



超高齢社会におけるアンチエイジング・サイエンス4 ～新型コロナウイルス変異株と3回目のワクチン接種～

大阪医科大学内科学講座

主任教授 志水 秀郎（大31）

【はじめに】

2021年夏の号では、新型コロナウイルスワクチンについて、その原理と本学における接種状況を解説させて頂きました。SARS-CoV-2 ウイルスの基本情報や疫学、ワクチンの種類についての詳細は既刊前号をご参照ください。今回はウイルスの変異株、特にオミクロン変異株についての特徴と3回目のワクチン接種の効用について述べてゆきたいと考えます。

【変異体】

最初に変異について簡単に紹介しておきます。現在、変異体はイギリスで発見されたアルファ（ α ）からコロンビアで発見されたミュー（ μ ）までありますが、WHOの重症度分類において懸念される変異体（VOC: Variant of Concern）に指定されているのは、 α （イギリス：2020/9）、 β （南アフリカ：2020/05）、 δ （ブラジル：2020/11）、 γ （インド：2020/10）とこの秋に南アフリカで報告されたオミクロン（ $\omicron$ ：2021/11）です。ウイルスは宿主に感染することで自らを複製して増殖を繰り返してゆきますが、新型コロナウイルスの場合もRNA複製の際に一定の確率でミスが生じ、RNAを構成する塩基の配列が変わることで形質変化（伝播性、病原性、免疫応答性）をもたらせる「変異」が発生します。1塩基の変異は3塩基毎に→1アミノ酸への翻訳により形質変化をもたらせることとなりますが、例えばN501Y変異体というのは501番目のアミノ酸がN（アスパラギン）からY（チロシン）に変わったということの意味しています。同様にE484K変異株は484番目

のアミノ酸がE（グルタミン酸）からK（リジン）に変異したことを表しますが、これらのアミノ酸の変異は蛋白の構造に変化を生じてウイルスの感染力や増幅力に変化を与えます。具体的にN501Y変異はイギリス型、南アフリカ型、ブラジル型で変異が確認されており、特にイギリス型B.1.1.7（ α 型変異株）は、従来株（武漢）に比べて、40-50%高い伝播率（Cell 2021）を有しており、従来の1.68倍の致死率が報告されています（BMJ 2021, 372）。一方でインド株においてみられるL452R変異はヒト白血球抗原（HLA-A24）を介する細胞性免疫から逃れることが報告されており、伝播性（感染率）と病原性（重症化度）の双方において1.85倍のリスクがあることが報告されています（Lancet 2021, June）。人口の約6割がHLA-A24を有する日本人ではワクチン効果の低下など免疫応答の脆弱化が懸念されています。その他、アミノ酸を欠失するdeletionという変異もあり、宿主への接着部位であるスパイク蛋白（既刊参照）を検出するPCR検査において del 69-70 欠失変異があると従来のPCRでは検出出来ずに本来は陽性であるのに陰性と診断される偽陰性の症例がイギリスで数多く報告されています。

【オミクロン変異株】

2021年11月26日に、WHOはこの新たな変異ウイルス（B.1.1.529）に「オミクロン」（ $\omicron$ ）というラベル付けをし「懸念される変異体（Variant of Concern）」に分類しました。

南アフリカ共和国のハウテン州において、デルタ変異体による流行が収束しはじめたところで、新たな流行の波が起こりオミクロンが多く検出さ

れました。オミクロン株では50か所以上の変異が認められており、少なくとも32か所はスパイクタンパク質にみられ、特に受容体と結合する部位において10-15の変異があることが報告されています。(図1：オミクロン変異部位) これらのオミクロン変異が今後の伝播性や病原性にどのようなかかわってくるのか見てゆきましょう。

