

バイオテクノロジー標準化支援協会ジャーナル No.132

SABS Journal No. 132

発行日：2022年5月22日

URL：<http://sabsnpo.org>

SABS ジャーナルは、当協会を設立した東京都立大学名誉教授奥山典生先生が2015年のご逝去直前まで執筆され、毎回様々な分野にわたり溢れる蘊蓄を披露されて居られました。奥山先生のご遺志を継いだ我々は当協会をさらに発展させて行くため、本ジャーナルを定期的に発行し続け、定例会もこれ迄通り継続開催して参りました。定例会では専門家の方々に話題を提供して頂き、自由な討論を通じて勉強と親睦を深めて来ています。

今回の第132号では、まず次の第108回定例会を予定通り5月28日（土）に開催する事をお知らせ致します。

前号では「今回はやっと定例会が開けます」と書きました。そして昨年12月以来初めてとなる4月23日の第107回定例会には11名の方々が出席して開くことが出来ました。

相変わらずウクライナ情勢がマスコミを賑わしコロナ報道はグンと減ってしまいました。幸い日本でも3回目ワクチンが進んだことと今ほぼ完全にオミクロン株に置き換わったこともあり感染者数は減りつつあり、重症化例も大幅に減って、また高齢者の3回目ワクチンが進んだことも死亡率低下に寄与していて山としては今年の第5波より遥かに大きな今回の第6波も深刻さを感じさせません。世界的には随分大きな波が各国で報じられていますが、重症化率の低さで「マスクなし」や飲食など非常に緩和されているようです。その後今年に入って感染者数は急激に増加し昨夏の第5波の5倍近い第6波になってしまったのはこれまでのデルタ株に南アフリカ起源のオミクロン（omicron）株が置変わったことによるといわれます。この株は感染力が非常に強いけれど重症化率はかなり低いとか、mRNAワクチンが同じように効くらしいということが段々に分かってきたようです。ワクチンのお陰もありこの第6波は現在緩やかながら収束しつつあります。5月の連休後再びピークが第7波として出てくるのではとも言われていましたが、どうやら再び緩やかながら下降線を辿っています。前回SABS定例会を再開するに当たり会場である都立大八雲会館が風通しのよいビルの10階にあることと出席者は皆ワクチン3回接種済みであることも考え踏み切ったわけですが、今回も同じ理由で開催することになりました。

最近‘マスク不要論’が急に出て来ました。感染者が日本より遥かに多い外国でマスク不要のお達しが出て毎日テレビでマスクなしの外国の群衆映像が流れることが原因だろうとも考えますが、少し前には日本の感染率の低さは‘みんながマスクしている’ということが一つの要因だった筈だし、その一方、既に今年の段階で‘専門家’たちが密でない屋外ではマスクは要らないと言っていたことを思い出します。当時から空気中の飛沫が最大の感染媒体で、

壁や家具、床など、更には食器や手などに付着したウイルスが感染源になる可能性は非常に低いということも大分以前から言われていて当ジャーナルでも指摘した覚えがあります。SABS で発行している {医学と生物学} 誌にも複数これに関連した論文が投稿され掲載されています。経済活動を再開するためにも、こうした科学的根拠を示して過剰な無駄な心配を無くしていくことが大切であると思われまふ。読者の方々のご意見を頂ければ幸いです。

5 月も半ばを過ぎましたが、日照時間も例年よりかなり短く気温も低い毎日が続いています。未だ梅の実も小さいのに梅雨のような雨続きです。前号ではウクライナの戦乱が始まってひと月以上経つのに毎日テレビで見る映像は戦況が日に日に酷くなっていることを伝えていますと書きました。それからまた 1 カ月余り経ちますが闘いは続き相変わらず沢山の人が無残に殺され傷つけられつつあります。前号では“戦争犯罪”について Chaplin の「平時には一人でも殺せば‘殺人’だが戦争では大量に殺せば‘英雄’だ」というセリフが「殺人狂時代」という映画(第 2 次大戦直後の 1947 年製作)に出て来る話をしました。元は“Wars, conflict - it's all business. One murder makes a villain; millions a hero. Numbers sanctify.” というセリフだそうです。

