

## 事後評価結果概要

000-007\_坪倉 正治（福島県立医科大学）：

福島県の被災地域における医療者と高齢者の、ワクチン接種間隔と抗体保有率についてのコホート研究

### 【研究概要】

本研究課題では、新型コロナウイルスワクチン接種後の抗体価及び細胞性免疫の推移を調べることを目的として、東日本大震災及び福島第一原子力発電所事故の被災地である福島県相馬市・南相馬市・平田村の地域住民及び医療従事者を対象に、2021年9月から2022年9月まで、3カ月ごとに計5回の採血を行った。当該地域は、福島県内でも繰り返しのワクチン接種率が高く、「相馬モデル」として、ワクチンの接種が比較的早期に行われた地域である。抗体価が低いグループや接種間隔と抗体価の関係性を同定し、追加接種に向けた提言、現場への応用、社会への発信を目標として研究開発を進めた。

採血による評価は、上記の3地域の住民及び医療従事者約2,500人に加えて、透析患者を中心にワクチンによる防護が特に必要な群について、追加的ないし重点的に採血が行われた。血清学的検査は、CLIA法を用いてiFlash 3000と専用リガンドを用い、東京大学アイソトープ総合センターにて行われた。ワクチン接種後の抗体価の推移は、S抗原およびN抗原に対するIgG抗体と中和活性を測定することにより評価した。細胞性免疫の評価は、検査が可能となった、2022年3月（3回目の検査）からは主にELIPOST法によってIFN $\gamma$ 産生細胞の個数評価を行った。全体として、3地域の住民及び医療従事者の採血は抗体価の評価がのべ11,724回、細胞性免疫の評価が5,135回行われた。加えて、透析患者は2病院において約300人の評価が行われ、一部は毎月の評価を行った。一部の医療従事者及び参加者に対しては、抗体価の推移の詳細な評価のために、連日ないしは各週または各月の評価が行われた。

その結果、ワクチン2回接種後の抗体価は、年齢や接種後の期間、内服薬、既往歴など、いくつかのバックグラウンド情報に影響を受けることが明らかになった。また、年齢は抗体価のピークの高さと関係していたが、抗体価の減少スロープとの関係は認められなかった。本研究の目的の一つである、接種間隔と抗体価の関係については、接種間隔が21日より長い群で、21日の群に比べてやや抗体価が高い傾向にあるものの、臨床的な意義は明らかではなかった。追加接種を躊躇う主な理由は、ワクチンの有効性と副反応への懸念であったが、それに加えて抗体価の多寡が、3回目以降のワクチン接種希望の有無に影響を与える可能性も示唆された。3回接種後の抗体価は2回接種後に比べて大きく上昇したものの、4回接種後は大きく変化は無く、値は頭打ちとなっていると考えられた。複数回接種以降の武漢株を対象とした、S抗体および中和活性は明らかな上昇傾向はなく、オミクロン株対応のワクチンが臨床的にも必要であると考えられた。今後、5回目接種以降の抗体価も継続的に評価

