

2020年9月5日
AMED/NC課題・患者市民参画イベント

Steps Towards COVID-19 Suppression

COVID-19制圧への道

COVID-19制圧への努力や試行錯誤は、将来新たな病原体によって引き起こされる新たなパンデミックを制圧するための、かけがいのない資産となるだろう

Hideyuki Okano

Dean, Keio University Graduate School of Medicine
Professor, Department of Physiology
Keio University School of Medicine



最近の地球規模で問題になった感染症

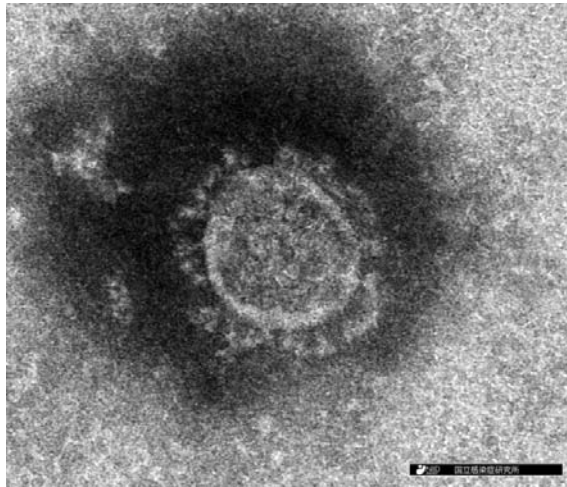
エボラ出血熱	1976
H5N1鳥インフルエンザ	1977~
ニパウイルス	1988
SARS (重症急性器症候群)	2003
新型インフルエンザA(H1N1)pdm	2009~
SFTS (重症熱性血小板減少症)	2011
MERS (中東呼吸器症候群)	2012~
H5N7鳥インフルエンザ	2013~
エボラ出血熱(西アフリカ)	2014~
ジカウイルス感染症	2015~
COVID-2019 (新型コロナウイルス感染症)	2019~

COVID-2019 (新型コロナウイルス感染症)

- 2019年12月以降、中国湖北省武漢市に居住する人を中心に原因不明の肺炎が集団で発生。
- 調査の結果、新型コロナウイルスが肺炎の原因であることが判明し、同ウイルスはSARS-CoV-2 (=2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)と命名され、新型コロナウイルス感染症はCOVID-19と命名された。
- 疫学調査の結果、生鮮市場(武漢)との関連性が指摘されたが、現時点で感染源は不明。なんらかの動物が宿主/中間宿主となっている可能性が指摘されている。

