

No.20 重点感染症シリーズ

RSV ワクチンの開発歴史

ウイルスワクチンの一般的な課題に加えて、こと RSV ワクチン開発においては「RSV ワクチンによる疾患悪化の歴史（ホルマリン不活化ワクチンにみられた過剰反応）」という特有の問題により、長期に停滞した。

1. 失敗に帰した 1960 年代のワクチン開発

1960 年代初頭、RSV ワクチンの開発が始まった [1-3]。しかし、1966 ～ 1967 年に行われたホルマリン不活化ワクチン¹ の臨床試験（1 か月齢の新生児から 7 歳までの小児に 2 ～ 3 回筋肉内に投与）は失敗に帰した。ホルマリン不活化 RS ワクチンを接種された 31 人の乳幼児のうち 20 人が RSV の流行期に感染し、16 人が重篤な下気道炎で入院、うち 1 歳児 2 名が死亡した [4-9]。この出来事により、RSV ワクチンの開発は以降数十年にわたる停滞に陥った。

¹ RS ウイルスに感染したベルベットモンキーの腎臓細胞の粗抽出物を遠心分離で清澄化し、ホルマリンで不活化してミウバン沈殿させ 100 倍に濃縮したもの。

死亡患者の肺病変に好球中・好酸球が増加していた

死亡患者の肺を観察したところ異常な組成の肺病変の増加（好中球と好酸球の浸潤の増加）が認められた。ホルマリン不活化 RSV ワクチンを接種したことによって、RSV 感染時に異常な免疫反応が誘発されたことが動物実験から明らかになった [10]。その後の研究で、①ホルマリン不活化ワクチンによるブライミング（初回の抗原曝露）後に野生株感染すると、自然感染によるブライミング後に野生株感染した場合と比較して、T 細胞の応答が Th-2 型に偏ること、②ホルマリン不活化ワクチンでは、ウイルスの F タンパク質に対する高い抗体価が得られるものの、中和抗体価は比較的低いこと、③ワクチンによって誘導される抗 F タンパク抗体は膜融合阻害活性が低いこと、などが明らかにされ、その後のワクチン開発の指標となるような多くの知見が得られている [11, 12]。

2. 融合前の F タンパク質を狙え 構造生物学の貢献

2000 年代になって、構造生物学者たちが F タンパク質の構造と機能を次々に明らかにしていった。2000 年に英・国立医学研究所のレスリー・キャルダー（Leslie Calder）らは、F タンパク質が宿主細胞に融合する前後でその構造が大きく変化することを電子顕微鏡観察から発見した [13]。ウイルス表面にある「融合前」の形状 (pre-F) は、コンパクトな三量体であるが、ウイルスが宿主細胞に付着すると、三量体は花のように開き、細胞膜に挿入されウイルスと細胞の橋渡しをする。その後、大きく構造が変化し最終的に「融合後」の形 (post-F) になる (図 1)。

図 1 の左右の構造を見比べるとわかるように、膜融合後の構造からは抗原決定基の、同 V といった主要な抗原部位の構造が消失している。

2013 年、米・国立アレルギー感染症研究所（現・テキサス大オースティン校）のジェイソン・マクレラン（Jason McLellan）らは、融合前 F タンパク質 (pre-F) に結合する抗体に RSV 感染を防ぐ能力がある一方、融合後 F タンパク質 (post-F) に結合する抗体には感染防御能力がないことを明らかにした [15]。

同年、マクレランらは 150 を超える pre-F 変異体を設計、抗体反応性を評価し、安定な変異体の結晶構造を決定した。この安定化 pre-F をベースとしたワクチンを動物に接種したところ非常に高いレベルの中和抗体を誘発した [16]（コラム「COVID-19 ワクチンに活かされた RSV 構造生物学」）。

また 2016 年には、米・国立アレルギー感染症研究所のエイプリル・キリケリー (April K. Killikelly) らは、1960 年代に使われた不活化 RSV ワクチンではホルマリンと熱によって pre-F 構造から post-F 構造への不可逆変化が促進され、ウイルス表面では中和抗体が認識する pre-F エピトープがほぼ完全に失われることを実証した [17]。

3. 承認済みの RSV ワクチン・抗体医薬

かつてホルマリン不活化ワクチンによる健康被害が認められたことから、現在の RSV ワクチン開発の主流は、リコンビナント抗原、弱毒生ワクチン、mRNA ワクチンとなっている。

