

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年9月4日

Science:

コロナウイルス万能ワクチン開発のきびしい道のり

【松崎雑感】

コロナウイルス科は、季節性感冒の主要ウイルスであるだけでなく、SARS、MERS、新型コロナウイルスにも変異してきました。これらのすべてに効くようなワクチンという魅力的なコンセプトがあるのですが、なかなか難しいようです。テクニカルな問題も大きいようです。また、ワクチン接種や自然感染により免疫状態が複雑になっているため、ワクチン効果の検証が難しいとのこと。さて…。

コロナウイルス万能ワクチン開発のきびしい道のり

Cohen J. **Making broader coronavirus vaccines is a struggle.** *Science*. 2022;377(6606):566-567. doi:10.1126/science.ade2363

資金不足に加えて、臨床トライアル推進に数々の困難がある

ホワイトハウスは、新型コロナの新たな変異株だけでなくコロナウイルスに対する万能ワクチン開発を要請している。

昨日、研究者、ワクチンメーカー、政府関係者の集まったワクチンサミットで、ホワイトハウスの新型コロナ対策調整官アシシュ・ジャー氏は「現在のワクチンも効果が素晴らしいが、もっと効果の高いワクチンをつくれるはずだ。最終的には、自然界からいかなるウイルスが人間に感染しても、すべてに対応できるワクチンを開発することが必要だ」と述べた。

しかし連邦議会に対する特別な予算要求や具体的計画の提案はなされなかった。したがって、数十億ドルを投資して最初の新型コロナワクチン開発を実現させたOperation Warp Speedの第二弾が実行されることは期待できなくなった。次世代のワクチン開発の前に立ちはだかる科学的、財政的、政策的障壁は高い。

Operation Warp Speedにより、新型コロナに対する安全で効果の高いワクチンを11カ月で開発することができた。従来のワクチン開発速度を一桁も二桁も上回る速さだった。

現在、今後の新たな変異株あるいはコロナウイルス科全般に有効な万能ワクチンの開発トライアルが数十件の規模で始まっている。しかし第一相臨床トライアルにこぎつけたのは、米軍病院関連のものだけである。

今回のワクチンサミットのパネリストで、自らも鼻腔スプレータイプのワクチン候補を開発中のエール大学免疫学者アキコ・イワサキ氏は「すぐにでも臨床トライアルを始めたいが、そうなるには多くの障害がある」と語った。

ワクチン開発を始める資金を獲得することは、Operation Warp Speedが終わった現在極めて難しい。Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) は、これまでに小企業や研究機関の11件の研究に2億ドルを支出している。

米国国立アレルギー感染研究所 (NIAID) は万能コロナワクチン開発プログラムに4300万ドルを支出している。

ワクチン開発に必要な実験用非ヒト霊長類が不足している事も困難点である。

そして、すでに新型コロナウイルスに対する免疫を持っている人々の新しいワクチンに対する効果をどのように解釈すべきかも問題となる。

より難しい問題を指摘する研究者もいる。「多くの人々は、ワクチン開発の緊急性を感じていない」とマウントサイナイ、アイカーン医科大学ウイルス学者フロリアン・クラマー氏は指摘する。彼女は万能コロナワクチンとインフルエンザワクチンを開発している。

Operation Warp Speedの科学主任を務めていたモンセフ・スラウィ氏はこの指摘に同意している。

免疫すり抜け能力の高いオミクロンの派生株は現存のワクチンによる感染防止効果は低いが重症化防止効果は極めて高く保たれているためである。

「ワクチン接種の目的は、感染そのものを防ぐのではなく重症化と死亡を防ぐことにある。万能コロナワクチンは、現在流行中のコロナパンデミックを押さえるためではなく、今後起こりうるより重症のコロナウイルス感染症に対する備えとして必要だ」と彼は語った。