SARS-CoA-2を含むコロナウイルスの構造

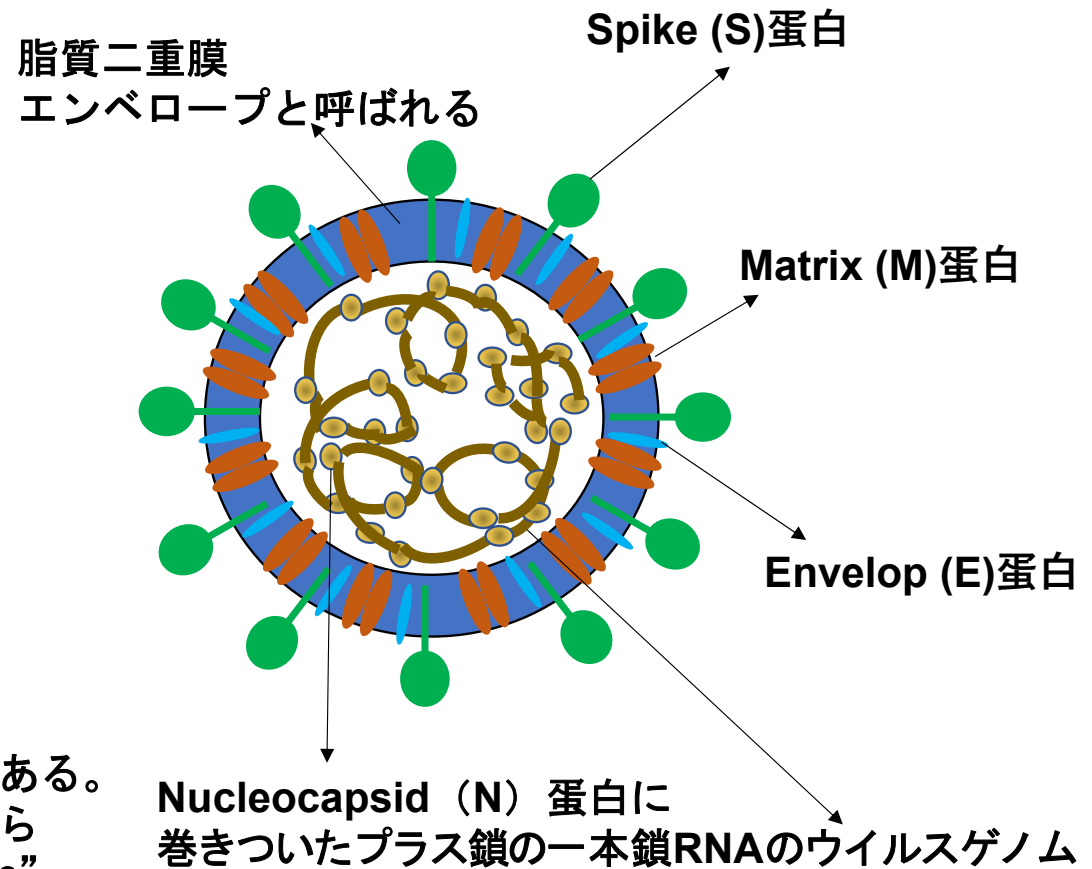
コロナウイルスは外側の殻とその中に含まれる遺伝情報（RNA）からできている。



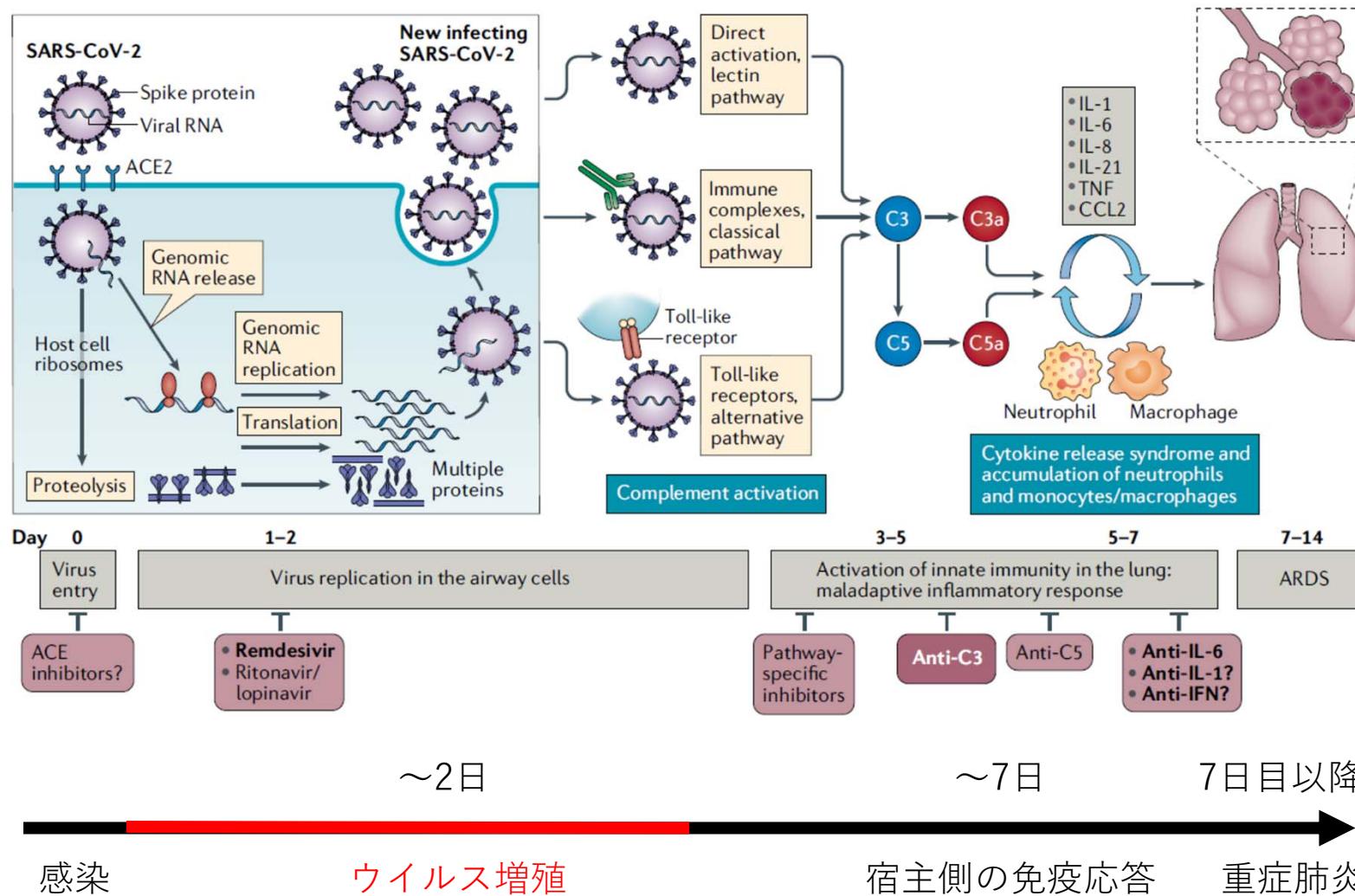
国立感染症研究所ホームページより

電子顕微鏡像

直径約100nmの球形で、表面には突起がある。形態が王冠“crown”に似ていることからギリシャ語で 王冠を意味する“corona”という名前が付けられた。



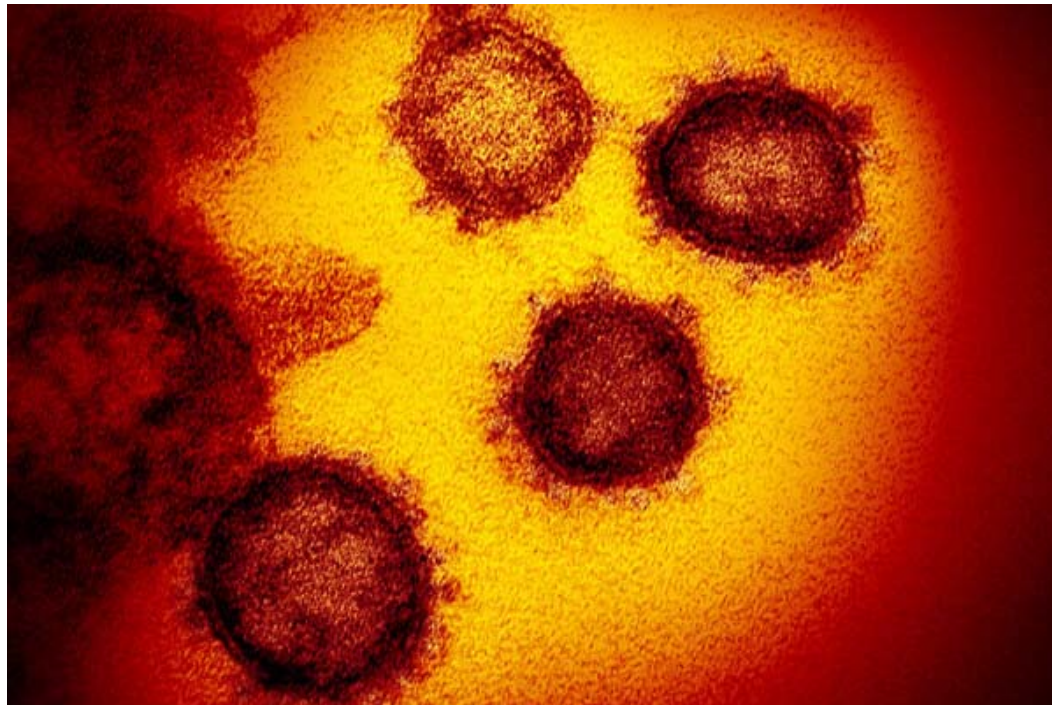
COVID-19（新型コロナウイルス感染症）：ウイルス感染から重症肺炎まで



Risitano et al, *Nat Rev Immunol* (April 23, 2020)

COVID-19制圧への道

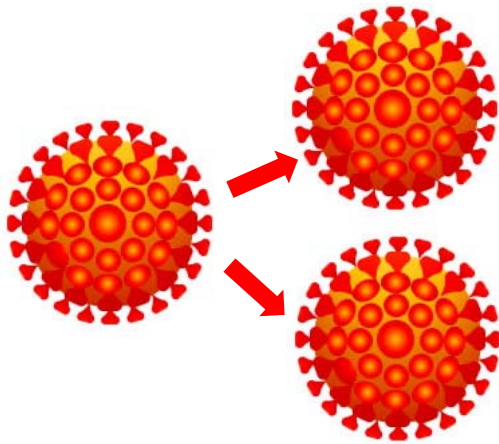
- Diagnosis 診断
- Treatment 治療
- Prevention 予防



Okano and Seino,
Inflammation and Regeneration, 40: 13, 2020.

