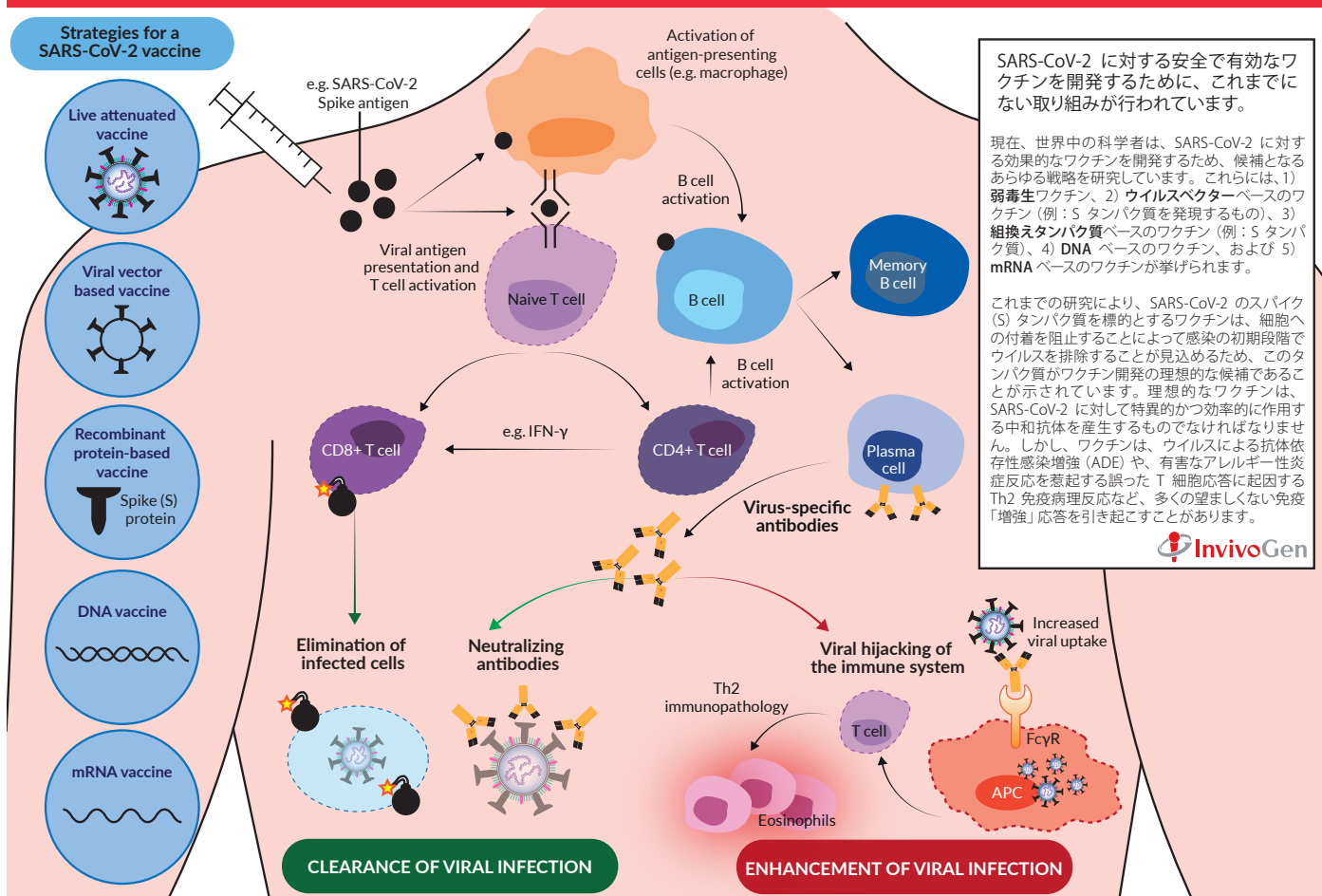


## Developing a successful vaccine against SARS-CoV-2

COVID-19 のパンデミック (世界的大流行) への対応として、ワクチン開発への取り組みが前例のない規模と速さで行われています。重要なことに、SARS-CoV-2 ワクチンは、このウイルスが集団内で定着した場合に、その集団の罹患率と死亡率を低下させるために不可欠となります。現在、SARS-CoV-2 に対する安全で有効なワクチンの開発をめぐる競争が起きています。

