

# mRNAワクチンのファクトチェックを考える

はらこどもクリニック副院長 原 拓磨

# 所沢医師会・薬剤師会学術講演会 COI開示

発表者： はらこどもクリニック副院長 原 拓磨

演題発表に関して、発表者が開示すべきCOI関係がある企業名

**Meiji Seika ファルマ株式会社** より本講演の講演料

# おことわり

本講演のスライドの中に **Meiji Seika ファルマ株式会社** より  
提供のスライドがございます。

# ヒトと微生物の関わりを考える

# ネオウイルス学

生物圏（バイオ・スフィア）を構成する生物 ▶ 古細菌，真性細菌，真核生物

三ドメイン（古細菌，真性細菌，真核生物）の全てに感染できる寄生体はウイルスだけである

地球上には推定 $10^{31}$  個ものウイルス粒子が存在する。

ウイルスは、ゲノムから超個体、地球生態系に至るまで、地球全体の生命活動に関わる



(渡辺登喜子,ウイルス,2016)

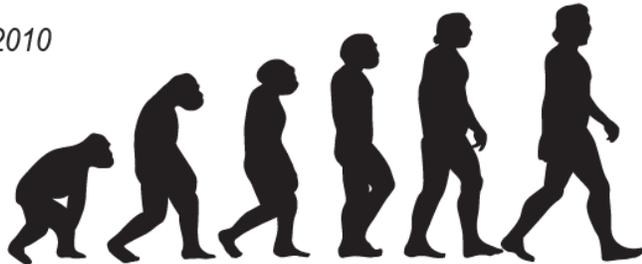
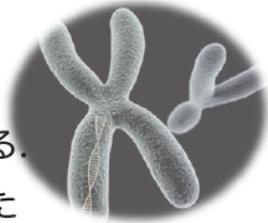
ウイルスを地球生態系の構成要素として捉え，ウイルスが生物の生命活動や生態系に及ぼす影響やその機能メカニズムを解明する

# ウイルスの生体への関与

ウイルス遺伝子が宿主生物のゲノムに組み込まれる

- レトロウイルス以外のRNAウイルスの遺伝子が宿主ゲノムに組み込まれている。
- ボルナウイルスの遺伝子が組み込まれた動物種にはボルナウイルスは感染しない。

Horie et al. Nature 2010



ウイルスは生物の進化と多様性に関与

(渡辺登喜子,ウイルス,2016)

## 哺乳類の胎盤形成にはウイルスが関与

哺乳類のゲノムには、過去に感染した内在性レトロウイルス遺伝子の断片が多く存在している（全ゲノムの8%）。

内在性レトロウイルス遺伝子は哺乳類の胎盤獲得に働く。  
機能性の高いウイルス遺伝子と順次置き換わることができる

(Imakawa K et al, Genes cells. 2015)

## 攻撃するミツバチにはウイルスが関与？

ミツバチの働き蜂は、敵に遭遇すると集団を守るために針で攻撃する。攻撃したミツバチは針が抜けて死ぬ。

攻撃するミツバチ、逃げるミツバチの2種類がいる。

攻撃するミツバチからはKakugoウイルスが検出された

(Fujiyuki et al, J Virol. 2004)



超個体である宿主において、ウイルスの不顕性感染が細菌感染や癌の発症を予防する

ウイルスは宿主生物の生理機能や生命現象に関与

(渡辺登喜子,ウイルス,2016)

## 超個体

同種あるいは異種の個体から形成され、まるで1つの個体であるかのように振る舞う生物集団

ウイルスとの共生によって生物の生命活動が制御

生物はウイルスなどの微生物と宿主細胞の複合体から構成される超個体であると考えられる。

**マウス・ヘルペスウイルスの不顕性感染マクロファージの活性を向上させ、細菌感染を防御する。**

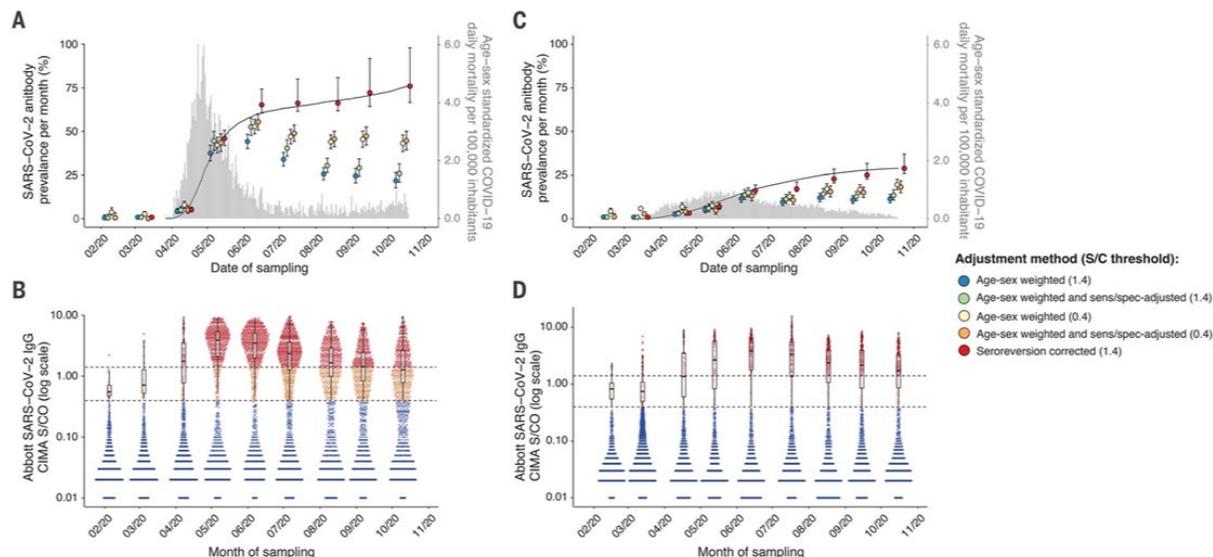
(Barton ES, Nature,2007)

