

# コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年10月11日

## オリジナル株とオミクロン株にも効くという「二価mRNAワクチン」の効果

### 【松崎雑感】

「オミクロン対応ワクチン」の話です。わざわざこれを打たなくとも、今までの第一世代ワクチンを打てばよいのではないかと思っています。確かに中和抗体の上がり方は、オミクロン対応ワクチンの方が高いようですが、実際の感染防止率には、それほど大きな違いはないと思います。これまでに、3回接種した方は、どのワクチンでもよいですが、ワクチンをまだ一回も受けていない場合、あるいは、前回のワクチン接種から「だいぶ時間が過ぎてしまった方」には、どのワクチンでもよいですから、早く受けることをお勧めします。

## オリジナル株とオミクロン株にも効くという「二価mRNAワクチン」の効果

Bhattacharya D, Victora GD. **Boosting with updated COVID-19 mRNA vaccines** [published online ahead of print, 2022 Oct 6]. *Nat Med.* 2022;10.1038/s41591-022-02048-y. doi:10.1038/s41591-022-02048-y

変異株をターゲットにして開発された二価mRNAワクチンは、従来のワクチンよりも高い中和抗体レベルを引き出す

第一世代のmRNAワクチンが承認されたとき、有症状感染を95%減らすという高い効果が認められた。いわゆるワクチンの効果としては最上級レベルであった。重症化防止効果も著明だった。

しかし、ウイルスの変異によって免疫回避効果が高まったため、ワクチンによって引き出された中和抗体レベルが低下した。中和抗体レベルはワクチン効果の最良の使用である。理論的には、流行している変異株に適合したワクチンを開発したなら、当初の高い効果が得られるはずである。

しかし、オリジナルワクチンのかわりに別種ワクチンを接種した場合に、中和抗体が増加するか、かえって減少するかは多くの要因が絡むために、すぐに判断できない。

本誌 (Nature Medicine) に、チャルキアス氏のチームが、**オリジナル株とベータ株の両方のスパイク蛋白に適合した2価ワクチン**をブースターとして接種した場合、**オリジナルワクチン (1価ワクチン)** ブースター接種よりも高い中和抗体価が引き出されることを明らかにした論文を発表した。

現在ベータ株が世界中に流行しているわけではないが、ベータ株の免疫回避能力は、ワクチンの改良に向けたトライアルの対象株として適切である。

2価ワクチンをブースター接種に使用する場合、ひとつ心配がある。それは、宗教的ニュアンスのある用語であるが、「抗原原罪original antigenic sin' (OAS)」と言われる現象がどれくらい中和抗体増加に影響するかである。

OASとは、人間の免疫機構が、人生で最初に遭遇した病原体にしっかり反応できるようにできているが、その後、最初の病原体の亜型に遭遇した場合、最初の遭遇でプログラムされた免疫反応が起きやすくなり、亜型に適応した免疫反応が十分起きないという現象である。

これは免疫記憶を持つB細胞システムが、最初の免疫記憶に束縛されて、新たな亜型に対する免疫を発動できないことにより、ウイルスなどの病原体から見たなら、いわゆる「免疫回避」が成功して、中和抗体産生を阻止するわけである。

マウスを使った動物実験からわかったのは、オリジナル株と変異株の遺伝学的抗原性の差が大きくなるほど、免疫回避が起きやすくなっていたという事である。

これはOAS仮説に合致する所見だった。ただし、この現象がどれくらい関与するかは、ケースバイケースであり、確実な予測はできないという。

ちなみに、オリジナル株（武漢株）とベータ株のスパイク蛋白の1273個のアミノ酸配列を解析すると1262個が共通していた。僅か11個の違いであり、この違いで免疫すり抜け機能の違いがすべて説明できるかどうか不明である。

チャルキアス氏のチームは、モデルナワクチン2回接種から7～10か月後の中和抗体価を測定した結果、オリジナル株に対しては十分な中和抗体レベルが確保されていたが、ベータ株に対しては検出限界ギリギリの抗体レベルとなっていた。

