

## 【第135回生涯教育講座】

## 新型コロナウイルス感染症

島根大学 新興感染症ワクチン・治療用抗体研究開発センターの  
設立, 取組, そして現時点での治療薬の作用機序

うら の たけし<sup>1,2)</sup> なり あい ゆう こ<sup>1)</sup> かみの ひろ き<sup>1)</sup>  
浦 野 健 成 相 裕 子 加美野 宏 樹<sup>1)</sup>  
すぎ うら とも こ<sup>1,3)</sup> な ごし きわむ おに がた かず みち<sup>2)</sup>  
杉 浦 智 子 名 越 究 鬼 形 和 道<sup>2)</sup>

キーワード：新型コロナウイルス, 新興感染症ワクチン・治療用抗体研究開発センター,  
中和活性測定, 次世代ワクチン開発, 治療薬の作用機序

## 要 旨

流れ：

1. 治療用抗体の開発
2. 抗体価測定
3. ウイルスを用いない中和活性測定
4. 安心・安全な次世代ワクチン開発
5. 新興感染症ワクチン・治療用抗体研究開発センター
6. 現時点での治療薬とその作用機序

## ■背景：

2019年12月初旬に中国武漢市で第一例目の新型コロナウイルスの感染者が報告された。2020年2月11日に国際ウイルス分類委員会は新しく見つかったコロナウイルスを「重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2」(severe acute respiratory

syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2) と名付け, 世界保健機関 (WHO) はSARS-CoV-2によって引き起こされる感染症を「COVID-19」(Coronavirus Disease 2019) と命名した。COVID-19はわずか数ヶ月ほどの間にパンデミック, つまり全世界的な流行となり, 現在までの死者は682万人を, 感染者も6億7千万人を超えている (令和5年1月29日現在)<sup>1)</sup>。国内では, 死者は6万7千人を, 感染者も3,240万人を超えている (令和5年1月29日現在)<sup>2)</sup>。

Takeshi URANO et al.

- 1) 島根大学医学部生化学講座病態生化学分野
  - 2) 島根大学研究・学術情報部新興感染症ワクチン・治療用抗体研究開発センター
  - 3) すぎうら医院
  - 4) 島根大学医学部環境保健医学講座
- 連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1  
島根大学医学部生化学講座

	新型コロナウイルス	インフルエンザA型ウイルス
ウイルス表面タンパク質	スパイクタンパク質	ヘマグルチニン
主なウイルス受容体 (宿主細胞表面)	ACE2 (タンパク質)	シアル酸 (糖鎖)

ACE2: アンジオテンシン変換酵素2  
(angiotensin-converting enzyme 2)

図1 ウイルス表面タンパク質と宿主細胞表面のウイルス受容体

### ■新型コロナウイルス感染を阻害する抗体：

ウイルスは宿主であるヒトの構成分子を巧みに利用して、宿主細胞に感染する。上気道炎を引き起こすインフルエンザA型ウイルスは、ウイルスの表面タンパク質であるヘマグルチニンが宿主細胞表面の糖鎖であるシアル酸分子種の一つであるN-アセチルノイラミン酸を認識し感染を開始する。つまり、宿主細胞表面のシアル酸がインフルエンザA型ウイルスのウイルス受容体として機能している(図1)。新型コロナウイルス(以降、ウイルス)の場合は、肺胞上皮細胞などの細胞表

面に存在するアンジオテンシン変換酵素2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)というタンパク質がウイルス受容体である<sup>3)</sup>。本来ACE2は、血圧を上昇させるアンジオテンシンIIというホルモンを分解し、血圧を下げる働きをする酵素である。ウイルス表面に存在するスパイクタンパク質がACE2と結合してはじめて、ウイルスは宿主細胞内に入り込む(図2)。感染したウイルスは細胞内で増殖し細胞内の有限な資源を使い果たすため最終的に細胞を破壊してしまい、肺炎などの病態に至る(図3)。ウイルスがウイルス受容体と結合できなければ、感染は成立しな

