

## 事後評価結果概要

000-003\_白川 利朗 (神戸大学) :

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する経口ワクチンの開発

### 【研究概要】

本研究課題では、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のスパイク(S)タンパク質をビフィズス菌の表層に発現させ、その死菌体を経口 COVID-19 ワクチン (以下、「本経口ワクチン」とする。) として開発することを目的とした。本経口ワクチンは、組換えビフィズス菌を培養して死菌化、凍結乾燥、カプセル製剤化を行うだけで安価に大量生産できる可能性がある。また、自宅で自己服用することや、常温で保存することが可能となれば、途上国を含めた全世界への普及に大きな利点を有することが期待される。

本ワクチンプラットフォームでは、ビフィズス菌自体に DC 活性化等の免疫賦活化作用があるため、アジュバントを付加しなくても、抗原特異的な液性および細胞性免疫を誘導できることが予想された。

まず、新規経口 COVID-19 ワクチンとして、SARS-COV-2 (NY501 変異株) の S タンパク質 (抗原) を表層に発現する遺伝子組換えビフィズス菌株を作製し、実際に、Western Blotting 及び Flow cytometry で S タンパク質が発現していることを確認した。次に、本経口ワクチンによる S タンパク特異的細胞性免疫誘導効果についてマウスを用いて確認した。その結果、本経口ワクチンを投与したマウスの血液中に、抗原特異的な反応を示す CD4 及び CD8 陽性 T 細胞が誘導されていた。一方、血清中の抗原認識 Ig G 及び肺中の Ig A (粘膜免疫) の誘導効果は十分ではなかった。本経口ワクチンに CpG オリゴ DNA アジュバント等を添加することにより、抗体価の有意な上昇を確認したものの、対照群 (抗原タンパク質と水酸化アラム (Al) アジュバントを筋肉内投与した群) と比較して低値であった。

続いて、ハムスターを用いた SARS-COV-2 感染実験で、本経口ワクチンの重症化予防効果を確認した。その結果、本経口ワクチンの投与により、SARS-COV-2 感染による体重減少を有意に抑制することができたものの、肺中のウイルス量や、病理組織学的な炎症エリア面積に有意差な変化が確認できなかった。

### 【配分額】

195 百万円

### 【総合評価】

SARS-COV-2 の経口 COVID-19 ワクチン候補として、S タンパクを表層発現する遺伝子組換えビフィズス菌の作製し、ビフィズス菌ワクチンが経口投与でマウス血液中に抗原特異的 CD4 及び CD8 陽性 T 細胞を誘導できることを初めて示したことは評価される。

しかしながら、ビフィズス菌ワクチンをワクチンとして実用化するための課題も明らかになった。作製したビフィズス菌製剤（死菌）の用法用量では、マウスに反復経口投与したときの抗体価上昇作用は弱く、かつ、投与量を増加させても抗体価の個体間でのバラツキがあり、中和活性の有意な上昇に至らないことを確認した。ハムスターでの感染阻止効果試験においも、感染による体重低下を抑制したものの、肺中ウイルス量並びに病理学的な炎症の有意な低減効果までには至らなかった。アジュバントの添加あるいはビフィズス菌で免疫活性化因子（CD40L）の共発現によっても、十分な抗体産生及び中和活性誘導能を得る条件を見出すことができなかった。製造・品質管理法の開発や各種 GLP 安全性試験等についても課題として残っている。

今後は実用化に向けて、本事業で見いだした解決すべき課題に取り組んでいただきたい。