

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン接種と免疫応答

飯沼由嗣*

SARS-CoV-2 vaccination and immune response

Yoshitsugu IINUMA

Key words: SARS-CoV-2, vaccine, neutralizing antibody, cell-mediated immunity, variant

1. はじめに

2019 年末中国武漢に突如として出現した新種のコロナウイルスである、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は、急速に世界に拡大し、パンデミックの状態となった。ウイルス発生直後から、治療薬とともにワクチンの開発が始まり、その中でも新規プラットフォームワクチンである mRNA ワクチンの非常に高い有効性が示され、2021 年 2 月にはわが国でも異例のスピードで特例承認された。その後 mRNA ワクチン以外のプラットフォームでもワクチンの開発が進み、国内でも承認されてきている。この中でも、わが国においては主に mRNA タイプの新型コロナワクチンが使用されている。当初高い有効率を示した mRNA ワクチンも、時間の経過に伴う有効性の低下、また変異株の出現による有効性の低下が示され、ワクチン接種後のブレイクスルー感染も多発している。実際に、ワクチン接種率の高いわが国においても、2023 年初頭の段階では、オミクロン変異株による大規模な感染拡大がわが国でおこっている。一方で、重症化防止効果は比較的維持されるとされ、重症化率や死亡率は著明に低下してきている。本稿は、開発時のデータや、その後の変異株に対する有効性、変異株（オミクロン株）対応ワクチンの意義などについて述べたい。

2. わが国で承認されている新型コロナワクチンの概説（表 1）¹⁾

表 1 にわが国で承認されている新型コロナワクチンの概要を示す。mRNA ワクチンはわが国の新型コロナワクチンで最も多く用いられている。副反応としては、局所反応や、発熱、頭痛などの全身症状が高頻度に発生する。アナフィラキシーは心筋炎などの重篤な副作用も報告されているが、頻度は非常に低い。変異株対応へのスピードも速く、ワクチンの有効性も高いため、わが国において基軸となるワクチンとなっている。当初 2 回接種を基本に設計されたが、時間経過に伴う効果の減弱やワクチン逃避性の高い変異株の出現により、3 回目、4 回目の接種、さらには 2023 年初頭に流行しているオミクロン株対応ワクチンが開発され、接種が進められている。

mRNA ワクチンとともに、比較的早期に開発されたワクチンとしてウイルスベクターワクチンが挙げられる。しかしながら、その発症予防効果は、mRNA ワクチンよりも劣り、比較的若年成人に重篤な合併症である血栓塞栓症の合併症の頻度が高いとされることもあり、原則 40 歳以上が対象となっている。このワクチンは、ヒト細胞内への導入のためウイルスベクターが用いられているが、ベクターに対する免疫（抗体）も産生されるため、追加接種の効果は低下すると考えられている。このような背景から、国内での使用量は非常に少なく、2022 年 9 月 30 日に供用中止となった。組換えタンパクワクチンは、最後に承認されたワクチンであり、アナフィラキシーなどの副作用により mRNA ワクチンを接種できない場合を中心に接種が進められている。

*責任者連絡先：
金沢医科大学臨床感染症学
〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1
Tel: 076-218-8452, Fax: 076-218-8453
E-mail: yiinuma@kanazawa-med.ac.jp

表1 わが国で承認されている新型コロナワクチン

製剤名	製薬会社	ワクチンの種類	用法	対象者	特徴、副作用等
コミナティ筋注	ファイザー／ ビオンテック	mRNA	初回（3週間隔2回） 3回目（5ヶ月以後）	生後6ヶ月以上	高い有効性 乳幼児・小児への適応拡大
スパイクバックス 筋注	モデルナ		オミクロン株対応2価ワ クチン（2回以上接種し た5歳以上、前回接種後 3ヶ月以上）	12歳以上	変異株対応ワクチンの開発 局所症状、発熱、頭痛等 アナフィラキシー、心筋炎 （低頻度）
ヌバキソビット 筋注	ノババックス／ 武田	組換え蛋白質	初回（3週間隔2回） 3回目（6ヶ月以後）	18歳以上	局所症状、倦怠感、頭痛等 mRNA ワクチンに匹敵する 有効性
バキスゼブリア 筋注	アストラゼネカ	ウイルスベクター	4～12週間隔で2回	18歳以上 （原則40歳以上）	発症予防効果は他のワクチ ンに劣る 血栓塞栓症 （2022/9/30で供用終了）

