

特 集

—新型コロナウイルス感染症 2019—

新型コロナウイルスワクチン

獨協医科大学 微生物学

石川 知弘

要 旨

2019 年末から始まった新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は 2 年近く経過した今も世界中で公衆衛生上の問題となっており, COVID-19 制圧には効果的なワクチンと治療薬の開発が喫緊の課題である. COVID-19 の与えた国際社会へのインパクトは大きく, 多くの研究者や企業がワクチンや治療薬の開発に尽力し, 日本国内でもワクチンや抗体カクテル薬などが既に認可されている. 特にワクチンにおいては従来のワクチン種別が無い mRNA ワクチン 2 種とウイルスベクターワクチン 1 種が先んじて特例承認という形で日本でも認可されている. 本稿では, これら日本国内で承認されたワクチンの詳細を中心に新型コロナウイルスに対するワクチン開発状況を解説する. また, 日本国内での接種後副反応の出現状況やワクチン接種に係る懸念事項 (ワクチンによる感染増強や変異株に対する有効性など) についても論じたい.

Key Words : キーワード : 新型コロナウイルス, ワクチン, mRNA, ウイルスベクター

1. はじめに

2019 年末に中国武漢で発生した原因不明肺炎に端を発した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は, 瞬く間に世界中に拡大し 2021 年 9 月現在感染者は累計 2 億人, 死者は 400 万人を数える¹⁾. 日本国内でも 2020 年 1 月以降感染者が報告され, 2021 年 9 月現在感染者は累計 150 万人, 死者は 1 万 5 千人を超えた²⁾. 世界中の多くの国々で都市封鎖やマスク着用, ソーシャルディスタンスなどの対応が徹底され, COVID-19 の制御を目指しているが, 未だ深刻な公衆衛生上の問題である.

COVID-19 の拡大が止まらない状況では, 効果的な予防ワクチンおよび抗ウイルス薬の開発が喫緊の課題である. COVID-19 の国際社会に与えたインパクトは甚大であったため, 多くの研究者や企業がそれらの開発に尽力した結果, これまでに類を見ないスピードで様々な成果が報告されている. 本稿では日本国内で認可されているワクチンを中心にその効果や安全性など詳細を解説したい.

2. 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2)

コロナウイルスはオルトコロナウイルス亜科に属し,

4 つの属 (アルファ, ベータ, ガンマ, デルタコロナウイルス) から構成される. ヒトに感染するコロナウイルスはアルファコロナウイルス属とベータコロナウイルス属に含まれ, 新型コロナウイルス (重症急性呼吸器症候群ウイルス 2 ; SARS-CoV-2) はベータコロナウイルス属に分類される³⁾. ヒトに感染することが知られているコロナウイルスは, これまでに 6 種見つかっており (229E, OC43, NL63, HKU1, SARS-CoV, 中東呼吸器症候群コロナウイルス ; MERS-CoV), 今般の SARS-CoV-2 が 7 種目となる.

一般にコロナウイルスのゲノムは全長約 30kb のプラス鎖 RNA で, 5' 末端にキャップ構造を, 3' 末端にポリ A 配列を有する. ゲノムの 5' 側 2/3 は ORF1a と ORF1b がコードされており, 合計 16 種の非構造 (NS) タンパクが産生される⁴⁾ (図 1). 残りの 1/3 の領域に構造タンパクであるスパイク (S) タンパク, メンブレン (M) タンパク, エンベロープ (E) タンパク, ヌクレオカプシド (N) タンパクと, ウイルス複製に必ずしも必須ではないとされるアクセサリタンパクの遺伝子群が存在している. 個々の NS タンパクは RNA 依存性 RNA ポリメラーゼやヘリカーゼといった機能を担う⁵⁾. N タンパクはゲノム RNA と結合し, ヌクレオカプシドを形成する⁶⁾. コロナウイルスはエンベロープウイルス

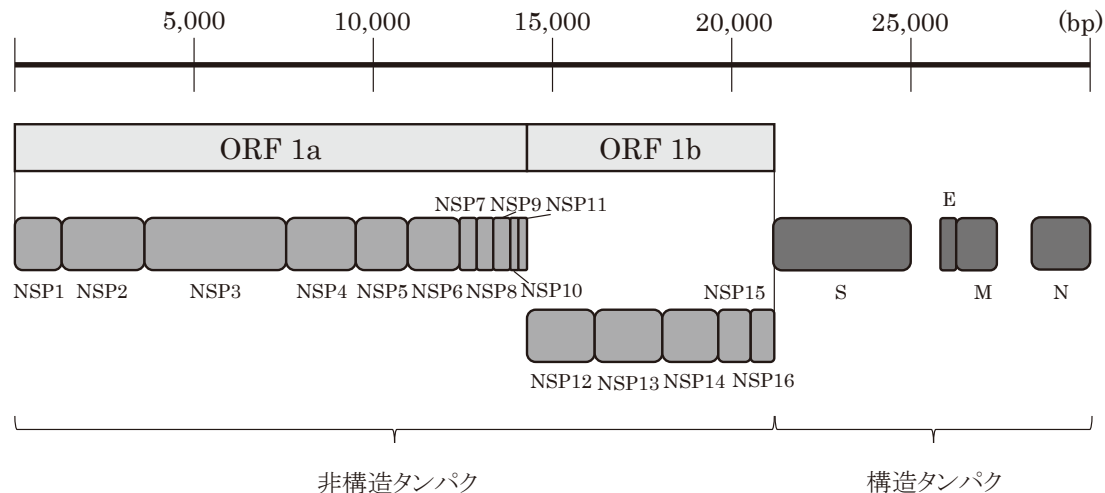


図1 新型コロナウイルスのゲノム構造
 新型コロナウイルスのゲノム構造を示す。ORF；open reading frame, NSP；nonstructural protein

