

(抜粋・要約)

◇背景

オミクロン株は、中国の武漢で確認された初期のSARS-CoV-2株と比較して、スパイク(S)タンパク質に少なくとも33個の変異(29カ所のアミノ酸置換, 1カ所の3種のアミノ酸挿入, 3カ所の小欠損)を有することが判明している。注目すべきは、置換29カ所のうち15カ所が、モノクローナル抗体ベースの治療で主要ターゲットとなるSタンパク質のRBD^A領域であった点である。このことから、FDA承認のモノクローナル抗体は、オミクロン株に対して有効性が低い可能性が示されている。

◇方法

本研究では、FDA承認済、または臨床試験中の治療用モノクローナル抗体(単独および併用)について、オミクロン株およびその他のVOC^Bに対する中和能を検討した。生ウイルスに対するFRNT^Cを用いて、ナミビアから来日した旅行者から分離されたhCoV-19/Japan/NC928-2N/2021(オミクロン株;NC928)、2020年2月のSARS-CoV-2初期株であるSARS-CoV-2/UT-NC002-1T/Human/2020/Tokyo(NC002)、ならびにSARS-CoV-2/UT-HP127-1Nf/Human/2021/Tokyo(アルファ株;HP127)、hCoV-19/USA/MD-HP01542/2021(ベータ株;HP01542)、hCoV-19/Japan/TY7-503/2021(ガンマ株;TY7-503)、hCoV-19/USA/WI-UW-5250/2021(デルタ株;UW5250)に対する、各モノクローナル抗体の中和活性を評価した。全ゲノム配列解析の結果、NC928オミクロン株には、Wuhan/Hu-1/2019標準株と比較して、Sタンパク質のRBDにオミクロン変異株に特徴的な15カ所の置換があることが明らかになった。

◇結果

初期のWuhan標準株、および代表的な変異株であるアルファ、ベータ、ガンマ、デルタ各株由来の組換えSタンパク質をコートしたELISAを用いて、7種類のモノクローナル抗体の反応性を確認した。その結果は、既発表データと一致するものであった。これらのモノクローナル抗体は、初期株(NC002)、ならびにアルファ株(HP127)およびデルタ株(UW5250)を低いFRNT₅₀値(1.34~150.38 ng/ml)で中和したが、LY-CoV555(bamlanivimab)のみ、初期株およびアルファ株と比較して、デルタ株に対するFRNT₅₀値が著しく高かった。この結果は、bamlanivimabがデルタ株に対する活性をほぼ完全に消失する一方で、LY-CoV016(etesevimab)、REGN10987(imdevimab)、およびREGN10933(casirivimab)がデルタ株を阻害した先行研究とも一致した。Etesevimabは、試験時の最も高いFRNT₅₀値(>50,000 ng/ml)であっても、オミクロン株(NC928)、ベータ株(HP01542)、およびガンマ株(TY7-503)を中和しなかった。Bamlanivimabは、ベータ株およびガンマ株に対する中和活性が低下し、オミクロン株を中和しなかった。Imdevimabは、ベータ株およびガンマ株に対して高い中和活性を示したが、オミクロン株に対する中和活性は消失した。Casirivimabは、高いFRNT₅₀値(187.69~14,110.70 ng/ml)でベータ株、ガンマ株およびオミ

^A 受容体結合ドメイン

^B variant of concern (懸念される変異株)

^C focus reduction neutralization test (フォーカス減少法による中和試験)

クロン株を中和したが、オミクロン株に対するFRNT₅₀値はベータ株に対する値の18.6倍、ガンマ株に対する値の75.2倍高かった。COV2-2196 (tixagevimab), COV2-2130 (cilgavimab), およびS309 (sotrovimabの前駆体)もベータ株, ガンマ株およびオミクロン株に対する中和活性を維持していたものの, これらの治療用モノクローナル抗体のオミクロン株に対するFRNT₅₀値は, ベータ株またはガンマ株に対する値よりも3.7~198.2倍高かった。

試験を実施したすべてのモノクローナル抗体の組み合わせ(すなわち, etesevimab + bamlanivimab, imdevimab + casirivimab, tixagevimab + cilgavimab)は, 初期のWuhan標準株, アルファ株, およびデルタ株を中和した。Etesevimab + bamlanivimabの組み合わせではガンマ株に対する中和活性が著しく低下し, オミクロン株およびベータ株に対する中和活性は消失していた。Imdevimab + casirivimabの組み合わせでは, ベータ株およびガンマ株に対する活性は維持されたが, オミクロン株に対する阻害能は消失していた。Tixagevimab + cilgavimabの組み合わせは, ベータ株, ガンマ株, およびオミクロン株を阻害したが, この組み合わせにおけるオミクロン株に対するFRNT₅₀値は, ベータ株およびガンマ株に対する値よりも高かった(ベータ株と比較して24.8倍, ガンマ株と比較して142.9倍)。

オミクロン株は, SARS-CoV-2のRNA依存性RNAポリメラーゼ (RdRp)^Dおよび主要プロテアーゼのいずれにも変異を有する。これらの部位はRdRp阻害薬 (remdesivir, molnupiravir) や主要プロテアーゼ阻害薬PF-07304814などの抗ウイルス薬の標的であるため, 上記医薬品のオミクロン株への有効性低下が懸念される。そこで, これら3種類の異なる抗ウイルス薬 (remdesivir, molnupiravir, PF-07304814) について, オミクロン株に対する有効性を評価した。NC928, NC002, HP127, HP01542, TY7-503, およびUW5250に対して, 各抗ウイルス薬の*in vitro* IC₅₀値 (50%阻害濃度) を測定した。3種の抗ウイルス薬に対するオミクロン株の感受性は, 初期株と同程度であった(すなわち, remdesivir, molnupiravir, およびPF-07304814のIC₅₀値はそれぞれ初期株の1.2倍, 0.8倍, 0.7倍であった)。これらの結果から, これら3種の抗ウイルス薬による治療はすべてオミクロン株感染者に有効である可能性が示唆される。

◇考察・結論

本研究の限界は, オミクロン株に感染した患者の治療におけるこれらのモノクローナル抗体および抗ウイルス薬の有効性に関する臨床データがないことなどである。これらの抗ウイルス薬が実際にオミクロン株の感染に対して有効であるかを判断するためには, さらに研究が必要である。結論として, 本研究は, SARS-CoV-2 オミクロン株に対して利用可能な治療選択肢があること, また治療用モノクローナル抗体の中にはオミクロン株に対して有効ではないものもあることを示している。

^D RNA-dependent RNA polymerase