

第二部大規模感染症予防・制圧体制検討分科会（第25期・第15回）

議事要旨

1 日 時 令和4年3月22日（火）19:30～22:30

2 会 場 ビデオ会議

3 参加者(敬称略)

分科会委員:相澤彰子、秋葉澄伯、岡本尚、郡山千早、小松浩子、高井伸二、
高倉弘喜、中川晋一、糠塚康江、平井みどり、三鴨廣繁
(委員13名中11名出席)

オブザーバー:岩崎博道、加藤茂孝、角野文彦、神田玲子、菅野純、
喜連川優、白井千香、杉山雄大、武田洋幸、館田一博、
田中純子、中村眞、西順一郎、望月眞弓、山下輝夫

講演者: 中川晋一、坂口剛正、野阪哲哉

事務局: 増子、小川、穴山

4 議 事

(1) 秋葉委員長より、「パンデミックと社会に関する連絡会議」内「平時・緊急時の臨床・疫学・基礎研究の体制ワーキンググループ」ヒアリングにおける以下の論点が紹介された。

- ・日本のウイルス学の新型コロナウイルス的研究
- ・米国における連邦政府と州政府の権限について

(2) 今後の分科会活動について

本分科会のこれまでの活動報告を秋葉委員長が纏め、後日委員に示す予定である。

(3) 講演と質疑

① 「COVID-19 感染状況の現状と今後の対策についてー内閣官房 AI シミュレーションプロジェクトの結果からー」

中川晋一氏（日本学術会議連携会員、大規模感染症予防・制圧体制検討分科会委員、
一般社団法人情報通信医学研究所代表理事・所長）

《講演概要》

- ・現在の新規感染者の動向と予測
- ・東京都新規・年代別新規陽性者の考察
- ・新規感染者数推移（東京都入院患者、重症患者数 死者数等）
- ・英国におけるブースター接種効果 東京都2回接種後の感染予防効果
- ・3rd ショットワクチン効果とワクチン接種について

《質疑応答》

Q:平田モデル (名古屋工業大学) によれば、第7波の予測はいつ頃から可能になるか。

A:第6波の時は1, 2か月前だったと思うが、長期的に見れば3か月前頃には予測を出せるのではないかな。

Q:韓国ではなぜ感染者が増えているのか。

A:韓国はアストラゼネカ社製のワクチン接種が相当数だったためとの指摘もある。

②「新型コロナウイルス変異株によるパンデミック」

坂口剛正氏 (広島大学大学院医系科学研究科ウイルス学教授)

《講演概要》

- ・ウイルスのSタンパク質について
- ・変異の概況：武漢株、欧州株、英国株、デルタ株について拡大速度と増殖速度

欧州株に出現したD614G変異が infectivity を増加させた (Korber et al. Cell 2020;182:812-827)。

英国株 (α 株：アミノ酸を変える変異17個、Sタンパク質アミノ酸を変える変異8個を持つ。免疫不全で長期間ウイルスが増殖していた患者の体内で急速に進化)

英国株、南ア株 (β 株)、ブラジル株 (γ 株) に共通な変異：S-N501Y変異 (受容体結合性を増強)。

南ア株 (β 株)、ブラジル株 (γ 株) に共通な変異：S-E484K変異 (免疫効果を低下)。

インド株 (δ 株)：S-L452R変異、S-P681R変異 (強い膜融合に関与、Saito et al. Nature 2021)。インド株 (δ 株) は培養細胞で感染プラークが大きいが、増殖速度はそれまでの株と変わらない。

オミクロン株：①S-N501Y変異を持ち、hACE2への結合力を強く、伝播力が強い (この変異は α 、 β 、 γ 株にもある)。②S-P681H変異を持つ (これはデルタ株の持つS-P681R変異に似ている。近傍のS-N679Kとともに付近の陽性荷電を高める)。③S-484A変異 (γ 株のS-E484Kに類似) を持ち、抗体結合能低下。この変異の近傍にアミノ酸変異が多数存在。④VeroE6/TMPR222では増殖しにくいだがヒト鼻腔上皮細胞ではよく増殖する (S蛋白のプロセッシングの変化 (S1/S2の切断効率減少とS2'を切断する酵素が変化?)、細胞への侵入方法の変化が関与?)。⑤新型コロナの変異率はA型インフルエンザウイルスより一桁低かったが、オミクロン株のスパイク蛋白の変異を考慮すると変異率は増加した。

- ・広島県の新規感染者について

- ・デルタ株とオミクロン株の遺伝子組換え体

コロナウイルスのような positive-sense RNA ウイルスでは遺伝子組み換えが知られている。negative-sense RNA ウイルス (インフルエンザウイルスなど) では希である。

・ヒトコロナウイルス OC43

1889-1895年の「ロシアかぜ」の原因であった可能性が指摘された (Vijgen L et al. Journal of Virology 2005;79:1595-1604.)。流行の末期には、致死性が低くなったと考えられている。

