

ワクシニアウイルスベクターを用いた 新型コロナウイルスワクチンの開発

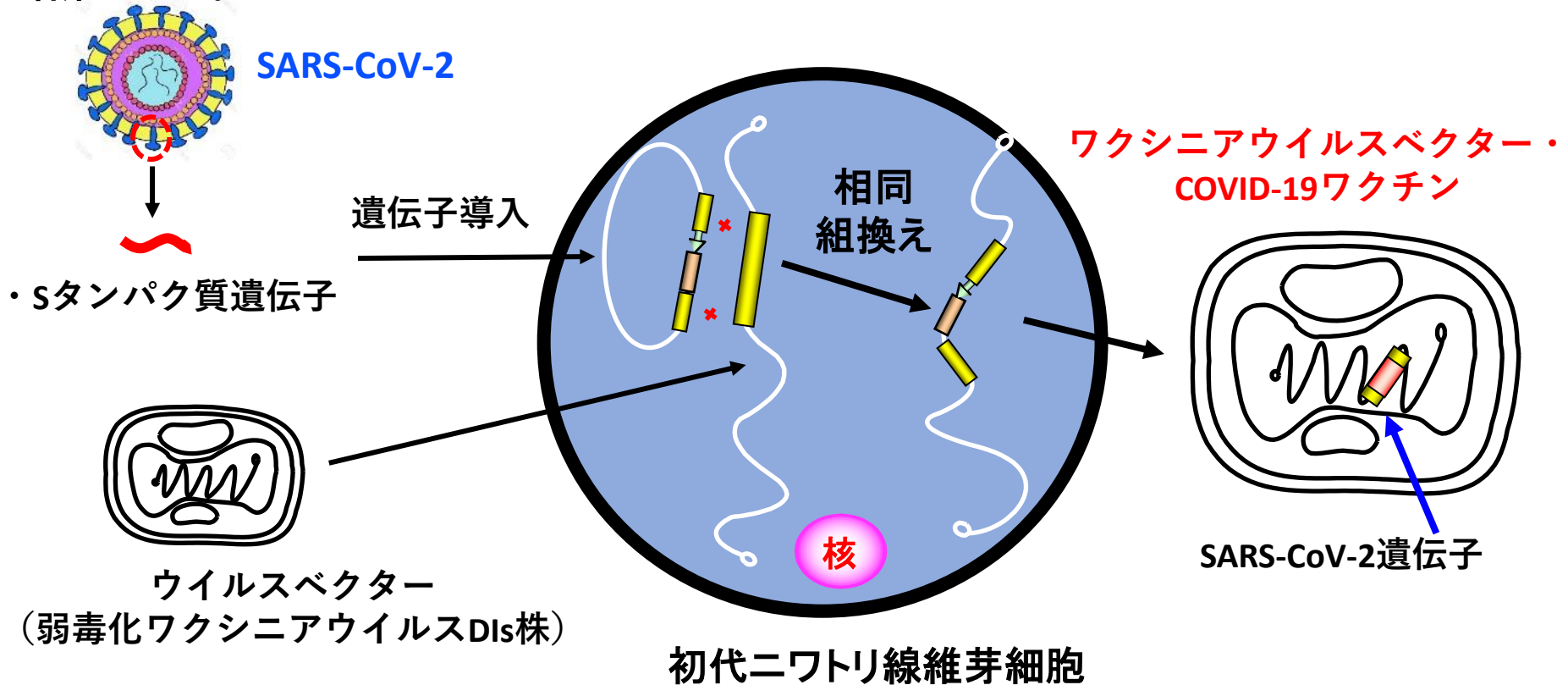


東京都医学総合研究所
感染制御プロジェクト
安井 文彦、小原 道法

SARS-CoV-2遺伝子組換えワクシニアウイルスベクターワクチン

- ワクシニアウイルス:**
- ・ **痘瘡ワクチン**として全世界で200年にわたり使用された実績を持つ。
 - ・ 免疫原性が強く、**終生免疫**を誘導できる。

