

健康・医療分野報告

令和3・4年度内閣府委託事業

「我が国が戦略的に育てるべき安全・安心の確保に係る重要技術等の検討業務」

令和5年3月28日

プロジェクト・マネージャー

浦島 佳充 東京慈恵会医科大学教授

シンクタンク機能事業

令和4年度内閣府委託事業

「我が国が戦略的に育てるべき安全・安心の確保に係る重要技術等の検討業務」

分野1 健康・医療

未知の感染症やバイオ・化学テロ等の有事への対策技術
健康医療分野の重要・新興技術

Project Manager

浦島 充佳 東京慈恵会医科大学 教授

Project Member

相良 祥之 アジア・パシフィック・イニシアティブ（API）主任研究員

中村 勝美 日興技化株式会社 技術部長

梅山 吾郎 一般社団法人福祉防災コミュニティ協会 理事

Research Fellow

小笠原 律子 政策研究大学院大学 政策研究院

背景 1 / 3

- 災害や戦争でも多くの命が失われる。しかしそれと比べても、また医学が十分進歩した現代においても、パンデミックで失われる命の数は桁違いに多い。
- WHOは「2020年1月から21年12月までの2年間で新型コロナのパンデミックにより1千5百万人が超過死亡した」と発表した。
- 新型コロナのようなパンデミックは、一度発生すると経済社会において大きな影響を及ぼすものであり、近年、それは我が国及び国際社会において現実のものとなった。
- 我が国においては、先端技術の活用を含め、このような有事が発生した場合の備え等が不十分であり、早急に検討・対処する必要がある。

背景 2 / 3

- 通常新しい医薬品の開発には10年前後を要する。どうやって米国はパンデミックが発生してから1年以内という驚異的なスピードでmRNAワクチンという新技術を社会実装し得たのだろうか？
- 米国では2001年の炭疽菌郵便テロを契機に、緊急時のワクチン・治療薬等の開発加速を行うProject BioShield が立ち上がり、これが米生物医学先端研究開発局（BARDA）に発展し、2009年 新型インフルエンザ、2012年 MERS、2013-6年 エボラ出血熱、2015年 ジカ熱と経験するうちに良好な官民連携を深化させていった。
- その結果、テロだけではなくパンデミックも国家バイオディフェンス戦略の大きなテーマに据えられた。このような長い道のりがあったからこそ、2020年にオペレーション・ワープ・スピードが機能し、迅速なパンデミック医薬品の開発に繋がった。

背景 3 / 3

- 以上を踏まえ、未知の感染症やバイオ・化学テロ等の有事への対応に活用される技術（A I、m R N Aとするゲノム関連技術、合成生物学などの先端技術を含む）について、実運用を想定した調査分析を行うことが重要である。
- 西のシリコンバレーはIT産業の一大拠点となっている。一方、東のボストンがバイオ・ライフサイエンスの拠点として急成長している。
- ボストンという狭いエリアにハーバード・メディカル・スクールと世界最高レベルのマサチューセッツ総合病院やブリガム&ウイメンズ病院などの関連病院群、マサチューセッツ工科大学、その周囲にバイオ・ベンチャー企業や製薬企業、投資家が集まり世界でも類を見ないエコシステムができている。

目的

- まず、有事の際、必要となるであろう A I、m R N Aなどのゲノム関連技術、合成生物学などの先端技術等を、マルチユース、戦略的自律性あるいは戦略的不可欠性の観点も含めて調査する。
- 新型コロナよりも感染力も致死率も高い未知のウイルスによるパンデミック、すなわち 最悪の状況も想定した上で最速の解決をするシナリオを示す。
- 先端技術そのものだけでなく、それが多数生まれ、そして育ち、臨床試験を通じて安全であり有効であると証明され、社会実装され、最終的に世界で広く使われるようになるためにはどのようなシステムが必要だろうか？これらの点についても調査を行う。

インタビュー 1
2022年1月14日
ウェブにて

ラジーブ・ヴェンカヤMD : 2015年ホワイトハウスでパンデミック対策を考え、
緊急時のワクチン・治療薬等の開発加速を行うProject BioShieldを立ち上げた。

問い : 新型コロナのパンデミックより感染力、致死率の面でより困難なパンデミックが発生しても、数か月や100日以内など、早期にワクチンや治療薬を開発するためにはどうしたらよいのでしょうか？

回答 : オペレーション・ワープ・スピード (OPW) が完璧なケースとなります。日本でもこれを実行できますか？もしもできないのなら、何故できないのか？ どこを変えればできるようになるのか？ それは企業と政府の関係かもしれないし、政府の投資のやり方かもしれないし、投資した際、最後の1ドルの使い道まで報告させる官僚主義の是正かもしれないし、OPWを実施できない理由はあらゆるレイヤーに潜んでいます。そのような理由からOPWをケースとして徹底的に深堀することをお薦めします。

インタビュー 2
2022年11月18日
ボストンにて

ラジーブ・ヴェンカヤMD : 2015年ホワイトハウスでパンデミック対策を考え、
緊急時のワクチン・治療薬等の開発加速を行うProject BioShieldを立ち上げた。

