

## 新型コロナウイルスについての最新論文教材シリーズ 5

Funairi Highschool

H.Akao (Biology)

S.Kashihara (English)

第6回目の今日は、前回読んだ「SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report (reported by Fatima Amanat and Florian Kramer)」の論文のコロナウイルス感染症のワクチンについての記述に関する問題です。

What Do We Know about Betacoronavirus Vaccine Design?

During the 2009 H1N1 influenza virus pandemic, vaccine producers switched their **production pipelines** quickly from producing **trivalent** seasonal influenza virus vaccines to **monovalent** pandemic vaccines. This was basically just a change of **strains** and established and approved processes, established **release criteria**, and **existing correlates of protection** could be used. ( 1 ), it took six months until the vaccine was ready to be **distributed** and used, and it came too late to affect the second pandemic wave, which **took place** in the United States in fall 2009. This time, we are facing a new challenge in the form of a virus that has just emerged in humans, and the **response** will be more **complex** ( 2 ) there are no existing vaccines or production processes for coronavirus vaccines.

Vaccine technology has **significantly** evolved in the last decade, including the development of several RNA and DNA vaccine candidates, **licensed** vectored vaccines (e.g., **Ervebo**, a **vesicular stomatitis virus [VSV]-vectored ebolavirus vaccine**, licensed in the European Union), **recombinant protein vaccines** (e.g., Flublok, an influenza virus vaccine made in insect cells, licensed in the United States), and **cell-culture-based** vaccines (e.g., Flucelvax, an influenza virus vaccine made in **mammalian** cells). SARS-CoV-2 was identified **in record time**, and its **genomic sequence** was **swiftly** made widely available by Chinese researchers. ( 3 ), we know from studies on SARS-CoV-1 and the related MERS-CoV vaccines that the S protein on the surface of the virus is an ideal target for a vaccine. In SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2, this protein interacts with the receptor ACE2, and **antibodies** targeting

the spike can interfere with this **binding**, thereby **neutralizing** the virus (Figure 1). The structure of the S protein of SARS-CoV-2 was solved in record time **at high resolution**, contributing to our understanding of this vaccine target. Therefore, we have a target **antigen** that can be **incorporated** into **advanced vaccine platforms**.

Several vaccines for SARS-CoV-1 were developed and tested in animal models, including recombinant S-protein-based vaccines, **attenuated and whole inactivated vaccines**, and vectored vaccines. Most of these vaccines protect animals from challenge with SARS-CoV-1, although many do not **induce sterilizing immunity**. In some cases, vaccination with the live virus results in **complications**, including lung damage and **infiltration of eosinophils** in a mouse model and liver damage in ferrets. In another study, vaccination with inactivated SARS-CoV-1 led to **enhancement** of disease in one **NHP**, whereas it protected 3 animals from challenge. The same study identified certain **epitopes** on the S protein as **protective**, whereas immunity to others seemed to be enhancing disease. However, in almost all cases, vaccination is associated with **greater survival**, reduced virus **titers**, and/or less **morbidity** compared with that in unvaccinated animals. Similar findings have been reported for MERS-CoV vaccines. Therefore, whereas vaccines for related coronaviruses are **efficacious** in animal models, we need to ensure that the vaccines, which are developed for SARS-CoV-2, are **sufficiently safe**.

Another **consideration** for effective coronavirus vaccine development might be **waning** of the antibody response. Infection with human coronaviruses does not always induce long-lived antibody responses, and re-infection of an individual with the same virus is possible after an **extended period of time** (but only in a fraction of individuals and resulting in mild or no symptoms), as shown in human challenge studies. Antibody titers in individuals that survived SARS-CoV-1 or MERS-CoV infections often waned after 2–3 years or were weak initially. Despite that, re-infections are unlikely in the short term. **Of note**, re-infections after days of recovery have been reported recently but appear to be the consequences of **false negative test results**. However, they could happen when humoral immunity wanes over months and years. An effective SARS-CoV-2 vaccine will need to overcome these issues to protect in a scenario in which the virus becomes endemic and causes recurrent seasonal epidemics.

SARS-CoV-2 infection causes the most severe **pathology** in individuals above 50 years of age.

The reason for this is not clear, but many viral infections have milder **manifestations** in naive younger individuals than in naive older individuals. Because older individuals are more affected, it will be important to develop vaccines that protect this segment of the population. Unfortunately, older individuals typically respond less well to vaccination because of **immune senescence**. For influenza, which is problematic for older adults, specific formulations for this segment of the population include more antigen or an **adjuvant**. Protection in older individuals appears to require higher neutralization titers against influenza virus than in younger individuals, and this issue might need to be addressed for SARS-CoV-2. If vaccination in older individuals is not effective, they could still **benefit** indirectly if vaccination is able to stop **transmission** of the virus in younger individuals.