2025 年 1 月現在、2 種類のリコンビナントワクチンと 2 種類のヒト化モノクローナル抗体、mRNA ワクチンが承認され、これらの他にも数種類の弱毒生ワクチン、ベクターワクチンの臨床試験が行われている [18-21]。

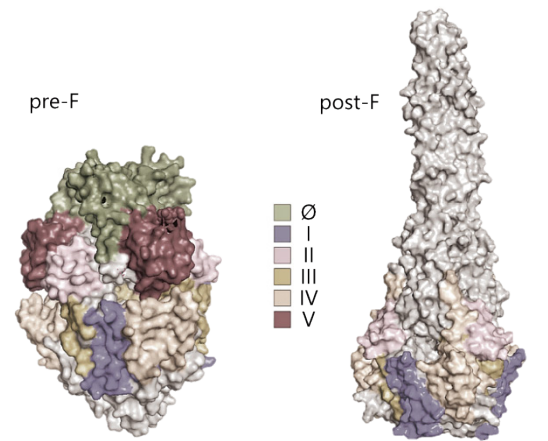


図 1 F タンパク質の構造変化
（左）膜融合前（pre-F）（右）膜融合後（post-F）
膜融合後の構造からは抗原決定基の、同 V がなくなっている [14]

COVID-19 ワクチンに活かされた RSV 構造生物学

テキサス大オースティン校のジェイソン・マクレラン（写真）らは SARS-CoV-2 のゲノム配列から直ちにスパイクタンパク質の変異体を設計、発現させたタンパク質を単離してクライオ電子顕微鏡でスパイクタンパク質の立体構造を解明した。ゲノム公開から論文投稿までわずか 1 か月。本コラムでは、RSV の取り組みが MERS コロナウイルス、ひいては SARS-CoV-2 の構造解明につながっていった道程を追ってみた。

Locking these shapeshifters in place

マクレランが最速でこのトラックを走り切れたのは決して偶然ではない。10 年以上にわたるウイルスタンパクの構造生物学研究が助走になったのだ。マクレランは 2008 年から 2013 年まで NIH のピーター・クォン (Peter Kwong) が主宰する構造生物学のラボで博士研究員を務めた。2013 年、ヒト RSV F タンパクについて「ウイルスエンベロープ表面で準安定な pre-F 構造は安定な post-F 構造になる」「pre-F から post-F への構造変化により、サイトⅠが消失する」ことを明らかにしサイエンス誌に報告した [15]。融合前の RSV F タンパク質の安定化を目的に、150 以上の変異体を作製し検討を重ねた結果、pre-F 構造を安定化することに成功した [16]。

IN VACCINE DESIGN, LOOKS DO MATTER

この年、サイエンス誌が選ぶ“Breakthrough of the year 2013”の一つにも選ばれた。「ワクチン設計は見た目も大事 (IN VACCINE DESIGN, LOOKS DO MATTER)」と題された紹介記事では「構造生物学がこれほど強力な免疫原を解明するとは」と礼賛されている [22]。

RSV で得た知見をコロナウイルスに活かす

折しも MERS（中東呼吸器症候群）コロナウイルスが猛威を振るっていた。SARS（重症急性呼吸器症候群）流行 (2002 ～ 2003 年) からはわずか 10 年しか経っていなかった。コロナウイルスによる人獣共通感染症は今後も再来する——。マクレランらが定めた次なる目標は、RSV で得た知見を応用し、スパイクタンパク質を普遍的に安定化させることだった。しかし一筋縄ではいかない。MERS のスパイクタンパク質は RSV に比べ不安定で、作業量を十分に確保することすら難渋した。彼らは、別のコロナウイルス HKU1 のスパイクタンパク質に目を向けることで、この難局を開けた。クライオ電子顕

微鏡を用いて HKU1 の融合前スパイクタンパク質構造を決定、これを基に 2P 変異 (V1060P, L1061P) を導入することで MERS コロナウイルスのスパイクタンパク質を融合前の状態にロックすることに成功したのである [23]。

拍車かかるワクチン開発

多くの製薬企業は、この安定化された融合前スパイクタンパク質をワクチン設計の青写真とした。COVID-19 ワクチンが驚異的なスピードで開発された背景には様々な要因があるが、マクレランら構造生物学者が 10 年以上前から RSV や他のコロナウイルスを対象に積み重ねてきた知見もまた重要な要因となったのである。

