

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
分担研究報告書

新型コロナウイルスワクチン一回接種後の免疫原性評価

研究分担者 高橋 宜聖 国立感染症研究所  
研究協力者 五十川正記 国立感染症研究所  
研究協力者 小野寺大志 国立感染症研究所

研究要旨

本研究では「厚生労働行政推進調査事業・ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究」における枠組みのなかで、新型コロナウイルスワクチンの接種希望者を対象にワクチン1回接種によるB細胞応答とT細胞応答の誘導と持続性を評価する。2021年5月から開始し、観察期間は1年とした。介入のない前向き観察研究であり、医療法人相生会ピーエスクリニックにより、以下の選定方針に合致する者85名が本臨床研究対象として選定された。①本臨床研究の参加について文書により同意を取得した者 ②20歳以上の男女 ③新型コロナウイルスワクチンの接種について、同意取得時点で接種の意向を有する者。これまでに新型コロナウイルスワクチン接種前、接種3週後、7週後、12週後、24週後のPBMCが分離・凍結がされた。ワクチン接種後12週時点で2回目未接種の対象者のうち、29名と25名のPBMCを用いて、接種7週後と12週後のSタンパク特異的B細胞応答とT細胞応答を解析した。比較対象として、AMED研究班「免疫プロファイリングを基盤にしたCOVID-19ワクチンバイオマーカーの探索研究」（代表 高橋宜聖）で解析中の新型コロナウイルスワクチン2回接種者36名の1回目接種7週後におけるSタンパク特異的B細胞応答とT細胞応答の解析結果を使用した。ワクチン1回接種により、ほぼ全例でSタンパクに対するB細胞応答とT細胞応答が誘導された。Sタンパク特異的B細胞の頻度はワクチン1回接種群と2回接種群で有意差を認めなかった。一方で、1回接種7週後のSタンパク特異的T細胞の頻度は、2回目接種群に比べると5割程度であり、有意に低値であった。以上の結果は、Sタンパク特異的T細胞応答の誘導においては、ワクチン2回接種が優位性を持つことを示唆するが、これらの差が感染防御と感染後の病態改善にどの程度寄与するかについてはさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

新型コロナウイルスワクチンの接種に関しては、使用実績が乏しい中、短期間で多くの国民に接種することとなる。本邦において薬事承認された新型コロナウイルスワクチンは、用法・用量について2回の接種が規定されているが、1回目の接種後においても一定の効果が報告されている。そこで本研究では、「厚生労働行政推進調査事業・ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究」における枠組みのなかで、新型コロナウイルスワクチン1回接種により、新型コロナウイルスに対するメモリーB細胞応答とメモリーT細胞応答がどの程度誘導され、持続するか検討する。

B. 研究方法

介入のない前向き観察研究であり、医療法人相生会ピーエスクリニックが、以下の選定方針に合致する者を85名、本臨床研究対象として選定した。

- ①本臨床研究の参加について文書により同意を取得した者
- ②20歳以上の男女
- ③新型コロナウイルスワクチンの接種について、同意取得時点で接種の意向を有する者

末梢血中の新型コロナウイルスのスパイクタンパク（以下Sタンパク）に対するB細胞応答とT細胞応答を評価するため、医療法人相生会ピーエスクリニックが、新型コロナウイルスワクチン接種前、接種3週後、7週後、12週後、24週後、12カ月後に7mL×2本もしくは8mL×2本を採血する。検体

は室温静置し、株式会社エスアールエルへ提供され、株式会社エスアールエルにて PBMC 分離・凍結し、凍結細胞を国立感染症研究所へ提供する。凍結細胞を融解し、フローサイトメトリーを用いて、S タンパクを特異的に認識するメモリー B 細胞とメモリー T 細胞の頻度を解析する。

(倫理面への配慮)

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の「インフォームド・コンセント等」に則り、本臨床研究は、新たに試料・情報を取得して研究を実施しようとする研究に該当する。