であり、宿主由来脂質二重膜で形成されるエンベロープ上にはSタンパク、Mタンパク、Eタンパクが発現している(図2A)。粒子形成にはEタンパクとMタンパクの発現が必要であるが⁷⁾、NタンパクとMタンパクの細胞質ドメインの結合⁸⁾、MタンパクとSタンパクの細胞質ドメインの結合が⁹⁾、成熟ウイルス粒子形成やヌクレオカプシドの取り込みに関与するとされている。Sタンパクは受容体との結合・膜融合を担う一方で¹⁰⁾、免疫原性が高く中和エピトープを多く有している(詳細後述)。

3. SARS-CoV-2の細胞への侵入とSタンパク

SARS-CoV-2のSタンパクは1273アミノ酸からなる(180~200kDa)1型膜貫通タンパクであり、2つのサブユニット(S1, S2)で構成される。S1サブユニットには、N-ターミナルドメイン(NTD)とレセプター結合ドメイン(RBD)があり、S2サブユニットには融合ペプチドドメイン(FP)、ヘプタペプチドリピートドメイン(HR1, HR2)、膜貫通ドメイン(TM)、細胞質ドメイン(CD)が含まれる(図2B)¹¹⁾。Sタンパクはエンベロープ上に3量体を形成し、レセプターとの結合・膜融合を担う(図2A)^{12,13)}。ヒトにおけるSARS-CoV-2の主要レセプターはアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)であり、SタンパクのRBDと結合する^{14,15)}。その後、宿主由来プロテアーゼであるフリリン、TMPRSS2、カテプシンLなどにより、Sタンパク上のS1-S2ジャンクションが切断される^{15~18)}。S1サブユニットが離脱するとS2サブユニットの構造変化が起こり、FPが露出する。さらにHR1・HR2ドメインの構造変化により宿主細胞膜とエンベロープが接近し、膜融

合が起こり、ゲノムRNAが細胞質へ放出される¹⁹⁾。

4. ワクチン

上述のように、Sタンパクは感染初期のレセプターとの結合や細胞内への侵入に関わるタンパクであることから、Sタンパクに対する抗体は感染防御に寄与することが期待される²⁰⁾。実際、SARS-CoV-2以外の他のコロナウイルスにおいてはSタンパクを抗原とするワクチンの有効性が示唆されている^{21,22)}。EタンパクやMタンパクもエンベロープ上に発現しているが、細胞外ドメインが小さく免疫原性も低い。実際、SARS-CoV-2においても、抗Eタンパク抗体や抗Mタンパク抗体の防御への寄与は殆ど無いことが報告されている²⁰⁾。Nタンパクはタンパク量としてはウイルス粒子内や感染細胞内で最も豊富に存在し、防御免疫を誘導することが報告されている^{23,24)}。一方、Nタンパクに対する免疫応答がむしろ重症肺炎を惹起するとの報告もあり²⁵⁾、ワクチン抗原としての利用は慎重になる必要がある。以上のような背景に基づき、現在利用されている、あるいは開発が進められているSARS-CoV-2ワクチンは、Sタンパク(膜融合前の3量体構造)を抗原として利用しているものが多い。表1に実用化されている、あるいは開発中の主なワクチンを示す。

4.1. mRNA ワクチン

mRNAワクチンは抗原タンパクをコードするmRNAを投与するもので、感染性物質を含まない、作製に動物や細胞を必要とせず、染色体への組み込みリスクがないなどの特性から新しいワクチンプラットホームの1つとして注目されている²⁶⁾。他のワクチンプラットホーム