第一走者はウイルス学者、正体不明の新ウイルスのゲノム配列を解明

2020 年に到来した COVID-19 パンデミック。復旦大・張永振 (Zhang Yongzhen) らは 2020 年 1 月 3 日に肺炎患者からの検体を入手すると、翌々日 (1/5) にゲノム配列解読を完了、その翌々日 (1/7) にはネイチャー誌に論文を投稿した。この正体不明のウイルスのゲノム配列を報じた論文は 3 週間という異例の速さで受理され 2 月 3 日に出版された [24]。Based on the first reported genome sequence of 2019-nCoV..... 翌々月に出版されたマクレランらの論文は、張らのこの論文を明示的に引用した。

ウイルス学者から受け取ったバトン

ウイルス学者からのバトンを受けた構造生物学者もまた猛スピードで駆け抜けた。実際は論文出版を待ってではなく、1 月 11 日に張らがオープンアクセスデータベースに配列をアップロードした時点で行動を起こした。ウイルス表面のスパイクタンパク質構造を解明した論文はわずか 1 ヶ月あまりでサイエンス誌 (オンライン 2 月 19 日発行) に掲載された [25]。「2 つのアミノ酸置換をどこに置くか——。我々は 1 日で置換位置を特定すると、ポスドクがそれから 10 日以内に宿主細胞内でタンパク質を生成するための DNA を作製した」。マクレランは当時をこう述懐する [22]。彼らは、これまでの手法を SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に当てはめ、全長スパイクタンパクの 986, 987 番目のアミノ酸をプロリンに置き換えることで、融合前構造に安定化したスパイクタンパク質の構造を決定した [21]。サイエンス誌に 2 月 10 日に投稿した論文は、中 1 週間と、これまた異例の速さで受理されオンラインで 2 月 19 日に公開された（出版は 3 月 13 日）。

1 2020							2 2020						
Sun	Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun	Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat
			1	2	3 検体入手	4	2	3 論文出版	4	5	6	7	8
5 配列解読	6	7 論文投稿	8	9	10	11 ゲム公開	9	10 論文投稿	11	12	13	14	15
12	13	14	15	16	17	18	16	17 論文受理	18	19 論文出版	20	21	22
19	20	21	22	23	24	25	23	24	25	26	27	28	29
26	27	28 論文受理	29	30	31	1	30	31	1	2	3	4	5

張論文
マクレラン論文

図 2 張論文とマクレラン論文の出版経緯（2020 年 1 月～ 2 月）

No.20 重点感染症シリーズ

RSV ワクチンの開発歴史

RSV 感染に対する治療・予防の対象となるのは乳幼児，高齢者，免疫不全や重い心肺系の基礎疾患を持つ患者で，これらのポピュレーション（集団）に向けたワクチン，抗体医薬が開発，承認されている（表 1）。

表 1 承認済みの RSV ワクチン・抗体医薬と対象患者

モダリティ	薬剤	製造企業
リコンビナント抗原	アレックスビー	GSK
	アブリスボ®	ファイザー
mRNA	mRESVIA®	モデルナ
ヒト型単クローン性抗体	シナジス※	アストラゼネカ
	ベイフォータス®	アストラゼネカ / サノフィ

※ シナジスは RS ウイルス感染が高リスクとなる患児における重症な下気道疾患の予防を適応として，1998 年に米国，1999 年に欧州，2002 年に日本で承認された。

2023 ～ 2024 年に相次いだ RSV ワクチン承認

多くの RSV ワクチンが研究開発されており [19, 20, 27, 28]，2023 ～ 2024 年には新ワクチンが相次いで承認された（図 3）。

2023 年 5 月，米国は，成人（60 歳以上）を対象に英・グラクソ・スミスクライン社（GSK 社）がアレックスビーという名称で販売する RSV ワクチンを承認した。続いて欧州が同年 6 月，日本が同年 9 月に承認した。さらに 50 ～ 59 歳への適応も米国で 2024 年 6 月，欧州で同年 9 月にそれぞれ承認された。

ファイザー社のアブリスボ® は，米国で 2023 年 5 月に「60 歳以上」，同年 8 月には「母子免疫」としての適応がそれぞれ承認された。欧州では「60 歳以上」「母子免疫」共に同年 8 月，日本では「母子免疫」適応が 2024 年 1 月，「60 歳以上」適応が同年 3 月にそれぞれ承認された。

モデルナ社の mRNA-1345（mRESVIA®）は，2024 年 5 月，米国で「60 歳以上」を対象に承認された [29]。同年 8 月に欧州 [30]，同年 11 月にカナダ [31] でそれぞれ製造販売が承認された。日本では 2024 年 5 月に，同じく「60 歳以上」を対象とした mRNA-1345 の製造販売承認をモデルナ・ジャパンが厚労省に申請した [32]。

