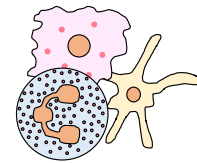
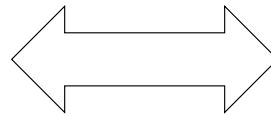
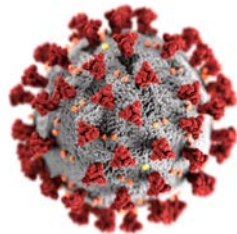


新型コロナウイルスと抗体

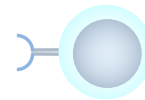
令和4年2月17日
令和3年度 希少感染症診断技術研修会
新型コロナウイルス



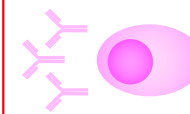
国立感染症研究所
治療薬・ワクチン開発研究センター
(旧免疫部)
高橋 宜聖



自然免疫



細胞性免疫



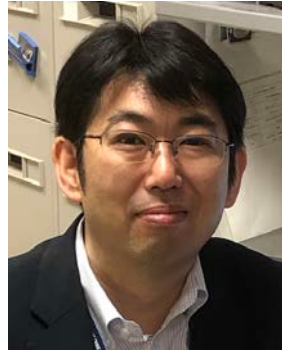
液性免疫

NIID Research Center for Drug and Vaccine Development

Established on April 1, 2021



NIID main branch
(Shinjuku, Tokyo)



Yoshimasa Takahashi, Ph.D.

Director

Core functions of RCDV

- 1) Drug/Vaccine design
- 2) Evaluation
- 3) Host response



Koichi Watashi, Ph.D.

Vaccine Development Group

- Lab 1: Laboratory of Humoral Immunity
- Lab 2: Laboratory of Cellular Immunity
- Lab 3: Laboratory of Innate Immunity
- Lab 4 : Laboratory of Vaccine Evaluation
- Lab 5 : Laboratory of Adjuvant Design
- Lab 6 : Laboratory of Vaccine Design

Drug Development Group

- Lab 7: Laboratory of Drug Discovery
- Lab 8: Laboratory of Drug Evaluation
- Lab 9: Laboratory of Anti-Pathogenic Target Evaluation
- Lab 10 : Laboratory of Drug Design

抗体を測定する意義

1) 感染歴を把握する1つの指標になるため

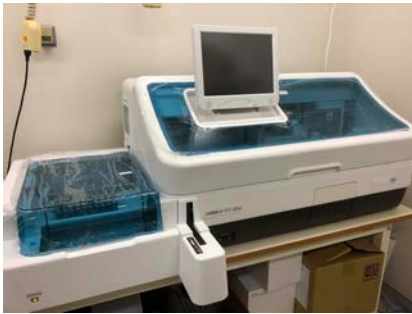
- 中和抗体、Spike抗体、Nucleocapsid抗体など、いくつかの抗体を指標として利用できる
- 複数のメーカーから抗体測定キットが入手可能である

2) 感染防御能と相関する免疫指標候補となるため (immune correlate of protection)

- 中和抗体が候補と考えられており、相関を示す例もいくつか報告されている
- 中和抗体と相関性の高い抗体(例; RBD抗体)を測定するキットもある
- ウイルス(シュドウイルス含む)を使った中和試験がより望ましい
- 防御に必要な閾値等の設定は今後の検討課題である

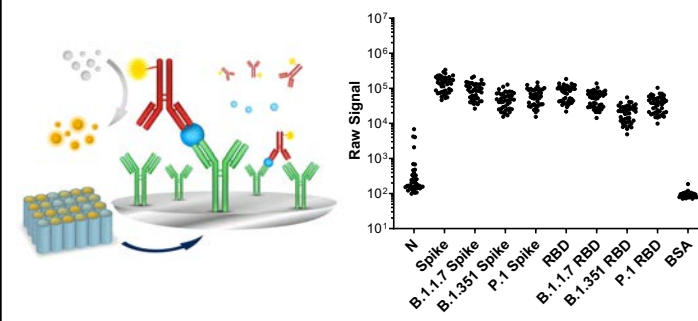
罹患者・ワクチン接種者が獲得した抗体測定の流れ

多検体測定



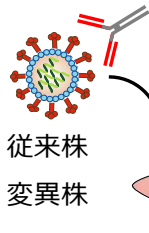
S_ID	Value	V_Unit	Signal
ACOV 1 00498r	0.088 COI		536.3
ACOV 2 00498r	2.84 COI		10670
@711	96.96 COI		357790
R50	0.086 COI		531.3
skot9	0.304 COI		1334
PBSR	0.188 COI		906.3
SKOT-7 0.1ug/l	0.196 COI		936.4
SKOT-7 1ug/ml	0.189 COI		910.5
SKOT-7 10ug/ml	0.18 COI		878
SKOT-7 100ug/l	0.16 COI		802
SKOT-9 0.1ug/l	0.21 COI		988
SKOT-9 1ug/ml	0.281 COI		1248
SKOT-9 10ug/ml	0.361 COI		1543
SKOT-9 100ug/l	0.266 COI		1193
@724	9.84 COI		36498
@725	14.41 COI		53353
@726	39.55 COI		146090
@727	16.79 COI		62151
@728	0.482 COI		1990

