



超高齢社会におけるアンチエイジング・サイエンス3 ～新型コロナウイルスと本学におけるワクチン接種の現状～

大阪歯科大学内科学講座

主任教授 志水 秀郎 (大31)

【はじめに】

今回は時流を考え現在積極的に行われているSARS-CoV-2ワクチンについて、その原理と本学における現状についてまとめてみました。日々、膨大なDataの追加と変遷があるので、内容は筆者が興味を持った部分に偏ることをご容赦ください。この原稿を執筆している段階でのCOVID-19ワクチンの1回目と2回接種率は全国民あたりそれぞれ37%と25%でまだまだ集団免疫を確立する状況には至っていません。そもそもCOVID-19という名称は、ウイルス名がSARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus) で発症病名がCOVID-19 (Coronavirus disease 2019) となっています。これはAIDS (病名) の原因ウイルスがHIVというのと同じ関係ですが、世間では特にどちらを用いるかということにさほどこだわりはないように思います。

【新型コロナウイルスについて】

まず、SARS-CoV-2は、宿主細胞中でタンパク質に翻訳される一本鎖プラス鎖RNAを持つコロナウイルスで、約3万の塩基配列からなり、自然宿主(宿主がウイルスによって死ぬことはない)のコウモリのもつウイルス(RaTG13)と96%の一致率があります。他のコロナウイルス同様、スパイクタンパク質(S; Spike protein)、ヌクレオカプシドタンパク質(N; Nucleocapsid protein)、膜タンパク質(M; Membrane protein)、エンベロープタンパク質(E; Envelope protein)とRNAにより構成され、エンベロープの外側に位置するSタンパク質が、細胞表面のACE2受容体に結合して細胞への感染します。(図1) 現在施

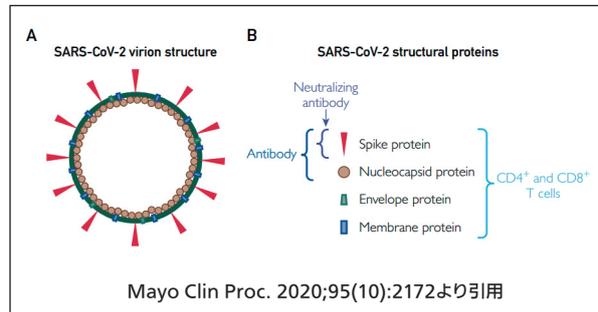


図1: SARS-CoV-2 ウイルスの構造 (A) と構成蛋白 (B)

行されているワクチンはこのスパイク蛋白を中和させて細胞への接着感染を阻止することにあります。

【COVID-19ワクチンの構造について】

SARS-CoV2ウイルス粒子は、図1に示す様に4つの主要構造を持ちますが、このうち中和抗体と呼ばれているものは主としてスパイク蛋白(図2)に対するIgG抗体です。(ちなみに肝炎にお

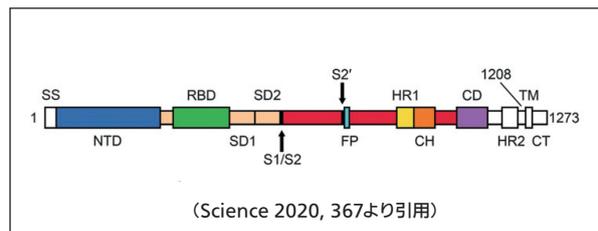


図2: SARS-CoV2のスパイク蛋白の1次構造

いてB型肝炎の抗体(HBs抗体)は中和抗体ですが、C型肝炎の抗体は中和抗体ではないため、C型肝炎にはワクチンは存在しません。)

SARS-CoV-2のスパイク蛋白は1273アミノ酸(核酸にして3822塩基)からなり、図2に示す構造式の中でreceptor binding domain (RBD)に示される部位が生体のACE2と結合してウイルスの侵入を補助しています。現在、主としてこのRBDに対して修復安定化した構造がワクチ

ンのmRNAとして作成されています (Science 2020, 367)。一方でS蛋白質のN末端部位(NTD)に対する中和抗体も開発中で、変異株の変遷に応じて両者を用いたカクテル抗体療法が日の目を見る日が近いかもしれません。

