

## レプリコンワクチン: コスタイベ®

コスタイベ®は2024年9月に発売されたコロナウイルスへのレプリコンワクチンになりますが、これまでのmRNA型ワクチンと異なり、**自己増幅型**mRNAワクチンとして注目されています。そしてその手法は今後の様々なワクチン作製に応用されることも期待されています。一方で昨年、日本看護倫理学会はワクチン接種者からワクチン非接種者にmRNAが伝搬し、ワクチン接種を望まない人に不利益を与える可能性があるとの声明をだし、立憲民主党の一議員も本ワクチンに対して批判的声明を出しています。それらを受けて同年10月に製造発売元であるMeiji Seika ファルマ株式会社はそれらの声明が非科学的なものとして厳正に対処する方針を打ち出しました。この話題については、すでに様々な意見を持っている人達がいると思いますが、ここでは私なりにまとめてみたいと思います。

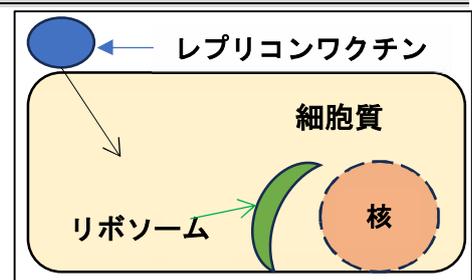
### 1) そもそもレプリコンワクチンとは

レプリコンとはDNAやRNAの複製単位になりますが今回のワクチンは新型コロナウイルスの**スパイク蛋白質**をコードするmRNAと**RNAレプリカーゼ**という酵素タンパク質をコードするmRNAのレプリコンを極微小の**脂質粒子**に封入させた剤型が特徴となります。RNAレプリカーゼは蛋白質情報をもつ(+)RNAに作用し相補関係にある蛋白質情報をもたない(-)RNAを複製する酵素になります。また(-)RNAから(+)RNAの複製も可能です。この酵素があるとスパイク蛋白質mRNAをしばらく持続的に合成し続ける、つまり新型コロナウイルスに対する抗体を生成するために必要な**スパイク蛋白質の合成を持続**させて新型コロナウイルスに対する感染予防の延長が期待できるとされています。通常の新型コロナワクチン接種で得られる中和抗体は3~6ヵ月で下落するのに対して、コスタイベ®接種の中和抗体は12ヵ月間安定だったとする報告があります(PMID:39389075)。

### 2) 具体的な作用機序は?

私の生化学の古い知識からレプリコンワクチンの作用機序を検討してみたいと思います(右図)。

1. レプリコンワクチンが筋肉内注射されると周辺の筋肉細胞内に2種類のmRNAを含む脂質粒子が取り込まれます。
2. 細胞の細胞質内に脂質粒子からスパイク蛋白質mRNAとレプリカーゼmRNAが放出されます。
3. 2種類のmRNAは蛋白質の合成場所であるリボソームに移動してスパイク蛋白質とレプリカーゼが合成されます。スパイク蛋白質の多くは筋肉細胞表面に移動して抗原となり免疫細胞系によって認識され抗体が作られます。
4. 一方のレプリカーゼは細胞質内で各mRNAを鋳型として蛋白質情報を持たない(-)mRNAを複製します。さらにレプリカーゼは(-)mRNAを鋳型として蛋白質情報をもつ元の(+)mRNAを複製します。参考までにRNAを遺伝子にもつウイルスは細胞質で複製が行なわれます。
5. 各(+)mRNAを基にしてリボソーム上で各蛋白質を合成して **3.** と **4.** を繰り返します。これがmRNAの**自己増幅型**と言われる理由になります。そしてスパイク蛋白質が細胞膜表面に移動して抗原になり続けるために中和抗体の維持に寄与していきます。



6. 細胞内にはRNA分解酵素や蛋白質分解酵素も存在していますから、鋳型として利用されてきたmRNAも徐々に分解され、本来の蛋白質が合成できなくなるでしょう。残存するスパイク蛋白質やレプリカーゼも蛋白質分解酵素によって分解され、やがてコストイベワクチン由来のmRNAや蛋白質は細胞内から無くなってコストイベワクチンはその役割を終えます。