**ウイルスは生物の進化や生体の行動に関与している**

- ▶ **ウイルス遺伝子が宿主生物に取り込まれる事象は太古から現在進行形で起きている。**
- ▶ **ウイルス遺伝子が宿主生物に取り込まれる事象が人類の進化に関わっている。  
この事象自体が必ずしも悪いものではない。**
- ▶ **人類はmRNAを逆転写して遺伝子に取り込むことはできない。  
DNAワクチンはその遺伝子を取り込まれる可能性はあるが、COVID-19に関しては  
実用化に至らなかった。**

**mRNAワクチンがなければどのようなようになっていたのか？**

# マナウス（ブラジル）でのCOVID-19流行



2020年4月 感染率 44%  
2020年6月 感染率 66%  
**2020年10月 感染率 76%**  
上記のように推測された。

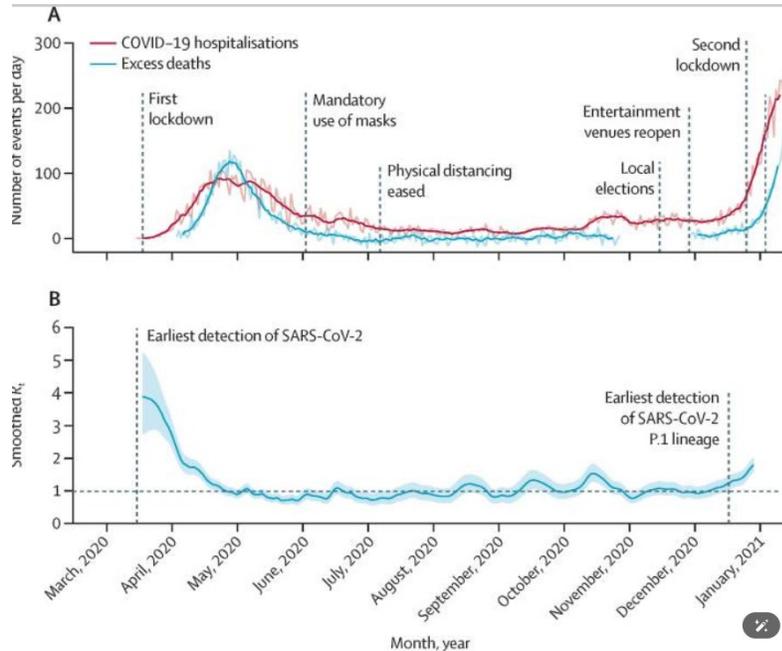
COVID-19による死亡が確認された人が**2,642**人  
(1,193人/100万人)

重症急性呼吸器症候群による死亡者は**3,789**人  
(1,710人/100万人)

(Buss LF et al, *Science* 2021, DOI: [10.1126/science.abe9728](https://doi.org/10.1126/science.abe9728))

**甚大な被害をだして自然感染によって集団免疫を達成したと考えられた**

# マナウス（ブラジル）でのCOVID-19再流行



2021年1月のCOVID-19の再流行がおり入院数、超過死亡数の増加が起こった

2度目の医療崩壊が起こった。

Sabino EC et al, *Lancet*, 2021 DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00183-5)

後に感染率は約46%であったとする論文が発表された。

- ▶ **1回の感染では感染防御のSARS-CoV-2抗体の持続は短い。**
- ▶ **新たな変異株の登場すると大規模な感染が起こる。**

# 従来のワクチンの構成

生ワクチン           ▶       病原性を弱めた生きた微生物

不活化ワクチン   ▶       抗原のみを抽出

トキソイド           ▶       毒素のみを抽出

上記の病原体の抗原とアジュバンドで構成されている

**mRNAワクチンは病原体の抗原を体内で効率よく産生する**

# mRNAワクチンの開発

- 1961年 mRNAの発見
- 1988年 合成mRNA
- 1990年 マウスの筋肉にmRNA を注射し、タンパク質合成
- 1992年 mRNAの遺伝病治療薬としての試行（ラット）
- 1995年 mRNAのがん治療薬としての試行（マウス）



カタリン・カリコー 博士  
ビオンテック上級副社長  
ペンシルベニア大学脳神経外科特任教授  
セゲド大学教授



ドリュー・ワイスマン 博士  
ペンシルベニア大学医学大学院教授  
ペンシルベニアRNAイノベーション研究所所長

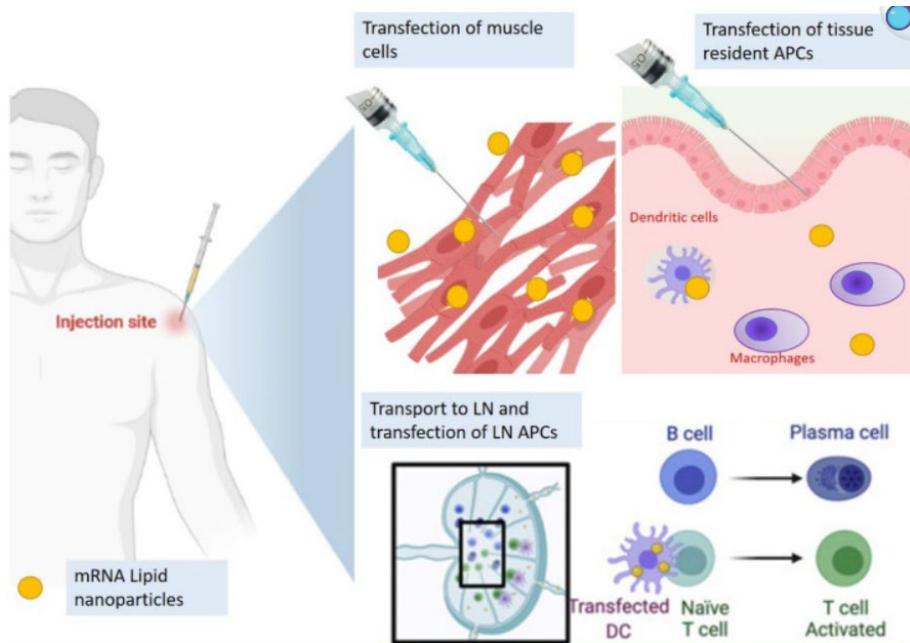
▶ mRNAは非常に壊れやすいため、細胞質まで運搬できない

脂質ナノ粒子 (lipid nanoparticle:LNP)でmRNAを包む

▶ mRNAは自然免疫を強く活性化させて、激しい炎症を引き起こす

mRNAの構成物質のウリジンをシュードウリジンに置換する  
Toll-like receptorなどの自然免疫のパターン認識受容体に認識されにくくさせて  
炎症が以前に比べて抑えられた。

