

令和 3 年 5 月 10 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09143

研究課題名(和文)細胞性免疫によるインフルエンザワクチンの予防効果の評価

研究課題名(英文)Evaluation of influenza vaccine efficacy by cell-mediated immunity

研究代表者

大谷 成人 (OTANI, NARUHITO)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：10561772

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、インフルエンザワクチンの接種回数と細胞性免疫の関係を明らかにしました。本研究の結果は、細胞性免疫に対する1次ワクチン不全者に対しては、ワクチン2回接種が細胞性免疫の増強に有効であった。赤血球凝集抑制試験(HAI)と中和法(NT)の間には有意な相関関係があった。さらに、HAIとNTの幾何平均抗体価(GMT)比は、1回接種で上昇したが、2回接種でNTでは上昇したが、HAIの上昇はあまり認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

成人におけるインフルエンザワクチンの接種回数は1回もしくは2回と接種回数の具体的な基準は規定されていない。そのため、本研究では、1回接種と2回接種での細胞性免疫と液性免疫の変化を見ることにより、ワクチンの接種回数による免疫学的影響の評価を行った。

細胞性免疫の結果は、細胞性免疫に対する1次ワクチン不全の者に対しては、ワクチン2回接種が細胞性免疫の増強に有効であることが示唆された。液性免疫の結果は、2回接種における液性免疫の評価は、HAIよりもNTの方が有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：This study revealed the relationship between the number of influenza vaccine doses and induced cell-mediated immunity(CMI) individually. The results show that two doses of influenza vaccine are useful for enhancing CMI in people with primary vaccine failure for CMI. Moreover, there was a significant correlation between the antibody titers measured by the Hemagglutination Inhibition Test (HAI) and neutralizing antibody test(NT). Furthermore, the geometric mean titer (GMT) ratios for HAI and NT increased after one dose, but there was no marked increase in HAI titers after two doses, although the NT increased.

研究分野：インフルエンザワクチン

キーワード：インフルエンザ ワクチン 細胞性免疫 抗体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

インフルエンザワクチンは、欧州医薬品庁 (EMA) のガイダンスの基準に基づき作られているが、これは液性免疫のみを基準にしている。しかし、液性免疫の評価のみでは、インフルエンザワクチンの免疫学的評価を的確に行うことは難しい。

近年、細胞性免疫と液性免疫の両方による評価の重要性を指摘した報告が見られる。先行研究では、細胞性免疫の測定を行う方法の開発が必要と考え細胞性免疫の測定法の開発を行った。この方法を用いることにより、これまでの方法と比較すると簡便に細胞性免疫の測定を行うことが可能であると考えられる。

