

追加接種後も HBs 抗体価が 10 mIU/mL 未満であったのは、1 例のみであった。

D. 考察

医学生における、抗体陽転率は、Responder 85.8%で、母児感染予防乳児における既報 (Responder 98.1%、小松ら、肝臓 2010) と比較すると劣っており、一定数の Non responder が存在することが示された。

日本環境感染学会の「院内感染対策としてのワクチンガイドライン(2009年版)」に従って、1 シリーズ 3 回接種終了後にも HBs 抗体価が 10mIU/mL に達しなかった場合に、追加接種を行う方法は、有効性が高いと考えられた。現在、HBs 抗体獲得に寄与する遺伝学的背景について検討中である。

E. 結論

若年成人におけるワクチン後の抗体獲得率は、Non responder 1.6%、Low responder 12.6%、Responder 85.8%であった。Non responder と Low responder の希望者に HB ワクチンを 1 回追加接種したところ、計 4 回接種後にも HBs 抗体価 < 10mIU/mL であったのは、186 人中 1 人 (0.5%) であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

国立国際医療研究センター職員における HBV ワクチン接種の有効性に関する研究

研究分担者 柳瀬幹雄 独立行政法人国立国際医療研究センター病院 消化器内科 医長

研究要旨

当院医療従事者における HBV ワクチン接種の実態に関し、HBV 既感染あるいは潜在感染を示す HBc 抗体を含めた基盤的データを取得するため、当センター病院職員検診を受検した研究同意者に HBV ワクチン接種歴ならびに職員検診記録(HBs 抗体含む)の調査、HBc 抗体測定を行った。HBc 抗体陽性者のうち HBV ワクチン接種歴ありと回答した職員には追加調査を行った。同意職員は 1085 名。HBc 抗体陰性者 1058 名(97.5%)の HBs 抗体陽性率は 83.1%であった。女性が男性に比し HBs 抗体陽性率、同抗体価とも高かった。29 歳以下での HBs 抗体陽性率は 30、40 歳代より低く、この年齢層で規定のワクチン接種が十分なされていない可能性が推定された。HBc 抗体陽性者 27 名(2.5%)中、HBV ワクチン接種歴ありと回答した者は 6 名(ワクチン接種歴ありと回答した職員全体の 0.7%)で、うち 1 名では HBV ワクチン接種が感染防御に寄与しなかった可能性があった。

A. 研究目的

我が国の職業従事者に対する HBV ワクチン接種効果を議論するに際して、その実態に関する大規模な調査が少ないこと、さらに HBV の既感染あるいは潜在感染者を除外した、真の HBV 非感染者を対象として検討した報告は殆どないことが挙げられる。

今回、当院医療従事者を対象に HBV ワクチン接種の実態に関し、HBV 既感染あるいは潜在感染を示す HBc 抗体を含めた基盤的データを取得するため検討を行った。

B. 研究方法

当院倫理委員会承認の下、当院職員検診を受検した医療従事者中、文書により同意を得た対象者に HBV ワクチン接種歴等に関する問診票提出、職員検診記録(HBs 抗体含む)の遡及調査、ならびに HBc 抗体の測定を行った。

検診記録の調査に関しては当院安全衛生委員会の管轄の下に行い、得られた個人情報に関しては、個人情報識別管理者の下で研究実施前に連結可能匿名化した。HBc 抗体測定結果に関しては本人に封書で通知を行い、院内担当部門には非通知とした。

HBc 抗体陽性者のうち HBV ワクチン接種歴ありと回答した職員を対象に、後日追加調査に関する説明同意文書を送った。改めて文書同意した対象者は同封した追加質問用紙に記入のうえ封書にて研究者に返送した。

研究に参加することへの不安や結果についての相談に対応するための相談窓口を置いた。

測定試薬は HBs 抗体：ルミパルスプレスト HBsAb-N (フジレビオ)、HBc 抗体：アーキテクト HBc2(アボットジャパン)を用いた。

C. 研究結果

受検医療従事者 1359 名中 1085 名に調査ならびに測定を行った。性別：女性 729 名 (67.2%)、年齢：中央値 30 歳 (18-69 歳)、職種：医師 331 名、看護師 569 名、その他 185 名。

1) HBc 抗体陰性者 1058 名 (97.5%) について：(a) 同団体の HBs 抗体陽性率は 83.1%、性別(女性/男性)では HBs 抗体陽性 (≥ 10 mIU/mL) 率 84.1%/81.0%、HBs 抗体価中央値 79.8/52.0 mIU/mL で、女性が有意に高かった。(b) ワクチン接種歴ありと回答した 902 名の HBs 抗体陽性率は 87.5% で、HBs 抗体陽性率、抗体価とも女性が高かった。(c) 29 歳以下の HBs 抗体陽性率は 77.4% で、30 歳代 (89.3%)、40 歳代 (90.8%) と比べて低かった。特に 25 歳未満において HBs 抗体陽性率が 80% を切っていた。(d) 前年度 HBs 抗体陰性による追加接種者の HBs 抗体陽転率は 93.8% であった。

2) HBc 抗体陽性者 27 名 (2.5%) について：(a) 年齢別陽性率は 29 歳以下 0.4%、30 歳代 2.4%、40 歳代 3.7%、50 歳代以上 13.6% であった。(b) 追加調査の結果 6 名がワクチン接種歴のある HBc 抗体陽性者であった。うち 2 名は HBV 陽性者からの血液曝露事故の既往をみとめ、そのうち 1 名は曝露事故以前の HBV ワクチン接種歴があった。

D. 考 察

当研究対象においては、特に 25 歳未満の HBs 抗体陰性者が 2 割を超えていた。本邦における既報において若年層では HBV ワクチン 1 シリーズ 3 回接種後の HBs 抗体陽転率が高いことが明らかにされていることを考慮すると、当研究対象における HBs 抗

体陰性者には、経年的に HBs 抗体が低下した者、HBV ワクチンによる抗体獲得低反応者以外に、入職前に十分な HBV ワクチン接種 (1 シリーズ 3 回) を受けずに勤務に就いている、入職間もない層がいることがうかがわれた。

HBV ワクチン接種歴を有すると回答した 908 名中、HBc 抗体保有者は 6 名 (0.7%)、HBV 感染に事前のワクチン接種が奏功しなかった可能性のある者は 1 名 (0.1%) であった。米国 CDC ガイドライン等では、職業従事者においてワクチン接種により HBs 抗体を一度獲得した場合、年月の経過とともに消失しても追加接種は必要ないとされているが、近年職業 HBV ワクチン接種者における接種 HBV ワクチン遺伝子型と異なるタイプの HBV 感染者の報告が散見される。本邦職業従事者においても同様な事態がないか更なる検討が望まれる。

E. 結 論

当研究参加医療従事者において HBV 既感染あるいは潜在感染者を除く対象者での HBs 抗体陽性率は 83.1% であった。

HBV ワクチン接種歴のある対象者での HBc 抗体陽性率は 1% 未満と推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(1) 柳瀬 幹雄、村田 一素、三神 信太郎、野崎 雄一、正木 尚彦、溝上 雅史. 当院医療従事者における HBV ワクチン接種の有効性に関する検討. 第 18 回日本肝臓学会大会、神戸、2014 年

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

病院職員におけるB型肝炎ワクチンの追加接種に関する研究

研究代表者 須磨崎 亮 筑波大学医学医療系小児科 教授
研究協力者 田川 学 筑波大学附属病院小児科 病院講師
研究協力者 酒井 愛子 筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻

研究要旨

B型肝炎(HB)ワクチン接種を義務付けられている筑波大学附属病院職員 666 名を対象として、HBs 抗体価を測定したところ、10 mIU/mL 未満が 150 名 (22.5%)、10 mIU/mL 以上 100 mIU/mL 未満は 307 名 (46.1%) であった。これらのうち、同意が得られた 125 名に HB ワクチン追加接種（ビームゲン®、1 回 0.5 mL 皮下注）を行い、1-2 か月後の HBs 抗体価を測定し、免疫記憶について検討した。HB ワクチン接種後の HBs 抗体価が 10 mIU/mL 未満であっても、追加接種により HBs 抗体価が 10 mIU/mL 以上に上昇する人は 88.4%、1,000 mIU/mL 以上に上昇する人は 27.9% であった。HB ワクチン接種後に経年的に HBs 抗体価が低下しても、多くの人で免疫記憶が存在することが示された。

A. 研究目的

B型肝炎ワクチンの定期接種化を検討する上で、HB ワクチンの接種効果、すなわち HBs 抗体陽転率や接種効果持続期間についての検討は重要である。

HB ワクチンを 3 回以上接種済みの病院職員を対象とした HBs 抗体検査において、抗体価が 100 mIU/mL 未満であった人のうち、同意が得られた 125 人に HB ワクチン追加接種を行い、1-2 か月後の HBs 抗体価を測定し、免疫記憶について検討した。

B. 研究方法

平成 25 年度に筑波大学附属病院の医師、看護師、検査技師など患者の体液に触れる職種に従事しており、同意の得られた 676 名を対象とし、HBs 抗体価と HBs 抗原および HBc 抗体価の測定を行った。10 人で HBs

抗原あるいは HBc 抗体が陽性であり、詳細な感染歴や予防接種歴を聴取した結果、3 名で職業感染が疑われた。676 名からこの 10 名を除外した 666 名は全員で HBs 抗原と HBc 抗体共に陰性であった。これらのうち HBs 抗体価が 10 mIU/mL 未満の職員が 150 名 (22.5%)、10 mIU/mL 以上 100 mIU/mL 未満が 307 名 (46.1%)、100 mIU/mL 以上が 209 名 (31.4%) であった。

上記の結果を受けて本年度は、HBs 抗体価が 100 mIU/mL 未満であった人のうち希望者 125 名を対象に、HB ワクチンの追加接種（ビームゲン® 1 回 0.5 mL 皮下注）を行い、1-2 か月後に HBs 抗体価を CLIA 法（アーキテクト®、アボット社）で測定した。

（倫理面への配慮）

本研究は、筑波大学附属病院倫理委員会の承認を受けて行われた。書面で同意が得られた人をHBワクチン追加接種の対象者とした。HBs抗体の測定結果は、個人にのみ封書で通知し、病院の事務や感染管理部には通知しなかった。

C. 研究結果

追加接種前のHBs抗体価が10 mIU/mL未満であった150名のうち43名、10 mIU/mL以上100 mIU/mL未満であった307名のうち82名、合計125名が追加接種を希望した。ビームゲン®1回0.5 mL皮下注射後にHBs抗体が10 mIU/mL以上に上昇しなかったのは、5名/43名(11.6%)であった。これら5名は、2人が男性で、年齢は20代が1人、30代が3人、40代が1人であった。追加接種前のHBs抗体価が10 mIU/mL未満の人の27.9%、10 mIU/mL以上100 mIU/mL未満の人の68.3%で追加接種後に1,000 mIU/mL以上のHBs抗体価上昇が得られた。

筑波大学附属病院職員におけるHBワクチン接種後の免疫記憶の検討

		昨年測定したHBsAb	
		10 mIU/mL未満 43	10以上100未満 82
その後ワクチン1回接種した後のHBsAb	10 mIU/mL未満	5(免疫記憶なし)	0
	10以上100未満	6	2
	100以上500未満	15	13
	500以上1000未満	5	11
	1000以上	12	56

今回の検討では、バイアスのある集団であるが、1回のワクチン接種を行って10以上の反応が得られなかった人は5/43(11.6%)であった。10未満の人の27.9%、10以上100未満の人では68.3%で、1000以上のHBs抗体価上昇が得られた。

D. 考察

入職前にHBワクチン接種を義務付けられている病院職員のHBs抗体陽性(HBs抗体価10 mIU/mL以上)率は、77.5%であった。追加接種前のHBs抗体価が10 mIU/mL未満であっても追加接種によりHBs抗体価が10 mIU/mL以上に上昇する人が88.4%、1,000 mIU/mL以上に上昇する人も27.9%を占めていたことから、ワクチン接種後経年

的にHBs抗体価が低下した場合も、多くの人では免疫記憶が存在する事が示された。しかし注目すべきは、1回のHBワクチン追加接種では、43名中5名(11.6%)でHBs抗体価が陽転化しなかった事である。ただし、この11.6%という数字は、追加接種が任意であることから、これまでにHBs抗体陰性の通知を何度も受けた感染不安の強い職員が選択的に集まっている可能性があり、抗体産生能の低い人が多いというバイアスのある集団の結果である。

CDCガイドラインでは、1回HBs抗体価が10 mIU/mL以上に上昇すれば肝炎発症はしないという考え方から、それ以降のHBs抗体測定やワクチン追加接種は不要としている。しかし、昨年度の本研究ではHBV院内感染が示唆された者が存在したことから、母子感染予防例や医療従事者などのハイリスク群では、今後もさらに検討を続ける必要があると思われる。さらに来年度は、HBワクチンの追加接種に対する反応性に寄与する因子について、遺伝学的背景も含めた検討を行う予定である。

E. 結論

HBs抗体価が10 mIU/mL未満であっても追加接種によりHBs抗体価が10 mIU/mL以上に上昇する人が88.4%、1,000 mIU/mL以上に上昇する人も27.9%と多くを占めていた。HBワクチン接種後に経年的にHBs抗体価が低下しても、多くの人では免疫記憶が存在すると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

B 型肝炎ワクチンと免疫

研究分担者 村田一素 国立国際医療研究センター国府台病院

研究要旨

病院職員における B 型肝炎ワクチン抗体獲得不良例に関して基礎的検討を行った。小児期では B 型肝炎ワクチンによる抗体獲得率は高率であるが、成人、特に高齢・男性では不良例が存在する。本研究では、抗体獲得不良因子として、①抗原提示能に係る遺伝子（HLA-DP）、②T リンパ球内シグナル伝達および③潜在性 HBV 感染の可能性、について解析を行い、抗体獲得不良機序の解明を行う。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス(HBV)ワクチン接種後に抗体獲得不良症例が散見される。抗体獲得不良例の特徴は高齢、男性などが報告されているが、その機序については不明である。

HBV ワクチンによる抗体獲得に関しては宿主免疫が関与することは以前より報告されてきた。最近、genome-wide association study (GWAS)によって、B 型肝炎の慢性化に HLA-DPA1, HLA-DPB1 が関与することが報告され (Kamatani Y, et al. Nat Genet 2008)、我々も確認している (Nishida N, et al. PLoS ONE 2012)。さらに、青年に対する HBV ワクチンのブースター効果に HLA-DPB1 が関連するという報告もなされた (Hum Genet 2013)。HLA-DP は抗原提示細胞の抗原認識において重要な分子であることから、HBV ワクチン獲得に関しても同分子が関連している可能性がある。

一方、T 細胞 receptor が抗原を認識したシグナルは、extracellular signal-regulated kinase (ERK)のリン酸化によって伝達されるが、高齢者では miR-181a の発現が低下することによって、dual specific phosphatase 6 (DUSP6)の活性化、さらには ERK シグナルが低下するこ

とが報告された (Li G, et al. Nat Med 2012)。

本研究では、抗原を認識する HLA-DP 遺伝子、認識後のシグナル伝達に係る ERK 活性 (naive CD4⁺T 細胞内の DUSP6 活性、miR-181a 発現)を解析することにより、HBV ワクチン接種後の抗体獲得不良機序を解明することを目的とする。本機序の解明によって、今後のわが国におけるワクチン戦略に大きく貢献できると考えられる。

B. 研究方法

1. 国立国際医療研究センター国府台病院およびセンター病院職員を対象として DNA およびリンパ球採取に当たり、当センターにおける倫理申請を行い、既に承認されている。

2. 同施設において、過去の職員検診結果より抗体獲得不良例および良好例を抽出・選択し、同意書を取得後に採血を行う。

3. 各例よりリンパ球を分離・抽出し、naive および memory CD4⁺T 細胞に分けた後、それぞれに対し、DUSP6 活性、miR-181a 発現を western blotting、real-time PCR にて、それぞれ測定する。

4. DUSP6 活性、miR-181a 発現と年齢、性別、HBV ワクチン接種後の抗体獲得状況など

と比較検討する。

5. また、潜在性の HBV 感染例では、HBV が潜在的に存在する故に HBV ワクチン接種後の HBs 抗体獲得が不良であるという可能性も否定できない。そこで、対象者血清を用いて HBc 抗体や我々が最近開発した高感度 HBV DNA キットを用いて HBV DNA 測定を行う。

C. 研究結果

現在、検体採取中であるため、進捗状況および一部のデータを報告する。

1. 前年度の解析にて、miR-181a の発現と年齢との間に逆相関を認めたが、高 HBs 抗体獲得者 (n=21) と、低 HBs 抗体価しか得られなかったもの (n=26) 間で、miR-181a の発現を比較したが、2 群間に差を認めなかった。
2. そこで、当院のワクチン接種について詳細に検討すると、①前年度の抗体価が不明の場合は、もし陽性であったとしても希望により 3 回接種を行うことがある、②過去に 1 回でも HBs 抗体が陽性を示し、職員検診で陰性の場合は 1 回打ちを行う、③過去に 1 度も陽性反応を示していない例では 3 回打ちを行う、などの方針とのことであった。すなわち、今回検討した例は、ワクチン接種に関して非常にヘテロな集団であることが判明した。そこで、背景を揃えるために、「過去に 1 回でも HBs 抗体陽性を示し、平成 24 年度検診で陰性を示した 15 例」に限って検討した。
3. 上記 15 例に関して Naïve CD4+T 細胞の miR-181a の発現は年齢と逆相関にあり、memory CD4+T 細胞内の miR-181a の発現は年齢との相関を認めなかった。このことは過去の報告に一致する所見であった。
4. HBs 抗体が陰性であったため、1 回のブースターワクチン接種を行った後の HBs 抗体価別に naïve CD4+T 細胞内の miR-181a

発現を検討すると、「低い HBs 抗体価しか得られなかった例では」miR-181a の発現が低く、高抗体価が得られた例では miR-181a の発現は高度であった。一方、memory CD4+T 細胞内の miR-181a 発現と獲得抗体価との関連は認めなかった。

5. 以上より、本研究の仮説通り、年齢と共に miR-181a の発現低下することによってワクチン不応性となるものと考えられた。今後、さらに症例を増やし、検討を行っていく。

D. 考察

本年度の研究から得られた結果からは、Naïve CD4+T 細胞内の miR-181a 発現低下が HBV ワクチンによる抗体獲得不応に関連あることが示唆された。しかし、そのシグナル異常が重要であることを証明するために、① miR-181a の下流の DUSP6 の発現を検討すること、②ex vivo において、miR-181a の発現低下を認めた症例のリンパ球の刺激後の反応低下を証明する必要がある。これらを来年度の研究目標としたい。

E. 結論

抗原認識分子の遺伝子的解析および抗原認識後のシグナル伝達機能を総合的に解析することにより HBV ワクチン接種後の抗体獲得不良機序の解明、さらにはその改善策が得られるよう研究を進めていきたい。

F. 研究発表

論文発表

1. **Murata, K.**, Sugiyama, M., Kimura, T., Yoshio, S., Kanto, T., Kirikae, I., Saito, H., Aoki, Y., Hiramane, S., Matsui, T., Ito, K., Korenaga, M., Imamura, M., Masaki, N., Mizokami, M. Ex vivo induction of IFN- λ 3 by a TLR7 agonist determines response to Peg-IFN/RBV therapy in

- chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol* 49:126-137, 2014.
2. Ito, K., Yotsuyanagi, H., Yatsushashi, H., Karino, Y., Takikawa, Y., Saito, T., Arase, Y., Imazeki, F., Kurosaki, M., Umemura, T., Ichida, T., Toyoda, H., Yoneda, M., Mita, E., Yamamoto, K., Michitaka, K., Maeshiro, T., Tanuma, J., Tanaka, Y., Sugiyama, M., **Murata, K.**, Masaki, N., Mizokami, M., and the Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 59:89-97, 2014.
 3. 加藤真吾、**村田一素**編。「保健所等における肝炎ウイルス検査相談マニュアル」第一版。平成25年度厚生労働科学研究費補助金 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野）。肝炎ウイルス検査体制の整備と普及啓発に関する研究, 2014
 4. Nishida, N., Sawai, H., Kashiwase, K., Minami, M., Sugiyama, M., Seto, W.K., Yuen, M.F., Posuwan, N., Poovorawan, Y., Ahn, S.H., Han, K.H., Matsuura, K., Tanaka, Y., Kurosaki, M., Asahina, Y., Izumi, N., Kang, J.H., Hige, S., Ide, T., Yamamoto, K., Sakaida, I., Murawaki, Y., Itoh, Y., Tamori, A., Orito, E., Hiasa, Y., Honda, M., Kaneko, S., Mita, E., Suzuki, K., Hino, K., Tanaka, E., Mochida, S., Watanabe, M., Eguchi, Y., Masaki, N., **Murata, K.**, Korenaga, M., Mawatari, Y., Ohashi, J., Kawashima, M., Tokunaga, K., Mizokami, M. New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. *PLoS ONE* 9:e86449, 2014.
 5. **村田一素**: 難治性腹水－実は医原病？ *Medical Practice* 31:835, 2014.
 6. Masaki, N., Sugiyama, M., Shimada, N., Tanaka, Y., Nakamura, M., Izumi, N., Watanabe, S., Tsubota, A., Komatsu, M., Masaki, T., Enomoto, N., Yoneda, M., **Murata, K.**, Ito, K., Mizokami, M. Pretreatment prediction of the outcome of response-guided peginterferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 29:1996-2005, 2014.
 7. Mukaide, M., Sugiyama, M., Korenaga, M., **Murata, K.**, Kanto, T., Masaki, N., Mizokami, M. High-throughput and sensitive next-generation droplet digital PCR assay for the quantitation of the hepatitis C virus mutation at core amino acid 70. *J Virol Methods* 207:169-177, 2014.
 8. Aoki, Y., Sugiyama, M., **Murata, K.**, Yoshio, S., Kurosaki, M., Hashimoto, S., Yatsushashi, H., Nomura, H., Kang, J.H., Takeda, T., Naito, S., Kimura, T., Yamagiwa, Y., Korenaga, M., Masaki, N., Izumi, N., Kage, M., Mizokami, M., Kanto, T. Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol* (in press)

学会発表

1. **村田一素**、斎藤明子、山本雅一. ソナゾイド造影エコーによる肝癌の血流動態とPIVKA-II産生との関連. 第18回 日本肝臓学会大会. (平成26年10月23日-10月24日、神戸)
2. Korenaga, M., Ueyama, M., Nishida, N., Korenaga, K., Kawaguchi, T., Hyogo, H., Aikata, H., Kumagai, E., Aoki, Y., Sugiyama, M., Imamura, M., **Murata, K.**, Kanto, T., Masaki, N., Mizokami, M.

- Association between type 2 diabetes genetic susceptibility loci and hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes as determined by fibroscan. The 64th annual meeting of the American Association for the Study of Liver. (7-11, November, 2014, Boston, UA.)
3. Korenaga, M., Sugiyama, M., Aoki, Y., Korenaga, K., Yamagiwa, Y., Imamura, M., Nishida, N., **Murata, K.**, Kanto, T., Masaki, N., Mizokami, M. Reducing polymorphisms consisting of (TA)_n dinucleotide repeat near IL28B gene interact with the deviation of IL28B SNPs and affect the effectiveness of PegIFN/RBV, but not PegIFN/RBV/TVR. The 64th annual meeting of the American Association for the Study of Liver. (7-11, November, 2014, Boston, UA.)
 4. Korenaga, M., Tsuji, M., Kondo, M., Kumagai, E., Ueyama, M., Korenaga, K., **Murata, K.**, Kanto, T., Masaki, N., Mizokami, M. Cox 7a2 inhibition in mitochondrial complex IV induces hepatic oxidative stress and iron metabolic disorder in C57BL/6N mouse. The 64th annual meeting of the American Association for the Study of Liver. (7-11, November, 2014, Boston, UA.)
 5. Sugiyama, M., Hiramine, S., Furusyo, N., Ido, A., Tsubouchi, H., Watanabe, H., Ueno, Y., Korenaga, M., **Murata, K.**, Masaki, N., Kanto, T., Hayashi, J., Thomas, D.L., Mizokami, M. Association between (TA)_n dinucleotide repeat near IL28B gene and HCV spontaneous clearance in Japanese and African American. The 64th annual meeting of the American Association for the Study of Liver. (7-11, November, 2014, Boston, UA.)
 6. Nozaki, Y., Sako, A., Mikami, S., Kojima, Y., Imamura, M., Nishida, N., Sugiyama, M., Korenaga, M., **Murata, K.**, Kanto, T., Gatanaga, H., Kikuchi, Y., Oka, S., Yanase, M., Masaki, N., Mizokami, M. Risk of development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels. The 64th annual meeting of the American Association for the Study of Liver. (7-11, November, 2014, Boston, UA.)
 7. Yoshio, S., Kanto, T., Sugiyama, M., Shoji, H., Mano, Y., Aoki, Y., Nishida, N., Korenaga, M., **Murata, K.**, Mizokami, M. Distinct helper roles of dendritic cell subsets in NK cell-dependent HBV suppression in bystander infected cells. The 64th annual meeting of the American Association for the Study of Liver. (7-11, November, 2014, Boston, UA.)

遺伝子型が異なるウイルスに対するB型肝炎ワクチンの効果の検討

研究分担者 井上 貴子 名古屋市立大学大学院医学研究科共同研究教育センター 助教
研究協力者 田中 靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学分野 教授
研究協力者 村上 周子 名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学分野 特任助教
研究協力者 堤 進 名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学分野 博士研究員

研究要旨

遺伝子型が異なるB型肝炎ウイルス(HBV)に対するワクチン効果を明らかにする
目的で、遺伝子型C由来のワクチンによる感染防御能を検討した。

マウスおよびヒト肝細胞を用いた感染実験により、遺伝子型C由来のワクチン(ビームゲン®)によって得られた抗体は、遺伝子型AのHBVに対しても十分な感染防御
効果を有することが証明された。ビームゲン®接種者の血液中には、HBVの遺伝子型
に関係なく、HBs抗原と反応する抗体が存在することが示唆された。

A. 研究目的

ビームゲン®(遺伝子型C)由来抗体によっ
て、他の遺伝子型のHBV感染の防御が可能
か検証する。

・ヒト肝細胞キメラマウスによる *in vivo* HBV感染中和試験/ヒト初代肝細胞を用いたビームゲン®由来抗体による *in vitro* HBV感染中和試験: 遺伝子型C由来抗体を用いて、各遺伝子型のHBVに対する中和効果を *in vivo/in vitro*より検証する。

・HBV由来ペプチドとビームゲン®接種者の抗体との反応性の検討: HBV中和活性を持つ抗体と強く結合する各遺伝子型のHBV由来ペプチドと、ビームゲン®接種者の抗体との結合能を *in vitro*で検証する。

B. 研究方法

・ヒト肝細胞キメラマウスを用いて、ビームゲン®由来抗体による *in vivo* HBV感染中和試験を行う。

・ヒト初代肝細胞を三次元培養し、*in vitro* HBV感染中和試験を行う。感染源と遺伝子型C由来抗体を同時に細胞に添加、

または抗体処理後の細胞に感染源を添加して感染成立の有無を確認する。

・ビームゲン®を接種した健常人から血清を採取する。HBV中和活性を有する抗体と強く結合する各遺伝子型のHBV由来ペプチドと、ビームゲン®接種者の血清中の抗体との反応性を *in vitro*で検討する。

(倫理面への配慮)

遺伝子組み換えについては学内倫理委員会の審査を経た。ヒト肝細胞は米国での倫理審査を経たものを使用した。同意を得られたビームゲン®接種者から血清提供を受けた。

C. 研究結果

・キメラマウスによる *in vivo* HBV感染中和試験: ビームゲン®由来のHB0116抗体とHB0478抗体によって、遺伝子型AのHBV感染も防御できた。HB0478抗体は、遺伝子型Cのワクチンエスケープ変異株の感染も防御できた。

・ヒト初代肝細胞を用いた *in vitro* HBV感染中和試験: ビームゲン®由来のHB0478

抗体は、遺伝子型CのHBV感染は5.5 mIUで完全阻止、遺伝子型AのHBV感染は5.5 mIUで90%阻止、55 mIUで完全に阻止することができた。

・HBV由来ペプチドとビームゲン®接種者の抗体との反応性の検討: 遺伝子型A、CのHBV由来ペプチドとワクチン接種者の抗体との結合能は良好で、ワクチン接種者の血液中には遺伝子型に関係なく反応する抗体が存在することが示唆された。

D. 考察

・キメラマウスおよびヒト肝細胞を用いた感染実験により、遺伝子型C由来のワクチン（ビームゲン®）によって得られた抗体は、遺伝子型AのHBVに対しても感染防御効果を有することが示された。

・ビームゲン®接種者には、HBVの遺伝子型に関係なくHBs抗原と反応する抗体が存在することが示唆された。

E. 結論

遺伝子型C由来のワクチン（ビームゲン®）によって得られた抗体は、遺伝子型AのHBVに対しても反応し、一定濃度以上で感染防御効果を有すると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Susumu Hamada-Tsutsumi, Etsuko Iio, Tsunamasa Watanabe, Shuko Murakami, Masanori Isogawa, Sayuki Iijima, Takako Inoue, Kayoko Matsunami, Kazuto Tajiri, Tatsuhiko Ozawa, Hiroyuki Kishi, Atsushi Muraguchi, Takashi Joh, and Yasuhito Tanaka. Validation of cross-genotype neutralization by hepatitis B virus-specific monoclonal antibodies by in vitro and in

vivo infection. PLoS ONE. 2015; 10(2): e0118062.

2) 大根 久美子, 可児 里美, 大橋 実, 新海 登, 井上 貴子, 脇本 幸夫, 田中 靖人 HBs抗体価の測定方法間差に関する検討～HBワクチン接種者由来モノクローナルHBs抗体を用いた原因究明(投稿中)

2. 学会発表

1) Takako Inoue, Noboru Shinkai, Kumiko Oone, Shuko Murakai, Susumu Tsusumi, Shintaro Ogawa, Masanori Isogawa, Tsunamasa Watanabe, Yasuhito Tanaka. The Neutralizing Activity of Monoclonal HBs Antibodies Separated from Hepatitis B Vaccinated Recipients and the Influence of the titers by Different Measurement Methods. AASLD The Liver Meeting, Nov. 7-11, 2014. Boston, USA.

2) Takako Inoue, Kumiko Oone, Noriyo Ochi, Noboru Shinkai, Shuko Murakai, Sayuki Iijima, Shintaro Ogawa, Tsunamasa Watanabe, Yasuhito Tanaka. A Newly Developed High-Sensitive HBsAg Chemiluminescent Enzyme Immunoassay is a Precise Application as a pre-Transfusion Screening Test to Detect Occult HBV. AASLD The Liver Meeting, Nov. 7-11, 2014. Boston, USA.

3) 井上 貴子, 大根 久美子, 越知 則子, 新海 登, 五藤 孝秋, 大橋 実, 脇本 幸夫, 田中 靖人 高感度HBs抗原定量法 (HBsAg-HQ) を用いた輸血前スクリーニング検査の有用性 第60回日

本臨床検査医学会学術集会 2014年
11月22日～25日 福岡市

- 4) 大根 久美子, 可児 里美, 大橋 実,
脇本 幸夫、井上 貴子, 新海 登, 田
中 靖人 HBワクチン接種者から分離
されたモノクローナルHBs抗体の中
和活性お呼び抗体価の測定方法間
差への影響 第60回日本臨床検査医
学会学術集会 2014年11月22日～
25日 福岡市

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

小児におけるB型肝炎の水平感染の実態把握とワクチン戦略の再構築に関する研究
分担研究報告書

B型肝炎ウイルスの異なるジェノタイプに対するワクチン効果に関する研究

研究分担者 黒川 真奈絵 聖マリアンナ医科大学
疾患プロテオーム・分子病態治療学 准教授

研究要旨

B型肝炎ワクチン接種者血清中のHBs抗体について、異なるジェノタイプ由来のHBs抗原に対する反応性を検討した。ジェノタイプC由来のビームゲンを接種し臨床検査でHBs抗体陽性となった健常人28例の血清(C血清)、同様にジェノタイプA由来のヘプタバックスIIを接種し臨床検査でHBs抗体陽性となった健常人31例の血清(A血清)、およびHBワクチン未接種であり臨床検査でHBs抗体陰性の健常人24例の血清(not immunized [NI]血清)を用い、ビームゲンに対する反応をsandwich ELISAにて測定した。実験間の誤差を内部標準で補正したところ、NI血清の補正OD値の平均+2x標準誤差は0.082 AUとなり、これをHBs抗体陽性/陰性のカットオフ値として規定した。その結果、C血清およびA血清は全例がHBs抗体陽性を示した。C血清群の平均±標準誤差は15.042±15.269 AU、A血清群の平均±標準誤差は、6.107±7.158 AUであった(p=4.752E-3)。両血清群の臨床検査によるHBs抗体価は、症例により測定系が異なるため参考値ではあるが、C血清群(278.72±297.78 mIU/mL)とA血清群(428.25±385.72 mIU/mL)間で有意差を認めなかった(p=0.1037)。このことより、HBs抗体の異なるジェノタイプ由来のHBs抗原に対する反応性は、同じジェノタイプ由来のHBs抗原に対する反応性より低下することが示唆された。特定のB型肝炎ワクチンの接種は他のジェノタイプのB型肝炎ウイルスにも効果を示すが、その効果は減弱する可能性が示された。

A. 研究目的

本邦のB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus, HBV)感染の主原因であった産道感染は、1986年開始の免疫グロブリンとワクチンによる母子感染事業により激減した。しかし家族内や幼児間での感染や性行為等による新規感染者は後を絶たず、また近年では既感染者の免疫抑制下におけるHBVの再活性化が問題となっている。故に日本国民においてHBワクチンをユニバーサルに施行する必要性が考えられるが、それにはいく

つかの課題を克服しなければならない。

その1つが、現行のワクチン製剤がHBVの全ての遺伝子型(ジェノタイプ)の感染を防御し得るかという点である。HBVは遺伝子変異により、複数のジェノタイプ(A-J)に分類される。「あるジェノタイプのHBVの配列から作製されたワクチンで、他のジェノタイプのHBV感染を効果的に防止できるか」について、疫学研究からは可能と考えられるが、試験管内の検討はなされてない。現在日本で使用可能なHBワクチンは、ジェノタイプA

及びC由来の2種類がある。両者ともsmall S抗原の組換え蛋白質である。一方、日本人の幼児期を含めた主な感染HBVはジェノタイプCであるが、近年青年期において性行為等の水平感染による急性B型肝炎の発症が問題となっており、これは主にジェノタイプAの感染によることが知られている。

以上より、本研究ではHBVのジェノタイプA由来ワクチン接種により作製されたHBs抗体がジェノタイプC由来のHBs抗原と結合するか、またジェノタイプC由来ワクチン接種により作製されたHBs抗体がジェノタイプA由来のHBs抗原と結合するかを検討する。ヒト血清中のポリクローナルなHBs抗体のレベルでHBs抗原との結合能を測定することにより、他のジェノタイプに対する感染防御能の有無を検討することを目的とする。

B. 研究方法

ジェノタイプA由来HBs抗原のワクチン(ヘプタバックスII、MSD)を接種し臨床検査(ステイシアCLEIA法 ad、LSIメディエンス社、またはアーキテクトオーサブ法 adw+ayw、アボット社)でHBs抗体陽性を示した健常人193例、およびジェノタイプC由来HBs抗原のワクチン(ビームゲン、化学及血清療法研究所)を接種し臨床検査(アーキテクトオーサブ法)でHBs抗体陽性を示した健常人141例、およびHBワクチン未接種であり臨床検査(ステイシアCLEIA法)でHBs抗体陰性を示した健常人109例より、同意のもとに血清を採取した。

ジェノタイプC由来HBs抗原(ビームゲン)に対する反応性を、ELISAにて測定した。具体的には、ビームゲンを5 μ g/mLで固相化し、血清およびペルオキシダーゼを標識した検

出用HBs抗原(ad+ay、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティック社、エンザイグノスト、Anti-HBsII)を反応させ、ビームゲンに特異的なHBs抗体の反応を検出した。OD値が1.5を超える場合は血清を希釈し、OD値が0.25-1.5となるよう調整して使用した。内部標準血清の測定値を用いて実験間の誤差を補正し、補正OD値に血清の希釈倍数を乗じて、HBs抗体価(AU)を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、多施設臨床試験として聖マリアンナ医科大学および筑波大学生命倫理委員会に申請し、承認を得て行った。

C. 研究結果

HBワクチン未接種でHBs抗体陰性である健常人24例の血清(not immunized [NI]血清)は、ビームゲンに対し0.039-0.087 AUを示した。NI血清の補正OD値の平均+2x標準誤差は0.082 AUとなり、これをHBs抗体陽性/陰性のカットオフ値として規定した。

ヘプタバックスII接種HBs抗体陽性血清(A血清)のうち31例、ビームゲン接種HBs抗体陽性血清(C血清)のうち28例について測定したところ、全ての血清がカットオフ値を超える値を示した。A血清群の平均 \pm 標準誤差は6.107 \pm 7.158 AUであり、C血清群の平均 \pm 標準誤差は15.042 \pm 15.269 AUであった(p=4.752E-3)。

D. 考察

sandwich ELISA法にて特定のジェノタイプ由来HBs抗原に対するHBs抗体の測定系を確立した。ビームゲンに対する測定系で、NI血清群は補正OD値で0.1を超えず、HBs抗体陽性血清はC血清群・A血清群とも全例カ

ットオフ値を超え、臨床検査値にほぼ相関した抗体価を示した。このことから、当測定系はHBs抗体価を適切に反映していると考えられた。

C血清群のみならず、A血清群もジェノタイプC由来のピームゲンに対する反応を示したことより、特定のジェノタイプ由来HBs抗原ワクチン接種により、他のジェノタイプ由来のHBs抗原へも結合するHBs抗体が得られることが示された。これは特定のHBワクチン接種により、将来的に異なるジェノタイプのHBVに感染した際に感染防御が成り立つ可能性を示しており、HBワクチンのユニバーサル化を推進する根拠の一つになると考えられる。今後同様にジェノタイプA由来HBs抗原に対する反応も、A血清群およびC血清群で測定していく予定である。

臨床検査によるHBs抗体価については、症例により異なる測定系を使用されているため参考値ではあるが、C血清群(278.72±297.78mIU/mL)とA血清群(428.25±385.72mIU/mL)間に有意差を認めなかった(p=0.1037)。一方ピームゲンに対して、C血清群はA血清群より有意に高い反応性を示した(p=4.752E-3)。これは、異なるジェノタイプ由来のHBs抗原に対する反応は、同一のジェノタイプ由来のHBs抗原に対する反応より低下するという可能性を示す。この差が感染防御能に影響を及ぼすか否かが問題となる。今回は通常のELISA法のため、血清群間の反応性の差異を示すに止まったが、今後異なるジェノタイプ由来のHBs抗原で吸収試験を行い、同一のジェノタイプ由来のHBs抗原に対する反応を吸収しきれぬか否かにより、上記の可能性を確認していきたい。また、仮にHBs抗原の由来ジェノタイプ

により反応性の差異があっても、それが感染防御能に関与しなければ臨床問題とはならない。このため、今後HBワクチン接種HBs抗体陽性血清中のIgGを精製し、異なるジェノタイプ由来HBVの感染を防御できるかも検討していく予定である。

E. 結論

特定のジェノタイプ由来HBワクチン接種により獲得されたHBs抗体は、他のジェノタイプのHBVの感染防御にも効果を示すと考えられた。しかしその効果の程度は、ワクチンのジェノタイプのHBVに対する感染防御能より低下する可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Endo W, Arito M, Sato T, Kurokawa MS, Omoteyama K, Iizuka N, Okamoto K, Suematsu N, Nakamura H, Beppu M, Kato T. Effect of sulfasalazine and tofacitinib on the protein profile of articular chondrocytes. *Mod Rheumatol* 2014;24:844-50.
- (2) Kojima S, Koitabashi K, Iizuka N, Okamoto K, Arito M, Sato T, Kurokawa MS, Suematsu N, Shibagaki Y, Yasuda T, Kimura K, Kato T. Proteomic analysis of whole glomeruli in patients with IgA nephropathy using micro-sieving. *Am J Nephrol* 2014;29:36-45.
- (3) Asano K, Arito M, Kurokawa MS, Omoteyama K, Okamoto K,

- Suematsu N, Yudoh K, Nakamura H, Beppu M, Kato T. Secretion of inflammatory factors from chondrocytes by layilin signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;452:85-90.
- (4) Koizumi H, Arito M, Endo W, Kurokawa MS, Okamoto K, Omoteyama K, Suematsu N, Beppu M, Kato T. Effects of tofacitinib on nucleic acid metabolism in human articular chondrocytes. *Mod Rheumatol* 2015;13:1-6.
- (5) Ohyama K, Sato T, Tanaka K, Manabe S, Nagae H, Arito M, Iizuka N, Kojima S, Omoteyama S, Seki Y, Kurokawa MS, Suematsu N, Okamoto K, Pringle CK, Kato T, Kitagawa H. A peptide profile of amniotic fluid in a fetal lamb model of gastroschisis. *Integr Mol Med* 2014;1:67-72.
- (6) Suzuki I, Noguchi M, Arito M, Sato T, Omoteyama K, Maedomari M, Hasegawa H, Suematsu N, Okamoto K, Kato T, Yamaguchi N, Kurokawa MS. Serum peptides as candidate bio- markers for dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015, in press.
- (7) 黒川真奈絵, 加藤正樹, 松浦哲彦. プロテオミクスの自己免疫疾患解析への応用. *炎症と免疫* 2014;22:8-12.
- (8) 黒川真奈絵, 浅野孝太. リウマチ性疾患のプロテオーム解析. *医学のあゆみ* 2014;251:958-62.
2. **学会発表**
- (1) Uchida T, Nagai K, Sato T, Iizuka N, Arito M, Takakuwa Y, Nakano H, Ooka S, Kurokawa MS, Okamoto K, Ozaki S, Kato T. Oxidative modification in myeloperoxidase in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014年4月。
- (2) Yoshioka T, Kurokawa MS, Sato T, Nagai K, Iizuka N, Arito M, Takakuwa Y, Nakano H, Ooka S, Okamoto K, Yudoh K, Nakamura H, Suzuki N, Ozaki S, Kato T. Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells as a candidate biomarker for Behcet's disease. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014年4月。
- (3) 田島佑紗、山田秀裕、山崎宜興、土田興生、永渕裕子、黒川真奈絵、尾崎承一。左心疾患による肺高血圧症を合併した膠原病患者3例の検討。第58回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014年4月。
- (4) 表山和樹、佐藤利行、有戸光美、飯塚進子、黒川真奈絵、岡本一起、加藤智啓。ヒト滑膜肉腫細胞株 SW982 の細胞表面タンパク質に対する抗リウマチ薬の影響。第58回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014年4月。
- (5) 津野宏隆、末松直也、佐藤利行、有戸光美、飯塚進子、表山和樹、松井利浩、

- 當間重人、岡本一起、黒川真奈絵、加藤智啓。抗リウマチ薬刺激による滑膜肉腫細胞株 SW982 分泌 exosome protein profile の変化の解析。第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014 年 4 月。
- (6) 小泉英樹、有戸光美、遠藤渉、佐藤利行、黒川真奈絵、表山和樹、飯塚進子、岡本一起、中村洋、別府諸兄、加藤智啓。関節軟骨細胞の蛋白質プロファイルに対する sulfasalazine と tofacitinib の影響。第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014 年 4 月。
- (7) 佐藤利行、有戸光美、黒川真奈絵、高桑由希子、大岡正道、永井宏平、中村洋、飯塚進子、岡本一起、加藤智啓。関節リウマチにおける糖蛋白質の糖鎖構造の変異。第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014 年 4 月。
- (8) 岡本一起、表山和樹、佐藤利行、有戸光美、黒川真奈絵、末松直也、遊道和雄、磯橋文秀、加藤智啓。ピリドキシンと協調して抗炎症作用を発揮する抗炎症タンパク質 MTI-II を利用した抗炎症剤の開発、日本ビタミン学会第 66 回大会、2014 年 6 月。
- (9) 有戸光美、小泉英樹、遠藤渉、佐藤利行、黒川真奈絵、表山和樹、岡本一起、末松直也、別府諸兄、加藤智啓。surfasalazine 及び tofacitinib によるヒト関節軟骨細胞の蛋白質プロファイルに対する影響。日本プロテオーム学会 2014 年会、2014 年 7 月。
- (10) 黒川真奈絵、野口美和、佐藤利行、永井宏平、有戸光美、末松直也、岡本一起、山口登、加藤智啓。アルツハイマー病の血清におけるフィブリノゲン α 鎖由来ペプチドの上昇。日本プロテオーム学会 2014 年会、2014 年 7 月。
- (11) 表山和樹、佐藤利行、有戸光美、黒川真奈絵、岡本一起、末松直也、加藤智啓。網羅的定量的細胞表面タンパク質想定法の薬剤作用機序解明への応用に関する研究。日本プロテオーム学会 2014 年会、2014 年 7 月。
- (12) 岡本一起、表山和樹、佐藤利行、有戸光美、黒川真奈絵、末松直也、遊道和雄、加藤智啓。新しいタイプの核内レセプター・コアクティベータ(MTI-II) を利用した NF- κ B 阻害薬の開発。第 87 回日本生化学会大会、2014 年 10 月。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特になし。

遺伝子型AによるB型肝炎母子感染防止に対する遺伝子型C由来ワクチンの予防効果

研究分担者 乾 あやの 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 部長
研究協力者 岩澤堅太郎 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 医員
研究協力者 小松 陽樹 東邦大学医療センター 小児科 准教授
研究協力者 藤澤 知雄 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 顧問

研究要旨

遺伝子型C由来ワクチンによる遺伝子型Aに対する予防効果のデータはない。我々は、遺伝子型A由来のHBVキャリアから出生した児に対して、遺伝子型C由来ワクチンを用いて母子感染防止を行い、長期間の良好な抗体獲得が得られた。1回投与かつ新生児期からワクチン接種を開始する国際方式は、母子感染予防不成功例が1例もなく良好な感染予防効果が得られた。遺伝子型C由来のワクチンによって遺伝子型AのHBV感染の予防は可能と考えられる。

A. 研究目的

HBV 母子感染の予防は出生児に対して抗HBsヒト免疫グロブリン（HBIG）投与と3回のワクチン接種が一般的であり、90-95%程度の感染阻止率が得られている。近年、我が国には少なかった遺伝子型AのHBVが海外から持ち込まれている。本研究は、遺伝子型C由来ワクチンによる遺伝子型AHBV母子感染予防効果を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象：2007年から2012年の間に遺伝子型A由来のHBVキャリア妊婦から出生した4例である。妊婦のHBe抗原の有無に関係なく、原則として出生後12時間以内にHBIG 200単位（乾燥HBグロブリン—ニチャク；日本製薬株式会社）筋注し、①生後5日以内、②月齢1、③月齢3にHBワクチン5 μ g（ビームゲン；化学及血清療法研究所）を合計

3回皮下接種するスケジュールを国際方式とした。HBs抗体価はEIA法で測定し、HBs抗体価の測定は月齢1、ワクチン3回目接種から1か月後、以降は1年ごとに測定した。HBs抗体価100 mIU/mL以上を得た例をHBs抗体産生良好者（Good Responder：GR）と定義した。

（倫理面への配慮）

研究の趣旨について本人または患児の両親に説明し、書面にて承諾を得た。

C. 研究結果

症例1,2と症例3,4は各々同胞で症例1,2の母は日本人であり、出産時はHBe抗体陽性の非活動期であった。症例3,4の母はフィリピン人であり、出産時はHBe抗原陽性の免疫寛容期であった。症例1のみ、旧厚労省方式で予防し、症例4は3回目のHBワクチンのみ遺伝子型A由来のワクチンで予防した。