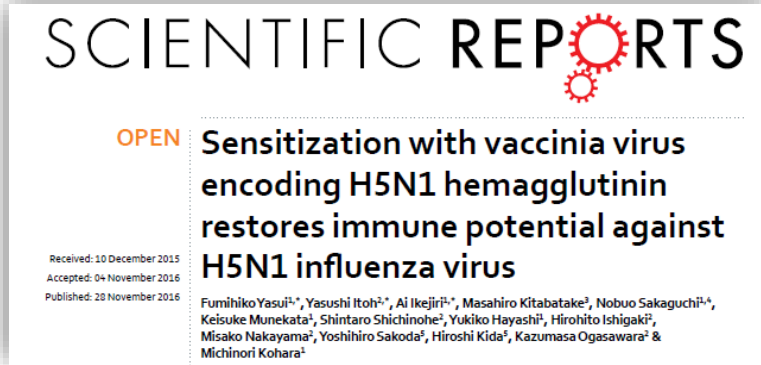
DIs株: ワクシニアウイルス大連株 (DIE株) を鶏卵胚にて継代培養することによって分離された高度に弱毒化された**日本オリジナルのワクシニアウイルス株**である (Nature 192:381, 1961)。**初代ニワトリ線維芽細胞 (CEF)**では増殖するが、他の哺乳動物細胞ではほとんど増殖しない。



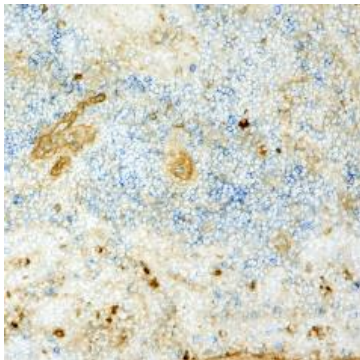
組換えワクシニアワクチンの有効性(1)

COVID-19死亡患者では、抗体誘導に必須なB細胞の活性化が起きない。(Cell, 2020)

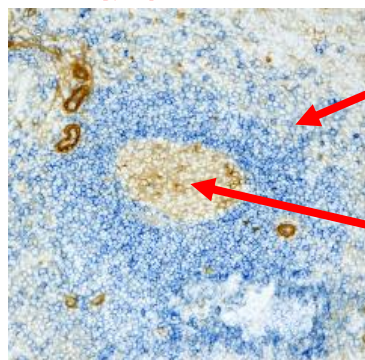
H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルス感染サルでは、胚中心形成不全とB細胞活性化不全を引き起こす。



