

## バイオテクノロジー標準化支援協会ジャーナル No.133

SABS Journal No. 133

発行日：2022年6月17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。その後、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133号では、まず次の第109回定例会を予定通り6月25日(土)に開催する事をお知らせ致します。これでやっと今年4月から連続して毎月定例会を開催出来る事になりそうです。東京都の感染者数も2月初めの2万人から現在は2千人以下に収まりつつあり、間違いなく弱くなったオミクロン株のお陰で先に見えてきた感があります。「今回はやっと定例会が開けます」と書いた昨年12月以来初めてとなる前々回(4月23日)に続き、前回(5月28日)も11名の方々が出席して無事開くことが出来ました。

ウクライナ情勢はいよいよ長期化し、一時は盛り返したウクライナ軍も苦戦しているようで、死傷者は増える一方です。ウクライナの戦乱が始まって既に半年近く、毎日テレビで見る映像は戦況が日に日に酷くなっています。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。前々号で“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」(原文：Wars, conflict—it's all business. One murder makes a villain; millions a hero. Numbers sanctify.) という映画「殺人狂時代」(第2次大戦直後の1947年製作) というセリフを紹介しましたが一刻も早くこの戦乱が終結するのを祈るばかりです。

コロナ報道はグンと減ってしまいました。これまで慎重だった専門家たちも今度は本当に減少しつつあることを認め始めています。後はまた悪い変異株が出て来ない事を祈るばかりです。3回目ワクチン接種が進み、高齢者はもう4回目が始まっています。重症化例も大幅に減っていますが、少数ながら後遺症の恐ろしさも報じられているのは気になります。とは言えオミクロン株の重症化率の低さと mRNA ワクチンが同じように効くということ、更には強固な‘マスク嫌い’のためか、日本より遥かに感染者数の多い国々でもマスク着用義務が無くなっている様です。前号でも「最近‘マスク不要論’が急に出て来ました。」と書きました。相変わらず感染者が日本より遥かに多いのに毎日テレビでマスクなしの外国の群衆の映像が流れています。少し前まで日本の感染率の低さの一つには、ほぼ完璧なマスク着用

だと言われていました。違反すると処罰される他国と違ってマスク着用は我が国では義務化されていませんが未だに‘見事に’屋外でも全員着用しています。思い出すと、既に昨年の段階で‘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のにその後ほぼ全員着用になってしまいました。これも前号に「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。」と書きましたが、経済活動を再開するためにも、科学的根拠を示して過剰な無駄な心配や手間を無くしていくことが大切です。

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ったわけです。

6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。関東は何と全国に先駆けて梅雨入りしましたが、今はほぼ全国的に梅雨に入りました。筆者の住む都心でも梅の実の収穫は終り、今はアジサイが花盛りです。もともと日本固有の植物ですが、有名な Siebold がヨーロッパに持ち込み普及させ、沢山の交種、品種が作成されました。日本には各地にアジサイの名所がありますが、今の季節は、都心でも多くの家で玄関先に美しい様々な品種の花々が咲き乱れ、目を楽しませてくれます。学名 *Hydrangea macrophylla* は分類学の祖 Lynne の弟子（後継者でもある）スウェーデン人 Thunberg が 1775 年から 1 年ほど出島に医者として滞在したとき日本の植物を 800 種ほど採集、標本として持ち帰り、リンネ分類学の確立にも大きく貢献したことは良く知られていますが、その一つで彼が命名した学名です。因みに 50 年近く後でやはり医者として出島にやって来たドイツ人 Siebold も新しく発見したつもりで自分の日本人妻の名をとって学名を付けた話も知られていますが、このときの学名 *H. otaxa* は現在使われていません。

定例会のお話に戻ります。

前回の定例会は奥山典生先生の高弟で当会の発起人の一人でもあった松下浩司さんに話題提供をお願いしました。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、「標準化」に関係するお仕事にも永年携わって来られました。今回は既に今年始めからお願ひしていたのにコロナ禍で延期され 5 月になって実現したテーマで、「mRNA ワクチン開発の経緯など」という題でお話をされました。以下はお話の簡単なまとめです：

