

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16446

研究課題名(和文)臓器移植患者に対する新型コロナウイルスワクチンの有効性の評価・投与間隔の検討

研究課題名(英文) Evaluation of the efficacy of SARS-CoV-2 vaccine administration intervals for organ transplant recipients

研究代表者

富山 貴央 (TOMIYAMA, Takahiro)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：80906339

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)：SARS-CoV-2は2019年より世界中で猛威を奮い、特に免疫抑制状態にある臓器移植後患者では重症化することが知られており臓器移植患者での感染・重症化予防は喫急の問題であった。SARS-CoV-2に対してはmRNAワクチンが開発され、これまで感染や重症化予防に寄与する報告が多くされているが、免疫抑制剤を使用している臓器移植患者に対する効果は不明瞭であった。本研究では肝移植患者におけるmRNAワクチンの効果を武漢株、株、Omicron株を用いた中和抗体アッセイにより疾患を有しない方との比較検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

疾患を有しない健康な方と肝移植後のレシピエントでSARS-CoV-2に対するmRNAワクチン2回接種後の抗体量と質を比較した。肝移植レシピエントでは健康な方と比較して抗体量と質は著しく低下していた。しかし3回目の接種後には肝移植後のレシピエントの方の抗体量と質は上昇し健康な方と比較し遜色のない結果が得られた。本研究により臓器移植後の患者でもワクチン接種を反復することで健康な方と同等の感染予防効果が得られる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：SARS-CoV-2 is known to cause severe disease, especially in immunosuppressed organ transplant recipients, and prevention of infection and severe disease in organ transplant patients is an urgent issue. However, the efficacy of mRNA vaccine against SARS-CoV-2 in organ transplant recipients receiving immunosuppressive drugs has not been clear. In this study, we compared the efficacy of mRNA vaccines in liver transplant patients with that in healthy controls by neutralizing antibody assays using Wuhan, Beta, and Omicron strains.

