

報道解禁日(日本時間)

新聞 11月18日(木) 朝刊

其他媒体 11月18日(木) 午前1時

令和 3年 11月 12日

国立大学法人三重大学

NEWS RELEASE

スパイク遺伝子・蛋白質を同時に運べる世界初の非増殖性 鼻スプレー新型コロナウイルスワクチン、前臨床試験で著効

国内におけるワクチン開発のプラットフォーム技術への活用も視野に

- 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対し、遺伝子とタンパク質を同時に搭載し、鼻から噴霧する次世代型ワクチンが有効である可能性を前臨床試験で確認
- ハムスターを用いた新型コロナウイルスの感染防御実験では、このワクチンを1回投与するだけで、肺でのウイルス増殖をゼロに。また、ブースター(免疫増強)投与を行った場合は、鼻でのウイルス増殖もほぼ完全に抑え、感染拡大防止効果を示唆
- 海外ではコロナ終息の切り札として感染防止効果のある鼻スプレーワクチンの開発競争が活発化
- 再び日本がワクチン開発において欧米の後塵を拝することがないよう、有識者によって岸田首相に対し、日本の独自技術による鼻スプレーワクチンの早期開発が提言されたことが報道されている
- 当ワクチン開発は、今後の新たなウイルス性感染症への備えとなるワクチン開発のプラットフォーム技術として活用することにも期待

【概要】

三重大学大学院医学系研究科の野阪哲哉教授、三重大学内で研究を進めるベンチャー企業のバイオコモ株式会社(本社:三重県三重郡、代表取締役:福田正之)、東京大学医科学研究所の河岡義裕特任教授、理化学研究所 生命機能科学研究センターの片岡洋祐チームリーダーらの研究グループが開発を進める新型コロナウイルス感染症の鼻スプレーワクチンに関し、マウスにおける前臨床試験において、血清中にスパイクタンパク質に対する中和抗体が強く誘導されることが確認できました。また、新型コロナウイルスの感染モデル動物(ハムスター)を用いた実験では、1回投与で肺のウイルス量はコントロールの1億分の1未満、2回投与で鼻のウイルス量は100万分の1未満に抑えられました。

この鼻スプレーワクチンは、新型コロナウイルスのスパイク遺伝子とスパイクタンパク質の両方を同時に運ぶ「エンベロープ型非増殖性ウイルスベクターワクチン」です。ワクチンを体内に運ぶウイルスベクター*1)には、風邪を引き起こすウイルスの一つであり、5歳以上の健常人ではほとんど病原性を示さないヒトパラインフルエンザ2型ウイルス(hPIV2)を体内で増殖しないよう遺伝子改変したBC-PIV*2)を活用しています。スパイク遺伝子を運ぶという意味では、現在多く使用されているmRNAワクチンと同様ですが、スパイクタンパク質をベクターの表面膜であるエンベロープに載せて最初から同時に運び入れるワクチンとして体内で遺伝学的に増殖しないことが担保されたものは、現在までに発表されてきたワクチン開発の中で世界初であり、発症・重症化防止効果以外に感染局所で感染そのものの防止効果も期待されるという点(後述)においては、既存のワクチンに対して「次世代型ワクチン」と言えます。

マウスを用いた実験では、筋肉注射ワクチンとは異なり、鼻腔内にIgA*3と呼ばれる感染防御抗体が分泌されていることも確認され、ウイルスの体内への侵入自体を防止する効果が示唆されました。ワクチンの遺伝子を書き換えることにより新たな変異ウイルスに対して迅速にワクチンを産生することも可能です。

上記の研究に関して、ワクチンの作製と主な分子生物学的、免疫学的解析は三重大学とバイオコモが担当し、ハムスターにおける新型コロナウイルスの感染防御実験や同ウイルスに対する中和抗体価の解析は東京大学、またワクチン自体の微細構造解析は理化学研究所が担当しました。

このワクチンに関するこれまでの前臨床試験の結果および詳細は、11月17日に米国の科学誌『iScience』電子版に公表されます。

【背景】

現在、世界的に接種が進むmRNAワクチンは、ヒトでは高い発症・重症化予防効果を示していますが、比較的強い副反応や、ワクチン接種後のブレイクスルー感染が問題になっています。そんな中、感染そのものを防ぎ、小児にも投与可能な次世代型ワクチンの開発が求められています。

また、地球規模でのコロナ終息を目指すには、途上国へのワクチン普及も重要であり、短期間に大人数に接種可能で、感染の連鎖を防ぎうる鼻スプレーワクチンは、次世代型ワクチンとして期待されています。

