

(抜粋・要約)

◇背景

SARS-CoV-2のB.1.617系統は、2020年10月にインドで同定された。それ以降、インドの一部の地域と英国で主流株となり、さらに多くの国に広がっている。B.1.617系統には、3つの主なサブタイプ(B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.617.3)があり、スパイクタンパク質のN末端ドメイン(NTD)と受容体結合ドメイン(RBD)に多様な変異をもつことから免疫逃避能力が高まっている可能性がある。B.1.617.2はデルタ変異株とも呼ばれ、アルファ株に比べ、感染力が60%高いと考えられており、懸念される変異株(VOC)^Aに指定されている。最近の報告から、B.1.617系統のウイルス株は一部のモノクローナルおよびポリクローナル抗体への感受性が低いことが示されている。

本研究では、インドからの帰国者から感染性デルタ株を臨床分離し、それを用いて、モノクローナル抗体(mAb)へのデルタ株の感受性、およびCOVID-19回復期患者またはワクチン接種者の血清中抗体に対するデルタ株の感受性を、他の株と比較して検討した。

◇結果

◇デルタ変異株の分離と性状解析

デルタ変異株は、インドからフランスに帰国して数日後の有症状患者の鼻咽頭ぬぐい液から分離し、ゲノム配列決定によりデルタ変異株と同定した。特に、D614G株(レファレンスとして使用、B.1系統に属する)に比べ、スパイクタンパク質に9カ所の変異〔NTDに5カ所(T19R, G142D, Δ156, Δ157, R158G), RBDに2カ所(L452R, T478K), フリン切断部位付近に1カ所(P681R), S2領域に1カ所(D950N)〕がみとめられた。この組み合わせの変異は、B.1.617系統の他の株や他のVOCにはみられなかったものである。

◇モノクローナル抗体医薬品のデルタ変異株に対する中和活性

4種の抗体医薬品〔現在承認されているRBDを標的とするmAbであるバムラニビマブ(LY-CoV555), エテセビマブ(LY-CoV016), カシリビマブ(REGN10933), およびイムデビマブ(REGN10987)〕のデルタ変異株に対する抗体価を測定し、比較のため、D614G(B.1)株、アルファ株、およびベータ株についても測定した。これらの抗体医薬品はD614G株を中和し、 IC_{50}^B は $1.2 \times 10^{-3} \sim 6.5 \times 10^{-2} \mu\text{g/mL}$ であった。エテセビマブでは、アルファ株に対する IC_{50} が200倍高くなっていた。以前報告したように、バムラニビマブとエテセビマブはベータ株を中和しなかった。バムラニビマブはデルタ株に対する抗ウイルス活性を失っており、L452RはこのmAbに対する逃避変異であることを示した従来の結果と一致する。エテセビマブ、カシリビマブ、およびイムデビマブは、デルタ株に対しても活性を保持していた。

^A Variant of Concern

^B Inhibitory Concentration 50% (ウイルスの複製を50%低下させる濃度)

◇回復期患者血清のデルタ株に対する中和能

フランスのオルレアン市における感染患者コホートから56人のドナー由来の検体を選び、SARS-CoV-2感染症発症後188日目(中央値)(M6^cと呼ぶ)に採取した血清について、D614G株、アルファ株、ベータ株それぞれの臨床分離株に対する抗体価のED₅₀^dを算出した。デルタ株に対する中和抗体価は、アルファ株に比べて1/4、D614G株に比べて1/6と大きく低下していた。

この中和プロファイルが長期間保持されるか否かを検討するため、別の患者のコホートから47人の血清を採取して解析した。26人はワクチン未接種であったが、21人は検体採取の7~81日前に1回接種を受けていた。検体は発症から12カ月経過後(M12)に採取された。ワクチン未接種者ではM12時点の中和活性は全体的に低く、ベータ株およびデルタ株に対するED₅₀は、アルファ株に比べ1/4に低下していた。M12コホートのうち、ワクチン1回接種を受けた21人の内訳はアストラゼネカ製9人、ファイザー製9人、モデルナ製3人であった。この21人の血清は、ワクチン未接種の回復期患者に比べ、アルファ株、ベータ株、およびデルタ株に対する中和抗体価が劇的に上昇していた。したがって、他の変異株と同様、デルタ株に対しても、回復期患者へのワクチン1回接種は中和抗体による交差反応をブーストする。

◇ワクチン接種者の血清に対するデルタ株の感受性

次に、ワクチンに誘導された抗体が、SARS-CoV-2感染歴のない参加者で、デルタ株を中和するか否かを検討した。オルレアンのワクチン接種者コホートから59人を無作為に選んだ。このうち16人はファイザー製のワクチンの接種を受けていた。この16人は、初回接種後3週間目(W3)とW8(すなわち、2回目接種後5週間目)に血清を採取され、13人はW16にも採取された。59人のうち43人はアストラゼネカ製のワクチンの接種を受けていた。このうち23人の血清は初回接種後(W10)に採取され、残りの20人は2回接種後(W16、すなわち2回目接種後4週間目)に採取された。これらの血清について、D614G株、アルファ株、ベータ株、およびデルタ株に対する抗体価を測定した。

ファイザー製のワクチン接種者の血清について、初回接種後(W3)、中和抗体価はD614G株に対して低く、アルファ株、ベータ株、およびデルタ株に対してはほとんど検出不能であった。2回接種後、抗体価は大幅に上昇したが、アルファ株に比べ、デルタ株に対する中和抗体価は1/3、ベータ株に対しては1/16に低下した。16週間目(W16)でも、抗体価は全体的にやや低下したものの、変異株間で同様の差がみられた。

アストラゼネカ製のワクチンについても同様のパターンがみられた。D614G株およびアルファ株に比べ、デルタ株とベータ株に対しては、初回接種後(W10)に誘導された中和抗体価は低かった。2回接種から4週間後(W16)には中和抗体価は大幅に上昇したが、アルファ株に比べ、デルタ株に対しては1/5、ベータ株に対しては1/9に低下していた。

アストラゼネカ製ワクチンの接種者については、初回接種後、D614G株に対しては74%、アルファ株に対しては61%の接種者が中和した。この割合はベータ株とデルタ株に対しては急激に低下し、それぞれ接種者の4%、9%のみが中和した。アストラゼネカ製ワクチンの2回目接種後4週目では、接種者の95~100%が4株を中和した。

したがって、ファイザー製、アストラゼネカ製のワクチンはともに、初回接種後はベータ株およびデルタ株に対して、有効性が乏しいかまたはまったく有効性がなかった。2回接種後に初めて、デルタ株に対して有効な中和反応が誘導された。

^c Month 6(6カ月目)

^d Effective Dose 50%(50%有効量)

◇考 察

本研究の限界と考えられる点として、解析対象のワクチン接種者が小規模であり、細胞性免疫が検討されなかったことがある(液性免疫応答に比べ、細胞性免疫の方が交差反応性の高い可能性がある)。今後、さらに大規模でかつ長期間の調査により、流行株に対するワクチンの有効性において液性免疫応答がどのような役割を果たすのかが解明される可能性がある。

◇結 論

今回の研究結果から、新興変異株であるデルタ株は、中和作用のあるmAb、およびSARS-CoV-2感染またはワクチン接種により誘導されるポリクローナル抗体に対し、一部とはいえ、重大な逃避を起こすことが示された。