[https://ja.wikipedia.org/wiki/%E6%AE%BA%E4%BA%BA%E7%8B%82%E6%99%82%E4%BB%A3_\(1947%E5%B9%B4%E3%81%AE%E6%98%A0%E7%94%BB\)](https://ja.wikipedia.org/wiki/%E6%AE%BA%E4%BA%BA%E7%8B%82%E6%99%82%E4%BB%A3_(1947%E5%B9%B4%E3%81%AE%E6%98%A0%E7%94%BB))

最近ウクライナの現大統領がカンヌ映画祭でのリモート演説で Chaplin の別のもっと古い映画について紹介しました。1940 年 Hitler が Poland に侵略した直後に公開されて大ヒットした「独裁者」The Great Dictator という映画です。この中でヒトラーそっくりの扮装をした喜劇俳優チャップリンが演説する場面が有名です。

https://www.youtube.com/watch?v=-HA8kSdsf_M ゼレンスキー大統領自身も、もともとは人気喜劇俳優で自身の製作した喜劇映画では、仮想の国の独裁者大統領を皮肉りました。この映画がウクライナで大ヒットし、その後実際に選挙で立候補したら何と当選してしまったという経歴を持つ人だそうです。東部のロシア語圏で生まれ育ち俳優になってからも主にロシアで活躍していたこの人は大統領になってみると暫くはあまりパツとしくなくて人気も下がり始めていたところでロシアの侵略が始まるとリーダーシップを発揮し始め、これまで決してひとつとは言えず絶えず争いを繰り返していたウクライナ人たちをひとつに纏めてしまいました。直ぐに首都を取ってしまえと思っていたロシア大統領の思惑は大外れとなったわけです。

前号でも書きましたが、「正しい戦争なんて無い」し、「攻めて来られたら攻め返す」とか「攻めてきたら守る」言う言葉の‘守る’も‘攻める’も結局‘殺し合い’です。

筆者の家族は終戦の年 1945 年の秋に焼け野原になった東京に戻ってきました。そのとき見た真っ黒に焼尽くされた操車場に沢山の焼け爛れて転がる客車や貨車の真っ赤な錆び、赤というより黄色に近いあの不気味な色は当時 6 歳だった筆者の脳裏に強烈な印象を残しました。焼夷弾の高温で焼かれたあとに雨にあって出るあのサビの色は今テレビで見るウ

クライナの焼けただれた戦車や自動車のさび色です。さらに汽車から降りたあと通った上野駅地下道で見た今でも忘れられない大勢の‘浮浪児’たちの姿を今のウクライナの映像は思い起こさせます。ウクライナで今こうした戦災孤児も増えつつあると報じられています。一刻も早く侵略が終りこれ以上悲惨な犠牲者が出ない事を切に祈るばかりです。

定例会のお話に戻ります。

前回の話題は松本邦男先生の野口英世のお話でした。松本先生は永年東洋醸造で抗生物質開発の研究に携わりその後神奈川工科大学で学部長など要職を務められたあと現在名誉教授として科学史研究分野で活躍されて居られます。本会でも先ず戦時中の我が国におけるペニシリン製造開発の歴史のお話を伺いました(1/27/2017 SABS ジャーナル No88)。翌2018年武野大作氏の野口英世伝の話題提供があり(SABS ジャーナル No99)、松本先生も続けて独自に研究された野口伝を披露されました(「野口英世物語」第一部・渡米まで・野口英世に影響を及ぼした出会いと細菌学者への道のり SABS ジャーナル No100)。今回はあれから何と4年も経ってしまいましたが第2部として研究業績についての膨大なご研究の成果をお話頂きました。

野口英世は1900年(明治33年)に渡米しペンシルベニア大学 Flexner 教授の私設助手として蛇毒の研究を行なうことになり、不眠不休の努力を重ね、成果を認められました。1903年には Flexner 教授の推薦によりコペンハーゲン国立血清研究所へ留学し免疫学と血清学を学び、帰米後は Flexner 教授が所長となったロックフェラー医学研究所に移り、進行性まひの患者の脳から梅毒菌 (*Treponema pallidum*) を初めて見つけたりしたことで、一躍世界に野口英世の名を轟かせ、遂に1914年にはロックフェラー医学研究所の正員(終身雇用)まで登りつめ、世界が認める細菌学者となり二度もノーベル賞候補にもなったというのが‘栄光の時代’という‘光の部分’です。