「万能ワクチン」という言葉は衆目を惹きつける。しかしその意味はさまざまである。もっとも控えめだが、野心的な万能ワクチンの開発目標は、今後どのようなコロナウイルス科の変異ウイルスが出現したとしても、重症化を防ぐことのできるワクチンを作ることである。これにより個別の変異株にその都度合わせたワクチン開発が不要となる。

Operation Warp Speedで臨床トライアルを共同主宰していたフレッドハッチンソンがん研究センターのローレンス・コーレイ氏も、この種の万能コロナワクチン開発に強い関心を持っている。

「アメリカで毎年新型コロナで9万人が死亡してもよいのか？ 時機を逸せず、万能ワクチン開発を支援すべきだ。アイディアは沢山ある。開発支援を遅らせるべきでない」と語った。

次世代のワクチンは、新型コロナウイルスと20年前に流行したSARSが属し、野生のコウモリやセンザンコウが保有し、新たな新興感染症をもたらすおそれの高い「サルベコウイルス」を対象としたものとなるだろう。

コロナウイルスのベータ族（サルベコウイルスとMERSを起こしたメルベコウイルス、そして季節性の風邪ウイルスを含む）をカバーするより効果の広いワクチンも必要だろう。

最終的には、これら4種のコロナウイルス科のすべてに有効なワクチンを開発することが必要だろう。

CEPIでワクチン研究開発を指揮するメラニー・サヴィル氏は「この領域の研究は始まったばかりだ。ハイリスクだが、成功した場合の報酬は極めて大きい。人々がこのようなワクチンの必要性を感じるように頑張りたい」と彼女は語った。

ウォルター・リード陸軍研究所（WRAIR）のカイボン・モジャラード氏のチームは、現在のところパンコロナワクチンの臨床トライアルに一番乗りとなっている。

このワクチンもまた、既存のワクチンと同様にコロナウイルス表面にあるスパイク蛋白をターゲットとして免疫反応を作り出す仕組みであるが、免疫システムの認知様式を改善して有効性の幅を広げること目指している。

陸軍研究所ワクチンには、血液に鉄を送り込む働きのあるフェリチンというタンパク質に結語する複数のスパイク蛋白が含まれている。

抗体を作るB細胞の表面にある受容体がこれらの近接して分布するスパイクと「交差反応」を起こし、より強力な抗体を産生するようになると理論的に想定されている。

試験管内実験では、新型コロナウイルスの様々な変異株に対する中和効果があることが確認されている。陸軍研究所チームはこの第一相トライアルをサイエンス誌に投稿する予定というが、サイエンス誌が著者らへのインタビューの要請をしたところ断られた。

開発中のワクチン実験用動物の不足は他のプロジェクトにも影響を与えている。

スクリップ研究所構造生物学者アンドリュー・ウオード氏は新型コロナパンデミックの始まる5年前にコロナワクチンの研究を始めたが、彼は「実験に最適なサル、マウスの争奪戦が激しい。Operation Warp Speedでは、実験動物は最も有望と見られたトライアルに優先的に提供されたが、現在はそのような調整は全くない」と語った。そのため彼は、万能インフルエンザワクチンの研究に転向している。

イワサキ氏の開発中の鼻腔スプレーワクチンは、注射投与ワクチンよりもウイルスに結合する腕を2倍持つ粘膜抗体を投与できるため、効果が高いと期待されているが、実験用のサルの不足に悩まされている。

「もし政府が適切なサポートを提供したなら、開発はもっと早く進むのに」と彼女は語った。

NIAIDは、万能コロナワクチン開発研究2件に資金を提供している。

1件はカリフォルニア大学アーヴィン校の免疫学者ルバシール・ベンモハメド氏のチームで、5年間で360万ドルのグラントを獲得し、今年中に臨床トライアルを始めるとしているが、やはり最適なワクチン候補を見つけるための実験動物の不足で、開発が進んでいない。

ベンモハメド氏のチームは、TechImmuneという新規会社とともに、ヒト、ラクダ、コウモリ、ミンク、センザンコウに感染したサルベコウイルスの遺伝子配列を解析して変化しない共通部分を明らかにする作業を行っている。

