

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年2月5日

ブレイクスルー感染

【松崎雑感】

ファイザーワクチンを二回接種したが、3回目接種が必要な理由についてのNatureの記事です。ブレイクスルー感染のことを詳しく記述しています。何回ワクチンを接種すればいいのか、という論議もありますが、コロナウイルス科にたいする「万能ワクチン」の開発も望まれるところです。

ブレイクスルー感染

Gupta RK (Cambridge Institute of Therapeutic Immunology and Infectious Disease (CITIID), Cambridge, UK) , Topol EJ. **COVID-19 vaccine breakthrough infections.** **Science.** 2021 Dec 24;374(6575):1561-1562. doi: 10.1126/science.abl8487. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34941414.

二つの新型コロナmRNAワクチンを2回接種すると、95%以上の有症状感染防止という画期的な効果がもたらされている。

アデノウイルスベースのワクチンでも90%以上の有効性が示されている。ワクチン開発史の中で、新型コロナワクチンほど有効性の高いワクチンは初めてである。

接種完了から間もなくの時期におけるブレイクスルー感染率は1%以下で、入院および死亡リスクも0.1%程度まで低下した。

しかし、数か月経つと、ブレイクスルー感染率が増加するため、ブースター接種が必要であると考えられるようになってきている。しかし、ブースター接種を何時どのように実施すべきはまだ明確にされていない。

新型コロナウイルスの変異株は、おもに細胞に侵入するためのスパイク蛋白の変異により、免疫すり抜けと感染力増加を獲得する。アルファ株は感染性の増加、ベータ株はワクチンや自然感染免疫を回避する性質高まっている。

デルタ株がイスラエル、イギリス、カタール、アメリカで流行するようになると、ブレイクスルー感染が増加した。イスラエル保健省は、2回目接種から4～6か月経つと、有症状感染防止効果が40%まで低下したと発表している。

(次スライドグラフ参照)

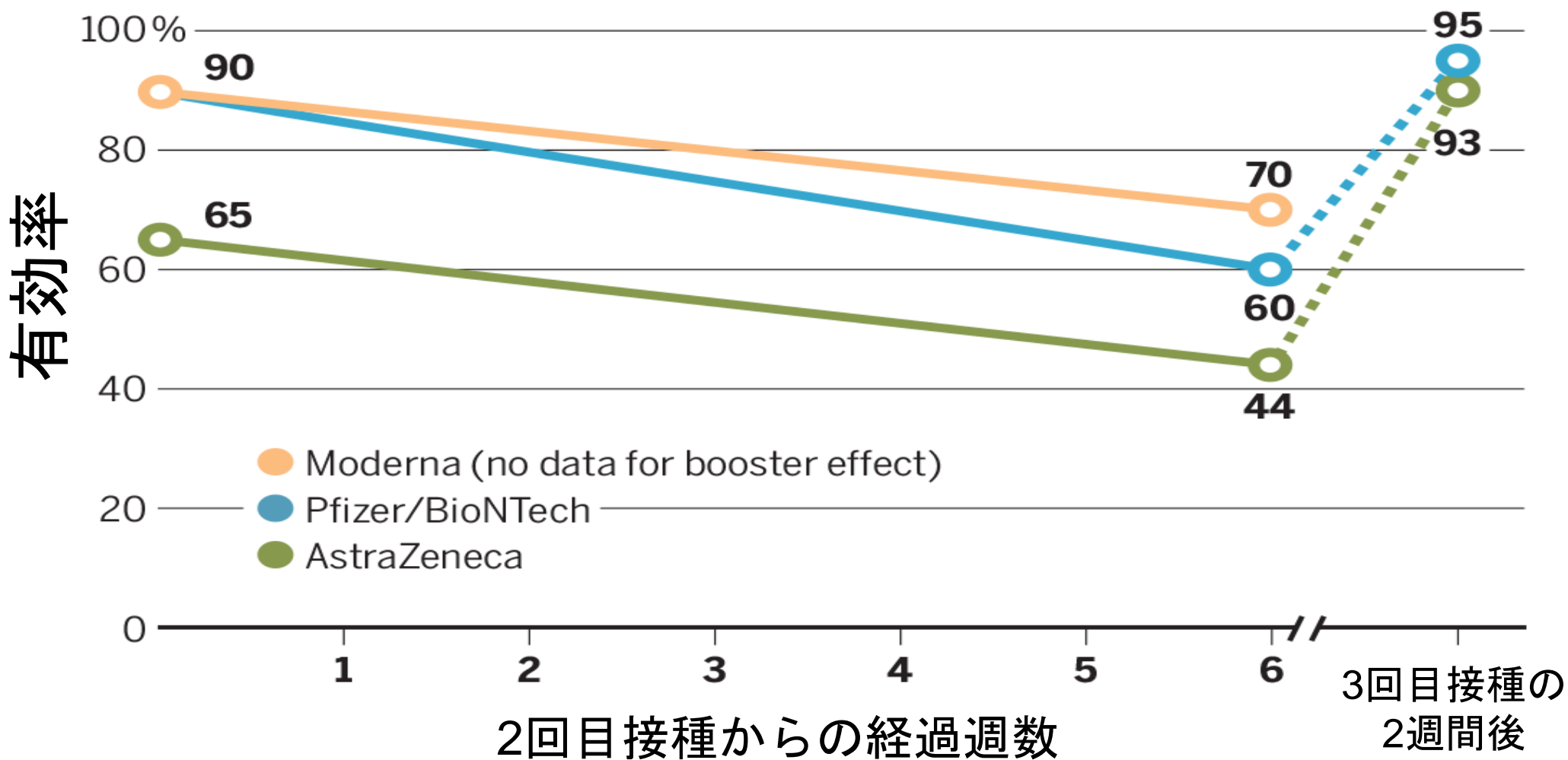
当初この有効性低下が、抗体減少によるのかデルタ株の感染力の強いことによるのか判別できなかった。その後、時間経過とともに免疫が低下することが、ブレイクスルー感染増加をもたらす主要な原因であることが分かった。