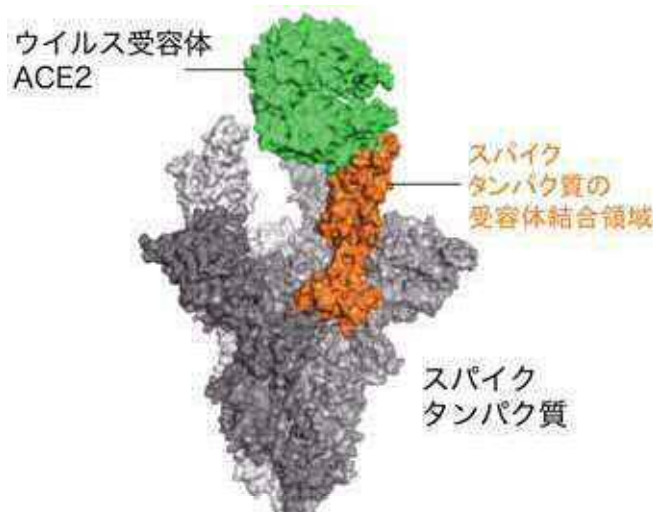


図2 構造解析より見たスパイクタンパク質とウイルス受容体 ACE2

新型コロナウイルスのスパイクタンパク質は3量体(黒, グレー, 薄いグレー)をとる。スパイクタンパク質の受容体結合領域(オレンジ)が、宿主細胞表面のウイルス受容体 ACE2(緑, 図では ACE2 の一部を示している)と結合する。ヒトデータバンクに登録されているデータファイル7A98を使用して、分子可視化ソフト PyMOL を用いて、作図した。

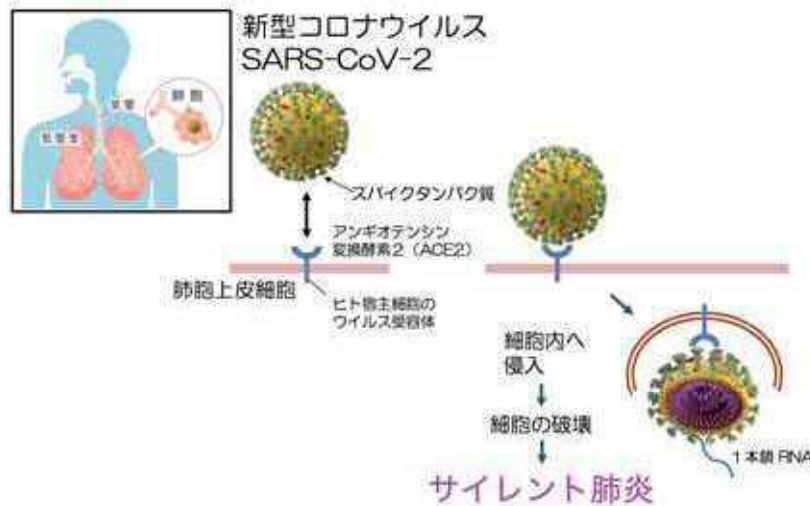


図3 新型コロナウイルス感染症の発症機序

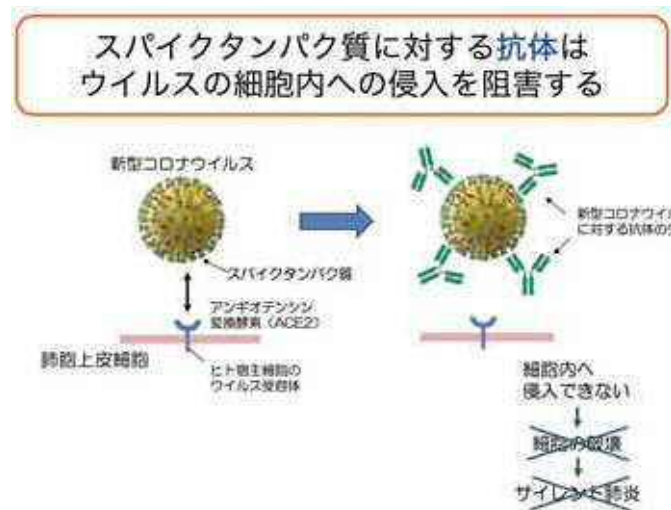


図4 スパイクタンパク質に対する抗体によるウイルス感染阻害

いため、ウイルス表面のスパイクタンパク質に対する抗体（タンパク質の一種）を人工的に作って投与すれば、感染を防ぐことができる（図4）。島根大学医学部では、2020年2月2日の時点で、パンデミックを想定して治療用抗体開発研究プロジェクトを立ち上げた。そして、長崎大学熱帯医学研究所（森田公一教授）との共同研究によって、ヒト細胞へのウイルス感染を阻害する能力（中和活性）を持つ抗体の開発に成功し、2021年1月に特許出願と同時に記者会見を行った。野生株（武