変異株に対する抗体の測定



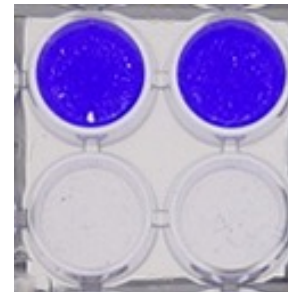
中和抗体測定 (BSL3実験室)

従来株
変異株



細胞が生存

細胞が死滅



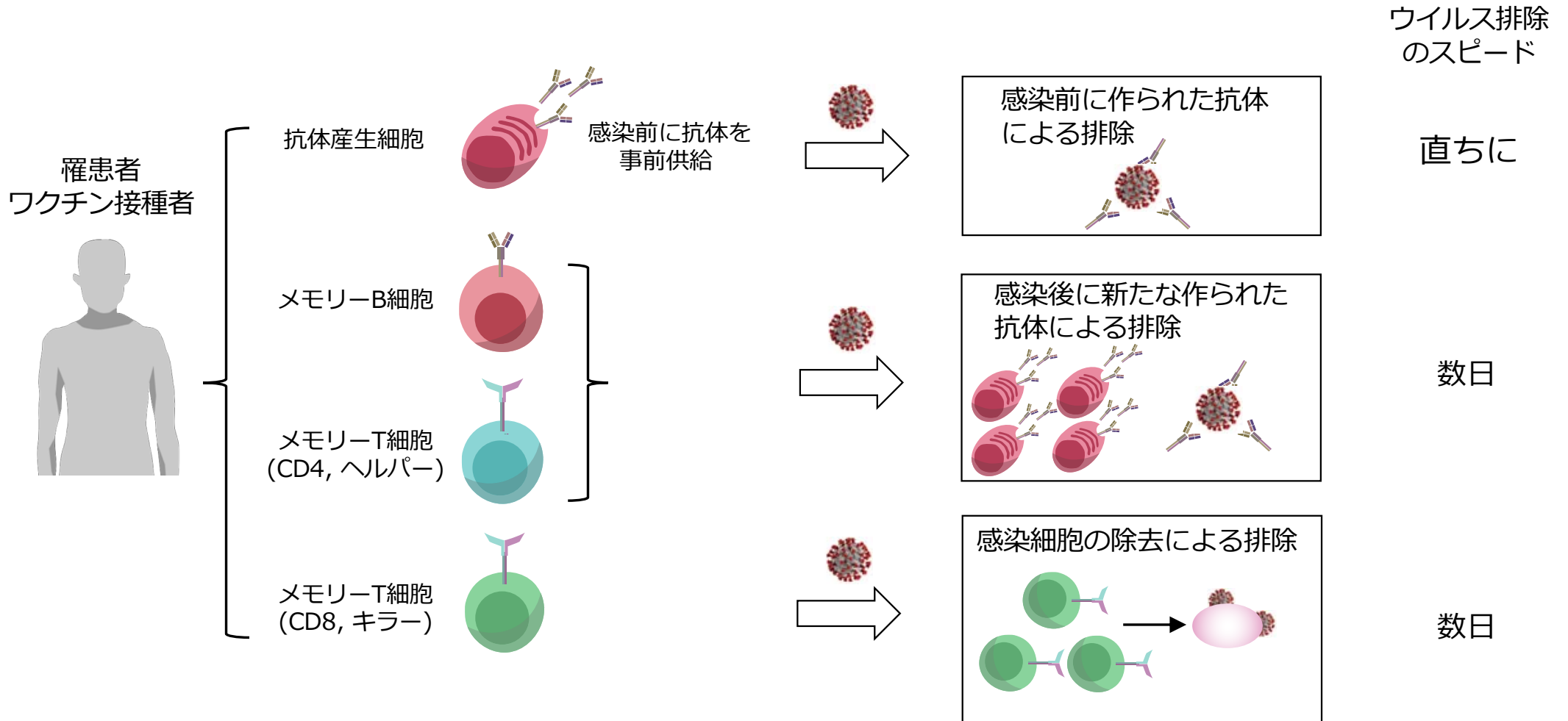
中和抗体陽性

中和抗体陰性

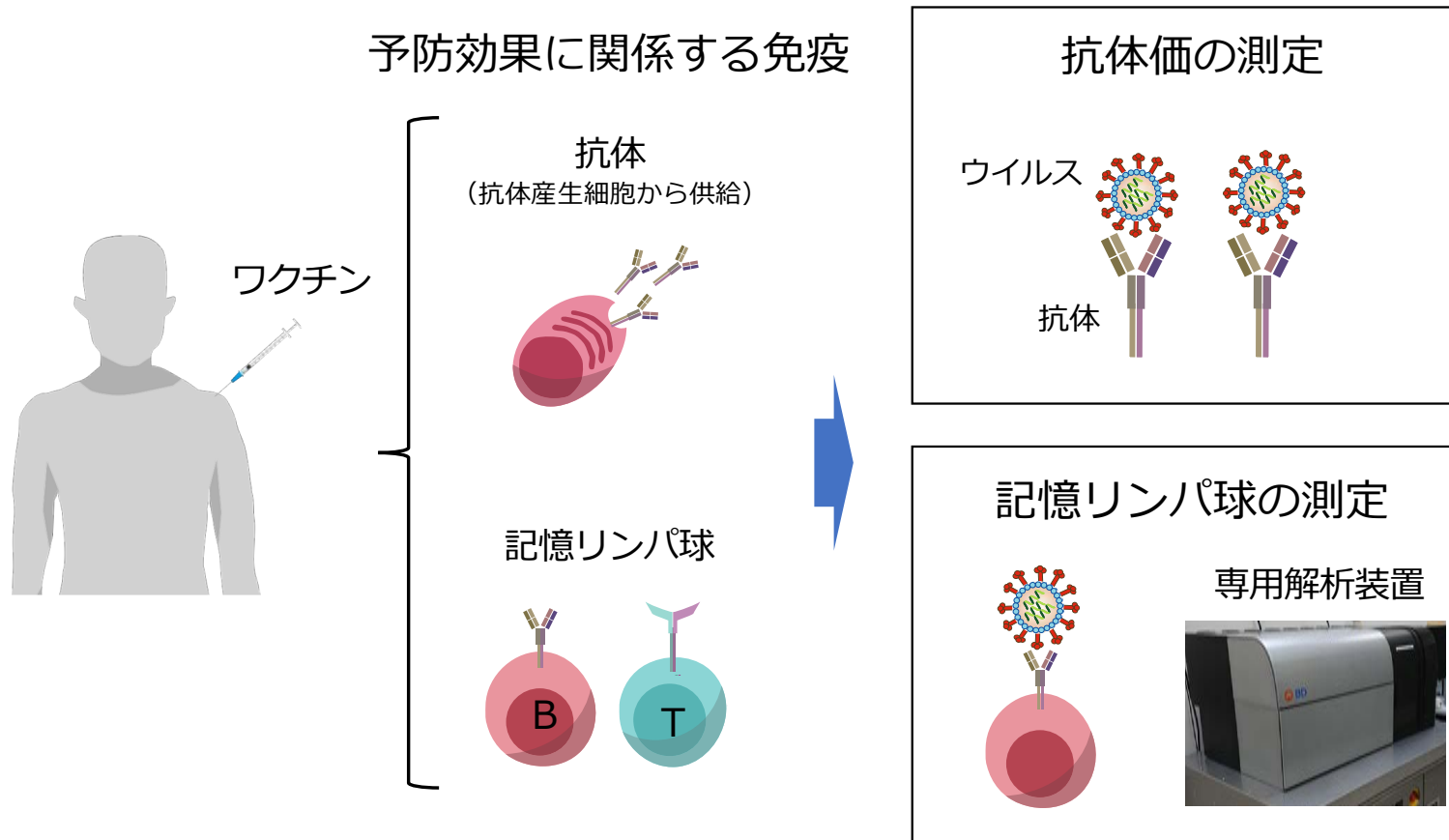