研究分野：肝移植

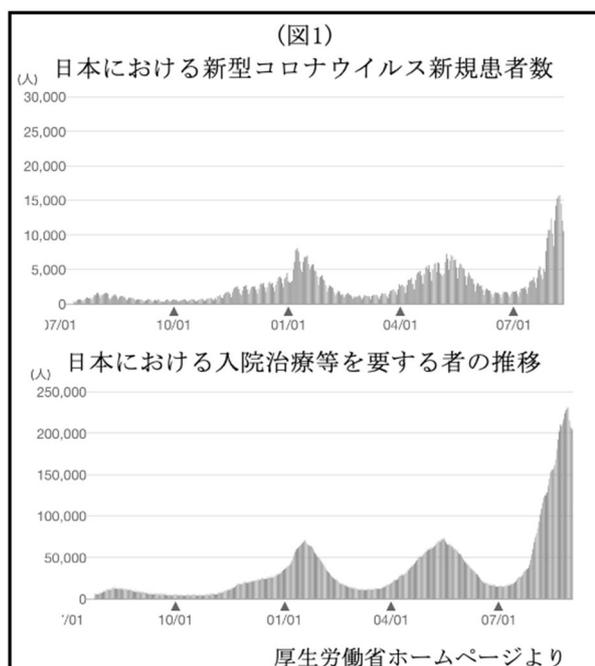
キーワード：SARS-CoV-2 肝移植 中和抗体

1. 研究開始当初の背景

新型コロナウイルス感染症は世界的に猛威を奮っており、日本においても2020年1月に最初の感染者が確認されて以降、2021年9月の時点で感染者150万人超、死亡者1.6万人超を数え、現在も完全な制御の見通しは立っていなかった。その高い死亡率からこれまで多くの研究がなされてきた。新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の受容体結合部位 Receptor binding domain(RBD)に対する抗体はヒトの受容体である Angiotensin-converting enzyme 2(ACE2)との結合を阻害することにより、新型コロナウイルスの感染を抑える中和抗体として重要な働きを有している。ウイルスはRBDに変異が加わることにより、中和抗体に対する親和性を低下させ感染力を増加させる。また、中和抗体以外にもスパイクタンパク質に対する抗体は産生され、抗体依存性感染増強と呼ばれるウイルスに対する抗体によって感染が増悪する現象も新型コロナウイルスにおいては報告されている(Liu Y, et al. Cell, 2021)。すなわち、コロナウイルス感染、重症化を防ぐには抗体量のみでなく、抗体の質が重要であると考えた。T細胞はウイルスを特異的に認識し免疫の活性を調整、制御する細胞であり、新型コロナウイルス感染症においてもウイルス排除並びに免疫獲得に重要な役割を果たしている。特にCD4陽性T細胞はウイルスを攻撃する細胞傷害性CD8陽性T細胞や抗体産生を行うB細胞の活性化や成熟に深く関与しており、体内からのウイルス排除に非常に重要な役割を担っている。重症患者では免疫の司令塔であるT細胞が血液中で著しく減少していることが知られており、重症化においてはT細胞が非常に重要な役割を果たしていることが予想される。

免疫抑制患者などの易感染性を呈する患者は新型コロナウイルスに感染した場合の死亡率が高く、臓器移植患者も例外ではない。日本移植学会の報告では2021年8月30日現在で感染者数累計は218人、うち、死亡者数は14名と一般の死亡率が約1%であるのに対し移植患者は6.4%と死亡率は5倍である。世界的にも臓器移植後患者は新型コロナウイルス感染症重症化のリスクファクターであり、その死亡率は30%を超えると報告されている(Azzi Y, et al. Transplantation, 2021)。重症化メカニズムの詳細は不明であるが、臓器移植患者は移植臓器に対する拒絶反応を防ぐため、免疫抑制剤によりTリンパ球やBリンパ球の機能が抑制されている。肝移植患者においては特にT cellを制御する免疫抑制剤を主として使用し、免疫細胞の不活化に伴い、抗体産生能の低下及び抗体の質の低下が誘発されると予想される。臓器移植患者を含め、易感染性を有する患者が重症化する機序を解明することは喫緊の課題であり、臓器移植患者における重症化の機序解明は健康人における重症化の機序解明の手掛かりにもなると考えられた。

当科ではこれまでも肝移植とウイルスに関する研究を行ってきており、B型肝炎ウイルスの感染状態と肝細胞癌の発癌に関する研究(Yoshizumi T, et al. Ann Hepatol, 2018)や生体肝移植とペギウイルスの感染、予後との関連性(Izumi T, Fukuhara T, et al. J Med Virol, 2019)を報告してきた。北海道大学の福原崇介教授との共同研究により、様々な変異株を含めた新型コロナウイルスを用い、患者の血清を用いて抗体の質や量を評価することに成功した。本評価方法は従来の疑似ウイルスモデルを用いた中和抗体評価法よりもより厳密に中和抗体の質や量を評価できる点で優れており先行研究として当院で生体肝移植後に免疫抑制剤を内服している新型コロナウイルス感染患者血清中の中和抗体を経時的に測定したところ、健康人であれば2週間ではほぼ100%中和抗体が産生されるが、移植患者では一部の患者で中和抗体が十分に産生されないことがわかってきた。このことから免疫抑制剤使用患者では中和抗体産生能が低下している可能性が示唆された。(図2)



