

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

インフルエンザワクチン接種後の抗体価に *ALDH2* rs671 多型が
及ぼす影響についての前向き観察研究

研究分担者	吉原 達也	医療法人相生会	福岡みらい病院
研究協力者	江藤 隆	医療法人相生会	博多クリニック
研究協力者	真部 順子	医療法人相生会	福岡みらい病院
研究協力者	三浦 由子	医療法人相生会	福岡みらい病院
研究協力者	神代 弘子	医療法人相生会	開発推進部
研究分担者	入江 伸	医療法人相生会	
研究分担者	都留 智巳	医療法人相生会	ピーエスクリニック
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会	臨床疫学研究センター

研究要旨

2型アルデヒド脱水素酵素（*ALDH2*）は体内においてアルデヒド類を代謝する酵素である。*ALDH2*にはrs671多型があり、アルコール代謝の個人差に影響することが知られているが、この変異は日本を含む東アジアで変異型の頻度が高い。最近、この遺伝子多型が新型コロナウイルスワクチン接種後のIgG抗体価の上昇と関連するという報告がなされた。そのメカニズムは不明であるが、rs671遺伝子多型がCD4陽性T細胞を介する免疫応答と関連する可能性が示唆されており、インフルエンザワクチン接種がCD4陽性T細胞を誘導するとの報告もあるため、インフルエンザワクチン接種後の抗体価の変動にも*ALDH2* rs671多型が関与する可能性は考えられる。本研究では、自主的に2023/2024シーズンのインフルエンザワクチンを接種する予定の医療法人相生会福岡みらい病院及び博多クリニックの職員を対象として、接種前、接種4週後、12週後のHI抗体価と*ALDH2* rs671多型との関連を評価した。

125名（*ALDH2* *1/*1：71名、*1/*2：49名、*2/*2：5名）のデータを解析した。*ALDH2* *2/*2の対象者数が少ないため、*1/*2と*2/*2をまとめて解析し、*ALDH2* *1/*1と*1/*2及び*2/*2(*2保持者)の2群間で比較検討した。*ALDH2**1/*1群と*2保持者群の平均年齢（標準偏差）及び女性比率は、*1/*1群ではそれぞれ45（11）歳と77.5%、*2保持者群ではそれぞれ43（10）歳と68.5%と遺伝子多型間で差はなかった。ワクチン接種後の抗体価の変化は、A/H1N1及びB/山形抗体価では、いずれの指標も遺伝子多型間で差を認めなかった。A/H3N2抗体価では12週後の抗体陽転率が*2保持者の7.4%と比較して、*1/*1群では19.7%と有意に高かった。B/ビクトリア抗体価では、4週後及び12週後に抗体価が2倍以上上昇した者の割合が、*1/*1群ではそれぞれ70.4%と45.1%、*2保持者ではそれぞれ53.7%と25.9%と、*1/*1群で有意に高かった。副反応調査では、発赤と腫脹の出た者の割合が*ALDH2**1/*1保持者で有意に高かった。

2023/2024シーズンのインフルエンザワクチン接種後のA/H3N2抗体価及びB/ビクトリア抗体価の一部の指標では、*ALDH2**1/*1保持者のほうが*ALDH2**2保持者よりも抗体反応がよく、発赤と腫脹の副反応が出た者の割合が*ALDH2**1/*1保持者で高かった。本研究結果より、*ALDH2**1/*1保持者のほうがインフルエンザワクチン接種後の抗体価が高くなる可能性は否定できないと考えられたが、他シーズンにおいてさらに多くの対象者での検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

2型アルデヒド脱水素酵素 (aldehyde dehydrogenase 2: ALDH2) は体内においてアルデヒド類を代謝する酵素であり、アルコールの代謝に関わることが知られている。アルコール (エタノール) は体内でアセトアルデヒドに代謝され、ALDH2 がさらにアセトアルデヒドを酢酸に代謝する。ALDH2 の酵素活性は、野生型ホモ接合体 (*1/*1) と比較してヘテロ接合体 (*1/*2) では1/16に低下し、変異型ホモ接合体 (*2/*2) ではほとんどゼロである (吉原ら, 2012)。そのため、ALDH2 遺伝子多型はアルコール摂取の可否を決定する因子として重要である。