漢株）ばかりではなく、デルタ株・オミクロン株といった変異株にも対応可能な多くの種類の抗体開発に成功している。

■抗体価測定：

2023年1月現在、強力な感染力を持ちながら、比較的症状の軽い患者が多いオミクロン株やその亜種への置き換わりが進んで、パンデミックの終焉はまだ遠いと考えられている。一方、SARS-CoV-2に対する mRNA ワクチンが海外で迅速に

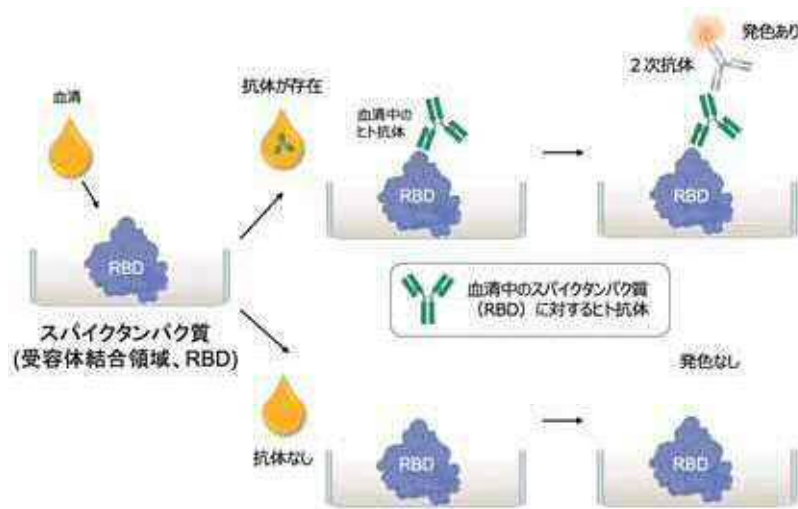


図5 スパイクタンパク質に対する抗体価測定法

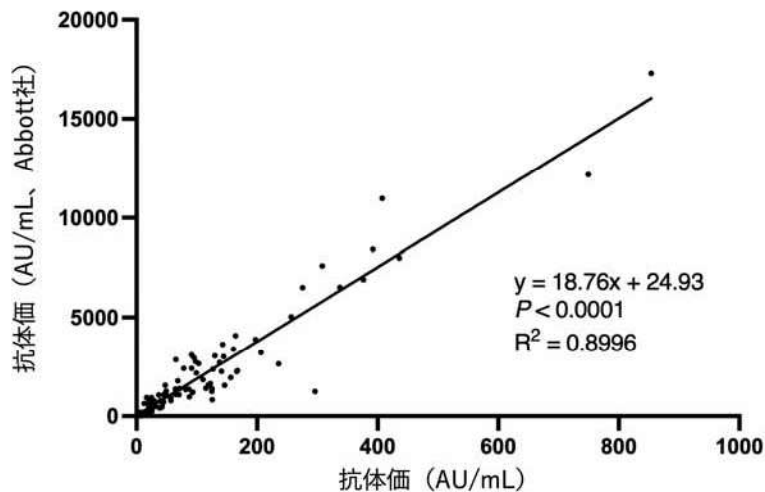


図6 異なる2つの抗体価測定法の相関関係

開発され、その接種率は、日本では80%以上、全世界でも70%以上に達している。ワクチンによって誘導されたウイルスに対する中和抗体が一定量体内に存在していれば、COVID-19 に対して抵抗性があると考えられている。

SARS-CoV-2 の自然感染あるいはワクチン接種によって体内に抗体が作られるが、どれだけの量がどの程度の期間で維持されるかは明らかではない。自然感染では数ヶ月以上持続するという報告もあるが、個人差もあり正確な情報を提示す

