

論文内容要旨

Multi-phasic gene profiling using candidate gene approach predict the capacity of specific antibody production and maintenance following COVID-19 vaccination in Japanese population

(候補遺伝子アプローチを用いた遺伝子プロファイリングによる COVID-19 ワクチン接種後特異的抗体産生能・維持能の予測)

Frontiers in Immunology, 14:1217206, 2023.

主指導教員：大段 秀樹 教授

(医系科学研究科 消化器・移植外科学)

副指導教員：田中 友加 准教授

(医系科学研究科 消化器・移植外科学)

副指導教員：田邊 和照 教授

(医系科学研究科 周手術期・クリティカルケア開発学)

竹元 雄紀

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型 (SARS-CoV-2) のパンデミック以来、世界中でワクチンが開発され、これらは COVID-19 の感染予防と重症度軽減に有効であることが示されている。COVID-19 ワクチンの接種後には多くの場合、直後より十分量の特異的抗体産生が得られるが、6 カ月以内に減弱することが示されている。一方で年齢、性別、合併症、遺伝子多型などの宿主因子が個人のワクチン接種後獲得免疫応答に与える影響については十分な検討がなされていない。本研究では、宿主の免疫制御分子をコードする遺伝子多型、特に *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) に注目し、ワクチン接種後の反応性および抗体維持能への関連について検討した。

COVID-19 ワクチンを 2 回接種した日本人医療従事者 236 名を対象とした。抗 SARS-Cov-2 スパイク IgG 抗体価の測定は VITROS SARS-Cov-2 S1 Quant IgG 抗体試薬 (CLEIA, Ortho Clinical Diagnostics) を用いて、ワクチン 1 回目接種 3 週間後、2 回目接種 3 週間後、2 回目接種 5 ヶ月後に行い、それぞれ抗体産生の初期反応、ブースト効果、抗体維持能の指標とした。ブースト効果の解析において、2 回目ワクチン接種 3 週間後の血清抗体価が 4000BAU/ml (測定上限値) 以上のものを *high-responder* と定義し、4000BAU/ml 未満のものと 2 群に分けた。また抗体維持能の解析では、抗体価の比較に加え、中和活性の維持にも注目した。IgG 値より中和活性を予測する式: $\text{中和阻害活性 (\%)} = 48.2 \times \log (\text{抗 S 蛋白総 IgG 値}) - 53.5$ を用いて算出した総 IgG 値 54 BAU/ml (30% の中和活性を維持すると予想) を陰性閾値として設定し、これを下回るものを抗体価が急激に減弱する個体として解析した。

解析対象遺伝子の選択は、ワクチン接種後の抗体産生に関与する生物学的反応やメカニズムに基づき一連の標的遺伝子を選択する「候補遺伝子アプローチ」を用いた。"ワクチン"、"免疫反応"、"抗体産生" のキーワードで発表された先行研究を元に、抗原提示細胞活性化、T 細胞活性化、T 細胞-B 細胞相互作用、B 細胞生存に関与するタンパク質をコードする 15 候補遺伝子、33SNPs を選択した。Genotyping は末梢血から抽出した DNA を用いて TaqMan SNP Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific, MA) で行った。性別、年齢と遺伝子多型について stepwise 法 (変数増減法) により作成したモデルを基に、重回帰分析・ロジスティック回帰分析を用いて統計学的解析を行った。

初回ワクチン接種後 3 週目の抗体価 (初期反応) と、*NLRP3*、*OAS1*、*IL12B*、*CTLA4*、*IL4* 遺伝子における 7 つの SNPs との間に統計学的に有意な関連を認めた。ブースト効果には *NLRP3*、*TNF*、*OAS1*、*IL12B*、*CTLA4* 遺伝子の 6 つの SNPs と年齢が有意に関連しており、うち 4 つが初期反応の解析で関連がみられたものと重複していたが、これらは抗原提示細胞活性化 (*NLRP3*、*OAS1*)、T 細胞活性化 (*IL12B*) といった免疫応答フェーズの初期に作用するものであった。

抗体維持能の解析では、2 回目のワクチン接種から 5 ヶ月後に維持されている抗体価に *IL12B*、*IL7R*、*MIF* の 3 つの SNPs が関連していた。中和活性維持に関する解析では、陰性閾値以下に低下するリスク因子として B 細胞生存に関与する *BAFF* の SNPs が抽出され、年齢、性別および遺伝子多型を基に作成した抗体価が急激に減弱する個体を予測するモデルは $AUC=0.76$ 、感

度＝67.0%、特異度＝83.0%であった。

COVID-19 ワクチン接種後の初期反応とブースト効果は、抗原提示細胞活性化、T 細胞活性化、T 細胞・B 細胞相互作用の遺伝子と有意に関連していた。一方で、長期的な抗体価減少のテンポには個人差があり、B 細胞生存関連遺伝子が T 細胞活性化および T 細胞・B 細胞相互作用関連遺伝子とともに減弱の差に影響していることが示された。このように初期応答/ブースト効果から抗体維持へ、免疫応答のフェーズ移行に沿う形で責任遺伝子が移行していることが示され、本研究で採用した候補遺伝子アプローチの妥当性を裏付けていると考える。また抗体価が減少しやすい個人を性別や年齢、遺伝子多型で予測するモデルは、個別化ワクチンスケジュール構築に有益であると考ええる。