表2 VOC（Variants of Concerns、懸念される変異株）

WHO 命名	ウイルス系統	主なスパイク蛋白質 遺伝子の変異	初検出時期と国 （日本国内での流行）	感染伝播性 （従来株比）	重症化リスク	免疫逃避性
α	B.1.1.7	N501Y, D614G, P681H	2020年9月 英国（第4波）	43～82%上昇	やや上昇	ほぼ同等
β	B.1.351	K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	2020年10月 南アフリカ	1.5倍上昇	上昇	上昇
γ	P.1	K417T, E484, N501Y, D614G, H655Y	2020年12月 ブラジル	2.6倍上昇	不変～上昇？	αとβの間
δ	B.1.617.2	L452R, T478K, E484Q, D614G, P681R, D950G	2020年10月 インド（第5波）	αから41%上昇	1.85～4.9倍	上昇
ο*	B.1.1.529	K417N, T478K, N501Y, P681R など約30カ所の 変異、3カ所の欠失等	2021年11月 南アフリカ（第6波以後）	δ株より高い	δより低い	上昇（他のVOC を上回る）

*オリジナルのο株（BA.1, BA.2）から派生したBA.4およびBA.5の亜型が出現流行し、さらに派生したBA.1やXBBなどの亜型の出現と流行がみられる（2023年1月現在）。

ワクチンの有効性（Vaccine effectiveness）は、ワクチン接種により、被接種者の体内に構築された獲得免疫により、感染、有症状発症、入院（重症化）、死亡などの転帰がどの程度防げるかを示す指標である。mRNA ワクチンの想像を遙かに上回る有効性は、パンデミック収束にむけて大きな前進となったものの、ワクチン逃避性の高い新たな変異株の出現により大きな流行が繰り返されてきている（表2）。

3. mRNA ワクチンの免疫原性について

ファイザー／ビオンテック社の mRNA ワクチン（BNT162b2）は、SARS-CoV-2 のスパイク蛋白質の全長をコードする一部修飾された遺伝子（mRNA）が分解を防ぐために脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle: LNP）に包まれたワクチンである。スパイク蛋白質がワクチンのターゲットとして選ばれたのは、スパイク蛋白質の受容体結合ドメイン（receptor binding

domain: RBD) がヒトの上気道や肺などに発現される ACE2 受容体に結合し、感染するためである。モデルナ社の mRNA ワクチン (mRNA-1273) もほぼ同様の製法とされる。表 1 に示す mRNA ワクチン以外のワクチンも、スパイク蛋白質をターゲットして作成されている。不安定な mRNA を有効なワクチンとして用いることに成功したのは、研究者たちの長年にわたる絶え間ない努力の賜である²⁾。

mRNA ワクチンは、筋肉注射後に筋肉細胞や樹状細胞やマクロファージに取り込まれ、スパイク蛋白質が細胞内で産生放出される。放出されたスパイク蛋白質はマクロファージなどの抗原提示細胞に貪食され、また抗原提示細胞である樹状細胞からは直接、MHC クラス II を介して CD4+T 細胞へと提示され、B 細胞が活性化され、SARS-CoV-2 のスパイク蛋白質に対する特異的抗体が産生される。また MHC クラス I を介して CD8+T 細胞に提示され、細胞障害性 T 細胞 (キラー細胞) への分化を促す³⁾。細胞内では、mRNA や LNP がアジュバントとして自然免疫を刺激する働きがあり、免疫誘導を強く促進するとされる。このように、mRNA ワクチンは、スパイク蛋白質に対する特異的抗体のみならず、細胞性免疫も誘導される。mRNA ワクチンによる抗体はスパイク蛋白質に対する抗体 (抗 S 抗体) のみが産生されるが、自然感染した場合には、抗 S 抗体以外に、ヌクレオカプシド蛋白質に対する抗体 (抗 N 抗体) も産生されるため、自然感染の指標となる。また、RBD に対する抗体が、ウイルスの中和とともに、ヒト細胞内への侵入を防ぎ、感染防御において最も重要と考えられている。

SARS-CoV-2 の侵入門戸は、気道粘膜、特に上気道の粘膜が中心と考えられる。このため、感染防止のためには、気道粘膜での分泌型 IgA の役割が重要となる。分泌型 IgA は、生ワクチン接種により誘導されるため、持続的かつ高い感染予防効果が期待される。mRNA ワクチンでは、分泌型 IgA が被接種者の唾液中に BNT162b2 で 54.7% (29/53)、mRNA-1273 で 84.6% (11/13) 検出される⁴⁾。ワクチンによる気道の分泌型 IgA の産生誘導には注射ワクチンでは不可能であり、局所投与が必要とされてきたが、mRNA ワクチンの強い免疫誘導作用により、分泌型 IgA が

