



経鼻投与可能な新型コロナウイルス感染症(COVID-19)ワクチンの開発へ

本研究成果のポイント

- 重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス (SARS-CoV-2) による新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、気道感染後に重度呼吸不全を引き起こします。現在承認されているワクチンはすべて筋肉内注射や皮下注射にて投与されます。注射による痛みを伴い、また注射後も筋肉痛や皮膚痛、皮膚発赤など局所の副反応だけでなく、発熱、頭痛、倦怠感などの強い全身性の副反応ももたらします。また注射という処置そのものが、医療機関等での医療従事者による施行が求められます。
- 鼻腔内投与の COVID-19 ワクチンが開発できれば、より少ない副反応で、かつ自己投与が可能となり、また痛みも伴わないために、繰り返してブースター投与することも容易となります。また、鼻腔内投与のワクチンでは、粘膜免疫刺激により呼吸器感染症に対して、より一層に気道の免疫力を強化できることも十分に期待できます。
- SARS-CoV-2 スパイクタンパク質 S1 と新規開発された CpG デオキシオリゴヌクレオチド (ODN) アジュバントを組み合わせたワクチンをマウスの鼻腔内または皮下に投与し、皮下投与との免疫誘導効果について比較検討を行いました。その結果、鼻腔内 S1-CpG ワクチン投与では、効果的な血清および気管支肺胞洗浄液の中和抗体力価が誘導できました。
- 新規開発の CpG アジュバントを含む S1 タンパク質ワクチンは、経鼻投与が可能な効果的なワクチンとして開発できることが証明されました。

京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学 助教 木下真央, 同大学附属病院 病院長 佐和貞治, 福岡大学医学部 救命救急医学講座 助教 村西謙太郎, 同 教授 石倉宏恭, 東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ワクチン科学分野 教授 石井健らの研究グループは、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する経鼻投与ワクチン開発に関する研究成果をまとめ、科学雑誌『Vaccines』に (2023年12月20日) 付けでオンライン掲載されましたのでお知らせします。

本研究では、COVID-19 を引き起こす病原体である SARS-CoV-2 ウイルスのスパイクタンパク抗原 S1 と自然免疫受容体である Toll 様受容体 9 (TLR9) アゴニストである CpG デオキシオリゴヌクレオチド (ODN) を用いた新規開発アジュバントの組み合わせによる経鼻投与ワクチンが、COVID-19 予防に有効な液性免疫を誘導できることを発見し報告しました。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Vaccines
	発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他

	<p>オンライン閲覧 可 (https://www.mdpi.com/2076-393X/12/1/5)</p>
論文情報	<p>論文タイトル (英) Antibody response following intranasal administration of SARS-CoV-2 spike protein-CpG oligonucleotide vaccine 代表著者 福岡大学医学部 救命救急医学講座 村西謙太郎 京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学 木下真央 共同著者 京都府立医科大学附属病院 集中治療部 井上敬太 京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学 小原潤也 京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学 三原聡仁 京都府立医科大学附属病院 集中治療部 須藤和樹 東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ワクチン科学分野 石井健 京都府立医科大学附属病院 佐和貞治 福岡大学医学部 救命救急医学講座 石倉宏恭</p>
研究情報	<p>研究課題名 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質-CpG オリゴヌクレオチドワクチンの鼻腔内投与後の抗体反応 代表研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学 木下真央 京都府立医科大学附属病院 佐和貞治 共同研究者 京都府立医科大学附属病院 集中治療部 井上敬太 京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学 小原潤也 京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学 三原聡仁 京都府立医科大学附属病院 集中治療部 須藤和樹 東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ワクチン科学分野 石井健 福岡大学医学部 救命救急医学講座 村西謙太郎 福岡大学医学部 救命救急医学講座 石倉宏恭 資金的関与 (獲得資金等) ・ 文科省科研費 基盤研究 (B) (22H03176) COVID-19 に対するスパイク蛋白 CpG-ODN 経鼻投与ワクチンの開発(代表:佐和貞治) ・ 文科省科研費 若手研究 (21K16593) 新型コロナウイルス感染症に対する特異的高力価免疫グロブリン製剤の開発(代表:木下真央)</p>

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス (SARS-CoV-2) による新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、気道感染後に重度呼吸不全を引き起こします。現在承認されているワクチンはすべて筋肉内注射、あるいは皮下注射にて投与されます。ワクチン投与には注射による痛みを伴い、また注射後も筋肉痛や皮膚痛、皮膚発赤などの局所の副反応だけでなく、発熱、頭痛、倦怠感などの強い全身性の副反応ももたらします。また注射という処置そのものが、医療機関等にて医療従事者による施行が求められます。鼻腔内投与可能なCOVID-19 ワクチンが開発できれば、痛みも伴わず、より少ない副反応で、かつ自己投与