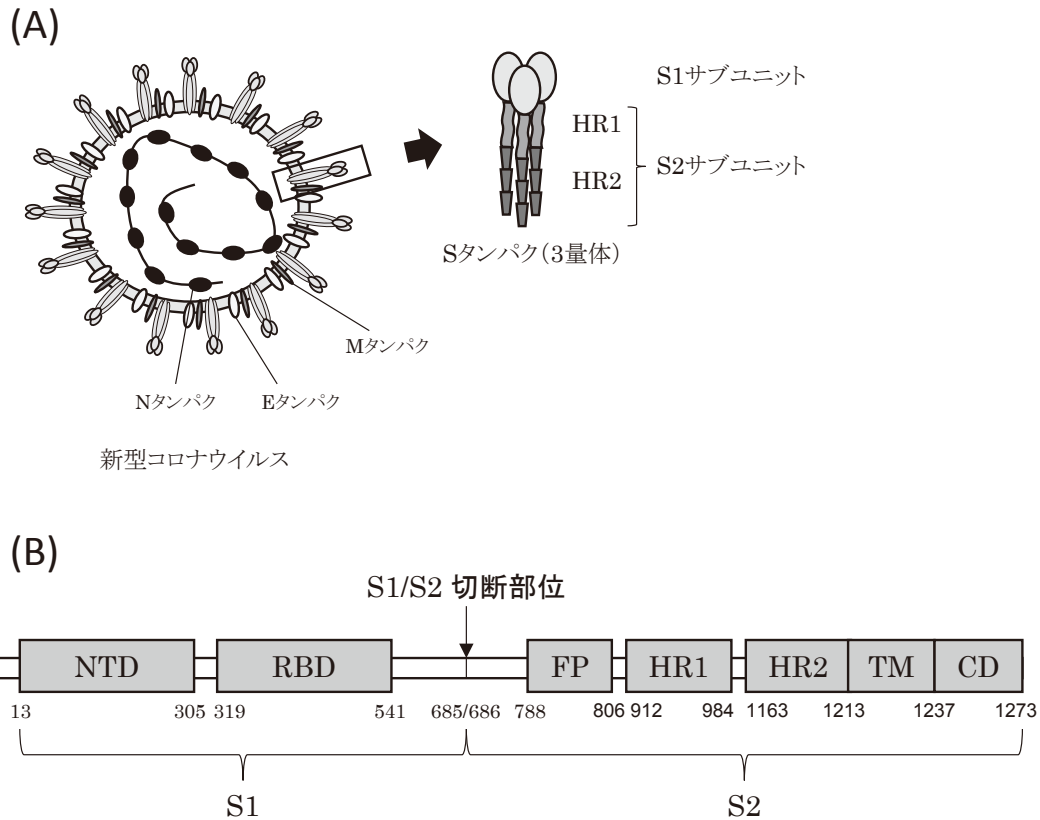


図2 新型コロナウイルス粒子とSタンパクの構造

(A) 新型コロナウイルス粒子と粒子表面に発現する3量体Sタンパクの構造を示す。(B) 新型コロナウイルスSタンパクのアミノ酸構造を示す。数字はSタンパク内のアミノ酸番号を表す。

表1 主なSARS-CoV-2ワクチン(開発中のものも含む)

種別	名称	開発者	接種ルート	接種回数(間隔)	接種量/回
mRNA	mRNA-1273 (COVID-19ワクチンモデルナ筋注)	Moderna	筋注	2(28日)	100 μ g
	BNT162b (コミナティ筋注)	Pfizer-BioNtech	筋注	2(21日)	30 μ g
ウイルスベクター	ChAdOx1 nCov-19 (バキスゼブリア™筋注)	AstraZeneca	筋注	2(4~12週)	5 \times 10 ¹⁰ 個
	Ad26.COV2.S	Jonson&Jonson (Janssen Pharmaceutical)	筋注	1	5 \times 10 ¹⁰ 個
	Gam-COVID-Vac (Sputnik V)	Gamaleya	筋注	2(21日)	1 \times 10 ¹¹ 個
不活化	WIV04	Wuhan Institute of Biological Products, Sinopharm	筋注	2(21日)	5 μ g
	HB02	Beijing Institute of Biological Products, Sinopharm	筋注	2(21日)	4 μ g
	CZ02 (Corona Vac)	SinoVac	筋注	2(14日)	3 μ g
サブユニット	NVX-CoV2373	Novavax	筋注	2(21日)	5 μ g

と比較して短期間で開発できるため、今般の COVID-19 に対しても早期にワクチン候補が準備され、評価が進められた。

4.1.1 mRNA-1273 (Moderna 社)

mRNA-1273 は 3 量体 S タンパクを発現させるため、SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1 株) の全長 S タンパクをコードするコドン最適化 mRNA (構造安定性のための K986P, V987P 変異を有す) を脂質ナノ粒子に封入したものである²⁷⁾。前臨床試験としてマウスを 2 回免疫すると十分な中和抗体誘導が認められた²⁷⁾。アカゲザルを用いた評価においても Th-1 優位の免疫誘導が観察され、ウイルス接種後の気管支洗浄液ではウイルス複製が検出されなかったことから²⁸⁾、mRNA-1273 は有望なワクチン候補と考えられた。第 1 相臨床試験において 18~55 歳の被験者に 25 μ g, 100 μ g, 250 μ g の mRNA-1273 を 28 日間隔で 2 回接種したところ、中和抗体がすべての群で検出され、43 日目の幾何平均値はそれぞれ 1:112, 1:344, 1:332 であった²⁹⁾。また、56 歳以上の被験者に対し、25 μ g, 100 μ g を接種したところ、43 日目の中和抗体幾何平均値は、1:116 (56~70 歳: 25 μ g), 1:112 (71 歳以上: 25 μ g), 1:402 (56~70 歳: 100 μ g), 1:317 (71 歳以上: 100 μ g) であり、年齢による顕著な差は認められなかった³⁰⁾。また接種後の有害事象は殆どが軽度または中等度であった。250 μ g 接種群では抗体価が 100 μ g 接種群と比較して有意な上昇を認めないこと、25 μ g および 100 μ g 接種群で報告された有害事象が軽度または中程度であったことから^{29,30)}、以降の臨床試験では 100 μ g の評価に主眼が置かれた。第 2 相臨床試験では、50 μ g および 100 μ g の mRNA-1273 を 18~55 歳, 55 歳以上の群に 2 回接種を行った。43 日目の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価はそれぞれ 1:1733 (18~55 歳: 25 μ g), 1:1909 (55 歳以上: 25 μ g), 1:1827 (18~55 歳: 100 μ g), 1:1686 (55 歳以上: 100 μ g) であり、抗体陽性率はいずれの群も 100% であった³¹⁾。接種後有害事象は殆どが軽度または中程度であったが、重度の有害事象も稀に観察され、その頻度は 18~55 歳群の方が多かった³¹⁾。12~18 歳についても評価が行われ、同等の免疫原性が確認された³²⁾。第 3 相臨床試験において 3 万人超の被験者について 100 μ g の mRNA-1273 を 2 回接種した場合の発症防御に関する有効性が評価された。その結果、全対象者における有効性は 94.1% (95% 信頼区間: 89.3~96.8) であり、年齢別では 18~65 歳では 95.6% (95% 信頼区間: 90.6~97.9), 65 歳以上では 86.4% (95% 信頼区間: 61.4~95.2) であった³³⁾。日本国内でも第 1・2 相臨床試