# mRNAワクチン

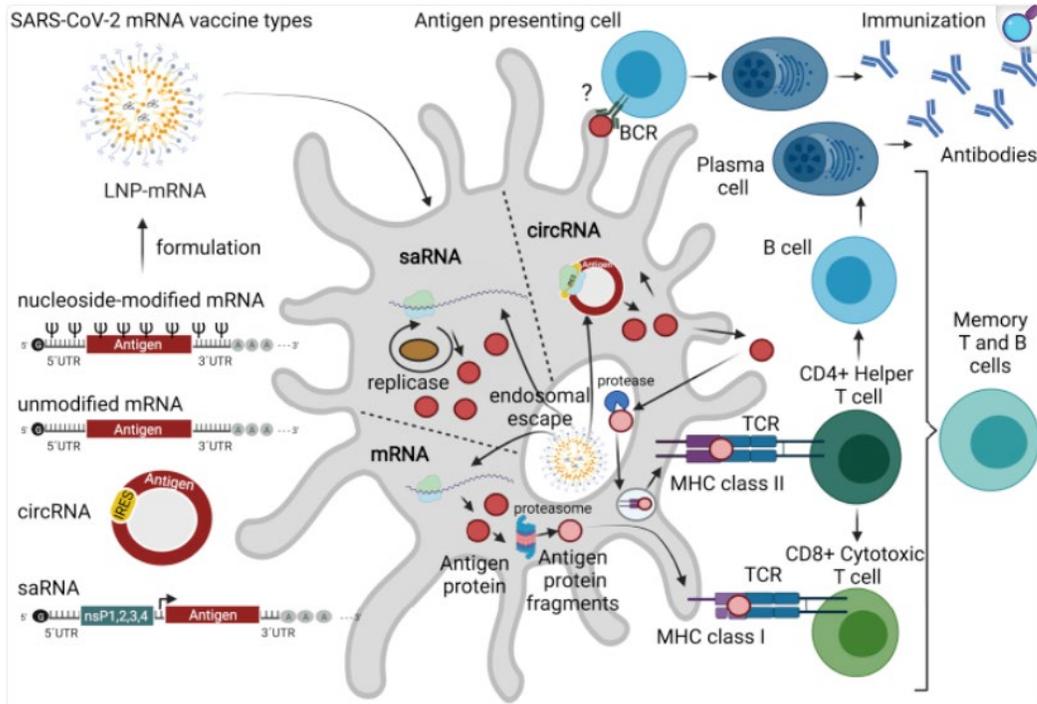


mRNAワクチンは、筋肉細胞だけでなく、注射部位近傍の組織常在する抗原提示細胞（APC）にも導入

mRNAワクチンはリンパ節（LN）に流入し、LN常在細胞にも導入することで、T細胞とB細胞の活性化を引き起こす

(Gote V et al, *Int J Mol Sci*. 2023 doi: 10.3390/ijms24032700)

# mRNAワクチン



(Szabó GT et al, *Mol Ther*,2022 DOI: [10.1016/j.ymthe.2022.02.016](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.02.016))

- ① LNP-mRNAがエンドサイトーシスで取り込まれる
- ② mRNAが細胞質に放出される。
- ③ リボゾームでスパイク蛋白質に翻訳される
- ④ スパイク蛋白質は細胞質内でプロテアソームで抗原ペプチド分解され、MHCクラス I 分子と結合し CD8陽性T細胞に提示される
- ⑤ 細胞外にでたスパイク蛋白質はエンドサイトーシスで細胞内に取り込まれ、プロテアーゼで分解されて MHCクラス II 分子と共にCD4陽性T細胞に提示される。

B細胞が増殖  
CD8陽性T細胞が増殖

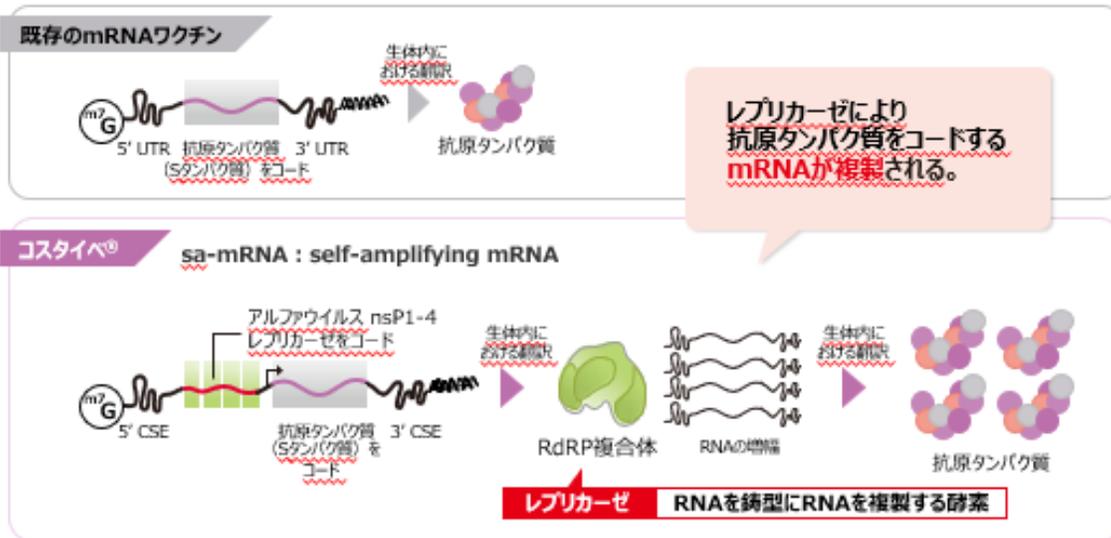


形質細胞が抗体産生 (液性免疫)  
感染細胞を排除 (細胞性免疫)

