

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年9月9日

Nature:

鼻腔スプレーワクチン（粘膜ワクチン）は
パンデミックのゲームチェンジャーとなりうるか？

【松崎雑感】

痛い注射でなく、鼻の穴にシュッと注入するだけで、注射以上のワクチン免疫ができたなら、実に朗報と言えます。思えば、ポリオの生ワクチンは飲み込むことで、100%近い感染防止ができました。新型コロナウイルスは吸い込む空気に乗って上気道細胞に感染します。鼻腔内投与で完全な免疫ができれば、とても結構だと思います。100を超える企業がこのワクチン開発を行っていることが、有効の可能性のある印かもしれません。ポリオ並みの効果のある非注射ワクチンが待ち望まれます。

鼻腔スプレーワクチン（粘膜ワクチン）はパンデミックのゲームチェンジャーとなるか？

Waltz E. **How nasal-spray vaccines could change the pandemic.** *Nature*. 2022;609(7926):240-242. doi:10.1038/d41586-022-02824-3

新型コロナウイルスの侵入経路である鼻や口から吸入するワクチンは効果が高いと想定できるが、これまでにどれほど有効かのデータは出ていない（編集者注：インド政府当局は9月6日にバーラト・ビオンテックの経鼻ワクチンを緊急承認した）

点鼻、スプレーで鼻腔、口腔から投与される、あるいは錠剤の形で飲み込むワクチン開発の現状を報告する。



【粘膜ワクチン接種のイメージ】

注射針なし。液体を鼻腔に噴霧、あるいはミストにして鼻腔、上気道粘膜に吸入。

（これはインフルエンザ鼻腔ワクチン接種画像）

新型コロナワクチンは注射でなくスプレーで投与されるようになるのか？

多くの研究者と企業が、注射でなく鼻や口に噴霧する効果の高いワクチンを目指して開発を行っている。

今週、中国で天津のCanSino Biologicsが開発した噴霧式の新型コロナワクチンがブースターワクチンとして承認を受けた。

世界中で現在100種以上の経口あるいは経鼻投与ワクチンが開発中である。

この手法のワクチンは、理論的には、鼻腔と口腔内の粘膜細胞の免疫細胞を活性化させて、新型コロナウイルスの体内侵入を迅速にブロックすることができるはずである。

ワクチン開発者は、これらの「粘膜ワクチンmucosal vaccines」が軽症感染もブロックでき、二次感染も防ぐことができると考えている。これは「**殺菌的免疫 sterilizing immunity**」と呼ばれる。

インフルエンザではすでに噴霧式のワクチンが承認されている。

動物実験では、新型コロナウイルスに対する殺菌的免疫効果があることが明らかにされている。しかしヒトのデータはほとんどない。

なぜ注射ワクチンより粘膜ワクチンが望ましいと考えられるのか？

今使われている注射ワクチンは重症化を押さえる効果は高いが、感染そのものを押さえる効果は不十分である。

それは、注射ワクチンが筋肉内に投与されるため、ウイルスを破壊するT細胞や、抗体を作り出すB細胞が、鼻やのどの粘膜細胞で十分な量に増えるまで時間がかかるからである。

したがって、ワクチンを注射しても、ある程度の期間、ウイルスは鼻や口から自由に体内に入り込む余裕がある。

粘膜ワクチンは全身の臓器の免疫反応を高めるだけでなく、鼻や口、気管支の粘膜細胞の免疫細胞を速やかに活性化させる。

エール大学のベンジャミン・ゴールドマン・イスラエロウ氏は、これらの粘膜細胞が「新型コロナ侵入口の門番」となり、注射ワクチンよりもずっと早く免疫機能を持つようになる」と語った。

このtissue-resident memory T and B cellsと呼ばれる局所粘膜に存在する免疫細胞は、血流によって全身をめぐる免疫細胞とは若干機能が異なる。

粘膜細胞内のB細胞は気道粘膜にIgAを分泌して、ウイルスが細胞に感染することを防ぐ。ただし、この分泌型IgAが実際に新型コロナウイルスをブロックできるかどうかの証拠は未だ出ていない。