2. 研究の目的

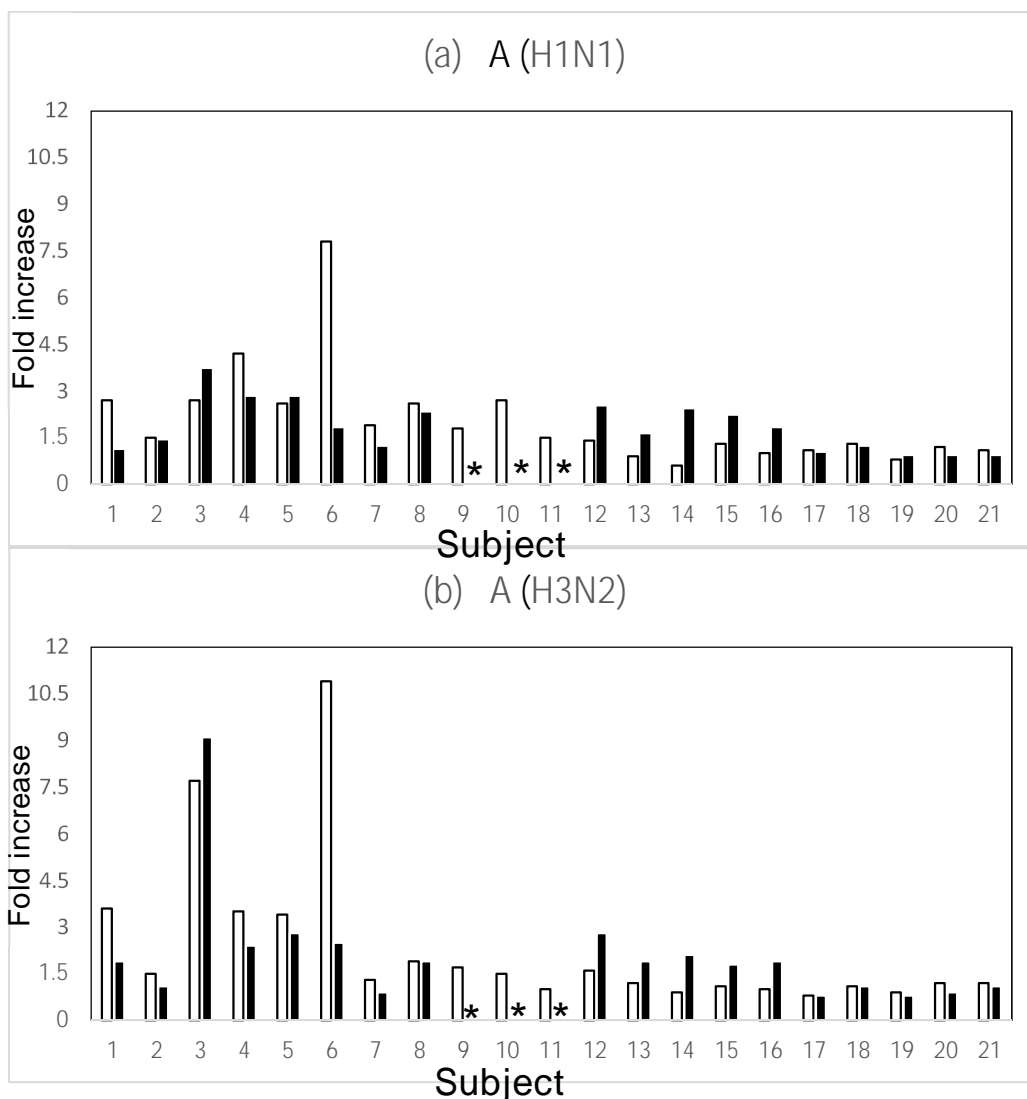
成人におけるインフルエンザワクチンの接種回数は1回もしくは2回と接種回数の具体的な基準は規定されていない。そのため、本研究では、1回接種と2回接種での細胞性免疫、液性免疫の変化や関係性を見ることにより、ワクチンの接種回数を免疫学的に評価することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究への協力に同意したインフルエンザワクチン接種予定の基礎疾患のない本学職員より採血を行った。インフルエンザ抗原は4種 {A(H1N1)、A(H3N2)、B(山形系)、B(ビクトリア系)} を用いた。1回目ワクチン接種前後において、採血を行い、細胞性免疫の測定を先行研究にて確立した細胞性免疫測定法 (IFN release assay) で、液性免疫の測定を赤血球凝集抑制試験 (HAI)、中和法 (NT) にて行った。同様に、2回目のワクチン接種後にも採血を行い、1回目と同様に細胞性免疫測定と液性免疫の測定を行った。