一方、1911年の梅毒スピロヘータの純粋培養成功、狂犬病病原体を特定した研究等は後に否定され、また1918年から中南米地域における黄熱研究で、早々に黄熱病原体(グラム陰性菌スピロヘータの一種 *Leptospira icteroides*)を発見したと報告したが、これも“野口の発見した病原体は、ワイル病の病原体に酷似していて野口の研究は黄熱ではなくワイル病ではないか”との疑問が指摘され、後に否定されました。ワイル病に関しては、1915年に九州帝国大学の稲田龍吉と井戸泰らにより発見された病原体 (*Leptospira icterohaemorrhagiae*)で発症し臨床症状も黄熱と非常に似かよっており、唯一の違いとしては、黄熱はネッタイシマカなどの蚊が感染源だがワイル病はドブネズミであった(この仕事で稲田・井戸は1919年ノーベル賞候補に挙がる)。この辺りから野口の様々な‘発見’に対して疑問が出るようになり、‘影の部分’が始まることとなります。結局、自らの *Leptospira icteroides* 説を実証しようと西アフリカで精力的に研究したが自身が黄熱に感染し1928年51歳で殉職してしまったわけです。一方でその2年前にオロヤ熱とペルー瘧の病原体論争に終止符を打った研究(1926年)は野口の医学上の大きな功績として評価されています。「現

在、野口の多くの研究が否定され研究不正も取り沙汰されているが、野口の渡米後の研究時代が、病原微生物の盛りを過ぎ、ウイルスの時代へと移行する過渡期であったことを考えると、栄光と挫折を味わった野口は、不運な細菌学者だったとも言えるのではなかろうか」と松本先生は言われます。筆者も同感です。野口英世は間違いなく異常なまでに熱心な研究者でした。彼の圧倒的「語学力」は今より遥かに語学が達者だったに違いない当時の日本の学者研究者の中でも傑出していたのではと考えられます。早トチリ的に論文をまとめ発表してしまったことと「研究不正」は全く違うという意見も定例会では多く出ました。やはり彼の偉大さはいまでも十分評価されるべきではないでしょうか。

次回定例会は4月23日に開きます。

今回の話題提供は松下浩司さんをお願いすることになりました。

松下さんは奥山先生のお弟子さんで都立大卒業後中外製薬に入社、定年退職後も様々な役職を歴任されました。「標準化」に関係するお仕事にも永年携わって来られ、奥山先生が当バイオテクノロジー標準化支援協会(SABS)を結成した当時の発起人のお一人でもあります。今回は「mRNA ワクチン開発の経緯など」という題でお話をされます。これについては既に今年始めからお願いしていたのですがコロナ禍のためようやく今月になって実現しました。mRNA ワクチンの画期的な素晴らしい有効性は間違いなくなった今日この頃です。

以下は松下さんから頂いた要旨です：

これまで 1970 年代末頃から人工的に合成したメッセンジャーRNA (mRNA) は核酸配列を変更することにより 種々のタンパク質を産生することに成功し、多くの疾患に対する医薬品(治療薬、ワクチン)として期待され研究開発が 進められてきました。しかしその過程には様々な紆余曲折があり、現在に至っています。特に今回新型コロナウイルスに対して迅速にワクチン開発がなされ、一躍 mRNA 医薬品の開発が目ざることになりました。 mRNA 医薬品(ワクチンを含む)開発に関しては何回も開発のブームがありその都度撃退されながら、多くの知見が蓄積されてきました。その結果が mRNA ワクチン開発に繋がっていることを紹介できればと考えています。その経緯について触れる。 mRNA を活用した医薬品には大きなメリットがあると期待されているにもかかわらず、開発が進まなかった理由として 以下のようなことが解決しなければならない課題とされてきました：

- タンパク質翻訳に必要な cap 構造を mRNA に適切に付加する技術が確立されていなかった。
- 薬効(タンパク翻訳効率)および安全性向上を担保する上で、自然免疫による認識回避は必要であるが、そのために使用する修飾ヌクレオシド原料の供給が確立されていなかった。
- 環境中に存在する RNA 分解酵素を排除することが困難であった。
- 生体中に存在する RNA 分解酵素により分解されやすく不安定であり、適切な送達技術を確立する必要があった。

以上の課題を解決するために、①mRNA 作成技術、②mRNA の免疫原性を制御する、③目

的とする組織・細胞に mRNA を安定的に送達するシステム等々が挙げられる。

mRNA 医薬品開発の流れ:

