

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

大阪歯科大学内科学講座

主任教授 志水 秀郎（大31）

【はじめに】

2021年夏の号では、新型コロナウィ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 ウィ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。今回はウィルスの変異株、特にオミクロン変異についての特徴と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。ウィ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、新型コロナウィルスの場合も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することになりますが、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を意味しています。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ィ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始めたところで、新たな流行の波が起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にかかわってくるのか見てゆきましょう。

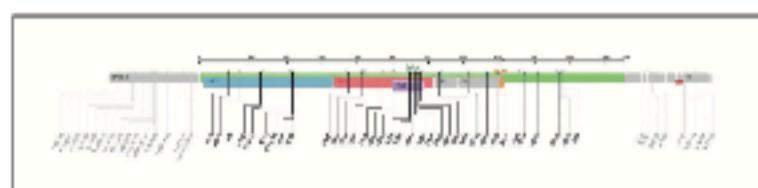


図1：オミクロン株の変異点

[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います。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：Financial 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Delta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

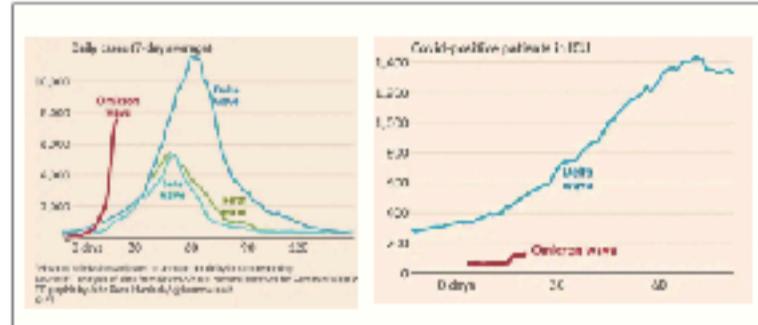


図2：ハウテンにおける変異株別、入院患者数（左）・重症化数（右）（水色：デルタ株、赤：オミクロン株）

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O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）。

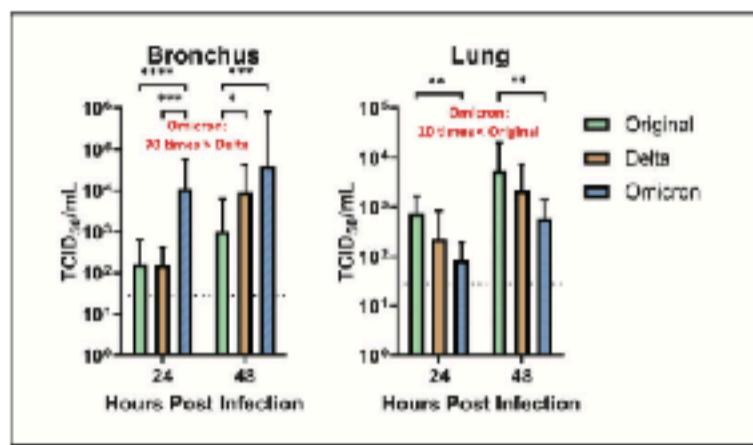


図3：オミクロン変異株は、肺実質（右）よりは気管支（左）で感染・増殖しやすい
（緑：武漢型、黄色：デルタ型、青：オミクロン型）

[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ヶ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ィ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ヶ月くらいまでは重症化抑制効果がみられます（図4B）、一方で5ヶ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