験が行われ、20 歳以上の被験者において 100 μ g の mRNA-1273 の 2 回接種により 100% の抗体陽性率 (2 回接種後 28 日時点の中和抗体幾何平均 1:1731) が観察された³⁴⁾。これらの結果に基づき、日本でも 2021 年 5 月 21 日 18 歳以上を対象として特例承認された。その後、海外臨床試験結果に基づき、同年 8 月に対象年齢が 12 歳以上に引き下げられた。

4.1.2. BNT162b2 (Pfizer 社)

BNT162b2 は SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1 株) の全長 S タンパクをコードするコドン最適化 mRNA (3 量体化タグと構造安定性のための K986P, V987P 変異を有す) を脂質ナノ粒子に封入したものである³⁵⁾。なお、初期の評価は S タンパクの RBD のみをコードする mRNA (BNT162b1) についても実施している。前臨床試験としてマウスを 1 回免疫、アカゲザルを 2 回免疫すると、Th-1 優位の免疫応答が誘導され、中和抗体が検出された³⁵⁾。2 回免疫後のアカゲザルにウイルスを接種すると、ウイルス複製の抑制が観察され、防御免疫の誘導が確認された³⁵⁾。第 1・2 相臨床試験では、18~55 歳あるいは 65~85 歳の被験者に 10 μ g, 20 μ g または 30 μ g の BNT162b1 または BNT162b2 を 21 日間隔で 2 回接種したところ、いずれの群においても中和抗体の誘導が認められた³⁶⁾。30 μ g 接種群における 28 日目の中和抗体幾何平均値は 18~55 歳では 1:267 (BNT162b1), 1:361 (BNT162b2), 65~85 歳では 1:101 (BNT162b1), 1:149 (BNT162b2) であった³⁶⁾。ワクチン候補 2 種の免疫原性は同等であったが、BNT162b1 接種群の方が年齢に関わらず、中程度の有害事象発現率が高かったため、その後の臨床試験は BNT162b2 を用いることとした。また、19~55 歳の被験者を用いた他の第 1・2 相臨床試験でも 30 μ g の BNT162b2 の 2 回接種群において 29 日目の中和抗体幾何平均値は 1:312 であり、85 日目でも 1:133 を維持していた³⁷⁾。さらに青年期の効果を確認するため、12~15 歳および 16~25 歳の被験者に対して 30 μ g の BNT162b2 の 2 回接種を実施したところ、2 回接種後 1 ヶ月の中和抗体幾何平均値は 12~15 歳で 1:1283, 16~25 歳で 1:730 であった³⁸⁾。報告された有害事象はいずれの群も軽度または中程度であった³⁸⁾。第 2・3 相臨床試験による発症防御有効性評価によると、16 歳以上の全対象者における有効性は 95% (95% 信頼区間: 90.0~97.9) であり、年齢別では 16~55 歳で 95.6% (95% 信頼区間: 89.4~98.6), 55~65 歳で 93.7% (95% 信頼区間: 80.6~98.8), 65~75 歳で 94.7% (95% 信頼区間: 66.7~99.9) であった³⁹⁾。青年期に対する有効性評価では、12~15 歳で 100% (95% 信

頼区間：75.3~100.0)であった³⁸⁾。日本国内でも第1・2相臨床試験が行われ、20歳以上の被験者に30 μ gのBNT162b2を2回接種すると、2回接種後1か月での中和抗体幾何平均値は1:525であった⁴⁰⁾。これらの結果に基づき、日本でも2021年2月14日18歳以上を対象として特例承認された。その後、海外臨床試験結果に基づき、同年6月に対象年齢が12歳以上に引き下げられた。

4.2. ウイルスベクターワクチン

ウイルスベクターワクチンはアデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ワクチニアウイルスベクターなどに対象となる抗原タンパクをコードする遺伝子を組み込んだワクチンである。ウイルスベクターワクチンは抗原の発現効率の高さやベクター依存的に導入細胞が選択可能であるなどの特徴がある一方、非接種者がベクターウイルスに対する免疫を有している場合は効果が減弱する可能性がある⁴¹⁾。

4.2.1. ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca 社)

ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) は SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1 株) の全長 S タンパクをコードするコドン最適化 DNA を発現する組換えアデノウイルスである⁴²⁾。ベースとなっているのはチンパンジーアデノウイルスであり、ヒトに対する病原性は示さないとされている。マウスを1回免疫すると中和抗体が誘導され、アカゲザルにおいても1回あるいは2回免疫により Th-1 優位の免疫応答が惹起され、中和抗体も検出された⁴²⁾。また、SARS-CoV-2 接種後のウイルス複製も抑制された⁴²⁾。第1・2相臨床試験において18~55歳の被験者に対し5 \times 10¹⁰個の組換えアデノウイルスを1回あるいは28日間隔で2回接種したところ、いずれの群においても中和抗体の誘導が確認された⁴³⁾。マイクロ中和試験による中和抗体幾何平均は、1回免疫後1:201、2回免疫後1:372であり、報告された有害事象は殆どが軽度・中程度であった⁴³⁾。また、2回目の免疫時期の比較では、初回免疫後28日目に追加接種を実施した場合の中和抗体幾何平均は1:274、初回免疫後56日目に追加接種した場合は1:395であり、追加接種時の有害事象は初回免疫と比して頻度も少なく、殆どが軽度であった⁴⁴⁾。これらの結果は、2回接種の有効性を示している。第2・3相臨床試験では、年齢別評価のため18歳以上の被験者に対し、28日間隔で3.5~6.5 \times 10¹⁰個または2.2 \times 10¹⁰個の組換えアデノウイルスを接種した。2回免疫後の中和抗体陽性率は99%で、年齢による中和抗体価の差は認められなかった(18~55歳:1:193, 56

~69歳:1:144, 70歳以上:1:161)⁴⁵⁾。また、同年齢群においては、接種した組換えアデノウイルスの量による差は認めず、有害事象の出現頻度は若年の方が多かった⁴⁵⁾。発症防御有効性は2.2 \times 10¹⁰個または5 \times 10¹⁰個の組換えアデノウイルスを様々な接種間隔で2回接種して評価された。ワクチン接種量に関わらず2回接種完了者全体の発症防御有効性は66.7% (95%信頼区間:57.4~74.0)であった⁴⁶⁾。また5 \times 10¹⁰接種群では2回接種の間隔が長い方が有効性が高くなる傾向であった(12週間隔以上:81.3%, 9~11週:63.7%, 6~8週:59.9%, 6週未満:55.1%)⁴⁶⁾。日本国内でも第1・2相臨床試験が行われ、18歳以上の被験者に5 \times 10¹⁰個の組換えアデノウイルスを4週間隔で2回接種したところ、中和抗体幾何平均は1:98であった⁴⁷⁾。これらの結果に基づき、日本でも2021年5月21日18歳以上を対象として特例承認された。

4.2.2. Ad26.COV2.S (Jonson&Jonson 社)

Ad26.COV2.S は SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1 株) の全長 S タンパクをコードするコドン最適化 DNA (プリン切断部位の R682S, R685G 変異と構造安定性のための K986P, V987P 変異を有す) を発現する組換えアデノウイルスである⁴⁸⁾。マウスを1回免疫すると十分な中和抗体が誘導された⁴⁸⁾。アカゲザルにおいても1回免疫により Th-1 優位の免疫応答が誘導され、ウイルス攻撃をすると顕著なウイルス複製の抑制が観察された⁴⁹⁾。第1・2相臨床試験において18~55歳・65歳以上の被験者に対し、5 \times 10¹⁰個あるいは1 \times 10¹¹個の組換えアデノウイルスを1回あるいは8週間隔で2回接種したところ、いずれの群においても中和抗体の誘導が認められた⁵⁰⁾。マイクロ中和試験による中和抗体幾何平均は、1回接種後28日で1:224~1:354 (18~55歳), 1:212~1:277 (65歳以上)であり、2回接種後は1:827~1:1266 (18~55歳)に上昇した⁵⁰⁾。有害事象は若年群の方が多く認められたが、いずれの年齢群も2回目接種後は1回目と比して軽度であった⁵⁰⁾。第3相臨床試験では、18歳以上の被験者に対して有効性の評価が行われ、5 \times 10¹⁰個の組換えアデノウイルス1回接種による発症防御有効性は66.9% (95%信頼区間:59.1~73.4)であった⁵¹⁾。現在日本国内でも臨床試験が実施されており、承認申請中である。

4.2.3. Gam-COVID-Vac (Gamaleya Research

Institute of Epidemiology and Microbiology)

Gam-COVID-Vac (Sputnik V) は SARS-CoV-2 の全長 S タンパクをコードする DNA を発現する2種の組換

えアデノウイルス (rAd26-S と rAd5-S) である。初回接種時に rAd26-S (1×10^{11} 個)、追加接種時に rAd5-S (1×10^{11} 個) を投与する。18 歳以上の被験者による第 3 相臨床試験では、初回免疫による発症防御有効性が 91.6% (95%信頼区間: 85.6~95.2) であった⁵²⁾。

