



令和5年10月3日



候補遺伝子アプローチを用いて COVID-19 ワクチン接種後の抗体産生に  
遺伝子多型が関係することを解明

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- ・ COVID-19 ワクチンは感染・重症化の予防効果が世界的に証明されており、感染制御に大きく貢献しました。その一方で、ワクチン接種後の抗体獲得や維持の程度には、個人差があることも明らかになってきています。
- ・ 免疫応答を制御する分子をコードする遺伝子の個人差、なかでも一塩基多型（ゲノム塩基配列中に一塩基が変異した多様性）が、候補遺伝子アプローチを用いて解析することで、ワクチン接種後の抗体産生や維持の個人差に関係していることがわかりました。
- ・ 遺伝子多型を調べることで、ワクチンの効果が得られにくいもしくは効果が減弱しやすい人、さらには副反応が重症化しやすい人を予測する助けになる可能性があります。

【概要】

広島大学大学院医系科学研究科 消化器・移植外科学の大段秀樹教授らの研究グループは、COVID-19 ワクチン接種後の抗体産生および抗体価の維持において、免疫応答を制御する関連分子の遺伝子多型が及ぼす影響を解明しました。その中でも NLR3, IL12B といった分子の遺伝子多型が抗体獲得に重要であることが判明し、遺伝子因子を解析することで抗体価維持が困難な人を予測するモデルを作成しました。これらの知見は今後のワクチン開発ならびに接種の個別化などを図るうえで有益な情報となることが期待されます。

本研究の成果は2023年7月26日に「Frontiers in Immunology」に掲載されました。

論文タイトル

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

著者

Yuki Takemoto<sup>1</sup>, Naoki Tanimine<sup>1\*</sup>, Hisaaki Yoshinaka<sup>1</sup>, Yuka Tanaka<sup>1</sup>, Toshiro Takafuta<sup>2</sup>, Aya Sugiyama<sup>3</sup>, Junko Tanaka<sup>3</sup> and Hideki Ohdan<sup>1\*</sup>

\* Corresponding author (責任著者)

1. Department of Gastroenterological and Transplant Surgery, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

2. Department of Internal Medicine, Hiroshima City Funairi Citizens Hospital, Hiroshima, Japan

3. Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

#### 掲載雑誌

Frontiers in Immunology, Impact factor=7.1

#### DOI

10.3389/fimmu.2023.1217206

#### 【背景】

COVID-19 感染症は社会に大きな影響を及ぼしました。ワクチンの接種によって感染予防や重症化予防がもたらされ、社会活動は「コロナ以前」に近づきつつある一方で、依然として医療に対する影響は大きなものがあります。

COVID-19 ワクチン接種後の免疫反応については世界中で多くの大規模な研究がなされており、ほとんどの場合、ワクチン接種後に十分な量の特異的抗体（※1）の産生が得られることが知られています。産生される抗体は半年を過ぎる頃には徐々に低下することも明らかになっており、これらの知見に基づきワクチン接種スケジュールが決定されています。

一方、抗体獲得には個体差があることも知られています。抗体が得られにくい、もしくは抗体価が早く減弱しやすいリスクがある集団としては、高齢者や男性などが示唆されていますが、まだ不明な点も多くあります。特に遺伝学的背景が及ぼす影響については、まだ十分な検討がなされていませんでした。

一塩基多型(以下 SNP, ※2)といわれる遺伝子多型は、分子の発現量や質に影響し、生体反応に影響を及ぼすことが知られています。以前より本教室では、免疫応答の制御に関わる分子の SNP に注目し、移植免疫、がん免疫領域での影響を研究、臨床応用してきました。COVID-19 ワクチンに対する反応においても、こういった免疫制御関連分子の SNP が影響している可能性があると考えました。

そこで本研究では、ワクチン接種をした健常者を対象に、“候補遺伝子アプローチ”（※3）という、事前に関わりの高い遺伝子多型を抽出し検討する手法で、15 免疫関連分子、計 33 遺伝子多型のワクチン後抗体獲得・維持への影響について調べました。

#### 【研究成果の内容】

COVID-19 ワクチンを 2 回接種した医療従事者を対象とし、抗体産生に関わる免疫細胞の働き、すなわち抗原提示細胞の活性化、T 細胞の活性化、T-B 相互作用、および B 細胞の生存に関与することが知られている 15 免疫関連分子、33 SNP について、各個人の遺伝子多型の影響を調べました（図 1）。これらの遺伝子多型の組み合わせと、ワクチン初回接種の 3 週間後（2 回目の接種直前）、2 回目接種の 3 週間後、2 回目接種の 5 か月後の各時点で測定した抗 SARS-Cov2 スパイク IgG 抗体価との関連を解析しました。