ワクチン非接種個体 **rVV-H5 HAワクチン**
接種個体



B細胞濾胞及び
胚中心形成不全

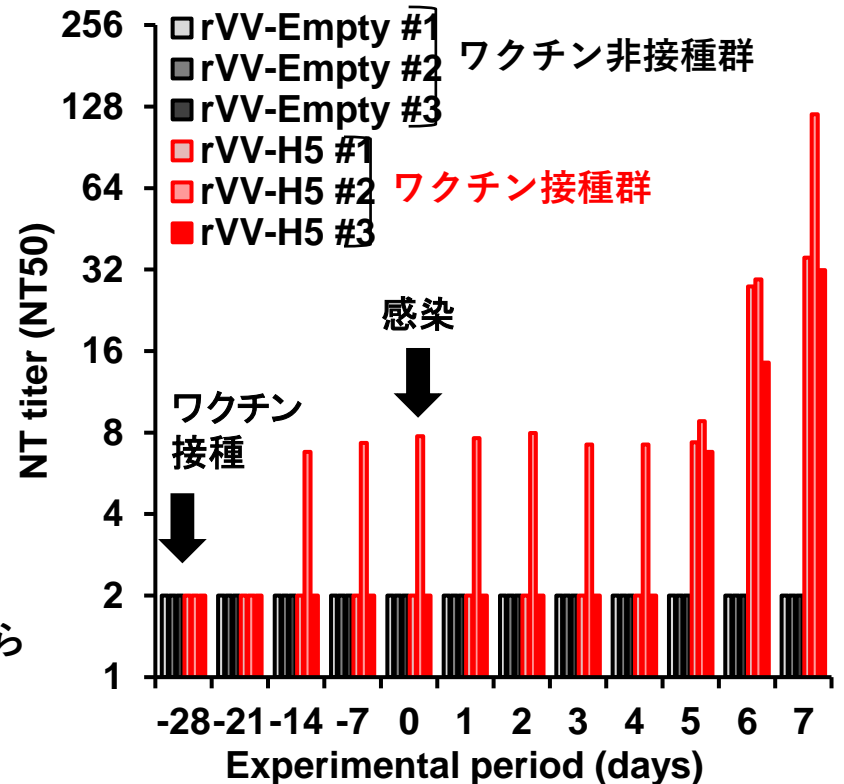


B細胞濾胞及び
胚中心形成

B細胞濾胞

胚中心：
抗体が作られる

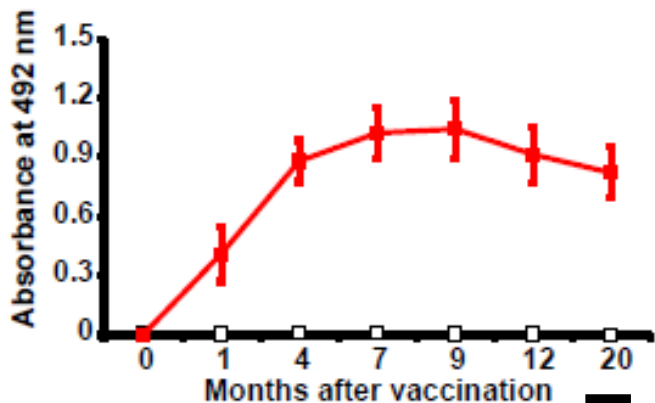
中和抗体価



H5 HA組換えワクシニアワクチン接種によりB細胞の活性化と胚中心形成を誘導できる。

組換えワクシニアワクチンの有効性(2)

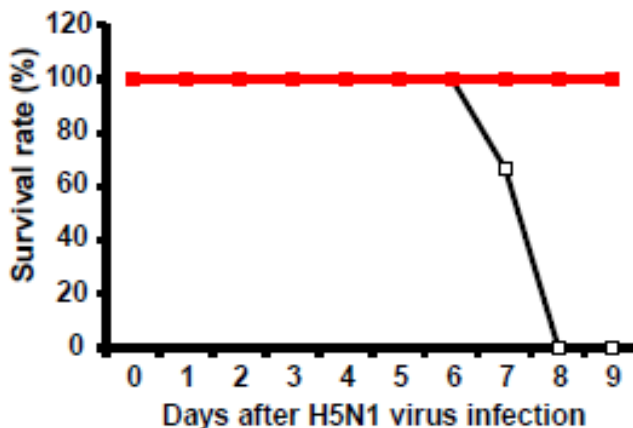
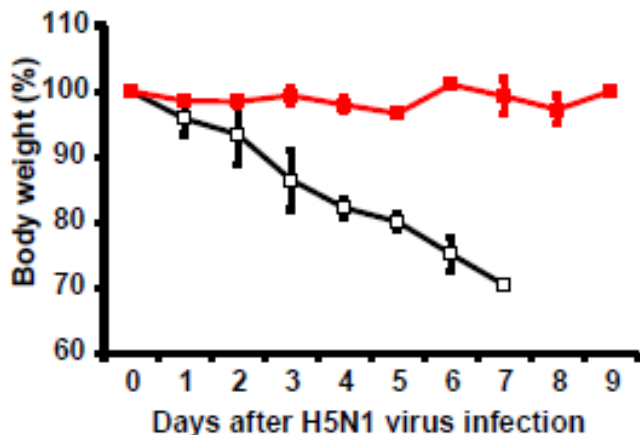
H5 HA組換えワクシニアワクチン接種マウス



