

# 新たな新型コロナウイルス感染予防法、 治療法の開発

2021年11月18日

兵庫医科大学 病原微生物学講座  
教授 石戸 聡

## 従来技術とその課題

新型コロナウイルスに対するワクチンとして実用化されているものには、主にSタンパクを標的とするmRNAワクチン等があるが、

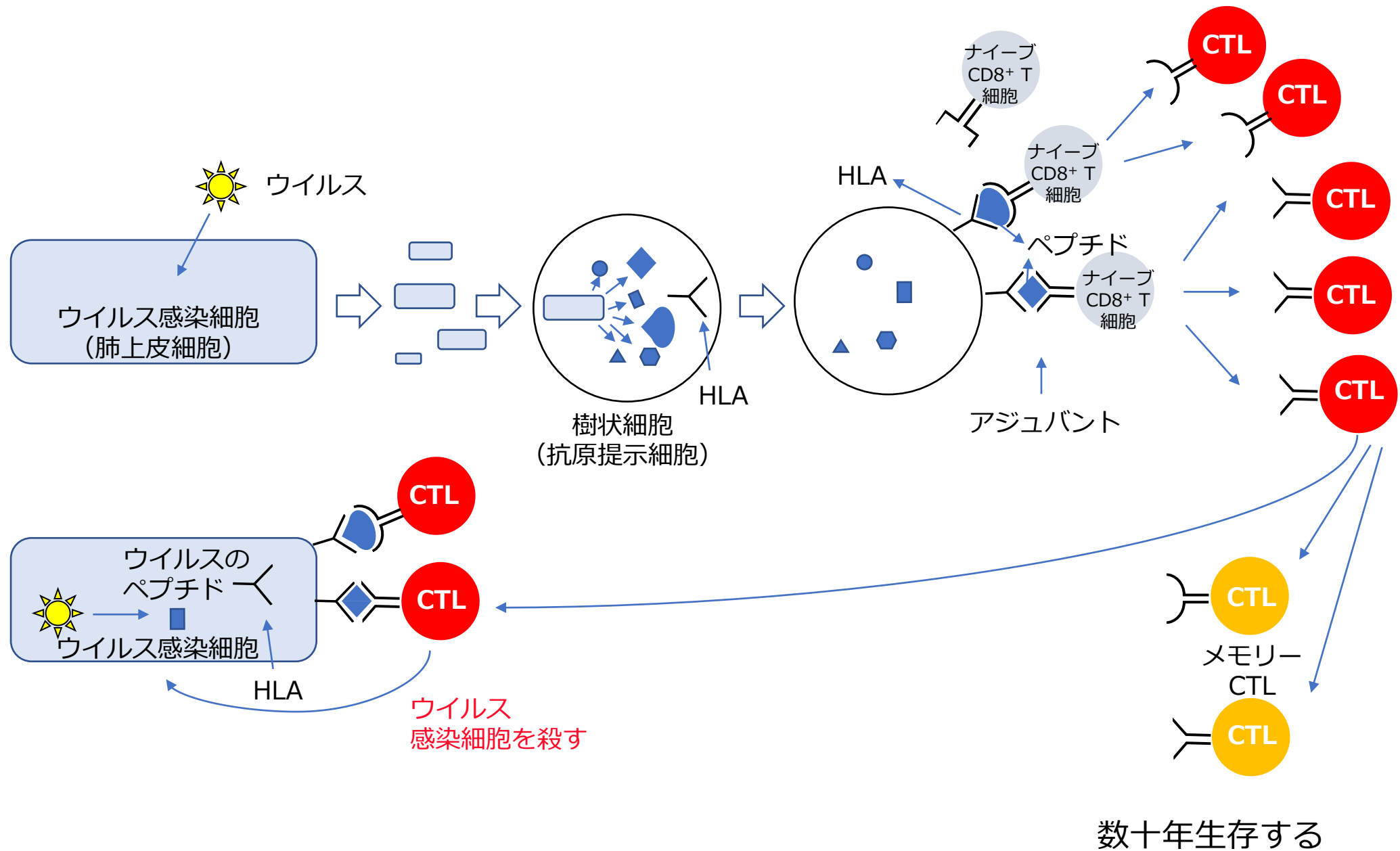
- 抗体価の低下によるワクチン効果の低下
- 変異株の発生に起因するワクチン効果の低下の恐れ等の問題があり、予防・治療対策においてさらなる拡充が必要である。

