

事後評価結果概要

000-005_河岡 義裕（国立大学法人東京大学・医科学研究所）：
新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する弱毒生ワクチンの開発

【研究概要】

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)により引き起こされる COVID-19 はパンデミック発生から 1 年半以上が経過したにも関わらず流行は続いている。mRNA ワクチンは高い有効性が確認されたため、ワクチン接種が進めば SARS-CoV-2 の流行は収束すると期待されていた。しかし、その目論見はデルタ株 (B.1.627.2 系統) の出現により外れることとなった。つまり、mRNA ワクチンの 2 回接種を完了していても、デルタ株に感染し、COVID-19 を発症する人が報告されるようになった。また、mRNA ワクチン接種後の感染患者から排出されるウイルス量は、ワクチン未接種者の感染患者から排出されるウイルス量と同程度であることから、mRNA ワクチンでは上気道でのウイルス増殖を完全に抑制できない可能性が高いと考えられる。一方、弱毒生ワクチンは上気道における粘膜免疫を効率的に誘導することが出来るため、上気道における高い感染防御効果が期待できる。

弱毒生ワクチンの開発を目的として、細胞でのウイルス継代などによりワクチンシードウイルスを作出し、それをハムスターに感染させ、体重変化、呼吸・肺機能評価システム“Whole Body Plethysmography (WBP)”による呼吸機能の評価、感染 7 日後の肺の CT 像および感染 3 日後の鼻甲介と肺でのウイルス力価測定により病原性の評価を行った。その結果、ワクチンシードウイルス感染ハムスターでは体重変化、呼吸機能および肺 CT 像における炎症が陰性対象と同等であった。さらに、ワクチンシードウイルスはハムスターの鼻甲介では増殖したが、肺における増殖性は著しく低下していた。以上から、このワクチンシードウイルスは弱毒生ワクチンとして利用可能なことが示された。

次にワクチンシードウイルスの免疫原性を検討した。接種 3 週間後のハムスターにおいて、野生型ウイルス接種と同程度の中和抗体価が確認された。誘導された中和抗体は、武漢型ウイルスのみならず、抗原性変化が指摘されているベータ株 (B.1.351 系統) およびガンマ株 (P.1 系統) に対しても有効であった。更に、ワクチンシードウイルスを免疫したハムスターに武漢型ウイルスを攻撃感染したところ、体重減少、呼吸機能の低下も認められなかった。また、感染 7 日後の肺の CT 像において、炎症像も確認されなかった。感染 3 日後の肺における攻撃ウイルスの増殖は全く確認されず、鼻甲介における攻撃ウイルスの増殖も著しく抑制されていた。以上から、ワクチンシードウイルスが感染防御に十分な免疫原性を保持していることが明らかとなった。特に、鼻甲介でのウイルス増殖を強力に抑制していたことから、ワクチン接種者の上気道でのウイルス増殖抑制効果により高い 2 次感染防御効果が期待される。また、誘導された中和抗体がベータ株およびガンマ株に対しても有効であったことから、本ワクチンシードウイルスは S 蛋白質の抗原性が変化した変異ウイルスに

対しても有効である可能性が示唆された。

さらにワクチンシードウイルスの適格性を確認するために、神経毒力試験および弱毒安定性試験を行った。神経毒力試験としては、ワクチンシードウイルスをハムスターに経鼻接種し、脳および嗅球におけるウイルス力価を測定した。その結果、いずれでもウイルスは検出されず、ワクチンシードウイルスには神経毒力がないことが確認された。次に、弱毒安定性試験として、ハムスターの鼻甲介においてシードウイルスを3回継代し、継代後のウイルスをハムスターに経鼻接種し病原性を評価した。その結果、継代後のウイルスは、継代前のウイルスと同等の低病原性を維持していることが判明した。また、シードウイルス感染ハムスターの肺から分離されたウイルスをハムスターに経鼻接種し、病原性を確認したところ、病原性の復帰は確認されなかった。以上のように、ワクチンシードウイルスは、神経毒力を喪失しており、生体内（鼻甲介または肺）で増殖した後も病原性が復帰していなかったことから、弱毒生ワクチンとして適切な性状を有していることが示された。

最後に、非臨床試験に向けて、マスターウイルスバンク（MVB）や非臨床試験薬の製造方法、SARS-CoV2の高効率な培養法、精製方法を検討した。それと共にMVBおよび非臨床試験薬の品質管理に必要なウイルス感染価測定法、不純物の管理方法なども確立した。確立した手法と作出したワクチンシードウイルスを用いて、GMPに準拠してMVBを作製した。そのMVBの弱毒性を確認するため、アフリカミドリザルへの感染実験をCROにて実施している。

【配分額】

245（百万）円

【総合評価】

ウイルス弱毒化による弱毒生ワクチン開発は、これまで多くの病原体に対するワクチン開発において用いられてきた手法であり、生産コストも含め期待される手法である。経鼻投与で十分な液性免疫並びに細胞性免疫を獲得できる特徴もある。さらに mRNA ワクチンでは誘導できない、上気道粘膜防御の可能性という点で優位性が期待できる。ハムスター感染モデルでの高いワクチン効果が確認されるとともに、マスターウイルスバンクの作製、非臨床試験の開始など、重要な項目は着実に進捗していると思われる。

しかしながら、進捗が当初計画よりも一部遅れており、ワクチンシードウイルスの弱毒化の条件が定まっていないこと、弱毒安定性の保証はできるかなどの懸念が残る。また、本感染症の併発症の嗅覚・味覚異常と弱毒生ワクチンとの関連性については、今後検討を進めていく必要がある。また、新たな抗原性変異株が出現し変異株に有効な新たなワクチン開発が必要となった場合、mRNA ワクチンや不活化ワクチンに比べて、弱毒生ワクチンは早期の実用化が期待できない可能性が高い（毒性の弱い新たな弱毒株の作出に時間が要する可能性が高い）と思われる。さらに、経鼻接種生ワクチンの発想は理解できるが、特に流行期に

接種することにより野生株ワクチンとの組換えがおこらないかという点も懸念される。現段階では、経鼻接種における弱毒生ワクチンの野生株復帰に関する検討のみがなされているが、野生株とワクチンの共感染における検討も必要ではないか。

今後は、弱毒生ワクチンに製造やコスト、供給面以外でも優位性があることを非臨床試験、臨床試験で示せるような試験デザインを考えていただきたい。また、非臨床試験において弱毒生ワクチンの安全性と有効性を確認するとともに、実用化に向けた臨床試験での有用性確認などの進め方などについても早期に戦略を練っておくことが重要だと思われる。弱毒生ワクチンは途上国などへの供給も可能とあるであるとのことから実用化が期待される。

※ 当該事後評価は、一次公募を対象としたものであり、令和3年3月31日までの期間における研究進捗を評価したものである。令和3年4月以降の研究進捗に係る評価は、二次公募の事後評価を実施する際に行う予定である。