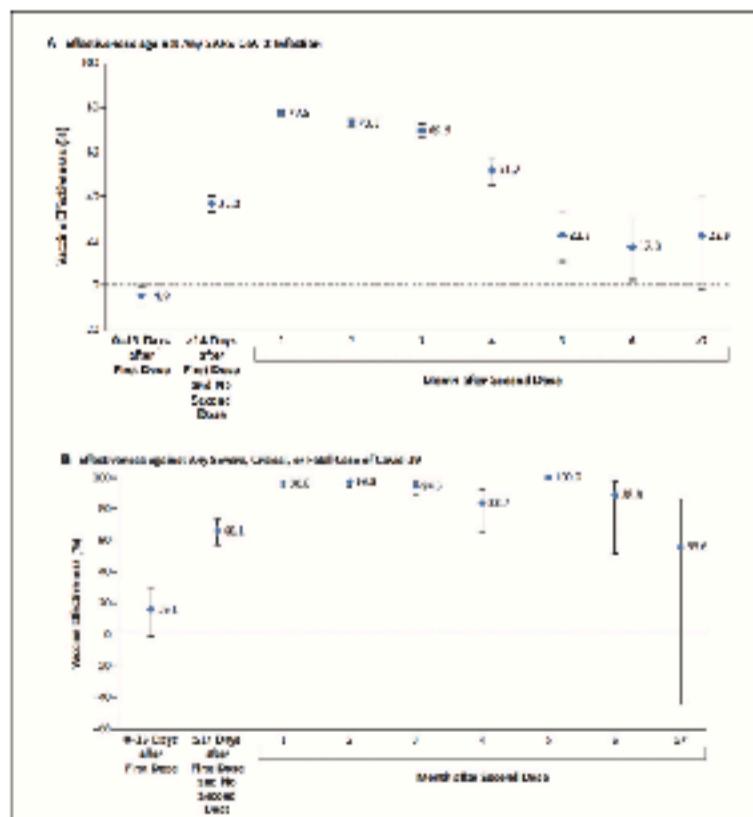


図4：ワクチン2回接種後の予防効果の推移
A：感染予防効果 B：重症化予防効果

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

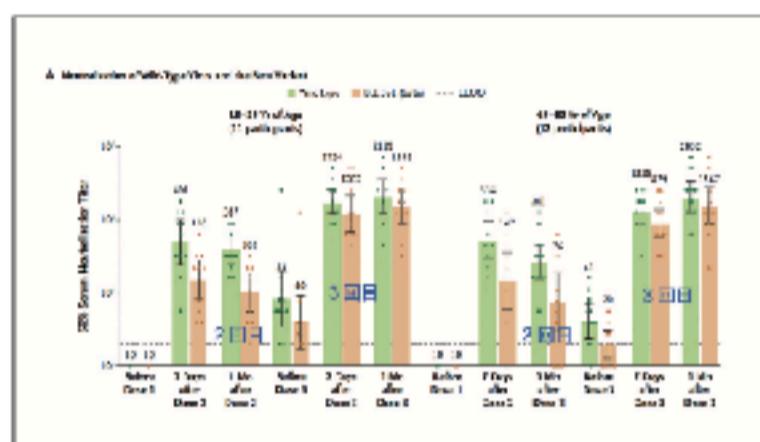


図5: ファイザー社製ワクチン: 2回接種、3回接種の中和抗体価の推移(緑: 従来株、オレンジ: β 変異株)(左: 18~55歳、右: 65~85歳)

クチン接種による従来株とベータ変異株に対するワクチン2回接種後の中和抗体価の推移(7日、1ヶ月、8ヶ月)と3回目接種後の変化(7日、1ヶ月)を調べたものです。2回目のワクチン接種後7日をピークに経時的に力価は低下してゆき、 β 変異ではさらに力価は低下して3回目接種を迎える前(8ヶ月)には、65歳以上の高齢者(グラフ右)では有効性に疑問が残るレベルにまで落ち込んでいます。しかし、3回目の接種により2回目のピーク以上の力価が獲得できることが確認されており、これらの効果はデルタ変異についても同様の結果が報告されています。

一方でモデルナ社製のワクチンを使用した場合でも、3回目の接種により効率よく力価の獲得が得られています。図6は、モデルナ社製ワクチンを3回接種した前後の力価の変化を示しており、左手(黄色棒)は2回目接種終了後(それぞれ従来株、 β 変異、 γ 変異に対する抗体価)と右手(青色棒)がその後の3回目接種2週間後の結果を示します。興味深いことにこれらの力価は、ベータ変異株に対して作製したワクチンを接種してもほぼ同程度の効果があることが分かり、このことは逆に従来株に対する既成のワクチンを使用しても変異株に対して充分に効果が期待できることを示唆しています。(図6)ところでファイザー社製とモデルナ社製のワクチンの比較をよく聞かれます。両社間で新型コロナ感染に対する予防効果には差はありませんが、発熱、倦怠感などの副