4.3. 不活化ワクチン

不活化ワクチンは感染性病原体を薬剤等で不活化したもので、最も古典的なワクチン種別の 1 つである。感染性が無いので安全ではあるが、Th-1 免疫応答の誘導能は低い。免疫原性を高めるため、アジュバントが添加されることがある。SARS-CoV-2 に対する不活化ワクチンも国内外で開発が進められている。SARS-CoV-2 WIV04 および HB02 株由来不活化ワクチンの第 3 相臨床試験では、発症防御有効性が WIV04 株ワクチン 2 回接種群 (各回 $5 \mu\text{g}$) では 72.8% (95%信頼区間: 58.1~82.4)、HB02 株ワクチン 2 回接種群 (各回 $4 \mu\text{g}$) では 78.1% (95%信頼区間: 64.8~86.3) であった⁵³⁾。また、CZ02 株由来不活化ワクチン (CoronaVac) の第 3 相臨床試験では、2 回接種 (各回 $3 \mu\text{g}$) による発症防御有効性が 83.5% (95%信頼区間: 65.4~92.1) と報告されている⁵⁴⁾。

4.4. サブユニットワクチン

サブユニットワクチンは病原体構成成分の内、中和エピトープを含むタンパクのみを用いるワクチン種別である。不活化ワクチンと同様、免疫原性は高くないため、アジュバントが添加されることがある。国内外で SARS-CoV-2 に対するサブユニットワクチンの開発が進められている。NVX-CoV2373 は SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1 株) の全長 S タンパクを含むナノ粒子ワクチンである。第 3 相臨床試験によると、NVX-CoV2373 の 2 回接種 (各回 $5 \mu\text{g}$) による発症防御有効性は 89.7% (80.2~94.6) であった⁵⁵⁾。

5. 日本国内での接種状況

2021 年 9 月現在日本国内で承認されているのは、コミナティ筋注 (Pfizer 社)、COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 (Moderna 社)、バキスゼブリアTM筋注 (AstraZeneca 社) であるが、主に前 2 者を用いた接種が進められている。両ワクチンにおける被接種者の属性が大きく異なるため単純な比較は困難であるが、8 月初旬までの接種後死亡例としてコミナティ筋注は 991 件 (10.9 件/100 万回接種)、モデルナ筋注は 11 件 (0.9 件/100 万回接種) が報告されている。しかしながら、ワクチン接種との因果関係が認められたものは無い⁵⁶⁾。予防接種

法に基づく副反応疑いの出現頻度はコミナティ筋注は 0.02%、モデルナ筋注は 0.01% であった⁵⁶⁾。特に mRNA ワクチン接種後の心筋炎・心膜炎が 40 歳未満男性で多く出現することが海外では注目されており⁵⁷⁾、日本国内でもこれまでに 72 件報告があるため、今後も注視する必要がある。また、稀ではあるがバキスゼブリアTM筋注接種後の血栓性血小板減少や脳静脈血栓症が若年女性に発生していることから⁵⁸⁾、日本国内では原則 40 歳以上を対象にしている。

両 mRNA ワクチンの詳細な安全性の把握とその発信のために、先行接種者を対象に接種後健康調査が実施されている。コミナティ筋注は 1 回接種後に接種部位疼痛 (92.0%)、倦怠感 (23.2%)、頭痛 (21.4%) などが認められ、2 回目接種後には接種部位疼痛 (89.5%)、倦怠感 (68.8%)、発熱 (38.1%)、頭痛 (53.1%) などが高頻度に認められた⁵⁹⁾。モデルナ筋注は 1 回接種後に接種部位疼痛 (85.4%)、倦怠感 (26.2%)、頭痛 (16.7%)、発熱 (7.3%) などが認められ、接種 9 日以降に発赤・かゆみの頻度の再上昇が報告されている⁶⁰⁾。2 回目接種後は、接種部位疼痛 (87.1%)、倦怠感 (83.1%)、発熱 (78.9%)、頭痛 (67.3%) などが高頻度に認められた⁶⁰⁾。

6. ワクチン接種に関する懸念

いくつかのワクチンが実用化され有効性が示される一方で、ワクチン接種によりその後の自然感染時に増悪する「感染増強」が起こるのではないかと懸念がある。実際他のコロナウイルスに対するワクチン開発において感染増強が観察されている⁶¹⁾。そのメカニズムとしてデングウイルスなどで認められる、抗原抗体複合体が Fc レセプターを介してマクロファージなどに感染する抗体依存性感染増強 (ADE) と中和能の低い抗体や Th-2 優位の免疫応答が原因となるものが知られている。SARS-CoV-2 でも S タンパクの RBD に対する抗体は Fc レセプター依存的に、NTD に対する抗体は Fc レセプター非依存的に感染増強を示すものが培養細胞を用いた試験では見つかった^{62,63)}、同じ抗体が生体内で感染増強を示すことは殆ど無かった⁶²⁾。また現在開発されているワクチンは感染増強のリスクを低減させるため、Th-1 優位の免疫応答を惹起するような戦略が取られており、実際認可ワクチンは臨床試験時に確認されている^{30,37,64)}。

SARS-CoV-2 を含め呼吸器感染症の原因ウイルスの主な侵入門戸は呼吸器粘膜上皮であり、粘膜上皮に分布する主要抗体は IgA である⁶⁵⁾。粘液中の IgA はウイルスの吸着・侵入を阻害し、感染防御に機能する重要な因子である。実際、新型コロナウイルス感染時に誘導され