# 自己増幅mRNAワクチン（レプリコンワクチン）

## コスタイベ®筋注用の抗原タンパク質発現のメカニズム

従来のスパイク蛋白質をコードするmRNAの塩基配列上流に同RNAを選択的に増幅するレプリカーゼのコード配列を組み込むことにより、生体内で抗原となるスパイク蛋白質を効率的に増幅することを可能にした



mRNA量 5 $\mu$ g（他のワクチン30~60 $\mu$ g）

**レプリコン**  
自己再生可能だが感染性のあるウイルス粒子の合成はできないウイルスゲノム

ウイルス粒子形成の必要な遺伝子を人工的に除去

UTR: 非翻訳領域, CSE: 保存配列エレメント, nsP1-4: 非構造タンパク質1-4, RdRP: RNA依存性RNAポリメラーゼ

Bloom K, et al.: Gene Ther. 2021; 28 (3-4): 117-129.

# コスタイベ®筋注用について

「コスタイベ®筋注用」は、世界で最初に承認された次世代mRNAワクチン（レプリコン）である

## 有効性

- 海外大規模初回免疫第Ⅲ相試験（約1.6万例）において、初回免疫における有効性（発症予防・重症予防効果）が検証された。
- 国内追加免疫第Ⅲ相試験において、オミクロン株に対する中和抗体価についてトジナメランに対する非劣性ならびに優越性が検証された。

## 持続性

- 国内追加免疫第Ⅲ相試験において**中和抗体価の上昇が、長期間（12か月）持続することが確認された。**

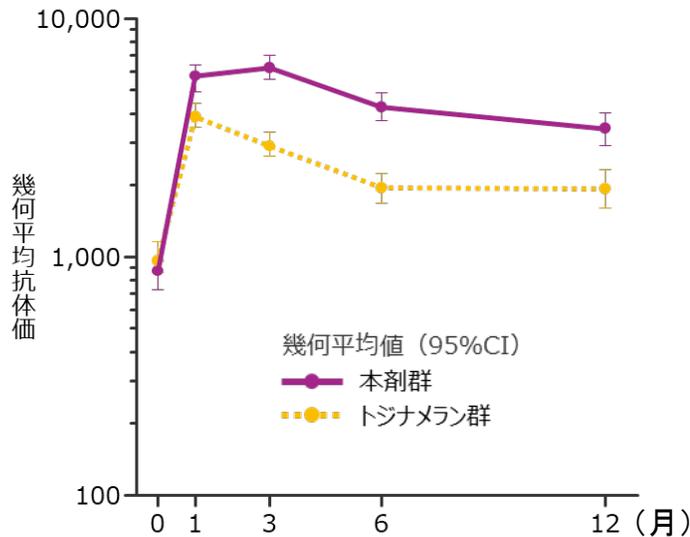
## 安全性・忍容性

- 海外大規模初回免疫第Ⅲ相臨床試験及び国内追加免疫第Ⅲ相試験において安全性及び忍容性が確認された。

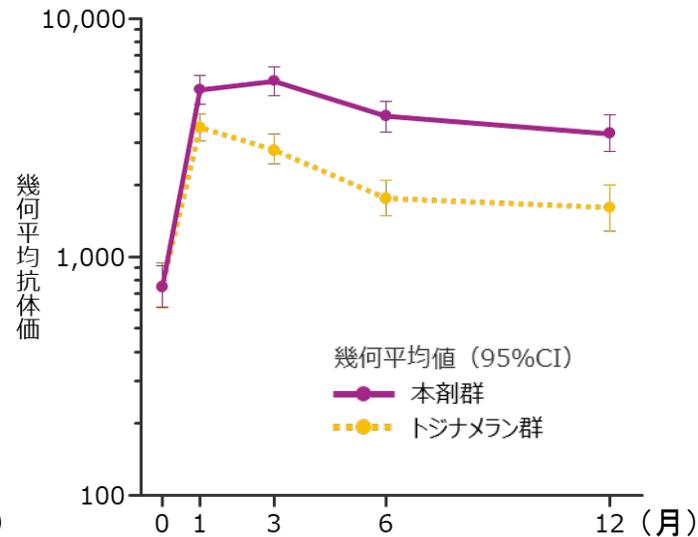
安全性情報につきましては、電子化された添付文書の副反応及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

