

COVID19 ワクチン投与による抗 PEG 抗体の誘導とアナフィラキシー反応に関する研究

石田竜弘

徳島大学大学院・医歯薬学研究部(薬学系)・薬物動態制御学分野

【研究の背景】

COVID-19 のパンデミックは、世界中の人々の生命や生活に大きな影響を与えた。感染・重症化を予防するワクチンとして、従来とは異なるモダリティである mRNA ワクチン (Pfizer/BioNTech BNT162b2 および Moderna mRNA-1273) が世界中で広く接種され、高い有効性を示した。一方で、従来のワクチンと同様に mRNA ワクチンでもアナフィラキシーなどの副反応が報告されている。しかし誘導因子の特定には至っておらず、未だ詳細な検討が必要な状況にある。

申請者は、COVID-19 mRNA ワクチンによるアナフィラキシーの発症に抗 PEG 抗体が寄与している可能性を考えた。PEG は両親媒性の人工高分子であり、被修飾体の保存・生体内安定性・免疫原性を改善させることから、PEG 化技術は様々なタンパク製剤やナノキャリア製剤に用いられてきた。一方で、所属研究室では、本来免疫原性が低いはずの PEG が粒子の膜上や高分子に修飾されることで免疫原性を獲得し、抗 PEG 抗体を誘導することを世界で初めて明らかにした¹⁾。この抗 PEG 抗体存在下で PEG 修飾医薬品を再び投与すると免疫複合体を形成し、非 IgE 依存的なアナフィラキシーの原因となる補体系の活性化を介して肝マクロファージに取り込まれ、速やかに血中から消失することを明らかにしている (Accelerated blood clearance (ABC) 現象)。実際に、PEG-uricase (PEG 修飾タンパク質)、Pegnivacogin® (PEG 修飾アプタマー) や Doxil® (抗がん剤封入 PEG 修飾リポソーム) などの複数の PEG 修飾医薬品で抗 PEG 抗体が原因である可能性が高いアナフィラキシー反応が報告されてきており、PEG を構成成分として有する COVID-19 mRNA ワクチンにおいてもアナフィラキシーの誘導因子として抗 PEG 抗体が取り沙汰される状況となっている^{2,3)}。

【目 的】

Pfizer 社および Moderna 社の COVID-19 mRNA ワクチンに含まれる PEG に対する免疫反応とその誘導機構の解明を通じ、COVID-19 mRNA ワクチン投与時に生じるアナフィラキシーショック誘導機構の解明を目的として検討を行う。世界的な COVID-19 mRNA ワクチン投与数の増加に比例して致死性の副反応発症の報告も頻度は低いものの増加しており、関連の研究は COVID-19 mRNA ワクチンに対する潜在的な忌避感を回避することにも役立つため、本研究の意義は大きい。

【方 法】

[1] COVID-19 mRNA ワクチンによる抗 PEG 抗体誘導評価

Pfizer 社コミナティ筋注を模した COVID-19 mRNA ワクチンを調製し、これをマウス大腿部の筋肉内に注射し、投与後のスパイクタンパク質に対する抗体の誘導状況と抗 PEG 抗体の誘導状況を評価した。また、同時に、筋肉内投与した COVID-19 mRNA ワクチンが初期生体防御機構を担う脾臓や肝臓に到達しているか、蛍光色素でラベル化した COVID-19 mRNA ワクチンの移行を *in vivo* imaging system (IVIS) を用いて評価した。

[2] 抗 PEG IgM 保有動物に COVID-19 mRNA ワクチンを筋肉内投与した際の影響

PEG 修飾リポソームを事前に投与して抗 PEG 抗体を保持させたマウスに対して COVID-19 mRNA ワクチンを筋肉内投与し、抗スパイクタンパクが誘導されるか、評価した。また、同時に、筋肉内投与した COVID-19 mRNA ワクチンの体内動態を IVIS を用いて評価した。

[3] 抗 PEG IgM 保有動物に COVID-19 mRNA ワクチンを筋肉内投与した際のアナフィラキシー反応誘導の検討

PEG 修飾リポソームを事前に投与して抗 PEG 抗体を保持させたマウスに対して COVID-19 mRNA ワクチンを筋肉内投与し、アナフィラキシーに関連すると考えられる補体活性化誘導の有無、程度を評価した。