現在、英国オックスフォード大学でも、アストラゼネカ社と共同開発したアデノウイルスベクターを用いた筋肉注射用の新型コロナウイルスワクチンを鼻スプレーワクチンとして投与する治験が行われています。また、今年になって、遺伝子・タンパク質同時搭載型ウイルスベクターを用いた鼻スプレーワクチンの開発(動物実験)が海外の複数のグループから報告されていますが、前者は遺伝子のみの運搬であり、また、複数回投与時の有効性においても懸念があります。後者は増殖型ウイルスベクターを用いているので、免疫不全患者等では安全性が担保されず、健常者でも副反応の懸念があります。より安全性が高く、変異株への対応も可能な鼻スプレーワクチンの開発は、今後の新型コロナウイルス対策として引き続き大きな意義があるものと考えられます。

本年10月12日に、一般社団法人WICC(World Innovation Culture Center; 岸輝雄 会長)と「日本の科学技術危機対策議員連盟」(細田博之 代表)から共同で、岸田文雄首相に対し、新型コロナウイルス感染症を終息させる切り札となる「次世代型鼻スプレーワクチンの早期開発」を要望する提言が行われたことが報道されています。

【開発中のワクチンの特徴】

当研究グループが開発する鼻スプレーワクチンは、スパイク遺伝子だけでなく、スパイクタンパク質も同時に運ぶことができます。天然のウイルスと同様に自然な経路で感染し、スパイクタンパク質に対するあらゆる免疫応答(中和抗体、細胞性免疫、粘膜免疫、自然免疫)を引き起こす一方、ヒトの体内では決して増殖しないため安全性が高く、もとのウイルスであるhPIV2 自身がヒトに繰り返し感染する性質があるので、ベクターに対する抗体ができにくく、複数回の投与も可能と推測されます。hPIV2 は遺伝子が核に入らないので、宿主の染色体に影響を与えないという面でも BC-PIV は最も安全なウイルスベクターの一つです。

また、最大の特徴は、鼻から投与するため、新型コロナウイルスが体内に侵入してくる入り口となる上気道を中心に、感染局所で分泌型IgA抗体と呼ばれる粘膜免疫を誘導し、門番のようにウイルスの侵入を防ぐ点です。さらに、保管温度4℃で半年から1年間品質を安定して保てる上、注射針も不要であるため、利便性が高く、比較的低コストで生産が可能になると考えられます。

【今後の展望】

このワクチンは、副反応が少なく中和抗体などの通常の免疫に加え、粘膜免疫(分泌型IgA抗体)も誘導されるワクチンとして開発されましたが、これまでの前臨床試験で示された結果から、既存ワクチン接種後のブースターワクチンや、新たな変異型ウイルス対応ワクチンとしても貢献できる可能性が高いです。

さらに、BC-PIVによる遺伝子組換えワクチンを迅速に作製する技術は、今後、人類を脅かすような新たな病原体が出現する可能性に備えた普遍的なプラットフォーム技術としての有効活用も期待されます(三重大学とバイオコモは既に、エボラウイルスに対するワクチンの開発には成功しており、2019年に英国科学誌に論文発表済です。 Ohtsuka J. et al., Sci Rep 9, 12901, 2019)。

今後は、ワクチンの臨床試験に必要な前臨床試験の完了を目指すとともに、プラットフォームとしての展開に向けた取り組みを進めていきます。

【謝辞】

本研究は日本学術振興会科学研究費補助金(17K19652, 20K21614 野阪)、日本医療研究開発機構(AMED)(JP19fk0108113 河岡)、文部科学省国立大学法人運営費交付金(三重大学)、三重県(福村)、四日市青年会議所(野阪)、及び全国の個人からの寄付金(三重大学)による支援を受けて行われました。

【用語解説】

*1) ウイルスベクター：遺伝子の運び屋として病原性をなくしたウイルスを用いたもの。通常は外来遺伝子のみ運搬される。ヒトパラインフルエンザ2型ウイルス(hPIV2)のように、エンベロープと呼ばれる脂質二重膜を表面に持つウイルスは、遺伝子改変により外来タンパク質をエンベロープに載せて運搬可能となる。