# 起源株に対する中和抗体価の推移（年齢別）

## A. 起源株、<50歳



## B. 起源株、≥50歳



起原株に対して  
**コミナティ®（トジナメラン）接種1か月後**  
 の抗体価コストイベ接種12か月後の抗  
 体価ほぼ同じである。

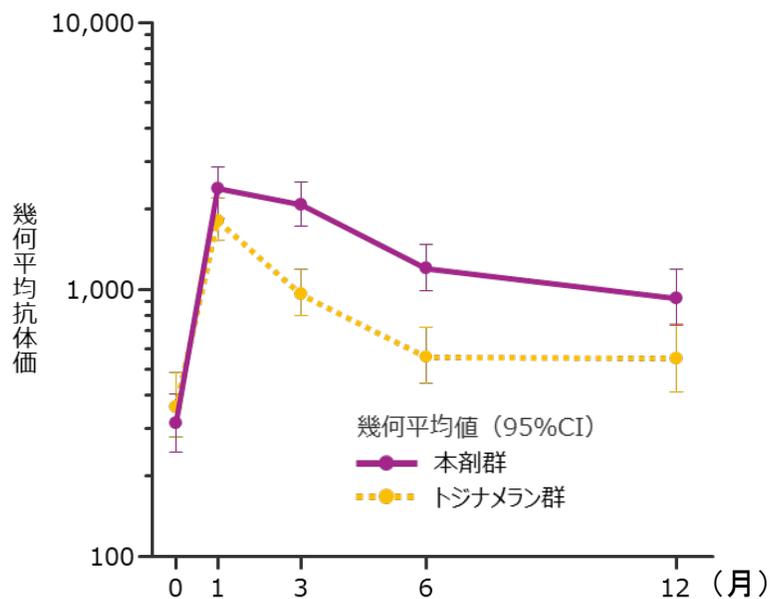
従来の接種6か月後に抗体価に  
**低下する欠点をカバーしている**

起源株		50歳未満					50歳以上				
月		0	1	3	6	12	0	1	3	6	12
本剤群	n	221	216	210	184	150	164	162	159	148	122
トジナメラン群	n	202	200	194	167	141	172	167	162	146	125
<b>GMT比<sup>※</sup></b>		<b>0.89</b>	<b>1.45</b>	<b>2.12</b>	<b>2.21</b>	<b>1.79</b>	<b>0.99</b>	<b>1.42</b>	<b>1.94</b>	<b>2.21</b>	<b>2.06</b>
95%CI		(0.69-1.14)	(1.22-1.71)	(1.79-2.51)	(1.81-2.69)	(1.41-2.29)	(0.75-1.31)	(1.18-1.72)	(1.59-2.36)	(1.76-2.77)	(1.55-2.75)

