

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：82603

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16383

研究課題名（和文）新型コロナワクチン接種によって質の高い中和抗体応答を誘導するための基盤研究

研究課題名（英文）A basic study for inducing high quality neutralizing antibody responses through SARS-CoV-2 vaccination

研究代表者

上滝 隆太郎 (KOTAKI, Ryutaro)

国立感染症研究所・治療薬・ワクチン開発研究センター・研究員

研究者番号：20783674

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、新型コロナウイルス感染とワクチン接種とで誘導される抗体応答の違いについて解析した。

その結果、ウイルスのスパイクRBD (receptor-binding domain) に結合する抗体の量当たりの中和活性（中和比活性）が感染回復者においてワクチン接種者よりも高く、両群で誘導されている抗体応答が質的に異なることが示された。さらに、感染回復者の抗RBD抗体はウイルスと宿主との結合に直接関わる領域に多く結合し、効率よくウイルスを中和できることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、新型コロナウイルスの感染によって誘導される抗体がワクチン接種によって誘導される抗体よりも効率よくウイルスを中和できることが明らかとなった。本研究により得られた知見を発展させていくことで、将来的にワクチン接種により誘導される抗体応答をより質の高いものにしていくことができると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, plasma antibody responses induced in COVID-19 convalescent and vaccinated subjects were compared.

As a result, the convalescent plasma antibodies showed higher neutralizing potency, a neutralization titer normalized to RBD-binding antibody titer, indicating those two groups induced qualitatively different antibody responses. Further, the study revealed the convalescent plasma antibodies focused on a RBD region which directly interact with a host receptor compared with those in the vaccinees. This may be involved in the high neutralizing potency of the convalescent plasma antibodies.

研究分野：免疫学

キーワード：新型コロナウイルス ワクチン 感染 抗体

1. 研究開始当初の背景

2019 年末からの新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のパンデミックにより全世界累計で 2 億 2 千万人以上の感染者および 469 万人以上の死亡者が確認されている (WHO COVID-19 Dashboard, 2021 年 9 月 21 日現在)。日本においても感染は収まっておらず、ワクチン接種による予防や抗体カクテル療法などによる治療法の確立が喫緊の課題となっている。

ウイルス感染症に対する宿主免疫系の感染防御能を担う因子の一つに抗体があげられる。抗体は病原性微生物の感染やワクチン接種によって誘導される液性タンパク質で、ウイルスなどの病原性微生物の表面分子に特異的に結合してその機能を阻害する中和反応などを介して感染防御に寄与する。SARS-CoV-2 感染およびワクチン接種においてもこのような中和抗体が感染防御に重要な働きを担っており、特にウイルス表面の Spike タンパク質の中で宿主レセプター ACE-2 と相互作用する部位 (receptor-binding domain; RBD) に結合する抗体による中和活性がウイルスの宿主細胞への感染防御に働く。しかしながら、中和抗体の量がただ多ければ感染防御能がそれだけ高まるわけではないことが示唆されている (Garcia-Beltran *et al.*, *Cell* 2021)。この報告では SARS-CoV-2 感染者の症状と抗体応答について解析し、中和抗体価そのものではなく SARS-CoV-2 感染により誘導される RBD 結合 IgG 抗体の中に占める中和抗体の割合 (neutralization potency index; NPI) が高いほど予後が良いことが示されている。すなわち、中和抗体の量ではなく誘導される抗体の質 (NPI) が感染防御に重要であることが示唆される。

2. 研究の目的

本研究では、COVID-19 ワクチン接種者から採取された血漿中に含まれるポリクローナル抗体について NPI を解析し、ワクチン接種によって誘導される抗体応答の質を明らかにすることを目的とした。特に、感染回復者の血漿抗体と比較することにより、ウイルス感染とワクチン接種とで誘導される抗体の質的な違いに着目した。

3. 研究の方法

COVID-19 感染回復者 ($n=23$) の発症約 50 日後、および BNT162b2 を 2 回接種された感染歴のない医療従事者 ($n=24$) の 1 回目ワクチン接種約 50 日後 (2 回目ワクチン接種約 28 日後) の血漿における抗体応答を解析した。感染回復者検体は、ワクチン接種開始や変異株の出現より以前に採取されたものを用いた。

4. 研究成果

血漿の中和抗体価と抗 receptor-binding domain (RBD) IgG 抗体価を測定したところ、ともにワクチン接種者の方が感染回復者よりも高かった (Fig. 1A, B)。これらの抗体価を用いて抗 RBD 抗体価当たりの中和活性 (NPI) を解析した結果、感染回復者においてワクチン接種者よりも NPI が高く、両群で誘導されている抗体応答が質的に異なることが示された (Fig. 1C)。

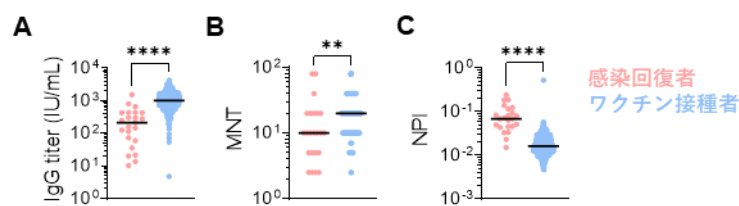


Fig. 1. 血漿抗体価の比較

SARS-CoV-2 感染回復者および COVID-19 mRNA ワクチン接種者における血漿抗体価の解析。

- A. 抗 RBD 結合 IgG 抗体価
- B. Wuhan 株 ウイルス 中和抗体価
- C. NPI (中和抗体価/IgG 抗体価)