誘導されるものと考えられ、高い感染防止効果の理由の一つとされている。

4. SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの免疫原性と臨床効果

SARS-CoV-2 が出現してまだ 1 年未満の 2020 年末に、米国を中心とした多国間共同プラセボ対照観察者盲検ピボタル有効性試験による BNT162b2 の安全性および有効性を評価した論文⁵⁾ が発表され、その非常に高い有効性は世界に衝撃を与えた。4 万人以上が参加した本臨床試験において、2 回目の接種後 7 日以上経過してから発症した COVID-19 (SARS-CoV-2 感染症) 症例は BNT162b2 接種群で 8 例、プラセボ接種群で 162 例であった。BNT162b2 は COVID-19 の予防に 95% の有効性を示したことになる [95% 信頼区間 (CI) [90.3~97.6]]。年齢、性別、人種、民族、ベースライン時の BMI、および併存疾患の有無によって定義されるサブグループにおいても、同様のワクチン効果 (およそ 90~100%) が観察された。また、初回接種後に発症した重症 COVID-19 の 10 例のうち、9 例はプラセボ接種者に、1 例は BNT162b2 接種者に発生し、重症化防止効果も示されている。その後様々な国および研究者による同様のデータが多数発表されている。

健康な成人 (18~55 歳) を対象とした追加の臨床試験⁶⁾ から、2 回目接種後 1 週間で、SARS-CoV-2 に対する 50% 中和抗体価 ($pVNT_{50}$) は、感染後回復血清サンプルより最大 3.3 倍高くなっていた。一方で、wild type 株 (武漢株) と比較して、変異株 (β 株) では、150 : 30 or 33 と約 1/5 に低下していた。これは、抗体による感染防御に最も重要な RBD に対する抗体が、RBD の変異により、親和性が低下するためである。これに対して、細胞性免疫は、RBD のみならず多種多様なスパイク蛋白質の epitope を、T 細胞リセプター (TRC) が認識し、感染細胞を攻撃することができるため、変異株の影響を受けにくいとされる⁷⁾。

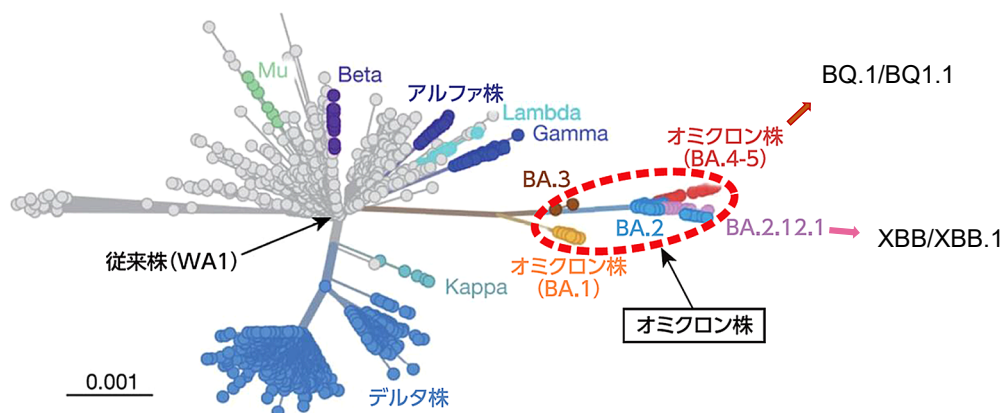


図1 SARS-CoV-2の変異株の系統樹

オミクロン株は、それまで出現した変異株と比較して、遺伝子変異が大きく、他のすべての変異株よりも免疫逃避性が高いため、ワクチン接種後のブレイクスルー感染や再感染のリスクが高い。さらに、オミクロン株から派生出現したXBBやBQ1などの変異株の流行がみられている。厚生労働省リーフレットより、追記。

5. オミクロン株の出現と追加接種（ブースター）の推進

2021年4月ころより成人を対象として推進されたワクチン接種は、2021年10月には約80%ほどの接種率となり、国内の感染者数も激減した。しかしながら、2022年に入り、オミクロン株の流行が始まると、同株による感染が急速に拡大した。オミクロン株は、これまでの変異株と比較して、スパイク蛋白質の変異が非常に多く、遺伝学的に大きく異なる（図1）^{8,9)}。2022年初頭の流行の原因として、オミクロン株の変異の大きさ等による高いワクチン逃避性およびワクチン接種後の時間経過による中和抗体価の低下が考えられた。新型コロナワクチンは武漢株から作成されており、オミクロン株に対する免疫原性は大きく低下している。BNT162b2の2回接種後の中和抗体価は、武漢株に対して、オミクロン株では1/23に低下していた¹⁰⁾。mRNA-1273では、2回接種後の中和抗体価は欧州株の1/41～1/84と低下し、重症化防止効果の低下も報告された¹¹⁾。わが国でもオミクロン株の流行が始まった2022年1月に行われた国立感染症研究所の症例対照研究では、感染／発症予防効果が2回接種後4～6か月で49%と報告されている¹²⁾。