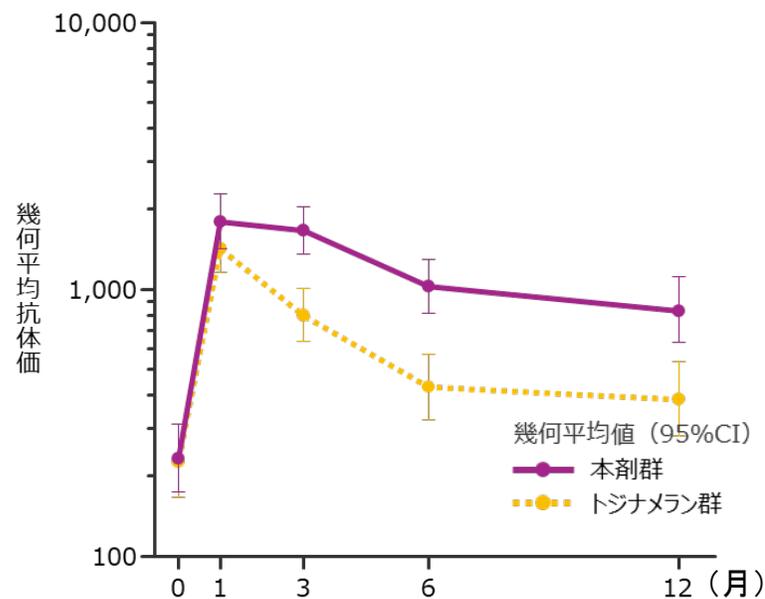
※本剤群/トジナメラン群

# Omicron株BA.4/5に対する中和抗体価の推移（年齢別）

## C. Omicron株BA.4/5、<50歳



## D. Omicron株BA.4/5、≥50歳

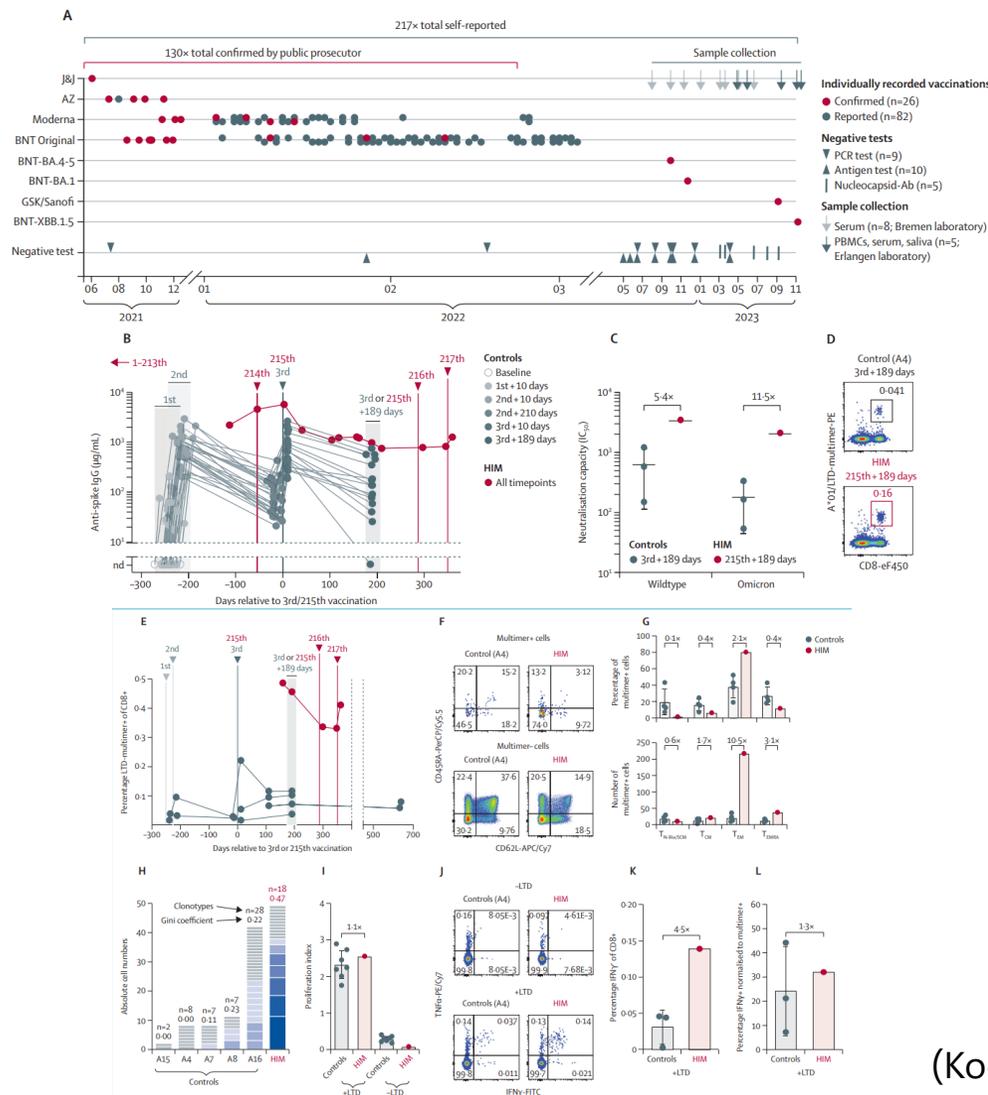


Omicron株BA.4/5に対して  
 コミナティ®（トジラメン）接種3か月後の  
 抗体価よりもコスタイベ接種12か月  
 後の抗体価の方がやや高い。

Omicron株	50歳未満					50歳以上					
月	0	1	3	6	12	0	1	3	6	12	
本剤群	n	221	216	210	184	150	164	162	159	148	122
トジナメラン群	n	202	200	194	167	141	172	167	162	146	125
<b>GMT比*</b>		<b>0.87</b>	<b>1.31</b>	<b>2.16</b>	<b>2.16</b>	<b>1.68</b>	<b>1.02</b>	<b>1.29</b>	<b>2.07</b>	<b>2.36</b>	<b>2.14</b>
95%CI		(0.59-1.27)	(1.01-1.71)	(1.64-2.84)	(1.58-2.95)	(1.15-2.45)	(0.66-1.58)	(0.96-1.73)	(1.53-2.82)	(1.64-3.40)	(1.40-3.27)

※本剤群/トジナメラン群

# mRNAワクチンの過剰接種



ドイツのマクデブルクの62歳男性の過剰ワクチン接種者(HIM)  
**29か月以内に217回のSARS-CoV-2ワクチン接種を受けた**  
**有害事象はなし**

対照として3回投与のmRNAワクチンを受けた29人のワクチン接種者（女性55%、男性45%）と比較

**抗スパイクIgGは野生型 5.4倍 オミクロン型11.5倍に**  
 上昇していた。  
 抗体の推移は対照群と似ている。

**特異的なCD8陽性T細胞は対照群の6倍**であり、ワクチンでも  
 ブーストされた。

**スパイク特異的抗体およびT細胞の量を増加させた**  
**が、免疫細胞の質は変わらなかった**

(Kocher K et al, *Lancet infect Dis*, 2024 DOI: [10.1016/S1473-3099\(24\)00134-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00134-8))



**mRNAワクチン接種によって免疫が低下することはないと推測される  
接種回数が増加しても免疫が低下することはないと考えられる。**



**自己増幅性ワクチンによるスパイク蛋白質が増加する。  
有害事象のない方はmRNAワクチンの過剰接種によるスパイク蛋白質の増加  
と同様に免疫細胞の量は増えて、免疫細胞の質は変化しないと推測される。**

**mRNAワクチンで帯状疱疹は増えるのか？**

# 水痘ワクチン

オーストラリア

1995年に水痘ワクチン認可 2005年 定期接種

オーストラリアのビクトリア州

水痘の入院率 2000年～2007年 年間7% (95% CI 5-9%) 減少。  
主に5歳未満の小児 年間12% (95% CI 9-16%)減少。  
地域の水痘の症例数も減少した。

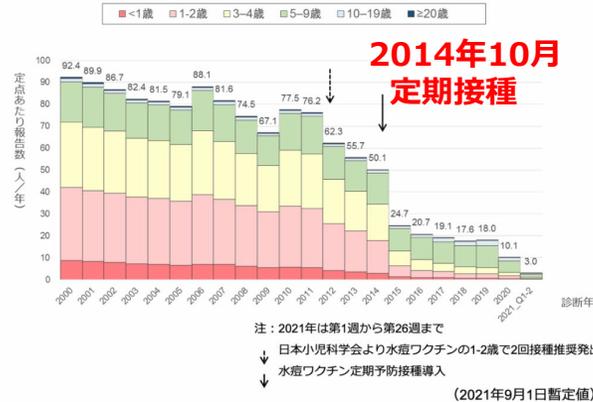
帯状疱疹の入院率 1998年～2007年 年間5%(95% CI 3-6%) 増加。  
80歳以上の入院率 年間5% (95% CI 3-7%)増加。  
**地域の帯状疱疹の症例数も増加した。**

(Carville KS、et al,*Vaccine*,2010 DOI: [10.1016/j.vaccine.2010.01.036](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.01.036))

**水痘・帯状疱疹ウイルスは生涯潜伏感染をして再活性化して帯状疱疹を発症する。  
水痘の自然流行による免疫のブースター効果が無くなり、帯状疱疹が増加した**

# 带状疱疹

図1. 水痘小児科定点報告 年別定点あたり報告数 (2000年~2021年第26週)



国立健康危機管理研究機構 感染症情報提供サイトホームページ

<https://id-info.jihs.go.jp/niid/ja/varicella-m/varicella-idwrs/10892-varicella20220113.html>

2014年10月 水痘ワクチン定期接種  
以降は小児の水痘は減少している。

▶ 带状疱疹は増加すると予測される

2020年12月11日~2021年6月30日にCOVID-19ワクチン (ファイザー、モデルナ、J&J)