■ DI5
■ rDI5-mcl2.2 HA

H5 HA組換えワクシニアワクチン単回接種により20か月以上抗体価が維持される。**終生免疫に近い長期免疫**を維持できる。

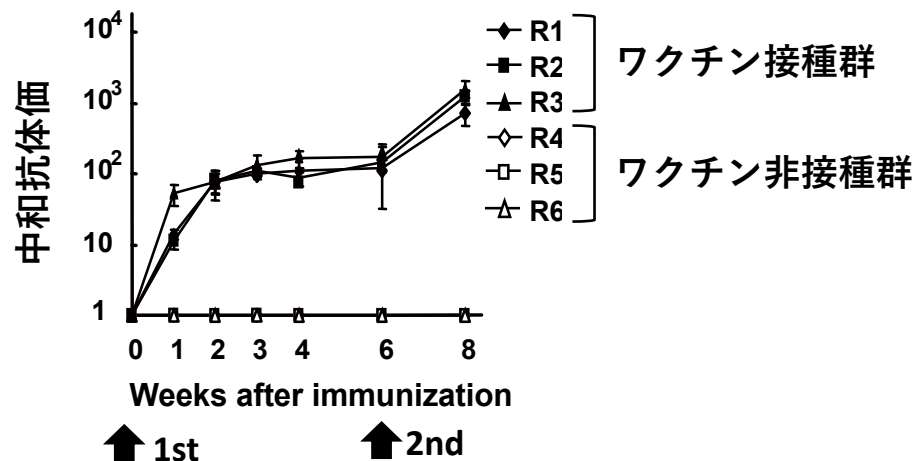
致死性攻撃感染



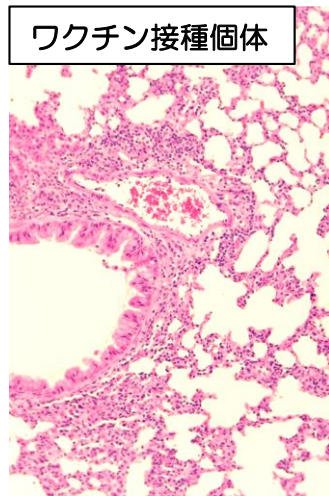
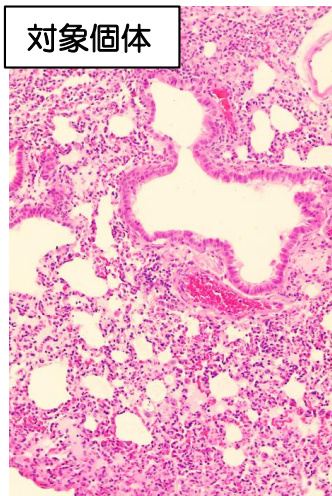
ワクチン単回接種から20か月後の致死性攻撃感染に対して、**100%の生存率**を示す

組換えワクシニアワクチンの有効性(3)

新型コロナウイルスに近縁のSARS-CoV Sタンパク質遺伝子発現組換えワクシニアワクチンの有効性は**実証済み**。



SARS-CoV Sワクチン単回接種後1週間でSARS-CoVに対する高い免疫を誘導。
(Vaccine, 2007)



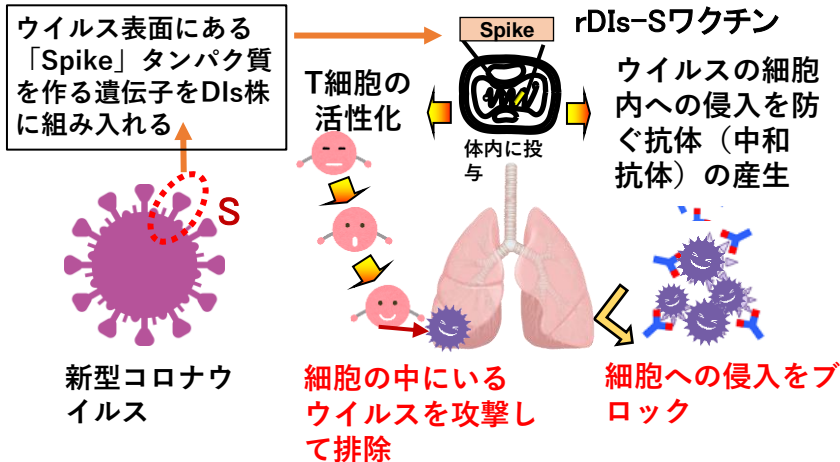
ワクチン単回接種により**重症肺炎を顕著に軽減**した。(J. Immunol., 2008)