が可能となることで繰り返し簡単にブースター投与することができます。また、鼻腔内投与のワクチンの特徴として、粘膜免疫刺激により呼吸器感染症に対し、より一層に気道の免疫力を強化できることも十分に期待できます。

このように、経鼻投与可能な COVID-19 ワクチンの開発は、有害事象が少なく侵襲性の低いものとして大きく期待される場所です。今回の研究では、経鼻投与にて SARS-CoV-2 ウイルスに対する液性免疫を効果的に誘導できるワクチン抗原と、自然免疫受容体である Toll 様受容体 9 (TLR9) のアゴニストである CpG デオキシオリゴヌクレオチド (ODN) を利用した新規開発アジュバントの組み合わせについて、マウスのモデルによって評価しました。

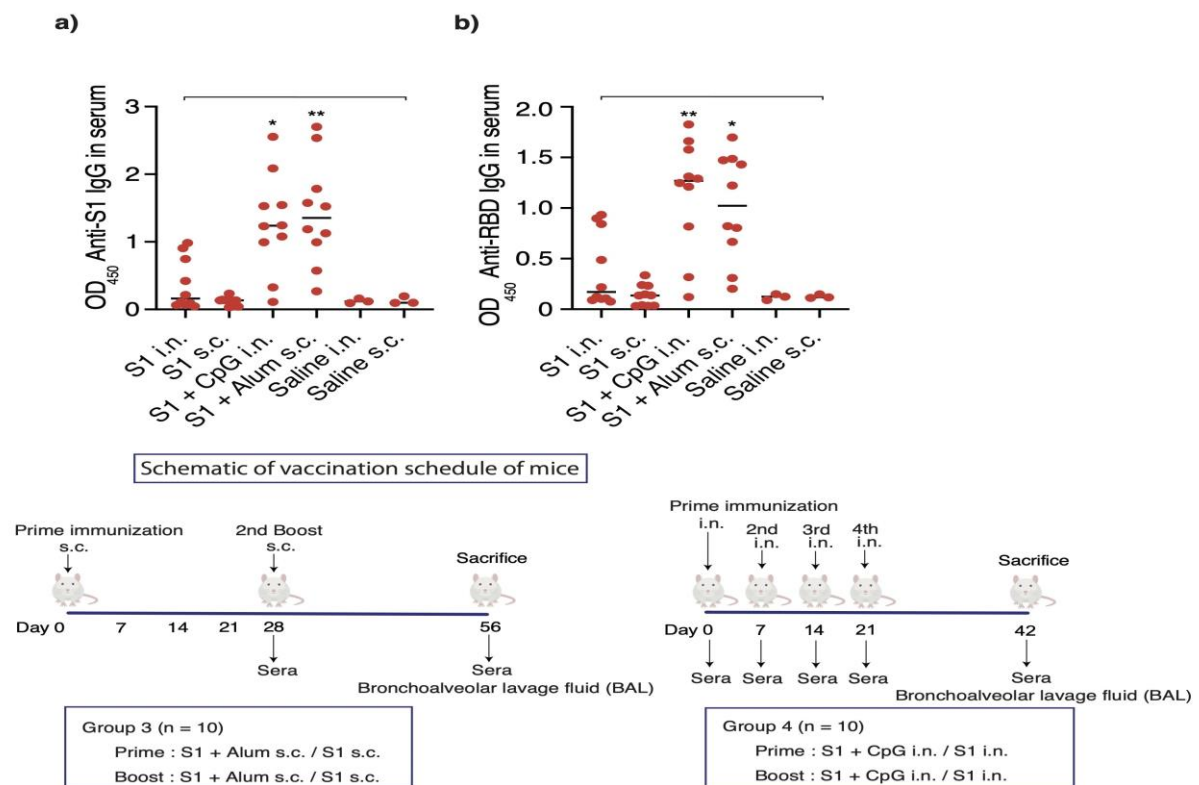


図 1. ワクチン接種スケジュールの概略図: Group 3 のマウスには、0 日目と 28 日目の 2 回、ワクチン (S1 タンパク, S1 タンパク-alum ミョウバン S1) を皮下投与した。Group 4 のマウスは、0, 7, 14, および 21 日目にワクチン (S1 タンパク, S1 タンパク-CpG) を鼻腔内に 4 回投与した。(a) 1:1,000 に希釈した血清中の抗 S1 IgG 力価。(b) 1:1,000 に希釈した血清中の抗 RBD IgG 力価。黒丸は個別のデータを示します。バーは中央値を表します。