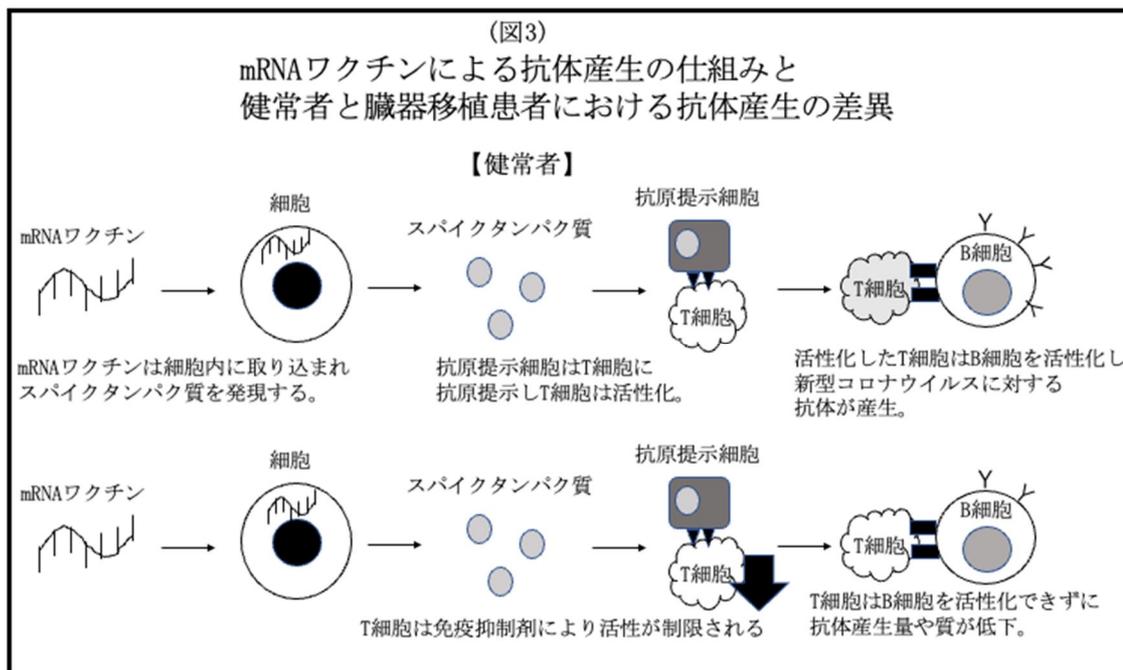
している可能性が示唆された。(図2)

新型コロナウイルスに対して mRNA ワクチンが開発され、日本に先駆けて欧米諸国では接種が開始され、一旦は感染者数や重症者数を著しく低下させたが、変異株であるデルタ株の流行により感染者・重症者は再度増加傾向にある。日本においてもワクチン接種が先駆けて行われた高齢者では重症化率や感染率が低下するというデータはあるが、海外同様、デルタ株の流行に伴いワクチン接種をまだ終わっていない若年者を中心に感染者・重症者が増加、さらにワクチン接種者におけるブレークスルー感染も増加傾向にある(図1)。

(図2)
肝移植患者の抗体価推移の1例

発熱後日数(日)	4	8	12	15
抗体価	<0.1	<0.1	0.2	0.3

健康人であれば、発症後14日以内に抗体価は1を超える。



免疫抑制剤使用患者においてワクチンによる感染・重症化の予防効果や中和抗体の質・量に関しては未だ不明であるが、前述のごとく肝移植後免疫抑制患者が新型コロナウイルスに感染した場合においても十分な中和抗体産生を認めなかった。重症化しやすい免疫抑制剤使用患者においてはワクチン投与の効果を検証することはこれらの患者の生命を守る上でも非常に意義がある。T細胞やB細胞の活性が免疫抑制剤により低下している臓器移植後患者においてはB型肝炎ワクチンの奏功率が低下することが知られており、新型コロナウイルスワクチンに対しても感染予防に対して有効な中和抗体の産生が低下している可能性がある(図3)。我々は、新型コロナウイルス感染症が流行する中で臓器移植患者におけるワクチン投与間隔や免疫抑制剤調整の必要性を検討すべく本研究を立案した。