*2) BC-PIV：本学とバイオコモ株式会社が独自に開発した細胞質型 RNA ウイルスベクター。

*3) 分泌型IgA抗体：眼・鼻・喉や消化管などの外界と接する粘膜組織において、粘膜表面に分泌される二量体 IgA 抗体。

【論文情報】

掲載誌：iScience

掲載日：日本時間 2021年11月18日(木) 午前1時

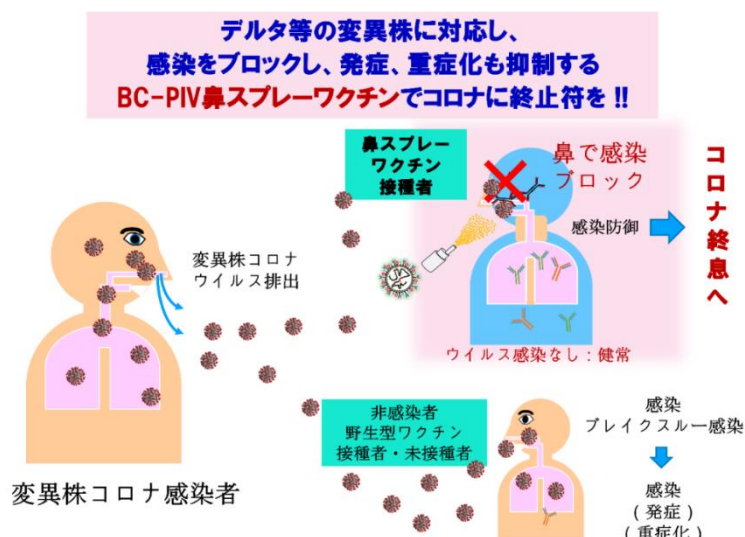
(米国東部標準時 2021年11月17日(水) 午前11時 (オンライン公開))

論文タイトル：Non-propagative human parainfluenza virus type 2 nasal vaccine robustly protects the upper and lower airways against SARS-CoV-2

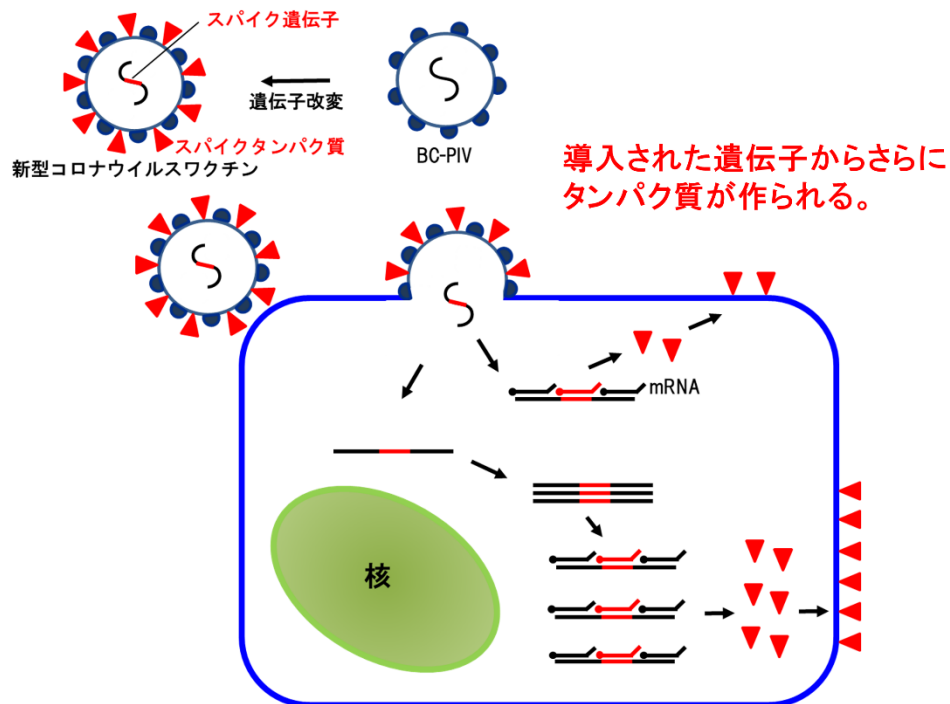
著者：大塚順平^{1,2,3}、今井正樹⁴、福村正之^{1,2,3}、前田光代^{5,6}、江口麻美^{5,6}、小埜良一¹、前村忠^{4,7}、伊藤睦美⁴、山吉誠也⁴、片岡洋祐^{5,6}、河岡義裕^{4,7,8}、野阪哲哉^{1,2}

¹三重大学大学院医学系研究科基礎医学系講座感染症制御医学・分子遺伝学分野、²三重大学卓越型研究施設 次世代型 VLP ワクチン研究開発センター、³バイオコモ株式会社、⁴東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ウイルス感染分野、⁵理研・JEOL 連携センター マルチモダル微細構造解析連携ユニット、⁶理化学研究所 生命機能科学研究センター 細胞機能評価研究チーム、⁷Influenza Research Institute, Department of Pathobiological Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI 53711, USA、⁸東京大学医科学研究所 ウイルス感染部門