新型コロナウイルス等予防ワクチン開発研究に係る主な進捗状況

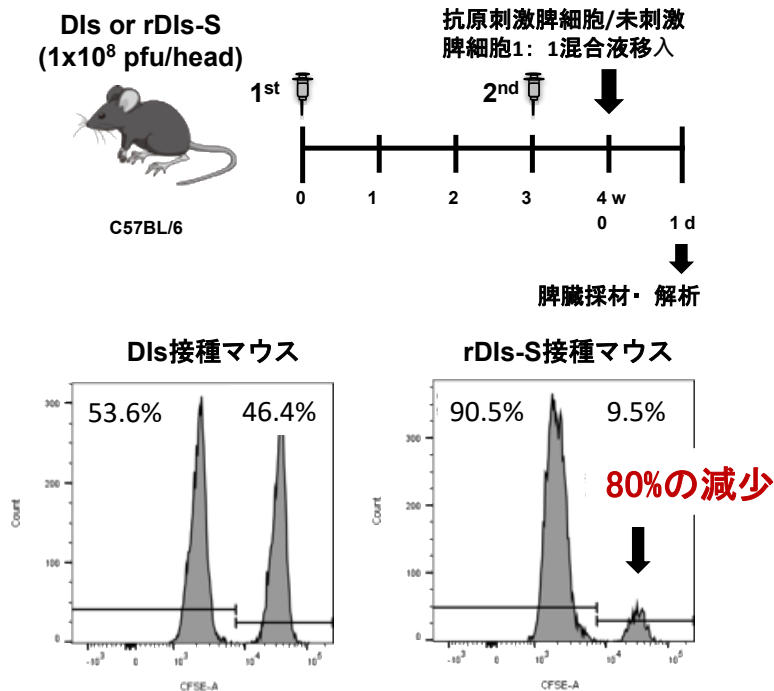
○ 組換えワクチンの作製

- ・ これまでにヒトに接種された実績があり安全性が担保されているワクシニアウイルスの弱毒株DIs株に新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)遺伝子の一部を組換えてワクチンを作製
- ・ 動物モデルに用いるための複数の非臨床試験用ワクチンを試作

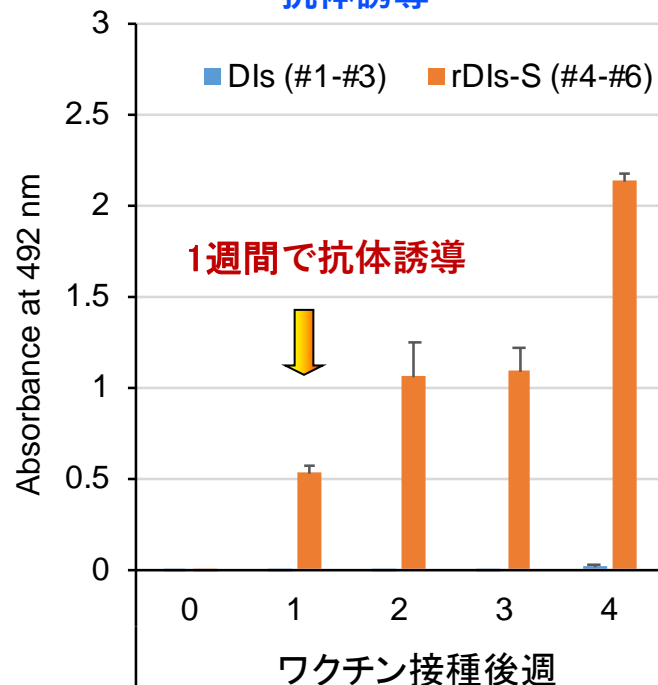
※本ワクチンは、都医学研がこれまでのSARSや新型インフルエンザ、デング熱のワクチン開発において確立した技術であり、強力な発症予防効果とともに、免疫の速やかな誘導や効果の長期的持続が期待される