COVID-19開発薬の分類

ウイルス複製を阻害

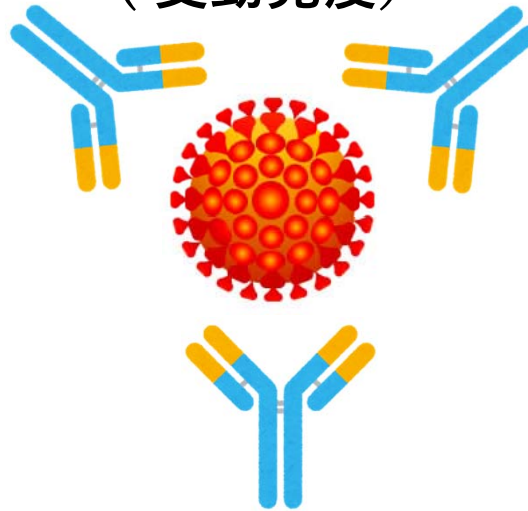


レムデシビル

アビガン

クロロキン

免疫反応の強化
(受動免疫)



抗体薬
(リコンビナントIgG)
回復期患者血漿

能動免疫： ワクチン

免疫反応を制御

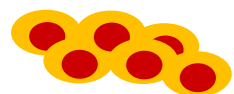


デキサメサゾン
トシリズマブ

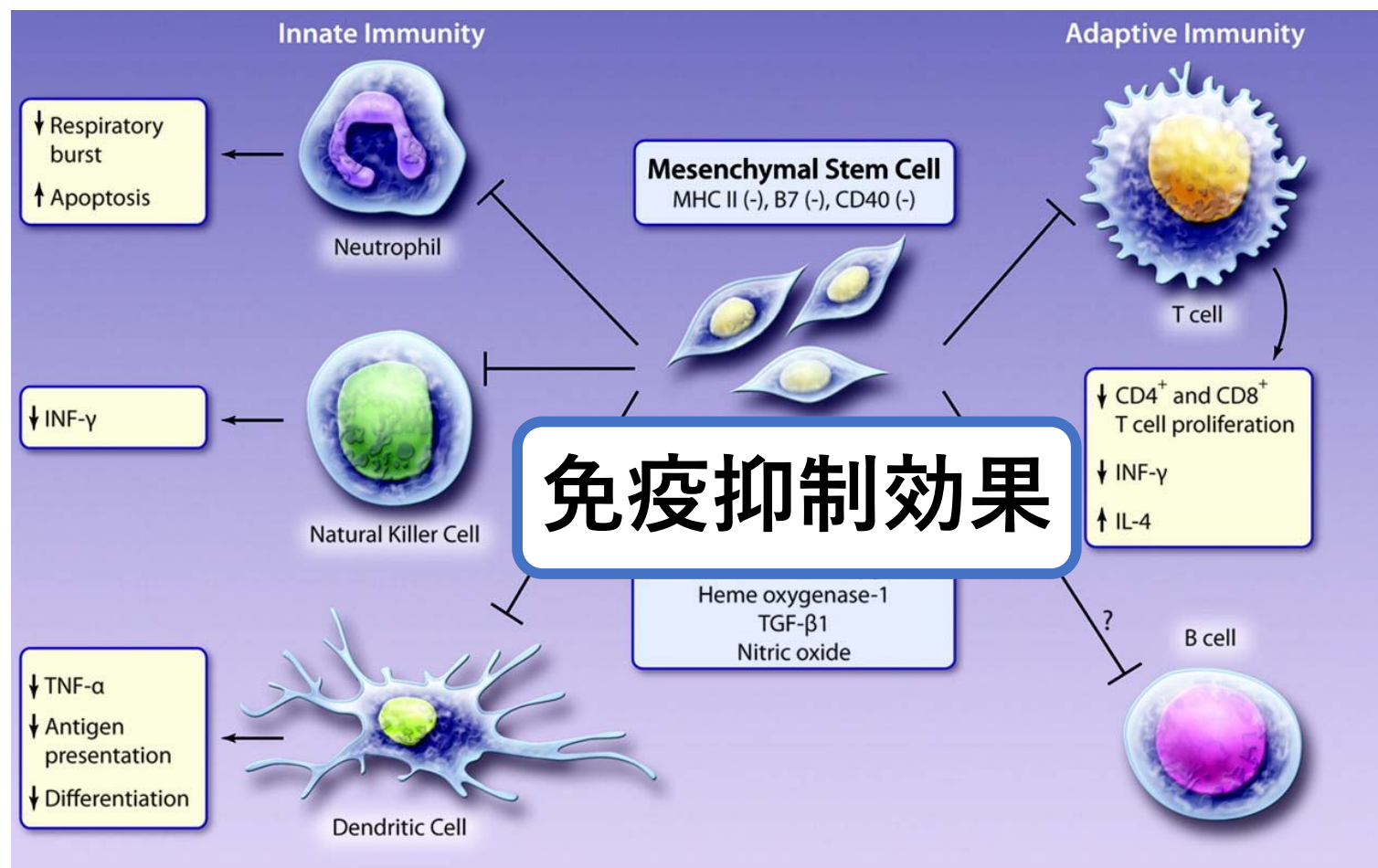
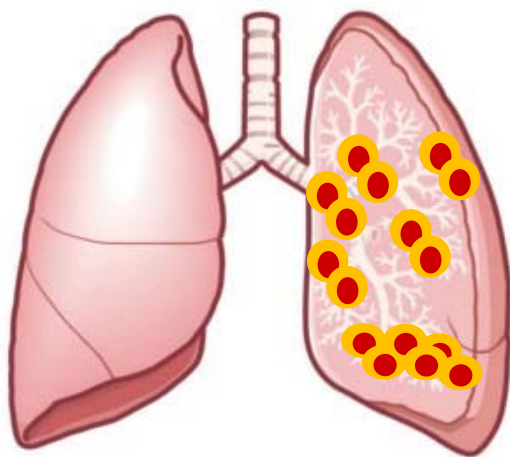
幹細胞治療

