頭痛
倦怠感
鼻水

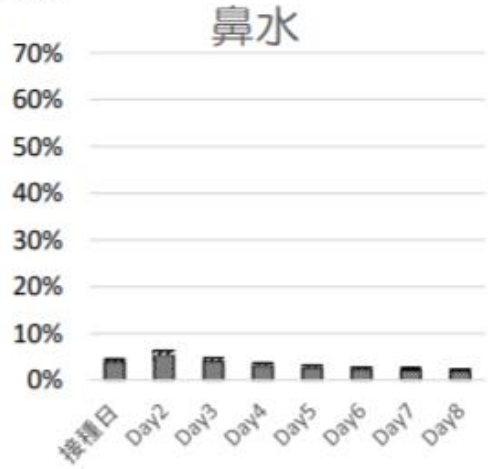
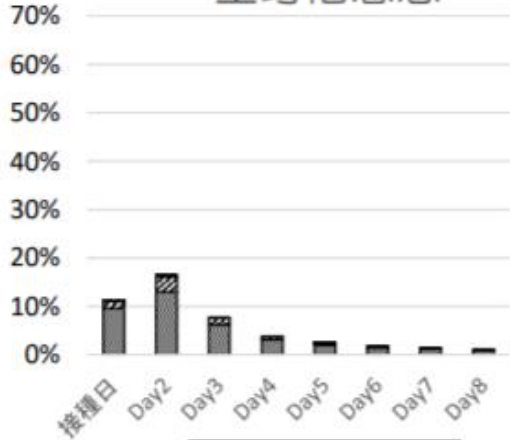
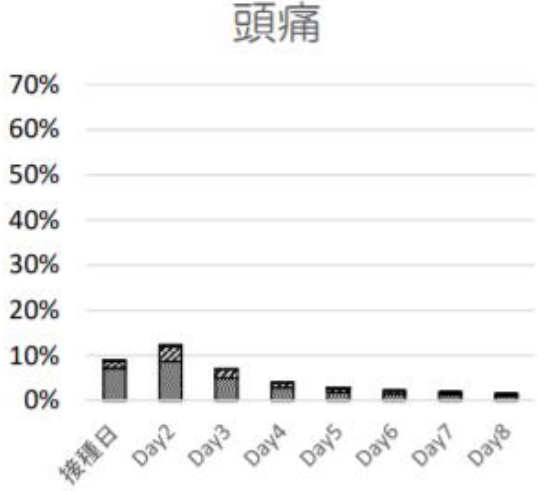
2回目の倦怠感は
6割以上

全身反応

1回目接種後

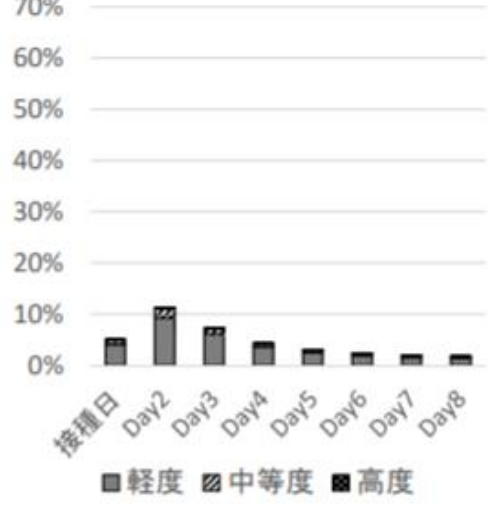
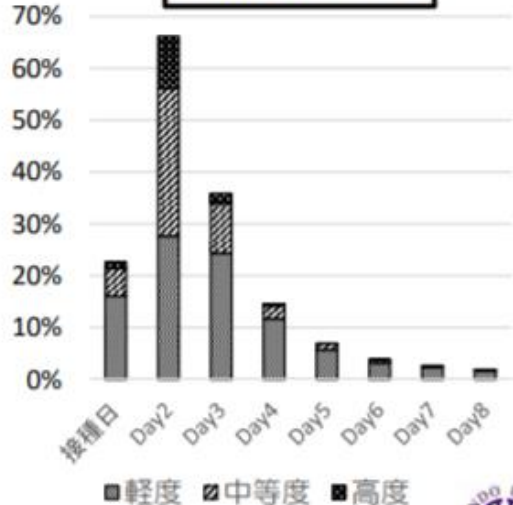
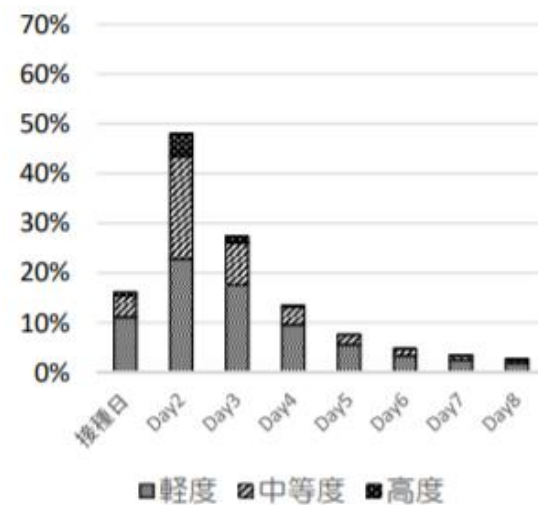
n=19,190(96.9%)