rDIs-S接種ヒトACE2発現トランスジェニックマウスでの抗原特異的細胞障害性T細胞のin vivo活性評価

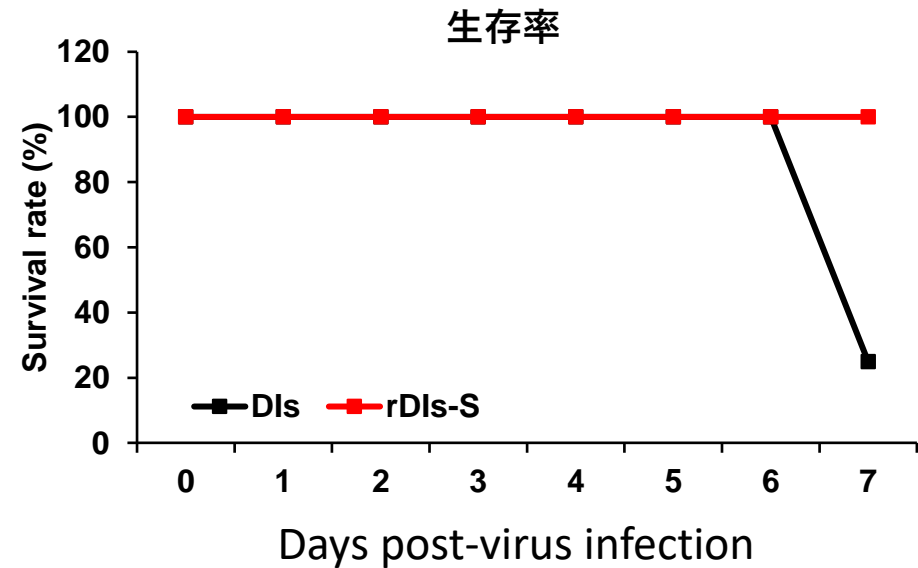
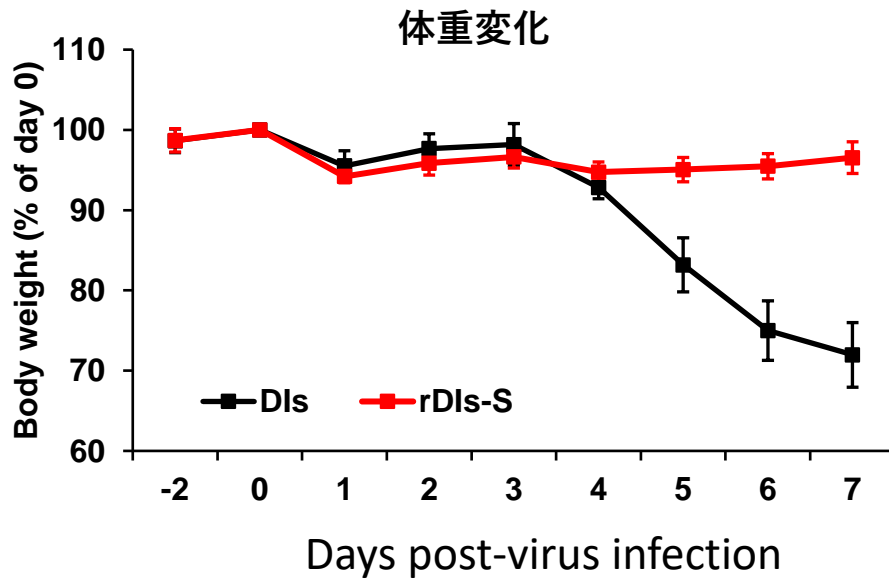


rDIs-S接種野生型マウスでの抗原特異的結合抗体誘導



マウスを用いたワクチン有効性・安全性の評価

rDIs-Sワクチンをマウスへ接種して、SARS-CoV-2による攻撃感染実験を行った。ワクチン非接種マウスでは、急激な体重変化に伴い、死亡したが、ワクチン接種個体では、100%の生存率を示した。