ALDH2 rs671多型は、白人や黒人でほとんどみられないが、中国や朝鮮半島、日本といった東アジアで変異型の頻度が高いことが知られており、そのアレル頻度は30-40%程度であり (Wang et al., 2020) (Matsumoto et al., 2022)、特に中国南部での頻度が高いとされる (Li et al., 2009)。日本人での頻度は報告により違いがあるが、*1/*1が50%強、*1/*2が40%弱、*2/*2が5%前後程度である (吉原ら, 2012)。

ALDH2 rs671多型はアルコール代謝のみならず、薬剤の効果の個人差に関わる可能性が報告されている (Sakata et al., 2011)。最近になり、この多型が新型コロナウイルスワクチン接種後のIgG抗体価の上昇と関連するという報告がなされた (Matsumoto et al., 2022)。そのメカニズムは不明であるが、rs671遺伝子多型がCD4陽性T細胞を介する免疫応答と関連する可能性が示唆されている (Matsumoto et al., 2021)。インフルエンザワクチン接種がCD4陽性T細胞と抗体を誘導するとの報告 (Jansen et al., 2019) もあるため、インフルエンザワクチン接種後の抗体価の変動にもALDH2 rs671多型が関与する可能性は考えられる。

インフルエンザは世界で年間50万人近い人の死亡原因となる疾患であり (Nypaver et al., 2021)、日本でも毎年数千万人がワクチン接種を行う。上述のように、日本人ではrs671多型の遺伝子変異頻度が高いため、インフルエンザワクチン接種後の抗体価変動とALDH2遺伝子多型との関連について確認することは重要と考えられる。そこで本研究では、自主的にインフルエンザワクチンを接種する予定の者を対象に、接種前後のHI抗体価とALDH2 rs671多型との関連を評価することを目的とした。

B. 研究方法

1) 研究実施手順

- 医療法人相生会福岡みらい病院及び博多クリニックの職員で自主的にインフルエンザワクチンを接種予定の者のうち、本研究への参加について文書にて同意を得た者を対象とする。
- 以下の背景情報を取得する。
年齢、性別、身長、体重、職種、既往歴、現病歴、薬剤使用歴、インフルエンザワクチン接種歴、インフルエンザ罹患歴、喫煙習慣等
- インフルエンザワクチン接種前、接種後4週 (+1週)、12週 (+1週) に採血を行い、HI抗体価を測定する。HI抗体価の測定は、LSIメディエンス社 (東京都港区) で実施した。測定株は、A/ビクトリア/4897/2022 (H1N1)、A/ダーウィン/9/2021/ (H3N2)、B/プーケット/3073/2013 (山形系統)、B/オーストリア/1359417/2021 (ビクトリア系統) である。
- ALDH2 rs671多型の遺伝子多型検査は、口腔粘膜細胞を採取し、イービーエス株式会社 (広島市) で実施する。
- 接種後の1週間後までの副反応 (発赤・腫脹・硬結・疼痛・熱感・掻痒感・38°C以上の発熱・全身の筋肉痛・頭痛・倦怠感の有無) を調査する。
- 接種後12週までのインフルエンザへの罹患について調査する。

2) インフルエンザワクチン接種

4価インフルエンザHAワクチン (2023/2024シーズン) 「ビケンHA」 (阪大微生物病研究会 (香川県)) (ロット番号: HA228C) を使用した。製造株は、A/ビクトリア/4897/2022 (H1N1)、A/ダーウィン/9/2021/ (H3N2)、B/プーケット/3073/2013 (山形系統)、B/オーストリア/1359417/2021 (ビクトリア系統) である。

3) 目標研究対象者

2023/2024年シーズンでの実施可能性より150名を目標とした。

4) 統計解析

抗体保有率 (HI 抗体価 1:40 以上の割合)、HI 抗体価 2 倍以上上昇の割合、抗体応答割合 (HI 抗体価 4 倍以上上昇の割合)、抗体陽転率 (HI 抗体価 4 倍以上の上昇かつ HI 抗体価 1:40 以上の割合) を算出した。

ALDH2 *2/*2 の対象者数が少ないため、*1/*2 と *2/*2 をまとめて解析し、ALDH2 *1/*1 と *1/*2 + *2/*2 の 2 群間で比較検討した。ALDH2 遺伝子多型間の比較は Wilcoxon rank-sum test もしくは Fisher's exact test を用いた。P<0.05 未満を統計学的有意と判断した。