るのは難しい。一方、ワクチン接種については経時的に抗体価が減弱することが知られている。高い抗体価を維持させるために複数回にわたる接種の必要性が議論されているが、ワクチン後の免疫反応には個人差があり、またワクチンを接種しても抗体価が上昇しない人もいる。ウイルスに対してどれだけの抗体価をもっているのかを、必要な時期に、正確に測定することが重要である。

そこで、まず筆者らは血清中のスパイクタンパク質の受容体結合領域に対する抗体を測定する酵

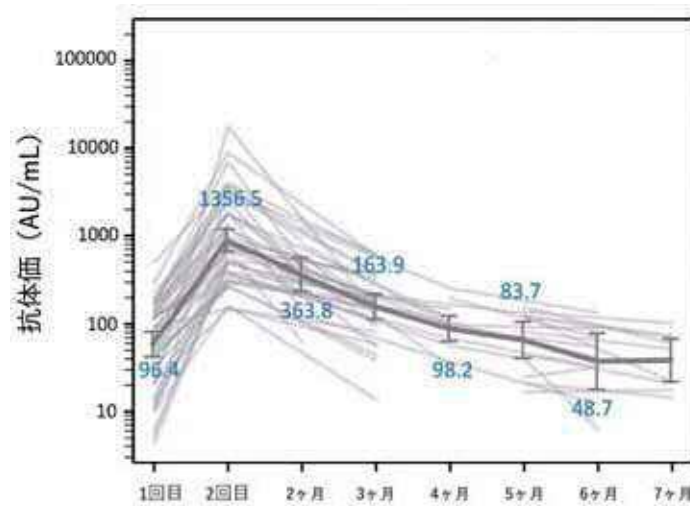


図7 ワクチン接種後の抗体価の推移

スパイクタンパク質の受容体結合領域（デルタ株）に対する抗体価の推移である。ワクチン（BNT162b2）を接種された方の抗体価の中央値（上から数えても、下から数えても真ん中の値）を代表値として線で結んでいる。抗体価の推移は、島根大学が作成したワクチン接種者後の抗体価の推移などを可視化する R 言語パッケージ「Antibody Titers」<sup>15)</sup>を用いて解析した。

素結合免疫吸着測定法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA, 以降、抗体価測定）を図5に示すような原理を用いて開発した。世界的に使用されているアボット・ラボラトリーズ社の化学発光酵素免疫測定法を用いた抗体価測定と比較検討したところ、非常によい相関が見られた（図6）。

次に、65歳未満の健康な日本人に BNT162b2 mRNA ワクチン（以降、BNT162b2）を2回接種し、月平均抗体価を測定する臨床研究をおこなった<sup>4)</sup>。その結果、健康な若年日本人の抗体価は、BNT162b2 の2回目の投与後2 - 3週間で初回投与時の10倍に上昇し、その後、2、3、6カ月でピーク時の約50%、20%、10%に減少していることが明らかとなった（図7）。同様の報告は、海外においても確認されている。本研究では、COVID-19 ワクチン接種に関連するいくつかの問題点を浮き彫りにした。第一に、抗体価の上昇期間が短いため、短い間隔で追加接種を行う

必要があることである。免疫記憶が惹起されれば、この問題は解決できるかもしれないが、現時点では免疫記憶についてのデータは蓄積されていないため、今後の研究を待たなくてはならない。また、誌面の関係でここでは割愛したが、第二に、ワクチン接種の反応性が低いグループがあることも明らかとなった。ブースター接種が高い抗体価を維持するのに有効であることが報告されているので、高リスク群に対しては接種間隔の短縮や接種量の増加などのプロトコルの変更が必要になるかもしれない。

■ウイルスを用いない中和活性測定：

中和抗体とは、スパイクタンパク質と ACE2 との結合を阻害することができる抗体のことである。ワクチン接種あるいは自然感染によって、一定の割合で中和抗体が獲得されるものの、抗体である以上、経時的に中和抗体価が減衰することが知られており、その効果の持続については明らか

