

令和4年7月8日

新型コロナウイルスワクチン接種後の免疫能 (体液性・細胞性免疫)の1年間の個々人の推移を明らかに

<研究成果のポイント>

- 50人の本学職員ボランティア一人一人の、ワクチン3回接種した免疫能の推移を1年間精細に追跡しました。
- 抗体測定の方法によって、ワクチンによる抗体価の上昇と減衰の態度が異なるものの、ワクチン接種後のタイミング毎にみると、良好な相関性があることを見出しました。
- 高齢グループでは、ワクチン接種による抗体価上昇が少ない一方、細胞性免疫は高めで推移しました。すなわち、体液性免疫と細胞性免疫は補完的に働いていると考えられました。
- 本研究によって、一人一人の免疫能の推移を具体的に示すことができ、個人の免疫能を考える上で重要なデータであるとともに、集団としての体液性・細胞性の2つの免疫能の傾向との対比もできるようになり、免疫能の検査結果を解釈し、ワクチン戦略を構築する上で重要な情報となると期待されます。

※本研究成果は、国際学術雑誌「**Vaccines**」に日本時間6月30日に公表されました。

<概要>

浜松医科大学臨床検査医学講座の前川真人教授、附属病院検査部の山下計太技師長らの研究チームは、新型コロナウイルスワクチン接種による個々人の免疫能の推移を追跡し、関連する検査結果を精確に解釈するための情報を調査しました。一番の特徴は、一人一人の体液性免疫（用語解説1）と細胞性免疫（用語解説2）の両方の結果をほぼ同じタイミングで確実に追跡できたことです。同じタイミングですので、その時浜松で流行している変異株が同じという環境での検査が行えました。体液性免疫としての抗体価、中和抗体と細胞性免疫との関係も観ることができました。以上から、抗体価は測定原理によって異なり、その違いは産生された抗体の量と質に因るものと判明しました。しかしながら、いずれもワクチン接種後のタイミングが同じであれば、中和抗体との相関も良好でした。年齢と負の相関関係、すなわち年齢と共にワクチン接種後の抗体価は低めででした。一方、細胞性免疫は年齢と正の相関関係、すなわち高齢の方が細胞性免疫は高めででした。これらの成果は個人のワクチンによる免疫能を推察する上で重要な情報を与えてくれたと考えます。

<研究の背景>

2021年、新型コロナウイルス感染症への対応策としてワクチンが開発され、本邦でも発症予防、重症化予防、死亡予防の効果が期待され、ワクチン接種が進められました。一方、ワクチンによって、免疫能はどのように変動するのか、それは人によってどのように違うのか、違うのであれば何によるのか、体液性免疫と細胞性免疫の2種類の免疫で同じなのか異なるのかなど疑問点がたくさんありました。これらの疑問に答えるために、ワクチン接種前から、免疫能を調べていくための研究計画を立案し、免疫能測定および一般的な臨床検査を行うとともに、個人の健康状態などの調査を行うこととしました。

<研究手法・成果>

2021年2月に研究計画を立案し、3月の第一回目のワクチン接種前から、免疫能の前値を取得、4月の2回目のワクチン、2022年1月の3回目のワクチン（ブースター）接種後2週

間まで追跡した結果（11回の採血による検査結果）をまとめました。その後も追跡は続行中です。対象者は、浜松医科大学医学部附属病院に勤務している医療関係者 50人で、全員がファイザー社のワクチンを3回接種しました。体液性免疫として2種類の測定試薬による抗体価と中和抗体、細胞性免疫をELISPOTで測定しました。他に、日常検査としての生化学検査、血液学検査を行うとともに、ワクチンの副反応および体調を調査しました。

ワクチン接種によりいずれの免疫能も上昇しましたが、やがて減衰しました（参考図）。抗体価の変動（上昇と減衰）は2種の測定試薬で異なりましたが、ワクチン接種後の時間を合わせると、両者は極めて良い相関を示し、また中和抗体とも良好な相関関係を示しました。2種の抗体測定法の違いは、抗体の量だけでなく親和性によるものであろうこともわかりました。すなわち、方法によってデータの見方を変える必要があります。抗体価には性差はありませんでしたが、年齢差があり高齢者の方が低い傾向が見られました。一方、細胞性免疫は高齢者の方が高い傾向がみられたため、体液性免疫と細胞性免疫は互いに補完していると推察されました。また、細胞性免疫は体液性免疫に比べて長く持続する傾向も示されました。

<今後の展開>

これまでに採取した血液検体は、ワクチン接種との関係で調べることができる貴重な検体です。免疫能の高低と関連する新しい指標の開発や新たな検査法の開発も期待されます。変異株や組換え体などに対する免疫能についても検討していきたいと考えております。また、3回目のワクチン接種後の免疫能を現在も継続して調査中で、その後の経過については後日また報告いたします。

<用語解説>

- 1) **体液性免疫**：体液中に分泌されるタンパク質、すなわち抗体を中心とした免疫で、本研究では新型コロナウイルスに対する抗体を示しています。
- 2) **細胞性免疫**：細胞傷害性リンパ球などを中心とする免疫で、ウイルスなどに出会った時にサイトカインを分泌して感染した細胞を攻撃します。本研究ではELISPOT法で、血液から調製したリンパ球をウイルス抗原で刺激して、反応してサイトカインを分泌する細胞を測定します。

<発表雑誌>

Vaccines (<https://doi.org/10.3390/vaccines10071050>)

<論文タイトル>

Differential Dynamics of Humoral and Cell-mediated Immunity with Three Doses of BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccine in Healthcare Workers in Japan:
A Prospective Cohort Study

<著者>

山下計太¹、鈴木 朗¹、竹林史織¹、戸口明宏¹、荻谷健也¹、新関紀康¹、名倉理教¹、古橋一樹¹、岩泉守哉^{1,2}、前川真人^{1,2}

<研究グループ>

浜松医科大学医学部附属病院検査部¹、浜松医科大学医学部臨床検査医学講座²

<研究支援>

本研究は、浜松医科大学医学部臨床検査医学講座の研究費によって行われました。また、シスメックス株式会社、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社から測定試薬の一部の提供を受けました。

<本件に関するお問い合わせ先>

浜松医科大学医学部 臨床検査医学講座、附属病院検査部
 教授 前川真人；技師長 山下計太
 〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1
 TEL/FAX: 053-435-2788
 e-mail: mmaekawa@hama-med.ac.jp; keitay@hama-med.ac.jp

<参考図>

下図は、2社の抗RBD（受容体結合ドメイン）抗体測定試薬によって定量した結果の推移を示したものです。緑色で45歳以上（24人）、橙色で45歳未満（26人）の抗体価の推移を示しました。カットオフ値は試薬によって異なり、点線で示しました。
 2回目の接種で抗体価は大きく上昇し、その後緩やかに下降し、3回目の接種（ブースター）で大きく上昇しているのがわかります。

