

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08333

研究課題名(和文) 結合型肺炎球菌ワクチン低応答例の免疫学および細菌学的要因の検討と早期同定法の確立

研究課題名(英文) Early prediction of children with lower response to pneumococcal conjugate vaccine

研究代表者

保科 隆之 (Hoshina, Takayuki)

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30398078

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、結合型肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答が低下していることが予測される造血細胞移植後の児の移植後の肺炎球菌特異的抗体価およびリンパ球サブセットの解析を行い、それぞれを健常児と比較した。

肺炎球菌特異的IgGおよびIgM抗体価はいずれも造血細胞移植後の児の方が有意に低かった。リンパ球サブセットのうち、Class switch memory B細胞の割合は、造血幹細胞移植後の児では健常児よりも有意に低かった。造血細胞移植後の児にPCV13を再接種したところ、肺炎球菌特異的IgGおよびIgM抗体価が健常児と同等のレベルまで上昇した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果より、造血細胞移植後の児は、移植後に肺炎球菌に対する免疫応答が著しく低下しており、その要因として、メモリーB細胞が減少していることが挙げられた。このことは、肺炎球菌に対する免疫応答が低下している児の早期スクリーニングに役立つと考えられた。また、移植後の肺炎球菌ワクチンの再接種時の回数について、3回は必要であることも判明し、移植後のワクチン再接種の計画を策定する際に有用であるとも考えられた。

研究成果の概要(英文)：We compared the pneumococcal specific antibodies and lymphocyte subsets between children undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and immunocompetent children. The titers of pneumococcal specific IgG and IgM antibodies in children undergoing HSCT were significantly lower than those in immunocompetent children. Furthermore, The proportion of class switch memory B cells was significantly lower in children undergoing HSCT than in immunocompetent children. On the other hand, After receiving 3 times of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, the titers of pneumococcal specific IgG and IgM antibodies in children undergoing HSCT reached almost the same levels of those of immunocompetent children.

研究分野：小児科学

キーワード：結合型肺炎球菌ワクチン 造血細胞移植 メモリーB細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

侵襲性肺炎球菌感染症に罹患する小児は、それを予防するために導入された結合型肺炎球菌ワクチン(PCV)を接種することによって激減した一方で、ワクチンを接種したにもかかわらず、免疫応答が不十分で侵襲性感染症を発症する症例も少なからず存在する。ワクチンに対する免疫応答が不十分な症例の代表として、免疫不全状態の児が挙げられる。我々は、過去に造血幹細胞移植後の症例にワクチンを接種すると、同年代の健常児と比較して有意にPCVに対する免疫応答が低下(肺炎球菌特異的IgG抗体価およびオプソニン活性低値)しており、これらの症例では、CD4陽性T細胞数およびメモリーB細胞数が有意に減少していることを報告した(Hoshina T, et al. J Infect Dis. 2016)。ただ、T細胞およびメモリーB細胞の詳細なサブセット解析は行われておらず、免疫応答低下の主要因はまだ特定できていない。また、肺炎球菌特異的IgM抗体価も感染防御には重要な役割を果たしていると考えられているが、免疫不全状態の児でのPCV接種後の特異的IgM抗体価の評価も行われていない。

PCVに対する免疫応答に關与するリンパ球サブセットを推定し、その数や割合を測定してワクチン低応答例の早期予測を行うことが可能となれば、造血幹細胞移植後の小児におけるワクチン接種開始時期の最適化やワクチン至適接種回数の設定ができるようになることが期待される。

2. 研究の目的

本研究は、PCV接種者のT細胞およびB細胞サブセットの詳細な解析を行い、T細胞およびB細胞の中のどのようなレパトリーがPCVに対する免疫応答に關与しているかを明らかにし、その結果にもとづいて、低免疫応答例の同定が可能であるかどうかを検討することと、抗体価の経時的変化から低免疫応答例に対する至適ワクチン接種回数の推測も行うことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 対象者からの検体採取