トピック

- 1) 中和抗体の特性
- 2) 変異株への反応性
- 3) 抗体の国際標準品について

防御免疫の種類とウイルス排除の方法

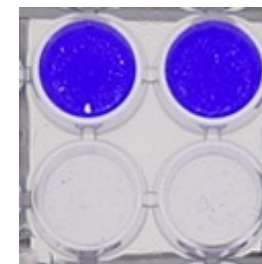
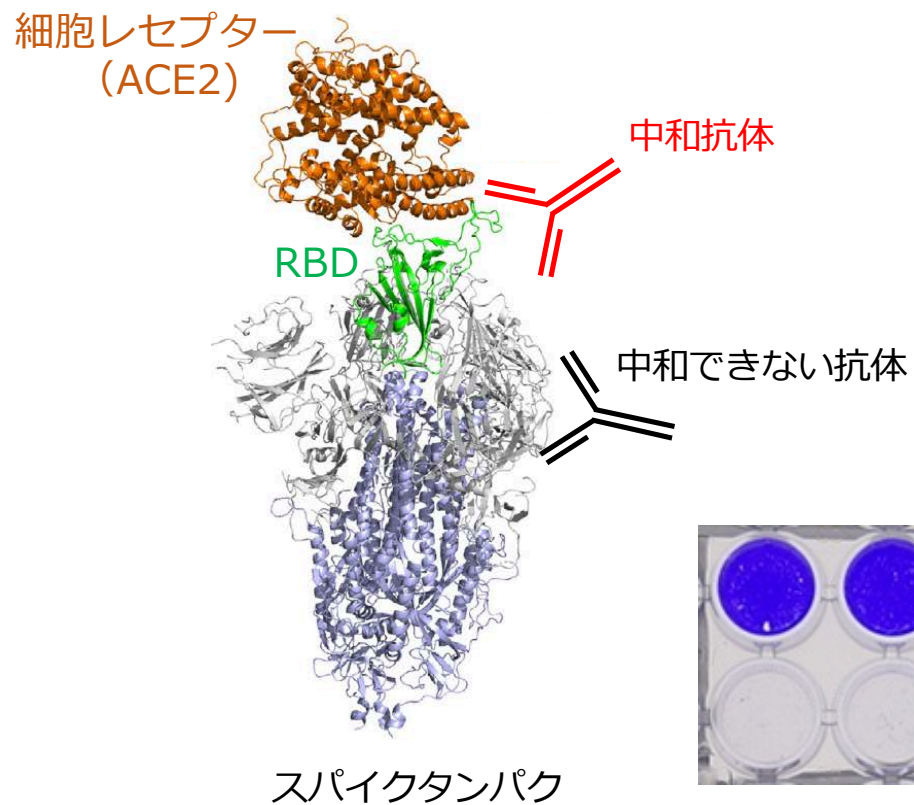
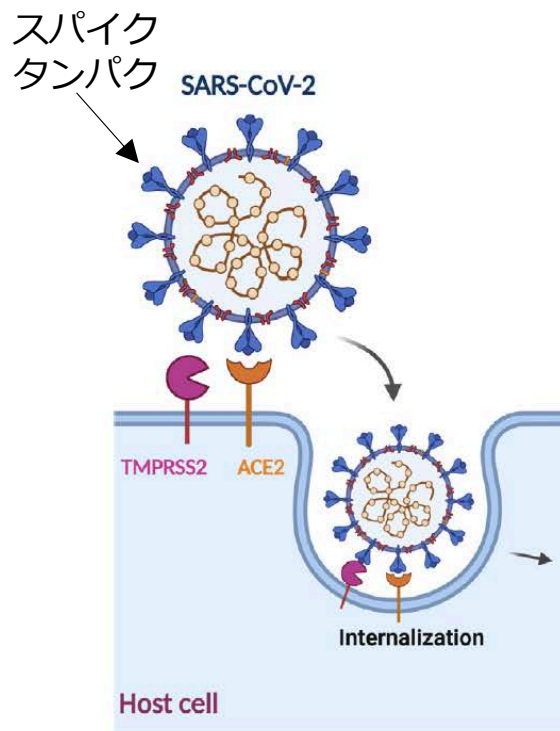