Only a small number of SARS-CoV-1 vaccines **made it to** phase I clinical trials before **funding dried up** because of eradication of the virus from the human population through non-pharmaceutical interventions when **case numbers** were still small. Results from these trials, performed with an inactivated virus vaccine and a spike-based DNA vaccine, are **encouraging** because the vaccines were safe and induced neutralizing antibody titers. Some neutralizing monoclonal antibodies isolated against SARS-CoV-1, like CR3022, can cross-react to the **receptor binding domain** of SARS-CoV-2. This suggests that SARS-CoV-1 vaccines might cross-protect against SARS-CoV-2. However, because these vaccines have not been developed further than phase I, they are currently not available for use. Vaccines against MERS-CoV, also targeting the MERS-CoV S protein, are in pre-clinical and clinical development, including vaccines based on **modified vaccinia Ankara vectors**, adenovirus vectors, and DNA-based vaccines, and several of them are supported by **the Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI)**. However, it is unlikely that MERS-CoV vaccines induce strong cross-neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 because of the phylogenetic distance between the two viruses. Nevertheless, we can still learn a lot from these vaccines about how to move forward with SARS-CoV-2 vaccine design.

注（黄色マーカーされている単語の意味）

	単語	意味
1	production pipeline	生産ライン
2	trivalent	三価の
3	monovalent	一価の
4	strain	品種
5	release criteria	放出基準
6	existing	既存の
7	correlates of protection	相関する 免疫学的基準
8	distribute	分配して行きわた らせるようにする
9	response	対応
10	complex	複雑な
11	significantly	飛躍的な
12	licensed	認可済みの
13	Erbevo	薬の名前
14	vesicular stomatitis virus [VSV]-vectored ebolavirus vaccine	水疱生口炎ウイル スベクタエボラウ イルスワクチン
15	recombinant protein vaccines	組み換え体 タンパク質
16	cell-culture-based	細胞性培養 ワクチン

	単語	意味
31	complication	2次的な症状
32	infiltration of eosinophils	好酸球の侵潤
33	enhancement	高まり（ここでは病原菌 diseaseの増殖）
34	NHP	Non-human primate の略、つまりは非霊長類
35	epitope	エピトープ
36	protective	抗体
37	greater survival	高い生存率
38	titer	力価
39	morbidity	罹患率
40	efficacious	効果的な
41	sufficiently	十分に
42	consideration	考慮されるべきこと
43	wane	弱める
44	extended period of time	ある程度長い期間
45	Of note	顕著なことに
46	false negative test results	陰性検査の結果

17	mammalian	哺乳類の
18	in record time	記録的な短期間で
19	genomic sequence	ゲノム配列
20	swiftly	すぐに
21	antibodies	抗体
22	binding	結合
23	neutralize	中性化する
24	at high resolution	高度な分解技術で
25	antigen	抗原
26	incorporate	組み込む
27	advanced vaccine platforms	高度なワクチンプラットフォーム
28	attenuated and whole inactivated vaccines	弱毒性不活性化ワクチン
29	induce	誘導する
30	sterilizing immunity.	殺菌免疫

47	pathology	症状
48	manifestation	兆候
49	immune senescence	免疫老化
50	adjuvant	抗原補助剤
51	benefit	利益を得る
52	transmission	(移すことによる)感染
53	made it to	間に合う
54	funding dried up	資金が尽きる
55	case numbers	症例数
56	encouraging	奨励すべき
57	receptor binding domain	受容体結合領域
58	modified vaccinia Ankara vectors	改変ワクシニア・アンカラを基礎としたワクチン
59	the Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI)	感染症流行対策イノベーション連合

Q1 Choose one which the author explains as ideal target of for a vaccine.

- ① DNA                      ② RNA                      ③ S protein                      ④ antibody                      ⑤ ACE2

Q2 Fill in the blanks with the word below.

( 1 )

- ① Still                      ② So                      ③ In other words                      ④ As a whole

( 2 )

- ① although      ② because      ③ thus      ④ and

( 3 )

- ① On the contrary      ② In addition      ③ To be honest      ④ Taking into account

Q3 We would like to summarize the paragraph 3 below. Please fill in the blanks with appropriate English in limited number of words.