統計解析には、JMP pro 15.1.0 (SAS Institute Inc., Tokyo, Japan) を用いた。

5) 倫理面への配慮

本研究は、「世界医師会ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得た。本研究の対象者は当法人の職員であったが、研究に参加しない場合も不利な扱いを受けることがないことを文書にて保障した上で、文書での同意を研究対象者の自由意思により取得した。

C. 研究結果

130名 (ALDH2 *1/*1 : 72名、*1/*2 : 52名、*2/*2 : 6名) から研究参加の同意を得た。変異型アレル頻度は0.25であり、遺伝子多型頻度は Hardy-Weiberg 平衡から予想される頻度と有意な差を認めなかった (p=0.79)。全身的なステロイドと免疫抑制剤を使用している3名 (ALDH2 *1/*2 : 2名、*2/*2 : 1名) を解析から除外した。また、接種後にインフルエンザに罹患した2名を解析から除外し、最終的に125名 (ALDH2 *1/*1 : 71名、*1/*2 : 49名、*2/*2 : 5名) のデータを解析した。

参加者の年齢、性別割合、身長、体重、BMI、喫煙率、職種割合 (医療系または事務系職種) の背景情報に遺伝子多型間で差は認めなかった (表1)。

例年のインフルエンザワクチン接種歴は、99名 (78.0%) が毎年接種、20名 (15.7%) がほとんど毎年接種、4名 (3.2%) が数年に一度程度の接種、4名 (3.2%) がほとんど接種しないであり、2022/2023年シーズンも90%以上が接種しており、いずれも遺伝子多型間で差を認めなかった (表1)。過去3シーズンのインフルエンザ罹患率にも遺伝子多型間で差

はなかった (表1)。

インフルエンザワクチン接種後の抗体価の変化では、A/H1N1抗体価にはいずれの指標も遺伝子多型間で差を認めなかった (表2-1)。A/H3N2抗体価では、12週後の抗体陽転率が ALDH2*1/*1群で有意に高かった (表2-2)。B/山形抗体価では、遺伝子多型間に有意な差を認めなかった (表2-3)。B/ビクトリア抗体価では、4週後及び12週後の抗体価2倍以上上昇した者の割合が ALDH2*1/*1群で有意に高かった (表2-4)。

副反応調査では、発赤と腫脹の出た者の割合が ALDH2*1/*1保持者で有意に高かった (表3)。その他の副反応の割合に遺伝子多型間で有意な差は認めなかった (表3)。副反応の程度はすべて Grade1 と判断した。

D. 考察

本研究では、2023/2024シーズンのインフルエンザワクチン接種後の HI 抗体価に及ぼす ALDH2 遺伝子多型による影響を評価した。A/H1N1抗体価及び B/山形抗体価では ALDH2 遺伝子多型による有意な差を認めなかったが、A/H3N2抗体価及び B/ビクトリア抗体価の一部の指標では、ALDH2*1/*1保持者のほうが ALDH2*2保持者よりも接種後の抗体の反応が高い結果であった。また、発赤と腫脹の副反応が出た者の割合が ALDH2*1/*1保持者で高かった。COVID-19ワクチン接種についての既報 (Matsumoto et al., 2022) では ALDH2*1保持者において抗体価が高かったが、本研究結果からも ALDH2*1/*1保持者のほうがワクチン接種後の抗体値が高くなる可能性は否定はできないと考えられた。ただし、全体として、接種後の抗体反応が悪い傾向にあり、既報 (根路銘) と比較しても抗体陽転率は非常に低かった。抗体反応が悪かった理由としては、本シーズンのワクチンの性質や本研究の対象者が医療法人職員であるという点、検査精度などの可能性が考えられるが、現時点で不明である。また、対象者数が比較的少数である点、特に ALDH2*2/*2の対象者が少なかった点が本研究の限界であるため、他シーズンにおいてさらに多くの対象者での検討が必要であると考えられた。

E. 結論

2023/2024シーズンのインフルエンザワクチン

接種後の A/H3N2 抗体価及び B/ ビクトリア抗体価の一部の指標では、ALDH2*1/*1 保持者のほうが ALDH2*2 保持者よりも抗体反応がよく、発赤と腫脹の副反応が出た者の割合が ALDH2*1/*1 保持者で高かった。本研究結果より、ALDH2*1/*1 保持者のほうがワクチン接種後の抗体価が高くなる可能性は否定できないと考えられたが、他シーズンにおいてさらに多くの対象者での検討が必要であると考えられた。