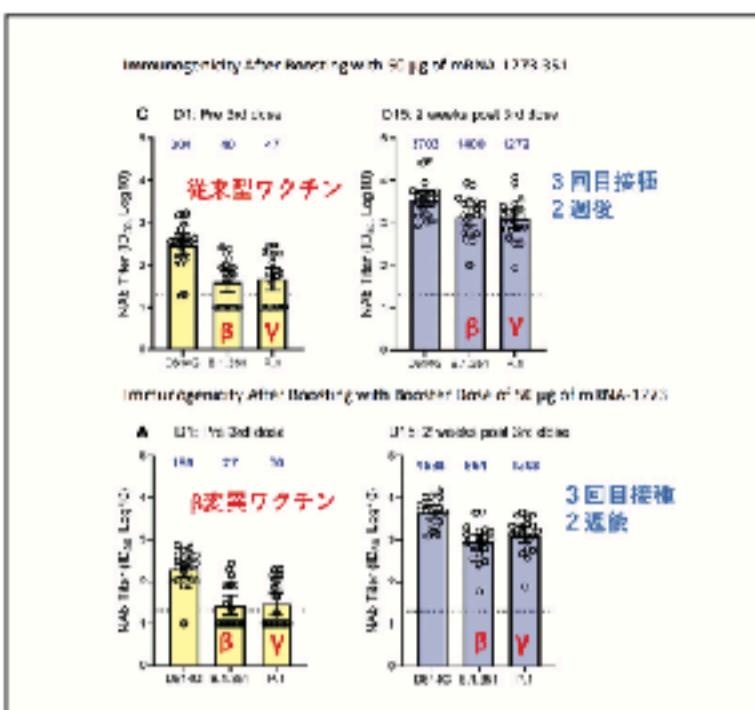


図6: モデルナ社製ワクチン: 2回接種(左黄色)と3回接種(右紫色)の中和抗体価(それぞれ左から従来株、 β 変異株、 γ 変異株に対する力値)(上段: 従来株、下段: ベータ変異株に対するワクチンを接種)

反応はモデルナ社がやや多いようです。これは1回の投与量がファイザー社が30 μ g、モデルナ社が100 μ gとモデルナ社製が多い事が副反応出現の多少に影響している可能性があります。従って3回目接種の場合、ファイザー社は通常量の接種になる一方でモデルナ社製は半量(50 μ g)に減量指定となっていますが、副反応を抑えつつも充分な効果を得られる量を担保していると考えられます。

[3回目のワクチンは接種すべきか]

イスラエルでは国を挙げてワクチン接種が進んでおり、2021年12月現在、40歳以上の6割以上の人人が3回目のワクチンを接種している状況です。このイスラエルにおいてファイザー製のワクチンを2回接種を完了した84万人超を対象に、3回目の追加接種の効果を検証したところ、追加接種を受けた者では受けなかった者に比べて新型コロナウイルス感染症(COVID-19)による死亡率が90%低かったと報告されています。(N Engl J Med 2021 Dec) (図7)

またファイザー社の報告では、 α 変異株に対して2回接種では殆ど効果が得られなかったものの、3回接種では2回接種の従来株と同程度の力価が得られたことが確認されています。一方、別の研究でも、ファイザー社、モデルナ社とともに α 変異株への効果は従来株に対して1/100~1/50

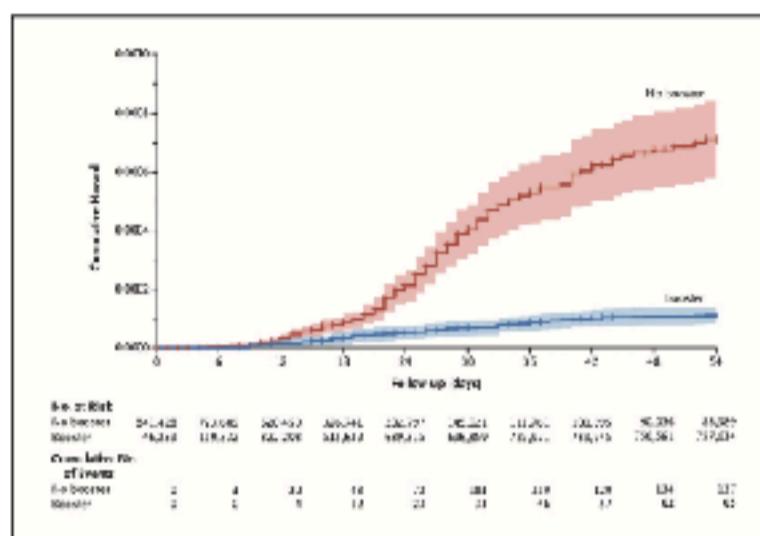


図7：イスラエルにおける死亡累積ハザード
(赤：2回接種、青：3回接種)

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でき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変異に対しても、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になります。

【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ので、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は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ィルス感染症が本当に風邪程度にまで落ち置いてゆくことを期待しています。