・新たな感染症パンデミックの可能性

(新たな感染症パンデミックを起こすウイルスはどんなウイルスか)

空気感染・飛沫感染；
肺炎、髄膜炎；
少数のウイルスで感染を起こす；
不顕性感染が一定の割合である；
潜伏期にウイルスを排出する。

・我が国の新型コロナウイルス関連ウイルス学的研究が欧米に遅れた理由

(遅れたとの指摘もあるが、そうでもないのではないか)

情報不足	感染者が少ない（特に初期は中国の独走）。 良かった点：公共データベース（GISAID）
バイオセーフティ（BSL3）の規制	P3施設は多数ある（研究者の意識が追いついていないためか実験する者は多くはなかった） 良かった点：感染研の関与（ウイルス株やVeroE6・TMPRSS2細胞の配布など）
カルタヘナ法の規制	タンパク質のcDNA 遺伝子断片のクローニング 当初は大臣確認実験（この措置が妥当であったのか） →2021/2/15 二種告示改訂：機関承認実験 良かった点：大臣承認の迅速審査 遺伝子組み換えウイルス 大臣承認が必要
研究費	良かった点：かなり手当された

《質疑応答》

Q:全国的に大学のウイルス学では実習時間が減少している傾向にある。日本のウイルス学に関する研究の遅れには医学教育上の問題もあるのではないか。

A:確かに、コロナの影響も含めて実習時間が減っていることから、医学教育の問題も研究に影響を及ぼしていると言えるかもしれない。

Q:オミクロン BA.2 の膜融合能は BA.1 より強く、ハムスターでの病原性も BA.2 では強いという査読前論文が出ているが、いかがお考えか。

A:確かにハムスターでは肺の深いところでウイルスが増えやすく、病原性も上がる。一方ヒトで BA.2 での重症化と死亡率を見たとき、BA.1 とは変化がなかったというプレプリント論文が南アフリカから出ている。BA.2 はハムスターでは要注意だが、ヒトではそうないという研究もあり、BA.2 については今後見ていく必要がある。

Q:膜融合能が高くなったのというのは、スパイク蛋白に変化が起きたからか。

A:そう考えてよい。

Q:VeroE6/TMPRSS2 細胞では感染させてから細胞変性効果（CPE）が早くでるといことだが、何日くらいかかるか。

A: だいたい膜融合は1~2日(24~48時間後)に見られる。結果が早く出るので、実験がとてもやりやすい。ただ同じ細胞でオミクロン株を感染させると1~2日遅れ、4日間観察しないと感染が判定できない。

Q: 現在は政府から多くの予算がついているが、例えばAMEDの予算は年度内に使用するものが多い。緊急の実用性だけに拘りすぎると常に世界に遅れていくことになる。基礎研究には長期的に手当すべきと思う。

A: 日本でワクチンが上手くできないのは、長期的にワクチンの基礎研究を進めてこなかったためであるという点は、指摘しておくべきだろう。

Q: 今後の変異の方向性についてはどうなると思われるか。

A: 予想は難しいが、ウイルスが伝播しやすい点を主として考えれば、オミクロン株よりさらに伝播しやすいウイルスが出現して、感染が持続していくことが考えられる。ワクチンについて、これまでは武漢株が基にされてきたが、そろそろオミクロン株対応のものを作れば、効果は上がるだろう。

③「新型コロナウイルスに対するワクチン開発」

野阪哲哉氏(三重大学大学院医学系研究科感染症制御医学・分子遺伝学分野教授)

《講演概要》

- ・ワクチンの種類: 不活化ウイルス、ウイルスの部品(ウイルスタンパク質など)、ウイルスの設計図(mRNA, DNA)人工ウイルス・ウイルスベクター
- ・mRNAワクチンの原理と利点(mRNAワクチンのどこがすごいのか)

UridineをN1-methyl pseudouridineに置換する(核酸修飾)ことで、Toll様受容体に認識されにくく、自然免疫に邪魔されにくく、効率よく蛋白を合成可能となった。

Cap構造を効率よく付加する技術の開発(cap構造は、設計図としてのmRNAに必要)

mRNAの安定化と翻訳効率を上げる配列を追加

mRNAを脂質ナノ粒子で包みこむことで安定化

細胞性免疫を誘導できる。

- ・ワクチン作製には抗原の立体構造が必要

(RSウイルスワクチンの開発が難渋した理由の一つ。ホルマリンで不活化したRSウイルスでは、VAERD(vaccine associated enhanced respiratory diseases)を生じうる。Russell MS et al. Front Immunol 2019;10:597)

- ・抗体依存性感染増強(ADE)

(中和活性が低い(ない)抗体により感染が増強する現象。ADEに打ち勝つ中和抗体活性を誘導できれば問題なし)

・鼻スプレーワクチンによる粘膜免疫誘導

ウイルスが入ってくる場所にこそ免疫が必要。

MERS ワクチンの動物実験で最も有効だったのは経鼻ワクチン (Li Ket al. mBio 2020;11:e00554-20)