間葉系幹細胞

間葉系幹細胞静脈投与に期待される効果



間葉系幹細胞



Adam R Williams, Joshua M Hare, Circ Res . 2011 Sep 30;109(8):923-40.

ロート製薬による国産間葉系幹細胞の企業治験



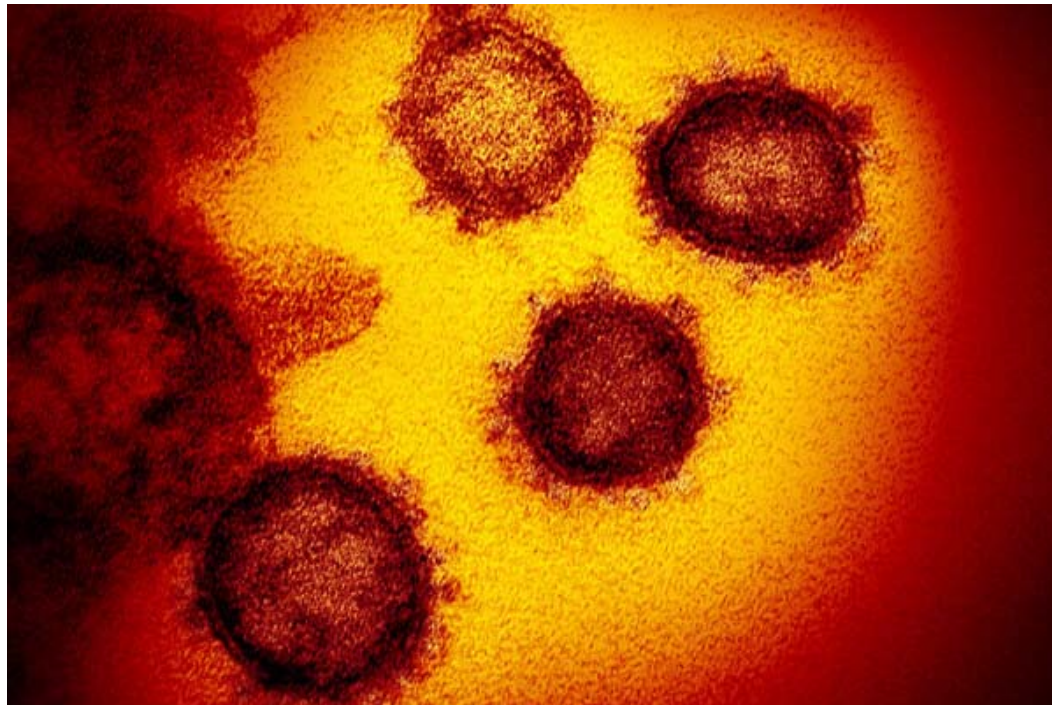
2017年7月

国産間葉系幹細胞でのCOVID-19企業治験計画

- ・ 試験の種類：探索的試験
- ・ 対象患者：SARS-CoV-2感染に起因する重症肺炎の患者＝人工呼吸器を装着した患者およびこれに相当する患者
- ・ 症例数：6例
- ・ 主要評価項目：安全性（有害事象等）
- ・ 副次評価項目：有効性（28日間生存率、ICU滞在期間、人工呼吸器装着期間等、肺画像診断、血液検査値（CRP等）、血中サイトカイン量等）
- ・ 用法用量：脂肪由来間葉系幹細胞として、1回1億細胞を1週間に1回、4週間繰り返し投与して点滴静注する。なお各投与の間隔は最低6日空け、許容範囲を考慮して初回投与から27日以内に計4回投与する。

COVID-19制圧への道

- Diagnosis 診断
- Treatment 治療
- Prevention 予防



Okano and Seino,
Inflammation and Regeneration, 40: 13, 2020.