問： mRNAワクチンは1年以内に開発されました。通常医薬品の開発には数年から10年以上かかることを考えると、これは画期的だったと思います。しかし、7～8割の国民に接種するためにさらに1年近く必要でした。その間ウイルスは変異しワクチンが効き難くなる、またワクチン接種により獲得した免疫が数か月で低下してしまうといった問題も発生しました。新型コロナのパンデミックより感染力、致死率の面でより困難なパンデミックに備えるためには、自然免疫を上げて多種多様なウイルスに一定程度耐えるようにすること、そしてパンデミックが発生する前にそのような状態にもっていくことが不可欠なのではないでしょうか？そしてパンデミックを引き起こしたウイルスに対するワクチンが開発されるまで待つ、という戦略は考えられませんか？

回答： B C Gがその答えになるのではないのでしょうか？

インタビュー 3
2022年11月14日
ボストンにて

ステファン・バンセル モデルナCEO：フランス人で工学と生物工学で修士、ハーバード・ビジネス・スクールでMBAを取得。その後イーライリリーのベルギー支社で販売に携わり、2007年よりフランスのバイオテック会社 BioMérieux のCEOに就任。2011年よりモデルナCEO

問い：なぜ驚異的なスピードでモデルナ社はmRNAワクチンを開発できたのでしょうか？

回答：ボストンだったから成功したと思っています。これがフランスだったら成し得なかったでしょう。フランスで診断薬会社のCEO時代にオファーを受けた時、妻に成功確率を問われ「5%」と答えました。ボストンにはハーバード大学やマサチューセッツ工科大学が核となり、素晴らしいバイオ・エコシステムがあります。私たちは10年間、mRNAワクチンの開発に30億ドルの投資を受けることができました。自社工場を建設し、9種のmRNAワクチンを治験に進めることができました。コロナ前、市場に1つも医薬品をだしていなかったものの、十分な経験を積んでいました。また、mRNAワクチンにはNIHの感染症分野の研究拠点機関であるNIAID（国立アレルギー感染症研究所）も関心を高く持っており、彼らの協力を得ながらジカ熱ワクチンの研究開発を進めていたという経緯もありました。そして新型コロナのゲノム配列が判った2020年1月13日に彼らと相談してスパイク蛋白に焦点を当てることになったのです。

インタビュー 4
2022年1月31日
ウェブにて

ニック・ルモワンMD：英国のNIHRの新型コロナ対策研究の総責任者として重要な臨床試験や研究を選択し迅速かつ集中的に予算を配分した。

問：英国は数千人規模の大規模なランダム化臨床試験を複数並行して新型コロナが世界中に広がりだした2020年3月には開始し、5月には「人工呼吸器を使用する重症例の死亡率を低用量ステロイドが30%以上減らす」ことを発表しました。このパンデミック初期の結果で極めて多くの命が救われたと思います。当時イギリスの病院はコロナ禍で混乱していたと思いますが、研究を支えた立場で成功の秘訣は何だったのでしょうか？

回答：2020年3月中旬に緊急で対策グループが立ち上がり、私が責任者に任命されました。重要な臨床研究を選択するために、平時は3カ月に1回の会議を週に3回、最前線で働く医師にも参加してもらうため夜間に開催しました。1650の臨床研究のアイデアから101の試験を選びました。落選した研究者からは不評を買いましたが、リカバリー試験を実施することができました。数千人から数万人の多人数を登録するために、1か月およそ200万ポンドの経費をつぎ込み、大量の人的リソースも投入しました。実施にはかなりの経費がかかりましたが、仰っていただいたように、無数の命を救うことができ、これからも救い続けます。

mRNAワクチン

パンデミックワクチンとしては優れていたが、パンデミック後半になって接種率が低下した。

新型コロナウイルスが細胞に感染する際に重要なスパイク蛋白のmRNAを脂質ナノ粒子(LNP)に封入しワクチンとして筋肉注射する。筋肉細胞はmRNAの遺伝子配列に基づきウイルスのスパイク蛋白を生成し、細胞表面に発現する。これに免疫細胞が反応して抗体を産生するなどする。国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態が宣言されてから1年以内にファイザー・ビオンテック、モデルナのmRNAワクチンの接種がはじまった。その結果、世界で大勢の命が救われた。

利点

- **ゲノム配列が判れば**数か月で開発し、接種を開始し得る。
- 予防効果が高い。
- アナフィラキシーなど重篤な副作用の種類と発生頻度が予見可能。
- **短期間の大量生産**が可能である。
- 単一の生産ラインで別のmRNAワクチンに翌日からでも切り替えられる（**プラグ&プレイ**）。



特にパンデミック初期に効果を発揮する。

課題

- **副作用**：発熱や倦怠感などの副作用が高頻度で発生する
- 接種後死亡例：100万回あたり2.6-6.3件（12歳以上）、0.8件（12歳未満）
- **持続性**：抗体価など獲得した免疫が数か月で低下する
- **変異株**：変異株の出現により、ワクチン効果が減衰する
- **超冷凍**が必要
- **注射**のため、集団免疫を得るのに半年から1年が必要