2. 研究の目的

本研究の目的は臓器移植患者の新型コロナウイルスに対するワクチンの効果を中和抗体の質と量の観点から検証するものである。臓器移植患者の死亡率は健康者の約1%と比較し30%超と非常に高く、ワクチンの効果を持続させ、感染や重症化を防ぐことは非常に重要な課題である。これまで肝移植後の患者においてはB型肝炎ワクチンの奏功率が低いことが報告されており、新型コロナウイルスワクチンにおいても奏功率や抗体の質が低下することが懸念される。実際に、当科での先行研究において生体肝移植後の新型コロナウイルス感染患者の一部では十分な抗体産生が行われないことが判明している。また、当科では中和抗体の質の評価を様々な変異株での新型コロナウイルスを用いて評価することが可能である。このことは従来の疑似ウイルスモデルを用いた評価方法と比較して、より生体内での現象を忠実に再現でき、また、変異ウイルスにおいても即座に検討できる点で学術的に独創性があり、臓器移植・免疫抑制患者におけるワクチン効果はまだ報告がなく、非常に革新的で創造的であると考えられる。さらには健康者とワクチンの質・量を比較して臓器移植患者における独自のワクチンプロトコル決定に資する研究を推進することを目的とする。

3. 研究の方法

当院にて外来で経過観察中の肝移植患者(154例)の血清をワクチン接種から1週間以上明けて採取した。また、対照群としてワクチン接種後の健常人(肝移植ドナー31人、医療関係者 volunteer 19人)の血清を採取した。採取した血清を用いて ELISA kit による抗体量の測定を当院で施行した後に、血清を北海道大学へ送付し新型コロナウイルスを用いた抗体の質の評価を行った。

新型コロナウイルスワクチン抗体価・中和能の測定

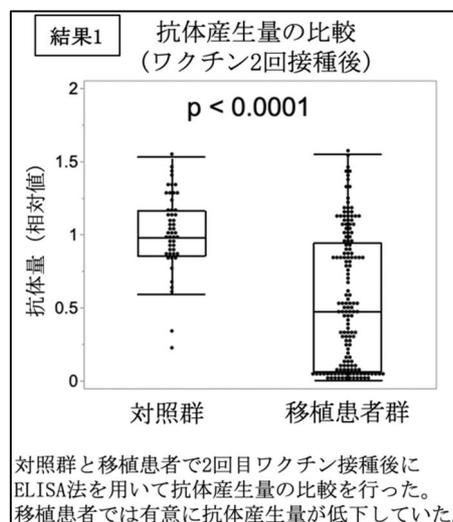
- 1) BNT162b2 ワクチン投与後(2回目と3回目接種後)の肝移植患者(n=154)と対照群(n=50)の血清を回収し凍結保存した(154例)。
- 2) Elecsys Anti-SARS-CoV-2 (3000) RUO を用いて保存血清とコントロール群において新型コロナウイルスワクチンに対する抗体価を測定した。
- 3) 免疫抑制剤として内服されているタクロリムス、シクロスポリン、エベロリムス、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、ステロイドと抗体産生量の関係を検証した。
- 4) 保存血清を北海道大学に持参し中和抗体の質的評価を行った。
変異株を含めた新型コロナウイルス(B.1.1、Beta株、Omicron株)で green fluorescent protein (GFP)-expressing replication-competent recombinant SARS-CoV-2 を作成し ELISA で中和抗体の産生を認めた患者に対し血清に投与し中和能を評価した。