全身倦怠感



2回目接種後

n=17,838(90.1%)



■軽度 ■中等度 ■高度

■軽度 ■中等度 ■高度

■軽度 ■中等度 ■高度

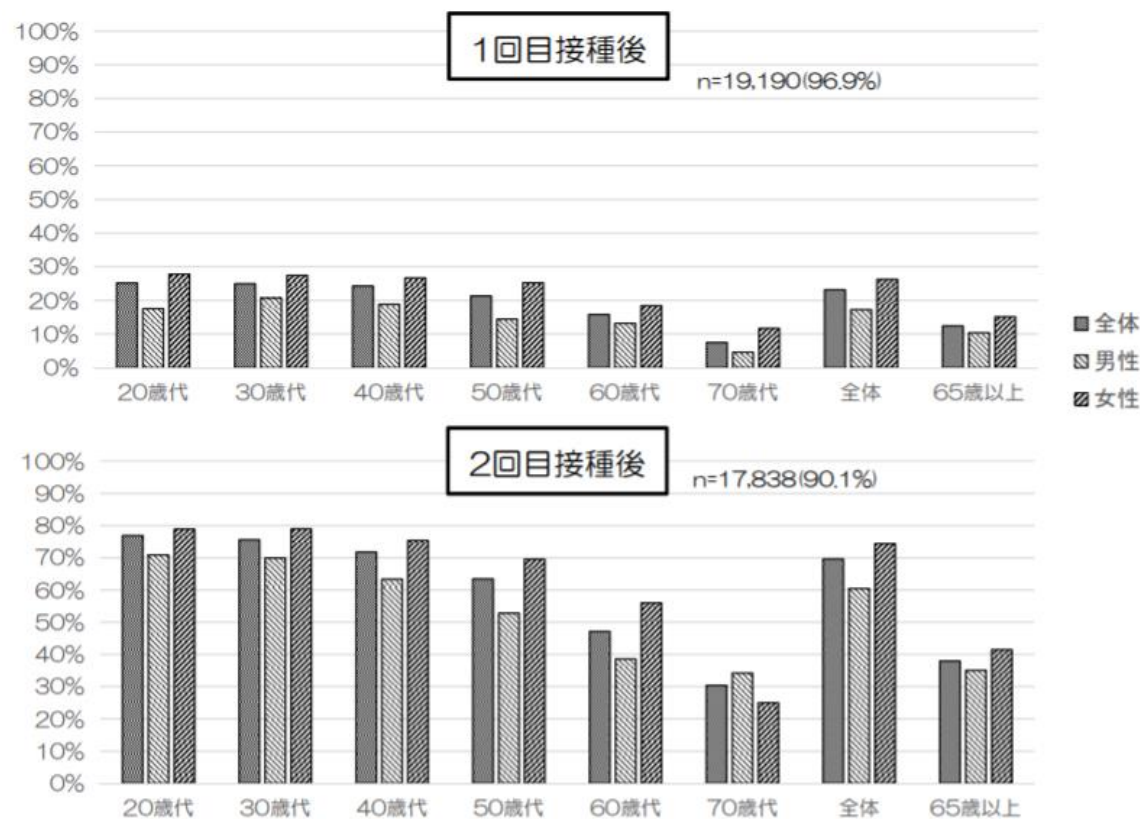


副反応の年齢別比較：若年者に多い

ワクチンの投
期の重点的調査
ト調査)

