

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)のワクチン開発

国立感染症研究所
インフルエンザウイルス研究センター
長谷川秀樹

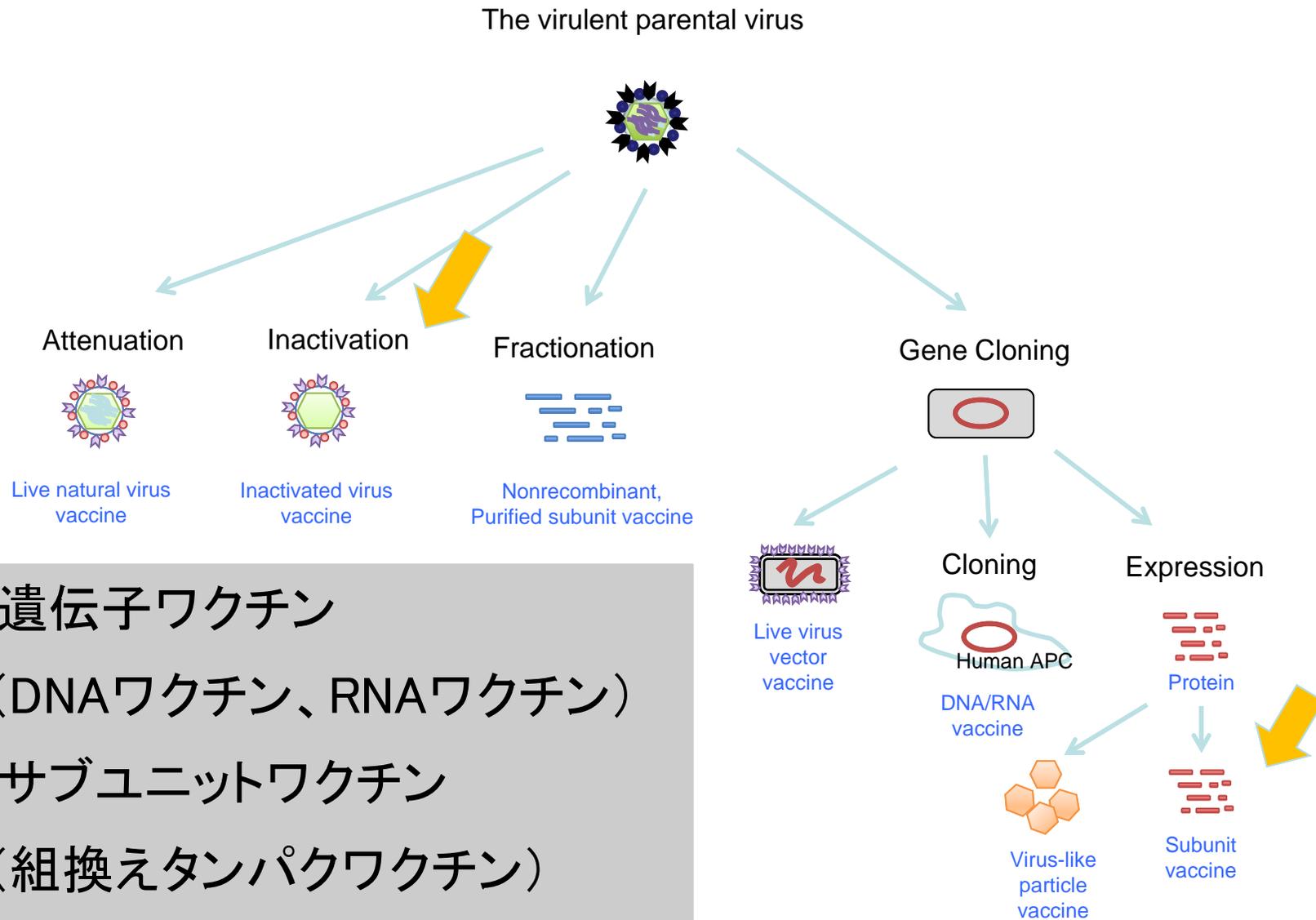
ワクチンとは

- 感染症の予防に用いる医薬品。
- ウイルスや細菌等の病原体を弱毒化、又は病原体の成分を投与する事により、体内に病原体に対する抗体や細胞性免疫細胞の産生を促し、特定の感染症に対する免疫を獲得するもの。

