

(抜粋・要約)

#### ◇背景

SARS-CoV-2感染後およびワクチン接種後、血清中和抗体は速やかに発現し、数カ月間維持される。SARS-CoV-2変異株の出現により、中和抗体の有効性が懸念されている。4種の変異株に関し、SARS-CoV-2感染者およびワクチン接種者の中和抗体反応を比較し、スパイクタンパク質の変異がウイルス中和作用にどのように関連するかを検討した。

#### ◇方法

3グループから血清検体を得た。エモリー大学において、SARS-CoV-2感染症(PCRで確定)の成人入院患者が、発症から5~19日後(2020年7月)に登録された。回復期患者(PCRまたは抗原検査で確定)は、発症から32~94日後(2020年3月~8月)に登録された。mRNA-1273第1相臨床試験の参加者(100 µg接種群)から2回目の接種後14日目に採取され、匿名化された血清検体は、米国国立衛生研究所より入手した。

SARS-CoV-2の元株およびスパイクタンパク質に変異のある新規変異株を代表する4種の変異株を選択し、検討した。

1番目の変異株のnCoV/USA\_WA1/2020(A.1系統)は、元株である武漢株に非常に類似しており、そのスパイクがmRNA-1273ワクチンで使用されている。これは感染性SARS-CoV-2クローンから増殖された。

2番目の変異株であるEHC-083E(B.1系統)は、スパイク内にD614G変異を含み、本研究の時点で主流となっていた流行株である。2020年3月にジョージア州アトランタの患者(1人)の鼻咽頭ぬぐい液の残余検体から分離された(SARS-CoV-2/human/USA/GA-EHC-083E/2020)。

3番目の変異株であるB.1.1.7(SARS-CoV-2/human/USA/CA\_CDC\_5574/2020)は、英国で最初に同定されたもので、感染力が強いため懸念されている。いくつかのスパイク変異が含まれており、2020年12月にカリフォルニア州サンディエゴの患者(1人)の鼻咽頭ぬぐい液の残余検体から分離された。

4番目の変異株であるN501YSARS-CoV-2ウイルスは、複数の新規変異株(本研究の対象のB.1.1.7変異株を含む)に存在する重要なスパイク受容体結合ドメインの変異を含んでおり、前述の感染性クローンから生成された。このウイルスは自然界にはみられない。

生ウイルスに対しFRNT<sup>A</sup>を行った。FRNT<sub>50</sub><sup>B</sup>抗体価は4パラメーターの非線形回帰を用いて補間し、GraphPad Prism ver.8.4.3により幾何平均抗体価(GMT)<sup>C</sup>と95%信頼区間を算出した。Kruskal-Wallis検定を用いて、変異株間のFRNT<sub>50</sub> GMTを比較し、その後Dunnの多重比較事後検定を行った。本研究では $p < 0.05$ (両側)を統計的有意と定義した。

<sup>A</sup> focus reduction neutralization test(フォーカス減少法による中和試験)

<sup>B</sup> インプットしたウイルスの50%を中和する血清の希釈率の逆数

<sup>C</sup> geometric mean titer

## ◇結果

COVID-19急性感染患者の血清検体は20人から提供された(平均年齢56.6歳, 男性50%)。FRNT<sub>50</sub> GMTは, A.1変異株が186(95%CI[90~383]), B.1変異株が110(95%CI[57~209]), B.1.1.7変異株が116(95%CI[62~215]), N501Y変異株が141(95%CI[74~269])であった。変異株間のFRNT<sub>50</sub> GMTの差は統計的に有意ではなかった。

回復期患者の血清検体は20人から提供された(平均年齢45歳, 男性55%)。FRNT<sub>50</sub> GMTは, A.1変異株が168(95%CI[113~249]), B.1が91(95%CI[60~138]), B.1.1.7が145(95%CI[96~220]), N501Yが145(95%CI[76~172])であった。変異株間のFRNT<sub>50</sub> GMTの差は, 統計的に有意ではなかった。

mRNA-1273ワクチン接種者の血清検体は14人から入手した(年齢18~55歳, 男性43%)。FRNT<sub>50</sub> GMTは, A.1変異株が1709(95%CI[1412~2069]), B.1が804(95%CI[632~1023]), B.1.1.7が965(95%CI[695~1341]), N501Yが994(95%CI[777~1272])であった。変異株B.1, B.1.1.7, およびN501YのFRNT<sub>50</sub> GMTの差は, 統計的に有意ではなかった。変異株B.1( $p < .001$ ), B.1.1.7( $p=0.02$ )およびN501Y( $p=0.02$ )のFRNT<sub>50</sub> GMTは, A.1に比べ, 統計的に有意に低かった。

## ◇結論

本研究で, 感染およびワクチン接種により誘導された抗体は, 4種のSARS-CoV-2変異株(B.1, B.1.1.7, N501Yを含む)に対し, 中和活性を示すことが見出された。中和試験ではウイルス感染を阻止する抗体の能力を測定するため, これらの結果から, 感染およびワクチン接種によって誘導される免疫はB.1.1.7変異株に対して保持される可能性が示唆される。さらに新たな変異株の出現に伴い, 感染後およびワクチン接種後の中和抗体反応をモニターすべきである。

本研究の限界として, 検体数が少なかったこと, 選択バイアスが生じた可能性のあること, 臨床アウトカムが欠如していたこと, 中和抗体価と防御がどのように相関するか, などがある。