抗体、記憶リンパ球ともに測定する方法は確立されている

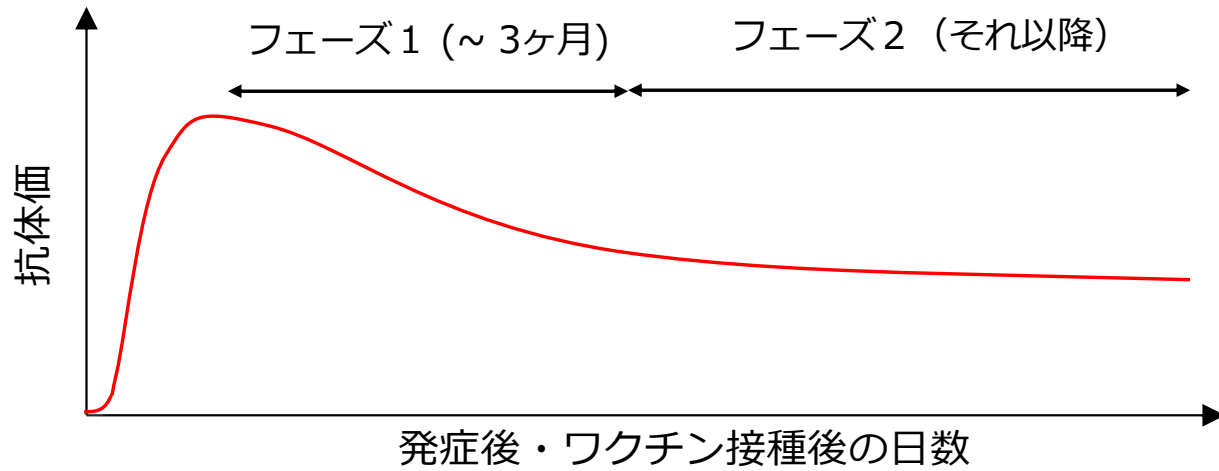


抗体による代表的なウイルス排除機序の1つ —細胞への感染を阻害することで中和する

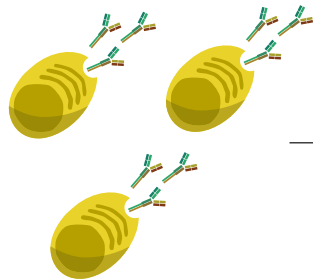
RBD = Receptor Binding Domain



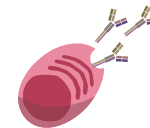
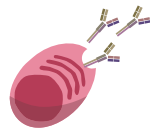
中和抗体は二層性に減衰する



寿命の短い
抗体産生細胞

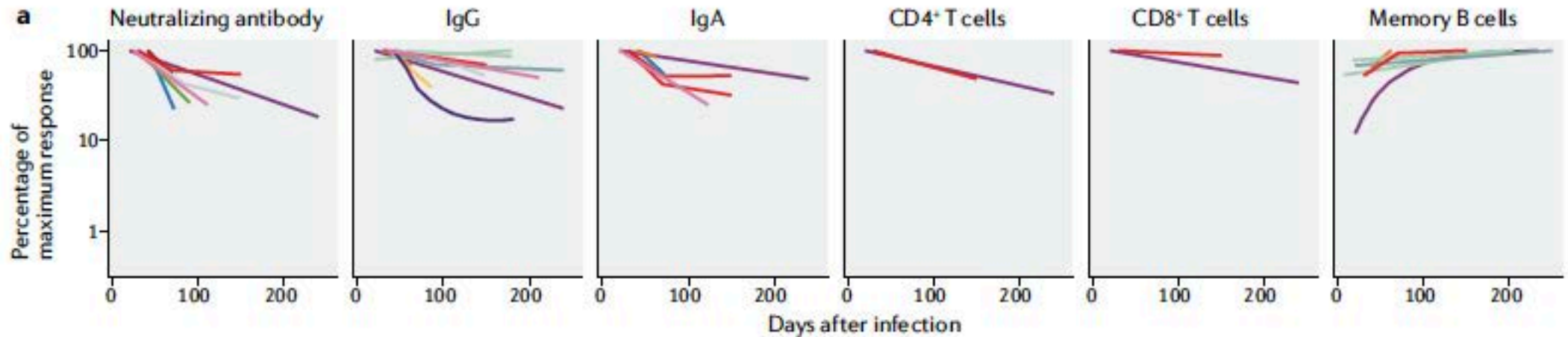


寿命の長い
抗体産生細胞



Halliley et al., Immunity, 2015; Turner et al., Nature, 2021; Pradenas et al., Med, 2021