1978: リポソームに封入した mRNA を細胞内に導入してタンパク質発現誘導される

1984: 生物学的に活性のある mRNA 合成に成功

1990~ウイルスベクター、pDNA、mRNA を用いた臨床試験の失敗が続く

2000~mRNA 医薬研究の復活:タンパク質発現を高めるのに必要な mRNA の Cap 構造の付与及びベクター設計可能になる

2005: mRNA の免疫原性の制御可能になる。ウリジンをシュウドーウリジンに変換する修飾 RNA により免疫原性現象、炎症反応軽減

2006: mRNA の安定性、細胞送達性を高めるイオン化脂質 (Lipid Nanoparticle-LNP) が開発される

2010~mRNA の性能向上、精製技術の改良、最適な DDS の検討。タンパク質発現効率の向上・持続化

今回は mRNA 医薬品・ワクチン開発の流れ、用いられる技術、応用、今後の課題について述べる。

バイオテクノロジー標準化支援協会 (SABS) 第 108 回 定例会

日時: 2022 年 5 月 28 日(土) 13 時~17 時

場所: 八雲クラブ (東京都立大学同窓会)

(渋谷区宇田川町 12-3 ニュー渋谷コーポラス 10 階)

演者: 松下浩司 氏

元中外製薬経営戦略グループ事業開発担当部長、バイオインダストリー協会嘱託など

話題: 「mRNA ワクチン開発の経緯など」

定例会会場八雲クラブへの道順:

渋谷駅ハチ公交差点から井の頭通りの坂道の右側を東急ハンズの看板目指して上ります。ハンズの手前で右の急坂を登って行き、坂の途中で左に曲がり新しい高層ビルを右にみながら坂道を登り直ぐ左側にある古いマンションがニュー渋谷コーポラスです。入口奥のエレベーターで 10 階に上ると直ぐ左隣の部屋が八雲クラブです。

ご注意: 定例会は、現在は原則として第 4 土曜日に開催しています。なお 7 月と 8 月と 11 月はお休みです。また 12 月は忘年会で第 1 土曜日に開催しています。会場の都合で第 4 土曜日ではなく他の土曜日となることがありますがその場合は前もってお知らせいたします。なお次回 (第 109 回) は既に 6 月 25 日に予約してあります。

このジャーナルはバイオテクノロジー標準化支援協会 (SABS) 会員だけではなく、広い意味でのバイオテクノロジー関係の方々にも配信しています。現在、このジャーナルを読ん

で下さる方々は 600 名近く居られます。殆どの方が奥山先生の関係で、先生の広がった人脈に改めて驚いています。ぜひ読者の方々からも話題提供をして下さる方をお待ちしています。当 SABS ジャーナルのホームページ https://sabs.sabsnpo.org/sabs_j/ではジャーナルの最新号を含めたバックナンバーが収録してあります。またお知り合いの方でこのジャーナルを配信希望の方が居られましたら会員である必要はありませんのでぜひ筆者のアドレス thiyama@athena.ocn.ne.jp に直接お知らせください

当協会のもう一つの大きなプロジェクトはインターネットジャーナル「医学と生物学」の発行です。故緒方富雄博士が 1942 年に創刊した総合学術雑誌を復刊したものです (<https://medbiol.sabsnpo.org/EJ3/index.php/MedBiol/issue/archive>)。創刊号からのバックナンバーも収録しています。

配信停止希望の方は thiyama@athena.ocn.ne.jp にその旨お知らせください。

- ① 配信先アドレス等の登録情報変更も メールにてその旨お知らせください。
- ② バイオテクノロジー標準化支援協会に新規会員登録ご希望の方もメール下さい。
- ③ ウェブサイトに関するご意見もメールにて頂ければ幸いです。

(文責 檜山哲夫)

特定非営利活動法人バイオテクノロジー標準化支援協会

NPO Supporting Association for Biotechnology Standardization (SABS)

〒173-0005 東京都板橋区仲宿 44-2

URL:<http://sabsnpo.org>.

理事：荒尾 進介、小林 英三郎、田坂 勝芳、松坂 菊生、小川哲朗、川崎博史、檜山 哲夫

監事：堀江 肇

ネット管理：川崎 博史、田中 雅樹