

専門雑誌記事紹介：「ワクチン接種も電気器具で」

IEEE SPECTRUM June 2021, pp.26-33

紹介者コメント：

世界中を、SARS-CoV-2ウイルスから派生した変異株（中でも特にデルタ型変異）によるパンデミックが覆っていました。現今の日本では収束に向かっているような気配も感じられますが、専門家の方々の間では「6次蔓延がある」とも言われています。蔓延防止のための様々な対策手段の中でも効果的なものはワクチン接種だと云うことも現実のようです。もちろんワクチン摂取だけで蔓延を防止できるわけでは無いでしょうが、最強な対処手段ということが世界で認められているのは間違い無いようです。日本の政府も現在のパンデミックを抑えるためにワクチン接種を必須条件として様々な施策を採っています（サイコロの目のように内容がコロコロと変わり国民は翻弄されていますが）。COVID-19パンデミックに対応するためのワクチンとしてはmRNA(メッセンジャーRNA: messenger RNA)を用いた生化学技術がよく知られていますが、その他の手法を含めればこれまで実用化されているワクチン実用化技術は4種類あります（①ウイルス不活性化ワクチン：Inactivated-Virus Vaccine, ②RNA ワクチン：RNA Vaccine, ③ウイルスベクターワクチン：Viral Vector Vaccine, ④タンパク質ワクチン：Protein Vaccine：本稿ではこれらについては説明を省いていますが、新聞の科学面などにはわかり易い解説が掲載されています。更に少し細かく知りたい方は文末のRef[1]-Ref[3]などが参考になるかと思います）。mRNAワクチンには副反応が生じる場合があり、非常に小さい確率ですが重いアナフィラキシーが生じた報告もあるようです。これまで治験が済んで社会的に使われているワクチンに含まれないが目下（米国で）phase 2 治験中のワクチンがあります。やはりウイルスの遺伝情報を用いたワクチンですがmRNAワクチンとは異なる遺伝（核酸）情報を用いたDNA型ワクチンです。以下では米国電気電子学会 IEEE の広報誌 SPECTRUM のレポート記事を要約して、DNA型ワクチンの実用化に向けた開発状況（特に実用化に向けた課題）を紹介します。

title : Vaccine Go Electric, a handheld gadget could usher in a new era of vaccine

(ワクチン接種も電気器具で)

author: Emily Waltz

under IEEE SPECTRUM June 2021, pp.26-33

概要：この解説では次世代ワクチンとして開発が進められているDNA vaccine接種を実用化するために必要な器具の開発について述べています。

これまで実用化されている核酸情報を用いたmRNAワクチンでは量産が容易で、新種の変異株をターゲットとしたワクチン開発も比較的短時間で対処可能だという特徴があります。一方、幾つかの顕著な副作用を引き起こすことも事実です。よく知られている副作用としては発熱、悪

寒、筋肉の痛みなどが生じることがあります。DNAを用いたワクチンではこれらの副作用を生じさせないばかりでなく（mRNAワクチンで必要な）低温での冷凍保管が不要だと云う利点があります。これらの特徴は70億人への接種が必要なことを考えれば（可能なら）直ぐにでも利用したい技術です、とMargaret Liu, International Society for Vaccine理事長は言っています。DNAワクチンが現在広く接種されていないのには理由があります。それは現今一般的に使用されている皮下注射用の注射針では免疫効果が殆ど期待できないことによっています。しかしそれを克服しようとする野心的な試みもされています。

Inovio Pharmaceuticals は電気穿孔法(electroporation)として知られている技術を使ってそれを実現しようとしています。電気穿孔法そのものは決して新規な技術ではなく生物学的な研究領域ではごく一般的な技術です。DNAワクチンの有効性確認のテストはphase2 治験終了の段階まで達しているとのことです。Inovio にはDODばかりでなく、"Bill and Melinda 基金"も資金援助をしていますが開発支援の理由は「COVID-19ワクチンを地上津々浦々へ等しく広げるための努力」に対して、と謳っています。

DNAワクチンの一般社会での接種が実現していない原因はワクチン接種後に有効に抗体をつくるのが難しいことにあります。既に述べたように、一般に使われる皮下注射用の注射針による接種では抗体が殆ど作れないのが理由です。そのため、それに代わる接種法を考案しなければなりません。Inovio が試みているのが「電気穿孔法」を基本とした技術です。DNAは大きいため、注射器による注入だけでは人の細胞に入り込めません。そのため、体に注入しても細胞内に入り込む前に人体の免疫機能により殆どが撲滅されてしまいます。Inovioは①ワクチンの注入と、②電気穿孔法による細胞内への侵入、という2段階戦術でそれを乗り越えようとしています。電気穿孔法に基づく器具は注入されたDNAワクチンが細胞内へ侵襲できる小さな通路をつくる役目を負っています。Inovioの器具は小型のスタンガンのようなものです。そのため、被接種者からの心的拒否反応が起こる可能性はmRNAに比べて高いことが予想されます。

（"IEEE SPECTRUM" の解説記事には器具の写真図面がありますが、本要約では掲載されていません。Inovio PharmaceuticalsのHPには掲載されていますので"3PSP"で検索してみてください）

電気穿孔法以外の 例えば 音響穿孔法 (sonoporation) を試みている研究者もいます。

Inovio の"Collectra 3PSP" 電気穿孔法器具は携帯型でバッテリー駆動タイプです。一度の充電で100回の接種ができて、器具の寿命はほぼ5000回の電源 on-off 利用に耐えるがその利用限度はバッテリーの寿命によります。使用の都度、使い捨ての先端チップが必要で、接種部位は上腕部です。接種はCollectraの器具のチップを皮膚に強く押し付ける作業を必要とします。スタンガンに似た器具は、ほぼ 3mmの電極が4個の連続方形パルスが発生する（パルス波形は電流 0.2Aで42msecのパルス幅です）。接種の時の痛みはインフルエンザ予防接種で感じる程度の痛みとの