本人または保護者から同意の得られた小児(造血幹細胞移植後の児、健常児)を対象に、PCV初回接種前、初回接種完了4週間後の血液を採取した。対象の基準としては、乳幼児期に定期接種(初回接種3回、追加接種1回)として13価PCV(PCV13)を接種している小児を選別した。造血幹細胞移植後の児については、移植後1年後を目安に接種を開始することとした。

(2) 肺炎球菌特異的抗体価の測定

対象者より採取した末梢血から分離した血清を用いてELISA法により肺炎球菌特異的IgG抗体およびIgM抗体価の測定を行った。

(3) リンパ球サブセット解析

末梢血中のリンパ球サブセット解析は、フローサイトメトリーを利用して行う。T細胞サブセットでは、メモリーT細胞(CD3+CD4+CD45RO⁺、CD3+CD8+CD45RO⁺)、ナイーブT細胞(CD3+CD4+CD45RA⁺、CD3+CD8+CD45RO⁺)、B細胞サブセットでは、メモリーB細胞(CD19+CD27+IgD⁻、CD19+CD27+IgD⁺)、形質細胞(CD20+CD27+CD38+CD138⁺)、plasmablast細胞(CD19+CD20+CD27+CD38⁺)、ナイーブB細胞(CD19+CD27-IgD⁻)の解析を行った。

(4) 肺炎球菌特異的IgG・IgM抗体価および各々のリンパ球サブセットの割合の比較

健常児と造血細胞移植後の児で肺炎球菌特異的IgG・IgM抗体価および各々のリンパ球サブセットの割合の比較を行った。また、造血細胞移植後の児については、PCV13再接種前後の肺

肺炎球菌特異的 IgG・IgM 抗体価の比較も行った。

4. 研究成果

16名の造血細胞移植後の児と7名の健常児で解析を行った。肺炎球菌特異的 IgG および IgM 抗体価はいずれも造血細胞移植後の児の方が有意に低かった(図1)。また、造血細胞移植後の児の肺炎球菌特異的 IgG は、既報の結果から感染防御レベルと考えられている50を下回っている児がほとんどであった。リンパ球サブセットのうち、Class switch memory B 細胞(CD19+CD27+IgD-)の割合は、造血幹細胞移植後の児では健常児よりも有意に低かった(図2)。造血細胞移植後の児に PCV13 を再接種(3回)したところ、肺炎球菌特異的 IgG および IgM 抗体価が健常児と同等のレベルまで上昇した(図3)。