特にパンデミック後期からエンデミック期にワクチン接種率の低下の原因となり得る。

- **マルチユース**：平時はインフルエンザとコロナの混合ワクチンや癌に対する個別化ワクチンに応用できる。
- **戦略的不可欠性**：第一三共が新型コロナのワクチンを開発した。ファイザーとモデルナのワクチンは冷凍保存が必要だが、第一三共のワクチンは**冷蔵保存**が可能。

自己複製型RNA（レプリコン）ワクチン

日本は医薬品受託製造（CDMO）として存在感を示せるか？

従来型のmRNAワクチンでは筋肉細胞表面にスパイク蛋白を発現する時間が24時間程度であったが、複製型RNAワクチンでは細胞内でmRNAが自己増幅するため、ワクチンとして必要なRNA量が10分の1で済み、接種後の蛋白発現時間も長い。

臨床試験（厚労省支援）

2022年11月より国内でもMeiji Seika ファルマがファイザーワクチンと比較する形で第3相二重盲検ランダム化臨床試験を開始した。780人を対象とし、2024年に終了予定。以下のことが期待される。

- ✓ 抗体価上昇など免疫持続時間が向上する
- ✓ 接種後の発熱・倦怠感などの副作用が少ない
- ✓ 生産速度が10倍になる
- ✓ 冷蔵保存可能なため、運搬管理が容易

CDMO（経産省支援）

- **アルカリス**は米国Arcturus Therapeutics とともに、自己複製型 RNA ワクチンを、福島県南相馬市で原薬から製剤化まで一気通貫で生産できるCDMO施設を南相馬に建設中（2023年7月に竣工予定）。
- フル稼働時年間生産量 5.0 kg のmRNA製造が可能：
- これは年間ワクチン10億回分の原薬を生産できることを意味する。製剤化できれば、我が国の人口を十分にカバーできるのみならず、量産して輸出することも可能となる。

- **マルチユース**：平時はコロナだけではなく、インフルエンザ、RSウイルス、あるいはその混合などの予防接種に使える。
- **戦略的自律性**：副作用が少ないmRNAワクチンの生産拠点を日本国内にもち、年間10億回分生産できるとパンデミックの際にも他国に依存する必要はない。
- **戦略的不可欠性**：年間10億回分であれば、アジア太平洋地域などのワクチン外交にも使える。

参考：VLP Therapeutics Japan合同会社（米国VLP Therapeuticsの100%子会社）も自己増殖RNA（レプリコン）ワクチンを開発中である。こちらはワクチン原薬ではタカラバイオ、原薬の製剤化については富士フイルムという二つのCDMOに開発製造を委託する体制になっている。VLP Therapeuticsはこれまで日本医療研究開発機構（AMED）や、AMEDの先進的研究開発戦略センター（SCARDA）から支援を得てきている。

ポートフォリオ戦略としての組み換え蛋白ワクチン

次のパンデミックでもmRNAワクチンが国民に受け入れられるとは限らない

従来ウイルスそのものを不活化してワクチンとして用いていた。新型コロナのスパイク蛋白を規定する遺伝子を修飾して昆虫の細胞に感染するバキュロウイルスに導入し、さらに蛾の細胞（Sf9）に感染させる。細胞内で遺伝子が読み取られ大量のスパイク蛋白を細胞表面に発現する。これをナノパーティクルの表面に接地し、マトリクスMというアジュバントと共にワクチンとして使用する。

利点

米国Novavaxが開発し武田薬品工業が製造している組み換え蛋白ワクチン（2022年5月接種開始）

- ✓ 有効性：従来株に対しては96%の高い予防効果
- ✓ 副反応：発熱頻度は10%未満と少ない
- ✓ 保存：冷蔵

課題

- mRNAワクチンと比較して大型のタンクで細胞を増やす必要があり、パンデミックの際、開発が遅れる。
- 何も生産しなくとも維持費は年間総額数十億円に達するため、マルチユースとして平時にもインフルエンザなどのワクチンを造り続ける必要がある。

➤ **マルチユース**：平時はコロナだけではなく、インフルエンザ、RSウイルス、あるいはその混合などの予防接種に使える。平時に利益を上げることができないと、民間製薬会社にとっては重荷となる。政府は有事に必要な施設の平時の利用の仕方について検討をするべきであろう。

➤ **戦略的自律性**：次のパンデミックでmRNAワクチンが副作用が強くて使えない場合、あるいはmRNAワクチンに対して接種を避けるヒトが多い場合、その代替技術となり得る。

参考：塩野義製薬が組み換えタンパクワクチンを成人の初回免疫（1回目・2回目）と追加免疫（3回目）を対象に2022年11月に申請

植物由来ウイルス様粒子 (VLP) ワクチン

タバコの葉を使った分子農業 (Molecular Farming) で製造。安全で効果的、安価で大量生産可能。

mRNA ワクチンでは筋肉細胞を工場として新型コロナのスパイク蛋白などウイルス特有の蛋白を筋肉細胞表面に発現させることで免疫反応を惹起させる。これに対して植物由来ウイルス様粒子 (VLP) ワクチンでは、**筋肉細胞ではなくタバコの葉の細胞を工場として使う**。スパイク蛋白の遺伝子を植物細胞用のベクターに組み込み、を更に植物と共存する細菌に導入して増殖させる。この菌を増やした浴槽に植物を漬け、ビニールハウスで4日間栽培を継続し、ウイルス様粒子を収穫する。**ウイルス様粒子とは本物のウイルスと異なり、中にRNAやDNAを持たないため人体に長期に影響を及ぼすことはない。いわばセミの抜け殻のようなものである。**