ことです。Inovio はこれまで幾つかの研究機関と連携して多くのウイルス感染症へのDNAワクチンの効果を検証する研究を行って来ましたが、それらにはHIV（ヒト免疫不全ウイルス）・Ebola（エボラ出血熱）・MERS（中東呼吸器症候群）、Lassa fever（ラサ熱）・HPV（ヒトパピローマウイルス）などがあります。一方、COVID-19への研究としては phase1（40人）、phase2（400：未終了）の治験を実施してきて安全に免疫反応が得られたとの報告がされていますが「現実の人体(real body)に対してどのくらい有効に守ってくれるか」と云うことをきちんと示されてはいません。「phase 2 治験の終了を待って結論を得てこのワクチンの商用化を進めたい」とのことだが、Inovioもphase3 臨床試験を米国において開始できていない（原稿作成時）。ただ、「器具には診療についての問題は全くない」とKate Broderrick (Inovio Pharmaceuticals, Senior vice president) は云っています。

DNAワクチンの実用化を目指している企業には他にもGenuine, Takis, OncoSecなどの企業があり電気穿孔法を用いた人体テストを進めています。Ichor Medical SystemsとIGEA clinical Biophysicsなどの企業はやはり電気穿孔法デバイスを開発して器具の配送ライセンスを医薬品会社に付与して研究を進めています。しかし、すべての開発者が電気穿孔法がDNAワクチンの「解」だと思っているわけではなく、「現実に行っているCOVID-19パンデミックが新たな技術開発にとっての追い風になっている」ことは確かな潮流だと認識しているようです。

医療従事者がCelectraの器具を使うためには訓練が必要なことも普及の障害になると思われるが、現実には生じている（長蛇の列を作って並ぶような）我慢を考えれば得るところが大きいだろう。Well Cornellの疫学者Moorは「Inovioのワクチンが今回のパンデミックに間に合うかどうかについては何とも言えない。それが最も有力な方法と云う事でもないし、更に接種に関しては最も不便な代物だ」と云っています。International Society for VaccineのLiuは「米国にはそれに足だけの器具も訓練を受けた人もいない。管理手法も整備されていないので“実施するのは難しい”」と云う。一方では接種を受ける側からの（小型スタンガンに似た器具への）“受容”という課題もあります。ただ副反応が生じない、と云うことは大きなメリットなことは確かです：と国立がん研究センターのBarbara Felberは云っています。

ただ、世界中には貧困が社会を覆っていたり、開発途中にある低中所得の地域が沢山あり、そのような地域ではmRNAで必要な複雑な供給網を整備することは困難です。Inovioのワクチンは19°Cから25°Cの室温で一年は安定だし、また少なくとも1ヶ月は高い気温の天候でも安定に保たれる、と会社の広報では云っています。「それでもCelectraの3PSP器具を世界中津々浦々で接種できるよう配布しようとする、これは殆ど解法のないロジスティック問題です」とJPEO-CBRNDのChrisEarnhartは言っています。一方で、InovioのBroderickは「もう注射針から新たな技術にアップグレードを図るよう気持ちを切り替える時なのでしょう」とコメントしています。

References:

- 1, Emily Waltz, "AI takes its best shot", IEEE Spectrum, pp.24-29 and 66(Oct. 2020)
2. Matthew Huston, "The mess behind the models", IEEE Spectrum, pp.31-35(Oct.2020)
3. W, Way Gibbs, "This is how to vaccinate the world", IEEE Spectrum. pp.32-37(Jan. 2021)

IEEE Spectrum Oct. 2020 では ref[1], [2] の他 COVID-19 に関する幾つかの分野からの挑戦や新しい技術についての記事が掲載されています。広い知識を得ることに興味がある方には参考になるかと思います。(IEEE会員外の方は国会図書館あるいは大学図書館などで読めます)

本要約の作成者はSARS-CoV-2を含むウイルス感染症の専門家では無いばかりか医療関連従事者でもなく、電気・電子通信技術者です。そのため元論文で使用されている術語の日本語化では専門用語と異なる表現もあるかと思われませんが、その点ご容赦下さい。

術語紹介：

☆ 電気穿孔法/エレクトロポレーション (electroporation)

細胞内へ大型の分子（物質）を侵入させるための技術で、細胞膜に電気パルスで穴を開けてそこを目的とする物質を通す技術。様々な組織によりnetを介して術語解説がされているが、例えば：

齋藤哲一郎 電気穿孔法 脳科学辞典 <http://bsd.neuroinf.jp/wiki/電気穿孔法>

などがある。本稿で紹介されている"collectra 3PSP" はそのための器具で学術用語としてはエレクトロポレーター (electroporator) として分類される。

☆ 音響穿孔法/ソノポレーション (sonoporation)

電気穿孔法と同様細胞内へ物質（大型の分子等）を送り込むための技術で、細胞の超音波処理法とも言われています。電気の代わりに超音波を当てることで細胞膜に一時的に（薬剤など物質の透過性を高める）通路を作り目的とする物質・薬剤などを侵入させる技術。超音波を用いた医療器具としては「エコー」診断装置がよく知られています。こちらでは数サイクルの短いパルスを使っていますが sonoporation では連続波を用いるのが一般的です。理由は細胞へのエネルギーの吸収効率が悪いためのようです。net上の解説としてはよく知られた WikipediA で sonoporation 検索が早いと思われます。こちらも、そのための器具はソノポレーター (sonoporator) として記述されています。

NPO Wireless Brain Network