中和抗体とリンパ球の持続性は異なる



References

- | | | | |
|--|--|---|--|
| — Wheatley et al. (2021) ³ | — Dan et al. (2021) ⁸ | — Muecksch et al. (2021) ⁵ | — Wajnberg et al. (2020) ⁷ |
| — Beaudoin-Bussièrès et al. (2020) ¹⁷ | — Gaebler et al. (2021) ² | — Sokal et al. (2021) ²⁸ | — Wu et al. (2021) ²⁵ |
| — Crawford et al. (2020) ²⁵ | — Ibarondo et al. (2020) ¹⁴ | — Ellebedy et al. (2020) ²⁰ (preprint) | — Yao et al. (2020) ²³ (preprint) |

懸念される変異株の種類と抗体逃避能

アルファ株(1変異)

- N501Y
- 抗体逃避能 低い

ベータ株(3変異)

- N501Y, E484K, K417N
- 抗体逃避能 高い

ガンマ株(3変異)

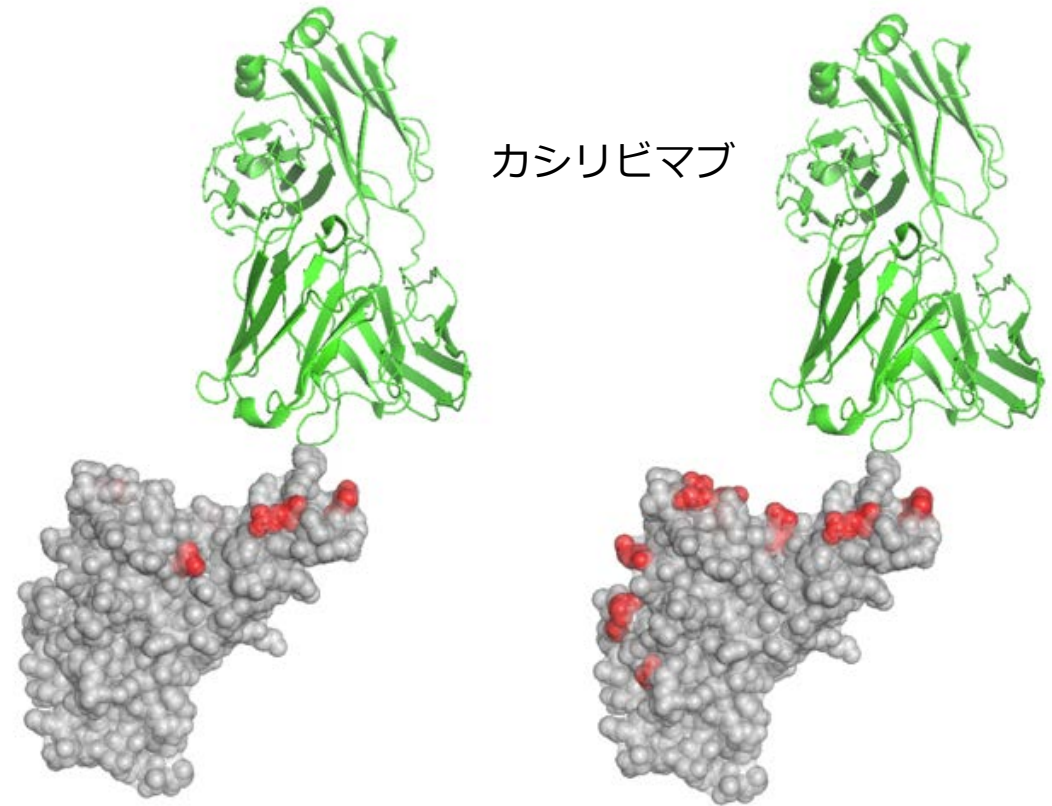
- N501Y, E484K, K417T
- 抗体逃避能 中

デルタ株(2変異)

- L452R, T478K
- 抗体逃避能 低~中

オミクロン株(15変異)