抗体獲得には免疫感作に関わる NLRP3, IL12B を含む複数の遺伝子多型の関与、抗体維持には MIF や BAFF といった B 細胞生存に関わる遺伝子多型の関与を認めました。遺伝子多型の組み合わせにより、2 回目ワクチン接種後の抗体価が判明している場合には、6 か月後の抗体維持困難な個体を感度、特異度共に 8 割を超えて予測（AUC=0.86）、抗体価の情報がなくとも感度 67.8%、特異度 82.5%（AUC=0.76）で予測するモデルを作成しました。

【今後の展開】

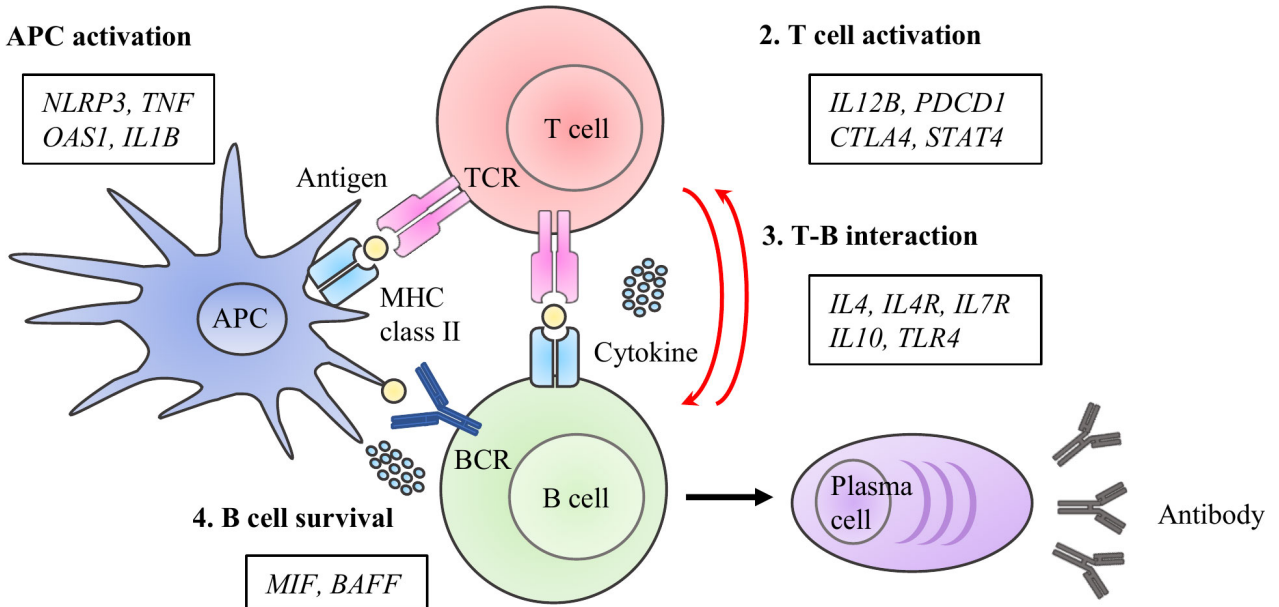
本研究により、COVID-19 ワクチンに対する免疫応答において、重要な遺伝子多型の関与が明らかになりました。これらの知見は今後のワクチン開発・接種スケジュールの個別化を図るうえで有益な情報となることが期待されます。

今後は、免疫応答のもう一つの柱である細胞性免疫との関連や、副反応の重症度との関連についても研究を進めていく予定です。

【参考資料】

1. APC activation

*NLRP3, TNF  
OAS1, IL1B*



2. T cell activation

*IL12B, PDCD1  
CTLA4, STAT4*

3. T-B interaction

*IL4, IL4R, IL7R  
IL10, TLR4*

4. B cell survival

*MIF, BAFF*

図 1：COVID-19 ワクチン後の抗体産生に関する免疫ネットワーク

抗原曝露後に特異的抗体産生を増強する免疫学的ステップである①抗原提示細胞 (antigen-presenting cells ; APC) 活性化、②T 細胞活性化、③T 細胞と B 細胞相互作用、④B 細胞の生存、それぞれに関する 15 分子、33SNP を選択。