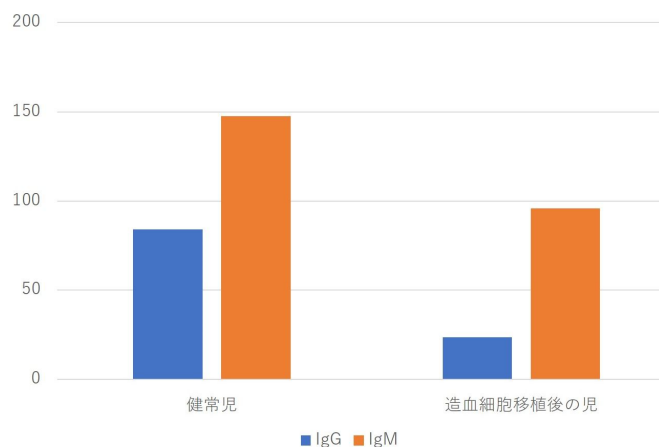


図1 肺炎球菌特異的抗体価

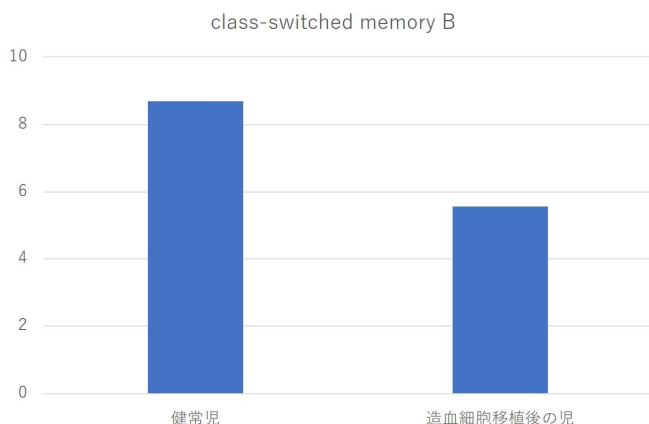


図2 Class switch memory B 細胞の割合

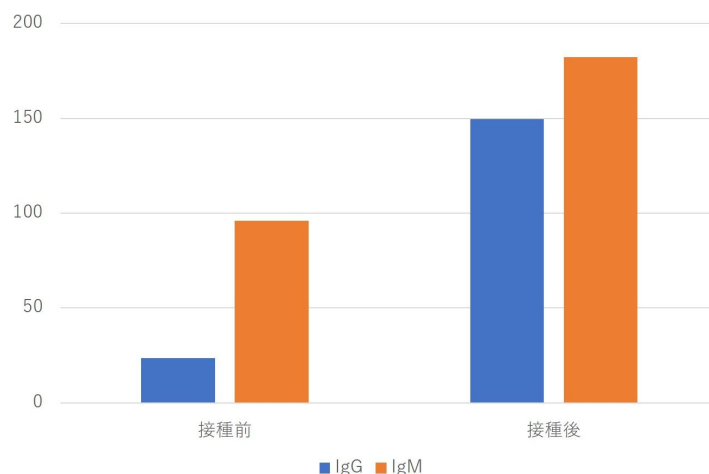


図3 PCV13 接種前後の肺炎球菌特異的抗体価

以上の結果より、造血細胞移植後の児は、造血細胞移植によって、メモリーB細胞が減少することによって肺炎球菌に対する免疫応答が著しく低下しているが、PCV13を3回接種することにより、肺炎球菌特異的抗体価は感染防御レベルまで上昇することが分かった。われわれの過去の研究では、造血細胞移植後の児に対して、移植後にPCVを1回再接種したのみでは、抗体価上昇が不十分な症例が多かったが、3回接種すれば十分な上昇が得られることが示唆された。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kawamura M, Hoshina T, Ogawa M, Yamamoto N, Haro K, Kumadaki T, Fukuda K, Kusahara K	4. 巻 100
2. 論文標題 The optimal duration of antimicrobial therapy for lower respiratory tract infection in patients with neuromuscular disorders based on a clone library analysis of the bacterial 16S rRNA gene sequence.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 396-401
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijid.2020.09.035	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 該当する

1. 著者名 Murata K, Hoshina T, Onoyama S, Tanaka T, Kanno S, Ishimura M, Koga Y, Nakayama H, Ohga S	4. 巻 250
2. 論文標題 Reduction in the number of varicella-zoster virus-specific T-cells in immunocompromised children with varicella.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tohoku Journal of experimental medicine	6. 最初と最後の頁 181-190
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1620/tjem.250.181	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 該当する

1. 著者名 Hoshina Takayuki, Kawase Mayumi, Watanabe Shunsuke, Shibahara Junpei, Kojiro Masumi, Miyake Takumi, Sakaguchi Yusuke, Kajiwara Yasuhiro, Kusahara Koichi	4. 巻 63
2. 論文標題 Trends in voluntary vaccination coverage in a Japanese city	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 1466 ~ 1471
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ped.14712	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 該当する

〔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 分担者	小川 将人 (Ogawa Masato) (80566414)	産業医科大学・医学部・助教 (37116)	
研究 分担者	本村 良知 (Motomura Yoshitomo) (10737175)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	

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