ではない。

中和抗体はウイルスとウイルス受容体の結合を阻害するため、ウイルス感染リスクを減少させる可能性がある。したがって、特に医療従事者や基礎疾患保持者、高齢者等において抗体の中和活性能力を測定することは重要であると考えられる。中和活性の測定は、通常プラーク減少中和試験 (Plaque reduction neutralization test, 以降, PRNT) によって行われる。PRNT は、血清試料とウイルス懸濁液を混合し、血清試料中の抗体とウイルスを反応させた後に、ウイルス感受性のある細胞 (アフリカミドリザルの腎臓上皮細胞由来の VeroE6 という培養細胞が一般的に用いられる) に感染させる。感染した細胞ではウイルスが増殖するため、大多数の細胞が培養容器の底から剥離し、結果として観察されるプラーク数を測定するものである。この方法は、ウイルスを培養細胞に感染させ中和活性を測定するため、バイオセーフティレベル 3 (BSL 3) 実験室で行う必要があり、感染のリスクを伴うだけでなく、煩雑であり、時間のかかる測定法である。先述した抗体定量検査では、スパイクタンパク質に結合する抗

体価を調べることが可能である。測定された抗体価 (抗体量) と中和活性の間には一定の相関が認められることは知られているが、抗体の中にはスパイクタンパク質と ACE2 との結合を阻害しないものも当然含まれている。ウイルス感染に対する抵抗力の強さを正確に判断するためには、やはり中和活性を持つ抗体量を測定する必要がある。

我々を含めていくつかの研究グループが、スパイクタンパク質と ACE2 との結合を阻害する中和抗体を図 8 のような原理で、ウイルスを用いないで、短時間で簡便に測定する方法を開発している。野生株 (武漢株) ばかりではなく、デルタ株・オミクロン株など流行する変異株のスパイクタンパク質を用いることで様々な変異株に対応して中和抗体を測定できる。現在流行しているオミクロン株に対する中和活性測定にご興味のある方は、ぜひ筆者にご一報願いたい。

#### ■安心・安全な新規ワクチン開発：

現在進められているワクチン接種は、mRNA を用いて身体の中でスパイクタンパク質を作らせ、身体にウイルス表面のスパイクタンパク質に対す

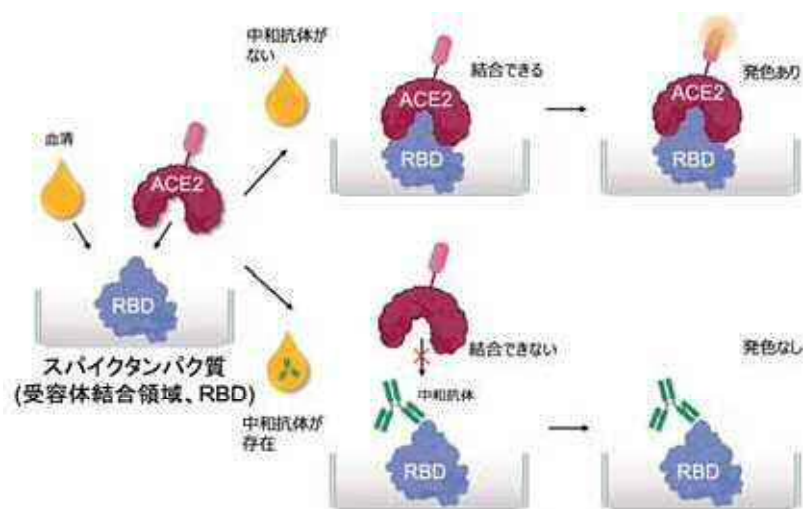


図 8 ウイルスを用いない中和活性測定

る抗体を前もって作らせておいて、ウイルス感染を予防しようというものである。

国民の健康維持とともに、経済活動維持、外交や安全保障の観点から、他国の事情に左右されることのない、国産ワクチン研究開発および生産体制の多様性強化は急務である。島根大学では2020年4月に、旭化成（株）・京都大学・三重大学・長崎大学と共に次世代ワクチン開発プラットフォームを立ち上げ、免疫組織への高い抗原送達能力を持つヒアルロン酸ナノゲルにスパイクタンパク質（図2の受容体結合領域（オレンジ色））を内包させた新型コロナウイルスに対する次世代ワクチンの研究開発に着手した。マウスの実験結果ではあるが、ウイルスの感染を防ぐ中和活性を有する抗体価が2回接種後1年以上高値を持続し、凍結乾燥が可能で、そして、発熱の原因となるアジュバントを使用せずに免疫記憶の誘導（抗体価が落ちたマウスへの接種により、抗体価のより強い上昇・維持を確認）ができる新しい国産ワクチンの開発に成功し、特許出願（2021年12月16日）を行った。