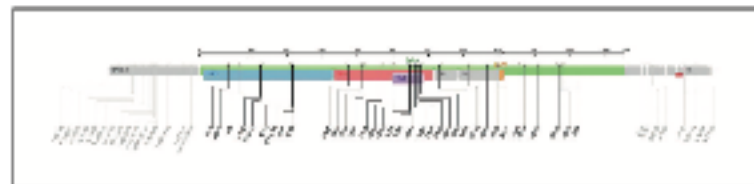


図1：オミクロン株の変異点

【オミクロン（o）変異の伝播性、病原性、免疫応答性】

o変異については従来の変異よりも感染の足場となるヒトACE2受容体（既刊参照）への親和性が高くなっており感染力の強さが伺えます。伝播性について南アフリカ共和国のハウテンでの入院患者数をみてみると、従来株やベータ、デルタ変異株に対してoが急速に立ち上がっていることからその伝播性の高さが指摘されています（図2左：Finantial time 2021 Dec）。一方で死者数はデルタ変異株に比べて有意に減少していますが、発生から十分な時間が経っていないので今後のDataの蓄積をみてゆく必要があると考えます（図2右）。このo変異の特徴として、従来株やデルタ変異では肺実質での感染増殖が主でしたが、oでは肺よりも気管支を主として増殖を起こしや

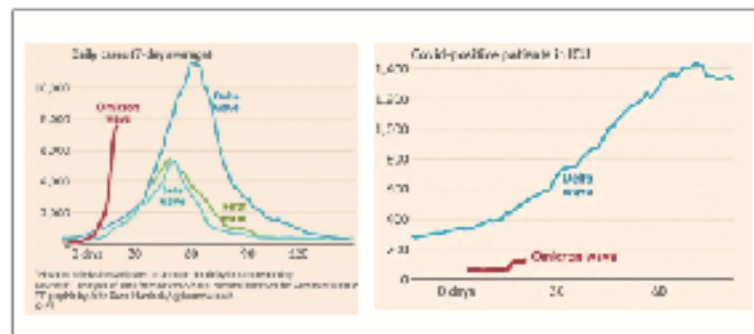


図2：ハウテンにおける変異株別、入院患者数（左）・重症化数（右）（水色：デルタ株、赤：オミクロン株）

すいことが報告（HKU 2021 Dec）され、世に言う“肺炎を伴う重症化は低いのではないか”という理由の一つになるかもしれません（図3）。一方で家庭内での伝播率（2次感染）はdelta変異が10.7%（10.5-10.8）であるのに対して、o変異では21.6%（16.7-27.4）と概ね2倍の伝播

性を有することが報告されています（UK Health Security Agency 2021 Dec）。

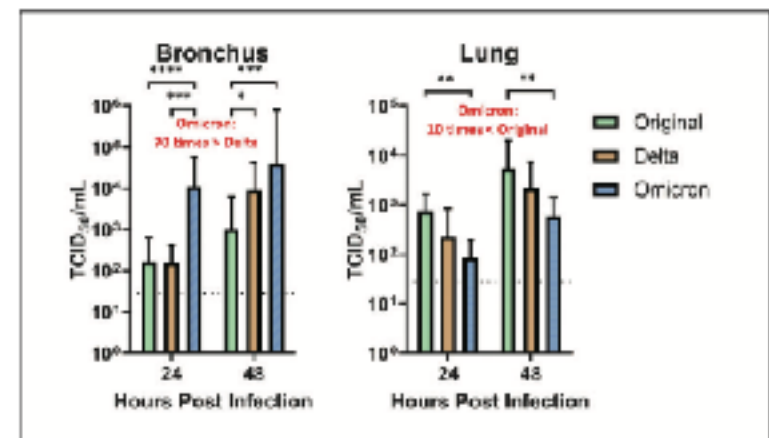


図3：オミクロン変異株は、肺実質（右）よりは気管支（左）で感染・増殖しやすい（緑：武漢型、黄色：デルタ型、青：オミクロン型）

【ワクチンの効用（中和抗体価の推移）】

2021年12月現在の国内でのワクチン接種率（2回接種）は77.7%（9850万人：全人口比）、65歳以上では91.6%（3275万人）となっており高い接種率を誇っています。ところで2回目の接種を終えて8カ月が過ぎようとする今、どれほどの抗体価が残っているのでしょうか。