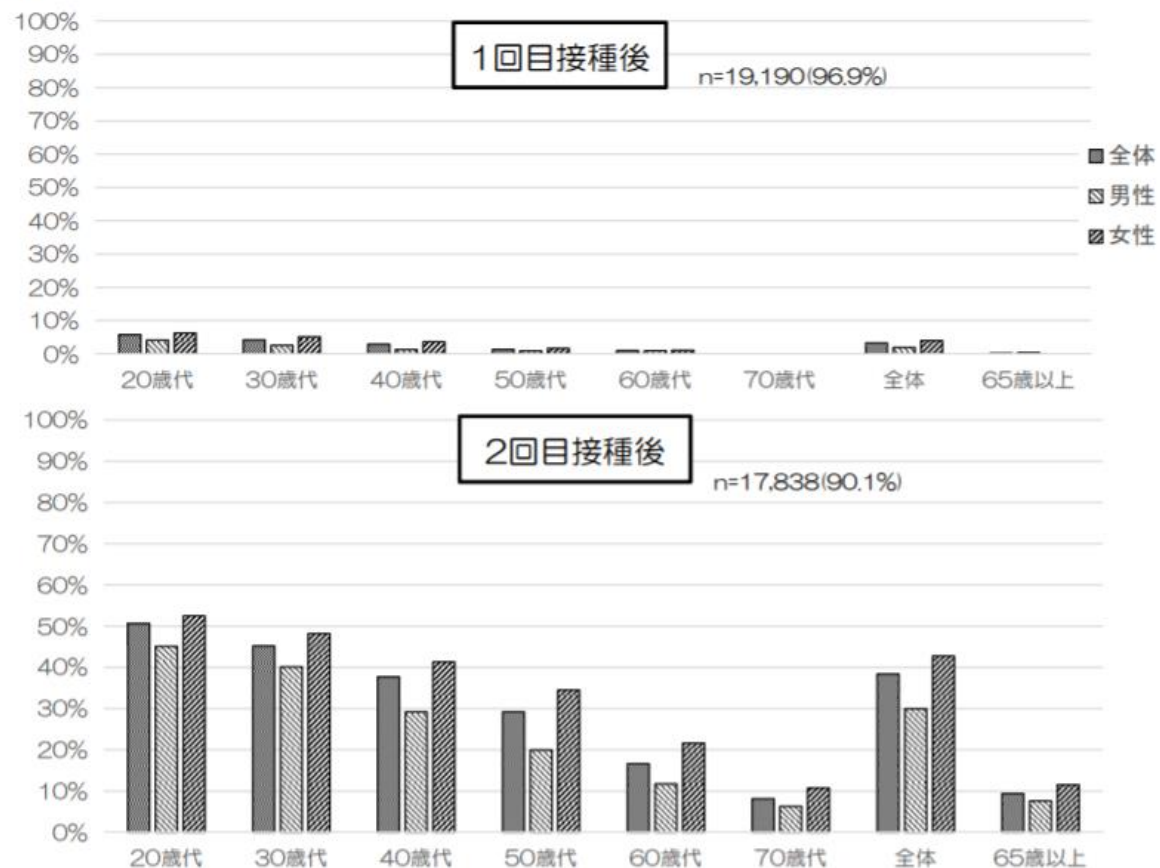
全身倦怠感

Data Cutoff Date 2021/4/27
ワクチンの投
期の重点的調査
ト調査)



発熱 (37.5℃以上)

Data Cutoff Date 2021/4/27



ワクチンでのアナフィラキシーの頻度

(参考1) ブライトン分類レベル1～3の報告頻度 (令和3年2月17日～4月22日)

レベル1～3の報告件数/推定接種回数*	100万回あたりの報告件数
94件/2,517,045回接種	37件

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000775316.pdf>

レベル分類

	Major criteria			Minor criteria	
	皮膚・粘膜	循環器系	呼吸器系	循環・呼吸器系	皮膚・粘膜、消化器、臨床検査値
レベル1	●		●		
レベル2		●	●		
			●		●
	●			●	
レベル3				●	● (2器官以上)

ワクチンによる死亡は明らかではない

2. 専門家の評価

○令和3年2月17日から令和3年4月27日までに報告された19事例を対象に、専門家の評価を実施（別紙1、2）。

○評価結果は、以下のとおり。

因果関係評価結果（公表記号）	件数
α （ワクチンと症状名との因果関係が否定できないもの）	0件
β （ワクチンと症状名との因果関係が認められないもの）	0件
γ （情報不足等によりワクチンと症状名との因果関係が評価できないもの）	19件