を行う予定である。副反応のプロファイルは、小児においてはほとんど短期的に軽快していることが明らかになった。2回目接種以降の同一人物に関する副反応は、全身副反応が最初から継続的に出現する群と、最初から全身副反応がほとんど生じない群の2群に大別されることが明らかとなった。副反応の程度が強いほど、抗体価や中和活性の値が高くなることも示された。特に3回目の接種後、副反応がなかった人に比べて3回目接種後に2つ以上の副反応を経験した人は細胞性免疫を獲得する割合が高く、3回目接種後に1つ以上の副反応を経験した人は中和活性の値が高いことが明らかになった。抗体については、マイクロアレイを用いて、懸念される変異株（VOC：variant of concern）に対してRBDに対する中和抗体が生成されているかについても調査された。その結果、武漢株対応のワクチン接種では、オミクロン株以降の株への中和抗体の誘導が十分にされていないことが明らかになった。抗体価の推移については、繰り返しの医療従事者に対する採血結果を用いて、推定パラメータを用いて、ワクチン接種後の抗体動態の再構築を行った。その結果、ワクチン接種後急速に抗体価が上昇する群や急速に抗体価が減少する群など、抗体価の推移は6群に分かれることが明らかとなった。その群分けは年齢が大きな影響を及ぼすものの、その他の因子もあると考えられ、今後の研究が必要である。また、同様の数理モデルを用いて、個人の抗体状態を評価する「個別化抗体スコア」を作成した。10項目の質問からなる抗体スコアは、個人の年齢や健康状態から簡単に計算が可能であり、抗体価の高い人と低い人を識別することができた。細胞性免疫に関しては、3回目接種後から評価がなされた。3回接種後に抗体価と中和活性はほぼ全数において、十分に高い値を維持している一方で、TSPOT陽性割合は約65%であり、この数字は繰り返しの接種で上昇した。抗S抗体価や中和活性が高い人でもTSPOT陰性は約33%にのぼった。細胞性免疫はELIPOST法で主に評価を行ったが、MHCテトラマーを用いた評価も行われた。その結果は、TSPOT法での値と相関している傾向が見られた。透析患者については2回の接種後はバックグラウンドをマッチさせた健常人と比較し、有意に抗体価が低いものの、3回の接種後以降には抗体価および細胞性免疫ともに上昇し、健常人との差はほとんど消失した。透析患者の繰り返しの採血でも、4回目の接種以降は抗体価に大きな変化は無く、値は頭打ちとなっていると考えられた。その一方で、同一のワクチンを繰り返し接種している群において、TSPOT法の陽性率が低下傾向にある可能性が唆された。T細胞の疲弊に関して、今後詳細調査をおこなう予定である。シュードウイルスを用いた検査では、武漢株に対する中和活性に対して、他のVOC特にオミクロン株に対する中和活性は低い状態であることが明らかになった。今後は2価のワクチン接種後のVOCに対する中和活性の大規模評価をおこなう予定である。

上記のように、本研究はワクチン接種における抗体価および細胞性免疫の大規模な日本人における経時的なデータを提供した。新しいVOCほど中和活性は低下傾向であり、今後のワクチン接種戦略において重要な知見を提供した。これらの結果は、検査の度ごとに各個人に結果が通知され、地域の住民説明会や、行政関係者、医療関係者への説明会などが頻回に行われた。地元誌をはじめ、各種メディアに繰り返し紹介された。ワクチン接種を行う市

町村と連携し、その免疫状態の結果をリアルタイムで地域住民にも返却しながら、その次のワクチン接種について必要な情報のやりとりを行った。

#### 【配分額】

551 百万円

#### 【総合評価】

地域の特性を生かして、2種の新型コロナウイルス mRNA ワクチンのリアルワールドでの抗体および細胞性免疫誘導について、多数の検体について多角的な検討を行い、複数接種での抗体価については3回目で頭打ちになる傾向が認められること、VOCに対する免疫応答性は認められないことからバリエーションへ対応するワクチンの早期接種がのぞまれること、細胞性免疫の応答性に大きなばらつきがあることなどの興味深い成績を得ている。抗体価とその減衰に及ぼす接種回数、接種間隔、副反応などとの関係、抗体スコアによる予測などは、ワクチン接種に関する科学的な根拠となる。また、N抗体陽性となった被験者のS抗原への応答性の解析から必ずしもS抗体による防御効果が一致しないことを明らかにした。これらの結果は、今後のワクチン開発において、健常人並びに透析患者での有効性及び安全性を検討する上で基礎となる情報を提供するものとして、大いに評価される。

一方で、計画されていたサンプリングや解析はほぼ予定通りに実施され、それに関するデータも得られていると思われるが、学術的に興味をもたれる免疫応答や副反応などの個人間の違いに関する要因や遺伝背景の解明に関しては未解明の課題としてあるため、今後検討いただきたい。