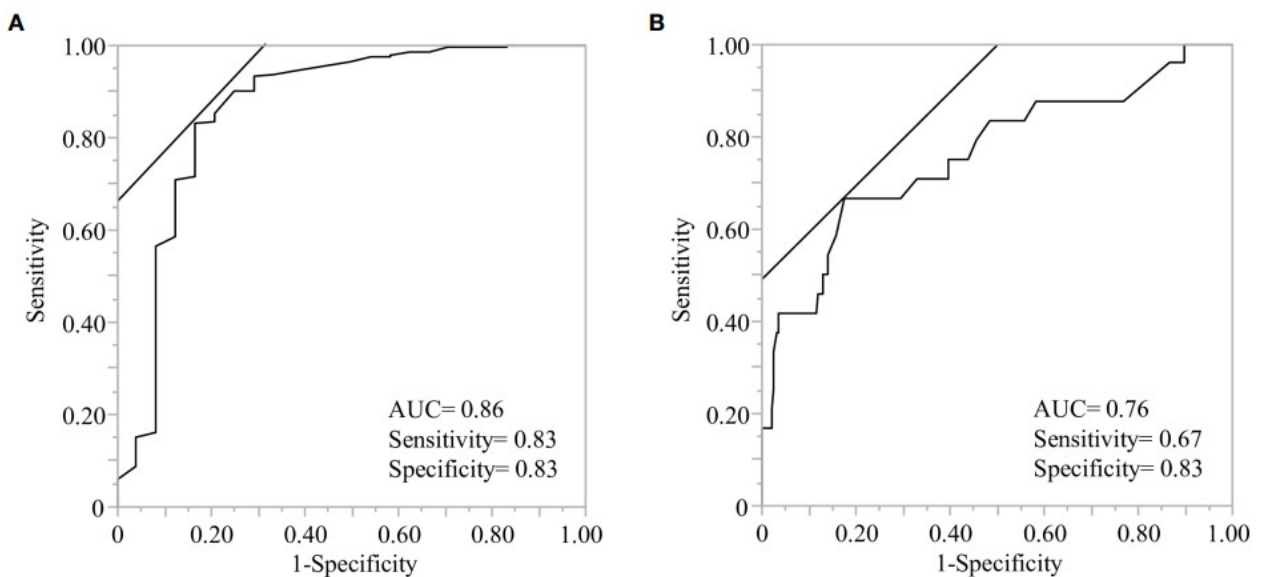


図 2：抗体価が急激に減弱してしまう人を予測するモデル

A. 2回目ワクチン接種3週後の抗体価情報と性別、6つの関連遺伝子多型(NLRP3、IL12B、IL1B、IL10、IL4R、BAFF) から作成したモデル。B. 抗体価情報に代わり、年齢、性別、7つの関連遺伝子多型 (NLRP3(2か所)、IL12B、STAT4、IL4R、IL7R、BAFF) から作成したモデル

## 【用語解説】

### ※1 抗体

ワクチンを接種するとコロナウイルスが持つたんぱく質構造（抗原）を標的にした免疫機構が備わります。そのうち、B細胞が産生する免疫グロブリンを総称して抗体と呼びます。コロナウイルスに特化した感染、重症化を予防する生体防御機能を備えています。

### ※2 一塩基多型 (Single Nucleotide polymorphism ; SNP)

遺伝子は30億の塩基配列で成り立っており、1%以上の頻度で受け継がれている特色を遺伝子多型とよびます。また遺伝子多型のなかでも塩基配列が1つ変化することでたんぱく質の発現量や活性に影響することが知られており、一塩基多型と呼びます。アルコールに対する強さの遺伝的要因に影響するアルデヒド脱水素酵素の遺伝子多型などが有名です。ヒト遺伝子には200万か所存在するといわれています。

### ※3 候補遺伝子アプローチ

200万か所の一塩基多型を網羅的に解析するためには、非常に多くのサンプルと莫大な解析費用が掛かかります。これまでの知見に基づいてあらかじめ、有力な候補を選出することで効率的な解析を行う手法です。

## 【お問い合わせ先】

大学院医系科学研究科 消化器・移植外科学

教授 大段 秀樹

Tel : 082-257-5222 FAX : 082-257-5224

E-mail : hohdan@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数 : A4版 4枚 (本票含む)