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000775315.pdf>

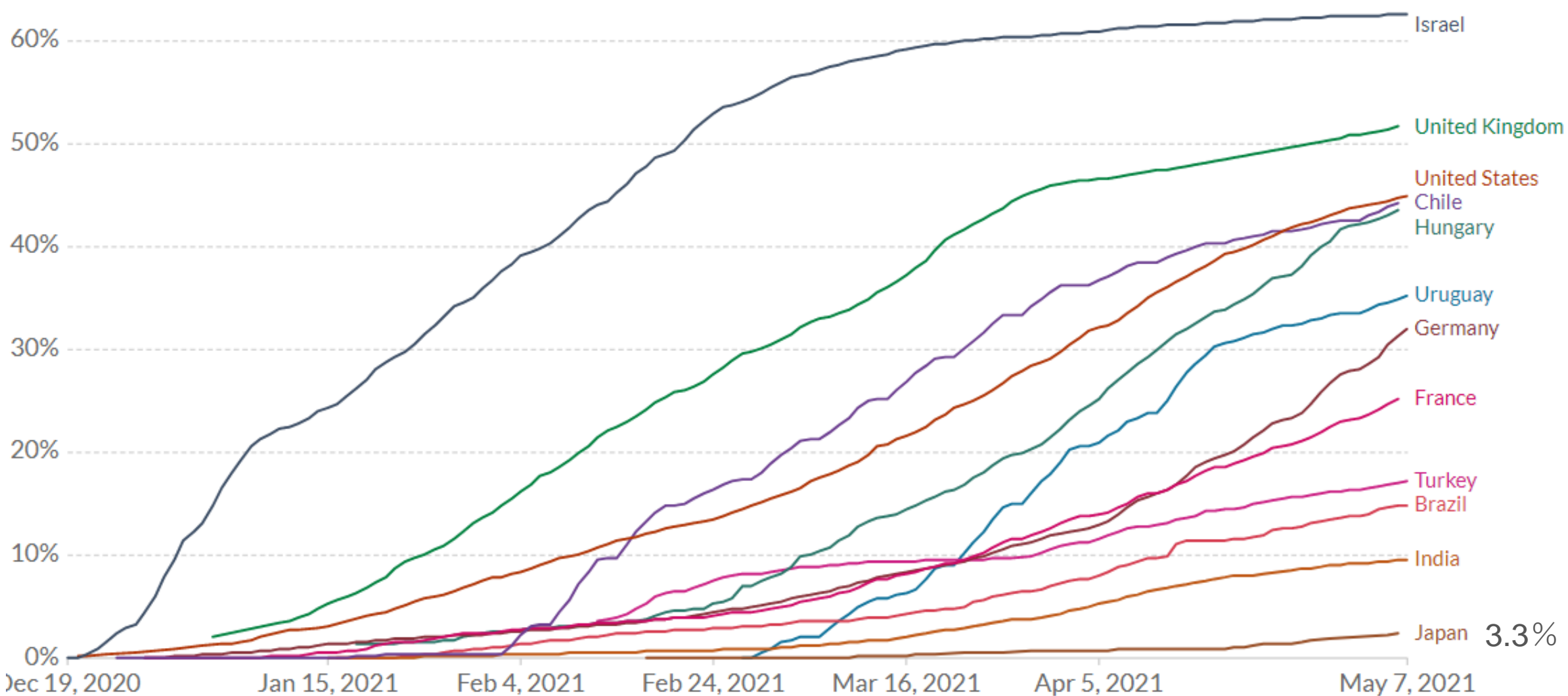
市販後調査の概要（厚生労働省）

- 1回目接種より2回目で副反応が強い
- 38°C以上の発熱が2割
- 局所の疼痛は9割
- 倦怠感は6割以上
- 若年者に副反応が多い
- アナフィラキシーは100万回あたり37件だが死者はいない
- 明らかなワクチンによる死亡者はいない

mRNAワクチンの総合評価

- 発熱や倦怠感など副反応は比較的強い
- しかし、命を脅かすアレルギー反応などは多くなく、ワクチン接種による死亡者も明らかではない
- 例え多少死亡者が居たとしても、少なくとも、接種することにより感染しなくなることのメリットの方が、デメリットを大きく上回る