# 新技術の特徴・従来技術との比較

- 細胞性免疫を司る細胞傷害性T細胞（CTL）を誘導するペプチドXの同定に成功した。
- 従来技術では、感染に関与するSタンパクを標的として液性免疫・抗体産生を誘導するものであり、①抗体価の早期低下、②変異ウイルスの影響を受けやすい、などの問題がある。
- 一方、本技術は、①長期間維持されるCTLを誘導する、②新たな変異ウイルスにも効果が期待できる、などの特徴がある。

本技術を応用すれば、ワクチン接種回数の減少による医療経済効果や将来の脅威である変異株への対応が期待できる。

# 細胞傷害性T細胞(CTL)の誘導はペプチドとHLAによる



## CTLについて

1. ウイルス感染細胞のHLAによって提示されたウイルス抗原を特異的に認識し、ウイルス感染細胞を破壊する。
2. メモリーCTLは数十年生存し、感染時に素早く応答する。
3. MHCは多型であり、地域（国レベル）によって異なる。
4. 日本において、優勢なMHCはHLA-A\*24:02である。
5. 全世界レベルでは、HLA-A\*02が優勢である。

# 日本人の約70%がHLA-A\*24:02を持つ

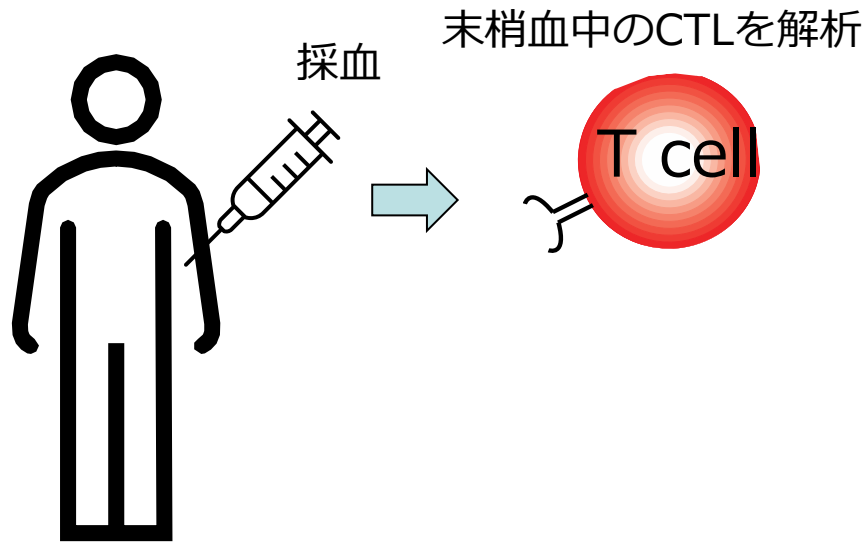


<http://www.allelefrequencies.net/default.asp>

Line	Allele	Population	% of individuals that have the allele	Allele Frequency (in_decimals)	Sample Size
1	A*24:02	● Japan pop 16	約70% ←	0.3648	18,604
2	A*02:01	● Japan pop 16		0.1162	18,604
3	A*11:01	● Japan pop 16		0.0912	18,604
4	A*02:06	● Japan pop 16		0.0908	18,604
5	A*31:01	● Japan pop 16		0.0840	18,604
6	A*33:03	● Japan pop 16		0.0751	18,604
7	A*26:01	● Japan pop 16		0.0735	18,604
8	A*02:07	● Japan pop 16		0.0346	18,604
9	A*26:03	● Japan pop 16		0.0229	18,604
10	A*26:02	● Japan pop 16		0.0181	18,604
11	A*24:20	● Japan pop 16		0.0071	18,604

# Xタンパクを認識するCTLが回復に関与することを見出した

COVID-19 回復者(HLA-A\*24:02)  
(兵庫医科大学及び関連病院)