ワクチンとして考えられるもの

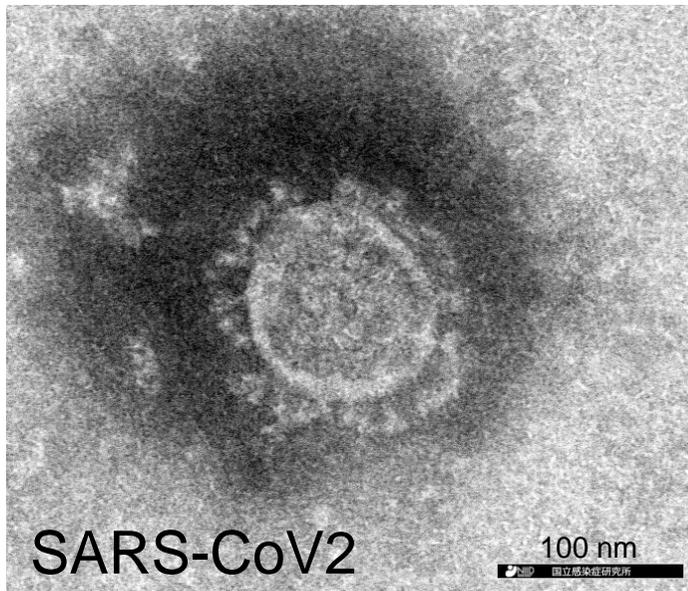
- 弱毒化した病原体 → 生ワクチン
- 不活化した病原体 → 不活化ワクチン
- 病原体の成分 → サブユニットワクチン
(構造タンパクや毒素)
- 病原体の成分を
コードする遺伝子 → 遺伝子ワクチン

国内でのSARS-CoV2ワクチンの主な取り組み

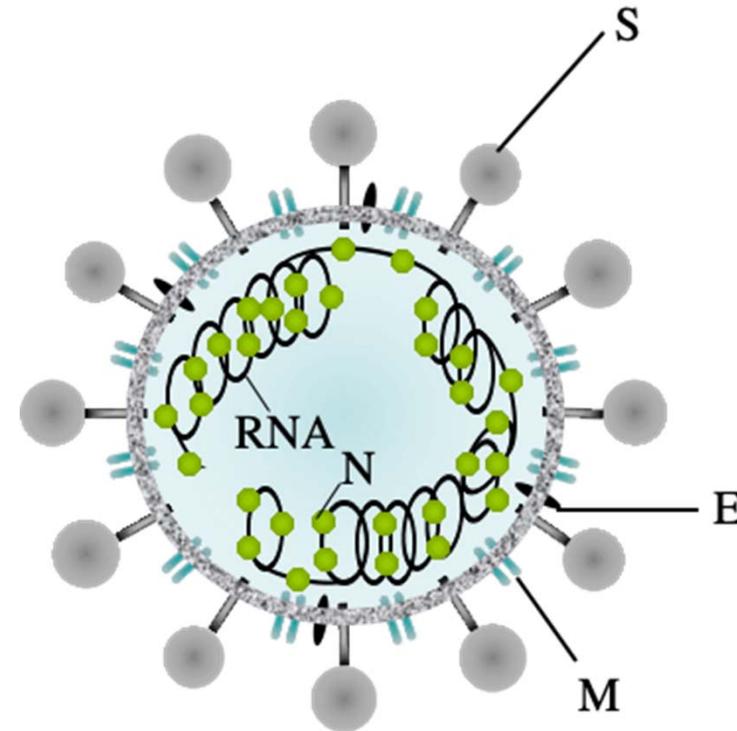


- ✓ 遺伝子ワクチン
(DNAワクチン、RNAワクチン)
- ✓ サブユニットワクチン
(組換えタンパクワクチン)
- ✓ 不活化ワクチン

SARS-CoV-2の分類と構造タンパク



Order	<i>Nidovirales</i>
Family	<i>Coronaviridae</i>
Subfamily	<i>Orthocoronavirinae</i>
Genus	<i>Betacoronavirus</i>