4. 研究成果

(4-1) インフルエンザワクチン接種回数による細胞性免疫の変化の検討



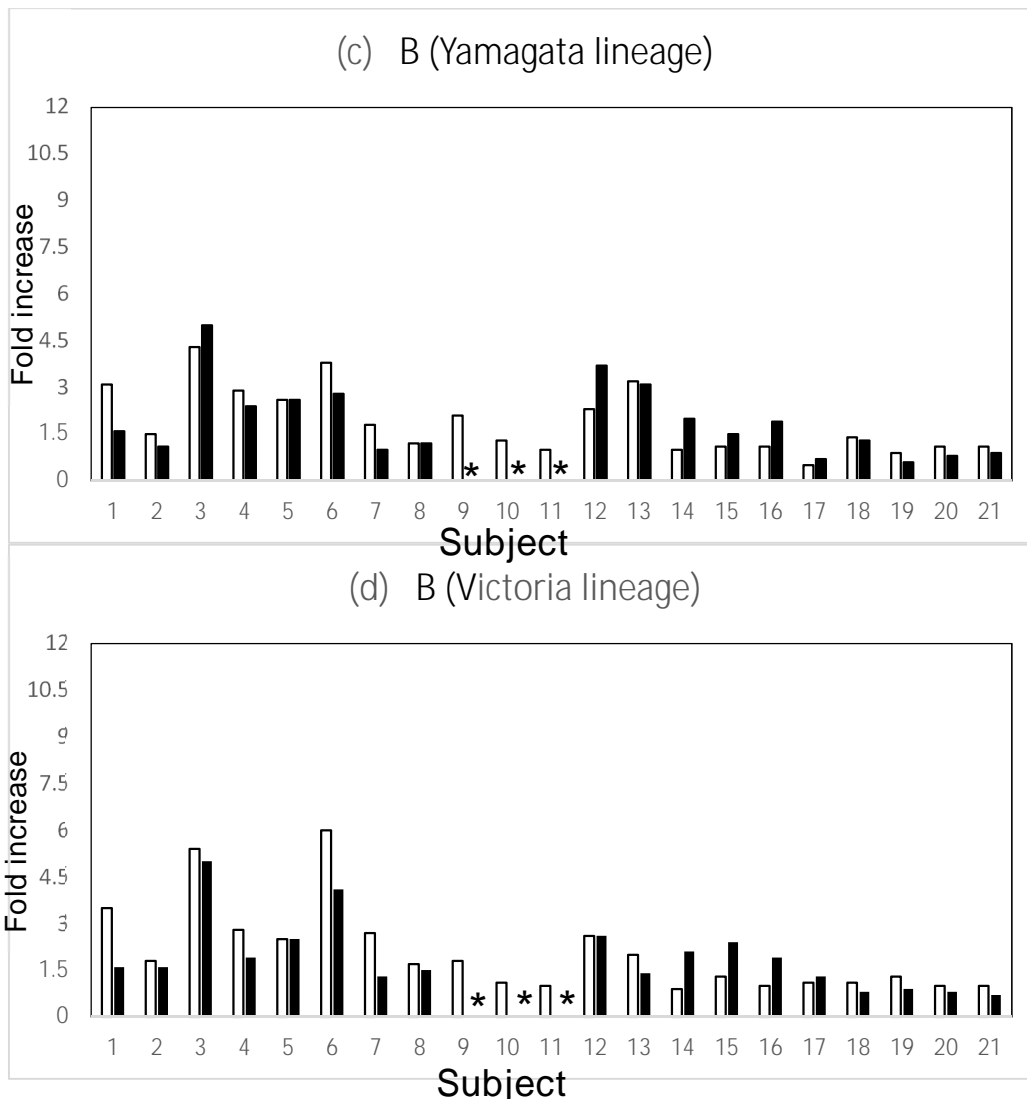


図.1 ワクチン接種前を基準とした場合における1回接種()後および2回接種()後のIFN- γ の変化(Fold increase)

*: データなし(Subject9、10、11は2回目の接種を受けていない)

(4-1-1) A(H1N1)

ワクチン1回目接種後21名中11人で反応した。1回目のワクチン接種で反応しなかった10名のうち5名が2回目接種により反応した(図.1a)。1回目もしくは2回目接種後に反応したのは21名中16名であった。1回目のワクチン接種で反応した11名のうち8名が2回接種を行ったが、1回目よりも2回目の反応が強かったのは8名中2名のみであった。

(4-1-2) A(H3N2)

ワクチン1回目接種後21名中10名が反応した。1回目接種で反応しなかった11名のうち10名が2回目接種を行い、4名が反応した(図.1b)。1回目もしくは2回目接種後に反応したのは21名中14名であった。1回目接種で反応した10名のうち8名が2回目接種を行ったが、1回目よりも2回目の反応が強かったのは8名中2名のみであった。

(4-1-3) B(Yamagata lineage)

ワクチン1回目接種後21名中10名が反応した。1回目接種で反応しなかった11名のうち9名が2回目接種を行い、3名が反応した(図.1c)。1回目もしくは2回目接種後に反応したのは21名中13名であった。1回目接種で反応した11名のうち10名が2回目接種を行い、1回目よりも2回目の反応が強かったのは10名中2名のみであった。

(4-1-4) B(Victoria lineage)