このACE 2は人体の多くの臓器で認められますが肺胞上皮細胞および小腸の上皮細胞に顕著に発現していて、SARS-CoV-2 ウイルスの接着の足がかりとなりますが、その後、肺に多く存在するTMPRSS 2という酵素で修復を受けて細胞内に侵入します。このTMPRSS 2 (Ⅱ型膜貫通型セリンプロテアーゼ) に依存した膜融合阻害剤であるナファモスタット (フサン) やカモスタット (フォイパン) など急性膵炎の既存の治療薬がSARS-CoV-2の感染阻害薬として臨床転用が期待されていましたが、残念ながら双方とも開発が中止されています。ACE 2については去年の投稿で高血圧の話をした時に出てきたので復習を兼ねて簡単に概要を話したいと思います。(詳細は去年の夏の号を参照ください。)

“進化の過程において人類がその発生基盤を海にしているのは間違いがなく、海水から陸上に生活に移す中で私たち“ヒト”は海には豊富にあって陸上では貴重な塩分と水分を体内に温存する“すべ”を発展させて来ました。それがレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) です。この系において、肝臓で作られたアンジオテンシンの源 (アンジオテンシノーゲン) は、腎臓で腎血流量 (血液-尿量) の減少に応じて傍糸球体でレニンという酵素を産生します。アンジオテンシノーゲンはレニンによりアンジオテンシン I (Ang I) に変換され、次に肺に多く存在するアンジオテンシン変換酵素 (ACE) により、アンジオテンシン II (Ang II) へと変換されます。Ang IIは血管平滑筋に働いて血管を収縮させて血圧を上昇させるとともに、副腎からアルドステロンの分泌を促して尿細管からのNaの再吸収を行い、水分の回収を行って水と塩分を確保します。しかし、塩・水が当たり前に入手できるようになった現代においては、このシステムは無用の長物となってしまう、むしろこれらの機構を止める薬が開発され降圧薬として使われるに至っています。”

ACE 2は先ほどのACEとは逆に、Ang IIを分

解してRAASを阻害することで、臓器保護に重要な役割を担っています。現在用いられているRAAS阻害系の降圧薬はACE 2の発現を上昇させるので一時はウイルス感染を助長させるのではないかと懸念されましたがその心配は現在否定されています。むしろACE 2がSARSコロナウイルスと結合して消費されACE 2受容体の発現が低下した結果Ang IIを上昇させ、炎症性サイトカインストームを助長すること、そしてこれらRAAS阻害薬がこれらの悪循環を断つことで感染後の炎症反応が抑制される事が示唆されています。(Immunity 2020 52(5))

【COVID-19の疫学】

シンガポールの移民労働者20万人にPCR検査を行った疫学調査では、対象者の56.1%に感染が確認され、そのうち発症したのは21.7%であり、さらにICU対応となったのは0.08%でした (JAMA 2020, 325)。そしてSARS-CoV-2の2次感染の概ね80%はこの約20%の1次感染者に起因していることが報告されています (Nature Med 2020, 26)。感染率は症状のある感染者から有意に高く、発症前3日から発症後5日目までに接触した場合の危険性が指摘されています。(Lancet 2021,397)。このことから1次感染から発症するクラスター感染をいかに抑え込むかが今後の治療戦略になっているわけです。

また普及しつつあるPCR検査は、感染後に死滅したウイルスのmRNAも検出する可能性があり偽陽性を示すこととなります。本件を検証したところ、生ウイルスが検出されたのは発症後12日、解熱後3日までであり、以降はPCRが陽性であっても生ウイルスは少なく感染性は低いことが示唆されました。またPCR検査では倍々に対象遺伝子を増幅させますが、陽性と判断する増幅回数 (Ct値:Cycle-Threshold; 増幅回数が低いほど検出できるということはもともと存在したウイルス量が多いということになります) は28.4以下であり、これ以上増幅回数を増やして陽性判定できたとしてもやはり生ウイルスが少なく感染性が低いことが示唆されています。(N Engl J Med 2021, Jan)

ファイザー社のワクチン (BNT162b2) についていえば、ワクチン接種後12日以降では感

染が起こってもウィルス量が減少しており、PCR検査でのCt値が高くなって、重症化、2次感染のリスクが減少していることが示唆されています。(Nature Med 2021, March)