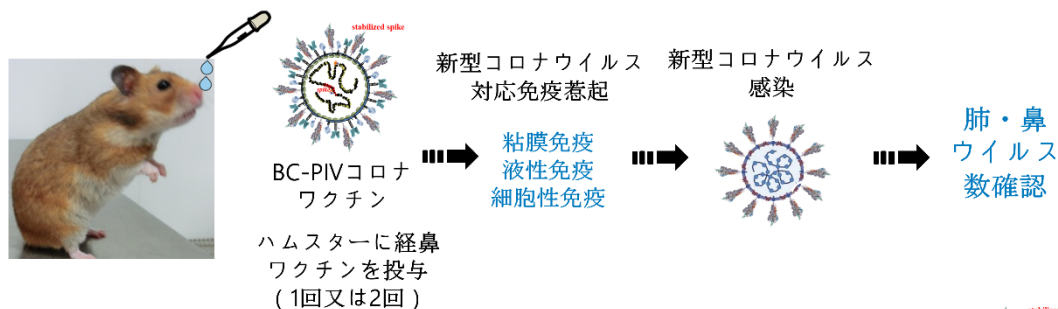
【参考図】



BC-PIV: 外来遺伝子とともにタンパク質も同時に運搬



BC-PIVワクチンはハムスターでの新型コロナウイルス感染を撃退



BC-PIV経鼻ワクチンの新型コロナウイルスの抑制効果

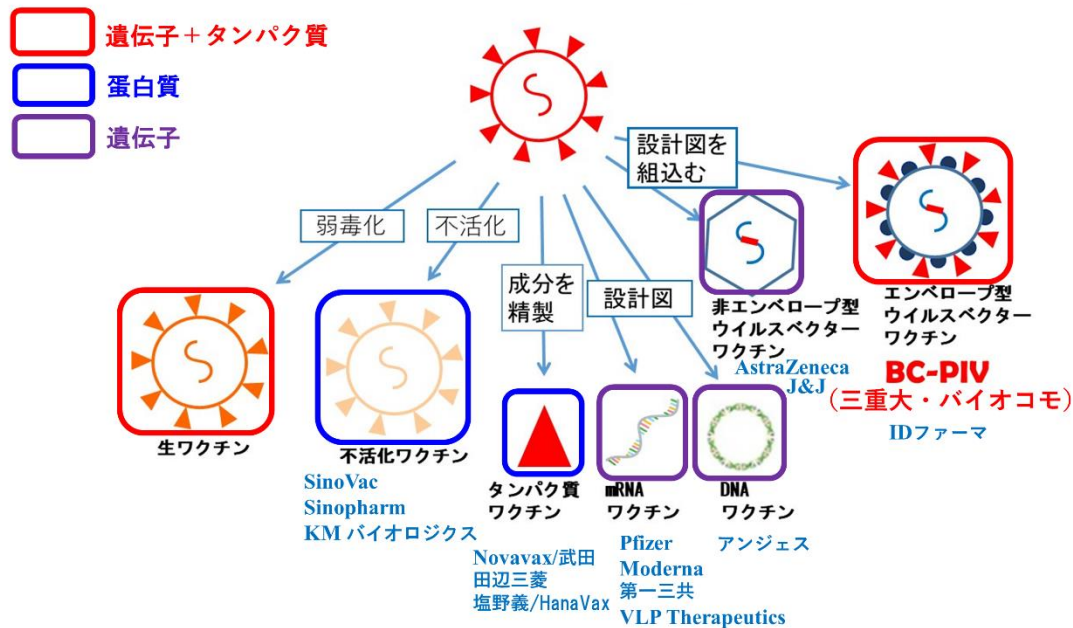
組織1グラムあたりのウイルス数(log ₁₀): 8.0 で1億個								
コントロール	肺	鼻	1 回 ワクチン	肺	鼻	2 回 ワクチン	肺	鼻
	8.6	8.0		なし	7.2		なし	1.6
	8.6	7.8		なし	6.4		なし	1.5
	8.6	8.1		なし	7.6		なし	なし
	8.5	8.1		なし	7.7		なし	なし

1回投与で肺でのウイルス増殖を完全に抑制、2回投与で鼻でのウイルス増殖も強く抑制



SARS-CoV-2

ワクチンの種類



究極のワクチンは弱毒生ワクチン。しかし、非増殖性が担保されない。

BC-PIVは**遺伝子組換えによる世界初の完全非増殖型生ワクチン（遺伝子+タンパク質）**。

しかも、重症化・発症抑制のみならず、感染自体の防御が可能。

変異型への迅速対応も可能。

親ウイルスであるhPIV2は成人には病原性がほとんどなく、小児にも投与可能。

<本件に関するお問合せ>

三重大学大学院 医学系研究科 基礎医学系講座 感染症制御医学・分子遺伝学分野

教授 野阪 哲哉

TEL:059-231-5008(直通)

FAX:059-231-5008

e-mail:nosaka@doc.medic.mie-u.ac.jp

バイオコモ株式会社

代表取締役 福村 正之

TEL:059-392-7333

e-mail:m-fukumura@biocomo.jp