それに感染力の強いデルタ株流行がブレイクスルー感染に拍車をかけていることが分かった。

デルタ株のスパイク蛋白には、他の変異株と異なる変異がある。新型コロナウイルスは感染細胞から脂質二重層を取り込むエンベロープウイルスである。感染細胞はウイルスのRNAテンプレートからウイルスのスパイク蛋白を合成する。このスパイクはウイルスコアを包む脂質二重層に入り込む。

ワクチン接種後の有効率の変化

ファイザー、モデルナ、アストラゼネカワクチン接種後の感染防止率変化。
ブースター接種（mRNAワクチン3回目接種）で低下した有効率が回復した



スパイク蛋白はS 1とS 2という二つの領域を持つ。プラズマ膜へのスパイク転送時に、フリン切断サイト（FCS）細胞性フリンプロテアーゼによって切断されて二つの部分に分かれる。この切断片は、細胞表面で半成熟スパイクを形成する。

作成されたビリオンが確実に細胞に感染するためには、FCSのそばのS 2 ' サイトでの改変を受ける必要がある。この改変はプラズマ膜のTMPRSS2によって実行される。次いで、スパイクが、S1の受容体結合ドメインにおいて、（RBD）宿主細胞の受容体であるACE2と相互作用を行い、ウイルス膜と宿主細胞膜の融合をもたらし、ウイルスが細胞内に侵入する。

FCSのP681R (Pro681 → Arg)変異はデルタ株に特有である。この変異は、スパイクがS1とS2に分割される度合いの増加をもたらす。この変異は、もろもろの変化を通じて感染力増強の方向に働く。

その結果、中和抗体の分布が比較的少ない呼吸器上皮細胞への感染力が高まる。さらに、デルタ株のスパイク蛋白は、他の変異株よりも細胞膜との癒合性が高まる。細胞膜を癒合させて多核細胞を作ることによって、複製したウイルスが、中和抗体にばく露されるおそれのある細胞外に出ることなく、多くの細胞に感染することが容易となる。

デルタ株の変異は、中和抗体の作用をすり抜け、中和抗体の結合をかわす仕組みの増強をもたらしており、これらが再感染やブレイクスルー感染リスクを高めていると考えられる。

ワクチン接種の有無にかかわらず、デルタ株感染者ではウイルス排出量が多くなっていることが様々な研究で明らかになっている。デルタ株では、感染後速やかにウイルス排出が始まるが、ウイルス排出停止も早く起こることが分かっている。

この傾向はワクチン接種者の方に多く見られる。デルタ株に感染した場合、ワクチン接種者の二次感染リスクは、未接種者の半分に下がる。これはPCRのCt値が25未満の人々におけるウイルス培養陽性率が低下するという事実で裏付けられている。

PCRで診断された新型コロナ患者の濃厚接触者14万人を調査したところ、アストラゼネカ、ファイザービオンテックワクチン接種者は、二次感染率が低いことが分かった。しかし、デルタ株はアルファ株よりも二次感染率が高かった。またファイザービオンテックワクチンよりもアストラゼネカワクチンの方が二次感染率が低かった。