また、イスラエル200万人におけるmRNA 162b2ワクチンの高齢者での発症予防効果（2回目接種後7日以降）は、無症候性、症候性を合わせて概ね95%でありその効果の高さがうかがえます（Lancet 2021, May）

【変異株については】

イギリス型B.1.1.7(α型変異株)は、従来株(武漢)に比べて、40-50%高い伝搬率(Cell 2021, Maech)を有しており、病原性(死亡率)においても全世代において1.64倍と高くなっています(BMJ 2021, 372)。さらに、スコットランドの調査ではインド型B.1.617.2(δ型変異株)への置き換わりが進んでおり、伝搬性(感染率)と病原性(重症化度)の双方において1.85倍のリスクがあることが報告されており(Lancet 2021, June)、今後、日本での流行が懸念されるようになってきています。

最近、異なる種類のワクチンを組み合わせることで、変異株への有効性を示唆する報告がなされて来ており、今後Dataの蓄積と解析が進めば、ワクチンのカクテル療法なども導入されてゆくと考えられます。

【ワクチンの種類mRNA, DNA, ウィルスベクターの違い】

ワクチンについては、従来のペプチドを抗原とするものに対して、SARS-CoV-2については主として、DNA(アンジェス日本)、mRNA(ファイザー・ビオンテック、モデルナ)、ウィルスベクター(アストラゼネカ、ジョンソン&ジョンソン)、組み換え蛋白(ノババックス)を用いた遺伝子工学を用いたものが目立ってきています。

DNAワクチンは核内にDNAを持ち込む必要があり構造上安定性が高い一方で、導入効率を高めるために電気パルス穿孔などのデバイスが必須となって来ます。一方でmRNAワクチンは情報を細胞質まで運搬することで機能発現が出来るのが特徴的で、RNAの特性上、安定性についてはDNAワクチンに劣るものの免疫反応は非常に高

くなっています。今回、核酸のメチル化修復や薬物運搬技術(脂質ナノ粒子)で安定性を確保して、新型コロナウイルスのワクチンとして初めて承認されました。ウィルスベクターは、もともとウィルスの持つ感染性の高さを利用して、病原性を取り除いた状態で標的遺伝子を効率よく核内に送りこむことが出来、免疫応答性も高く、2019年にエボラ出血熱に対するアデノウィルスを用いたワクチンが臨床応用されています。共通して言えることは、従来のようにウィルスそのものを弱毒化(生ワクチン)して接種している訳ではないので、ワクチン接種により新型コロナウイルスに感染することは無いという事です。

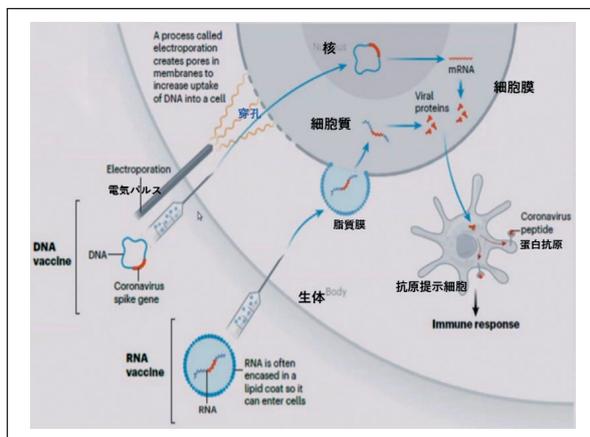


図3: DNAワクチンとmRNAワクチンの違い (Nature 2020, 580 より引用改変)

DNAワクチンは標的遺伝子を核内にまで運搬する必要があり細胞膜に電気パルス等で微小の穴をあけて導入してゆく。一方でRNAワクチンはRNAを脂質ナノ粒子で覆うことにより細胞膜と融合して細胞質に標的遺伝子を運搬する。双方とも最終的に標的遺伝子は蛋白に翻訳され細胞から分泌された後、抗原提示細胞により免疫応答に供される。