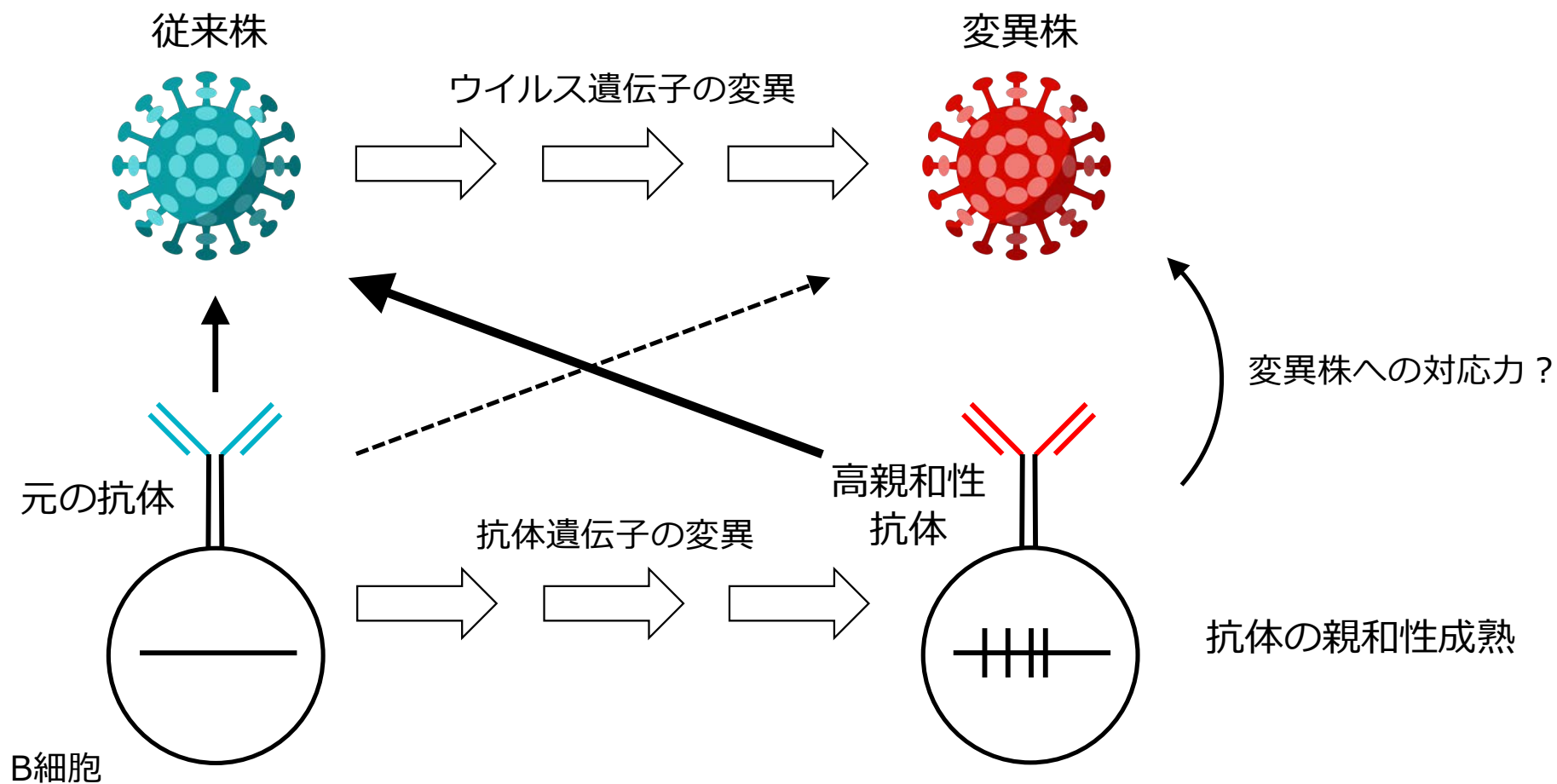
- G339, S371, S373, S375, K417, N440, G446, S477, T478, E484, Q493, Q496, Q498, N501, Y505
- 抗体逃避能 著しく高い