- 一般に細菌のmRNAの寿命は数秒～1時間程度、真核細胞のmRNAの寿命は3～8時間とされています。レプリコンワクチン1回投与のmRNAの寿命はいくつかの報告をみても2週間前後と思われるからmRNAの寿命としては長いと言えます。

### 3) レプリコンワクチンの他者への伝搬性(感染性)について

日本看護倫理学会が懸念するレプリコンワクチンの他者への伝搬の可能性についてはレプリコンワクチンが筋肉内注射をされて一旦筋肉細胞内に取り込まれてしまえば各mRNAとその生産物のスパイク蛋白質とレプリカーゼは前記のように筋肉細胞内でいずれ分解されてしまうと考えられますから細胞内に取り込まれたレプリコンワクチンが他者に伝搬するとは考えられません。細胞外に出てくるとすればレプリカーゼとスパイク蛋白質になりますが、これらも血中内で分解されることでしょう。

では筋肉内に取り込まれず血液中に入ったレプリコンワクチンはどうなるのでしょうか？血液中には赤血球、血小板、白血球が数多く流れていますが各細胞は脂質二重膜でできているのでワクチンの極微小脂質粒子を取り込むでしょう。赤血球、血小板は細胞内に核を持たないのでその細胞内ではmRNAが放出されるだけで後は分解の一途をたどるはずで、白血球は核が存在するので筋肉細胞と同様の経過をたどるでしょう。それらの血球の取込みを逃れたレプリコンワクチンは血流に乗って様々な組織の細胞に接し、そこで組織細胞に取り込まれて筋肉細胞と同様の経過をたどるはずで、つまり一旦筋肉注射されたレプリコンワクチンのほとんどが体の組織細胞に取り込まれて抗原提示の役割を担い抗体産生へと導くはずで、以上を前提としてレプリコンワクチンがワクチン接種を希望しない他者への伝搬はどのような場合に起こると考えられるのでしょうか？レプリコンワクチンを接種した人がたまたま怪我をして出血したとします。そしてワクチン接種を希望しない人がたまたま怪我をして出血したとします。そしてお互いが何らかの縁をきっかけに血液同士が接触したとします。その時に初めて極々微量のレプリコンワクチンが他者へ伝搬する可能性が生まれてきます。しかし互いの血液凝固システムも邪魔をして本当に伝搬する可能性があるのだろうか？と伝搬には非常に懐疑的にならざるを得ません。

### 4) レプリコンワクチンで起こりうる不安材料とは

日本看護倫理学会や一部国会議員の非科学的な論調には冷静に対応する必要があると思いますがmRNAワクチンを含め自己増殖型mRNAワクチンは新たな機序の製品でもあるため長期的な視野で安全なのかどうかは注視していくべきでしょう。高いお金を払っても効果がない、それどころか薬害を被るというのは過去に何度も経験してきたところです(私の大学病院時代に経験した血液製剤第Ⅷ因子製剤、第Ⅸ因子製剤、フィブリノーゲン製剤は効果があるもののエイズウイルス感染を起こしました)。

そこで私が思った非科学的かもしれませんが不安材料として次のような2点を上げてみます。

- ・mRNAから蛋白質が合成されますが蛋白質は高次構造をとります。インスリン合成でも7割が異常構造と言われているからスパイク蛋白質やレプリカーゼでもその可能性があり異常構造体が細胞内で何か悪さをしないか？ ●ニュース 547 号のBS剤は臨床試験が必要につながります。
- ・血流にのったレプリコンワクチンが症状を起こす前のインフルエンザウイルスやコロナウイルスが感染した気管支などの細胞に到達してレプリカーゼが合成された場合、遺伝子としてRNAをもつインフルエンザやコロナのRNA複製を増強してそれぞれの感染の増悪を招かないか？

いずれにせよ新薬の評価はデータを鵜呑みにせず科学的に批判的に見るのが基本姿勢でしょう。

(終わり)