各国のワクチン接種率

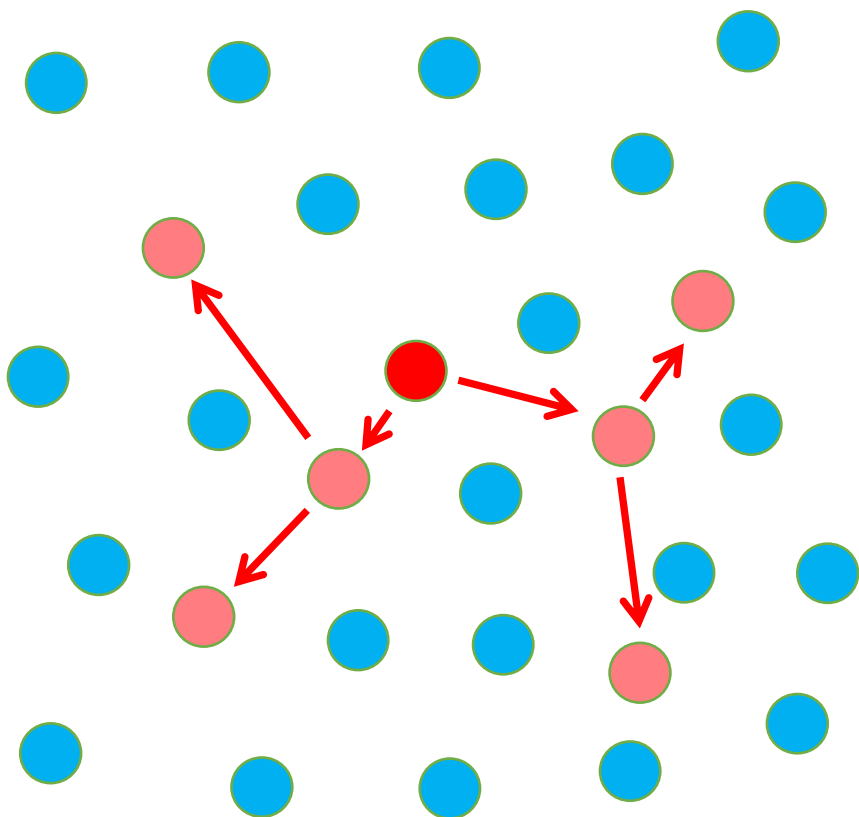


<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> 20210508

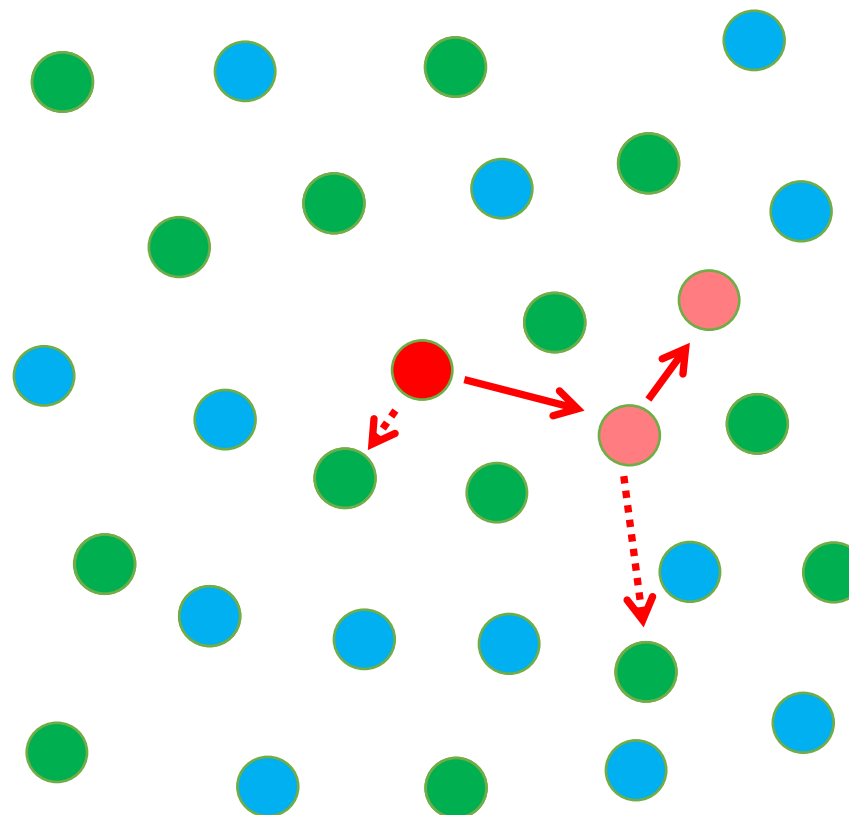
集団免疫

- : 非感染者
- : 二次感染者
- : 発端感染者
- : 免疫保持者

基本再生産数 (R_0) = 2



50%の抗体保有率で集団免疫成立



集団免疫成立のための
最小抗体保有率

R_0	抗体保有率
2	50%
2.5	60%
4	75%
8	88%