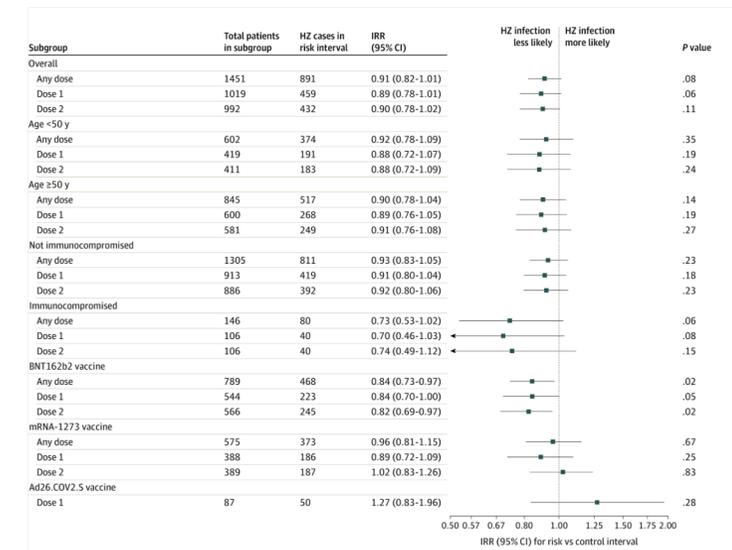
接種者2,039,854人 平均年齢 43.2歳 女性 50.6% 男性 49.4%

人種 白人 65.9% ヒスパニック系 10.1% 黒人 6.9% アジア系 6.9%

带状疱疹を発症した 1,451人

COVID-19ワクチン接種後の带状疱疹発症率比は0.91

Figure 2. Incidence Rate Ratio of Herpes Zoster After COVID-19 Vaccination With Subgroup Analyses.



(Akpanak I et al, JAMA Netw Open, 2022 doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.42240)

COVID-19ワクチン接種でビッグデータで带状疱疹は増加していない

# mRNAワクチンの問題点

## 副反応が多い

表4 主な副反応の発現状況

	発現例数(発現割合(%))			
	本剤接種群(N=420)		コミュニティ接種群(N=408)	
	全体	Grade3以上 <sup>a)</sup>	全体	Grade3以上 <sup>a)</sup>
注射部位圧痛	388(92.4)	1(0.2)	391(95.8)	1(0.2)
注射部位疼痛	352(83.8)	1(0.2)	358(87.7)	0(0.0)
注射部位腫脹	59(14.0)	1(0.2)	97(23.8)	1(0.2)
注射部位硬結	52(12.4)	1(0.2)	81(19.9)	0(0.0)
注射部位紅斑	52(12.4)	0(0.0)	85(20.8)	3(0.7)
頭痛	164(39.0)	3(0.7)	123(30.1)	3(0.7)
めまい	25(6.0)	0(0.0)	13(3.2)	1(0.2)
下痢	27(6.4)	0(0.0)	15(3.7)	0(0.0)
悪心	21(5.0)	0(0.0)	15(3.7)	0(0.0)
嘔吐	2(0.5)	0(0.0)	2(0.5)	0(0.0)
筋肉痛	121(28.8)	2(0.5)	99(24.3)	3(0.7)