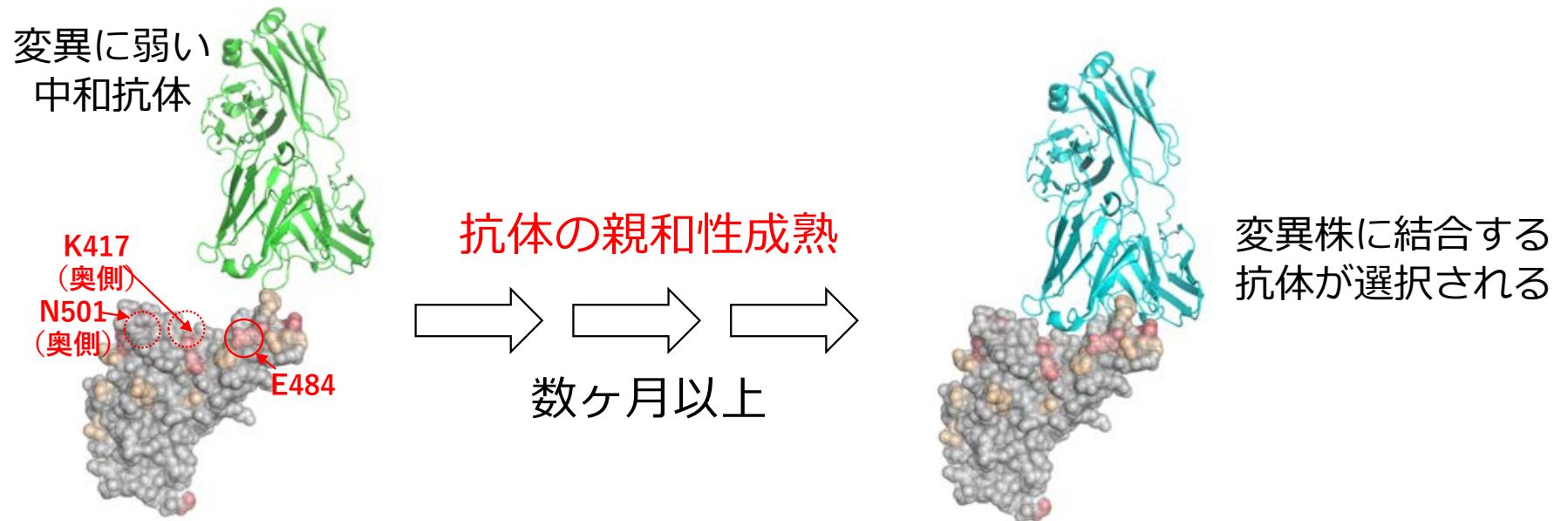
ベータ株
の変異部位

オミクロン株
の変異部位

免疫は抗体に変異を入れることで抗体の結合性を進化させることができる

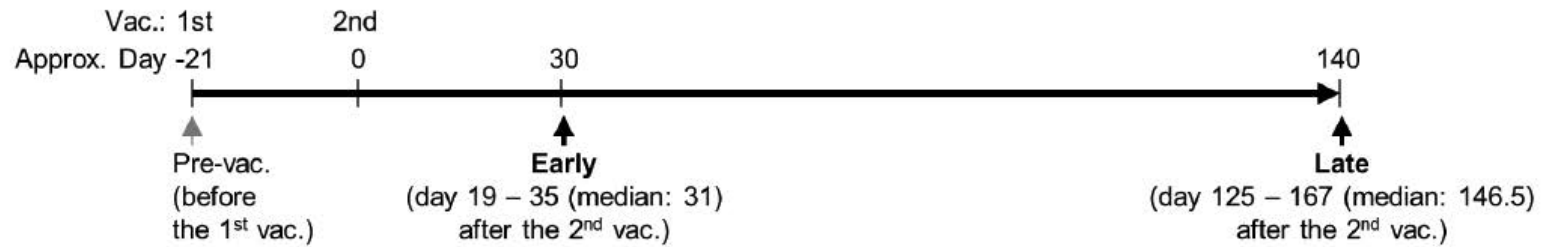


抗体の親和性成熟によりベータ変異株への交差性等の質が改善される

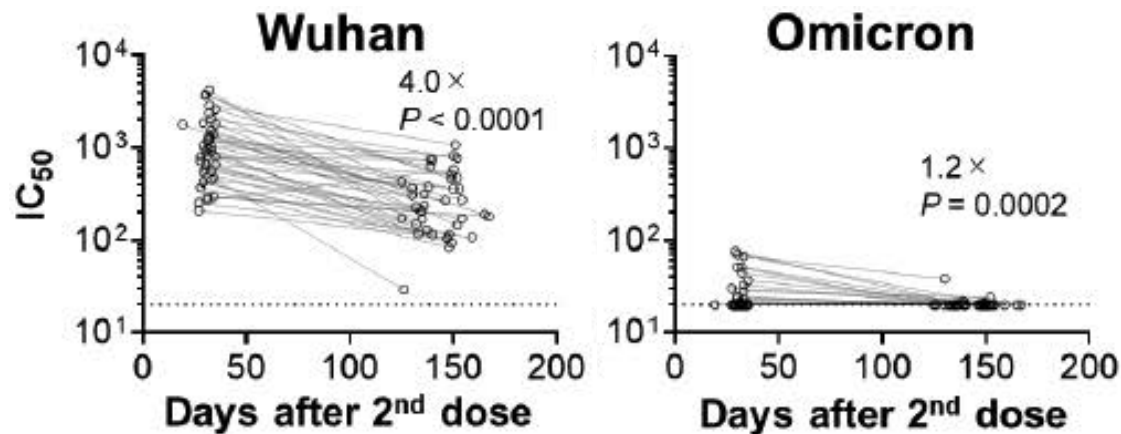


抗体の量は減っていくものの、残る抗体の質は改善する
様々なパラメーターで抗体を評価することが重要である

オミクロン株に対しては抗体親和性成熟だけで十分な対応が困難な可能性



ワクチン2回接種者での中和抗体



3回目接種によりオミクロン中和抗体をブーストできる

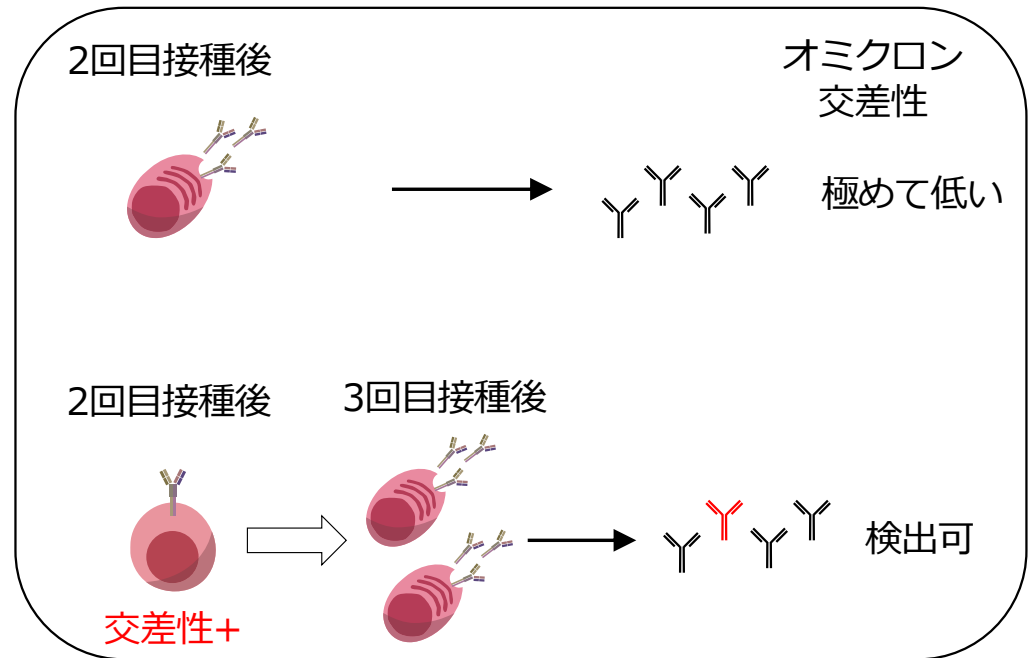
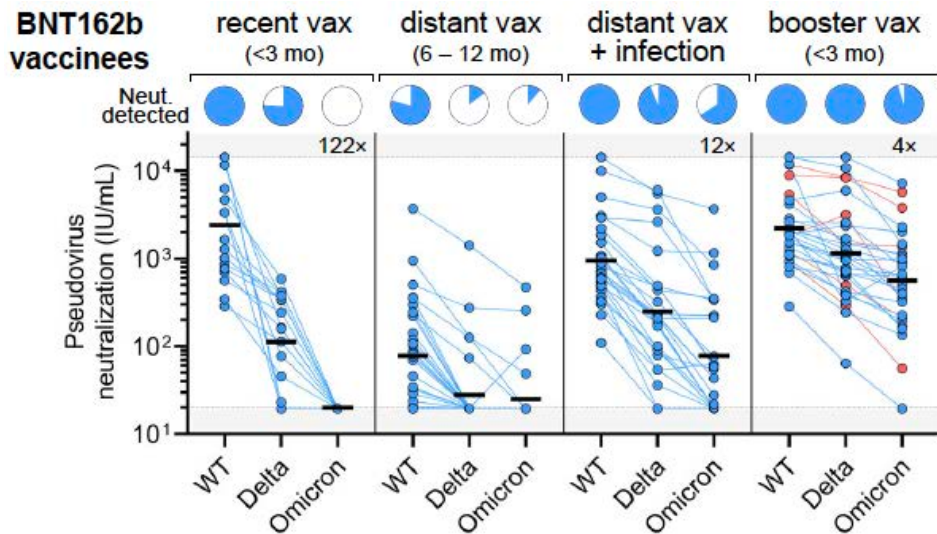
Cell

CellPress

Article

mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant

Wilfredo F. Garcia-Beltran,^{1,2,13,*} Kerri J. St. Denis,^{2,13} Angelique Hoelzemer,^{3,4,5} Evan C. Lam,² Adam D. Nitido,^{2,6} Maegan L. Sheehan,² Cristhian Berrios,¹ Onosereme Ofoman,¹ Christina C. Chang,^{7,8} Blake M. Hauser,² Jared Feldman,^{2,6} Alex L. Roederer,^{2,6} David J. Gregory,^{9,10} Mark C. Poznansky,^{9,11} Aaron G. Schmidt,² A. John Iafrate,¹ Vivek Naranbhai,^{8,11,12} and Alejandro B. Balazs^{2,14,*}



Kotaki, Adachi, Moriyama, Onodera et al., *Sci. Immunol.*, 2022

新型コロナウイルス抗体の国際標準品により中和抗体価の比較が可能

- 2020.5.25 NIBSCから共同研究への参加依頼（感染研参加）
- 2020.7～9 15カ国44研究室からなる共同研究実施