その後、ブースター接種としてオリジナル株向け（従来のモデルナワクチン）あるいは、ベータ株にも適合した二価ワクチンを接種した場合、いずれでも、ベータ株に対する中和抗体価は急増した。接種から28日後で、二価ワクチンのベータ株に対する中和抗体レベルは、オリジナルワクチンを10～30%上回る程度の増加だった。しかし、6か月後にその差はさらに大きくなった。二価ワクチンの中和抗体レベルの低下速度は、オリジナルワクチンよりも小さかったのである（図1。二価ワクチンの方が抗体レベルの持続が良好だった）。

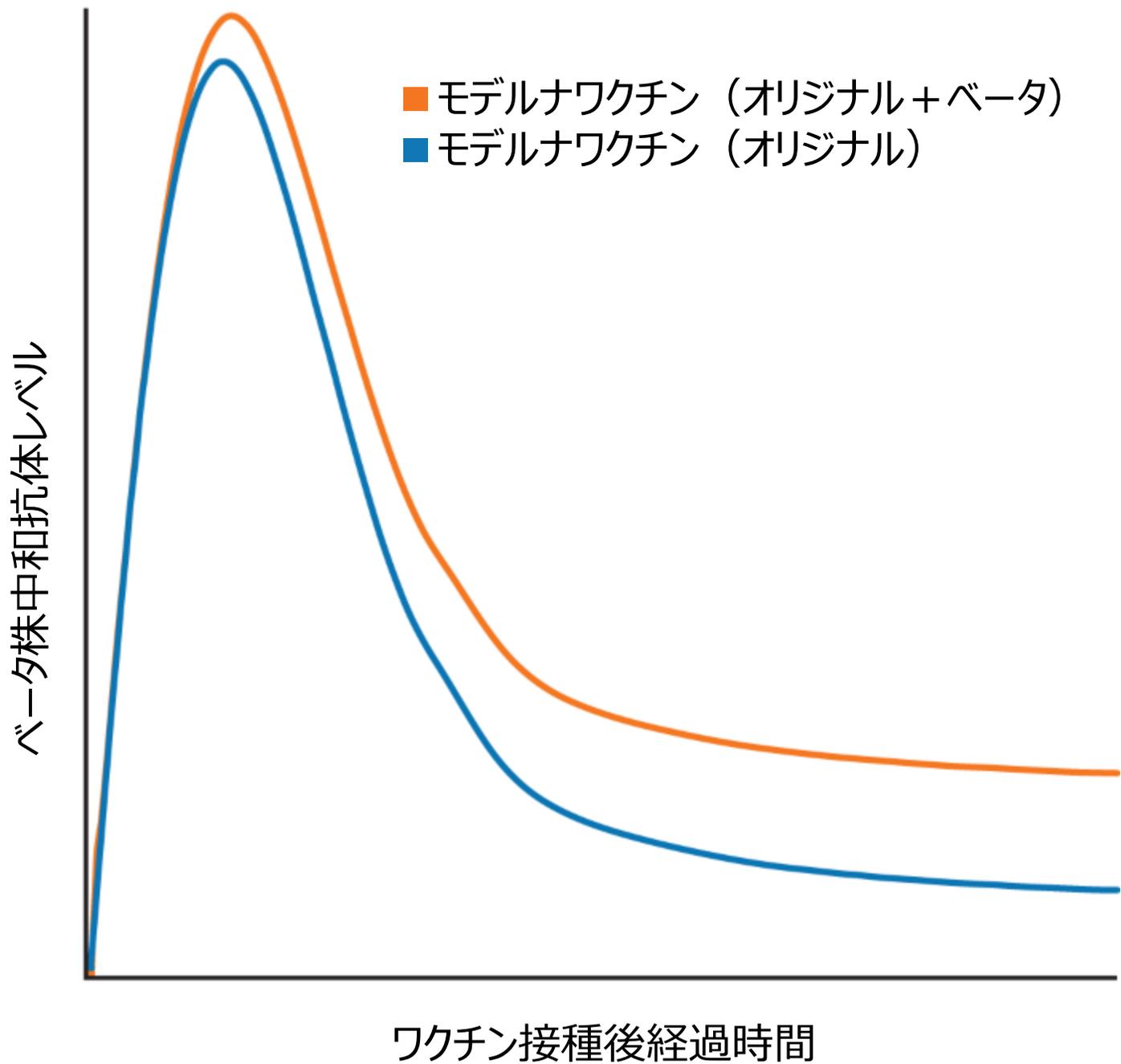


図1

ただし、この研究にはいくつかの問題点がある。

オリジナル群と二価ワクチン群のベースラインのスパイク蛋白に対する抗体レベルがわずかながら明らかに違っていたのである（二価ワクチン群の方が若干高かったという事）。

したがって、二価ワクチン接種後の抗体レベル優位という所見が、二価ワクチンの機能そのものによってもたらされたかどうか即断できない。

しかし、最近プレプリント論文でBA.1を含む二価ワクチンの方が、オリジナルワクチンよりも、抗体レベル増加度が大きかったと発表されている。これらを見ると、二価ワクチンの方が感染防止効果が高いと言えそうである。

ベータ株とオリジナル株のスパイク蛋白抗原性は似ているため、オリジナルワクチンでも相当程度の中和抗体レベルが引き出されることは、ある意味当たり前である。

オリジナルの新型コロナウイルス感染あるいは、オリジナルワクチン接種によって、スパイク蛋白にしっかりと結合し中和する機能がメモリB細胞に付与されるため、若干遺伝子配列が異なったウイルスに対しても、中和作用がもたらされる。

このOASタイプの免疫反応はとても強いため、ブースター接種後のB細胞の反応のうちどれほどが、ブースター接種によるものかを定量化することは難しい。ブースター接種として投与されたオリジナルワクチンと二価ワクチンの間にデルタ株やオミクロン株に対する中和抗体レベルの増加度に差がなかったというチャルキアス氏のチームのデータは、この仮説が妥当であることを示している。

