

鼻スプレーワクチンは「世界一効く」のか？

2021年半ばまで世界一良く効く新型コロナウイルスワクチンと言えばファイザーかモデルナのmRNAワクチンであったことに異論をはさむ人は少数派であると思います。しかし、同年夏場からデルタ株が世界を席卷し、様相が変わりました。デルタ株は上気道で激しく増殖し、ワクチンを接種しても感染してしまう**ブレイクスルー感染**が少なからず見られるようになってきたのです。抗体価の経時的低下も加わり、ワクチン接種済の人が自覚なく、周囲に新型コロナウイルスをまき散らす可能性が指摘されています。そこで世界が注目し始めたのが**上気道において感染そのものを入り口で防ぐ粘膜免疫抗体**というものを作り出すことができる鼻スプレーワクチンです。このワクチンは注射針が不要で痛みがなく、副反応も少ないことが期待され、**血液中に中和抗体も作り出せるので、発症や重症化の予防効果も期待**されます。では、なぜ鼻スプレーワクチンが今まで使われてこなかったのでしょうか？ 鼻から投与可能なウイルスベクターワクチンや生ワクチンで適当なものがなかったからです。2020年8月に**アデノ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は筋肉注射よりも鼻から投与した方が圧倒的に良く効く**という論文が*Cell*誌の電子版で発表されました (Hassan A.O., et al, *Cell* 183, 169-184, 2020)。その後、アストラゼネカ社は自社のワクチンを用いた鼻スプレーワクチンの治験を開始しました。アデノウイルスベクターは臨床応用も確立された技術ですが、ベクターに対する抗体ができやすく、複数回投与には一般的に不向きであると言われていました。

医学・生物学研究では理論も大切ですが、技術も重要です。山中伸弥先生がiPS細胞の作製に成功された (Takahashi K., et al, *Cell* 126, 663-676, 2006) のは、常識を覆す柔軟性を持っておられた上に、積極的に先端技術を探り入れたからです。細胞に24種類の遺伝子を同時に安定導入した技術は、東大医科研の北村俊雄先生がレトロウイルスベクターpMXとPlat-E細胞 (Morita S., et al, *Gene Ther* 7, 1063-1066, 2000) を開発されていたから可能となったのは知る人ぞ知る話です。私は留学中Seattleで開催された学会のレストランで北村先生と知り合いになり、帰国後、北村研究室でベクター開発の奥義を学ばせていただきました。

三重大学に異動後、先代の伊藤康彦教授らが研究しておられたヒトパラインフルエンザ2型ウイルス (hPIV2) に出会い、2008年には地元でバイオコモというベンチャーを起業された福村正之社長が研究室に加わり、共同開発が始まりました。私たちはhPIV2を改変、無毒化し、BC-PIVと呼ぶRNAベクターとそれを増やす細胞となるVero/BC-Fを開発しました (Ohtsuka J., et al, *Gene Ther* 21, 775-784, 2014)。日米欧中で特許を取得し、Vero/BC-Fのマスター細胞バンクも作製しました。BC-PIVは強力な遺伝子発現能を有し、ヒトの樹状細胞では古典的なレトロウイルスベクターの約100倍の遺伝子発現が得られます (Hara K., et al, *Hum Gene Ther* 24, 683-691, 2013)。**遺伝子が核に入らないので、安全性が高く、安心して使用**できます。また、hPIV2自体が何度でもヒトに感染するので、BC-PIVも**理論的には何度でも経鼻投与可能**です。さらに、BC-PIVはアデノウイルスベクターなどのエンベロープのないウイルスベクターと異なり、エンベロープ上に外来蛋白質を搭載できる (シュードタイプウイルス

の原理) ので、**遺伝子・蛋白質同時搭載ベクター**として有効性が高くなります。遺伝子発現能が高いことは自身のエンベロープ上に搭載できる外来蛋白質の量も増やせるので、**ワクチン作製用ベクターとしては理想的**なのです。**設計図を書き換えれば変異型にも迅速対応可能**です。

私たちはバイオコモ社と共同でBC-PIVを用いた遺伝子組換えワクチン作製のプラットフォーム技術を確立し、エボラウイルスワクチンを作製することに成功しました (Ohtsuka J., et al, *Sci Rep* 9, 12901, 2019)。エンベロープ型のウイルスベクターワクチンで非増殖型のエボラウイルスワクチンは世界で唯一のものです。

今回、COVID-19のパンデミックに際し、私たちはBC-PIVを用いて鼻スプレーワクチンを開発することに迷いはありませんでした。既にMERSの動物実験では、経鼻ワクチンが最も有効性が高いという論文も発表されていきましたので (Li K., et al, *mBio* 11, e00554-20, 2020)、開発ストラテジーにはある程度自信がありました。私たちは2020年の4月には既に新型コロナウイルスワクチンBC-PIV/S-2PMを作製済でしたが、有効性の証明に時間がかかってしまいました。シュードタイプウイルスと呼ばれる新型コロナウイルス「もどき」を使った実験でどうしても思うような結果が得られなかったのです。そこで、新型コロナウイルスそのものを使った感染防御実験を行っておられる、東大医科研の河岡義裕先生にお願いしてハムスターで感染実験を行っていただきました。その結果を見て**一番驚いたのは私自身**だったかもしれません。非常に鋭敏な実験系でウイルスが一つでも存在すれば検出可能なのですが、ワクチンを経鼻で1回投与したハムスターに11週間後、新型コロナウイルスを感染させたその3日後、肺のウイルスはゼロでした。コントロールは数億個のウイルスです。鼻はコントロールに比べて減少効果はありましたがせいぜい1/10程度。しかし、新型コロナウイルスを感染させる2週間前に経鼻でブースター免疫しておく、半数のハムスターでは鼻の中のウイルスはゼロ、残りのハムスターもコントロールの100万分の1未満という、**ほぼ完全な感染防御効果**が観察されました。**研究というものは経験上、自分自身を納得させるのが一番大変**なのですが、結果に驚いて飛び上がるほど喜んだのは、昔、留学先でJAK3ノックアウトマウスを苦労して作製した末、胸腺がほとんどなくなっているのを世界で初めて見て以来です。

「世界一効果がある」かどうかは、もちろん、ヒトでの治験が終わらなければわかりません。動物で著効を示しても、ヒトではあまり効かなかった、というのはよくあるケースです。ただ、インフルエンザ経鼻ワクチンFluMist (アストラゼネカ社) の成功を見ると、鼻スプレーワクチンは期待してもよいかもしれません。**エンベロープ型ウイルスベクターとして、呼吸器系疾患のワクチン開発目的には恐らく世界で最も適したベクターの一つと言えるものを選択し、非増殖型に改変し、安全性を担保した上で新型コロナウイルスワクチン開発に応用したのはこれが世界初**です。鼻ワクチンは色々なタイプがありますが、**良好な細胞性免疫も期待するならウイルスベクターのように転写能があるワクチンが好ましく、変異型への迅速対応能も重要**です。

研究成果は査読中論文の先行掲載サイトで一般公開されています(Cell press sneak peek, 3/11; DOI: [10.2139/ssrn.3802855](https://doi.org/10.2139/ssrn.3802855); or Europe PMC: <https://europepmc.org/article/PPR/PPR300055>)。

文責：野阪 哲哉