

令和 5 年 6 月 29 日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16874

研究課題名（和文）麻疹風疹ワクチンの反応性を規定する遺伝要因の探索とB型肝炎ワクチンとの比較

研究課題名（英文）Exploring the genetic factors associated with Measles-Rubella vaccine response

研究代表者

酒井 愛子（Sakai, Aiko）

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：40592184

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、先行研究でB型肝炎ワクチン反応性と関連するHLA多型を検討した集団で、さらに麻疹・風疹ワクチン抗体価と関連するHLA多型を同定し、意義について検討した。B型肝炎、麻疹、風疹それぞれで異なるHLA多型が同定された。また、複数のHLA型が各々の獲得抗体価について反対の効果を示した。B型肝炎ワクチン反応性と関連し、HLA分子の発現量と関連するHLA-DP領域のSNPsは、麻疹・風疹ワクチンでは有意な関連を示さなかった。これらのことから、HLA分子の発現量ではなく、抗原結合領域の立体構造と各々のワクチン抗原との結合性がワクチン反応性の個人差に重要な役割を果たしていると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

【学術的意義】ワクチン反応性の個人差にHLA多型が関連することが報告されているが、その詳細な機序は未解明である。本研究は、異なるワクチン種に対するワクチン反応性の違いとHLA多型を比較検討することで、この機序について検討した。

【社会的意義】麻疹・風疹は、ワクチン接種で十分な抗体獲得が得られれば感染防御が可能であるが、ワクチン反応性には個人差がある。個人差に寄与する要因やメカニズムを明らかにすることで、よりよいワクチン開発や、non responder対策を通じて麻疹・風疹の感染から社会を防御することにつながる。

研究成果の概要（英文）：HLA has been reported as a genetic factor contributing to interindividual variations in several vaccine responses. In this study, we identified class II HLA polymorphisms associated with measles and rubella vaccine responses in a population in which HLA polymorphisms associated with hepatitis B vaccine response were examined in our previous study. Distinct risk/protective alleles were identified for hepatitis B, measles, and rubella vaccine responses, respectively. Certain alleles showed opposite effects to the different vaccines. SNPs in HLA-DP region, associated with the hepatitis B vaccine response and known to influence the expression level of HLA-DP molecule, did not exhibit significant differences in measles and rubella vaccine responses. These findings suggest that the interaction between vaccine antigen and the antigen-binding site of HLA molecules, rather than HLA expression levels, play an important role in the interindividual difference observed in vaccine responses.

研究分野：小児科学、免疫学、ワクチン学、遺伝

キーワード：ワクチン 免疫 抗体価 個人差 HLA 抗原結合領域 遺伝子多型 麻疹風疹

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

日本では麻疹は輸入症例を起点に、風疹は中年男性を中心に流行が広がっており、緊急の対策が求められている。その流行調査によれば、各々発症者のうちワクチン接種歴ありの頻度は麻疹 15%、風疹 9%であり、ワクチン接種にもかかわらず反応性の悪い **vaccine failure** が一定数存在する。中和抗体価を測定した欧米の報告では、低反応は接種者の 5%以下で存在し、ワクチン反応性には大きな個人差があるとされる。

ワクチンによる獲得抗体価の個人差に寄与する遺伝要因として **Class II HLA** の多型が報告されている。申請者らは、先行研究で **B 型肝炎ワクチン** 反応性を規定する遺伝要因の検討を行い、**Class II HLA** の抗原結合領域のアミノ酸多型が重要な事を見出した (Vaccine 2017, Sakai A et al.)。

2. 研究の目的

本研究では、先行研究で **B 型肝炎ワクチン** 反応性を規定する **HLA** 多型について検討した集団 (麻疹風疹ワクチン 2 回接種世代) において、麻疹・風疹抗体価と関連する遺伝要因を同定し、**B 型肝炎ワクチン** との共通点や相違点を明らかにする。特に **HLA** 多型の意義について、ワクチン抗原特異的・非特異的に、ワクチン応答の個人差を規定する遺伝要因を包括的に明らかにできることが期待される。

