

(抜粋・要約)

◇背景

Ad26.COVID.Sワクチンは、Wuhan2019株の融合前の安定化したSARS-CoV-2スパイク(WA1/2020株のスパイクタンパク質と同一)を発現した複製欠損ヒトアデノウイルス26型(Ad26)ベクターワクチンである。南アフリカで初めて確認されたB.1.351変異株をはじめ、WA1/2020株に対する中和抗体から部分的に逃避するSARS-CoV-2変異株が出現している。本ワクチンは、B.1.351変異株を含め、症候性COVID-19に対して臨床の有効性が示されているが、SARS-CoV-2の懸念される変異株(VOC)^Aに対し、本ワクチンのヒトでの免疫原性は未だ明らかではない。

本稿では、COV1001第I/II相臨床試験でAd26.COVID.Sの接種を受けた20人において、元株のSARS-CoV-2 WA1/2020とともに、他のVOC(B.1.1.7, CAL.20C, P.1.およびB.1.351変異株)に対しても液性および細胞性免疫応答が示されたことを報告する。

◇COV1001試験について

COV1001試験は多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照I/IIa相試験で、健康な成人を対象として、Ad26.COVID.S(ウイルス粒子 5×10^{10} または 1×10^{11} 個)を1回接種または56日間隔で2回接種するスケジュールで筋肉内投与し、安全性、反応原性、および免疫原性を評価した(ClinicalTrials.gov番号:NCT04436276)。2020年7月29日～8月7日にマサチューセッツ州ボストンの単一施設(ベス・イスラエル・ディーコネス・メディカル・センター)において成人参加者(18～55歳)25人を登録し、免疫原性に関する探索的試験を実施した。参加者は、下記の5つの実験群のいずれかに無作為に割り付けられた(1群あたり5人、Ad26.COVID.Sワクチン接種者20人、プラセボ投与者20人)。

- 1) Ad26.COVID.S(5×10^{10} 個)をDay-1とDay-57に投与(1回目低用量/2回目低用量)
- 2) Ad26.COVID.S(5×10^{10} 個)をDay-1に投与、Day-57にプラセボ投与(低用量/プラセボ)
- 3) Ad26.COVID.S(1×10^{11} 個)をDay-1とDay-57に投与(高用量/高用量)
- 4) Ad26.COVID.S(1×10^{11} 個)をDay-1に投与、Day-57にプラセボを投与((高用量/プラセボ)
- 5) Day-1およびDay-57にプラセボを投与(プラセボ/プラセボ)

◇結果

◇変異株に対する抗体免疫応答

SARS-CoV-2 WA1/2020株、ならびにB.1.351変異株およびその他のVOCに対する抗体応答を評価した。

Day-57において、ルシフェラーゼベースのシュードウイルス中和抗体アッセイを用いて評価した中和抗体価の中央値は、WA1/2020, D614G, B.1.1.7, CAL.20C, P.1, B.1.351の各変異株に対してそれぞれ169, 142, 102, 80, 60, 51であり、Day-71ではそれぞれ340, 190, 121, 133, 102, 67であった。したがって、Day-71での中和抗体価は、WA1/2020と比較して、P.1変異株に対して3.3倍低下、B.1.351変異株に対して5.0倍低下していた。

^A variant of concern

Day-57時点で、ELISA法で測定した、各変異株に対する受容体結合ドメイン(RBD)特異的結合抗体の力価中央値は、WA1/2020, B.1.1.7, P.1, B.1.351の各変異株に対してそれぞれ1772, 1364, 486, 392であり、Day-71時点ではそれぞれ1962, 1682, 714, 683であった。したがって、Day-71での変異株のRBDに対する結合抗体価は、WA1/2020株RBDと比較し、B.1.1.7変異株に対して1.2倍低下、P.1変異株に対して2.7倍低下、B.1.351変異株に対して2.9倍低下していた。

◇変異株に対する細胞性免疫応答

抗体依存性細胞貪食、補体沈着、NK細胞活性化反応は、B.1.351変異株に対してほぼ維持されていた。

S特異的細胞性免疫応答は、Day-57とDay-85に末梢血単核細胞(PBMC)を用いて、プールしたペプチドに対するELISPOTアッセイで評価した。IFN- γ ELISPOTで測定した免疫応答は、Day-57, Day-85とも、WA1/2020株、B.1.351変異株、B.1.1.7変異株、P.1変異株、およびCAL.20C変異株で同等であり、変異株に対する応答性の低下はみとめられなかった。

◇考察

Sadoff JrによるENSEMBLE第III相試験では、米国、ブラジルを含む中南米諸国、南アフリカでAd26.COVS.2.Sの評価が行われた。COVID-19症例から得て配列決定されたウイルスのうち、南アフリカでは95%がB.1.351系統であり、ブラジルでは69%がP.2系統であった。重症・重篤化に対するAd26.COVS.2.Sの防御効果は、28日目までにすべての地域で同程度となり、中等症～重症化に対する防御効果は、南アフリカでは米国に比べてわずかに低下したのみであった。COVID-19に対する防御効果のメカニズムは未だ明らかではないが、中和抗体の低下にもかかわらず、これらの地域で強固な防御効果が得られたことから、中和活性以外の抗体機能やCD8⁺ T細胞応答も防御に関与している可能性が考えられる。

◇結論

本解析データから、Ad26.COVS.2.Sによって誘導される中和抗体反応は、B.1.351およびP.1変異株に対しては減弱したが、中和活性以外の抗体機能(抗体依存性細胞貪食、補体沈着、NK細胞活性化反応)やT細胞応答はこれらのSARS-CoV-2変異株に対してほぼ保たれていることが示された。今回の結果は、SARS-CoV-2のVOCに対するワクチンの防御効果について影響をもつと考えられる