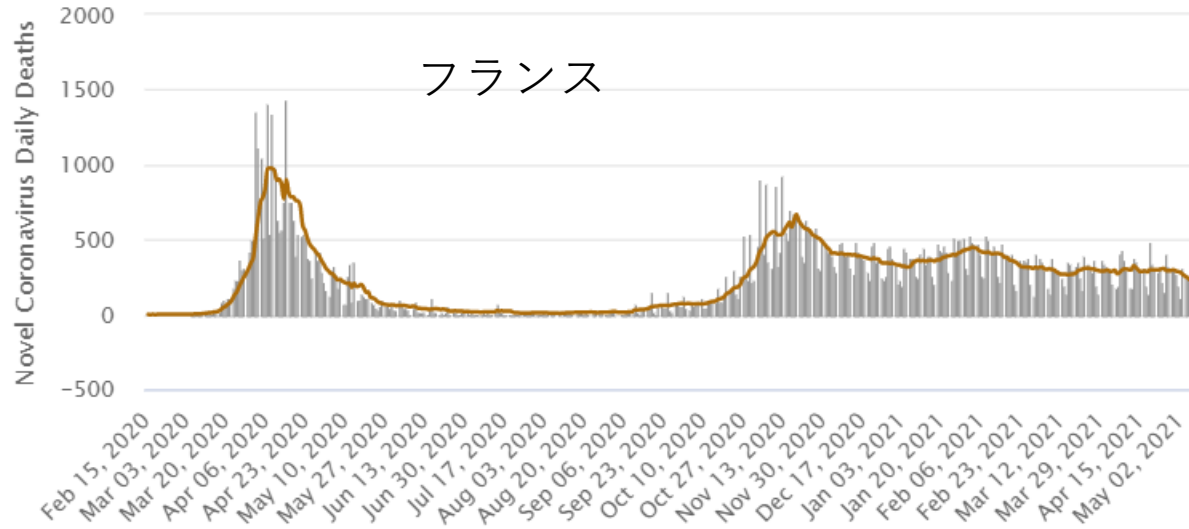
$$2 \times (1 - 0.5) = 1$$

$$2.5 \times (1 - 0.6) = 1$$

$$(\text{抗体保有率}/100 = 1 - 1/R_0)$$

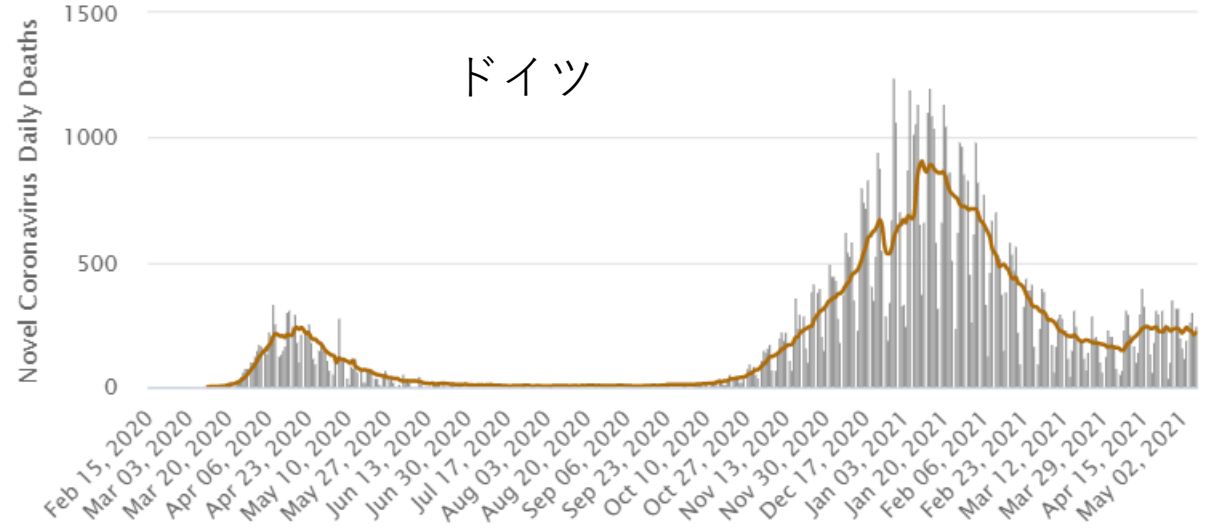
Daily Deaths

Deaths per Day
Data as of 0:00 GMT+8

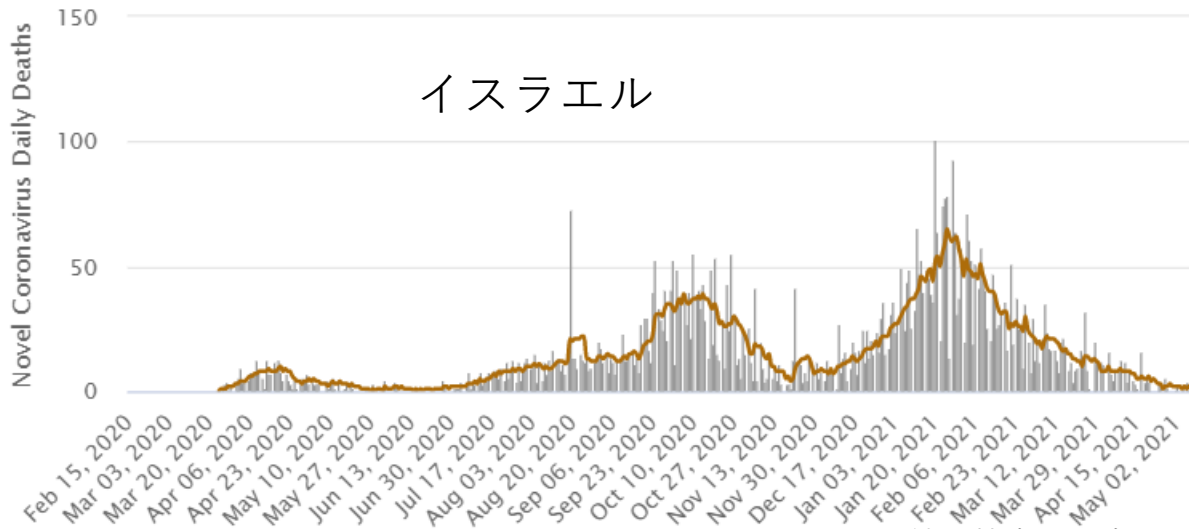


Daily Deaths