## Developing a successful vaccine against SARS-CoV-2



## LESSONS LEARNED FROM PREVIOUS OUTBREAKS

これまでに、このウイルスと密接に関連する  $\beta$ -コロナウイルス、SARS-CoV および MERS-CoV に対して、組換え S タンパク質ベースのワクチン、弱毒化および全粒子不活化ワクチン、そしてウイルスベクターワクチンなど、いくつかのワクチンが開発され、動物モデルで検証されてきました [1]。これらのワクチンの多くは長期的な免疫を誘導しなかったものの、そのほとんどは SARS-CoV または MERS-CoV による感染から動物を防御することが見出されました。また、モデルマウスにおいて肺の損傷や好酸球の浸潤など、ワクチン接種によって合併症が発生した例もあります [2-4]。ウイルスの違いはあるものの、SARS-CoV-2 ワクチンの設計をどのように進めるかに関して、これらのワクチンから多くのことを学ぶことができます。

## CURRENT STRATEGIES BEING EXPLORED FOR VACCINE DEVELOPMENT

現在、世界中の科学者は、SARS-CoV-2 に対する効果的なワクチンを開発するため、候補となるあらゆる戦略を研究しています。COVID-19 のワクチン候補のほとんどは、ウイルスのスパイク (S) タンパク質に対する中和抗体を誘導し、ヒト ACE2 受容体を介したウイルスの取り込みを防ぎ、それによって感染を阻止することを目的としています [3, 5, 6]。この COVID-19 ワクチン開発展望の際立った特徴は、評価されている技術プラットフォームの多様さであり、それには以下のものが含まれます。

- **Live attenuated vaccines:** 毒性が減弱している、改変した「生きた」SARS-CoV-2 ウイルスを使用するもの (例: コドン最適化または変異 E タンパク質 [7])。この戦略は、強力な免疫応答を迅速に誘導できますが、免疫抑制された人に対しては危険な場合があります。
- **Viral-vector based vaccines:** ウイルスのバックボーン (アデノウイルスなど) を使用して、SARS-CoV-2 遺伝子を宿主内に導入するもの。この戦略は、アジュバントを用いることなく免疫原性を高めることができ、頑健な細胞傷害性 T 細胞応答を促進してウイルス感染細胞を排除します。
- **Recombinant protein-based vaccines:** SARS-CoV-2 タンパク質 (S タンパク質など) を使用して、宿主に免疫応答を惹起させるもの。通常、免疫原性を向上させるためにアジュバントと併せて使用されます。
- **DNA vaccines:** プラスミド DNA を使用して SARS-CoV-2 の抗原を発現させ、宿主細胞内に効率的に送達させるもの。現在、ヒト用に承認された DNA ワクチンはありません。
- **mRNA vaccines:** SARS-CoV-2 抗原をコードし、リポソームなどの系を使用して宿主内に送達させるもの。現在、ヒト用に承認された mRNA ワクチンはありません。

現在までのところ、ヒトでの安全性および有効性臨床試験 (I および II 相) に進んだ COVID-19 の最も先進的なワクチン候補には、Moderna が開発した mRNA ベースのワクチン (NCT04283461)、および CanSino Biologicals が開発したアデノウイルス 5 型ウイルスベクターベースのワクチン (NCT04341389) があります。さらに、免疫原性を高めより低用量で使用できるようにすることで、さらに幅広い人々へのワクチン接種を実現するため、AS03 や MF59 などのアジュバントが、組換え S タンパク質ベースの SARS-CoV-2 ワクチンで検討されています。ワクチンが成功と見なされるには、SARS-CoV-2 に対する特異的で効果の高い中和抗体が産生されなければなりません。重要なことに、SARS や MERS に対するワクチン開発におけるこれまでの経験から、有害で望ましくない免疫増強効果が発生する可能性が示されています。したがって、世界に向けて COVID-19 ワクチンが発売される前に、慎重かつ徹底的な検証が必要です。

## MAJOR PITFALLS IN VACCINE DEVELOPMENT

ワクチンは、ウイルスによる抗体依存性感染増強 (ADE) や、有害なアレルギー性炎症反応を惹起する誤った T 細胞応答に起因する Th2 免疫病理反応など、望ましくない免疫「増強」応答を誘導することにより、宿主にとって多くの有害転帰を引き起こすことがあります。

### ● ADE - antibody-dependent enhancement of viral infection

ADE (抗体依存性感染増強) は、ウイルスが自身の感染サイクルを補助するために抗体を利用するプロセスです。ADE の免疫病理学的効果は、さまざまなウイルス感染症で観察されており、その特徴として、抗体媒介性ウイルス侵入増強、および重度の炎症反応の誘発が挙げられます [8, 9]。ADE は、ウイルスに結合した抗体が、マクロファージなどの食細胞性抗原提示細胞 (APC) の表面の FcγR に結合することにより、それらの細胞にウイルスが感染することを可能にします [9]。