回復に関与したCTLを見出した。  
そのCTLはXタンパクを認識している。

患者の回復に関与したCTLをXタンパクが活性化した。

患者のCTLを活性化させる**3種類**のXタンパク由来のペプチドを見出した。

Xを認識する患者CTLの情報を予防・治療へ応用

## Xタンパクについて

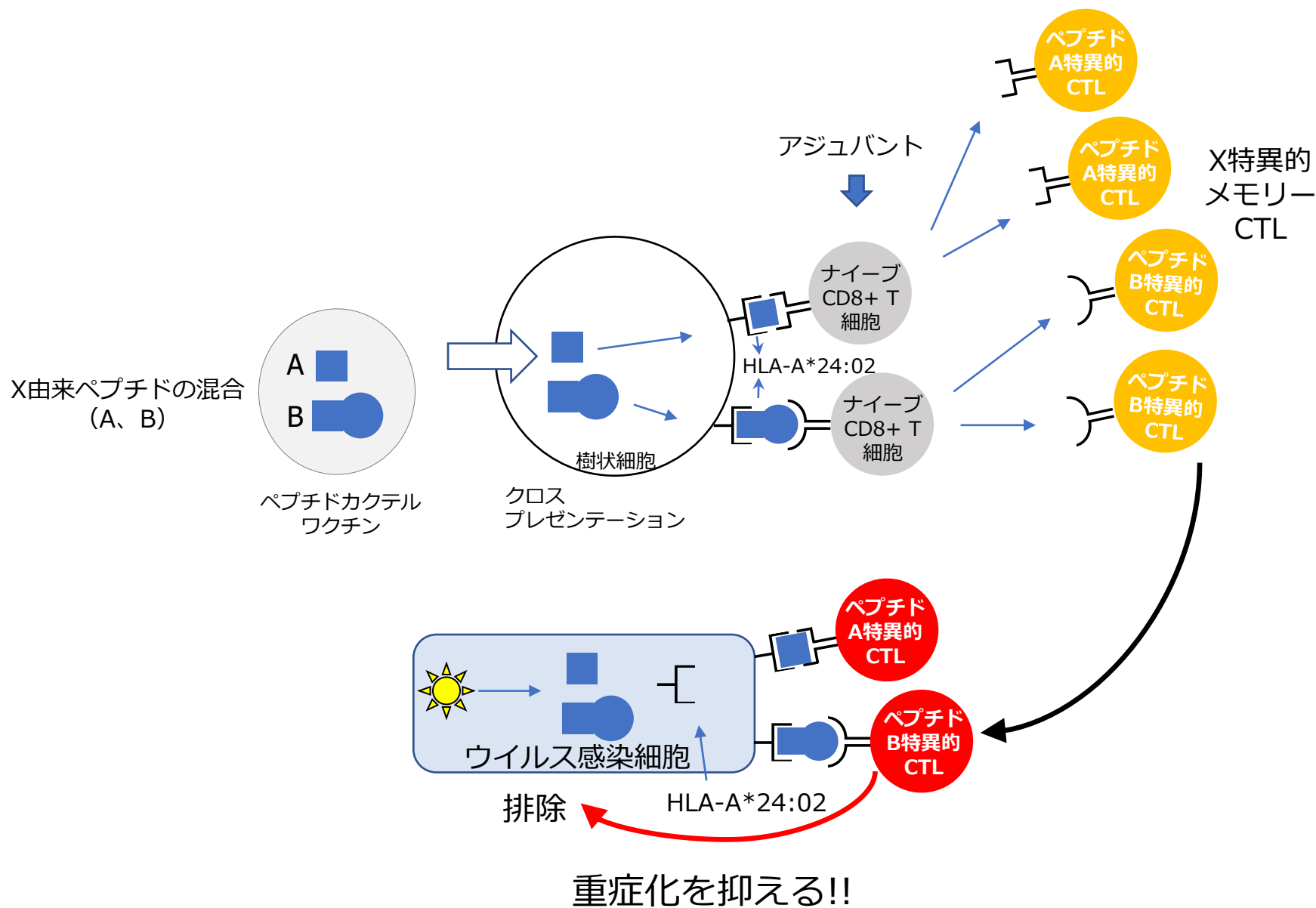
1. Sタンパクに変異がおこってもウイルス産生に影響を与えないことから、様々なSタンパク変異ウイルスが出現し、その中で、感染力の強いものが選択される可能性がある。
2. Xタンパクはウイルス複製に重要なタンパクであることから、**Xタンパク**に変異が入ったウイルスは出現しにくい。事実、現在までに出現したウイルスにおいて変異の報告はほとんどない。