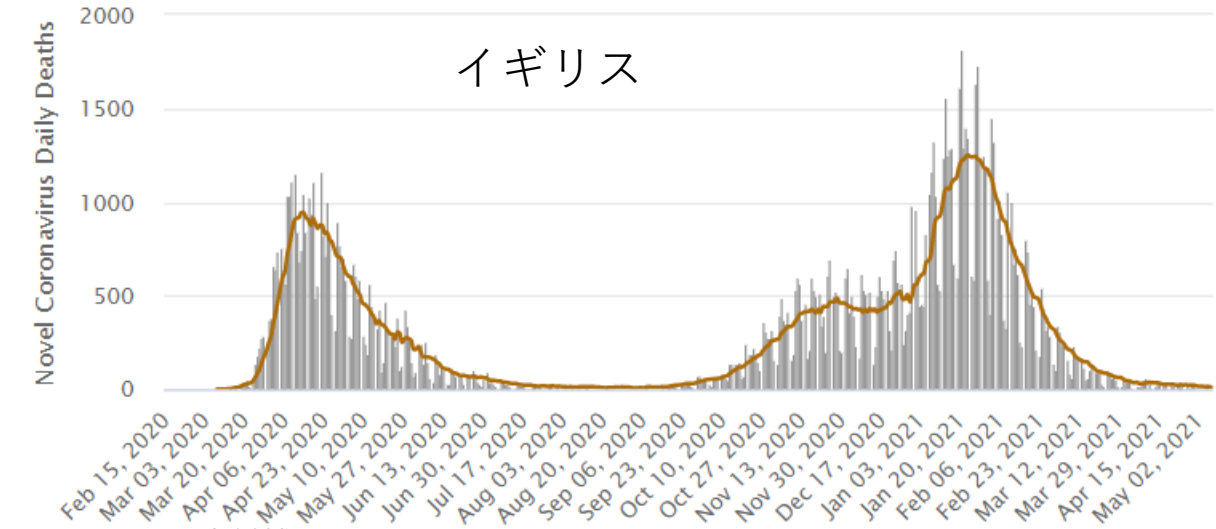
Deaths per Day
Data as of 0:00 GMT+8



Deaths per Day
Data as of 0:00 GMT+8



Deaths per Day
Data as of 0:00 GMT+8

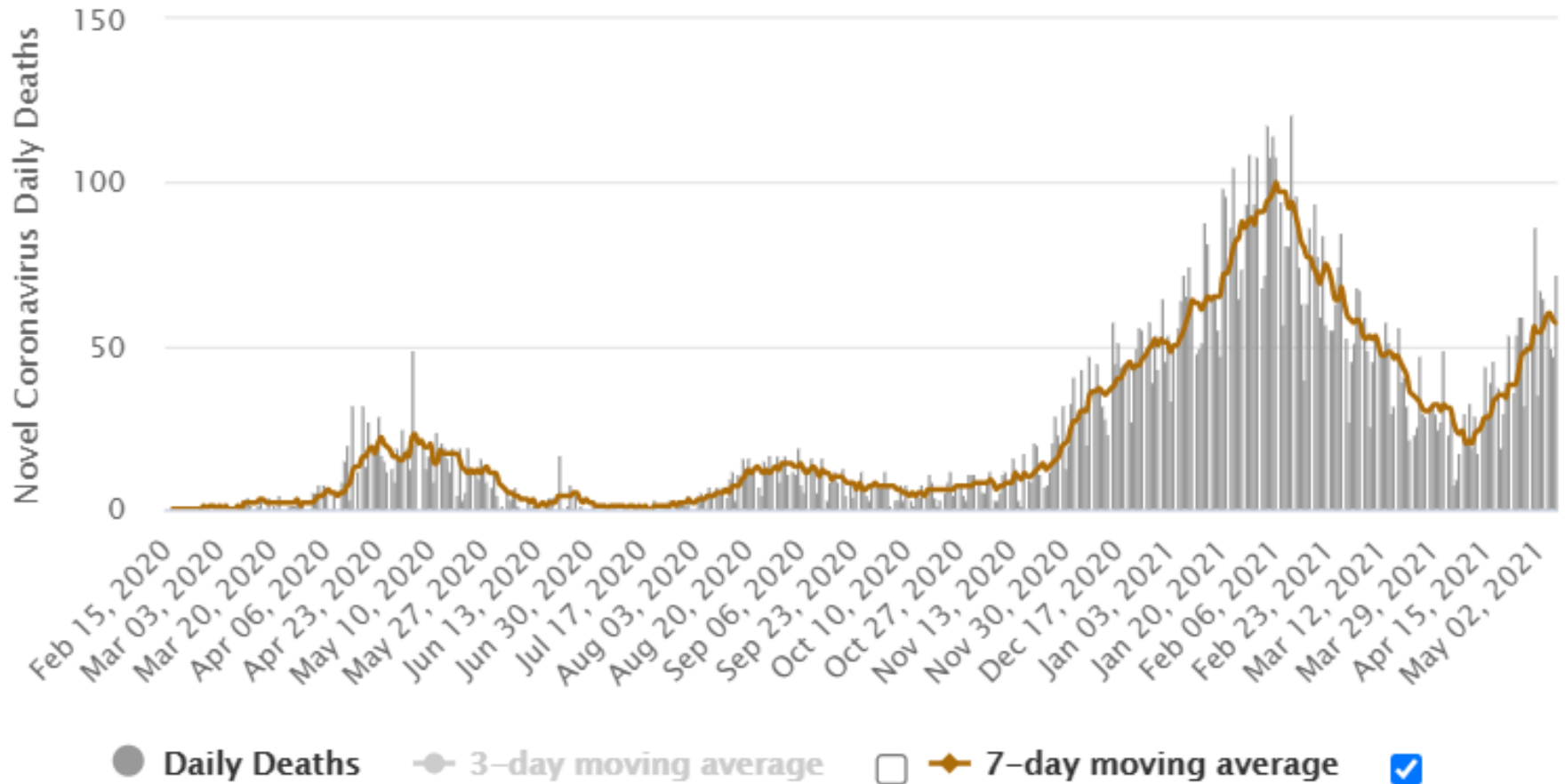


日本

Daily New Deaths in Japan

Daily Deaths

Deaths per Day
Data as of 0:00 GMT+8



● Daily Deaths ● 3-day moving average □ 7-day moving average

私の結論

- mRNAワクチンは有効性が高く、重篤な副作用が無いので、接種のメリットがデメリットをはるかに上回る
- 不明な点がある事や将来の危険性は否定できないが、それは通常の医療でも有る。そんな事を恐れるよりは、現在の感染者数と死亡者数を減らすことの方が大事
- **広範なワクチン接種で時間稼ぎをしながら、集団免疫ができるまで感染を広げていってコロナと共存をしていくべきである**

注：感染停止は不可能であり成功ではないので目的にはしない
医療崩壊しない程度に徐々に感染拡大するのが最善
(縮小社会通信 4号、5号も是非ご参照ください)