2 研究内容・成果の要点

本研究では、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質受容体結合ドメイン (RBD)、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質 S1 と新規開発の CpG デオキシオリゴヌクレオチド (ODN) または従来から利用されてきた水酸化アルミニウム (ミョウバン) アジュバントを組み合わせたワクチンをマウスの鼻腔内または皮下に投与しました。そして、血清特異的 IgG 力価、肺胞洗浄液中の IgA 力価、および中和抗体力価を分析しました。

RBD タンパク質の経鼻投与は、肺胞洗浄液中の血清 IgG または IgA 力価の増加につながりませんでした。しかしながら、CpG-ODN とともに S1 タンパク質を投与した鼻腔内投与グループ、およびミョウバンとともに S1 タンパク質を投与した皮下グループでは、血清 IgG の有意な増加が観察されました(図 1)。S1 タンパク質と CpG-ODN を鼻腔内投与した後のみ、肺胞洗浄液中の IgA および IgG レベルが有意に増加しました(図 2)。血清および気管支肺胞洗浄液の中和抗体力価は、鼻腔内 S1-CpG で他のすべてのグループよりも有意に上昇しました(図 3)。

したがって、新規開発 CpG-OND アジュバントを含む S1 タンパク質ワクチンの経鼻投与法は効果的なワクチン候補となると考えます。

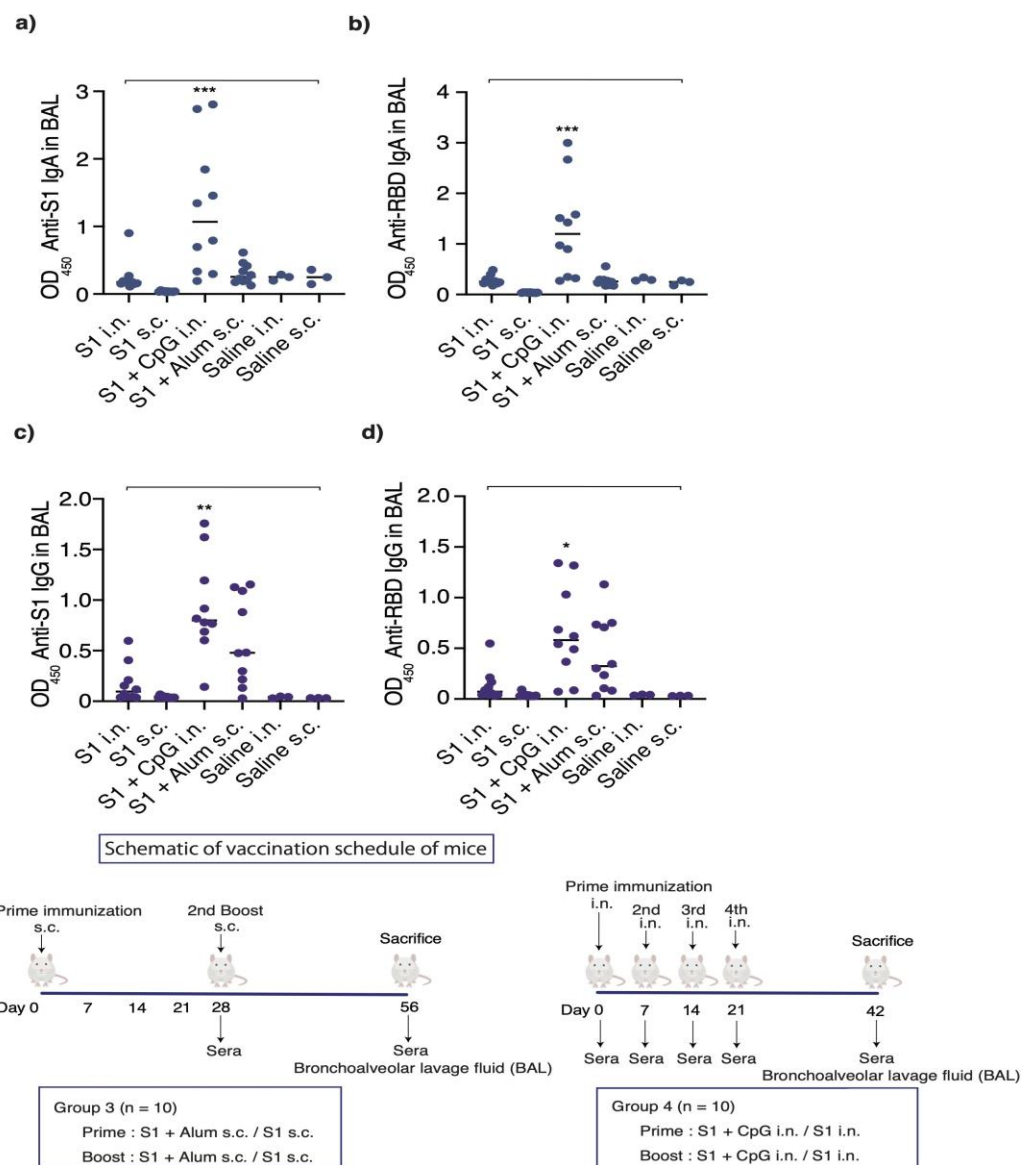


図 2. 体液性免疫応答に対する S1 タンパク、アジュバント、および投与経路の影響。マウスのワクチン接種スケジュールの概略図：S1 タンパク-CpG, S1-alum(ミョウバン), S1 タンパク鼻腔内, S1 タンパク皮下, 生理食塩水鼻腔内, または皮下投与群。マウスは, 0, 7, 14, および 21 日目にワクチンまたは対照溶液を鼻腔内に 4 回投与されました。42 日目に抗 RBD/S1 力価測定のために BAL 液を収集しました。マウスには, 0 日目と 28 日目の 2