オリジナルワクチンと二価ワクチンの効果の差が数か月後でないとは出てこないのはなぜか？

一つは、テクニカルな問題である。ブースター接種からしばらくの間は、接種前の抗体レベルという「財産」があるため差が出ないが、時間が経つと（二価ワクチンの力が大きいために）差が出てくるという説明が可能である。

しかし、（ワクチン接種シリーズの）1回目と2回目でB細胞の反応が違うという事が指摘されている。二価ワクチンを接種した場合、メモリB細胞は、先ずオリジナル株の持っていたエピトープに対する免疫反応を発動する。

その後4週間経つと、ベータ変異株に初めて接触したB細胞クローンが胚中心から相次いで放出されるという考えである。

これを論証するためには、B細胞のクローンの動的計測と、抗体レベルの測定を綿密に行う必要があるだろう。

二価ワクチンによるブースター接種が感染防止に効果的なことを論証するためには、細胞学的メカニズムの研究がさらに必要だが、少なくとも今の時点で、二価ワクチンが新型コロナ変異株に対する効果が、従来のワクチンよりもよさそうだという事は言えるだろう。

マウスの実験でも明らかになったように、抗原変異が大きいほど、二価ワクチンは従来のワクチンよりも有効性が高いと言える。

オミクロンBA.1に対する二価ワクチンがB変異株に対する二価ワクチンよりも有効率が高いことがそれを示している。抗原変異の大きさと中和抗体レベル低下を目印にワクチンのアップデートを行うことが重要と考える。

これらの検討のもとに開発された二価ワクチンがリアルワールドで、どのような効果を示すかが一番重要だろう。

しかし、中和抗体レベルが感染防止の最も参考となる指標であることが分かっており、オリジナルワクチンでブースター接種を行なうよりも、二価ワクチンを用いた方が有効率が高いとみるべきである。