SARS-CoV-2 に対するワクチンの動物実験でも経鼻の方が筋注より有効性が高かった。
(Hassan AO et al. Cell 2020;183:169-184)

・ヒトパラインフルエンザ 2 型ウイルス (hPIV2)

・非増殖性 hPIV2 ベクター 気道における粘膜免疫

・三重大とバイオコモ社の新型コロナウイルスワクチン (BC-PIV/S-2PM)

BC-PIV はヒトパラインフルエンザ 2 型ウイルス (hPIV2) を基に、ゲノムの一部遺伝子を欠損させた非伝播型のウイルスベクター。

BC-PIV に新型コロナウイルスタンパク質 (S-2PM) を持たせた改変 hPIV2 ウイルスを作製。

これを鼻スプレーで投与。

ヒトパラインフルエンザ 2 型ウイルスは小児の風邪の原因ウイルスで、乳幼児では 1-4 型を合わせると RS ウイルスに次いで多い。

小児 (主に 5 歳以下) では軽微な風邪症状、下気道炎 (肺炎、細気管支炎) などを起こす。

成人では殆ど無症状

生涯繰り返し感染

ウイルス遺伝子は感染細胞の核に入らないので、宿主細胞の遺伝子への影響なし

強力な転写活性 (独自の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ)

新規ウイルスへのワクチンが、BC-PIV 内に挿入された外来遺伝子を新規ウイルスの抗原遺伝子と入れ替えるだけの操作で出来上がる。(最短 3 週間で新規ワクチンの作製可能)

(Ohtsuka J et al. iScience 2021;24:103379)

・汎コロナウイルスワクチンの可能性

SARS-CoV-1 に感染し生き残った人たちに Pfizer/BioNTech の新型コロナウイルス mRNA ワクチン (BNT162b2) を接種後、さまざまなサルベコウイルス (SARS ウイルス、新型コロナウイルスなど) と広く交差反応する中和抗体 (potent cross-clade pan sarbecovirus neutralizing antibodies) が誘導された。(Tan CW et al. NEJM 2021 385:1401-1406)。なお、SARS-CoV-2 と SARS-CoV-1 は、ベータコロナウイルス属サルベコウイルス亜属 (Sarbecovirus) に属する。

・わが国の今後の課題

従来型のモダリティーのワクチンでは緊急対応が困難。

mRNA ワクチンの緊急時の有用性は実証されたが、国産体制を整える必要がある。

また、副反応が強い点が、特に小児での接種の場合に懸念される。

有効性・迅速対応性/安全性のバランスがとれた次世代型国産ワクチンの開発が必要。

《質疑応答》

Q: 自然に感染した場合とワクチン接種とでは、感染防御率や抑止率は自然感染の方が

高いということになるのか。

A: そうなるが、ただ mRNA ワクチン効果は罹患するより、さらに高い中和抗体が誘導されるので例外的である。一般には自然なアプローチの方が広く免疫誘導されるので、副反応等とのバランスを考えれば、自然感染の方が良いと思う。

Q: 経鼻ワクチンだと発熱や副反応はないと考えてよいのか。

A: 一般に動物実験では経鼻のほうが副反応は少ないので、ヒトでもそれが期待される。

Q: 仮に広域なターゲットの万能ワクチンが開発されたとしても、ブースターは必要か。

またウイルスに対し広域にターゲットとするものを開発する方が良いのか、それとも治療薬として広域ウイルスに対する治療薬を開発する方が良いのか、どちらの戦略が良いか。

A: 基本的には万能ワクチンでもブースターは必要。また、迅速性を考えれば、万能な抗体を作っていくのがベストの方法と思う。

Q: 広範囲での万能ワクチンの開発に期待したいが、あえて肺炎を起こすようなコロナでなく、既知4種の風邪コロナウイルスを材料にワクチンを作れば、安全性も高く簡単ではないか。

A: 少なくともプライムについてはその考えは使えると思う。ただブースター接種については本物でやったほうが良い。

Q: 実際の臨床応用についてはどうやって考えていくのか。海外メーカーとの提携が必要になるか。

A: コロナに関して、日本では特に経鼻のリコンビナントについてはハードルが高い。海外でやることも考えている。

Q: 日本で mRNA ワクチンの開発が遅れたのは、何が問題だったのか。日本の場合、ベクターワクチンに対する一般の忌避観が強かったからか。

A: 一般の忌避感に加え、国内ではレギュレーションが厳しく、カルタヘナ法（遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律）等、安全性とのバランスが難しい点もある。研究者の交渉努力も必要である。

予算は多いが、限られたところにしか出ていない印象で、橋渡しのものに対して広範に予算を出した方が良いのではないか。

④ 《その他の意見》

本分科会の意思の表出については、我が国で新型感染症が発生した際のワクチン開発まで含めて研究開発をどう進めるべきか、その際に必要な政策をどう進めるべきか、という形にまとめてはいかかがか。

—以上—