

事後評価結果概要

000-005_米田 美佐子（東京大学）：

麻疹ウイルスベクターを用いた新型コロナウイルス感染症ワクチンの開発

【研究概要】

本研究課題では、麻疹ウイルスベクターを用いた SARS-CoV-2 に対するワクチンの開発を目的として研究開発を進めた。具体的には、麻疹ウイルスベクターを用いてコロナウイルス (SARS-CoV2) のスパイクタンパク (S タンパク) を発現する組換え麻疹ウイルス (MV-SCoV2) を作出し、その実用化のための前臨床試験研究を行った。弱毒生ワクチンである麻疹ウイルスワクチンは、特に細胞性免疫を強く誘導し、長い免疫持続期間を示すなどの優れた特徴を持つ。

まず、麻疹ウイルスベクターを用いて、S 遺伝子を挿入したプラスミドを細胞に導入することにより、新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の S タンパクを発現する組換え麻疹ウイルス (MV-SCoV2) の作出を行った。続いて、この組換え麻疹ウイルスを SARS-CoV-2 の感染モデル動物であるシリアンハムスターに接種し、血中抗体価を調べた。その結果、抗麻疹ウイルス抗体とともに、SARS-CoV-2 S タンパクに対する抗体の上昇を認め、本ワクチンシードウイルスの抗体産生誘導能を確認した。これらにより、ワクチンシード作製を完了した。

次に、作出したワクチンシードを用いて、non-GLP での有効性試験を実施した。ハムスターに2回ワクチンを接種したのち SARS-CoV-2 による攻撃試験を行い、体重、肺、気管でのウイルス増殖量、肺の病理組織学的解析により、その有効性を検討した。その結果、本ワクチンシードが変異株を含む SARS-CoV-2 感染に対し高い有効性を持つことが示された。さらに、本研究グループが開発したハムスターIFN γ ELISA 系を用いて血中 IFN γ を測定したところ、ワクチン接種群では攻撃試験後に早期の IFN γ 誘導が認められた。さらに、麻疹抗体陽性個体における MV-SCoV2 の有効性も検討するため、事前に通常の麻疹ワクチンをハムスターに接種したのち本ワクチンを2回投与し、S タンパクに対する抗体上昇を測定した。さらに、本ワクチンの有効性持続期間については、ワクチン接種後半年以上に渡って中和抗体が存続することが確認された。

続いて、カニクイザルを用いた生体内分布試験と、免疫応答解析試験を行った。生体内分布試験において、単回投与後の体温、体重、食餌量等の臨床症状観察を毎日行い、剖検後の各種臓器サンプル中の麻疹ウイルスの増殖を qPCR により測定した。その結果、観察期間中臨床症状は認められず、麻疹ゲノム測定試験では、接種部皮膚からごく微量のウイルスゲノムが検出されたが、その他の全ての臓器サンプルにおいて、ウイルスゲノムは検出限界以下であった。これらの結果より、本ワクチンの安全性について確認された。また、長期試験では、本ワクチン投与後の血中抗体価の推移と、細胞性免疫応答についての解析を行った。そ

の結果、筋肉内投与後6ヶ月以上経過後も抗体誘導効果が残っていることや、本ワクチンの投与により、細胞性免疫応答の上昇も認められた。さらに、mRNA ワクチン接種済みの個体において本ワクチンを投与したところブースター反応を認めた。

並行して、本ワクチンの実用化のため、遺伝子組換えワクチンの製造に必要な文科省遺伝子組換え生物等第2種使用申請および厚労省遺伝子組換え生物等第2種使用申請を行い、承認を得た。また、ワクチン製造のためのCMCとして、製造に用いる細胞の培養条件、組換えウイルスの増殖最適条件の検討を行った。製造委託先企業にはこれらの情報提供および技術移管を行い、委託先企業とともに最も安定的にウイルスを回収することのできる条件を決定した。ウイルスゲノム安定性試験では、SARS-CoV-2のSタンパクを発現する組換え麻疹ウイルス(MV-SCoV2)のウイルスゲノム全長を、次世代シーケンサーで deep sequencing により解析するシステムを確立した。さらにこの解析システムを用いて、11代までウイルスを継代しても組み込んだS遺伝子領域に変異がないことを確認した。その後、ワクチン製造は、委託先企業においてマスターセルバンク製造を行い、その品質保証試験を完了した。これを用いてマスターウイルスバンクの製造も完了し、その品質保証試験も完了した。また、臨床用製剤の製造工程を確認するための試作バッチ製造を完了し、無菌試験、エンドトキシン試験等を行った。その結果、計画した製造工程に問題が無いことが確認された。精製工程を経た最終製剤の力価から、1リットル培養あたり、約25000ショット分のワクチンが製造可能であることが分かった。

【配分額】

624百万円

【総合評価】

初めて麻疹ウイルスベクターを用いて新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の抗原タンパク質Sを発現する組換え麻疹ウイルス(MV-SCoV2)が作出され、ハムスター感染モデルにおいて抗体産生誘導能及び攻撃感染後の重症化抑制効果を確認しMV-SCoV2の有効性が示されたことは評価される。カニクイザルを用いた安全性試験の結果ではMV-SCoV2の安全性が確認でき、カニクイザルにおいて本ワクチン接種に伴う免疫応答を解析した結果では細胞性免疫応答の上昇が見られた。麻疹ウイルスベクターによる細胞性免疫誘導能が示されたことは評価される。また、遺伝子組換えワクチンの製造に必要な文科省遺伝子組換え生物等第2種使用申請および厚労省遺伝子組換え生物等第2種使用申請が行われた。ワクチンの製造工程開発を行い、安定的に本ワクチンを産生させる条件が決定され、セルバンクとマスターウイルスバンクを製造し、品質保証試験が完了された。本ワクチンの知財確保のため、特許申請もなされていることも評価される。

一方で、治験用ワクチンによるGLP安全性試験の実施、麻疹ウイルスベクターや抗麻疹ウイルス抗体についての安全性の課題、ヒトにおける中和抗体価の上昇レベルの確認など、

実用化に向けては解決すべき課題は残っていると考えられる。

今後実用化するうえでは、麻疹ウイルスは非常に感染力が強いことから、カルタヘナ第1種使用への対応や変異の影響などを慎重に解析する必要がある。また、どの程度ウイルスベクターワクチンが必要とされるのか、慎重に判断する必要がある。