免疫抑制剤使用患者・非使用患者での抗体価・中和能の対比・解析

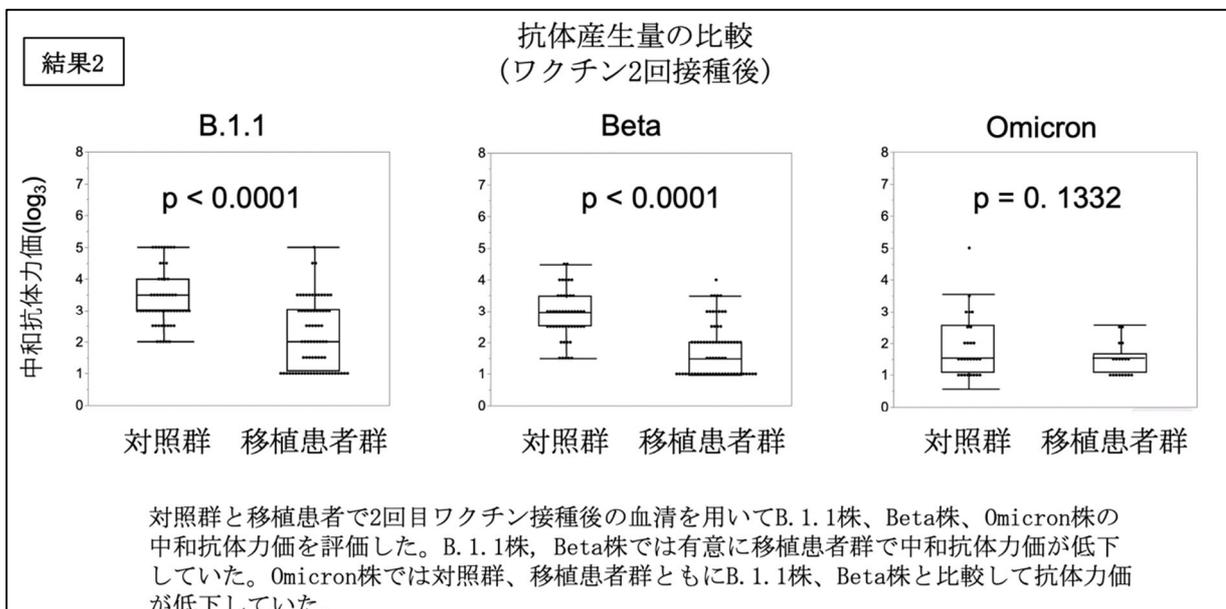
- 4) ワクチン接種からの期間ごとに健常者コントロールとの中和能・抗体価を比較した。健常者においてワクチンの効果が減弱する時期の中和能と抗体価の情報をもとに臓器移植患者における適切なワクチン接種回数を検討した。

4. 研究成果

肝移植患者と対照群で2回目の SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体量を Elecsys Anti-SARS-CoV-2 (3000) RUO を用いて抗体産生量を比較検討した。移植患者では有意に抗体産生量が低下していた(結果1)。移植患者の免疫抑制剤の種類ごとに抗体量低下の誘引となりうる薬物を検索した。タクロリムス、シクロスポリン、エベロリムス、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、ステロイドのうち、MMF とステロイドは容量依存的に抗体量の低下を認めた。各ウイルス株を用いて抗体力価を対照群・移植患者で評価を行った。B.1.1株とBeta株に関しては移植患者群で有意に中和抗体力価が低下していた。一方で Omicron 株は有意差はなく、対照群においても B.1.1株やBeta株と比較して中和抗体力価は低下していた(結果2)。



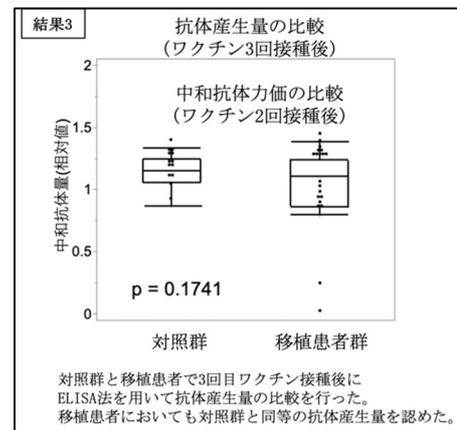
Tomiyama T. et al. Front Cell Infect Microbiol. 2023