る抗体サブタイプについての検討から、特に感染初期の中和にはIgAが重要な役割を担うことが報告されている⁶⁶⁾。これらの知見から、ワクチン接種によって分泌型のIgAが誘導可能かどうかは興味のあるところである。小規模の研究ではあるが、2回接種完了後であればコミナティ筋注では83%、モデルナ筋注では77%の被験者でSタンパクRBDに対する抗体が血清中だけでなく唾液中にも検出されており⁶⁷⁾、SARS-CoV-2ワクチンによる発症防御の誘導に関係している可能性がある。

また別の懸念として、次々と出現する変異株に対するワクチンの有効性が挙げられる。日本国内でも2021年9月現在B.1.617.2系統(デルタ株)が主流になっている。これまでの解析によると、接種を規定回数完了していれば各種変異株に対する十分な中和抗体を有することが明らかになっている⁶⁸⁾。さらにコミナティ筋注に関しては2回接種による有効性がアルファ株に対しては93.7%(95%信頼区間:91.6~95.3%)であるのに対し、デルタ株にも88.0%(95%信頼区間:85.3~90.1)と顕著な差は認めないことが示されている⁶⁹⁾。

7. おわりに

2019年末に始まったCOVID-19のパンデミックであるが、これまでに経験したことがないスピードで多くのワクチンが開発され、さらに経験したことがないスピードで接種が進められている。日本でも特例承認という形ではあるが、2021年9月現在3種類のワクチンが認可されている。有効性・安全性の観点で検証が不十分であるという側面もあるが、日に日に多くの知見が蓄積されているのも事実であり、抗原種別や投与経路などを含めたワクチン戦略も臨機応変な対応が求められる。本稿ではワクチンの発症防御有効性を記載したが、変異株に対する重症化予防に関する有効性も非常に高いことが明らかにされつつある。これまでの知見から発症防御に係る中和抗体閾値が1:10~1:30程度であることが推定されており⁷⁰⁾、臨床試験で得られた中和抗体価を鑑みると、今後も出現するであろう変異株に対しても十分な発症防御、重症化予防効果が期待される場所である。ワクチン接種が進みCOVID-19が制御可能な感染症に近づく日が1日でも早く訪れることを願って結びとしたい。

参考文献

- 1) <https://covid19.who.int>
- 2) <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html>
- 3) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al : A Novel Coronavi-

- rus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* **382** : 727-733, 2020.
- 4) Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al : Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* **9** : 221-236, 2020.
- 5) Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, et al : A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery : RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells* **9** : 1267, 2020.
- 6) Masters PS : Coronavirus genomic RNA packaging. *Virology* **537** : 198-207, 2019.
- 7) Vennema H, Godeke GJ, Rossen JW, et al : Nucleocapsid-independent assembly of coronavirus-like particles by co-expression of viral envelope protein genes. *EMBO J* **15** : 2020-2028, 1996.
- 8) He R, Leeson A, Ballantine M, et al : Characterization of protein-protein interactions between the nucleocapsid protein and membrane protein of the SARS coronavirus. *Virus Res* **105** : 121-125, 2004.
- 9) Opstelten DJ, Raamsman MJ, Wolfs K, et al : Envelope glycoprotein interactions in coronavirus assembly. *J Cell Biol* **131** : 339-349, 1995.
- 10) Huang Y, Yang C, Xu XF, et al : Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein : potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* **41** : 1141-1149, 2020.
- 11) Zhu C, He G, Yin Q, et al : Molecular biology of the SARs-CoV-2 spike protein : A review of current knowledge. *J Med Virol* **93** : 5729-5741, 2021.
- 12) Kirchdoerfer RN, Cottrell CA, Wang N, et al : Prefusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature* **531** : 118-121, 2016.
- 13) Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al : Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* **367** : 1260-1263, 2020.
- 14) Letko M, Marzi A, Munster V : Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* **5** : 562-569, 2020.
- 15) Ou X, Liu Y, Lei X, et al : Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* **11** : 1620, 2020.
- 16) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pohlmann S : A Multi-