このため、わが国でも2022年初頭からまずは高齢

者や基礎疾患のある方、医療関係者などを中心に3回目の追加接種が推進された。BNT162b2、mRNA-1273ともに、追加接種前のオミクロン株に対する中和抗体価は、非常に低かったが、3回目接種後には大きく上昇し、2回接種後の野生株に対する中和抗体価とほぼ同等となったと報告されている^{13,14)}。3回目接種による、発症予防効果および重症化防止効果の回復について、数多くの報告がみられる¹⁵⁾。また、mRNAワクチン以外のワクチンとの交互接種の臨床試験も行われており、その免疫原性と安全性について報告されている^{16,17)}。この結果に基づき、3回目のワクチン接種については、BNT162b2、mRNA-1273およびノババックス／武田社の組換え蛋白ワクチンが認可されている。

しかしながら、3回目接種後比較的短期間に効果は減弱し、BNT162b2、mRNA-1273ともに、3回目接種10週間後には発症予防効果は50%以下になると報告された^{18,19)}。3回目の接種が高齢者以外に対象が拡大する中で、オミクロン株の流行は徐々に収束に向かっていったが、2022年7月頃から、オミクロン株のオリジナル株（BA.1および2）からさらに変異した亜型であるBA.4および5の流行も重なり、7月以後過去最大の流行状況となった。このため、同年6月から、高齢者とハイリスク者を対象とした4回目の接種が行われた。

4回目接種の免疫原性は、3回接種から約7か月経過した高齢者群への接種により抗スパイク蛋白質抗体価がBNT162b2で1.54倍、mRNA-1273で1.99倍に上昇し、細胞性免疫能の上昇もみられた²⁰⁾。4回目接種の感染予防に関する有効性に関しては、オミクロン株流行下のイスラエルのデータからは、3回接種群の感染率が4回接種群より2倍、重症化率は3.5倍高くなっていた²¹⁾。しかしながら、この感染予防効果は接種後3週をピークに低下し、8週後にはほぼ効果がみられなくなった。一方で、重症化予防効果は6週後でも保たれていた。

4回目接種の有効性の短期間での減衰は、オミクロン株との遺伝子の変異の大きさも原因と考えられ、この間オミクロン株に対応したmRNAワクチンの開発がすすめられた。BA.1と従来株その後BA.4/5と従来株の2価ワクチンが開発され、2022年秋、わが国でも承認され、接種が開始された。本ワクチンは3回目以後の追加接種として1回接種のみ承認され、最終接種から3ヶ月間隔での接種が認められた。ファイザー／ビオンテック社のBA.4/5を含む2価ワクチンでは、55歳以上の対象者でオミクロン株BA.4およびBA.5に対する中和抗体価が13.0倍上昇し、従来タイプでは2.9倍にとどまった²²⁾。またモデルナ社の同2価ワクチンでは、4.9倍の上昇がみられたと報告された²³⁾。ただし両ワクチンともに、オミクロン株の派生型(BQ.11, XBB)に対して、免疫原性は低下していた。米国CDCは、2022年9月～11月にかけて、この2価ワクチンの有効性を評価し、65歳以上を対象として73%の入院防止効果が得られたと報告した。この間、米国ではBA.5からより免疫逃避性の高い亜型であるBQ1やXBB1.5への置き換わりが進んでいた時期であり、これらの変異株への有効性も期待される²⁴⁾。また、BA.4/5を含む2価ワクチンにより、BA.1、BA.5以外の新たな変異株(BQ.1.1, XBB等)に対して、従来株の4回接種に比較して、1.5～2.6倍の高い中和抗体価を示したと報告されている²⁵⁾。国内の報告では、2価ワクチン(BA.1)接種後14日以降で73%(95%CI 49–85)、2価ワクチン(BA.4/5)接種後14日以降で69%(95%CI 32–86)の発症予防効果が報告されている²⁶⁾。