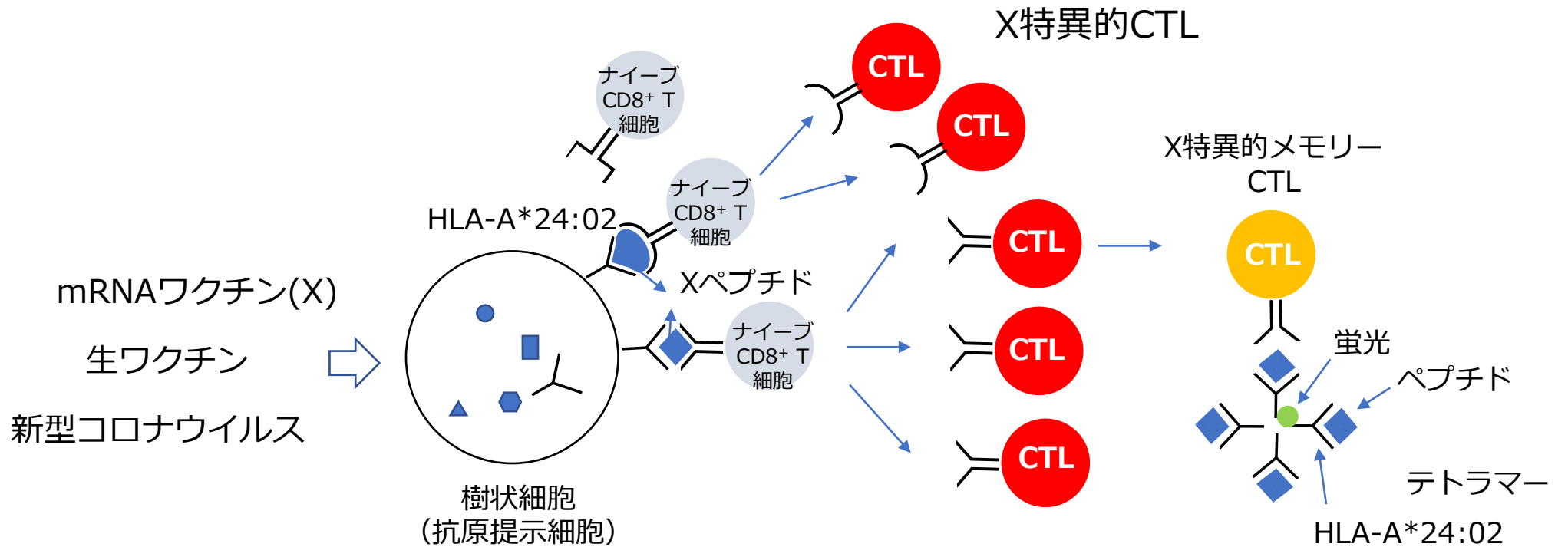
## 想定される用途

- 新たに出現する新型コロナウイルスにも対応できるユニバーサルワクチンへの応用が期待される。
- また、ワクチンの効果判定試薬（ワクチン開発における判定方法の提供）としても応用可能である。
- CTL療法への応用の可能性がある
  - 感染患者のCTLをin vitroにて増殖させた後、患者へ自家移植する。
  - X特異的CTLのT細胞受容体をヒトT細胞に導入し、患者に投与する。

