

3 9 COVID-19 に対する mRNA ワクチン

新型コロナウイルスの第 3 波が北半球を中心とした世界各国を襲っていますが、COVID-19 に対するワクチン開発競争も大詰めを迎えています。その中でも mRNA を使った第 3 相試験で、ビオンテック社とファイザー社の BNT162b2 が中間報告で 90%近い感染抑制効果（詳細は不明）を示したというニュースが世界を駆け巡りワクチンへの期待が一挙に高まりました。一方、米国モデルナ社では、中国武漢での SARS-CoV-2 の遺伝子情報が 2020 年 1 月 10 日に公表されてからわずか 1 週間ほどで mRNA を合成し、66 日後には世界で初めて mRNA-1273 としてワクチン投与を開始し、こちらも第 3 相の臨床試験が進行中です。

現在の抗ウイルスワクチンは、前著（30 の研究）でも述べたように、大きく分けてウイルスタンパクを標的にしたものと、その遺伝子（DNA, RNA）を標的にしたものに分けられます。タンパクベースとしてはインフルエンザワクチンのようにウイルス全体を死活化させて投与する方法がありますが、卵での培養などが必要で時間を要します。また、タンパクの一部（サブユニット）やウイルス様粒子（B 型肝炎やヒトパピローマウイルス）を使用する場合があります。これに対して、遺伝子を標的にした場合は、特定の遺伝子（多くはウイルス表面のスパイクタンパク）を投与して、宿主細胞にそれを作らせ、実際の感染と同じような状況を作って免疫反応を惹起させるものです。DNA を投与する場合は、核内に遺伝子を到達させる必要があります、細胞分裂している状態でしか遺伝子はいれません。それに対し、mRNA の場合は細胞質に入れば良い点が異なります。また、mRNA の利点は、抗体や CD4+ヘルパー T 細胞を誘導するだけでなく、MHC Class I 経路を通じて CD8+細胞障害性 T 細胞（キラー T）を誘導することです(BNT162b1)。反面、mRNA は非常に脆いために免疫源性除去を含めた精製方法、安定した投与方法、効率的な発現方法などを検討しなくてはなりません。形態も脂質の膜に包むなどの加工が必要になります。また、保存には-70℃のフリーザーが必要になるので一般に普及するのは難しいかもしれません。

遺伝子を運ぶのにアデノウイルスを用いたアストラゼネカ社とオックスフォード大のワクチン（ChAdOx1nCoV-19）は、チンパンジーのアデノウイルスに起因すると考えられる横断性脊髄炎という重篤な合併症が報告されましたが、

現在治験が再開されています。また、同じくジョンソン アンド ジョンソン社の **Ad26.COV2.S(JNJ-78436735)**の治験でも、「原因不明な症状」の出現により一時治験が中断されていましたが、こちらも再開されています。また、アデノウイルスを用いる方法は、一般的には、風邪などですでに中和抗体が確立している可能性があり、逆に感染しやすくなってしまう可能性もあります（Ad5ベクターによる HIV ワクチン例）。

今回取り上げるのは、1) 米国ロチェスター大学の Walsh ら¹⁾によるファイザー社の BNT162b1(b2)に関する報告と、2) NIH の Graham ら²⁾による、モデルナ社の mRNA-1273 の動物実験の報告です。

1) COVID-19 に対する 2 種類の mRNA ワクチンの安全性と免疫源性¹⁾

BNT162b1 は SARS-CoV-2 の受容体結合部位 (RBD) と T4 フィブリチンフォールドン部位により 3 量体を形成するタンパクをコードし(nucleoside-modified RNA)、それを脂質ナノ粒子(lipid nanoparticle-formulated)とくみあわせた構造を持つ。他方、BNT162b2 は SARS-CoV-2 のスパイクタンパクの全長をコードした RNA に 2 つのプロリン変異を導入したもので融合前の構造を安定化させる。これまでの第 1 相試験 (ドイツと米国) では、若年者において BNT162b1 の安全性と免疫源性 (前述) が示された。今回、偽薬コントロール、単盲検 (観察者)、容量増加の第 1 相無作為試験 (米国) をおこなった(ClinicalTrials.gov number, NCT04368728)。