- basic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell* **78** : 779-784.e5, 2020.
- 17) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al : SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **181** : 271-280.e8, 2020.
- 18) Zhao MM, Yang WL, Yang FY, et al : Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development. *Signal Transduct Target Ther* **6** : 134, 2021.
- 19) Wang L, Xiang Y : Spike Glycoprotein-Mediated Entry of SARS Coronaviruses. *Viruses* **12** : 1289, 2020.
- 20) Sun J, Zhuang Z, Zheng J, et al : Generation of a Broadly Useful Model for COVID-19 Pathogenesis, Vaccination, and Treatment. *Cell* **182** : 734-743.e5, 2020.
- 21) Buchholz UJ, Bukreyev A, Yang L, et al : Contributions of the structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus to protective immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101** : 9804-9809, 2004.
- 22) Zhou Y, Jiang S, Du L : Prospects for a MERS-CoV spike vaccine. *Expert Rev Vaccines* **17** : 677-686, 2018.
- 23) Nakanaga K, Yamanouchi K, Fujiwara K : Protective effect of monoclonal antibodies on lethal mouse hepatitis virus infection in mice. *J Virol* **59** : 168-171, 1986.
- 24) Zhao J, Zhao J, Mangalam AK, et al : Airway Memory CD4 (+) T Cells Mediate Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses. *Immunity* **44** : 1379-1391, 2016.
- 25) Yasui F, Kai C, Saito K, et al : Analysis of the mechanism by which BALB/c mice having prior immunization with nucleocapsid protein of SARS-CoV develop severe pneumonia after SARS-CoV infection. *Proceedia Vaccinol* **2** : 44-50, 2010.
- 26) Zhang C, Maruggi G, Shan H, et al : Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *Front Immunol* **10** : 594, 2019.
- 27) Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, et al : SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* **586** : 567-571, 2020.
- 28) Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, et al : Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med* **383** : 1544-1555, 2020.
- 29) Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, et al : An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med* **383** : 1920-1931, 2020.
- 30) Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, et al : Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* **383** : 2427-2438, 2020.
- 31) Velandia-Romero ML, Calderon-Pelaez MA, Balbas-Tepedino A, et al : Extracellular vesicles of U937 macrophage cell line infected with DENV-2 induce activation in endothelial cells EA.hy926. *PLoS One* **15** : e0227030, 2020.
- 32) Ali K, Berman G, Zhou H, et al : Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med NEJMoa2109522* (in press).
- 33) Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al : Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* **384** : 403-416, 2021.
- 34) https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210519003/400256000_30300AMX00266_A100_3.pdf.
- 35) Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, et al : BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. *Nature* **592** : 283-289, 2021.
- 36) Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al : Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* **383** : 2439-2450, 2020.
- 37) Sahin U, Muik A, Vogler I, et al : BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature* **595** : 572-577, 2021.
- 38) Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al : Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* **385** : 239-250, 2021.
- 39) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al : Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* **383** : 2603-2615, 2020.
- 40) https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_A100_5.pdf
- 41) Ura T, Okuda K, Shimada M : Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines (Basel)* **2** : 624-641, 2014.
- 42) van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al :

- ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* **586** : 578-582, 2020.
- 43) Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al : Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2 : a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* **396** : 467-478, 2020.
- 44) Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, et al : Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med* **27** : 279-288, 2021.
- 45) Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al : Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002) : a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* **396** : 1979-1993, 2021.
- 46) Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al : Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine : a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* **397** : 881-891, 2021.
- 47) https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210519002/670227000_30300AMX00267_A100_4.pdf
- 48) Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, et al : Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *NPJ Vaccines* **5** : 91, 2020.
- 49) Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, et al : Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* **586** : 583-588, 2020.
- 50) Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, et al : Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* **384** : 1824-1835, 2021.
- 51) Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al : Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* **384** : 2187-2201, 2021.
- 52) Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al : Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine : an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* **397** : 671-681, 2021.
- 53) Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, et al : Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults : A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **326** : 35-45, 2021.
- 54) Tanriover MD, Doganay HL, Akova M, et al : Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) : interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet* **398** : 213-222, 2021.
- 55) Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, et al : Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* *NEJMoa2107659* (in press).
- 56) <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000823373.pdf>
- 57) Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ : Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation* **144** : 471-484, 2021.
- 58) Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, et al : Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination : a systematic review. *J Neurol Sci* **428** : 117607, 2021.
- 59) <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000802343.pdf>
- 60) <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000823375.pdf>
- 61) Lambert PH, Ambrosino DM, Andersen SR, et al : Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting : Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. *Vaccine* **38** : 4783-4791, 2020.
- 62) Li D, Edwards RJ, Manne K, et al : In vitro and in vivo functions of SARS-CoV-2 infection-enhancing and neutralizing antibodies. *Cell* **184** : 4203-4219.e32, 2021.
- 63) Liu Y, Soh WT, Kishikawa JI, et al : An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. *Cell* **184** : 3452-3466.e18, 2021.
- 64) Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, et al : T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med* **27** : 270-278, 2021.
- 65) Neutra MR, Kozlowski PA : Mucosal vaccines : the promise and the challenge. *Nat Rev Immunol* **6** : 148-158, 2006.

- 66) Sterlin D, Mathian A, Miyara M, et al : IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci Transl Med* **13** : eabd2223, 2021.
- 67) Ketas TJ, Chaturbhuj D, Portillo VMC, et al : Antibody Responses to SARS-CoV-2 mRNA Vaccines Are Detectable in Saliva. *Pathog Immun* **6** : 116-134, 2021.
- 68) Noori M, Nejadghaderi SA, Arshi S, et al : Potency of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccine-induced neutralizing antibodies against severe acute respiratory syndrome-CoV-2 variants of concern : A systematic review of in vitro studies. *Rev Med Virol* e2277, 2021.
- 69) Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al : Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* **385** : 585-594, 2021.
- 70) Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al : Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* **27** : 1205-1211, 2021.

Vaccines Against COVID-19

Tomohiro Ishikawa

Department of Microbiology Dokkyo Medical University School of Medicine

Since emergence of SARS-CoV-2 in the end of 2019, COVID-19 has been considered as a major public health concern all over the world. To control COVID-19, the development of effective vaccines as well as therapeutics are urgent issues. The impact of the COVID-19 pandemic to the international society was huge, thus many efforts to develop vaccines and therapeutics have been made by many researchers and pharmaceutical companies. To this end, several vaccines and therapeutics have been available

in Japan. It is noted that these are the first mRNA vaccines and viral-vectored vaccine approved for human use. In this article, current situation of vaccine development against COVID-19 focusing on the three vaccines available in Japan was reviewed. In addition, frequencies of adverse events following vaccination in Japan and concerns raised against vaccines are argued.

Keywords : SARS-CoV-2, vaccine, mRNA, viral-vector