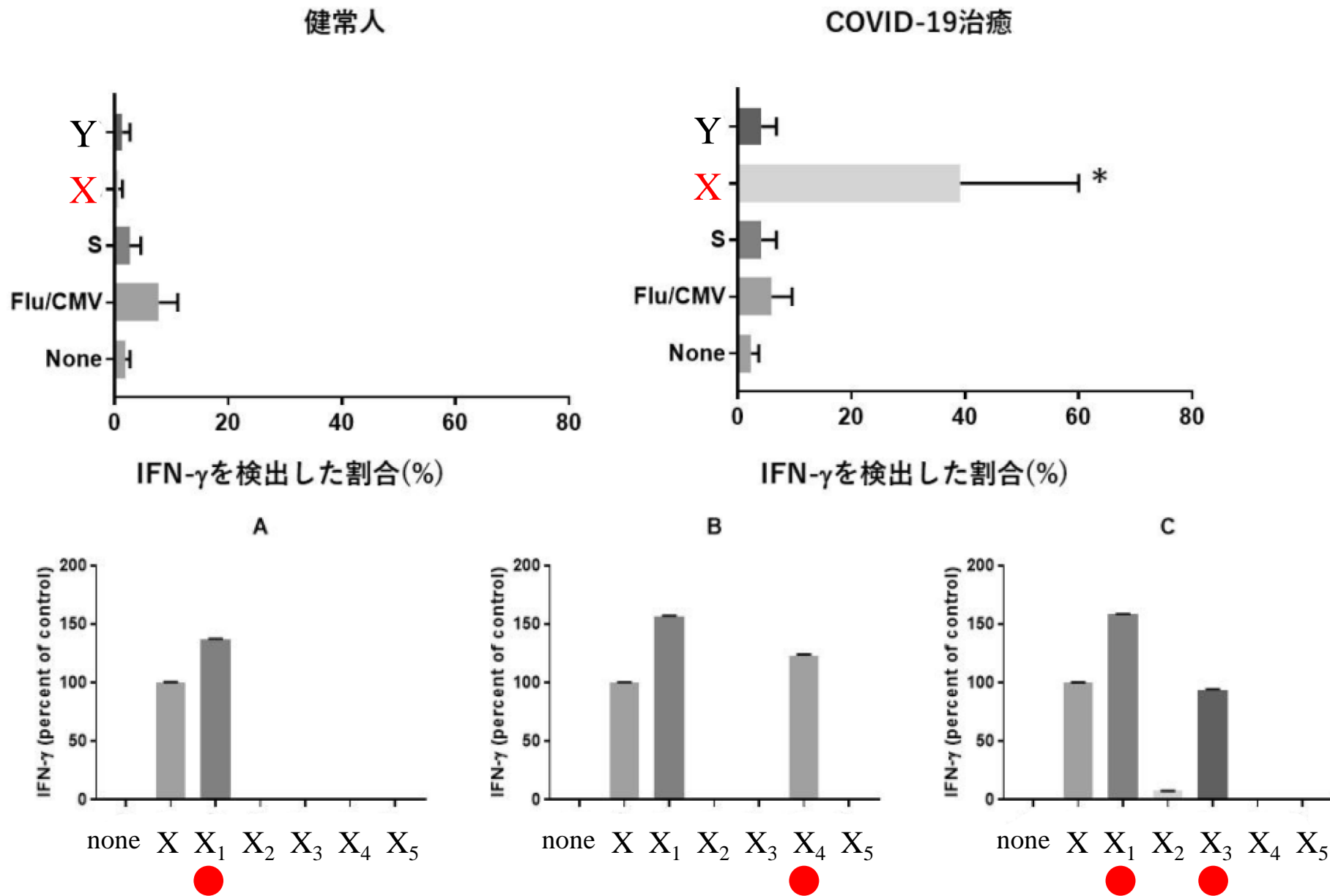
# SARS-CoV-2特異的CTL誘導ペプチドワクチンのストラテジー



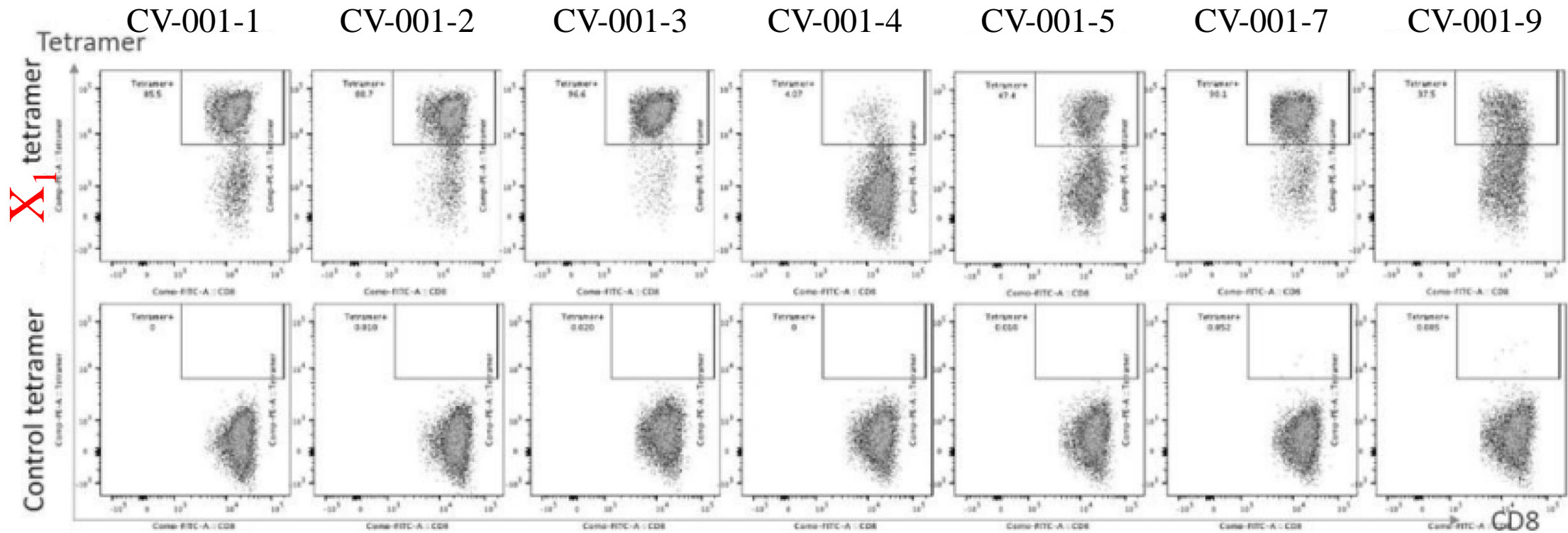
# ワクチン開発における効果判定試薬



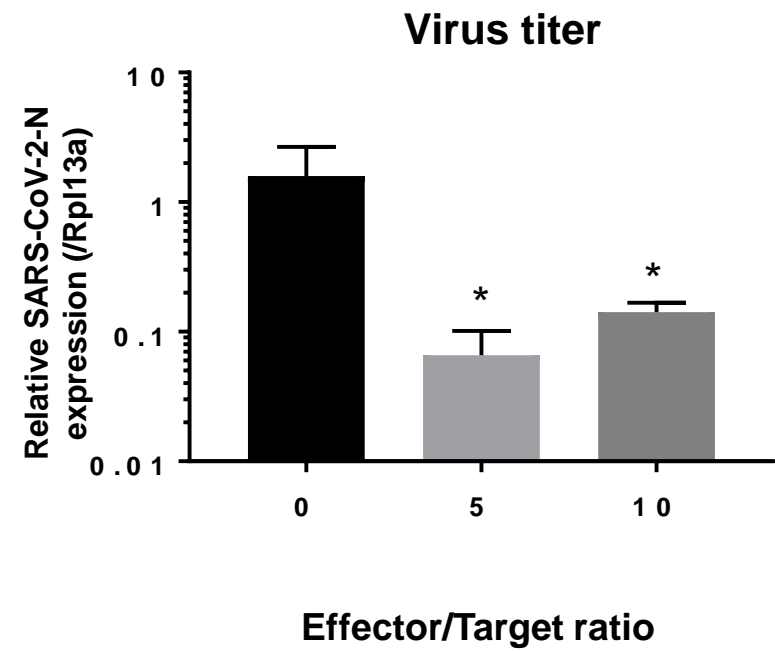
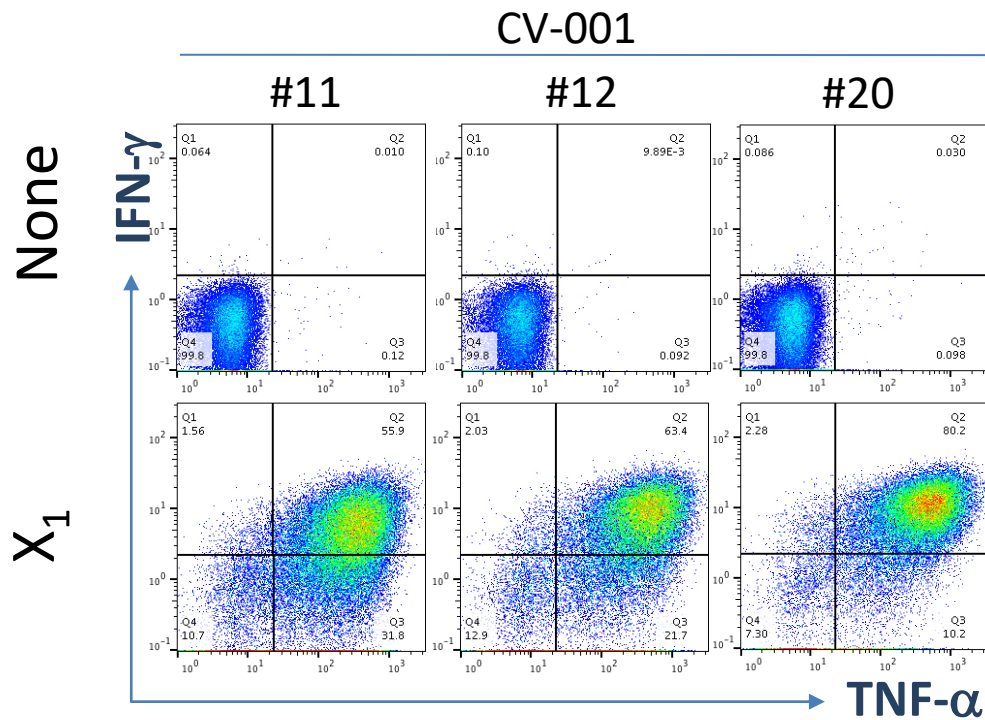
# Xタンパクの中での $X_1$ , $X_3$ , $X_4$ がCTLエピトープである



X<sub>1</sub>ペプチドを持つTetramerは、SARS-CoV-2 Xタンパク特異的CTLを高い効率で認識する



# X特異的CTLは強力にSARS-CoV-2の増殖を抑制する



# 実用化に向けた課題

- 発明したCTLペプチドをワクチンとしてより効果を発揮させるためには、検討すべき下記の課題がある
