

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19352

研究課題名(和文) B細胞からみたB型肝炎ワクチンの限界と可能性

研究課題名(英文) The potential of hepatitis B vaccine: from the B-cell

研究代表者

土肥 弘義 (Hiroyoshi, Doi)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・上級研究員

研究者番号：70465102

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：B型肝炎(HB)ワクチンへの応答性や抗体維持の期間は個人差が大きい、その機序は未だ解明されていない。本学におけるワクチン接種記録を解析し、初回接種により高抗体価を獲得することが、男女問わず長期維持に重要であった。また、HBワクチン接種前後での末梢血中の免疫細胞・血清蛋白の変化を解析すると、応答者では濾胞性T細胞と活性化した抗体産生細胞が有意に増加していた。さらに獲得抗体価は接種前の血中IFN γ 濃度と相関していた。これらの結果から、アジュバントや混合ワクチンなどによりワクチン接種時の免疫環境を調整することで、不応答者の救済、高抗体価の誘導により長期間の抗体維持につながる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The rational of non- or low- responses to Hepatitis B (HB) vaccine is not well elucidated. We retrospectively analyzed our vaccination records and found acquiring higher titers of anti-HBs by initial vaccination is indispensable for long term maintenance. We also prospectively analyzed the immune responses to HB vaccine using PBMC and sera in first-time vaccinated students. Significant increase of circulating follicular helper T-cell (cTfh) and activated antibody secreting cells (ASC) were observed only in responders. Interestingly, strong association between peripheral IFN-g concentration before vaccination and acquired anti-HBs was observed. Accordingly, tailoring immunological condition, for instance by adding adjuvants or combination vaccine, can be a strategy to rescue non-responders or acquire higher titers of anti-HBs.

研究分野：消化器内科学

キーワード：B型肝炎ワクチン 濾胞性T細胞 IFN B細胞 再接種 抗体価

1. 研究開始当初の背景

B型肝炎(HB)ワクチンの定期接種が2016年10月より本邦でも導入された。これにより、疾病負荷の軽減が期待できるが、それ以前の出生者に対しては引き続き対策が必要である。HBワクチンの接種により9割程度はHBs抗体を獲得可能とされているが、その一方で高齢者や肝硬変、透析患者などの免疫機能低下が疑われる場合には抗体獲得率の低下が知られている。健常者においてもワクチンの効果には個体差が見られ、その機序については未だに解明されていない部分が多い。また、低抗体価では、ワクチンとジェノタイプの異なるHBVに対する予防効果は低い可能性がある(Stramer et al. N Engl J Med 2011)という報告もあり、未だ解明されていないB型肝炎ワクチンの不応答や獲得抗体価に寄与する因子、その維持機構などについては解析が必要と考えられる。さらにHBワクチンは治療ワクチンとして、肝炎治療にも応用できる可能性も示唆されており(Maini et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018),HBワクチンが誘導する免疫応答を解明することは非常に重要である。

2. 研究の目的

HBs抗体獲得の可否と獲得抗体価、そしてその維持に関与する免疫学的因子を解明する。それによって、ワクチン不応答・早期消失に対する対策、および慢性肝炎の治療に応用する可能性を追求することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は昭和大学において行われ、ワクチン接種の記録をretrospectiveに解析した研究と、2015,2016年のワクチン接種時の免疫因子の変化をprospectiveに解析した。

- 1) Retrospective analysis
昭和大学の保険管理センターにて管理された1998年から2016年までのワクチン接種の記録と健康診断の記録を用いて解析を行った。
- 2) Prospective analysis
2016年に初めてHBワクチンを接種した学生のうち同意を得た47人の接種前後の末梢血を採取し、ワクチン接種による免疫細胞や血清蛋白の変化と抗体獲得の可否、獲得抗体価について解析した。

4. 研究成果

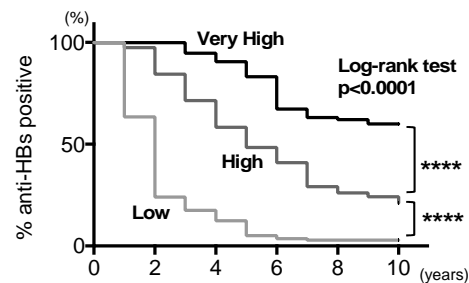
1) Retrospective 解析

ワクチン初回接種

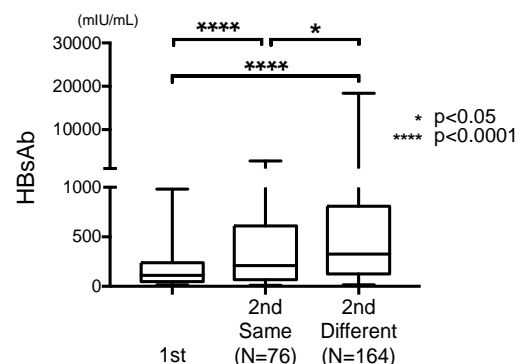
1998年から2016年に初めてワクチンを接種した3755人の健康な学生が獲得した抗体価を解析した。全体の91.6%で抗体を獲得し、男性(88.3%)は女性(94.8%)に比べて獲得率が低かった。獲得抗体価の28.6%は低抗体価(10 anti-HBs<100)であった。さらに、以前に市販されていたPreS2抗原を含むHBワクチン(明乳®)は、相対的に高い抗体獲得率とHBs抗体価を誘導していた。