臨床試験

- ✓ 第1相：中和抗体が感染者回復時血漿の10倍以上
- ✓ 第3相：24,141人を対象とした二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験で中等以上を78.8%予防、重症例はVLP群0人でプラセボ群3人で100%予防していた。
- ✓ 発熱は1回目接種後ほとんどないが、2回後では10%前後
- ✓ アジュバントを併用した新型コロナワクチンCOVIFENZとしてカナダ当局の承認を受けた
- ✓ 米たばこ大手フィリップ・モリス・インターナショナルが出資しているため、たばこ産業に厳しい対応を取るWHOの方針に抵触し、承認が得られない。

社会実装

- 田辺三菱製薬は、連結子会社であるメディカゴ社（本社カナダ、長尾隆CEO）を通じて、カナダで植物由来のウイルス様粒子ワクチン (CoVLP) を開発した。
- 2023年2月、田辺三菱製薬は、海外子会社メディカゴの全事業から撤退・清算へ 新型コロナワクチンの商用化も断念することを発表した。

➤ マルチユース：以下の医薬品にも応用できる

- ✓ 抗体医薬
- ✓ 癌免疫療法
- ✓ 養殖魚や家畜の疾病予防[研究開発中]（筑波大学医学医療系環境微生物学竹内研究室）
- ✓ タバコ農家の新しいビジネスとなり得る

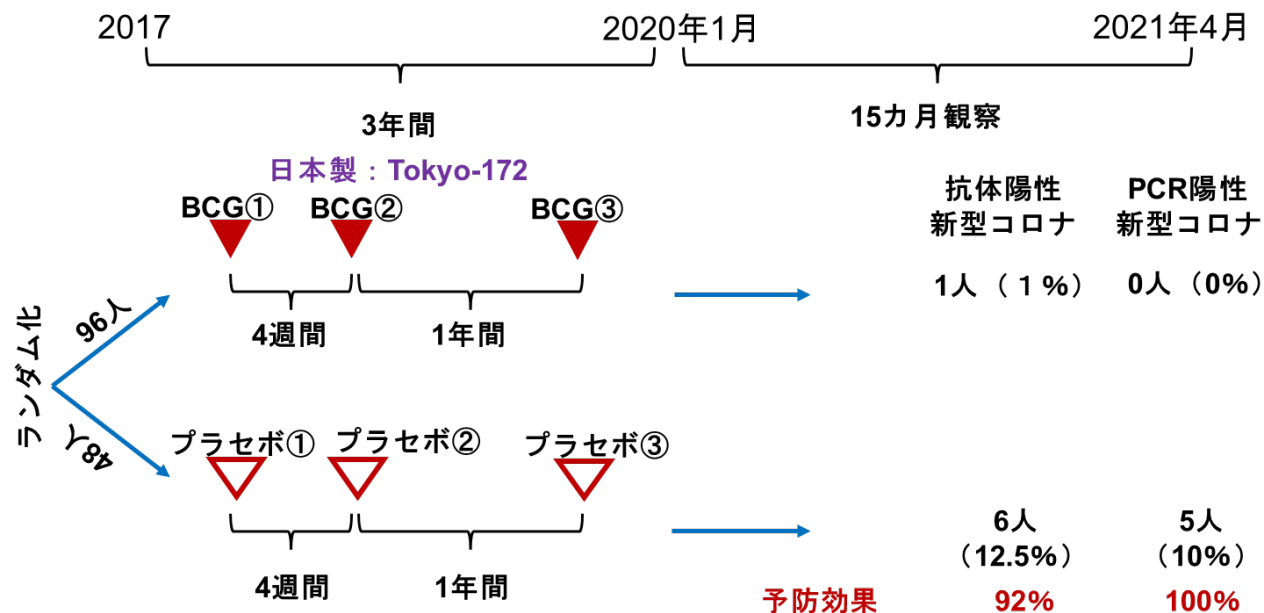
パンデミック前に準備できるワクチンとしてBCG東京株

ハーバードの研究チームは「BCG東京株3回接種で新型コロナの発症を9割以上抑える」ことを二重盲検ランダム化プラセボ比較試験で示した

BCGは本来結核予防のための古くから世界中で使われている生ワクチンである。今でも欧米を除く多くの国々でBCGは新生児ないしは乳児期に接種されており、ほとんど副作用なく子どもたちの命を結核から守ってきた。しかも安価である。菌は接種部位で長期に生存すると考えられており、予防効果も50～60年と長きにわたり持続する（JAMA 2004; 2086-91）。世界の人々が慣れ親しんでおりワクチン忌避が生じにくい。