本臨床研究開始に先立ち、博多クリニック臨床試験審査委員会（治験実施計画番号：2063CP）、及び国立感染症研究所ヒトを対象とする医学的研究倫理審査委員会（受付番号：1265）の承認を得た。承認が得られた説明文書及び同意文書を用いて、研究責任医師等が説明し、研究対象者が内容を十分理解したことを確認した後に、本臨床研究への参加について研究対象者の自由意思による同意を文書により得た。同意文書には、研究対象者及び説明した研究責任医師等が署名又は記名押印及び日付を記入し、医療法人相生会ピーエスクリニックで原本を保存し、写しを研究対象者に交付した。個人情報に関しては、医療法人相生会ピーエスクリニックにて被験者番号にて匿名化し、対応表を作成し、厳重に保存する。国立感染症研究所には、匿名化対応表は共有されず、国立感染症研究所においては個人の識別はできない。

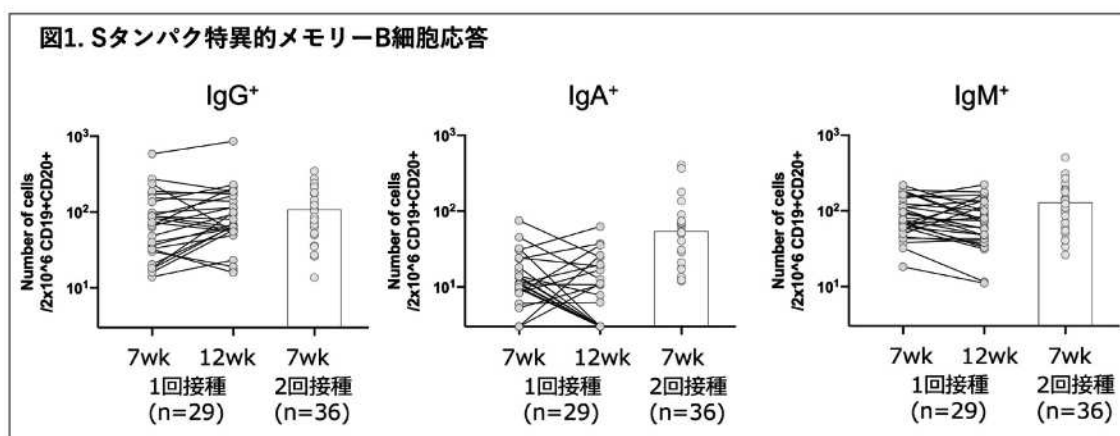
### C. 研究結果

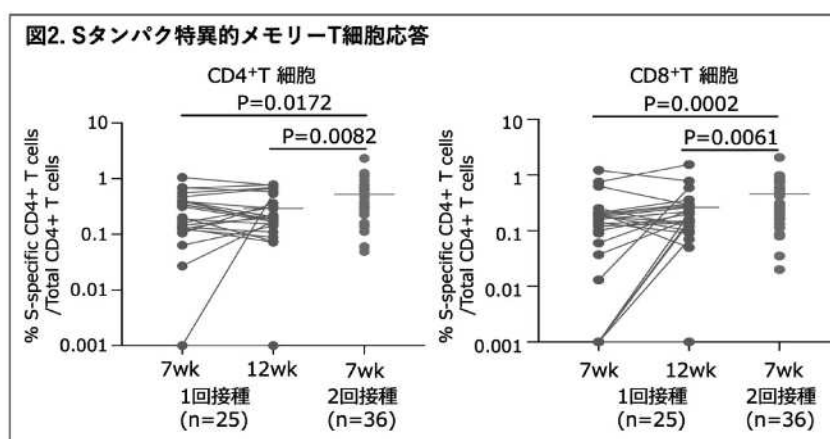
85名の対象者から、ワクチン接種前、接種3週後、7週後、12週後、24週後の凍結細胞検体を回収した。残念ながら接種前と接種3週後に分離した細

胞は状態が悪く、解析には使用できなかった。その後、株式会社エスアールエルの血液分離工程を精査・改善し、7週後からは解析可能な検体が調整可能となった。対象者85名のうち、1回接種3-7週に1名、7-12週間に16名、12-16週間に41名、16-20週間に7名、20-24週間に18名が2回目接種を受けた。12月1日時点での2回目未接種者は2名となった。