- 2020.10～11 結果の解析
- 2020.12.10 WHO Expert Committee on Biological Standardizationにて制定



250 IU/アンプル (1000 IU/mL)



WHO/BS/2020.2403
ENGLISH ONLY

EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION
Geneva, 9 - 10 December 2020

Establishment of the WHO International Standard and Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 antibody

Giada Mattiuzzo^{1#}, Emma M. Bentley¹, Mark Hassall¹, Stephanie Routley¹, Samuel Richardson¹, Valentina Bernasconi², Paul Kristiansen², Heli Harvala³, David Roberts³, Malcom G Semple⁴, Lance CW Turtle⁴, Peter JM Openshaw⁵ and Kenneth Baillie⁶ on behalf of the ISARIC4C Investigators, Lise Sofie Haug Nissen-Meyer⁷, Arne Broch Brantsæter⁸, Helen Baxendale⁹, Eleanor Atkinson¹⁰, Peter Rigsby¹⁰, David Padley¹¹, Neil Almond¹¹, Nicola J. Rose¹, Mark Page¹ and the collaborative study participants*

まとめ

1) 中和抗体の特性

- 時間と共に二層性で減衰する
- 抗原性の変化した変異株には活性が大きく低下する

2) 変異株への交差性

- 抗体の親和性成熟により、ベータ株に対する中和比活性は向上する
- オミクロン株には適応が困難な可能性
- オミクロン株を中和する抗体は、抗体を作る準備をしている細胞に一定数保存されている

3) 中和抗体の国際標準品について

- 施設間の測定値を比較することが可能となり、論文等でも国際標準単位が振られるケースが多い
- オミクロン等の変異株にも対応したロットの準備が進められている