

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

臓器移植患者における新型コロナワクチンの有効性・安全性に関わる
遺伝子多型の解析

研究分担者	大段 秀樹	広島大学大学院 消化器・移植外科学
研究協力者	江川 裕人	独立行政法人労働者健康安全機構 浜松ろうさい病院
研究協力者	湯沢 賢治	国立病院機構 水戸医療センター
研究協力者	今村 亮一	長崎大学 泌尿器科
研究協力者	阿部 豊文	一般財団法人 住友病院 泌尿器科
研究協力者	山中 和明	大阪大学泌尿器科
研究協力者	高原 史郎	関西メディカル病院 腎臓移植外科
研究協力者	伊達 洋至	京都大学医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学
研究協力者	中島 大輔	京都大学呼吸器外科
研究協力者	波多野悦郎	京都大学肝胆膵・移植外科
研究協力者	伊藤 孝司	京都大学肝胆膵・移植外科
研究協力者	尾本 和也	ときわ会余丁町クリニック
研究協力者	石田 英樹	東京女子医科大学移植管理科
研究協力者	海上 耕平	東京女子医科大学移植管理科
研究協力者	布田 伸一	東京女子医科大学大学院医学研究科重症不全制御学分野
研究協力者	服部 英敏	東京女子医科大学循環器内科
研究協力者	小木曾智美	東京女子医科大学消化器内科
研究協力者	馬場園哲也	東京女子医科大学糖尿病センター内科
研究協力者	森 友実	東京女子医科大学糖尿病センター内科
研究協力者	高木 敏男	東京女子医科大学泌尿器科
研究協力者	神澤 太一	東京女子医科大学泌尿器科
研究協力者	宮川 周士	大阪大学 心臓血管外科

研究要旨

新型コロナウイルス（SARS-Cov-2）による感染症 coronavirus disease 2019（COVID-19）の猛威は日常生活を脅かした。特に免疫抑制療法を必須とする移植患者にとっていまだ大きな脅威である。SARS-Cov-2 感染はワクチン接種によりその発症、重症化の予防に効果があることは知られているが、免疫抑制下ではしばしば抗体獲得が得られない症例報告も散見する。我々は、臓器移植後患者において免疫関連のゲノム情報から、拒絶や感染の重症化に関わる遺伝子多型を解明し、免疫調整を要する症例を抽出する免疫プロファイリングシステムを構築してきた。これらの経験を踏まえ、宿主遺伝因子と COVID-19 ワクチンの効果の関連を明らかにすることを目的とした。

A. 研究目的

本研究では、東京女子医科大学（以下試料提供施設）で COVID-19 ワクチン接種後のワクチン抗体情報を有する臓器移植後患者計 135 名を対象とした。ワクチン接種後の抗体産生ならびに抗体情報、臨床背景情報および解析試料は既存研究からのデータ 2 次利用および既存試料を用いて行った。本研究に対

し、改めて同意取得後、保存血より抽出した DNA 検体を試料提供施設で匿名化後の後、解析施設である広島大学に搬送し遺伝子解析を行った。採取検体および検査データには個人情報とは無関係な共通の匿名化番号をつけ、対応表は試料提供施設のもとで保管され、解析施設には渡らないことで、個人情報を保護に留意した。候補遺伝子アプローチを用いて

ワクチン接種後の抗体産生に関わる抗原提示細胞、T細胞、B細胞に関わる15分子33遺伝子多型を既報論文報告より抽出した。gDNAを用い、TaqManプローブ法を用いてSNP解析を行った。ワクチン接種後の抗体獲得情報および併存疾患情報は、試料提供施設で匿名化番号と遺伝子解析情報を統合し、電子媒体で共有し、データ解析を行った。

B. 研究方法

本研究では、東京女子医科大学（以下試料提供施設）でCOVID-19ワクチン接種後のワクチン抗体情報を有する臓器移植後患者計135名を対象とした。ワクチン接種後の抗体産生ならびに抗体情報、臨床背景情報および解析試料は既存研究からのデータ2次利用および既存試料を用いて行った。本研究に対し、改めて同意取得後、保存血より抽出したDNA検体を試料提供施設で匿名化後の後、解析施設である広島大学に搬送し遺伝子解析を行った。採取検体および検査データには個人情報とは無関係な共通の匿名化番号をつけ、対応表は試料提供施設のもとで保管され、解析施設には渡らないことで、個人情報を保護に留意した。候補遺伝子アプローチを用いてワクチン接種後の抗体産生に関わる抗原提示細胞、T細胞、B細胞に関わる15分子33遺伝子多型を既報論文報告より抽出した。gDNAを用い、TaqManプローブ法を用いてSNP解析を行った。ワクチン接種後の抗体獲得情報および併存疾患情報は、試料提供施設で匿名化番号と遺伝子解析情報を統合し、電子媒体で共有し、データ解析を行った。

C. 研究結果

肝移植症例18症例、心移植症例13症例、腎移植症例96例、膵移植症例8例の解析を行った。免疫抑制剤1-2剤併用が多くを占める肝移植、心移植症例ではワクチン接種2回目以降にほぼ全例で特異的抗体の陽転化が確認された。抗体価上昇と遺伝子多型の関わりを年齢、性別、移植後年数、ステロイド使用、ミコフェノール使用、腎障害の6つの調整因子と共にStepwise法を用いたロジスティック回帰分析で検証した。抗体価上昇に有意に関わる因子として、IL12B rs3212227が2回目ワクチン接種後1カ月、3ヶ月、6か月いずれの抗体価上昇とも関与する因子であることが示された。

一方、免疫抑制剤3剤併用療法が全例で施行される腎移植症例では2回目ワクチン接種後6か月

にかけて徐々に陽転化症例が増加するものの、約6割の陽転化に至るとどまった。先の臨床因子よりStepwise法で抽出された4因子（年齢65歳以下、女性、移植後2年以上、モデルナワクチン）で作成される陽転化予測モデル（AUC=0.73）とほぼ同等のモデルが5遺伝子多型因子（IL12B rs3212227, IL4 rs2227284, MIF rs1007888, STAT4 rs7572482, IL7R rs1494558）で作成された（AUC=0.72）。上記4臨床因子、5遺伝子多型因子を組み合わせることで、さらに精度の高い予測モデルを作成した（AUC=0.80）。実際のデータでは臨床因子のみで予測した抗体獲得困難症例44例中18例（40.9%）に抗体獲得を確認されたのに対し、複合因子解析で予測された31症例にはわずか6症例（19.3%）の抗体獲得症例しか確認されなかった。

D. 考察

本研究により免疫抑制療法下COVID19ワクチン接種後の抗体獲得に影響する遺伝子プロファイルが同定された。特にIL12B rs321227はいずれの解析においても抗体産生に関与することが示唆された。IL12B rs321227はHBVワクチン接種後の抗体産生でもその有意な関与が報告されており、分子機構として1型IFN産生を介した抗原提示細胞の活性化および肺中心でのB細胞分化誘導を介した抗体産生能の向上に寄与していることが示唆される。

臨床因子および遺伝子多型因子を含めた複合因子を用いることで作成した特異的抗体陽転化予測モデルは抗体獲得困難症例を抽出し、ワクチン投与以外での中和抗体製剤などによる予防対象症例を抽出することが可能となることが考えられた。

E. 結論

候補遺伝子アプローチを用いた遺伝子多型解析により、COVID19ワクチン接種後の抗体産生に関与する遺伝子プロファイルを同定した。

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