図4のグラフは2度のワクチン接種を終えた後の新型コロナウイルスへの再感染と重症化を経時的に見たものです。この結果からワクチン接種後6カ月くらいまでは重症化抑制効果がみられますが（図4B）、一方で5カ月ほど経過すると再感染予防の効果は薄れてくることが伺えます（図4

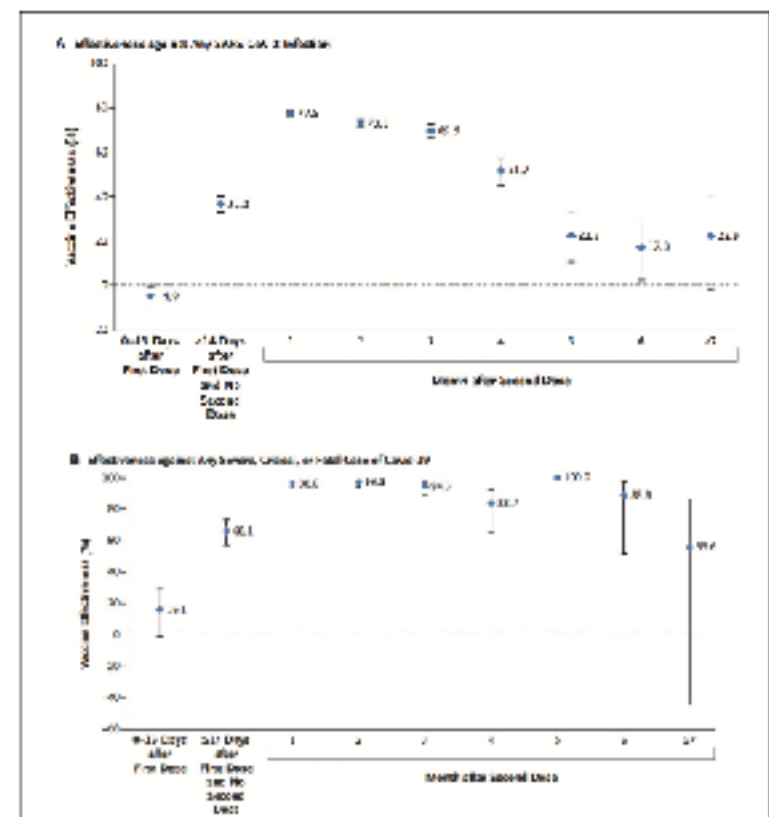
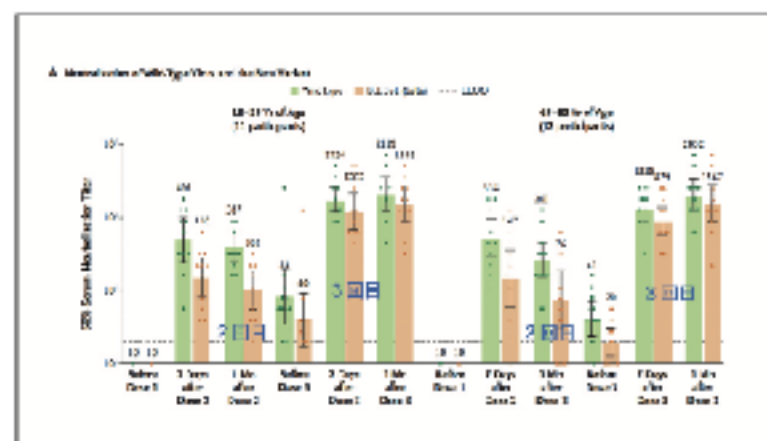