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たわけですが、その過程には様々な紆余曲折がありました。今回新型コロナウイルスに対するワクチンが迅速に開

発され、一躍 mRNA 医薬品の開発が注目されることになったわけです。ワクチンを含む mRNA 医薬品の開発に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た結果が mRNA ワクチンに繋がっています。開発の課題には、①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の確立、②環境中に存在する RNA 分解酵素を排除すること、③薬効（タンパク翻訳効率）および安全性向上を担保するため必要な自然免疫による認識回避に必要な修飾ヌクレオシド原料の供給の確立、④生体中に存在する RNA 分解酵素を回避するための適切な送達技術の確立などが必要だった。開発の経緯は、先ず 1978 年に 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することに成功。1984 年に生物学的に活性のある mRNA 合成に成功。1990 年からウイルスベクター、pDNA、mRNA を用いた臨床試験の失敗が続き、2000 年ころになって、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が可能となりました。2005 年には、mRNA のウリジンをシュードウリジンに変換した修飾 RNA により免疫原性現象、炎症反応軽減制御が可能になり、2006 年には mRNA の安定性、細胞送達性を高める陽性界面活性剤脂質の LNP (Lipid Nanoparticle) が開発され、2010 年からは更なる mRNA の性能向上、精製技術の改良などが行われ、遂に 2020 年ころに有効なワクチンが完成したということになります。

大変活発な質疑や討論が行われました。それに関して松下さんから後日頂いたいくつかの質問についてのお答えを下記に整理しました：製薬企業の COVID-19 関連ワクチン売り上げについては 5/31 の日経 BP から mRNA ワクチン開発により莫大な売り上げ、収益が得られているのが分かります。また、今回の話題提供に関連しての調査から、mRNA 研究に日本の研究者が大事なところのポイントとなる研究をされていることを改めて知りました。mRNA 研究に限らずほかの領域（医学、生物学に限らず）でも同様のことがあるのではと思います。

<ワクチン RNA 作成レシピ>

10X 転写反応液 (DNase・RNase フリー中性緩衝液)、Mg、塩少々 ATP、GTP、CTP 各 5mM (終濃度)  $\psi$ TP (あるいは N1m $\psi$ TP) 5mM キャッププライマー m7GpppGpAmpG (TriLink 社製 CleanCap®) 4mM 直鎖状にしたプラスミド DNA template 25~50 $\mu$ g Murine RNase inhibitor 25 Units Yeast inorganic pyrophosphatase 0.04 Unit T7 RNA ポリメラーゼ 1,280 Units これらに蒸留水を加えて、全量 1ml とし、数時間加温してキャップ mRNA の酵素反応合成を進める。古市さんのワクチン作成に関する上記の反応から 94% 以上のキャップのついた分子  $\psi$  を含む RNA が約 5mg できる。不要になった DNA を DNase で分解し低分子ヌクレオチドを除去するなどして最初の段階の精製を行う。さらに、反応中に生じた 2 本鎖 RNA を HPLC カラムクロマトで除去する。この操作は mRNA ワクチンの活性保持のために非常に重要である。この操作によって収率 60% として約 3mg の mRNA が得られる。接種 1 回分の mRNA ワクチンに含まれるスパイク mRNA は 5 $\mu$ g とされていることから、1ml の上記反応液から約 600 人分の mRNA ワクチンが出来る。Pfizer 社の

製造工程から計算すると一つのバッチ最大 300L の培養槽から約 150 万人分の mRNA が製造出来るとしているから、転写時の反応は 2.5~3L で 7.5g のスパイク蛋白をコードする mRNA が製造されていると想定されます。

2021 年度の世界製薬企業の内 COVID-19 のワクチンにより大きく売り上げを伸ばした会社は ファイザー、モデルナ、ビオンテック、アストラゼネカ、等があげられる。 mRNA ワクチンを開発・承認・販売した企業はアストラゼネカを除く 3 社。 ファイザーは総売り上げ 812 億ドル 内ワクチンは 370 億ドル、総売り上げの 45.2% モデルナは総売り上げ 185 億ドル、内ワクチンは 177 億ドル、総売り上げの 95.7% ビオンテックは総売り上げ 225 億ドル、総売り上げの 100% アストラゼネカは総売り上げ 374 億ドル、内ワクチンは 39 億ドル、総売り上げの 10.5%