【結 果】

COVID-19 mRNA ワクチン投与後、想定通り抗スパイク抗体の誘導が観察された。さらに、COVID-19 mRNA ワクチン投与後 5 日をピークとして抗 PEG IgM が誘導された。一方、投与後 15 日が経過しても、抗 PEG IgG の誘導は観察されなかった。COVID-19 mRNA ワクチン投与後の体内動態を IVIS にて簡易的に評価したところ、大部分は投与部位である大腿部の筋肉内にとどまっていたが、筋肉内から血中に漏出したと考えられる COVID-19 mRNA ワクチン成分が肝臓に移行していることが確認された。

正常マウスと抗 PEG IgM 誘導マウスに、21 日間隔で Spike/Lipid Nanoparticles (LNP) (COVID-19 mRNA ワクチン)を筋肉内投与し、各投与から 14 日後の抗 Spike 抗体価を測定した。結果として抗 PEG IgM によらず、抗 Spike IgG の誘導に差は見られなかった。また、抗 PEG IgM 存在下で投与部位の大腿部における Spike/LNP (COVID-19 mRNA ワクチン)成分の分布及びタンパク質発現を評価したところ、両者に抗 PEG IgM は影響しなかった。一方で、投与部位の筋組織から血中に漏出したと考えられる Spike/LNP (COVID-19 mRNA ワクチン)成分について、肝臓への分布には差はないように見られたが、mRNA がコードしたタンパクの発現は抗 PEG IgM の影響を受け、抗 PEG IgM 量依存的に減少することがわかった。

また、抗 PEG 抗体を誘導したマウスに Spike/LNP (COVID-19 mRNA ワクチン)を筋肉内投与することで短時間に抗体が消費され、補体系が活性化されることが確認された。

【考 察】

本検討の結果から、血中の抗 PEG IgM は、投与部位（筋組織）の COVID-19 mRNA ワクチンには影響しづらく、抗スパイク抗体の誘導を抑制することはないが、血中に漏出した COVID-19 mRNA ワクチンを捕捉して補体系を活性化することで、補体受容体を介した肝マクロファージによる取り込みと分解を促進する事が示された。

また、本検討から、COVID-19 mRNA ワクチン投与時のアナフィラキシー様反応の原因の一つとして、COVID-19 mRNA ワクチンの構成成分である PEG に対する抗体の誘導とこの抗体が誘導する補体活性化が重要な役割を果たしている可能性が明確となった。今回のパンデミックに伴い COVID-19 mRNA ワクチンの投与によって多くのヒトが既に抗 PEG 抗体のキャリアとなっている可能性が高く、本検討の結果は、今後 COVID-19 mRNA ワクチンだけでなく、既存の PEG 修飾製剤の安心・安全な使用に繋がる事が期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

米疾病対策センターによると、Pfizer 社製で急性の重いアナフィラキシー反応が現れたのは約 20 万回に 1 回で、他のワクチン(平均 100 万回に 1 回)よりも高い傾向にある。また、このアナフィラキシー反応の原因としてワクチンに添加されている PEG の可能性が高いと報告している。CDC は「mRNA ワクチンの成分(PEG など)に対して、重度もしくは即時型のアレルギー反応がある場合は接種不可」としている。本邦でも、① 1 回目のワクチン接種でアナフィラキシーなど重度のアレルギー反応がでた方、② PEG にアレルギーのある方、③ PEG と似た物質であるポリソルベートにアレルギーのある方、は投与禁忌となっている。本課題の遂行によって、COVID-19 mRNA ワクチン投与時に生じるアナフィラキシーショック誘導機構の解明がなされれば、今後国民のワクチンに対する潜在的な忌避感を回避することにも役立つものと考えている。

【参考・引用文献】

1. T. Ishida 1, M. Ichihara, X. Wang, et al., Injection of PEGylated liposomes in rats elicits PEG-specific IgM, which is

- responsible for rapid elimination of a second dose of PEGylated liposomes. *J. Control. Release*, 112, 15–25 (2006)
2. P. Turner, I. Ansotegui, D. Campbell, et al., WAO Anaphylaxis Committee, COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee, *World Allergy Organ J.*, 14, 100517 (2021)
 3. Y. Ju, W. Lee, E. Pilkington, et al., Anti-PEG Antibodies Boosted in Humans by SARS-CoV-2 Lipid Nanoparticle mRNA Vaccine. *ACS Nano*, 16, 11769–11780 (2022)