霊長類モデルを用いた有効性・安全性の評価

- ・人に近い反応をするカニクイザルにおいて、本ワクチンの効果を確認

ワクチンをカニクイザルに接種し、発症予防効果の評価を行うため、SARS-CoV-2を感染させたところ、ワクチン接種群では肺内のSARS-CoV-2が1/50,000以下まで減少し増殖が強力に抑制され、肺炎の発症もほとんど見られなかった。また、ワクチンによる重篤な副反応も認められなかった。

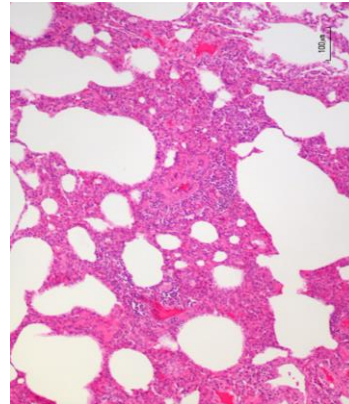
カニクイザル



新型コロナウイルス
(SARS-CoV-2)
感染

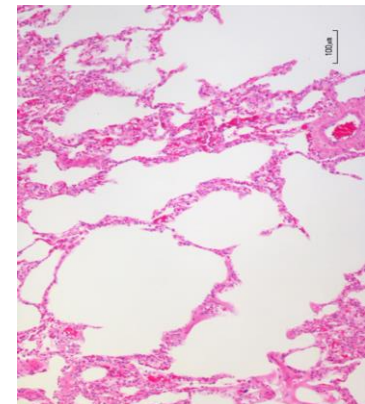


ワクチン非接種サルの肺

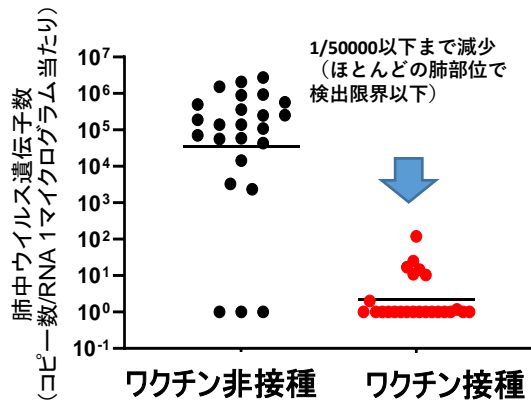


ワクチン非接種では炎症が起こり、肺炎になっている

ワクチン接種サルの肺



ワクチン接種では炎症反応はなく、空気の通り道が確保



⇒ 滋賀医科大学、国立感染症研究所と共同で特許申請を行った

ワクシニアウイルスベクターを用いた新型コロナウイルスワクチンの開発まとめ

- 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する予防ワクチンとして、天然痘ワクチンであるワクシニアウイルスをさらに弱毒化したDIs株に、SARS-CoV-2遺伝子を導入した組換え生ワクチンを開発した。
- このワクチンではワクシニアウイルスベクターを用いることによって、ワクチン接種後短期間でSARS-CoV-2に対する中和抗体及び細胞性免疫を強力に誘導できた。
- また、付与された免疫が長期にわたって持続し、かつ抗原変異にも対応可能な幅広い交差反応性を持つ免疫の誘導が期待できる。
- さらに、温度安定性が高く保存及び輸送時の温度が冷蔵あるいは室温でも良いといった利点がある。

今後の取組

都医学研、滋賀医科大学、ノーベルファーマ(株)との共同で、日本医療研究開発機構 (AMED) の採択を受け、ワクチン候補の一部について企業主導の非臨床試験を行うなどワクチン開発の取組を加速化し、治験用ワクチンの製造・投与方法の開発を進め、臨床試験の早期実施を目指す。今後、AMED等にさらなる支援を申請し、ノーベルファーマ株式会社とともに早期の実用化を目指したワクチン開発を進めていきます。