12週時点で2回目未接種者のうち、29名と25名のPBMCを用いて、1回目接種7週と12週後のSタンパク特異的B細胞とT細胞応答を解析した。新型コロナウイルスワクチン1回接種の効果を相対的に評価するため、AMED 研究班「免疫プロファイリングを基盤にした COVID-19 ワクチンバイオマーカーの探索研究」（代表 高橋宜聖）で解析中の、ファイザー社新型コロナワクチン2回接種者（n=36）における1回目接種7週後（2回目接種4週後）のSタンパク特異的B細胞とT細胞応答と比較した。図1に示す通り、新型コロナワクチン1回接種を受けたほぼ全ての症例でIgG陽性、IgA陽性、IgM陽性のSタンパク特異的B細胞が検出され、それらの頻度は接種7週後から12週後で有意な変化を示さなかった。また、同ワクチン2回目接種者におけるSタンパク特異的B細胞の頻度と比較しても、有意差を認めなかった。

一方で、1回目接種7週後のSタンパク特異的CD4陽性、CD8陽性T細胞の頻度は、2回目接種群に比べると半分程度であり、有意に低値であった（図2）。1回目接種12週後には、Sタンパク特異的CD4陽性、CD8陽性T細胞を検出可能な対象者数は増加したが、25名中1名と2名でSタンパク特異的CD4陽性、CD8陽性T細胞が検出できなかった。また、Sタンパク特異的CD4陽性、CD8陽性T細胞





胞の頻度は、2回接種群と比べると依然低値であった。

#### D. 考察

ファイザー社新型コロナワクチン1回接種で、2回接種とほぼ同等のSタンパク特異的メモリーB細胞応答が誘導されることが示された。既報で示されているワクチン2回接種もしくは3回接種による血漿中抗体価の上昇を考慮すると、この結果はやや予想外であった。しかしながら、今回の解析は特異的メモリーB細胞の頻度のみを解析したものであり、機能性等については考慮していない。今後はSタンパク特異的メモリーB細胞応答の機能性に着目し、解析を進める必要があると考えられた。一方で、ワクチン1回接種後に誘導されるSタンパク特異的メモリーT細胞の頻度は、2回接種後と比較して半分程度にとどまり、また少数であるが、特異的T細胞が検出されない対象者も存在した。これらの結果は、Sタンパク特異的メモリーT細胞応答の誘導におけるワクチン2回接種の優位性を示唆している。しかしながら、このT細胞応答の違いが新型コロナウイルス感染防御もしくは感染時の病態改善にどの程度寄与するかは不明である。

2021年7月から8月に起こったデルタ株の流行により、多くの対象者が9月以降に2回目の接種を受け、2021年12月の時点で2回目未接種者は2名のみとなった。このため、当初の主目的であった、ワクチン1回接種によるB細胞応答とT細胞応答の持続性を評価は困難と考えられる。一方で、本研究ではワクチン1回目接種から2回目接種の間隔が通常より長く、ワクチン接種間隔がメモリーB細胞応答とメモリーT細胞応答の誘導と持続に及ぼす影響を評価しうると考えられる。このような検討は新型コロナワクチンでは希少であり、今後も数回にわたって大規模なワ

クチン接種が施行されると予想されるため、可能な限り多くの対象者でワクチン接種12ヶ月後のB細胞応答とT細胞応答を評価する必要がある。

#### E. 結論

新型コロナワクチン一回接種対象者のほぼ全例で、Sタンパクに対するB細胞応答とT細胞応答が誘導された。Sタンパク特異的B細胞の頻度は、ワクチン1回接種群と2回接種群で有意差を認めなかった。一方で、1回目接種7週後のSタンパク特異的T細胞の頻度は、2回接種群と比べると有意に低値であり、およそ半分程度の頻度であった。Sタンパク特異的T細胞応答の誘導においては、ワクチン2回接種が優位性を持つことが示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 (発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### 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

なし