図4：ワクチン2回接種後の予防効果の推移
A 感染予防効果 B;重症化予防効果

A)。これらのことから現状ではワクチンは重症化を抑制できるが流行（再感染）を阻止するには至らないことが示唆されます。

そこで3回目のワクチン接種に効果が期待されるわけですが、図5はファイザー社製mRNAワ



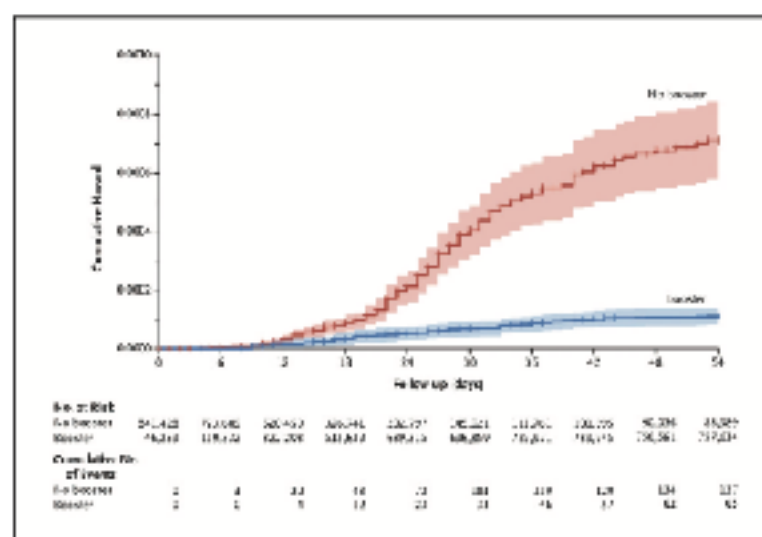


図7：イスラエルにおける死亡累積ハザード
(赤：2回接種、青：3回接種)

程度の効果しか認めなかったものの、3回接種により1/4～1/6にまで反応性を上昇させることが出来たとの報告もあります

(<https://doi.org/10.1101/2021.12.12.472269>)

これらの背景から考えると、特にo変異に対しては、時期をみて3回目のブースト接種の効果が期待できることとなります。

【抗体価検査のおすすめ】

3回目の接種を前に余裕があれば個人の抗体価を調べておくのも良いかと考えます。

先ほど述べたように、3回目のブースト接種で、抗体価はファイザー社製で5～11倍程度、モデルナ社製で30～40倍に上昇すること報告されています。Abbott社の検査キットを用いた（既刊参照）本学附属病院での自験例をとりますと、抗体価は概ね2回目接種2週間後でピーク（抗体価：平均9400 中央値4580）を迎えますが、3ヶ月で42.9%、6ヶ月では21.4%にまで減少しています。（測定値は製品会社により異なりますのでご注意ください）

もちろん細胞性（T細胞）免疫も関与してきますので液性免疫の抗体価のみで予防効果を語ることは出来ません。細胞性免疫は現在T-SPOT法（IFN- γ ELISpotアッセイ：T細胞応答の誘導能力を測定）で測定出来ますが、操作が煩雑で時間がかかることから現状は研究室レベルにとどまって広く普及するには至っておらず、予防効果の指標として抗体価を目安にせざるを得ないのが現状です。従って現行の抗体価検査の測定値が1000を目安に割る場合は早期の3回目接種が望ましい

と考えます。逆に2回目接種後も高い抗体価を維持されている方は、3回目のブーストにより副反応が強く出る可能性があるため、時期を遅らせるなど柔軟な対応が推奨されます。このような背景から各自が現状の抗体価を把握しておくことは有用であると考えます。

【終わりに】

この原稿の投稿中に国内でもo変異株の市中感染が報告され始めました。イギリスで1日1万人以上の新規感染者がありその8割がo変異株であるといった海外情勢からみても、o変異株を中心とした第6波は避けられない状況が懸念されます。ウィルスは変異を重ねるほど弱毒化するという考えがあります。毒性の強いウィルスは、短期間に感染した宿主を殺すので、すぐに他の宿主に再感染しなければウィルス自身が死滅することから、感染ペースを遅くすれば毒性の強いウィルスの系統は途絶えて弱毒化に向かってゆくという考えです。したがって3回目のブースト接種をしたとしても、マスクや手洗い三密回避などの基本的な予防手段を守ることがウィルスの再感染ペースを抑え込んで長期的にウィルスの弱毒化につながると考えます。近い将来に新型コロナウイルス感染症が本当に風邪程度にまで落ちついてゆくことを期待しています。