MERS および SARS に関するこれまでの研究により、COVID-19 での ADE の可能性に注目が集まっています。MERS-CoV および SARS-CoV のスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン (RBD) を標的とする中和抗体は、*in vitro* において、Fc 受容体を発現するヒト細胞内にそれぞれのウイルスが侵入するのを媒介し得ることが示されています [10]。さらに、COVID-19 感染症の制御に重要な役割を果たすと考えられている T 細胞は、重度の COVID-19 疾患では激減しており [11]、これが ADE に起因する APC 感染によって加速される可能性があります [12]。MERS や SARS とは異なり、SARS-CoV-2 の S タンパク質 RBD は、動物での免疫試験で ADE を誘発することなく頑健な中和抗体応答を惹起できることが、最近報告されています [13]。また、(COVID-19 患者の小規模コホートに基づく) 2 件の試験により、重症度が高いほど IgG 応答が強く、抗体全体の力価も高いことが示されています [14, 15]。このことは、SARS-CoV-2 感染症の ADE の可能性を示唆します [16]。ただし、COVID-19 における ADE の関連性に疑問を呈する専門家もいます。

### ● Th2 immunopathology

一部の科学者は、重症の COVID-19 患者の症状は、Th2 免疫病理反応、すなわち、アレルギー性の炎症 (IL-4、IL-5、IL-13 など) および好酸球の肺への流入を引き起こす、ウイルス特異的 CD4+ T 細胞の Th2 サブセットに偏向した応答亢進を伴う T 細胞応答の調節不全によって、よりうまく説明されると考えています [17]。*in vivo* での SARS-CoV ワクチン開発に関する先行研究では、ワクチン接種後の感染により、ウイルス複製の制御が不全となり、臨床疾患が悪化し、偏った Th2 応答、炎症、および好酸球流入を特徴とする病状が発症することが示されています [4, 17]。興味深いことに、この病理は、ヌクレオカプシド (N) タンパク質を特異的に標的とする抗体に関連付けられる可能性があり [4]、S タンパク質ワクチン接種の研究で見られる病状は減少しています [17]。

## FUTURE DIRECTIONS

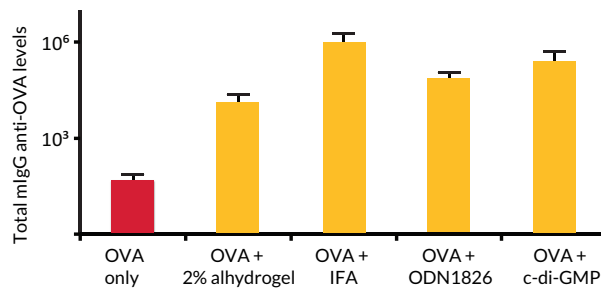
COVID-19 のワクチンを探求することは緊急の課題です。有効なワクチンは、SARS-CoV-2 の蔓延を抑制するうえで重要な役割を果たすことでしょう。しかし、この探求はまだ始まったばかりであり、ウイルスだけでなく、それによって宿主に誘発される特異的免疫応答についても、より多くの情報が必要とされています。

REFERENCES:

1. Roper, R.L. & Rehm, K.E. 2009. SARS vaccines: where are we? *Expert Rev Vaccines* 8, 887-898.
2. Agrawal, A.S. et al. 2016. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccin Immunother* 12, 2351-2356.
3. Amanat, F. & Krammer, F. 2020. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*
4. Bolles, M. et al. 2011. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. *J Virol* 85, 12201-12215.
5. Prompetchchara, E. et al. 2020. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 38, 1-9.
6. Thanh Le, T. et al. 2020. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*
7. DeDiego, M.L. et al. 2007. A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *J Virol* 81, 1701-1713.
8. Taylor, A. et al. 2015. Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections. *Immunol Rev* 268, 340-364.
9. Smatti, M.K. et al. 2018. Viral-Induced Enhanced Disease Illness. *Front Microbiol* 9, 2991.
10. Wan, Y. et al. 2020. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol* 94
11. Qin, C. et al. 2020. Dysregulation of the immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*
12. Ricke, D. & Malone, R. 2020. Medical Countermeasures Analysis of 2019-nCoV and Vaccine Risks for Antibody-Dependent Enhancement (ADE).
13. Quinlan, B.D. et al. 2020. The SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain Elicits a Potent Neutralizing Response Without Antibody-Dependent Enhancement. *Immunity* D-20-00389. (under review)
14. Zhang, B. et al. 2020. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. medRxiv
15. Zhao, J. et al. 2020. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*
16. Cao, X. 2020. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*
17. Tseng, C.T. et al. 2012. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One* 7, e35421

# Vaccine Adjuvants

InvivoGen 社は、前臨床グレードのワクチンアジュバント(研究目的に限る)を幅広く提供しています。これらのアジュバントには、ヒトへのワクチン接種への使用がすでに承認されているものもあれば、alum や乳濁液などの粒子状アジュバントや、CpG ODN、MPLA、Poly (I:C)、環状ジヌクレオチドのようにパターン認識受容体 (PRR) を活性化することが知られている分子など、まだ研究途上のものもあります。InvivoGen 社のアジュバントは、厳格な無菌条件下で調製されているため、無菌性が保証されています。さらに、エンドトキシンの有無の確認と、ロット間の再現性を確保するための徹底的な検査が行われています。



OVA specific antibodies in serum of immunized mice were evaluated 30 days post subcutaneous injection with the OVA antigen alone or in combination with different adjuvants from InvivoGen.

