

(抜粋・要約)

COVID-19の原因ウイルスであるSARS-CoV-2の変異株B.1.1.529(オミクロン)は世界中で急速に拡がり、すでに多くの国で主流株となって蔓延している。2022年2月時点で、オミクロン株には4つの異なる亜系統(sublineage) BA.1, BA.1.1, BA.2, およびBA.3.1がある。蔓延しているオミクロン株の多くはBA.1系統に属している。しかしながら、デンマーク、インド、およびフィリピンでは、BA.2系統が主流となりつつある。

Wuhan/Hu-1/2019標準株と比較すると、オミクロン株BA.2系統では、SARS-CoV-2のスパイク(S)タンパク質の受容体結合ドメイン(RBD)(すなわち、モノクローナル抗体を用いた治療の主要なターゲット部位)に16カ所のアミノ酸置換がある。BA.2とBA.1では、この置換16カ所のうち12カ所が共通している。しかしながらBA.2は、RBDにBA.1と異なる4カ所の置換(S371F, T376A, D405N, およびR408S)を有している。以上の知見から、これらの異なるオミクロン亜系統に対するモノクローナル抗体の有効性に差異が生じる可能性が示唆される。

そこで今回、インドから来日した旅行者から分離されたオミクロン株 BA.2 亜系統 hCoV-19/Japan/UT-NCD1288-2N/2022(オミクロンBA.2;NCD1288)に対して、FDA承認済みの治療用モノクローナル抗体の単独使用または併用による中和能を調査した。NCD1288株の全ゲノム配列解析の結果、Wuhan/Hu-1/2019標準株と比較して、Sタンパク質のRBDにオミクロン株の特徴である16カ所の置換が確認された。

生ウイルスを用いてフォーカス減少法による中和試験(FRNT)^Aを行ったところ、LY-CoV016(etesevimab)とLY-CoV555(bamlanivimab)それぞれの単独使用および併用では、BA.2(NCD1288)に対する中和活性が消失した。これらの知見は、筆者らが以前行ったBA.1(hCoV-19/Japan/NC928-2N/2021;NC928)およびBA.1.1(hCoV-19/Japan/NC929-1N/2021;NC929)に関する実験結果とほぼ同じであった。BA.1の亜系統であるBA.1.1では、Sタンパク質にR346K変異がみとめられる。しかしながら、BA.1(NC928)およびBA.1.1(NC929)を中和しないことが以前に示されているREGN10987(imdevimab)は、BA.2(NCD1288)に対する中和活性を有していた。

また、REGN10987+REGN10933(casirivimab)もBA.2は阻害したが、BA.1およびBA.1.1は阻害しなかった。しかしながら、このBA.2に対するFRNT₅₀^B値は、祖先株SARS-CoV-2/UT-NC002-1T/Human/2020/Tokyo(NC002)や他のVOC(懸念される変異株)[アルファ株(B.1.1.7), ベータ株(B.1.351), ガンマ株(P.1), デルタ株(B.1.617.2)]に対する値より43.0~143.6倍高かった。

REGN10933, COV2-2196(tixagevimab), およびCOV2-2130(cilgavimab)はBA.2を中和した。COV2-2196とCOV2-2130の組み合わせは、低いFRNT₅₀値(14.48 ng/ml)でBA.2を阻害したが、このFRNT₅₀値は、祖先株や他のVOCに対する値より1.4~8.1倍高かった。

S309(sotrovimabの前駆体)は、先祖株や他のVOCよりもBA.1およびBA.1.1に対する中和活性が低いことがこれまでに示されているが、本研究で、BA.2に対する中和活性はさらに低いことが示された。このモノクローナル抗

^A focus reduction neutralization test

^B ウイルスによる感染フォーカス数を50%減少させるために必要なモノクローナル抗体の力価

体のBA.2に対するFRNT₅₀値は、祖先株や他のVOCに対する値より12.2～49.7倍高かった。

Remdesivir, molnupiravir, およびnirmatrelvirに対するBA.2 (NCD1288)の感受性は、祖先株および他のVOCと同程度であった(これら3種の抗ウイルス薬の50%阻害濃度は、それぞれ2.5～4.5倍, 0.7～1.6倍, 1.5～3.3倍)。これらの抗ウイルス薬がBA.2による感染症に実際に有効であるかどうかを明らかにするためには臨床研究が必要である。また今回のデータからは、一部の治療用モノクローナル抗体(REGN10987+REGN10933, COV2-2196+COV2-2130, S309)のBA.2に対する中和活性は、以前の変異株に対する中和活性に比べて低いことが示されている。