

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年12月11日

JAMA:

一刻も早い次世代ワクチンの開発が望まれる

【松崎雑感】

インフルエンザの「万能ワクチン」は、ずいぶん前から開発が試みられてきました。どのようなウイルスにも変異しない部分があるはずなので、それをターゲットにワクチンを作れば、「無敵ワクチン」となるはずだというコンセプトです。インフルエンザの無敵ワクチンはまだできていません。新型コロナで、そのような万能ワクチンが開発できるかどうか、成否は、今後のチャレンジにかかっています。

一刻も早い次世代ワクチンの開発が望まれる

Marks PW, Gruppuso PA, Adashi EY. **Urgent Need for Next-Generation COVID-19 Vaccines** [published online ahead of print, 2022 Dec 9]. *JAMA*. 2022;10.1001/jama.2022.22759. doi:10.1001/jama.2022.22759

効果と安全性の高いワクチンが既に存在しているにもかかわらず、新型コロナは地球全体に猛威を振るっている。これは一部、ワクチン配布の不平等とワクチンヘジタンシーにも原因があるが、BF7やBQ11のような感染力の強い変異株が次々と生まれ、医療的対策、とりわけワクチン接種の効果が削がれているのが主因と考えられる。

この状況を打開するために、FDAは、重症化と死亡を減らすことが期待される二価mRNAワクチン（オリジナル株 + BA4/5 株）を認可した。これらのワクチンは、有症状感染を減らし、ヘルスケアの必要を減らすことも期待されている。しかし、この二価ワクチンも、新たな変異株が出現すると有効性が減るだけでなく、ブースター接種も必要となり、さらに新たなワクチンを開発する必要がある。

現行のワクチンは、入院と死亡を減らすうえで大きな効果があるが、重症化リスクを持つ人々、とりわけ高齢者では、免疫レベルを維持するために、ブースタ接種が必要である。ワクチンによる抗体レベルが下がりやすく、ほぼ3～4か月ごとに新たな変異株が出現する現状は、公衆衛生上のジレンマとなっている。このままでは新型コロナの世界的収束さは、望めない。

さらに、現在重症化を防ぐことのできるワクチンの効果が、別な変異株によって無効となる恐れもある。その時は、高齢の人々が最も重症化と死亡リスクが高くなる。したがって、長期間、広い範囲の変異に対応できる新世代ワクチンの開発が喫緊の課題となっている。

コロナパンデミックの当初から、大学、企業、政府機関の研究者など様々な分野の人的金銭的資源を投入して、ワクチンが開発されてきた。典型的なのは、Operation Warp Speedというプロジェクトによって、多数のワクチン開発が始まり、いくつかの有力なワクチン候補が発見されたことである。

しかしそれらのほとんどは効果と安全性の要求に適合せず消えたわけだが。このような的を絞った取り組みに科学力と資金を投入することなしには、新世代ワクチン開発は成功しない。

新世代ワクチン開発は、現行ワクチンの引き続き改良に頼るだけでは成功しない。

mRNAワクチンという新たなプラットフォームにおいては、大規模な臨床トライアルを行うことなしに、新たな変異株に対する効果と安全性の高いワクチンが承認されたわけだが、より根本的なワクチン開発プラットフォームの変化に基づいて開発されたワクチンの場合、たとえ臨床効果に優れていても、思いもかけない有害反応が引き起こされる危険は常にある。

したがって、immunobridging（中和抗体価・抗体反応率などの免疫原性データからワクチンの有効性を推測する方法）の手法で、ワクチンの有効性を検証するのではなく、パンデミック当初のコロナワクチン開発時に行われたような大規模ランダム臨床トライアルを行って、臨床効果を確認する必要がある。

従来のワクチンに新たな変異株に対する免疫を追加するという開発手法は、たとえ三価あるいは四価対応としても、長期間このウイルスの感染力を押さえられる幅の広い免疫効果を実確なものとするには期待できない。

さらに、従来のワクチンを鼻腔スプレー投与する厳密な臨床トライアル成績が示すように、この投与方法が、筋肉内投与よりも効果が高くなるという証拠はない（一部の国では使用承認が行われているが）。

最近行われた鼻腔内投与ウイルスベクターワクチンの初期臨床トライアル成績が不良だったことはこのことを示している。

しかし、現在鼻腔内投与の如何にかかわらず、粘膜免疫を高める効果の期待できる手法が開発中である。

例えばウイルスのスパイク蛋白の免疫原性のある変異しない部位で、中和抗体の結合部位となる遺伝子配列に対応するワクチン、あるいは、ウイルスを包む膜、すなわちヌクレオカプシド蛋白に対するワクチン、ウイルスの膜内に隠されているエピトープ（抗原決定基）をナノパーティクルを用いて見つけ出す手法、新型コロナウイルスに特有なRNAポリメラーゼを認識できるT細胞構造に基づいて作られたワクチンなどのアイディアがある。

ところで、新しいワクチン開発が成功したというメルクマールはどこにあるのか？

まず、様々な変異株全体をカバーできる免疫効果をあげられることである。

どれくらいの効果が最小限必要かについては、「ユニバーサル」インフルエンザワクチンの開発にあたって設定された基準がある。

国立アレルギー感染症研究所は、インフルエンザ様疾患を1年以上にわたり75%以上防止できるという基準を示している。

また、すべての年齢層に投与できることも含まれる。重症化（入院、死亡）防止はもとより、有症状感染を減らすだけでなく、二次感染をも防止する効果も追求するとしている。

二次感染防止効果を40～60%と言う控えめな基準に設定したとしても、大流行の防止という点では極めて大きな効果がもたらされると予想されている。

新型コロナウイルス感染症が急性症状をもたらすだけでなく、ロングコロナをももたらすため、人類社会に大きな被害を与えている。

したがって次世代ワクチンの開発が急がれる。これまでのコロナとのたたかいで、新たなワクチンが開発されても、臨床効果の改善、公平な配布などに多くの難しい問題が立ちふさがってきたことを経験した。

しかし、ウイルスの抜本的な封じ込めは極めて難しい課題であるが、これが実現できた場合、われわれの社会には大きなベネフィットがもたらされるだろう。

安価で、投与が簡単で、常温で保存でき、経済力の差なしに平等に投与されるワクチンができたなら、面倒な変異株の出現に大きなブレーキがかかるだろう。

変異株との相次ぐ苦闘は、ウイルス学、免疫学、創薬テクノロジーの進歩に支えられて、新たなワクチンと言う成果を生んできた。

これからも、新型コロナウイルスとの闘いは続く。