現在開発が進められているCOVID-19ワクチン

臨床研究段階にある開発品__31種類.

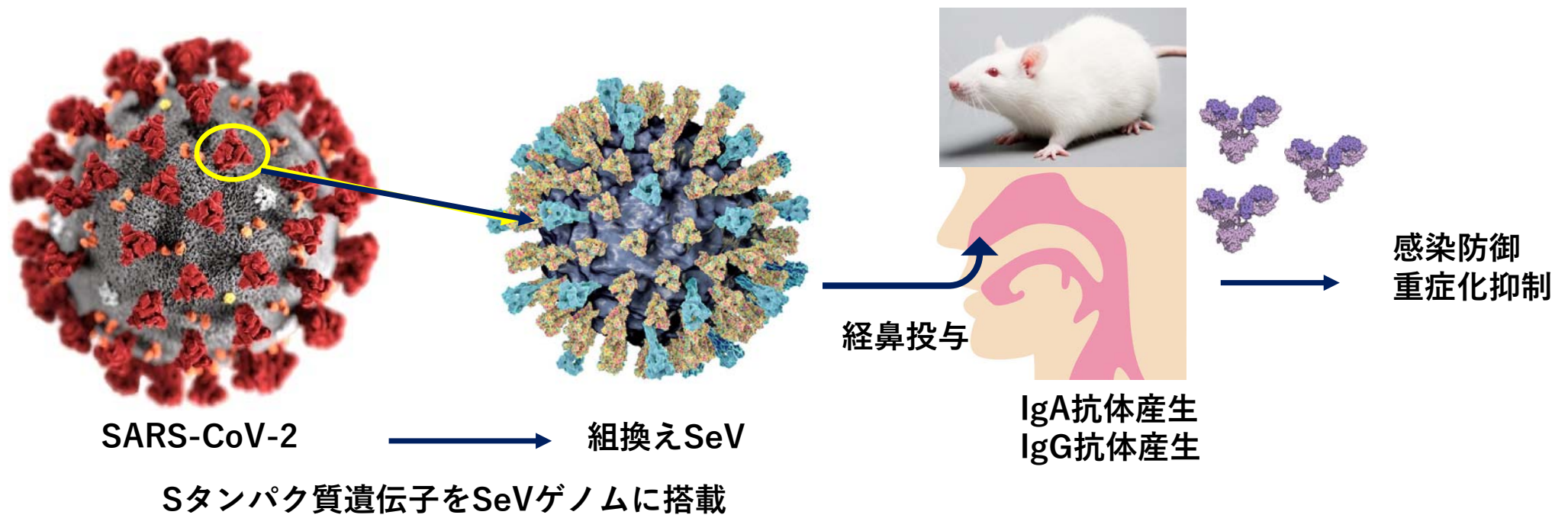
Candidate vaccines in phase 3 or 2 or 1/2.

From WHO document “DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 25 August 2020”.

プラットフォーム	ワクチン内容	開発者	臨床研究段階
ウイルスベクターワクチン	ChAdOx1-S	University of Oxford/AstraZeneca	Phase 3
	Adenovirus Type 5 Vector	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Phase 2
	Adenovirus Type 26 Vector	Janssen Pharma/ Johnson & Johnson	Phase 1/2
不活化ワクチン	Inactivated+alum	Sinovac	Phase 3
	Inactivated	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Phase 3
	Inactivated	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Phase 3
	Inactivated	Institute of Medical Biology , Chinese Academy of Medical Sciences	Phase 1/2
	Inactivated	Bharat Biotech	Phase 1/2
RNA	LNP-encapsulated mRNA	Moderna	Phase 3
	3 LNP-mRNAs	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	Phase 3
	mRNA	Curevac	Phase 2
	mRNA	Arcturus/Duke-NUS	Phase 1/2
DNA	DNA plasmid vaccine with electroporation	Inovio Pharmaceuticals/ International Vaccine Institute	Phase 1/2
	DNA plasmid vaccine	Cadila Healthcare Limited	Phase 1/2
	DNA Vaccine (GX-19)	Genexine Consortium	Phase 1/2
	DNA plasmid vaccine +Adjuvant	Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	Phase 1/2
タンパク質ワクチン	Adjuvanted recombinant protein (RBD- Dimer)	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/ Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Phase 2
	Full length recombinant SARS CoV-2 glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M	Novavax	Phase 1/2
	RBD-based	Kentucky Bioprocessing, Inc	Phase 1/2

142 candidate vaccines are in preclinical evaluation.