方 法

- ① 健常人 18 歳から 55 歳までと、65 歳から 85 歳までのそれぞれの群に偽薬ないしは mRNA の二種類のワクチンのいずれかを割り付け、容量を 10 μ g, 20 μ g, 30 μ g さらに 100 μ g(BNT162b1)として 21 日の間隔で 2 度投与した。
- ② 主要評価項目は、安全性として局所の反応、全身の反応、有害事象を、副次評価項目として、免疫源性 (S1 結合 IgG の抗体価と 50%中和抗体価) を評価した。

結 果

- ① 195 名が無作為化を受け、13 グループはそれぞれ 15 名ずつで、12 名がワ

クチン投与を受け、3名が偽薬投与を受けた。

- ② BNT162b2 は b1 とくらべて局所の腫脹が少なく、全身反応(発熱、疲労感、悪寒など)の頻度や程度が少なかった。
- ③ 若年および高齢者の両群で容量依存的な中和抗体価がえられ、回復期血清のそれと同様ないしは高値であった。

結 語

以上の結果およびドイツでの BNT162b1 の第 1 相試験の結果から、BNT162b2 の 30 μ g 投与が以降の 2-3 相試験の候補となった。

2) SARS-CoV-2 に対する mRNA-1273 ワクチンの非ヒト霊長類における評価²⁾

mRNA-1273 は、3 量体の SARS-CoV-2 スパイクタンパク (クラス I 融合タンパクで ACE2 への結合を促進し、ウイルスと宿主の細胞膜とを融合させる) を標的にした mRNA ワクチンであるが、その効果を霊長類動物であるマカク (サル) を用いて検討した。

方 法

- ① マカクに 10 ないしは 100 μ g の mRNA-1273 を後ろ足に筋注射 (対照群は PBS)、4 週後に 2 回目の投与をしてから 8 週目に総計 7.6×10^5 PFU の SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020) を気管支内および鼻腔に投与した。
- ② 抗体は S-2P ないしは N タンパクに特異な IgG および中和抗体価を前、1 回目の投与の 2、4 週後、2 回目の投与の 2、4 週後に測定し、2 回目の投与後 4 週後の IgG、中和抗体価、ACE2 結合阻害率を容量別に検討した。
- ③ Th1 反応 ($\text{INF } \gamma$, IL-2, or $\text{TNF } \alpha$)、Th2 反応 (IL-4 or 13)、CD40L、Tfh IL-21 を容量毎に検討した。
- ④ サブゲノム RNA を気管支肺胞洗浄 (BAL) 液と鼻腔ぬぐい検体を用いて経時的に測定した。
- ⑤ 肺組織検体を用いてウイルス RNA (CISH) およびウイルス抗原 (IHC) の局在を検討した。

結 果

- ① mRNA-1273 はヒト回復期血清における抗体価以上の抗体を容量依存的に

誘導した。50%阻害希釈率は(ID₅₀)、幾何平均抗体価で 501(10- μ g 投与群) および 3481(100- μ g 投与群)であった。

- ② ワクチン投与により、Th1 に偏った CD4 T 細胞反応が見られたが、Th2 や CD8 T 細胞反応は低いか全く見られなかった。
- ③ BAL 中のウイルスのゲノムはワクチン投与後 2 日目にはいずれの投与量でも消失した (8 匹中 7 匹)。また、鼻腔のウイルスは、100- μ g 投与群では 2 日目には検出されなかった。
- ④ ワクチン投与の肺組織では、炎症所見は限局的であり、ウイルスゲノムやタンパクは検出されなかった。

以上の結果から、mRNA-1273 は急速な SARS-CoV-2 中和活性を誘導し、上下気道において防御的な役割を果たした。また、肺組織における炎症反応やウイルスは認めなかった。このように、mRNA-1273 はヒト以外の霊長類での安全性と免疫源性を兼ね備えていることがわかり、ヒトを含む第 1 相試験を補完する結果と考えられた。

文献

- 1) Walsh EE, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. N Engl J Med. 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2027906
- 2) Corbett KS, et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. N Engl J Med. 2020;383:1544-55. doi: 10.1056/NEJMoa2024671