【抗体療法】

以上述べたワクチン療法は、ウィルスの抗原を接種して宿主に抗体を作らせる能動免疫療法ですが、抗体産生に一定の期間を要することや抗体価にばらつきがあることから、既に感染している人の治療には直接抗体を投与方法が選択されています。マムシやハブに咬まれた時にあらかじめ馬に毒素抗原を接種して作らせた抗体を使用する従来の抗血清療法などが相当します。本件については、7月19日に抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体のカクテル療法(2種類の中和抗体)が世界に先駆けて承認されましたが、本製剤は米国元大統領トランプ氏に投与されたことでも話題になりました。

染が起こってもウィルス量が減少しており、PCR検査でのCt値が高くなって、重症化、2次感染のリスクが減少していることが示唆されています。(Nature Med 2021, March)

また、イスラエル200万人におけるmRNA 162b2ワクチンの高齢者での発症予防効果（2回目接種後7日以降）は、無症候性、症候性を合わせて概ね95%でありその効果の高さがうかがえます（Lancet 2021, May）

【変異株については】

イギリス型B.1.1.7(α型変異株)は、従来株(武漢)に比べて、40-50%高い伝搬率(Cell 2021, Maech)を有しており、病原性(死亡率)においても全世代において1.64倍と高くなっています(BMJ 2021, 372)。さらに、スコットランドの調査ではインド型B.1.617.2(δ型変異株)への置き換わりが進んでおり、伝搬性(感染率)と病原性(重症化度)の双方において1.85倍のリスクがあることが報告されており(Lancet 2021, June)、今後、日本での流行が懸念されるようになってきています。

最近、異なる種類のワクチンを組み合わせることで、変異株への有効性を示唆する報告がなされて来ており、今後Dataの蓄積と解析が進めば、ワクチンのカクテル療法なども導入されてゆくと考えられます。

【ワクチンの種類mRNA, DNA, ウィルスベクターの違い】

ワクチンについては、従来のペプチドを抗原とするものに対して、SARS-CoV-2については主として、DNA(アンジェス日本)、mRNA(ファイザー・ビオンテック、モデルナ)、ウィルスベクター(アストラゼネカ、ジョンソン&ジョンソン)、組み換え蛋白(ノババックス)を用いた遺伝子工学を用いたものが目立ってきています。

DNAワクチンは核内にDNAを持ち込む必要があり構造上安定性が高い一方で、導入効率を高めるために電気パルス穿孔などのデバイスが必須となって来ます。一方でmRNAワクチンは情報を細胞質まで運搬することで機能発現が出来るのが特徴的で、RNAの特性上、安定性についてはDNAワクチンに劣るものの免疫反応は非常に高

くなっています。今回、核酸のメチル化修復や薬物運搬技術(脂質ナノ粒子)で安定性を確保して、新型コロナウイルスのワクチンとして初めて承認されました。ウィルスベクターは、もともとウィルスの持つ感染性の高さを利用して、病原性を取り除いた状態で標的遺伝子を効率よく核内に送りこむことが出来、免疫応答性も高く、2019年にエボラ出血熱に対するアデノウィルスを用いたワクチンが臨床応用されています。共通して言えることは、従来のようにウィルスそのものを弱毒化(生ワクチン)して接種している訳ではないので、ワクチン接種により新型コロナウイルスに感染することは無いという事です。

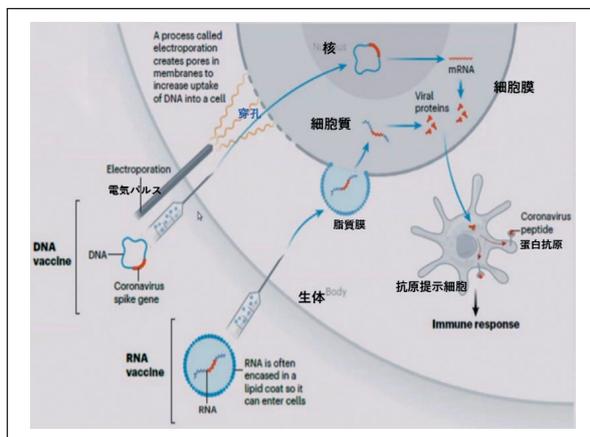


図3: DNAワクチンとmRNAワクチンの違い(Nature 2020, 580より引用改変)