研究者は、粘膜ワクチンをワクチン未接種者に対する初回ワクチンとして、あるいはワクチン2回完了者に対するブースターワクチンとして投与することを考えている。

注射用ワクチンと同じ溶液あるいは、若干変更した溶液を鼻腔に噴霧する場合もあれば、CanSinoの鼻腔ワクチンのように、注射薬と成分は同じだが、ネブライザーを使って、注射量の5分の1の量を口から吸入する仕様となっているものもある。錠剤にして飲み込むタイプの粘膜ワクチンもある。

別の感染症での吸入ワクチンの経験はあるのか？

ポリオ、インフルエンザ、コレラなどに9種類以上の粘膜ワクチンが認可されている。8種類は経口、インフルエンザ用のものは経鼻投与である。

経口ポリオワクチンは腸管免疫を誘導して、殺菌的免疫に近い高い効果を発揮している。ただし、稀に弱毒化ウイルスがポリオを発症させることがある。

これ以外の粘膜ワクチンの効果は思わしくない。強力な免疫反応を引き出せない場合もあれば、副反応が多い場合もあるためだ。

スイスの企業が開発した経鼻インフルエンザワクチンは、一時的に顔面神経麻痺をもたらすために、2001年に発売が中止された。

FluMistという弱毒化ウイルスを使用したインフルエンザワクチンは、欧米で認可され、筋注ワクチンよりも小児に対する効果が高いという[1]。

成人に対しても筋注より吸入の方が便利と考えられたが、大人にはそれほど効果がなかった。

大人が長年にわたってインフルエンザウイルスに対する免疫をトレーニングしてきたためと考えられる。

しかし、注射によるインフルエンザ免疫が完全でないことが多いため、上気道粘膜へのウイルスの感染を防ぐうえで、粘膜ワクチンがそれを補完することも有用かもしれない。

「副作用がなく、過去にウイルス感染歴がある人々の粘膜免疫を強める効果がある場合、粘膜ワクチンの適応があるだろう」とメルボルンのインフルエンザ研究WHO協力センター長カンタ・サバラオ氏は語る。

新型コロナの鼻腔ワクチン開発にこれらの点がどのように影響するか不明である。

新型コロナ粘膜ワクチン是何時使えるようになるのか？

Airfinity社の集計によれば、世界で100種以上の新型コロナ粘膜ワクチンが開発中である（表参照：略）。20種がヒトを対象とした臨床トライアルに到達。インド、イラン、中国（2種）が第Ⅲ相臨床トライアルに到達している。イランでは2021年10月に緊急使用認可があり、保健省は500万回分を提供した。しかし、効果に関する正式な報告はなされていない。ロシアでも粘膜ワクチンが認可されたが、接種成績は公表されておらず、本誌の質問にも無回答だった。

欧米における大規模トライアルデータが報告されるのは1～2年後となるだろう。

「パンデミック初期のような切迫感はない。すでに注射用ワクチンが多数あり、重症化防止効果も満足できるものだ。したがって、粘膜ワクチンに対する投資意欲は高くない。ワープスピードで開発が進む見込みはない」とAirfinity社の開発担当ルーズ・ブレア氏は語った。

粘膜ワクチンが実用化されるまでは、注射用ワクチンでブースター接種を行なわざるを得ないが、第一世代のワクチンではオミクロン株に対する効果があまり高くない。

ただし、特定の変異株をターゲットにしたブースター接種が必要だという考えは適切ではないかもしれないと、米国NIAIDの細胞免疫分野主任ロバート・セダー氏は語る。「感染防止のためには、粘膜の免疫反応を高めるブースターが必要だ」

新型コロナ粘膜ワクチンは殺菌的免疫を実現できるか？

新型コロナウイルス感染そのものをブロックできるかどうか大きな壁である。

しかし動物実験では、可能性があるという成績が出ている。

エール大学のゴールドマン・イスラエロウ氏のチームは、マウスに通常の注射用ワクチン投与後に、注射用ワクチンをブースターとした場合感染は防止できなかったが、ブースターとして鼻腔内投与を行った結果、致死レベルの量の新型コロナウイルスチャレンジによっても、まったく感染が見られなかったという。