  - ①アジュバント効果の付加の検討
  - ②本技術の下記利点の有効活用
    - 変異頻度が低いタンパク由来ペプチド
    - 長期免疫効果を示すCTLの活性化
- 変異株への対策、CTL活性化に有用なユニバーサルワクチンへの応用を目指した検討を行う予定である。
  - 高いアジュバント効果を持つライブラリーから最適なものを探索し、ペプチドワクチン候補を作製する。
  - ヒトHLAトランスジェニックマウスを用いて有用性を検証する。

## 企業への期待

- 今後脅威となる変異型・新型コロナについては、本発明である「細胞性免疫・CTLを誘導するペプチド」の技術により克服できると考えている。
- ワクチン開発の技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、新型コロナワクチンを開発中・検討中の企業、感染症分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。



# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：SARS-CoV-2 特異的CTL誘導剤及びSARS-CoV-2 特異的CTLエピトープ
- 出願番号：特願2021-024266
- 出願人：学校法人兵庫医科大学
- 発明者：石戸 聡（病原微生物学）、小椋英樹（病原微生物学）、竹末芳生（感染制御学）、平田淳一（救急・災害医学）、白井邦博（救急・災害医学）

# お問い合わせ先

**兵庫医科大学**

**学務部 研究協協力課**

**TEL 0798 - 45 - 6488**

**FAX 0798 - 45 - 6498**

**e-mail [chizai@hyo-med.ac.jp](mailto:chizai@hyo-med.ac.jp)**