DNAワクチンは標的遺伝子を核内にまで運搬する必要があり細胞膜に電気パルス等で微小の穴をあけて導入してゆく。一方でRNAワクチンはRNAを脂質ナノ粒子で覆うことにより細胞膜と融合して細胞質に標的遺伝子を運搬する。双方とも最終的に標的遺伝子は蛋白に翻訳され細胞から分泌された後、抗原提示細胞により免疫応答に供される。

【抗体療法】

以上述べたワクチン療法は、ウィルスの抗原を接種して宿主に抗体を作らせる能動免疫療法ですが、抗体産生に一定の期間を要することや抗体価にばらつきがあることから、既に感染している人の治療には直接抗体を投与方法が選択されています。マムシやハブに咬まれた時にあらかじめ馬に毒素抗原を接種して作らせた抗体を使用する従来の抗血清療法などが相当します。本件については、7月19日に抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体のカクテル療法(2種類の中和抗体)が世界に先駆けて承認されましたが、本製剤は米国元大統領トランプ氏に投与されたことでも話題になりました。

【本学での接種状況（優先接種、職域接種）】

本学附属病院でも医療従事者を対象に2021年4月26日から同年7月8日にかけて新型コロナワクチンの優先接種を施行しました（ファイザー社製）。主な対象は、本学附属病院の歯科医師、歯科衛生士、歯科技工士、医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、視能訓練士などの医療関係者を始めとして患者さんと接触する機会のある事務関係者、そして臨床研修に携わる歯学部5年生、医療保健学部3年・4年生と職員です。そして期間中に732人の接種を終えることが出来ましたが、これは定員969人に対して76%の接種率でした。延べ接種回数は1459回で、732 x 2回分の1464に満たないのは、1回目の副反応で2回目を断念した人や接種日の都合が悪くなり来れなかった分が含まれています。あらかじめワクチンの接種間隔が定められているので、1回目とはもかく2回目の日程が限定されるので融通が利かないという難点が指摘されます。また接種後の発熱や関節炎などの副反応（疑を含む）が出たものは112名に及びましたが、概ね数日で軽快、回復しました。

また7月3日からは楠葉学舎で職域接種が開始されており、7月3日328名、7月10日348名、7月24日597名で8月31日までの2か月間（計6回）で延べ約1270名の接種が予定されています（モデルナ社製）。

【問診で聞かれること】

職域接種も含めて1000人を超えてくると様々な質問が出てきます。

例えば、妊娠中のワクチンはどうすればよいのか？インフルエンザワクチンでアレルギーがあるんですが？、すでにCOVID-19感染症を経験していてそこそこの抗体価があるのですがワクチンは必要ですか？などといった事例です。

原則、新型コロナワクチンの成分に対してアレルギーのある方、急性の感染症などで発熱がある方以外は接種可能です。ファイザー社製を例にとると成分の1つであるポリエチレングリコール（PEG）、（ポリソルベート）は化粧品など様々な日用品に使われているので問診による判定が困難で、結局は1度は打って見ないとわからないというのが現状です。インフルエンザワクチンは製造

過程で卵を使用しますので卵白アレルギーの方は要注意ですが、現在使用されているワクチンでは製造方法が異なるので問題ありません。また、抗がん剤で治療中の方や免疫不全の方もそれぞれ時期をずらして症状が安定したり注意管理を徹底すれば接種は可能です。妊婦や授乳中の方についても、すべての医療において言えることですが、“有益性が危険性を上回ると判断される場合”というのが原則になっていて、日本産婦人科学会でも本年6月17日に接種可能との見解を発表しています。新型コロナでの既感染者やすでに抗体価が上がっている人については、JAMA、Lancet、N Engl J Med、Nat Med、Science から多くの報告があり、変異株を含み、1回のワクチン接種で十分な抗体価を得られることが報告されています。日本では現在2回接種が原則ですが、裏付けが進めば個別医療として既感染者のワクチン接種は1回で良いという風に落ち着いてくるのかもしれませんが。いずれの場合でも任意接種ですので本人の意思が決定権を持つのは言うまでもありません。

