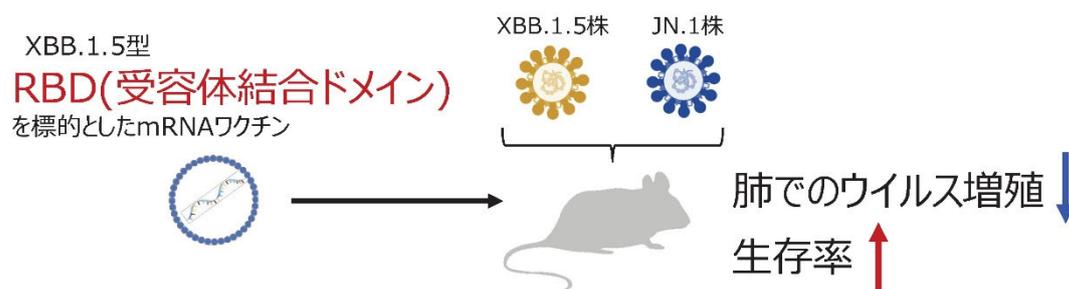


国立大学法人 東京大学
国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所

新型コロナウイルス XBB.1.5 型 RBD を発現する mRNA ワクチンの抗原性の異なる JN.1 株に対する有効性の検証

発表のポイント

- ◆新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の受容体結合ドメイン (RBD) のみを発現する mRNA ワクチンの有効性を検証した。
- ◆今回検証した XBB.1.5 型 RBD のみを発現する mRNA ワクチンを、ブースターワクチンとして接種した際に、抗原性が一致する XBB.1.5 株のみならず、抗原性が大きく変化したオミクロン JN.1 株に対しても、細胞性免疫および中和抗体を誘導した。
- ◆XBB.1.5 型 RBD のみを発現する mRNA ワクチンは、ブースターワクチンとして接種した際に、抗原性が大きく変化したオミクロン JN.1 株に対しても、肺でのウイルス増殖を抑制した。よって、本ワクチンは抗原性が異なるウイルスに対しても有効であることが示された。



XBB.1.5 型 RBD 発現 mRNA の有効性の検証

発表内容

東京大学 国際高等研究所 新世代感染症センター 河岡義裕 機構長、浦木隆太客員准教授らの研究グループおよび第一三共株式会社は、マウスモデルを用いて、新型コロナウイルス（以下、SARS-CoV-2）の受容体結合ドメイン（RBD）のみを発現する mRNA ワクチンの有効性を検証し、本 mRNA ワクチンが有用であることを示しました。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチンの一つとして、日本国内をはじめ、世界的に mRNA ワクチンが使用されています。既存の mRNA ワクチンでは、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の全長を抗原として発現するようにデザインされています。一方で、感染時に誘導される中和能を有する抗体の多くが、スパイクタンパク質の RBD を認識することが知られています。そこで本グループは、多くの中和抗体（注 1）の標的となる RBD のみを発現する mRNA ワクチンを作製し、その有効性を示してきました（Uraki et al., *npj Vaccines*, 2024）。

本研究では、研究開始時（2023 年）に WHO がワクチン株として推奨していた XBB.1.5 系統（注 2）の RBD を発現する mRNA ワクチン（以下、XBB.1.5 型 RBD-mRNA ワクチン）を作製し、ブースターワクチンとして使用した場合の効果を検証することを目的とし、免疫誘導能や感染防御効果について評価しました。

ヒト ACE2 発現マウスに、初回のワクチンとして起原型 RBD-mRNA ワクチン、もしくは起原型 RBD-mRNA と BA.5 型 RBD-mRNA の混合 2 価ワクチンで免疫し、その 3 週間後にブースターワクチンとして XBB.1.5 型 RBD-mRNA ワクチンを投与しました。2 回の免疫後に抗原特異的 T 細胞の応答を検証した結果、免疫に用いた起原型および XBB.1.5 系統のスパイクタンパク質だけでなく、抗原性が異なる BA.2.86 系統（注 3）のスパイクタンパク質に対しても抗原特異的な T 細胞応答が誘導されていました。

次に中和抗体について検証したところ、ブースターワクチンとして XBB.1.5 型 RBD-mRNA ワクチンを接種したマウスでは、XBB.1.5 株に対する中和抗体が誘導されていました。また、初回ワクチンとして起原型 RBD-mRNA と BA.5 型 RBD-mRNA の混合 2 価ワクチンを接種した群では、抗原性が大きく異なる BA.2.86 系統の子孫系統である JN.1 系統の株に対する中和抗体も、多くの個体で誘導されていました（図 1）。