SARS-CoV-2ワクチンの開発（生理学教室とRMiC社の共同研究）



RMiC社でSeVベクター構築

株式会社 再生医療 iPS Gateway Center (RMiC)

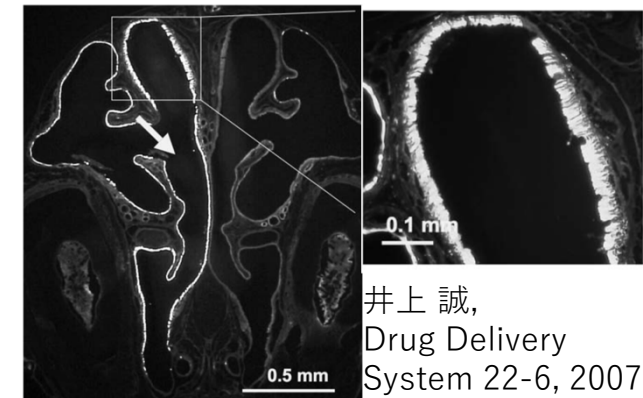
慶應大学とRMiC社で中和抗体評価



SeVベクターをワクチンとして用いる利点

- ・ 遺伝子発現能力が高い（高い抗体価が期待できる、AdVと比較しても高発現（> **x 100**）
- ・ 免疫原性が高い（SeV自体のアジュバント効果が期待できる）
- ・ 感染能力が高い
- ・ 経鼻感染が可能（粘膜免疫によるIgA抗体産生により感染防御が期待できる）
- ・ 人への病原性がない
- ・ 染色体挿入の危険性がない
- ・ SeVはワクチン（臨床試験）として人に投与された実績がある（HIVワクチンやhPIVワクチンの臨床試験）

マウス鼻腔内投与でSeV-GFPを感染
鼻腔上皮にGFPが効率よく発現している



井上 誠,
Drug Delivery
System 22-6, 2007

SeVベクターワクチンの臨床試験の実績（PIV1, RSV, HIV）

標的ウイルス	ワクチン骨格	搭載遺伝子	投与経路	投与人数	投与対象	実施国	Phase	実施機関
PIV1	SeV	(-)	経鼻	9	成人28歳 (平均)	米国	Phase1	St. Jude Children's Research Hospital
PIV1	SeV	(-)	経鼻	10	小児3～6歳	米国	Phase1	St. Jude Children's Research Hospital
RSV	SeV	RSV-F	経鼻	16	成人18~45歳	米国	Phase1	St. Jude Children's Research Hospital
HIV	SeV	HIV-Gag	経鼻	48	成人18~50歳	ルワンダ ケニア 英国	Phase1	International AIDS Vaccine Initiative

- ・ PIV1ワクチン（成人） Vaccine. 22(23-24):3182-3186 (2004)
- ・ PIV1ワクチン（小児） Clin Vaccine Immunol. 22(3): 298-303 (2015)
- ・ RSVワクチン（成人） ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03473002
- ・ HIVワクチン（成人） J Infect Dis. 215(1): 95-104 (2017)