3. 研究の方法

保存検体を用いて麻疹・風疹抗体価を測定し、抗体価が低い群と十分な群にわけて **Case-Control** 関連解析を行う。**GWAS** による網羅的解析の他、**HLA** 領域については、アレルやアミノ酸多型、**HLA** 分子の発現量と関連する **SNPs** など先行研究で同定された要因について詳細に検討する。さらに同定された遺伝要因を異なるワクチン種で比較することで抗原特異的・非特異的に関連する遺伝要因の同定を試みる。

4. 研究成果

B 型肝炎・麻疹・風疹 それぞれについて、異なる **risk/protective allele** が同定された (麻疹: **HLA-DRB1*14:54** は麻疹抗体価が低値と関連。風疹: **HLA-DPB1*04:02** は風疹抗体価高値と関連。**HLA-DPB1*04:01**, **HLA-DPB1*06:01**, **HLA-DQB1*06:04**, **HLA-DRB1*13:02** は風疹抗体価低値と関連)。また、同じアレルでも **HLA-DPB1*04:01** および **HLA-DQB1*06:04** は風疹では抗体価低値と、**B 型肝炎** では抗体価高値と関連しており、同一アレルが逆の効果を示した。重要となる抗原結合領域のポケットの位置も異なっていた。**GWAS** で複数のコホートから報告され、**HLA** 分子の発現量との関係が議論されている **HLA-DP** 領域の **SNPs** は、重要な抗原結合領域のアミノ酸多型と連鎖不平衡にあり役割が明らかでなかったが、麻疹・風疹では有意差を認めなかった。これらの結果から、**HLA** の発現量ではなく、**HLA** の抗原結合領域の多型と抗原の組み合わせがワクチン反応性の個人差に重要な役割を有していると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Nao Nishida, Masaya Sugiyama, Aiko Sakai, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami et al. | 4. 巻 11(1) |
| 2. 論文標題 Importance of HBsAg recognition by HLA molecules as revealed by responsiveness to different hepatitis B vaccines | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Sci Rep | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-82986-8 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 高野智子、田尻仁、酒井愛子、田中敏博、森岡一朗、四柳宏 | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 保育施設勤務者のウイルス性肝炎予防ガイドラインの認知度と感染予防の実態調査 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 日本小児科学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---------------------------------------|----------------------|
| 1. 著者名 酒井愛子、杉山真也、須磨崎亮 | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 小児のB型肝炎ウイルス感染症と今後の課題 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 IASR | 6. 最初と最後の頁 p37-38 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 岡崎彩、西村光司、土方みどり、野津寛大、石田明人、酒井愛子、田中敏博、高野智子、須磨崎亮、四柳宏、森岡一朗 |
| 2. 発表標題 B型肝炎ワクチン定期接種導入後の水平感染予防効果と抗体獲得率に関する検証：血清抗体価を用いた多施設共同研究（第一報） |
| 3. 学会等名 第24回日本ワクチン学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Aiko Sakai, Emiko Noguchi, Kazuo Imagawa, Hisato Suzuki, Wataru Morii, Hiroko Fukushima, Masashi Mizokami, Ryo Sumazaki |
| 2. 発表標題 The role of HLA-DP polymorphisms associated with immune response to hepatitis B surface antigen |
| 3. 学会等名 The 6th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (Oral presentationにacceptされていたがSARS-COV2により学会が中止となった) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 酒井愛子 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 東京医学社 | 5. 総ページ数 7 |
| 3. 書名 小児疾患診療のための病態生理 1 「B型肝炎」の項 | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|-------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 須磨崎 亮 (Sumazaki Ryo) | | |
| 研究協力者 | 野口 恵美子 (Noguchi Emiko) | | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| | |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|