PRODUCT	DESCRIPTION	QUANTITY	CAT.CODE
<b>Alum and Emulsions</b>			
AddaSO3™	AS03-like squalene-based adjuvant	10 ml	vac-as03-10
AddaVax™	Squalene-Oil-in-water - Th1/Th2 response	10 ml	vac-adx-10
Adju-Phos® adjuvant	Aluminium phosphate gel - Th2 Response	250 ml	vac-phos-250
Alhydrogel® adjuvant 2%	Aluminium hydroxide gel (Alum) - Th2 Response	250 ml	vac-alu-250
CFA	Complete Freund's adjuvant - Th1 response	10 ml 6 x 10 ml	vac-cfa-10 vac-cfa-60
IFA	Incomplete Freund's adjuvant - Th2 response	10 ml 6 x 10 ml	vac-ifa-10 vac-ifa-60
Quil-A® adjuvant	Purified triterpenoid saponin	1 g	vac-quil
<b>PRR ligands</b>			
2'3'-c-di-AM(PS)2 (Rp,Rp) VacciGrade™	2'3' bisphosphorothioate analog of c-di-AMP - STING agonist	500 µg	vac-nacda2r
2'3'-cGAMP VacciGrade™	Cyclic [G(2',5')pA(3',5')p] - STING agonist	1 mg	vac-nacga23
c-di-AMP VacciGrade™	Cyclic diadenylate monophosphate - STING agonist	1 mg	vac-nacda
c-di-GMP VacciGrade™	Cyclic diguanylate monophosphate - STING agonist	1 mg	vac-nacdg
CL401 VacciGrade™	Chimeric molecule - TLR2 & TLR7 agonist	5 mg	vac-c401-5
CL413 VacciGrade™	Chimeric molecule - TLR2 & TLR7 agonist	5 mg	vac-c413-5
CL429 VacciGrade™	Chimeric molecule - TLR2 & NOD2 agonist	5 mg	vac-c429
Flagellin FliC VacciGrade™	Recombinant flagellin from <i>S. typhimurium</i> - TLR5 agonist	50 µg	vac-fla
Imiquimod VacciGrade™	Imidazoquinoline compound -TLR7 agonist	5 mg	vac-imq
LPS-EB VacciGrade™	Lipopolysaccharide from <i>E. coli</i> O111:B4 strain - TLR4 agonist	5 x 10 <sup>6</sup> EU	vac-3pelps
MPLA-SM VacciGrade™	Monophosphoryl lipid A from <i>S. minnesota</i> R595 - TLR4 agonist	1 mg	vac-mpla
MPLAs VacciGrade™	Synthetic monophosphoryl lipid A - TLR4 agonist	1 mg	vac-mpls
ODN 1585 VacciGrade™	CpG ODN, Class A (murine) - TLR9 agonist	1 mg	vac-1585-1
ODN 1826 VacciGrade™	CpG ODN, Class B (murine) - TLR9 agonist	1 mg	vac-1826-1
ODN 2006 VacciGrade™	CpG ODN, Class B (human) - TLR9 agonist	1 mg	vac-2006-1
ODN 2395 VacciGrade™	CpG ODN, Class C (human/murine) - TLR9 agonist	1 mg	vac-2395-1
Pam3CSK4 VacciGrade™	Synthetic triacylated lipoprotein - TLR1/2 agonist	1 mg	vac-pms
Poly(I:C) (HMW) VacciGrade™	Polyinosine-polycytidylic acid -TLR3 agonist	10 mg	vac-pic
R848 VacciGrade™	Imidazoquinoline compound -TLR7/8 agonist	5 mg	vac-r848
TDB VacciGrade™	Synthetic analog of the cord factor - Mincle agonist	2 mg	vac-tdb

For more information, please visit : [www.invivogen.com](http://www.invivogen.com)

USA : TEL : 858 457 5873 / FAX : 858 457 5843 • EUROPE : TEL : +33 (0)5.62.71.69.39 / FAX : +33 (0)5.62.71.69.30  
HONK KONG : TEL : +852-36223480 / FAX : +852-36223483