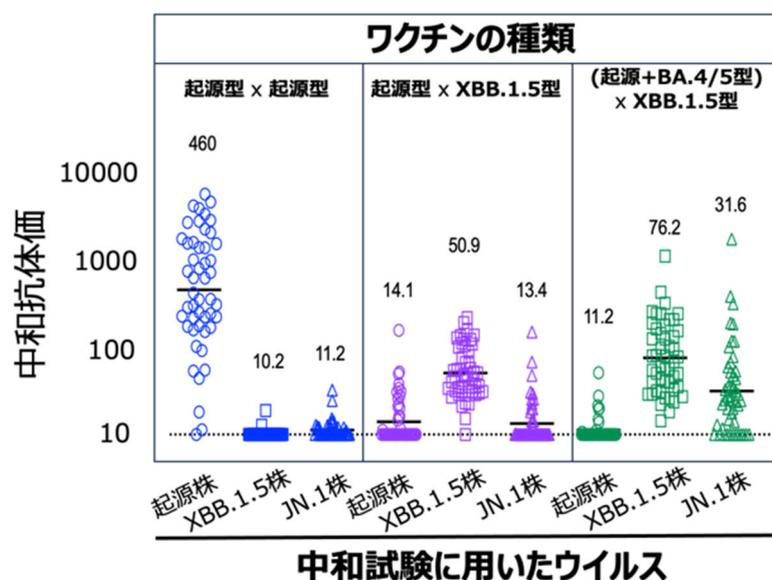


図1 XBB.1.5型RBD-mRNAで免疫したマウスの血清の中和抗体価の検証

続いて、これらのマウスに XBB.1.5 株または JN.1 株を感染させ、感染防御効果について検証を行いました。

XBB.1.5 株を感染させた際には、OVA-mRNA 接種群および起源株のみで免疫を行った群では顕著な体重減少がみられ、多くの個体が死亡しました。一方、ブースターワクチンとして XBB.1.5 型 RBD-mRNA ワクチンを接種したマウスでは体重の減少はみられず、すべての個体が生存しました。また、呼吸器におけるウイルス量を測定したところ、XBB.1.5 型 RBD-mRNA ワクチンを接種したマウスでは、OVA-mRNA 接種群および起源株のみで免疫を行った群に比べ、感染 2 日後および 5 日後のウイルス増殖が強く抑制されていました (図 2 上)。

JN.1 株を感染させた際には、OVA-mRNA 接種群を含め、いずれのマウスもほとんど体重減少を示しませんでした。呼吸器のウイルス量を比較したところ、ブースターワクチンとして XBB.1.5 型 RBD-mRNA ワクチンを接種したマウスでは、感染 5 日後の肺におけるウイルス量が抑制されており、さらに、初回ワクチンとして起源型 RBD-mRNA と BA.5 型 RBD-mRNA の混合 2 価ワクチンを接種した群では、感染 2 日後のウイルス量も OVA-mRNA 接種群より抑制されていることが明らかとなりました (図 2 下)。