SeVベクターワクチンは経鼻投与で臨床試験が行われた実績がある

SARS-CoV-2ワクチンの開発（生理学教室とRMiC社の共同研究）

➤ 組換えSeVベクターの作成：

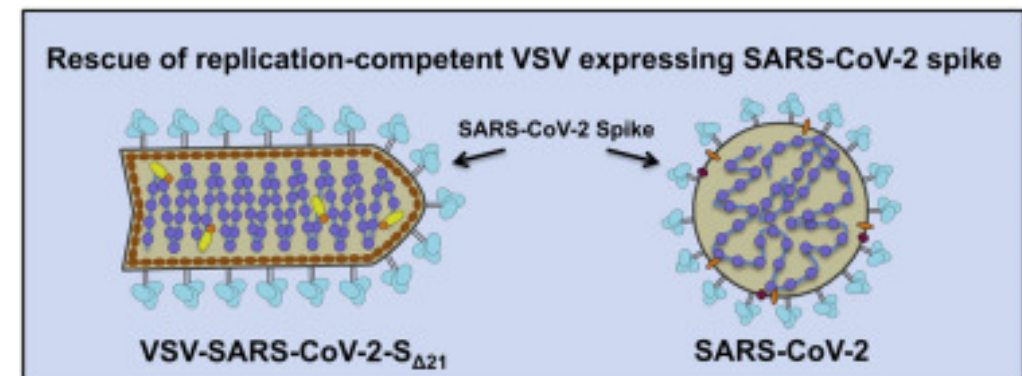
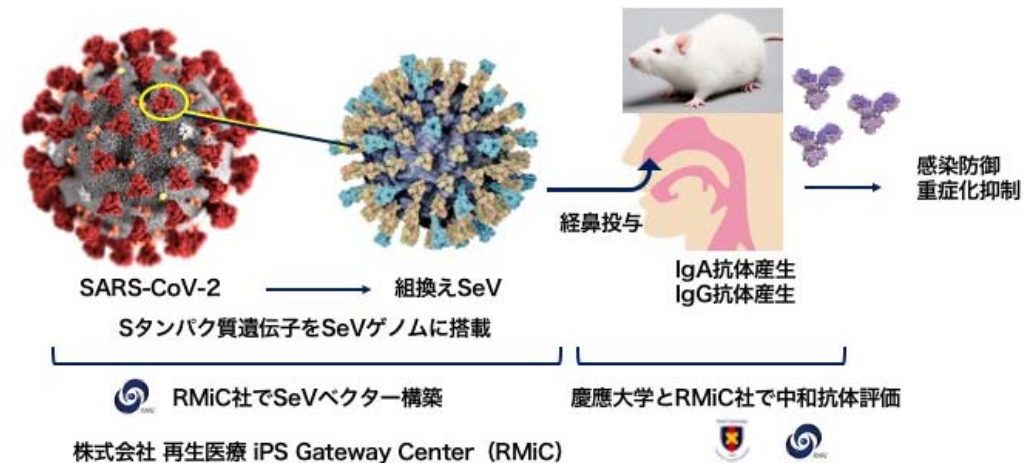
SARS-CoV-2 由来の Spike タンパク質をコードする遺伝子の細胞外ドメインあるいはその一部を SeV のゲノムに搭載した組換え非伝播型 SeV 粒子を調製

➤ ワクチン候補開発品のマウスへの経鼻的投与と中和抗体産生の検討：

1. 感染マウス個体について鼻粘膜の局所におけるIgAあるいは全身におけるIgGにおいてSARS-CoV-2由来Spike蛋白質を認識するものがあるかどうかをELISA法で検討。
2. ワクチン候補開発品 (SeV-S protein) を投与した個体におけるIgA、IgGにSARS-CoV-2由来のSpike蛋白質とACE2の結合を阻害する活性があるかどうかを検討
3. Pseudo-VSVのシステムを用いて中和抗体活性を検討する

➤ 能動的免疫の評価システム：

SARS-CoV-2のSpike蛋白質を搭載したPseudo-VSV が感染しうるシリアンハムスターを用いて、ワクチン候補開発品 (SeV-S protein) を投与した個体において、感染阻止をする能動的免疫が誘導されてくるかを評価する。



Case JB et al., Cell Host & Microbe, 2020

Steps Towards COVID-19 Suppression

COVID-19制圧への道

変のよyleこ発
の症にスさる頻
済染化や離する。
経感暖ア分散クい
会通温リで拡ッて
社共球べまがミれ
・獣地シれ体デさ
動人、るこ原ン摘
行なくあに病。パ指
・たなつ土ななが
態新でつ凍々た性
生るけし久様新能
、よだ解永た、可
後に生融のいでる
今化発リスでとす



したがって、新規病原体の診断法、開
治療する必要がある。
した法、た要がある。

COVID-19の抑制は、新たな病原体
によって引き起こされる将来のパン
デミックを抑制するための優れた教
訓となるだろう。

Okano and Seino,
Inflammation and Regeneration,
40: 13, 2020.

日本再生医療学会声明（2020）



日本再生医療学会は、「革新的医療として再生医療を国民に安全に有効に迅速に届けること」を理念に「再生医療の進歩、発展および育成を図るとともに人類の健康増進と福祉の向上に寄与すること」を目的に2001年に設立されました。その後アカデミア、行政、企業と密に連携し、再生医療等安全性確保法と医薬品医療機器等法の策定にあたって多大な貢献をしてまいりました。

- ・世界を先導する規制科学の国際展開

省略

- ・マスメディアとの適切な情報共有と情報発信

省略

- ・再生医療の科学的エビデンスを支えるデータベースの構築

省略

- ・安定的な細胞供給システムの構築

省略

- ・オールジャパンでの再生医療推進体制

省略

- ・COVID-19パンデミックにおける日本再生医療学会の貢献

新型コロナウイルス感染症の世界規模の感染拡大にあたり、日本再生医療学会も会員の叡智を集めてできる限りの貢献をと願っています。蓄積したデータや作用機序を元にした再生医療等技術のCOVID-19治療開発への応用など、適切に知見を提供しつつ、治療法を模索する努力を続けてまいります。

- ・再生医療人の行動規範：高いプロフェッショナリズム