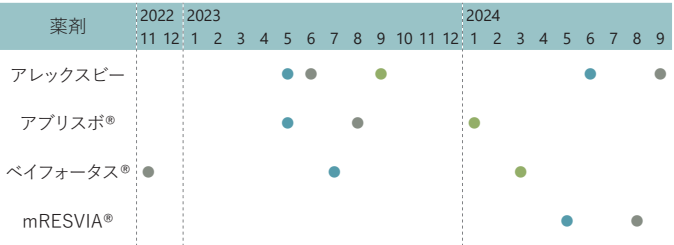


図 3 RSV ワクチン・抗体医薬の承認年月 ●米国，●欧州，●日本

References

[1] Dudas, R.A. and Karron, R.A., Respiratory Syncytial Virus Vaccines, <https://journals.asm.org/journal/cmr>

[2] Ruckwardt, T.J., NPJ Vaccines, 8, 1, 138, 2023

[3] Venkatesan, P, Lancet Microbe, 4, 8, e577, 2023

[4] Polack, FP, et al., Sci Transl Med, 13, 616, eabj7843, 2021

[5] Chin, J., et al., Am J Epidemiol, 89, 4, 449, 1969

[6] Fulginiti, V.A., et al., Am J Epidemiol, 89, 4, 435, 1969

[7] Kapikian, A.Z., et al., Am J Epidemiol, 89, 4, 405, 1969

[8] Kim, H.W., et al., Am J Epidemiol, 89, 4, 422, 1969

[9] Moghaddam, A., et al., Nat Med, 12, 8, 905, 2006

[10] 橋本 浩一，小児感染免疫，27, 4, 348, 2015

[11] Powell, K., Nature, 600, 7889, 379, 2021

[12] Murphy, B.R. and Walsh, E.E., J Clin Microbiol, 26, 8, 1595, 1988

[13] Calder, L.J., et al., Virology, 271, 1, 122, 2000

[14] Langedijk, A.C. and Bont, L.J., Nat Rev Microbiol, 21, 11, 734, 2023

[15] McLellan, J.S., et al., Science, 340, 6136, 1113, 2013

[16] McLellan, J.S., et al., Science, 342, 6158, 592, 2013

[17] Killikelly, A.M., et al., Sci Rep-Uk, 6, 34108, 2016

[18] PATH, RSV Vaccine and mAb Snapshot, <https://www.path.org/our-impact/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>

[19] Papazisis, G. and Topalidou, X., Vaccines-Basel, 12, 9, 2024

[20] Papazisis, G., et al., Vaccines-Basel, 12, 4, 2024

[21] Topalidou, X., et al., Pathogens, 12, 10, 2023

[22] Science's Top 10 Breakthroughs of 2013, <https://www.science.org/content/article/sciences-top-10-breakthroughs-2013>

[23] Pallesen, J., et al., P Natl Acad Sci USA, 114, 35, E7348, 2017

[24] Wu, F, et al., Nature, 580, 7803, E7, 2020

[25] Hsieh, C.L., et al., Science, 369, 6510, 1501, 2020

[26] Gavi, Taming the spike: How Jason McLellan helped turn the tide of the pandemic, <https://www.gavi.org/vaccineswork/taming-spike-how-jason-mcclellan-helped-turn-tide-pandemic>

[27] Mejias, A., et al., Ann Allerg Asthma Im, 125, 1, 36, 2020

[28] Mazur, N.I., et al., Lancet Infect Dis, 23, 1, E2, 2023

[29] モデルナ，FDA より RS ウイルスワクチン mRESVIA® の承認を取得，<https://www.modernatx.com/ja-JP/press-release/2024/20240606>

[30] Moderna Receives European Commission Approval for RSV Vaccine mRESVIA®, https://s29.q4cdn.com/435878511/files/doc_news/Moderna-Receives-European-Commission-Approval-for-RSV-Vaccine-mRESVIAR-2024.pdf

[31] Moderna Receives Health Canada Approval for RSV Vaccine for Adults Aged 60 Years and Older, https://s29.q4cdn.com/435878511/files/doc_news/2024/Nov/Moderna-Receives-Health-Canada-Approval-for-RSV-Vaccine-for-Adults-Aged-60-Years-and-Older.pdf

[32] モデルナ・ジャパン，RS ウイルス RNA ワクチン (mRNA-1345) の製造販売承認を申請，<https://www.modernatx.com/ja-JP/press-release/2024/20240530>