6. おわりに

SARS-CoV-2に対する、mRNAワクチンの開発と実社会における高い有効性は、パンデミック収束への朗報となった。しかし、その後SARS-CoV-2は短期間で変異を繰り返し、今なお人類の脅威となっている。オミクロン株は、デルタ株などに比較して病原性は低いとされるが、ワクチン未接種のハイリスク者では、インフルエンザなどと比較して遙かに高い重症化率を示す。世界は、パンデミックからエンデミックへのプロセスを歩んでいるところであるが、そのプロセスの中で可能な限り犠牲者を少なくするために、より有効性の高いワクチンや治療薬の開発などの研究基盤とレジリエンスの高い医療体制の整備が求められている。

著者の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし

文献

- 1) 日本感染症学会ワクチン委員会・COVID-19ワクチン・タスクフォース：COVID-19ワクチンに関する提言（第5版），2022年10月4日。
- 2) Dolgin E: The tangled history of mRNA vaccines. *Nature* **597**: 318–324, 2021.
- 3) Bettini E, Locci M: SARS-CoV-2 mRNA vaccines: Immunological mechanism and beyond. *Vaccines (Basel)* **9**: 147, 2021.
- 4) Ketas TJ, Chaturbhuj D, Portillo VMC, et al.: Antibody responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccines are detectable in saliva. *Pathog Immun* **6**: 116–134, 2021.
- 5) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al.: Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med* **383**: 2603–2615, 2020.
- 6) Sahin U, Muik A, Vogler I, et al.: BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature* **595**: 572–577, 2021.
- 7) Tarke A, Coelho CH, Zhang Z, et al.: SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell* **185**: 847–859.e11, 2022.
- 8) 厚生労働省リーフレット：オミクロン株に対応した2価ワクチンの接種が開始されます（第2報），2022年10月21日。
- 9) WHO: Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern).
- 10) Muik A, Lui BG, Wallisch AK, et al.: Neutralization of

- SARS-CoV-2 Omicron by BNT162b2 mRNA vaccine-elicited human sera. *Science* **375**: 678–680, 2022.
- 11) Pajon R, Doria-Rose NA, Shen X, et al.: SARS-CoV-2 Omicron variant neutralization after mRNA-1273 booster vaccination. *N Engl J Med* **386**: 1088–1091, 2022.
 - 12) 国立感染症研究所. 新型コロナワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告 (第三報). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10966-covid19-71.html>. Accessed Jun 20, 2022.
 - 13) Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, et al.: mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell* **185**: 457–466.e4, 2022.
 - 14) Seki Y, Yoshihara Y, Nojima K, et al.: Safety and immunogenicity of the Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 mRNA third booster vaccine dose against the BA.1 and BA.2 Omicron variants. *Med (N Y)* **3**: 406–421.e4, 2022.
 - 15) Au WY, Cheung PP: Effectiveness of heterologous and homologous covid-19 vaccine regimens: Living systematic review with network meta-analysis. *BMJ* **377**: e069989, 2022.
 - 16) Munro APS, Janani L, Cornelius V, et al.: Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): A blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* **398**: 2258–2276, 2021.
 - 17) Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, et al.: Homologous and heterologous Covid-19 booster vaccinations. *N Engl J Med* **386**: 1046–1057, 2022.
 - 18) Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al.: Covid-19 vaccine effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) variant. *N Engl J Med* **386**: 1532–1546, 2022.
 - 19) Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, et al.: Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nat Med* **28**: 1063–1071, 2022.
 - 20) Munro APS, Feng S, Janani L, et al.: Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): A multicentre, blinded, phase 2, randomised trial. *Lancet Infect Dis* **22**: 1131–1141, 2022.
 - 21) Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al.: Protection by a fourth dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *N Engl J Med* **386**: 1712–1720, 2022.
 - 22) Zou J, Kurhade C, Patel S, et al.: Improved neutralization of Omicron BA.4/5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with bivalent BA.4/5 vaccine. *bioRxiv*, 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.17.516898>
 - 23) Chalkias S, Whatley J, Eder F, et al.: Safety and immunogenicity of Omicron BA.4/BA.5 bivalent vaccine against covid-19. *medRxiv*, 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.12.11.22283166>.
 - 24) CDC: Early estimates of bivalent mRNA vaccine effectiveness in preventing COVID-19—associated hospitalization among immunocompetent adults Aged ≥65 Years—IVY Network, 18 States, September 8–November 30, 2022. *MMWR* **71**: 51–52, Dec 30, 2022.
 - 25) Davis-Gardner ME, Lai L, et al.: Neutralization against BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB from mRNA bivalent booster. *N Engl J Med*. 2022 Dec 21. doi: 10.1056/NEJMc2214293. Online ahead of print.
 - 26) 国立感染症研究所. 新型コロナワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告 (第五報). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/11688-covid19-9999.html>. Accessed Dec 13, 2022.