ヒトへの接種にはまだハードルがいくつもある

が、2021年度からは日本医療研究開発機構（AMED）創薬基盤推進研究事業「革新的な薬物送達技術」の支援を受け、さらに開発を加速させている。

現在、研究開発を進めている新型コロナウイルススパイクタンパク質に対するヒアルロン酸ナノゲルワクチンは、1）骨格が生体物質であり、副反応を引き起こす可能性が極めて低い（アナフィラキシーショックの原因となりうるポリエチレングリコールを含まない）。2）コールドチェーンを必要としない（室温流通できる）製剤開発の可能性を有する。3）国内で研究開発を完了できる極めて競合優位性の高いワクチンとなりうる。製薬メーカーの伴走を受け、非臨床試験、さらに臨床試験へと進め、新型コロナウイルス感染症ワクチンを速やかに社会実装させるとともに、今後出現する新興感染症に対するワクチン開発の道筋を作りたい。

■新興感染症ワクチン・治療用抗体研究開発センター：

これまで述べてきたように、新型コロナウイルスに対する治療用抗体の基となる抗体の研究開発



図9 2022年度に設置が認められた全国6大学の新興感染症拠点

および次世代ワクチンの研究開発に着手して着実に結果を出してきた一連の成果が認められ、新興感染症の研究開発拠点として、東京大学・東京医科歯科大学・千葉大学・大阪大学・長崎大学の五大学とともに、2022年度文科省の指定を受け、鬼形和道医学部長をセンター長として、島根大学に新興感染症ワクチン・治療用抗体研究開発センターが2022年4月1日に新設された(図9)。

研究開発を戦略的に行う部門(研究開発戦略部門)、長崎大と協働して研究開発品を評価する部門(ウイルス評価部門)、そして旭化成(株)の社員や製薬メーカーOBなどを迎え、製薬メーカーとのスムーズな連携を可能とし、早期実用化を目指す部門(社会実装部門)の3部門から構成されている(図10)。新型コロナウイルス感染症ばかりではなく、今後勃発する可能性の高い新しい感染症にも速やかに対応していくと共に、現在開発中の抗体や副反応のより少ないワクチンの社会実装を加速していく。

■現時点での国内での COVID-19 に対する治療薬：

現在国内で COVID-19 に対して治療の適応が

ある薬剤は、大きく分けると2つに分類できる。ウイルスの特性に対応した薬剤と、もう一つはウイルス感染に伴う宿主側の炎症反応を抑える薬剤である。

ウイルスの特性に対応した薬剤は、さらに3つに分類される(図5)。1) ウイルススパイクタンパク質の受容体結合領域に対する抗体で、ヒト細胞へのウイルス感染を阻害する中和抗体薬であるソトロビマブ(商品名：ゼビュディ)、カシリビマブ/イムデビマブ(商品名：ロナプリーブ)、チキサゲビマブ/シルガビマブ(商品名：エバシュルド)、2) ウイルスゲノムRNAの複製を行う(ヒトには存在しない)ウイルス由来のRNA依存性RNAポリメラーゼの阻害薬であるレムデシビル(商品名：ベクルリー)、モルヌピラビル(商品名：ラゲブリオ)、3) ウイルスタンパク質合成過程でタンパク質を機能単位に切り取るためのウイルス由来のプロテアーゼ(3CLプロテアーゼ)の阻害薬であるニルマトレルビル/リトナビル(商品名：パキロビット、リトナビルはニルマトレルビルの生体内での代謝(分解)を遅らせるために併用されている)、エンシトレ