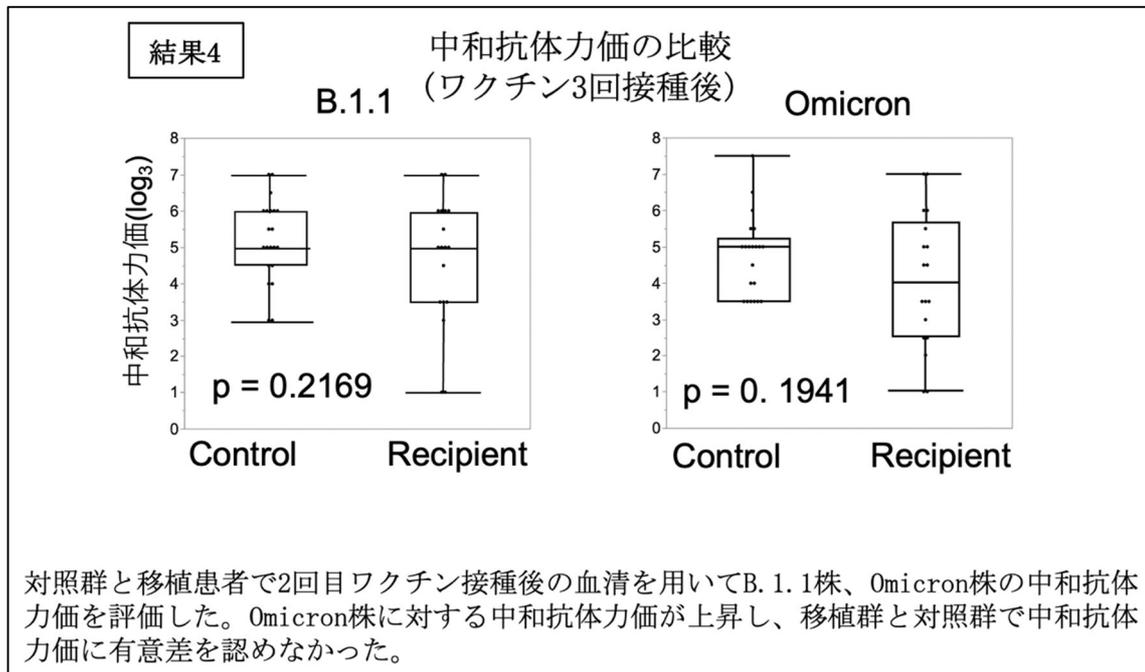
Tomiyama T. et al. Front Cell Infect Microbiol. 2023

次に肝移植患者と対照群で3回目のSARS-CoV-2ワクチン接種後の抗体量を Elecsys Anti-SARS-CoV-2 (3000) RUO を用いて抗体産生量を比較検討した。移植患者群では抗体産生量が上昇し、健常群と比較して抗体量に有意差を認めなかった(結果3)。

3回目のワクチン接種後の各ウイルスの中和抗体力価を評価した。3回目の接種後は移植患者群ではB.1.1に対する抗体反応が上昇しており、対照群と同等の中和抗体力価を有した。また、Omicron 群では対照群・移植患者群ともに中和抗体力価が上昇しており、両群間での差は認めなかった(結果4)。



Tomiyama T. et al. Front Cell Infect Microbiol. 2023



Tomiyama T. et al. Front Cell Infect Microbiol. 2023

移植患者においては2回のワクチン接種では効果が対照群と比較し不十分であったが、3回目の接種により効果は対照群と同等にまで上昇した。本研究を踏まえると、移植患者においてもワクチン接種を繰り返すことで、健常者と同等の効果が得られる可能性が示唆された。免疫抑制剤のMMFとステロイドに関しては容量依存性に抗体産生能を低下させる可能性があり、抗体が産生されにくい患者に対してはMMFとステロイドの容量を可能なら減量することを検討すべきかもしれない。

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 Tomiyama Takahiro, Suzuki Rigel, Harada Noboru, Tamura Tomokazu, Toshida Katsuya, Kosai-Fujimoto Yukiko-, Tomino Takahiro, Yoshiya Shohei, Nagao Yoshihiro, Takeishi Kazuki, Itoh Shinji, Kobayashi Nobuhiro, Ito Hayato, Yoshio Sachiyo, Kanto Tatsuya, Yoshizumi Tomoharu, Fukuhara Takasuke	4. 巻 13
2. 論文標題 A third dose of the BNT162b2 mRNA vaccine sufficiently improves the neutralizing activity against SARS-CoV-2 variants in liver transplant recipients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 eCollection
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcimb.2023.1197349	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 富山 貴央
2. 発表標題 生体肝移植レシピエントに対する SARS-CoV-2 ワクチンの有用性の検討
3. 学会等名 第123回日本外科学会
4. 発表年 2023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
---------------------------	-----------------------	----

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