デルタ株のブレイクスルー感染では、無症状でもウイルス量が多く（Ct値＜25）、二次感染を起こしやすいことが分かった。しかし、Ct値が低いと感染性が高いという関係がワクチン接種の有無に影響されるかどうかは確認する必要がある。以上をまとめると、デルタ株は他の変異株よりもブレイクスルー感染リスクが高いと言える。

カイザーパーマネンテヘルスケア組織の行った340万人調査では、ワクチン完了から2か月経つと免疫低下が始まることが分かっており、時間経過が免疫効果のカギであると言える。

中和抗体価は接種から4～6週間後に低下を始めるが、CD4+ CD4-などのT細胞反応の減少度は明らかになっておらず、免疫記憶の変動は少ないという結果も報告されている。60才以上の人々では、ワクチン接種から2か月経つと免疫が低下することが臨床的に明らかとなっている（有症状感染と入院率の増加、イスラエルとCDC調査で判明）。

メモリB細胞は血液中に十分存在しているが、中和抗体価は数か月で低下する。病原体が侵入した場合に対応を行うT細胞は、重症化を防ぐ役割を果たしていると考えられる。高齢者ほどブレイクスルー感染率が高まるが、これは、ファイザービオンテックワクチンを受けても、高齢者ではB細胞とT細胞の機能増加が不十分であるという研究結果と合致している。

加齢とワクチン接種による細胞性免疫の関連については、さらに研究が必要である。

臨床トライアル時に、ファイザービオンテックワクチンとモデルナワクチンでは、投与間隔が3～4週と短く設定されていたが、ワクチン不足を解消するために、8～16週の投与間隔に変更する国が多い。

投与間隔を延長したスコットランドとカナダでは、2回目接種から数週間後の有症状感染防止効果が80%以上増加したことが報告されている。また、これまでに報告されたワクチン効果の低下報告は（デルタ株流行前に）3～4週の投与間隔で接種したイスラエル、アメリカ、カタールにおけるデータに基づいている。

ファイザービオンテックワクチン投与間隔別の有効性を比較すると、16週空けた方が、良好な液性免疫がもたらされることが示されている。3～4週の投与間隔の場合、中和抗体増加率は最大となるが、免疫効果の持続が不十分となる。特に免疫低下状態の高齢者では、2回目接種の2か月後に液性免疫と細胞性免疫の低下が著明となる。

2回目接種から6か月後にブースター接種を行うと、極めて高い中和抗体価の増加がもたらされ、ブレークスルー感染を押さえる効果が高まる。イスラエルでは、60才以上の110万人にブースター接種を実施した結果、重症化防止効果が90%以上に高まった。

ブースター接種による入院と死亡リスクの低下効果は40歳以上の年齢層でも確認されている。18歳以上の年齢層におけるプラセボコントロール無作為トリアルでは、有症状感染が95%抑えられた。

この効果がどれくらい持続するかは未知である。新型コロナの流行が続く中で、二次感染防止効果とロングコロナの防止効果（ロングコロナはブレークスルー感染が原因である可能性があるため）などをはじめとするブースター接種の効果はさらに明確となるだろう。

ワクチン接種率が高い欧米で感染率が高いままであるが、これは、重症化を防ぐワクチンの機能をすり抜ける性質を持つ変異ウイルスが出現する兆しかも知れない。

このような変異株は、免疫低下状態の人々あるいはワクチン効力が低下した人々に新型コロナが長期間慢性的感染を続けることによって、作り出されるようである。

デルタ株がさらに変異する場合と、まったく新たなタイプの変異を起こす場合、そして、複数の変異株の混合感染を受けた人々の中で遺伝子が組み換えられて発生する場合など、様々なケースが考えられる。

南アフリカで発見されたオミクロン株ではスパイク蛋白に数多くの変異が見られ、さらに変異ウイルスが発生する警告と受け止めるべきであろう。

ワクチン接種率の高い国々で、流行が収まらないという事実は、出来るだけ多くの人々がワクチンを受けること、そして、マスク、3密防止などの非薬物的感染防止対策を徹底する必要があることを示している。

ブレークスルー感染を防ぐための経鼻吸入ワクチンの開発、新型コロナウイルスもカバーするベータコロナウイルス属サルベコウイルス亜属（Sarbecovirus）用汎用ワクチンの開発、新たな抗ウイルス薬の開発なども流行を収束するうえで重要だ