## コストイベの副反応

従来のmRNAワクチンの副反応と比較して、発現頻度はほぼ同じである。  
どちらも発現頻度は多い

- ▶ **LNPがアジュバンドとしても作用するので、改良ができるか？**  
**LNPを使用しないワクチンの研究もある**

## 高価である

費用対効果に関して、カナダの研究を後ほどご紹介する

# COVID-19ワクチンの費用対効果

## カナダからの仮想的な社会を作ってシミュレーションを行う「モデル研究」の論文

### 背景

2024年秋までに世界で700万人以上の死者がでた。

公衆衛生上の緊急事態ではなくなったが、高齢者や免疫不全者などの高リスクグループにおいて罹患率と死亡率の未だ大きな原因となっている。

一方で広範なワクチン接種プログラムの費用対効果は不確実になっている。

対象 **カナダの人口構成に基づいた100万人の住民による仮想社会**

期間 **2024年7月～2025年9月までの15か月**

さまざまなワクチン接種戦略でシミュレーションを行った。

# COVID-19ワクチンの費用対効果

## 費用

ワクチン 43カナダドル

接種の人的費、保管：郵送費

COVID-19の入院及び外来の費用

COVID-19の療養による生産性の低下

## QALY (Quality-Adjusted life years)

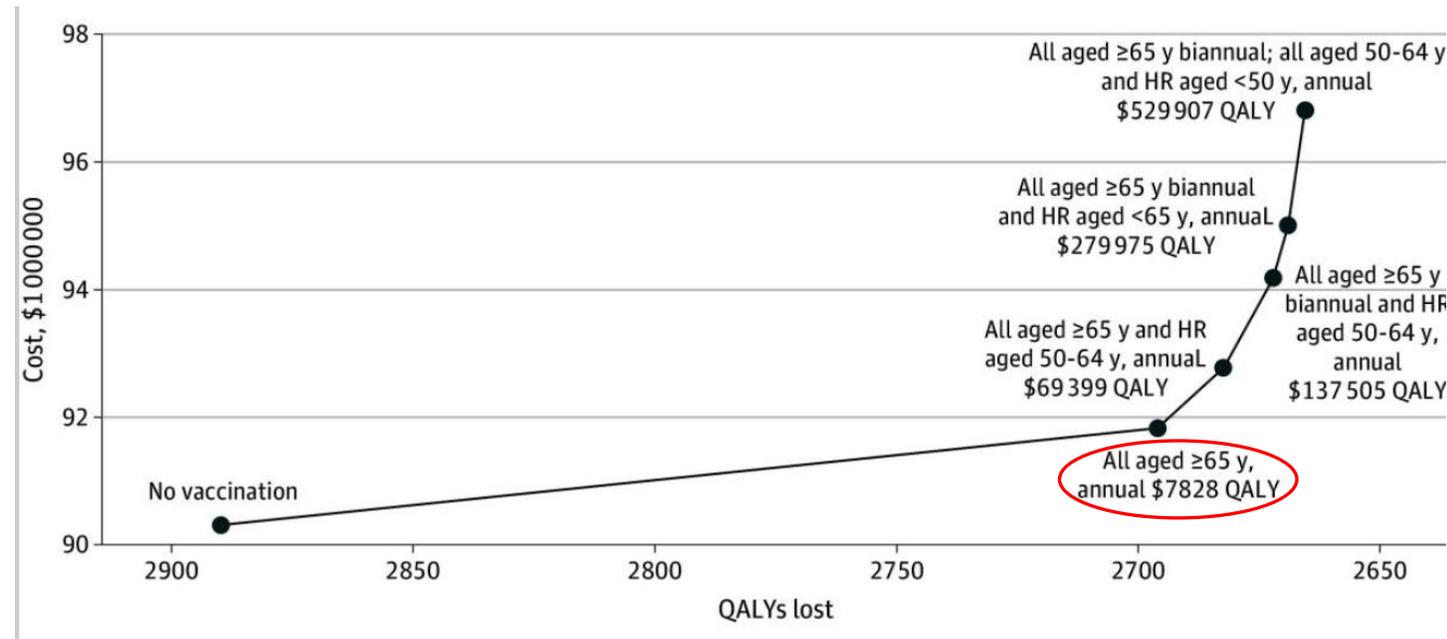
質調整生存年

完全に健康な1年間 = 1QALY

## ICER(Incremental Cost effective ratio)

増分費用効果比

追加1QALY得るのに戦略と戦略を比較して増える費用



1QALY = 50,000カナダドル(CAD)が基準  
この数値が低いほど良い。

ワクチン80CAD = ICER 29,471/qualy

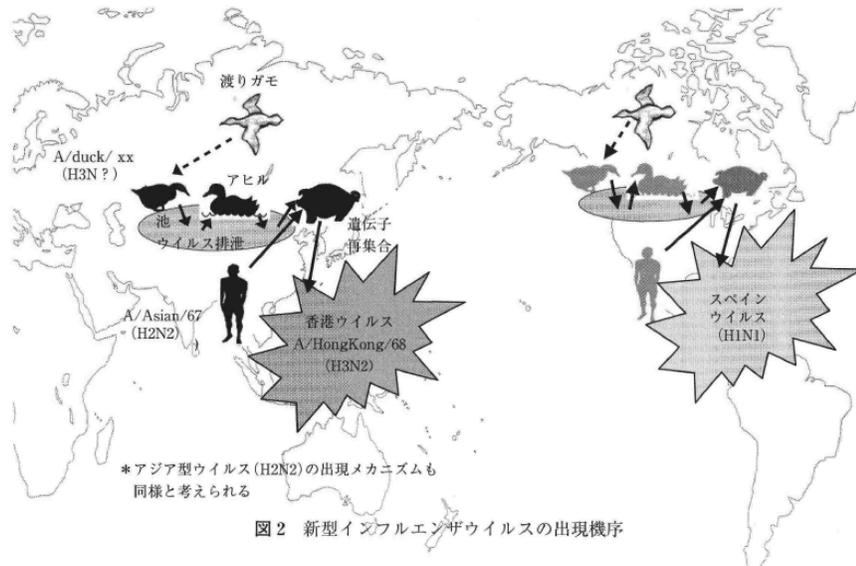
ワクチン107CAD = ICER 45,264/qualy

Miranda RN, et al. *JAMA Netw Open*. 2025  
DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2025.15534](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.15534)

**「65歳以上への年に1回 COVID-19ワクチン接種」は費用対効果が高い**

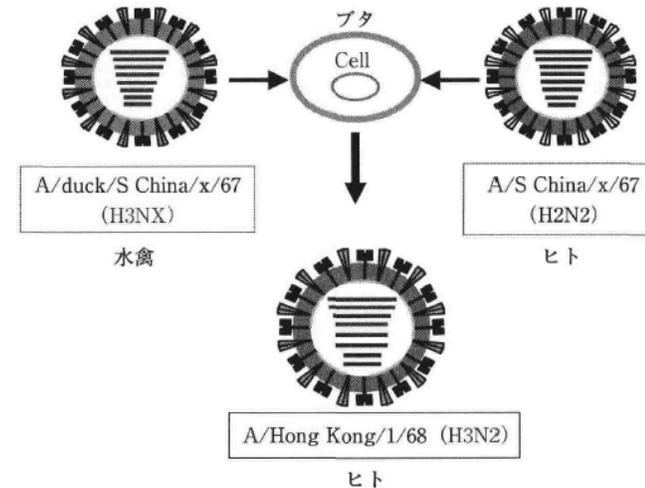
# 新型インフルエンザの発症機序

## インフルエンザの感染経路



(喜田 宏 2007)

## 香港ウイルスの場合



豚は呼吸上皮細胞にはヒトのウイルスレセプターと鳥のウイルスレセプターが存在  
ヒトのウイルスと鳥のウイルスのウイルスが同時に豚に感染

ウイルス遺伝子再集合体が豚でできる

新型インフルエンザの誕生

# 次のパンデミックに備えて

従来のmRNAワクチン 125g ▶▶▶ 約60万人（新宿区+港区の人口）のワクチン

レプリコン粒子 125g ▶▶▶ 約1億2000万人分のワクチン

（峰 宗太郎, ワクチンと免疫の基礎知識, 池田書店）

コストイベはmRNA医薬品・ワクチンの受託開発製造事業（CDMO事業）を行うアルカリス社（本社：千葉県柏市）と連携し、アルカリスの福島県相馬市の製造施設で原薬から製剤までを国内で一貫して製造できる体制

（m3.comの記事より抜粋）

▶▶▶ **新型インフルエンザにもおそらく対応できる**

現時点で自己増殖性mRNAワクチンはパンデミックに対する社会インフラになりうる

- ▶ mRNAワクチンは30年来の研究成果によりできたワクチンである。
- ▶ 自己増殖性mRNAワクチンは従来のmRNAワクチンと副作用は変わらず高い効果が期待できる。
- ▶ 自己増殖性mRNAワクチンを65歳以上の高齢者に年に1回接種することが最も費用対効果が高いと考えられる。
- ▶ 自己増殖性mRNAワクチンは次のパンデミックに対する社会インフラとなり得る。