アカゲザルに新型コロナ鼻腔ワクチンを投与したところ、感染が完全に抑えられたという報告もある。

この実験を主宰するNIAIDのRNAウイルス部門主任ウルスラ・ブッフホルツ氏は、アカゲザルの気管支にも肺組織にも新型コロナウイルスの増殖は見られなかったと述べている。

「この前臨床モデルでは、殺菌的免疫に極めて近い所見が得られた。これを基に臨床トライアルを行うことになるだろう」と彼女は語った。

人に対する粘膜ワクチンの効果はどのように評価されるのか？

注射ワクチンの効果は、血液中の中和抗体レベルをはかれば、すぐにわかる。抗体が多いほど予防効果が高い。

しかし殺菌的免疫形成を目的とする粘膜ワクチンでは、効果を明確に測定できる指標がない。

気管支粘膜の分泌型IgAや組織内のメモリT細胞数を測定する研究が行われている。

これらが多いほど感染防止力は高まるが、感染と二次感染を防ぐために必要なレベルがどこかについては明らかになっていない。

自然感染を受けた人々の鼻や肺組織の免疫反応を明らかにすることで、何らかの情報が得られる可能性はある。

こうした基礎的研究の結論が出るまでは、別な方法で効果を測定する必要がある。インドのバーラト社は、鼻腔ワクチン投与時の血中中和抗体レベルを測定している。

もし、注射ワクチン投与時と同じかそれ以上の中和抗体増加が見られたなら、投与目標がクリアできたことになり、製品は完成となる。しかし、これだけでは、感染と二次感染を防ぐことができることの証明とはならない。

先月、この会社は、臨床の場での使用承認を求めて、トライアルの最終データを関係当局に送付したと述べているが、まだ発表されていない。

CanSino社は、同じような手法で有効性を検討している。粘膜ワクチン投与後の血中中和抗体を測定して、注射ワクチンデータと比較している。

この1月に第Ⅱ相トライアルの結果が発表された[4]。それによれば、ブースターとして投与された粘膜ワクチンは、同社の注射ワクチンをはるかに上回る血中中和抗体レベルを達成したという。

7月に、この会社は時間が経つと中和抗体は減るが、注射ワクチンの場合よりも高いレベルを維持していたと追加報告を行った[5]。

唾液中のT細胞と抗体のレベルも測定しているが、殺菌的免疫をもたらすレベルがどこなのかについては確固とした証拠は見つかっていない。

中国のBeijing Wantai Biological Pharmacyも粘膜ワクチン第Ⅲ相トライアルを行っているが、本誌の質問には無回答である。

プラセボ群との比較によってワクチンの有効性を評価する方法もある。ニューヨークのCodagenix社とSerum Institute of Indiaは2万人のワクチン未接種者を対象として、鼻腔ワクチンの第Ⅱ，Ⅲ相トライアルを行っている。

ただし、自然感染もワクチン接種歴もない被験者を見つけることは困難になっている。

さらに、有効な注射ワクチンがある現状で、あえて粘膜ワクチントライアルに誘うこともいかなることかと思われる。

しかし、ワクチンの足りない国々では、このようなトライアルも倫理的に許されるかもしれない。

WHOのSolidarity Trial Vaccinesトライアルの一環として行われているCodagenix第Ⅱ，Ⅲ相トライアル（数個のトライアル同時進行中）では、プラセボ群を共有して治験を進めている。

これらのトライアルはアフリカを中心に行われているが、最初のデータ発表は2023年になるとのこと。

オクスフォード大学の鼻腔ワクチン研究主任サンディ・ダグラス氏は「効果の有無について結論を出すことは可能だ。パンデミック当初の感染歴のない人々ばかりの状況で第一世代注射ワクチントライアルを行うことと比べると、少々大変だが」と語った。