回, ワクチンまたは対照溶液を皮下投与しました. 56 日目にワクチン接種マウス抗 RBD/S1 力価測定のために BAL 液を採取しました. ワクチン接種されたマウスからの BAL における抗 S1 IgA および抗 RBD IgA 力価. (a) BAL における抗 S1 IgA 力価. (b) BAL における抗 RBD IgA 力価. (c) BAL における抗 S1 IgG 力価. (d) BAL における抗 RBD IgG 力価. 黒丸は個々のデータを表します. バーは中央値を表します.

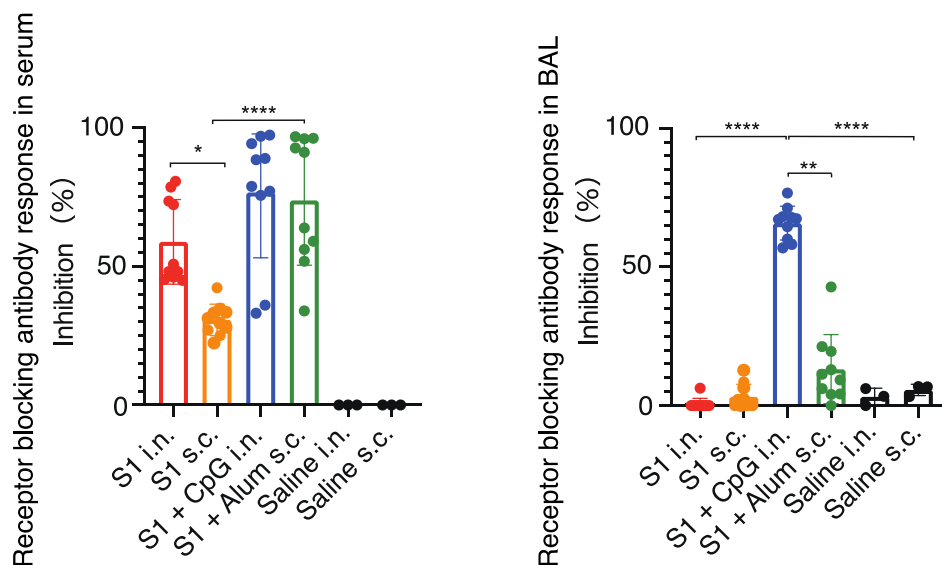


図 3. SARS-CoV-2 (武漢-Hu-1) に対するワクチン化マウス血清および気管支肺胞洗浄液中の中和抗体力価(抗体反応ブロッキング免疫反応). 黒丸は個々のデータを表します. ボックスとバーは平均値±SD を表します.

3 今後の展開と社会へのアピールポイント

新規開発 CpG-ODN をアジュバントとして使用した場合、投与経路に関係なく、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の RBD 部分だけでは免疫を誘導するには不十分でした。しかしながら、CpG-ODN をアジュバントとしてスパイクタンパク質 S1 全体を抗原とする組み合わせによる COVID-19 ワクチンの経鼻投与では、有効な血清中和抗体の誘導に成功しました。

この研究成果は、これまでの注射によるワクチン投与方法に代わって、S1 抗原と CpG-ODN との組み合わせによるワクチンでは経鼻投与によって、有効な液性免疫の惹起が可能となることを示しました。鼻腔内噴霧等によって繰り返してブースター自己投与が可能で、より副反応の低い COVID-19 ワクチンの開発につなげることができる重要な研究成果と考えます。

<研究に関すること>

京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学
助教 木下真央
電話：075-251-5633
E-mail：mao6515@koto.kpu-m.ac.jp

<広報に関すること>

事務局企画広報課 担当：小谷
電話：075-251-5804
E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp