

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：14501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K21115

研究課題名（和文）80歳以上高齢者に対するSARS-CoV-2ワクチン接種の有効性および有効期間解明

研究課題名（英文）Evaluation of the efficacy of SARS-CoV-2 vaccination in elderly people over 80 years old

研究代表者

石丸 華子（ISHIMARU, HANAKO）

神戸大学・医学研究科・助手

研究者番号：20965892

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：兵庫県の介護施設の入所者（年齢中央値91歳）から、mRNAワクチン3回目および4回目接種後に血液サンプルを採取した。3回目接種後の従来型（D614G）、Delta、BA.2、BA.5、BA.2.75、BQ.1.1、XBBに対する交差中和抗体陽性率は、それぞれ100%、97%、81%、51%、67%、4%、21%であったが4回接種後は100%、100%、98%、79%、92%、31%、52%に上昇した。4回目のワクチン接種により、全変異株に対する交差中和抗体価が有意に上昇した。BQ.1.1およびXBBは、BA.5およびBA.2.75よりも低い抗体価であったが、4回目の接種で陽性率が上昇した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

4回目のワクチン接種により、全変異株に対する交差中和抗体価が有意に上昇した。結論 BQ.1.1およびXBBの陽性率は、BA.5およびBA.2.75よりも低かったが、4回目のワクチン接種後に上昇した。ウイルスの急速な変異とワクチンの有効性を考慮すると、ウイルスの流行を考慮し、流行ごとに適したワクチンを開発できるシステムを構築する必要があることが示唆された。本研究は高齢者に対するワクチンの追加接種有効性を示す研究結果となり、今後のSARS-CoV-2感染症対策に貢献する研究成果を得たと考える。

研究成果の概要（英文）：We investigated the effect of multiple doses of mRNA vaccine for the newly emerged variants on these populations, cross-neutralizing antibody titers were examined against SARS-CoV-2 variants, including BQ.1.1 and XBB. Blood samples were taken from residents at four long-term care facilities in Hyogo prefecture, Japan (median age, 91 years), after 3rd (n = 67) and 4th (n = 48) mRNA vaccinations, from April to October 2022. After 3rd vaccination, cross-neutralizing antibody prevalence against conventional (D614G) virus, Delta, BA.2, BA.5, BA.2.75, BQ.1.1, and XBB were 100%, 97%, 81%, 51%, 67%, 4%, and 21%, respectively. After 4th vaccination, the antibody positivity rates increased to 100%, 100%, 98%, 79%, 92%, 31%, and 52%, respectively. The 4th vaccination significantly increased cross-neutralizing antibody titers against all tested variants. The positivity rates for BQ.1.1 and XBB increased after 4th vaccination, although the titer value was lower than those of BA.5 and BA.2.75.

研究分野：ウイルス学

キーワード：新型コロナウイルス ワクチン COVID-19 中和抗体

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Coronavirus disease 2019 (COVID-19)は、2019年中華人民共和国湖北省武漢市で確認されて以降、瞬く間に世界中で流行し、2022年3月20日時点で全世界の累積死者数は600万人に上る (WHO 発表データ)。COVID-19の臨床症状は咳、高熱倦怠感などがあり、重症例では肺炎を引き起こし悪化すると死に至る。COVID-19に対する治療薬開発が続く中、mRNA ワクチン接種により COVID-19 患者の重症化率および死亡率が抑制され、ワクチン接種の必要性が再認識されつつある。しかし、2022年5月時点の国内では BA.2 株が感染拡大し、COVID-19 死者数は累計 2 万 9 千人 (2022 年 5 月 4 日時点) に達する (厚生労働省発表データ)。国内で COVID-19 各世代別死亡率が最も高いのは 80 代以上で全体の 50% を占めている (2022 年 4 月 19 日時点の厚生労働省発表データ)。すなわち、80 歳以上高齢者の重症化率および死亡率を抑制することが日本の COVID-19 対策の要となる。これまで当研究室は、28 歳 ~ 68 歳の男女で mRNA ワクチン 3 回接種後の血清中に BA.2 に対する中和抗体価が上昇することを明らかにしている (1)。しかし、80 歳以上日本人の SARS-CoV-2 mRNA ワクチン 3 回接種の有効性を科学的に立証する必要がある。2022 年 5 月時点で、高齢者のブースター接種 (4 回目ワクチン接種) の必要性が議論されているが、接種時期を決定するための情報が不足しており、ワクチン接種の有効性および、有効期間の科学的証明が求められている。そのため、80 歳以上高齢者に対するブースターワクチン接種の有効性および適正な接種間隔を明らかにすることは急務である。

2. 研究の目的

80 歳以上の高齢者に対する 3 回目および 4 回目 SARS-CoV-2 mRNA ワクチンブースター接種の有効性を SARS-CoV-2 の既流行株から最新の流行株まで様々な変異株を用いて評価する。80 歳以上高齢者の血清を用いて変異株に対して、抗 SARS-CoV-2 活性を有する中和抗体の保有率および中和抗体価をウイルス中和試験により評価する。中和抗体とは、体内に侵入したウイルスを攻撃し、不活化する能力のある抗体であり、感染防御を担う抗体である。この中和抗体を解析することでワクチン接種後 SARS-CoV-2 に対する免疫獲得状況を解析する。

3. 研究の方法

新型コロナウイルス mRNA ワクチン 3 回目接種済み 88 歳 ~ 96 歳の高齢者血清と 87 歳 ~ 96 歳の 4 回接種後血清の 2 群を用いた。これら検体を用いて 7 種の SARS-CoV-2 変異株に対する中和抗体を有するかそれぞれ解析し、感染防御可能な免疫保有率を算出する。2022 年

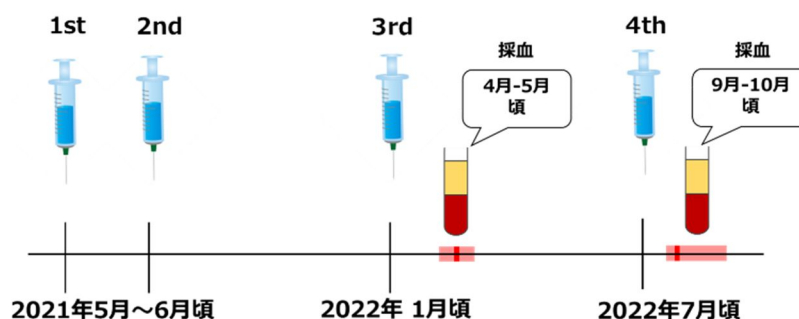


図1. ワクチンスケジュールと採血時期

4 月から 2022 年 10 月にかけて、兵庫県にある 4 つの介護施設の入所者 (年齢中央値 91 歳) から、mRNA ワクチン 3 回目および 4 回目 (n=48) 接種後に血液サンプルを採取した (図.1)。mRNA ワクチン 3 回目の接種後の参加人数は 67 人で年齢は 88 歳 ~ 96 歳で年齢中央値は 92 歳、男性が 8 人、女性が 59 人であった。ワクチン接種後から採血までの期間は 98 ~ 111 日で中央値は 103 日であった。mRNA ワクチン 4 回目の接種後の参加人数は 48 人で年齢は 87 歳 ~ 96 歳で年齢中央値は 91 歳、男性が 8 人、女性が 40 人であった。ワクチン接種後から採血までの期間は 42 ~ 92.5 日で中央値は 48 日であった。3 回目接種後および 4 回目接種後の両方に参加した人数は 43 人であった。

参加者の血清中中和抗体価を測定するために、D614G, デルタ, オミクロン BA.2, BA.5, BA.2.75, BQ.1.1, XBB の各生ウイルスを用いて中和試験を実施した (図 2)。参加者の血清と各変異株のウイルスを混和し細胞に処理し細胞形状を観察した。感染が中和抗体により抑制されている場合は細胞の形状に変化はみられないが、感染すると細胞変性効果が起こり細胞の形状が変化する。この違いを判定することで中和抗体の陽性か陰性かを判定した。

中和抗体はウイルス感染を抑制する

D614G, Delta, Omicron BA.2, BA.5, BA.2.75, BQ.1.1, XBB.1

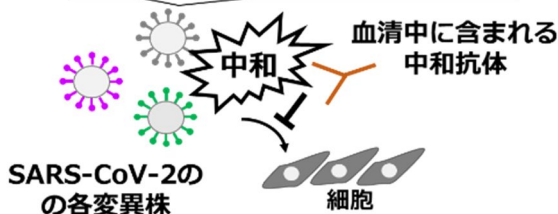


図2. ウイルス中和試験

4. 研究成果

3回目接種後、従来型(D614G)、デルタ、オミクロンBA.2、BA.5、BA.2.75、BQ.1.1、XBBに対する交差中和抗体陽性率は、それぞれ100%、97%、81%、51%、67%、4%、21%であった(図.3)。

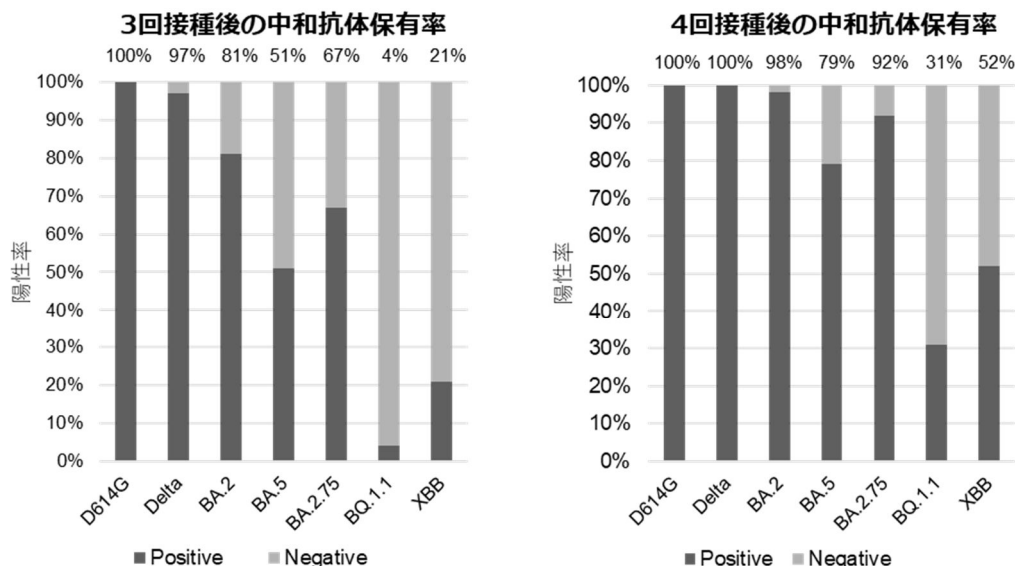


図3. 87歳から96歳のワクチン接種後中和抗体保有率

4回目接種後の抗体陽性率は、それぞれ100%、100%、98%、79%、92%、31%、52%に上昇した。4回目のワクチン接種により、全変異株に対する中和抗体価が有意に上昇した(図.4)。

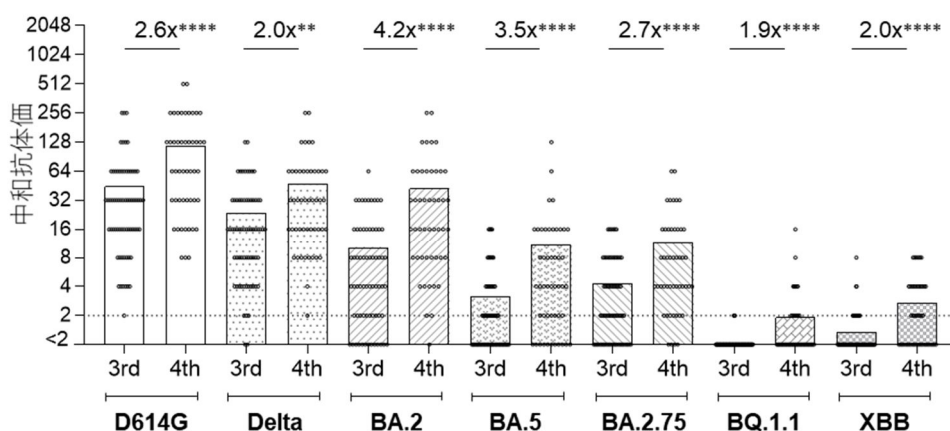


図4. 全高齢者の中和抗体価

一方で、中和抗体価は3回目のワクチン接種後と比較して4回目のワクチン接種後に有意に上昇した。それぞれD614G、デルタ、オミクロンBA.2、BA.5、BA.2.75、BQ.1.1、XBBでは6倍、2.0倍、4.2倍、3.5倍、2.7倍、1.9倍、2.0倍となった。

3回目のワクチン接種後、従来のウイルス(D614G)およびデルタに対する中和抗体の陽性率および中和抗体価は、オミクロン変異体に対する値よりも高かった。オミクロン型BA.2に対する中和抗体は、3回目の接種で十分に誘導された。さらに、BA.5およびBA.2.75に対する抗体も、BA.2より低いレベルではあるが、誘導された。このことは、BA.2よりも変異の多いオミクロンBA.5およびBA.2.75に対する中和抗体を増加させるためには、4回目の接種が重要であることが示唆された。一方、BA.5およびBA.2よりも変異の多いオミクロンBQ.1.1およびXBBに対する中和抗体は、3回目の接種で誘導される個体もあったが、その割合は非常に少なく、誘導されてもBA.5およびBA.2.75と比較してかなり低い中和抗体価であった。BQ.1.1およびXBBの陽性率は、BA.5およびBA.2.75よりも低かったが、4回目のワクチン接種後に上昇した。これら研究成果から、超高齢者では4回目のワクチン接種が有益であったと考えるが、ウイルスの急速な変異とワクチンの有効性を考慮すると、ウイルスの流行を考慮し、流行ごとに適したワクチンを開発できるシステムを構築する必要があると考えられる。以上の研究成果をまとめた原著論文を公表した(2)。

<引用文献>

1. Furukawa K, Tjan LH, Kurahashi Y, Sutandhio S, Nishimura M, Ariei J, Mori Y. 2022. Assessment of Neutralizing Antibody Response Against SARS-CoV-2 Variants After 2 to 3 Doses of the BNT162b2

mRNA COVID-19 Vaccine. JAMA network open 5:e2210780.

2. Sutandhio S, Furukawa K, Kurahashi Y, Marini MI, Effendi GB, Hasegawa N, Ishimaru H, Nishimura M, Arie J, Mori Y. 2023. Fourth mRNA vaccination increases cross-neutralizing antibody titers against SARS-CoV-2 variants, including BQ.1.1 and XBB, in a very elderly population. *Journal of infection and public health* 16:1064-1072.

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 Koichi Furukawa, Yukiya Kurahashi, Hanako Ishimaru, Mitsuhiro Nishimura, Jun Ariei, Shigeru Sano, Yoshiki Tohma, Hiroyuki Ohkita, Sachiko Nakamura, Sachiyo Iwata, Yasuko Mori	4. 巻 226
2. 論文標題 The Number of Coronavirus Disease 2019 Vaccine Doses and Severe Clinical Outcomes in Older Patients Infected With a Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Omicron Variant	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 041-2042
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/infdis/jiac395	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 1件）

1. 発表者名 Natsumi Hasegawa, Maria Istiqomah Marini, Rei Takamiya, Hanako Ishimaru, Mitsuhiro Nishimura, Jun Ariei, Yasuko Mori
2. 発表標題 Effect of fourth dose mRNA vaccination on emerging SARS-CoV-2 variants
3. 学会等名 International Society for Vaccines（国際学会）
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
---------	---------