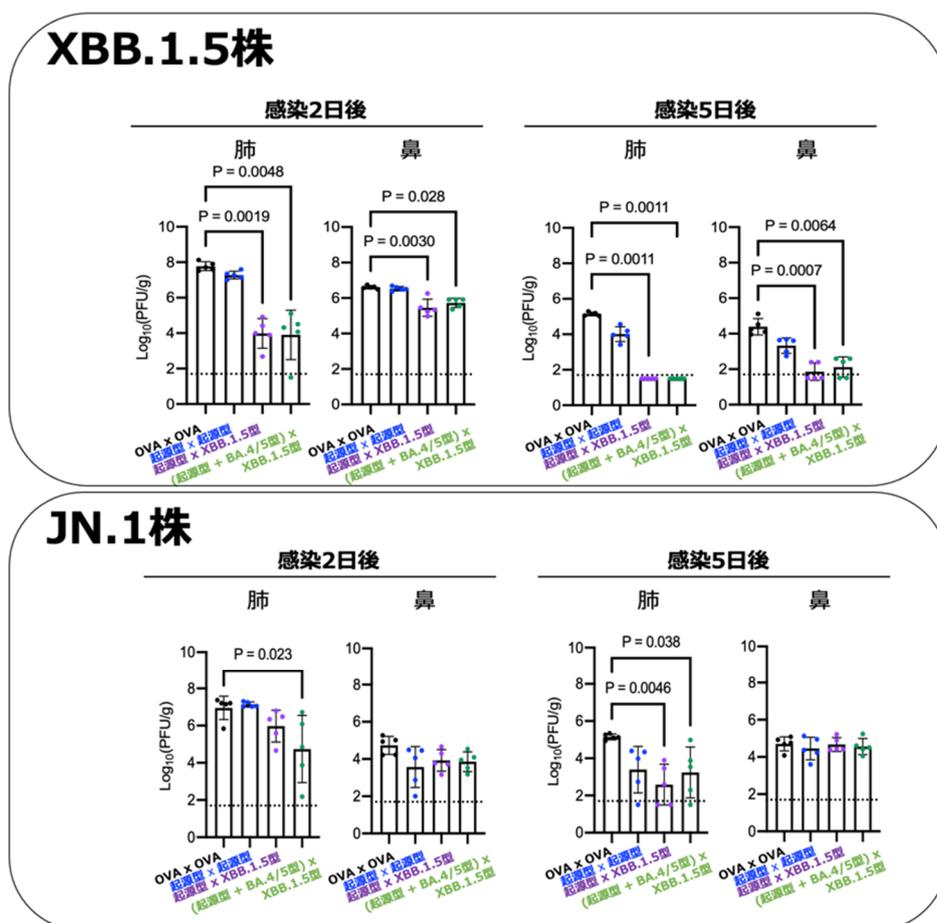


図2 XBB.1.5型RBD-mRNAで免疫したマウスに対するオミクロン変異株感染後の呼吸器ウイルス量

これらの結果は多少抗原性が変化しても、RBD 型 mRNA ワクチンは有用であることを示唆しています。一方で、今回の成果はマウスを用いた動物実験によるものであり、人での有効性を確かめるにはさらなる臨床研究が必要です。また、ウイルスの変異は今後も続くことが予想されるため、定期的なワクチンの更新と、変異に即応できる体制整備が求められます。

本研究は6月6日、英国科学誌「*eBioMedicine*」(オンライン版)に公表されました。

発表者

東京大学 国際高等研究所 新世代感染症センター

河岡 義裕 特任教授/機構長

兼：国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所 国際ウイルス感染症研究センター
センター長

東京大学 医科学研究所 ウイルス感染部門 特任教授

浦木 隆太 客員准教授

兼：国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所 国際ウイルス感染症研究センター
主任研究員

東京大学 医科学研究所 ウイルス感染部門 特任研究員

論文情報

雑誌名：*eBioMedicine*

題名：An mRNA vaccine encoding the SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 receptor-binding domain protects mice from the JN.1 variant

著者名：Ryuta Uraki*[¶], Maki Kiso, Mutsumi Ito, Seiya Yamayoshi, Peter Halfmann, Shilpi Jain, Mehul S. Suthar, Tiago J.S. Lopes, Nao Jounai, Kazuki Miyaji, Fumihiko Takeshita, and Yoshihiro Kawaoka[¶]

*:筆頭著者 [¶]:責任著者

〈DOI〉 10.1016/j.ebiom.2025.105794

〈URL〉 <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105794>

研究助成

本研究は、東京大学 国際高等研究所 新世代感染症センターが、国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所、東京大学医科学研究所、米国ウイスクンシン大学、エモリー大学、Nezu Biotech GmbH の協力のもと、第一三共株式会社と共同で実施し、日本医療研究開発機構 (AMED)、新興・再興感染症研究基盤創生事業 (中国拠点を基軸とした新興・再興および輸入感染症制御に向けた基盤研究)、AMED SCARDA ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業 (ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群 東京フラッグシップキャンパス (東京大学新世代感染症センター))、ならびに AMED 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチン開発 (新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する mRNA ワクチン開発) の一環として行われました。

用語解説

(注1) 中和抗体

ウイルスの細胞への感染を阻害する機能を持つ抗体。

（注2）XBB.1.5 系統

スパイク蛋白質を中心に多数の変異を有するオミクロン株の亜系統で、XBB 系統から派生した変異株である。起源株とは抗原性が大きく異なるため、起源株に対するワクチン接種後や自然感染後でも再感染しやすい特性を有するが、重症化リスクは比較的低いとされている。

（注3）BA.2.86 系統

スパイク蛋白質を中心に多数の変異を有するオミクロン株の亜系統で、2023 年 8 月に出現したオミクロン BA.2 系統の子孫系統である。オミクロン BA.2 系統と比較して、スパイクタンパク質に 30 ヶ所以上もの変異を有し、それ以前の主流系統であった XBB.1.5 系統と抗原性が大きく異なる。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学 国際高等研究所 新世代感染症センター

河岡 義裕（かわおか よしひろ） 特任教授/機構長

兼：国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所 国際ウイルス感染症研究センター センター長

東京大学 医科学研究所 ウイルス感染部門 特任教授

東京大学 国際高等研究所 新世代感染症センター

浦木 隆太（うらき りゅうた） 客員准教授

兼：国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所 国際ウイルス感染症研究センター 主任研究員

東京大学 医科学研究所 ウイルス感染部門 特任研究員

〈報道に関する問合せ〉

東京大学 国際高等研究所 新世代感染症センター（広報）

<https://www.utopia.u-tokyo.ac.jp/contact>

東京大学 医科学研究所 プロジェクトコーディネーター室（広報）

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/>

国立健康危機管理研究機構 危機管理・運営局 広報管理部

<https://www.jihs.go.jp/index.html>