獲得抗体価の長期維持解析

10年以上にわたり、HBs抗体を健康診断で毎年測定していた392人のデータを用いて、初回に獲得した抗体価別(Low:10 anti-HBs<100,High:100 anti-HBs<1000,Very High:1000 anti-HBs)に抗体を維持できた割合を経時的に解析すると、長期に抗体を維持するには、男女問わず、ワクチン接種で高抗体価を獲得することが重要であることが示唆された。



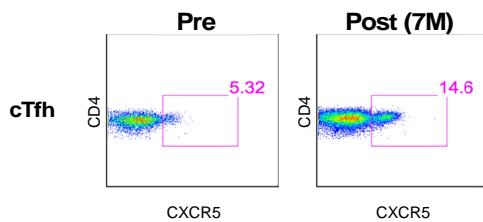
ワクチン再接種における獲得抗体価
ワクチンを2回接種し、ともに抗体を獲得した240人の獲得抗体価を比較すると、2回目の接種で獲得した抗体価は1回目に比べ有意に高く($p<0.0001$)、特に異なる種類のワクチンでより高値であった($p<0.05$)。



2) Prospective 解析

ワクチン初回接種の免疫応答解析

初めてワクチンを接種した 47 人のうち、抗体を獲得した 36 人(獲得群)と、非獲得群の比較を行った。ワクチン接種により、末梢血中の濾胞性 T 細胞(cTfh)の増加と、B 細胞中の Naïve B 細胞が減少し、記憶 B 細胞の増加が獲得群でのみ観察された。さらに、抗体産生細胞への分化と活性化が観察され、これらの細胞誘導が抗体獲得に重要であることが示唆された。



獲得抗体価に寄与する免疫因子

前述のように、抗体価維持には接種により高抗体価を誘導することが重要である。網羅的に解析した末梢血中の免疫細胞と獲得抗体価に有意な相関は見られなかった。しかし、ワクチン接種前の、IFN- γ ($R=0.460$) 及び IFN- γ に関連するとされるケモカイン CXCL9 ($R=0.5503$), CXCL10 ($R=0.6064$), CXCL12 ($R=0.6297$) の有意な相関が見られ、接種前の免疫環境が獲得抗体価に影響していると考えられた。

anti-HBs 長期維持に寄与する免疫因子

抗体を消失し再接種予定の 62 人と 5 年以上抗体を維持している症例の末梢血を解析し、その免疫細胞と血清タンパクを網羅的に解析した。その結果、消失群では維持群より記憶 B 細胞、抗体産生細胞が有意に少なかった。

以上より、抗体価を獲得するためには、濾胞性 T 細胞と活性化した抗体産生細胞が誘導されることが必要であり、抗体を維持するためには記憶 B 細胞を含めた B 細胞系列の重要性が示唆された。さらに長期維持には初回接種で高抗体価を獲得することが重要であり、そのためには IFN- γ を初めとした接種前の免疫環境が影響していると考えられた。

これらの包括的な HB ワクチンによる免疫応答の解析により、不応答症例への対策や高抗体価獲得のためのアジュバント添加や混合接種などの対策、治療ワクチンへの応用が期待できると考えられる。

5. 主な発表論文等

【雑誌論文】(計 2 件)

- 1) Doi H, Kato T. Immunity against hepatitis B virus and HBV vaccines. *eLS* 2018 (Jan. a0026254)
- 2) B 型肝炎ワクチンの成人における接種の現状とその意義 土肥弘義、考藤達哉 化学療法の領域 Vol.33, No.11, P62-67 2017

【学会発表】(計 4 件)

- 1) 土肥弘義、米山啓一郎、考藤達哉 B 型肝炎ワクチン接種による HBs 抗体獲得と高抗体価に寄与する免疫機構の解析 第 54 回肝臓学会総会 ワークショップ「肝臓病に対する免疫学的アプローチ」(2018.6.14 大阪)
- 2) 土肥弘義、由雄祥代、島垣智成、杉山真也、吉田仁、米山啓一郎、溝上雅史、考藤達哉 B 型肝炎ワクチンによる抗体獲得における免疫細胞ダイナミクスの重要性第 21 回日本肝臓学会大会・第 25 回日本消化器病学会大会. 福岡. 2017.10.13)
- 3) 土肥弘義、米山啓一郎、考藤達哉 健康成人集団における B 型肝炎ワクチンによる HBs 抗体獲得機序の検討 - B 細胞関連マーカーの意義 - 第 53 回肝臓学会総会 広島ワークショップ「ウイルス性肝炎の疫学・自然史」(2017.6.8 広島)
- 4) H. Doi, S. Yoshio, Y. Sakamoto, T. Shimagaki, H. Kawai, N. Nishida, Y. Osawa, H. Yoshida, K. Yoneyama, M. Mizokami, T. Kanto. Critical role of B cell lineage in dictating response and non-response to hepatitis B vaccine; A retrospective and prospective study with healthy adults. The Liver Meeting 2017: The 68th Annual Meeting of AASLD. Washington DC, U.S.A, 2017.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土肥 弘義 (Doi Hiroyoshi)

国立国際医療研究センター

肝炎免疫研究センター 肝疾患研究部

上級研究員 (研究者番号: 70465102)