ワクチン1回目接種後21名中11名が反応した。1回目接種で反応しなかった10名のうち8名が2回目接種を行い、3名が反応した(図.1d)。1回目もしくは2回目接種後に反応したのは21

名中 14 名であった。1 回目接種で反応した 11 名のうち 10 名が 2 回目接種を行い、1 回目よりも反応が強かったのは 10 名中 0 名であった。

以上より、細胞性免疫の結果は、1 回目で反応を示さなかった群では、2 回目接種後で半数近くが反応を示した。そのため、細胞性免疫に対する 1 次ワクチン不全の者に対しては、ワクチン 2 回接種が有効であることが示唆された。

(4-2) ワクチン接種による HAI と NT の関係

(4-2-1) 相関関係による比較

HAI と NT の値は、ワクチン接種前後のすべてにおいて相関関係を認めた。

表 1: ワクチン接種前後における HAI と NT の関係

	Pearson's correlation coefficient for HAI and NT		
	Pre-vaccination (n = 21)	Post-first dose (n = 21)	Post-second dose (n = 18)
H1N1	0.96	0.95	0.8
H3N2	0.67	0.95	0.77
Yamagata lineage	0.9	0.75	0.85
Victoria lineage	0.7	0.87	0.89

すべての相関関係が有意 ($P < 0.01$)

(4-2-2) Geometric mean titer (GMT) による比較

1 回接種後と 2 回接種後の Geometric mean titer (GMT) 比を比較した場合、HAI ではビクトリア系のみが 2 回接種後に上昇したが、それ以外の 3 種は上昇しなかった。一方、中和法では、4 種類とも 2 回接種後の GMT 比は上昇を認めた。このように HAI と NT では 2 回接種後の反応に差を認めた。

表 2: ワクチン接種前後における GMT

N = 18	HAI (GMT ratio)			NT (GMT ratio)		
	Pre-vaccine	Post-first dose	Post-second dose	Pre-vaccine	Post-first dose	Post-second dose
H1N1	21.6	31.7 (1.5)	33 (1.5)	86.4	172.8 (2)	217.7 (2.5)
H3N2	48.5	122.2 (2.5)	117.6 (2.4)	28.3	74.1 (2.6)	86.4 (3.1)
Yamagata lineage	13.1	18.5 (1.4)	19.2 (1.5)	22.4	40 (1.8)	86.4 (2.2)
Victoria lineage	13.6	20.8 (1.5)	25.2 (1.9)	33	52.4 (1.6)	86.4 (2.6)

以上より、2 回接種における液性免疫の評価は、HAI よりも NT の方が有用であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 0件）

1. 著者名 Otani N, Shima M, Tanimura, S, Ueda T, Ichiki K, Nakajima K, Takesue Y, Okuno T.	4. 巻 63
2. 論文標題 Evaluation of influenza vaccine-induced cell-mediated immunity: Comparison between methods using peripheral blood mononuclear cells and whole blood.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 223-228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12687	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 Otani N, Shima M, Ueda T, Ichiki K, Nakajima K, Takesue Y, Honjo K, Yoshida N, Kawata S, Okuno T.	4. 巻 458
2. 論文標題 Relationship between the frequency of influenza vaccination and cell-mediated immunity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Immunol Methods	6. 最初と最後の頁 58-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jim.2018.04.008	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大谷成人、余田佳子、島正之
2. 発表標題 インフルエンザワクチン接種による獲得免疫の評価と比較
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大谷成人、島正之
2. 発表標題 インフルエンザワクチンの接種回数と獲得免疫の関係
3. 学会等名 第77回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大谷成人、島正之
2. 発表標題 新しい手法によるインフルエンザワクチンの免疫学的評価
3. 学会等名 第76回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2017年

〔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
研究分担者	奥野 寿臣 (OKUNO TOSHIOMI) (10221152)	兵庫医科大学・医学部・教授 (34519)	
研究分担者	島 正之 (SHIMA MASAYUKI) (40226197)	兵庫医科大学・医学部・教授 (34519)	
研究分担者	中嶋 一彦 (NAKAJIMA KAZUHIKO) (40340955)	兵庫医科大学・医学部・准教授 (34519)	

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