【本学附属病院でのPCR検査】

本学附属病院では昨年10月から入院患者さんに限り歯科の術前検査の一環としてPCR検査を施行しています。メーカーによってPCRで使用するスパイク蛋白の認識部位や増幅回数には創意工夫がなされていますが、外部委託している検査施設でのCtカットオフ値は40となっており、理論的に2の40乗回増幅しても検出できない場合は陰性という判断になります。これは先に述べたN Engl J Med 2021に報告された感染リスクがあると判定されるCt値28.4を大幅に上回っており、徹底的に増幅しても検出されないことで真の陰性を陰性と判断する特異度が高いということになります。同社では、Ct値30~40で陽性と出た場合は変異ウィルスのスクリーニング（PCR）を、30以下で陽性（ウィルス量が多い）と出た場合は遺伝子解析を行って変異ウィルスの追跡を行っています。

ちなみに、2021年6月末までに施行したPCR検査は382件（2020年度）、190件（2021年4月以降）で延べ572件全てが陰性でした。

【ワクチンは打ったけど本当に効くのでしょうか？（抗体検査）】

今後、ワクチン接種の効果判定として普及してゆくと思われる抗体検査について簡単に解説しておきます。（現時点では保険適応にはなっていません）

従来行われてきた抗体検査は主にウイルスの遺伝情報を収納しているヌクレオカプシド（N）というタンパクに対する抗体であり、既感染の判定には有用であるものの、ワクチン接種後の抗体獲得の判定には不適でした。スパイクタンパク質（S）に対する抗体は、新型コロナウイルスへの既感染およびワクチン接種後の抗体獲得を示す良い指標であり、ウイルスとヒト細胞との結合を阻害する中和抗体としての活性を有すると考えられています。

NとS蛋白に対する抗体価を測定することにより、ウィルス感染によるものかワクチン接種によるものが判別できると考えます。（図4）

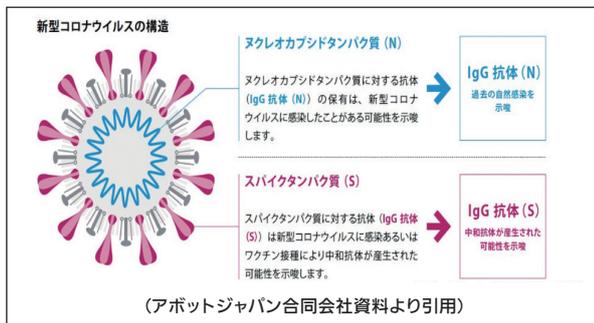


図4：抗体検査の違いについて

現在、日本で報告されているワクチン接種後の抗体価は、中央値が2,060U/mL（1250.0-2650.0；千葉大学1774人）となっていますが、どれくらい抗体価があれば大丈夫かという報告には至っておらず今後の追跡調査が期待されます。抗体価上昇の程度については、性差や生活習慣が挙げられていて、高齢者、男性、飲酒、肥満、免

疫抑制剤の使用などが抗体価が上がりにくい要因として報告されています。

【次のワクチンはいつ打つの？】

ワクチン接種後の抗体価は、他のワクチン同様に時間とともに減少してゆく傾向にありますが、特異的記憶B細胞（ワクチンを含む再感染に対して迅速かつ変異した類似抗原に対しても反応して抗体産生に寄与する）は1年をかけて徐々に上昇しており、変異株に対しても十分な効果を持つことが報告されています（Nature 2021,Jun）今後はこれらの追跡結果が蓄積されれば追加接種などの判断基準が設けられてゆくことになると考えます。

【本学での医療協力体制（広域接種）】

歯科医師でのワクチン接種が可能（厚生労働省；4月23日）になったことから、大阪市松井市長、大阪府歯科医師会の要請を受け、川添学長・理事長、中嶋病院長の指導の下、本年度6月より大阪大学歯学部と2分して本学からも口腔外科、歯科麻酔科、関連病院の歯科医師が大阪府歯科医師会の歯科医師とともに毎日25名がインテックス大阪に出向しています。概ね1回の出向（6時間；9～15時もしくは15時～21時）で1日平均3000余名のワクチン接種に協力しており、9月末まで広域接種に協力する体制をとっています。

【終わりに】

さらなるワクチンの普及により今後重症化リスクは抑え込まれてくると考えられますが、変異株の流行（デルタ、ラムダ、イオタ）などまだまだ予断がゆるせない状況です。今後のワクチン供給や治療薬の開発に期待するところは大きですが、基本として個々の意識改革と協力が必須であることを再認識して臨んでゆきたいと考えます。