次回の第 109 回 SABS 定例会 (6/25) は再び松本邦男先生にお願いしお話頂くことにしました。一つは今国会でも問題になっている医薬品製造の“空洞化”問題です。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 No. 88)。以下は先生から頂いた要旨です：

要旨：

松下さんのお話を伺って、 mRNA ワクチンについての課題がまだまだあるように思われ (mRNA 法が万能ワクチンではなさそう?)、勉強になりました。それにしても、企業での生産となると、やはり利益優先で利益が出ないようなものは生産中止になってしまうのですね (狂犬病ワクチンのお話がありました)。

抗生物質の世界でも同じことが起っております。人類にとって一番安全性が高いと言われている β-ラクタム系抗生物質でさえも、今や日本では製造されなくなり、外国 (特に中国) から原薬やその中間体などを輸入し、医薬品の製造 (製剤化のみなど) が行なわれているのが現状です。新型コロナウイルス感染症が猛威を振るい、一般の方々も、ウイルス感染症に関心を持つようになりました今日この頃ですが、病原微生物による感染症にも関心を持って頂ければと願っております。

ウイルス感染症にはワクチンが大きな効果をもたらしますが、病原微生物による感染症には、抗生物質 (抗菌薬) が有効です。一般の方はご存じないかと思いますが、外科手術には必ずと言っていいほど、術後の感染症を防ぐために抗生物質 (術後感染予防に用いられる抗生物質を特に、術後感染予防抗菌薬と呼びます) がよく使用されます。逆に言えば、抗生物質がなければ、外科手術もできないこととなります。例えば、β-ラクタム系抗生物質の一つであるセファゾリン (旧藤沢薬品㈱で開発。現在製造中止) は、一般に術後感染予防抗菌薬としてよく使用されております。このセファゾリンが、中国などでの製造上のトラブルに起因して長期にわたり安定的な供給が滞り、円滑な手術に影響を及ぼすことが

発生しました（令和元年3～11月）。現在は海外に原薬などを依存しておりますので、重要な抗生物質を安定的に供給することが困難になり、外科手術などに影響を及ぼし、救える命も救えなく事態に追い込まれます。かつては国内で抗生物質の発酵やその中間体などから最終製剤まで製造していたのですが、人件費や薬価の問題などで利益が得られなくなり、多くの企業が製造を止めてしまいました。

最近、抗生物質以外の医薬品にも安定供給問題が浮上し、今般、医薬品関係学会から「汎用され安定確保に特に配慮が必要な医薬品」問題が提起・提案され、安定確保医薬品として506成分が決定し、厚生労働省から公表されました。やっと政府も事の重要性に気づき、特にβ-ラクタム系抗生物質の安定供給のために、発酵から最終製剤まで（中間体も含む）国内生産を復活させるべく応援に動きはじめました。国民の命に係わる医薬品は、平時から安定供給ができるように国内生産体制の環境整備が必要かと思っております（生命にかかわるような医薬品は、企業にお任せするだけでなく、国家的事業の取組みが必要ではないかと考えますが）。

今回、耐性菌に効果を示すβ-ラクタム系抗生物質である半合成ペニシリンや半合成セファロsporinの開発が、日本で開発されることなく（日本では特許料を払って海外から導入するか、あるいは何かとバーター取引で導入するか?）、なぜ外国の企業で開発が先行されてしまったのか（1960～1970年代）、それらの背景などについて最初にお話をし、その後、上記に述べた「医薬品安定供給問題」についてお話をしたいと思います。

次回定例会は6月25日に開きます。

バイオテクノロジー標準化支援協会（SABS）第109回 定例会

日時：2022年6月25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：松本邦男 神奈川工科大学名誉教授

話題：「医薬品安定供給問題など」

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110回）は7月と8月のお休みを経て、9月24日に予定しています。

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も下さる方は 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/](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](mailto: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](mailto: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