Several vaccines for SARS-CoV-1 were developed and tested in animal models. The findings was that the vaccine is effective only when (                      6~8 words                      ). However, we are required that (                      10~15 words                      ) in order to use the vaccine in practical ways.

Q4 以下は4段落以降の日本語訳である。原文と照らし合わせながら読み、①4段落で触れられているコロナウイルスワクチンの開発における留意点を1つ、②高齢層に関するコロナウイルスの問題点にふれながら4段落以降の趣旨を200語程度の日本語で要約しなさい。

(訳)

また効果的なコロナウイルスワクチンの開発において考慮されるべきもう一つの点は抗体反応を弱めるということである。人間にとっては試練となる研究結果が示すように、人間コロナウイルスの感染は常に長命抗体反応を引き起こすわけではなく、ある程度期間を置いた後、同様のウイルスに再感染することもありうる（しかしそれはごく一部の人で症状は弱まったものとなる）。SARS-CoV-1 や MERS-CoV に対する個人の抗体力価はたいてい2, 3年で弱まるか、抗体が形成された当初から弱い場合もある。それにもかかわらず、再感染は短期間ではありえそうにはない。注目すべきは、回復に要する数日が経過した後再感染することが最近報告されたことであるが、それは誤った陰性検査の結果がでていたためであるようだ。しかしながら数か月もしくは数年で人間の免疫が弱まると再感染ということはある話である。効果的な SARS-CoV-2 ワクチンを得るにはこれらの問題を克服し、ウイルスが風土病となり、現在のような季節性の流行を引き起こしてしまうというシナリオにならないようにする必要があるだろう。

SARS-CoV-2 感染は50歳代に最も深刻な症状をもたらす。その理由ははっきりとはしていないが、単純に多くのウイルス感染が高齢層よりも若年層に軽い症状をもたらす兆候はある。高齢層はより病気などの影響を受けやすいため、総人口におけるこの年代層を保護するワクチンの開発が重要となるだろう。残念なことに、高齢層は通常、免疫老化のためワクチンに対する反応が弱い。高齢の大人にとって問題となるインフルエンザもこの年代では、その免疫形成に、より多くの抗原や抗原補助剤を投与するなどが含まれる。高齢層を守るには若年層よりもインフルエンザウイルスに対する力価をより中性化することが求められており、この問題は SARS-CoV-2 にも当てはめる必要があるかもしれない。仮に高齢層に対するワクチンが効果的でなかったとしても、ワクチンが若年層からウイルス感染を食い止める措置とするだけでも間接的な利益は得られるだろう。

症例数がまだ少なかったときに公衆衛生上の対策を通じて人間に感染しているウイルスを根絶するため資金を使い果たしてしまう前でも、ほんの少量の SARS-CoV-1 しか臨床のフェーズ I に間に合っていなかった。不活性ウイルスワクチンとスパイク DNA ワクチンが使用されたこれらの臨床の結果は奨励されるべきものである。というのもワクチンは安全で抗体力価の中性化を引き起こすからである。CR3022 のように SARS-CoV-1 に対して単独で働く一価の中性抗体のなかには SARS-CoV-2 の受容体結合領域にも反応することができるものがある。このことは SARS-CoV-1 が SARS-CoV-2 に対しても応用可能であることを示唆する。しかしながら、これらのワクチンはフェーズ I 以上の開発がすすんでいないので、現在使用することができない。MERS-CoV スパイクタンパク質を標的としている MERS-CoV に対するワクチンは、改変ワクシニア・アンカラを基礎としたワクチンや、アデノウイルスワクチン、DNA ワクチンを含み全て臨床以前もしくは臨床開発の段階にあるが、そのうちのいくつかは感染症流行対策イノベーション連合 (CEPI) によって支援されている。しかし MERS-CoV ワクチンは2つのウイルスは系統発生的には遠い距離にあるので、SARS-CoV-2 に対して強い中和抗体を形成することが難しい。それでも我々は SARS-CoV-2 ワクチンのデザインに向かってどう進んでいくべきかこれらのワクチンから学んでいくことは可能だ。

次回は5月8日金曜日に更新予定です。

## 参考文献

Fatima. A & Florian. K (2020). SARS-CoV-2 Vaccines; Status Report, Immunity 52, April 14, 2020, cited from [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(20\)30120-5](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(20)30120-5) at the date of April 15. 2020.

山中伸弥 (2020) . 「山中伸弥による新型コロナウイルス情報発信」 . 2020 年 4 月 15 日

<https://www.covid19-yamanaka.com/index.html> より引用