図10 島根大学の新興感染症ワクチン・治療用抗体研究開発センター



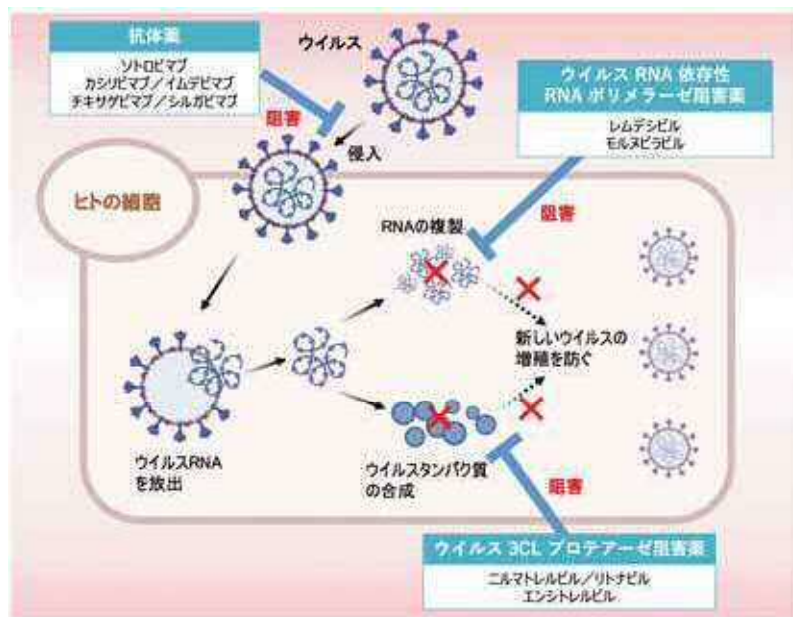


図11 ウイルス特性を基にしたCOVID-19 に対する現時点での治療薬とその作用機序

ルビル（商品名：ゾコーバ）である。

ウイルス感染に伴う宿主側の炎症反応を抑える薬剤としては、4）炎症を抑えるトシリズマブ（商品名：アクテムラ，ヒト化抗ヒトインターロイキン-6（IL-6）受容体に対する抗体で，炎症性サイトカインIL-6の作用を抑制する），バリシチニブ（商品名：オルミエント，JAKを選択的に阻害する薬剤で，TNF $\alpha$ やIL-6などの炎症性サイトカインによる刺激が核に伝わるのを遮断して炎症を抑制する），ステロイド（デキサメタゾンなど）がある。

各薬剤の特徴や重症度別の治療方法については厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症（COVID 19）診療の手引き（第8.1版）」<sup>6)</sup>や日本感染症学会の「COVID-19 に対する薬物治療の考え方（第15版）」<sup>7)</sup>に詳細に掲載されているのでぜひ参照いただきたい。

■お わ り に：

ウイルスを身体の中に取り込まないことが一

番大事である。3密を避け，マスク・手洗い・うがいを引き続きしっかり行なっていきましょう！最後になりましたが，新型コロナウイルス感染症と最前線で対峙いただいている医療関係者のみなさまに敬意を表し，筆を置きたい。ありがとうございました。

■謝 辞：

抗体価測定キットおよびウイルスを用いない中和活性測定キットは，令和2年度～4年度の島根県技術シーズ育成支援事業の支援を受けて研究開発を行なった。また，ヒアルロン酸ナノゲルを用いたワクチンは，AMED 創薬基盤推進研究事業「革新的な薬物送達技術」の支援を受けて現在も研究開発を行なっている。

■利益相反：

抗体価測定および中和活性測定に使用するプレートは島根大学認定ベンチャーの株式会社mAbProteinから販売されている。第一著者は株式会社mAbProteinの設立者でもあり，10%以上の株式を保有する代表取締役でもある。所属

講座および新興感染症ワクチン・治療用抗体研究  
開発センターは株式会社 mAbProtein より共同  
研究費を受けている。

### 参 考 文 献

- 1) <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
- 2) <https://covid19.mhlw.go.jp/>
- 3) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S, SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRESS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181: 271-280, 2020.
- 4) Sugiura T, Sugiura H, Kato H, Nariai Y, Mizumoto Y, Hanada K, Takahashi R, Hinotubo Y, Tanaka N, Sasaki M, Eguchi H, Kamino H and Urano T.: Kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody response after two doses of the BNT162b2 mRNA vaccine in the Japanese population. *Infect. Dis. Rep.* 15: 24-33, 2023
- 5) <https://www.med.shimane-u.ac.jp/g-docs/2021100800039/>
- 6) <https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>
- 7) [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_drug\\_221122.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_221122.pdf)