臨床試験

ハーバード・メディカル・スクール等において、第3相臨床試験で科学的にゴールド・スタンダードな手法である二重盲検ランダム化プラセボ比較試験が行われ、BCG3回接種がプラセボと比較してPCR陽性新型コロナを100%予防することが示された（Cell Rep Med 2022;3:100728）。



パンデミック発生前に社会実装できる理由

- 自然免疫を訓練・強化し、広域のウイルス感染を予防し得ることが複数のランダム化臨床試験で示された (BMJ 2010; c671, Cell 2020; 315-23, Cell Host Microbe 2018; 89-100)。
- 新生児に接種したBCGが15歳未満の全ての原因による死亡を87%下げたとするメタ解析結果が報告された (Lancet Glob Health 2022 e1307)。
- パンデミック発生前に多くの国民にBCG接種を済ませておけば、接種後10年以上強い自然免疫が保たれるので、新種のウイルスに対しても予防効果を期待できる。mRNAワクチンなどが開発され広く接種されるまでの間、感染拡大速度と死亡率を低く抑えることができるかもしれない。

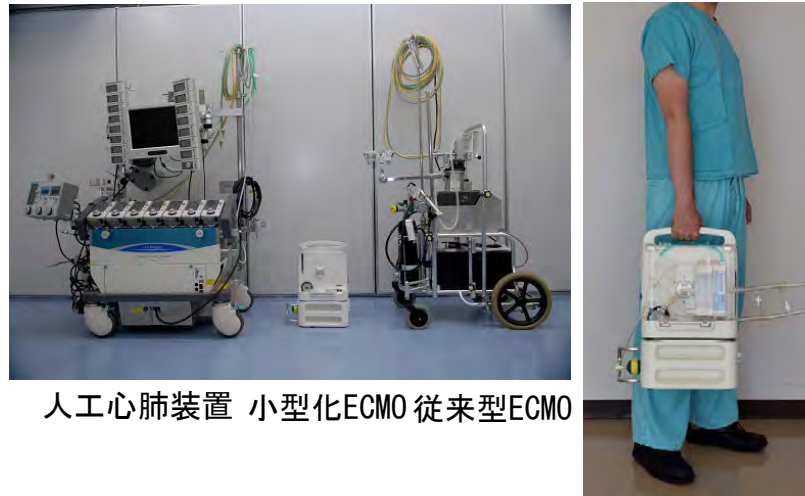
- マルチユース：平時は結核はもちろん死因の第4位である気管支肺炎に対する予防接種に使える。
- 戦略的自律性：現在乳児期に接種しているが、ツベルクリン反応陰性者に追加接種して各世代の感染症死を低減する。
- 戦略的不可欠性：複数あるBCG株の中で東京株が最も副作用が少なく予防効果が高いと考えられている。

体外式膜型人工肺（ECMO）の小型化・軽量化

重症ウイルス性肺炎を救命し得る日本の秘密兵器

新型コロナではウイルス性肺炎が致命傷となる。細菌性肺炎とは異なり炭酸ガスは溜まらず低酸素血症になるのが特徴である。これに対して人工呼吸器は炭酸ガスを低下させる点で有利だが、著しい低酸素に対して高濃度の酸素を投与するとかえって肺を傷害して酸素化効率が低下し悪循環に陥ることがある。一方、ECMOを使うと、肺を休ませながら血液を直接酸素化できるため高濃度酸素による肺傷害を回避し救命率を上げることができる。しかし、ECMOは大型で複雑な特殊機器で大学病院規模のICUを持つ大型病院でないと使えない。

- **国立循環器病研究センター**はECMOの小型化・軽量化に2018年に成功した。
- これは感染症有事の際の危機管理医療機器となり、日本が世界に誇る技術となり得る。
- 本装置は**世界最小・最軽量**（29×20×26cm、6.6kg）で、**簡単に持ち運び**ができる。
- 4分以内の迅速な起動が可能（易装着性）で、電源や酸素供給のない場所でも、内臓バッテリーと脱着型酸素ポンプユニットにより1時間以上の連続使用もできる（**長時間使用可**）。
- このため、救急車での搬送中など院外の緊急装着にも対応できる。



人工心肺装置 小型化ECMO 従来型ECMO

世界最小・最軽量の次世代型心肺補助（ECMO）システムの開発に成功
～革新的性能により治療成績向上を目指す～ 国立循環器病研究センター
https://www.ncvc.go.jp/pr/release/181225_press/

- 将来のパンデミックにおいてウイルス性肺炎による呼吸不全患者が急増すれば大病院のICUは瞬く間に満床となり、普段であれば助けられる人も助けることができなくなる（サージキャパシティ）。
- ECMOが小型化すれば、空き地に感染症病床を設置することも可能である。小型化ECMOを大量に国家備蓄しておけば感染症有事の際、国内だけではなく海外にも協力できる。

- **マルチユース**：震災時に大津波が発生し、溺水した患者が多数発生したときなどに役立つかもしれない。
- **戦略的自律性**：ウイルス性肺炎に対しては人工呼吸器よりもECMOが重要である。
- **戦略的不可欠性**：日本にしかない技術であるため、次のパンデミックに備えて大量備蓄するべきである。ECMO外交に使える。

天然痘国産ワクチンLC16m8

大量に備蓄して有事のときに日本の存在感を示すべき

天然痘は主に飛沫あるいはエアロゾルで感染し得るため、その感染力は極めて強い。さらに天然痘に罹患すると、その致死率は30%、ワクチンを接種していても10%である。紀元前より人類を苦しめてきたウイルスだった。WHOは1967年からヘンダーソン博士を中心に天然痘撲滅キャンペーンに打って出た。その結果、1977年のソマリアのケースを最後に世界で1例もその発生をみなくなった。1980年、WHOは天然痘の撲滅を宣言し、人類はこの戦いに勝利した。その後、各国研究施設に凍結保存されていた天然痘ウイルスは自主的に廃棄され、アメリカの疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention: CDC）とロシアのベクター研究所に集約された。しかし、一部の国はこの天然痘ウイルスをバイオテロ目的で保有している可能性が指摘されている。もしも現代社会において天然痘ウイルスが悪意をもってばらまかれたらどうなってしまうだろうか？ 世界の大多数はこのウイルスに対して免疫をもたない。ワクチン接種を受けた者も既に免疫を失っているであろう。よって、再び天然痘患者が発生しパンデミック化したら新型コロナのそれとは比較にならないくらい多くの死者をだし、経済社会も混乱どころではなく一時的に停止するであろう。よって仮に蓋然性が低くても最悪の事態を想定して備えるべきである。

天然痘国産ワクチンLC16m8は日本の戦略的不可欠性となる

- ✓ 弱毒生ワクチン
- ✓ 組織培養
- ✓ 第3世代
- ✓ 副作用は少ない
- ✓ 1回の接種で十分
- ✓ 1973年から1976年の間、10万人の乳児に接種し、重篤な副作用は認めなかった。JAMA.
- ✓ 自衛隊員3221人に接種し、重篤な副作用はなし。2009:1025-

アメリカは天然痘に対する経口治療薬テコビリマットを開発した

- **テコビリマット**はアメリカが天然痘テロを懸念して開発してきた薬物である。35万の化合物から選ばれた。米生物医学先端研究開発局（BARDA）が投資した薬だ。
- サルにサル痘ウイルスを静脈注射するとヒトの天然痘と病態が似る。そして100%死亡する。これに対してサル痘を発症した後、体重あたり10mgのテコビリマットを経口投与したところ、33匹中31匹（**94%**）が生存した。
- ヒトの天然痘に対してどの程度の効果あるかは不明であるが、アメリカは確実に**戦略的不可欠性**を構築しつつある。

- **マルチユース**：M痘などにも有効であるかもしれない。
- **戦略的自律性**：天然痘ウイルスを使ったバイオテロが発生した際、国民の安全安心と社会経済活動を維持するのに不可欠である。
- **戦略的不可欠性**：日本の技術であり、海外製と比較して副作用が少ないとされている。次の天然痘バイオテロに備えて備蓄すべきである。海外で発生した際にはワクチン外交として使える。

CRISPER/Cas 9 でゲノム編集したブタ臓器の異種移植

爆破テロにより大量熱傷者が発生した際、使用できるかもしれない

CRISPER-CAS 9 の発見により複数の遺伝子を同時に除去（ノックアウト）したり、ゲノムの狙った場所に正確に遺伝子挿入（ノックイン）できるようになった。ブタの細胞上に発現されている抗原 galactose-alpha-1, 3-galactose、通称アルファギャルが超急性拒絶反応、すなわちブタの臓器をヒトに移植した際 4 8 時間以内に発生する激しい免疫反応の引き金であることが判っている。そこでアルファギャル遺伝子である GGTA 1 をブタ胎児の細胞ゲノムからノックアウトして、ブタの卵のゲノムとこの編集したゲノムを交換し、ブタの子宮に戻した。遺伝子編集を、雄と雌それぞれに 1 回実施し、この雄雌からブタが生まれれば、あとは遺伝子編集を加える必要はない。そのあとはただブタの世代を重ねて増やすだけでよいことになる。一旦異種移植に適したブタを開発できれば、それ以降はブタを繁殖させるだけなので、費用が大してかからない。この技術を用いた異種臓器移植の利益率は極めて高いものになるであろう。

2021～2年、米国で異種移植の臨床試験がはじまった

- 2021年、脳死患者2名に対してブタの腎臓が異種移植された。少なくとも移植後54時間は超急性拒絶反応も起こらず、腎機能もしっかり保たれた（N Engl J Med:1889-）。
- 2022年、アルファギャルを含む10の遺伝子編集を行ったブタの心臓がECMO装着中の心不全患者に移植され大きな拒絶反応なく2カ月生存した（N Engl J Med 2022:35-）。

課題

- ブタのゲノムに潜むレトロウイルス:eGenesis は62のこのような遺伝子をゲノム編集でノックアウトしたと報告している（Science 2015:1101-）。
- 移植後臓器はどのくらいの期間機能し得るか？ ➡ ブタの臓器をサルに移植して、6～7割のサルは1年以上生存している（Nature 2022:654-.）。
- 本技術はヒトの生殖細胞に遺伝子操作を加えるものではないものの、倫理的コンセンサスを醸成する必要がある。