それに続いて、変化しない共通部分に対応する蛋白を合成する。そして、ファイザービオンテックワクチンと同様に、mRNAに含まれる不変のタンパク質をエンコードするワクチンを製作し、体内に投与し、エンコードされたタンパク質を作り出す仕組みとなっている。

しかし、RNAを包み込み保護する脂質膜の不足により開発が遅れている。

「原料不足のために、開発が遅れている。需要に見合った供給がない」とTechImmune社の代表ジェフリー・アルマー氏は語った。

カリフォルニア技術研究所生化学者パメラ・ビョークマン氏は、彼女のチームが開発している有望なサルベコウイルス万能ワクチンが臨床で使えるようになるのは2024年以降だろうと語っている。

チームは、8種のサルベコウイルスを解析して受容体結合部位に共通なスパイク蛋白の重要な部分を同定し、モザイク状につなぎ合わせることに成功したという。

彼女のチームは、ワクチン候補を増産する資金困難に直面したが、7月5日になってやっとCEPIから3千万ドルの資金を提供され、第I相臨床トライアルが可能となった。「これだけ時間がかかるとは思わなかった」とビョークマン氏は語った。

万能ワクチン：その道のりは厳しそうだ

コロナウイルス万能ワクチンの有効性を証明するには、最初の新型コロナワクチンの場合よりも、数多くの困難が待ち受けている。

最初の新型コロナワクチン投与時に、新型コロナへの免疫を持つ人々は居なかった。したがって有効性の検討が容易だった。

現在、ほとんどすべての人々が、ワクチン接種、既感染、あるいは両方により免疫を持っている。すべての変異株に対して万能ワクチンが有効であるという最低限のメリットを証明することは難しいだろうと、NIAIDのバーニー・グラハム氏は語った。彼は長年コロナウイルス万能ワクチンとモデルナワクチンの研究を行ってきた。

グラハム氏は現在モアハウス大学所属だが、いかなる新たな新型コロナワクチンの効果も、先行するワクチンあるいは感染免疫により影響を受けざるを得ないだろうと語った。

したがって、新しいワクチンの効果を正確に検討するためには、「新型コロナに関する免疫記憶のない人々」つまり新生児を対象にするほかないという。基本的な生物学および免疫学的疑問があるため、そう速くは開発が進まないだろうと彼は語った。

これらの万能ワクチンをどのように活用するかも大きな課題である。定期的にブースター接種として使うか、それとも、新たな変異株が出現したときだけに使うか。そして、万能ワクチンを万一の時の保険として準備するという考えは危険かもしれないとグラハム氏は語った。

臨床トライアルで効果があると確認され、薬品庫に保存されたとしても、例えば「新新型コロナウイルス」が発生したときにリアルワールドではそれほど効かないかもしれない。せいぜい、新規変異株に特化したワクチン完成までの時間稼ぎに使われるだけかもしれない。

グラハム氏は、新たな変異株向けワクチン完成までの数か月の時間稼ぎのために万能ワクチンを作るよりも、新規ワクチンをすぐ作れるように基礎的知見を積み重ねるために投資する方が、限られた研究費の使い道としてふさわしいだろうと考えている。

スラウィ氏は、通常の研究と開発の経済モデルを壊して、Operation Warp Speed的アプローチを選んだ方が、開発スピードは10倍速くなるだろうと、万能ワクチン研究の重要性を指摘している。

しかし彼は、まったく新しいコロナウイルスパンデミックに直面した場合は、それに特化したワクチン開発と製造を強力な財政支援の下で進める方が費用効果が良いだろうと述べた。

スラウィ氏は「もし誰かが、本当に効果のある万能ワクチンを完成させたなら、それは賞賛に値する。しかし、それが本当に効果があるかどうかを証明するためには、実際に新たなパンデミックが起き、その万能ワクチンを使ってどうなるかを見なければわからないだろう」と語った。