SARS-CoV2の構造

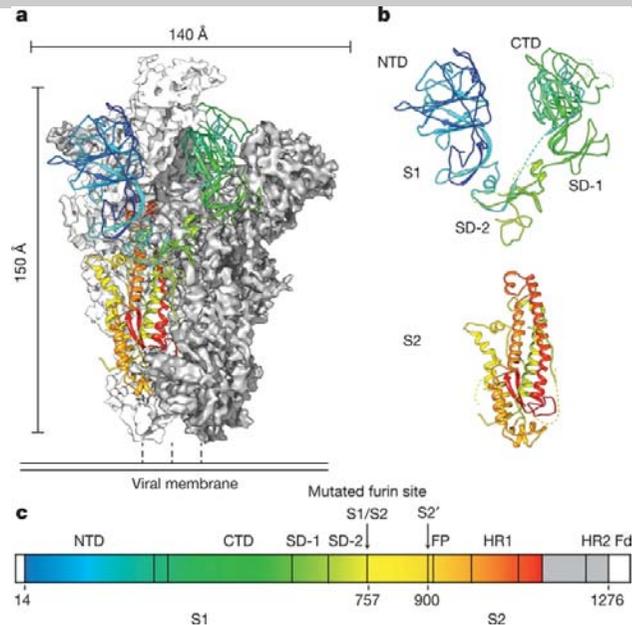
コロナウイルスワクチンの主な標的タンパク

スパイク(S)タンパク

一本のスパイクは三量体
分子量約 180kDa のクラス I の fusion 蛋白

S1: 受容体結合ドメイン

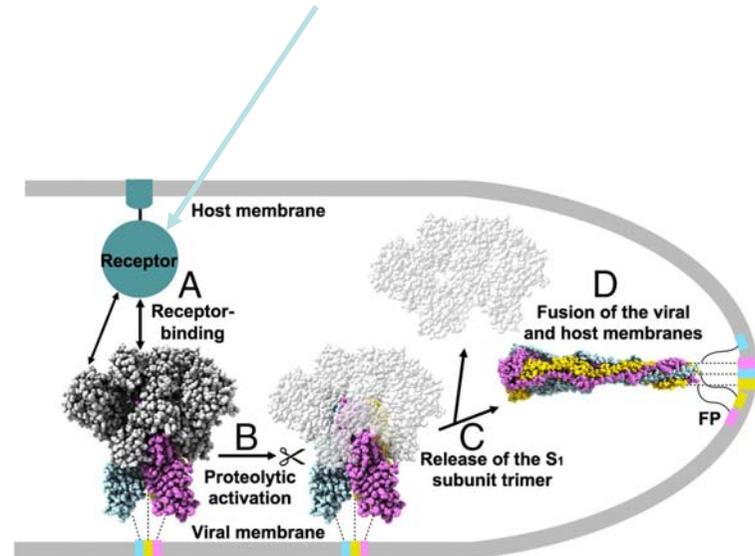
S2: 膜融合ドメイン



Structure of the HKU1 pre-fusion spike ectodomain

R N Kirchdoerfer *et al. Nature* 531, 118–121 (2016) doi:10.1038/nature17200

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) (受容体)



Proposed model of coronavirus entry.

Alexandra C. Walls *et al. PNAS* 2017;114:42:11157-11162

PNAS

2020/5/14

nature

SARS-CoV2ワクチン開発の課題

- ・類似のコロナウイルス(SARS・MERS)に対するワクチンが存在しない。
- ・適切なワクチン抗原の作製・不活化方法・精製方法が明らかでない。
ウイルスの取り扱いがBSL3である。
→ウイルス粒子を大量に増やす施設は限られる。
- ・動物モデルがまだ存在しない。
→ACE2 Tgマウス・カニクイザル等を検討
- ・類似のコロナウイルス(SARS・MERS)ワクチンでワクチン接種後の
症状増悪現象が確認されている。
→過去にRSワクチン、デングワクチン等で問題となっている。
- ・ワクチン共通の課題として健康な人に接種するので安全面に最大限の注意が必要。
- ・短期間で大量に安価での供給が必要
→臨床開発(治験を含む)を行う企業へのスムーズな橋渡し

SARS-CoV2ワクチン

- ・新型コロナウイルス感染予防ワクチンのターゲット

————→ 受容体結合部位を含むスパイクタンパク

- ・ワクチンの剤形

————→ 組換えタンパク+アジュバント

不活化全粒子+アジュバント

- ・TLRアゴニストアジュバントの検討
(SARS, MERSワクチンにおいて水酸化アルミニウムアジュバントでadverse event)

- ・投与ルートと誘導免疫 —————→ 皮下接種と経鼻接種を検討

- ・皮下接種により血中IgG抗体を誘導
————→ 肺炎予防

- ・経鼻接種による粘膜IgA抗体及血中IgG抗体を誘導
————→ 上気道での感染予防・肺炎予防

昆虫細胞タンパク質合成系による SARS-CoV 2 Spikeの合成

昆虫細胞系を用いたタンパク発現技術 (Baculovirus Expression Vector System: BEVS)



BEVSによるワクチンの製造

- ◇ ヒトパピローマウイルスワクチン
- ◇ 組換えインフルエンザHAワクチン

国内外で既にヒトにおいて広く使用されているワクチン抗原製造系

開発スケジュール

【COVID-19 組換えタンパクワクチン】



年内臨床治験開始を目指す。

まとめ

1. 新型コロナウイルス組換えタンパクワクチン・全粒子不活化ワクチン開発する。
2. 新型コロナウイルス感染動物モデルを確立する。
(ACE2遺伝子導入マウス、フェレット、カニクイザル)
3. 候補ワクチン・アジュバントの検討と動物での免疫原性の検討。
4. 候補ワクチンの感染動物モデルでの副反応、安全性の検討と感染防御における有効性の評価。
5. 開発を加速化し年内に臨床治験開始を目指す。