近未来 1：サルが3年以上生存するようであれば、ドナーのいない臓器待ち患者に対して臨床試験が実施されるであろう。日本では透析医療に取って代わるかもしれない。

近未来 2：移植臓器として、心臓、腎臓だけではなく、肝臓、肺、網膜、膵臓ランゲルハンス島（インスリン）、皮膚が考えられる。

マルチユース：日本で爆破テロが発生すれば爆傷後の熱傷で命を落とすケースが多発する。このような場合にゲノム編集され拒絶されないブタの皮膚を使用すれば、救命率を上げることができかもしれない。

経済安全保障上の懸念：臨床試験により明らかにヒトの救命確率が上がることがエビデンスとして示されれば、コロナmRNAワクチンを2兆4千億円を投じた時と同様に、日本国民の命と健康を守るためにこのCRISPER/Cas9を使った異種移植を海外に依存することになる。

AIを使ったドラッグリポジショニングの加速化

日本の強みである低分子薬開発をAIでサポート

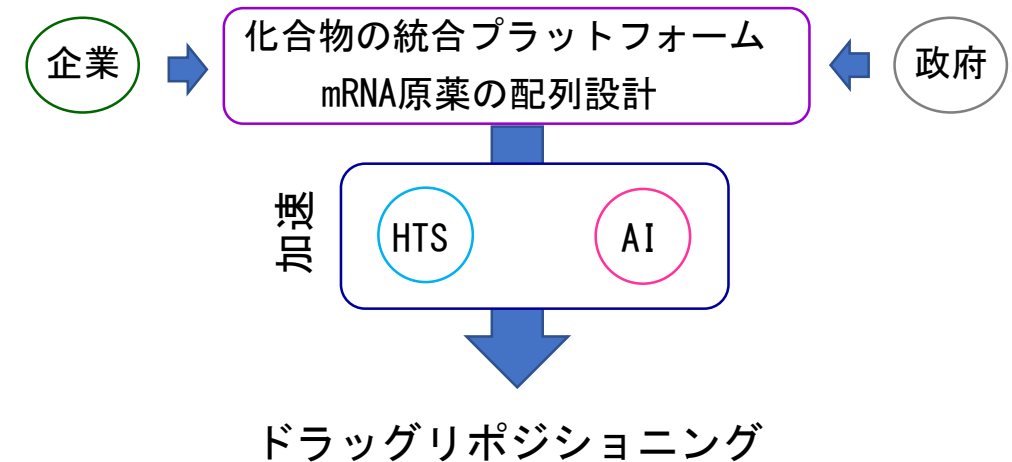
製薬業界では「新薬開発（創薬）は1千億円以上などの巨額の費用と10年以上など時間がかかり、しかも成功確率が万に1つといった具合でハイリスク、ハイリターン」とされている。AIを使えば、論文などで得た化合物の構造式データをもとにその一部を改変した新しい化合物を仮想的に作り出し、活性化を予測し、それを化合物ライブラリに加えることができる。このようにしてバーチャル化合物ライブラリを充実させれば、より多くの化合物を対象にスクリーニングを行えるようになる。その結果、コスト、時間、人材の大幅削減が実現する。

AIを使ったベストプラクティス：

- 英国のベンチャー企業ベネボレントAI社が新型コロナでおきる炎症や免疫反応の経路図を使って、炎症に関与する酵素（キナーゼ）の機能を阻害する薬剤をAIで探索し、関節リウマチやアトピー性皮膚炎の治療薬「バリシチニブ」を突き止めた（2020年2月4日論文発表 [Lancet](#) 2020:e30-e31）。
- イーライリリー社はベネボレントAI社の論文発表後に臨床試験（国際共同第3相試験）を実施し、新型コロナの治療薬として実際に使えることを確認した。

日本のAIを使ったハイスループットスクリーニング

- NECは欧州ワクチンイニシアチブやオスロ大学病院などと研究コンソーシアムを形成し、NECのAIを用いたワクチン設計技術を提供している。
- 日本発の創薬ソリューションプロバイダーであるAxcellead Drug Discovery Partners 株式会社は日立と協業し、武田薬品工業から継承した過去30年分、150万以上の質の高い化合物ライブラリを基盤に、標的探索、候補化合物の創出、創薬プロセスの工業化などを支援している。



マルチユース：パンデミック医薬だけではなく、他の慢性疾患に対してもAIを使ったドラッグリポジショニングの加速化により新しい治療薬は既存薬の適応拡大が望める。

戦略的自律性：日本は低分子医薬の開発に強みがあると言われている。

戦略的不可欠性：低分子化合物は経口薬として使える。抗体医薬などバイオ医薬品では後れをとったものの、日本は多種多様な経口薬を開発・販売してきた。

シナリオの背景にある事実

ト
ロ
ロ

- ✓ 2003年、SARS は中国の春節と同期して瞬く間にパンデミックとなった。7月5日に終息宣言が出されるまでにおよそ8千人が感染し、800人が死亡した（致死率10%）。
- ✓ SARS患者は発症してから4～5日して感染性を帯びる。熱発してから3日以内に入院隔離すれば、理論上は感染拡大を抑止できる。
- ✓ 事実として、ワクチンや治療薬が開発される前にSARS患者の早期発見早期隔離だけで封じ込めることができた。