NPI を高める要因として、抗体の親和性が高い、もしくは抗体の RBD 上の結合部位 (エピトープ) の分布がより receptor-binding motif (RBM) に偏っている可能性が考えられた。そこでまず尿素洗浄処理を伴う ELISA 法により両群の抗 RBD 抗体の親和性を比較した。その結果、抗体の親和性はむしろワクチン接種者の方が高く、親和性は NPI の違いの主要因でないことが示された (Fig. 2)。

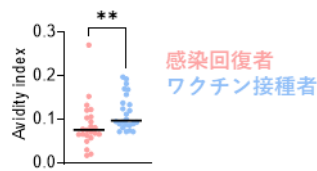


Fig. 2. 血漿抗体の特異性
抗RBD IgG抗体の特異性

次に、1 アミノ酸変異 RBD パネルに対する抗体価を測定することで、ポリクローナル抗体のエピトープ分布について解析した (Fig. 3A, B)。その結果、感染回復者の抗 RBD 抗体のエピトープ分布はワクチン接種者のものと比べて RBM 領域に偏っていた (Fig. 3C)。さらに、感染回復者の抗体のエピトープは RBM 領域の中でも中心に近い部位に偏っていたのに対して、ワクチン接種者では RBM 領域の辺縁に分布している傾向が見られた (Fig. 3D)。

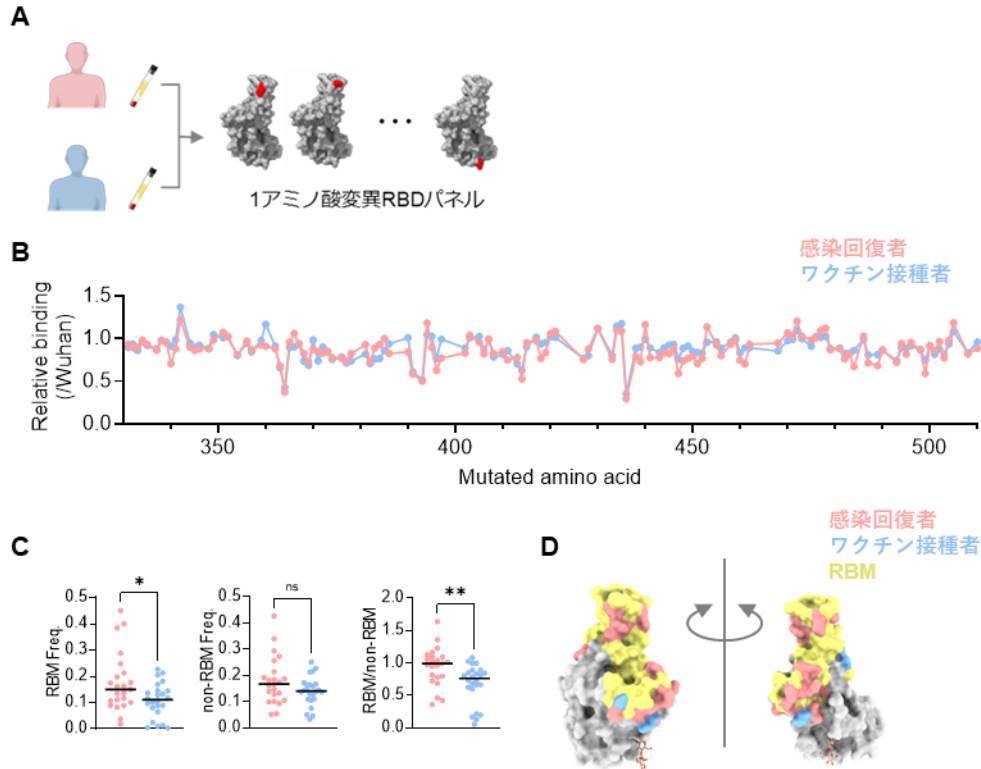


Fig. 3. 血漿抗体のエピトープ分布の比較

血漿中に含まれる抗RBD IgG抗体について、1アミノ酸変異RBDパネルへの結合能を測定することで、エピトープ分布を解析した。

A. 実験系の概要

B. 各変異RBDに対する相対的な抗体価

C. RBM領域 (438-506) およびそれ以外の領域に対するエピトープ分布の比較

D. RBM領域におけるエピトープ分布について感染回復者およびワクチン接種者それぞれに有意に偏っていたアミノ酸を3D構造上に表示

これらの結果から、新型コロナウイルス感染により誘導される血中のポリクローナル抗体はワクチン接種により誘導されるものと比べて RBD の中でも RBM 領域の中心に結合し高い中和活性を発揮するものの割合が高いことが示唆された。今後、このエピトープの偏りの違いがどのようにして生じるのか明らかとすることにより、より効果的なワクチンの開発に繋がると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kotaki Ryutaro, Moriyama Saya, Takahashi Yoshimasa	4. 巻 43
2. 論文標題 Humoral immunity for durable control of SARS-CoV-2 and its variants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41232-023-00255-9	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 —

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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	大石 真太郎 (Oishi Shintaro)		

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
---------	---------