- ✓ 2019年末、中国の武漢でSARS-CoV-2 が再び現れた。
- ✓ 両者の遺伝子の8割は同じだったが、2割は異なった。この2割の違いが両者の特性を大きく分けた。
- ✓ 新型コロナではおよそ半数が潜伏期間中あるいは無症候性感染者から感染した。そのため、新型コロナの診断がついたときには既に周囲に感染をひろげてしまっているわけで、封じ込めることは難しい。
- ✓ 実際、新型コロナは3年経ってようやくパンデミックが落ち着きはじめたところである。

ペ
ロ

- ✓ 1998年から1999年、マレーシアでニパウイルス感染症のアウトブレイクが発生した。この間にマレーシアでは265人の脳炎患者が発生、そのうち105人が死亡した。致死率は40%である。
- ✓ ヒトからヒトへの感染がなく**ブタからヒト**に感染することが判り、国内の半数のブタが射殺された。この措置でパンデミックになることはなく終息した。



- ✓ 2018年5月2日から29日の間、インドのケララにて23名のニパ感染症によるアウトブレイクが発生し、21人が死亡した。致死率91%で極めて高い。
- ✓ しかも6人が発症してから3日以内に死亡するなど、経過も激烈に早かった。
- ✓ さらに23人中20人（87%）が気道感染症状を呈し、**咳による飛沫でヒトからヒトに感染**が広がった。
- ✓ ゲノム解析ではマレーシアで発生したニパウイルス（NiV-M）に85%、一致していた。

シナリオ：新型ニパ

次のパンデミックが新型コロナ以上に感染力および致死率が高い場合、現状で国民の安全と安心を守り抜けるか？
平時である今から何を準備しておく必要があるだろうか？

新型ニパの特徴

- 重症例（入院患者）の致死率 18%
- 感染力：人から人に感染；基本再生産数= 5
- 重症化リスク：子供も重症化し得る 母親はパニック
- 急性気道感染が主 一部脳炎 後遺症残りやすい
- 飛沫とエアロゾル感染

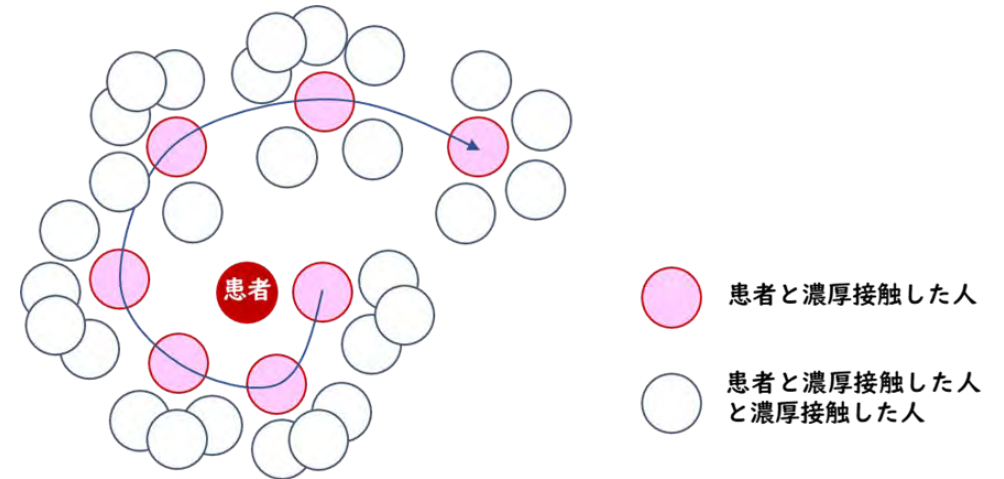
パンデミック前の準備状況

- パンデミックになる前にBCG東京株で準備
- 官民連携によりmRNAワクチン工場などCDMO水平分業を支援
- 自己複製型RNA（レプリコン）ワクチン：平時はインフルエンザワクチンや他のワクチンに活用（マルチユース）
- ニパ感染症を想定し、第1相試験（安全性と抗体価の上昇）、サルを使っての第2相試験（BSL4でニパウイルスに有効であることを確認済）

新型ニパのゲノム配列が判明

- FG部分の遺伝子をターゲットとする
- mRNA工場 プラグ&プレイ
- 第3相臨床試験から開始（国際共同研究）
- 同時に大量生産を開始（月に1億回分）：ワクチン外交（**戦略的自律性**＋**戦略的不可欠性**）
- AIを使ったドラッグリポジショニング

バングラデシュでの臨床試験には、最も先行していた日本のmRNAワクチンが用いられた。バングラデシュにおいてWHO、CDC、日本、アメリカ、イギリスなどの**国際共同研究**チームは、日本製mRNAワクチンの非盲検クラスター・ランダム化臨床試験をバングラデシュの流行地域で実施した。



Ring Vaccination