参考文献

Jansen, J. M., Gerlach, T., Elbahesh, H., Rimmelzwaan, G. F., & Saletti, G. (2019). Influenza virus-specific CD4+ and CD8+ T cell-mediated immunity induced by infection and vaccination. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 119, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.08.009>

Li, H., Borinskaya, S., Yoshimura, K., Kal'ina, N., Marusin, A., Stepanov, V. A., Qin, Z., Khaliq, S., Lee, M.-Y., Yang, Y., Mohyuddin, A., Gurwitz, D., Mehdi, S. Q., Rogaev, E., Jin, L., Yankovsky, N. K., Kidd, J. R., & Kidd, K. K. (2009). Refined geographic distribution of the oriental ALDH2*504Lys (nee 487Lys) variant. *Annals of Human Genetics*, 73(Pt 3), 335-345. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2009.00517.x>

Matsumoto, A., Hara, M., Ashenagar, M. S., Tokiya, M., Sawada, T., Iwasaka, C., Furukawa, T., Kitagawa, K., Miyake, Y., & Hirota, Y. (2022). Variant Allele of ALDH2, rs671, Associates with Attenuated Post-Vaccination Response in Anti-SARS-CoV-2 Spike Protein IgG: A Prospective Study in the Japanese General Population. *Vaccines*, 10(7), 1-10. <https://doi.org/10.3390/vaccines10071035>

Matsumoto, A., Nakashima, C., Kimura, S., Sueoka, E., & Aragane, N. (2021). ALDH2 polymorphism rs671 is a predictor of PD-1/PD-L1 inhibitor efficacy against thoracic malignancies. *BMC Cancer*, 21(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08329-y>

1186/s12885-021-08329-y

Nypaver, C., Dehlinger, C., & Carter, C. (2021). Influenza and Influenza Vaccine: A Review. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 66(1), 45-53. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13203>

Sakata, S., Yoshihara, T., Arima, H., Shiraishi, F., Oniki, H., Takahashi-yanaga, F., Matsumura, K., Sasaguri T. (2011). Differential effects of organic nitrates on arterial diameter among healthy Japanese participants with different mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 genotypes : randomised crossover trial. 1-8. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000133>

Wang, W., Wang, C., Xu, H., & Gao, Y. (2020). Aldehyde Dehydrogenase, Liver Disease and Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 16(6), 921-934. <https://doi.org/10.7150/ijbs.42300>

吉原達也 & 笹栗俊之. (2012). ALDH2 遺伝子多型と臨床医学. *福岡医学雑誌*, 103(4), 82-90.

根路銘国昭. (1994). 国立予防衛生研究所学友会編 : ワクチンハンドブック.

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

表 1. 被験者背景

	ALDH2 *1/*1 n=71	ALDH2 *1/*2, *2/*2 n=54	p
年齢 歳 (SD)	45 (11)	43 (10)	0.30
女性 n (%)	55 (77)	37 (69)	0.18
身長 cm (SD)	162 (8)	163 (8)	0.44
体重 kg (SD)	58 (12)	60 (12)	0.41
BMI kg/m ²	22.2 (3.3)	22.3 (3.6)	0.94
喫煙 n (%)	8 (11)	7 (13)	0.49
職種：医療系／事務系 n (%)	36 (51)／35 (49)	25 (46)／29 (54)	0.38
インフルエンザワクチン接種歴（毎年接種もしくはほとんど毎年接種している者） n (%)	67 (94)	50 (93)	0.48
2022-2023 年シーズンのインフルエンザワクチン接種歴ありの者 n (%)	64 (90)	51 (94)	0.30
過去 3 年間のインフルエンザ罹患歴ありの者 n (%)	4 (6)	0 (0)	0.10

p 値の算出には t 検定または Fisher's exact test を使用。

表 2-1. インフルエンザワクチン接種後の A/H1N1 抗体価の変化

		ALDH2 *1/*1 (n=71)	ALDH2 *1/*2, *2/*2 (n=54)	p
幾何平均抗体価	接種前	5.6	5.8	0.93
	4 週後	8.1	8.4	0.69
	12 週後	7.3	7.8	0.46
抗体保有率 n (%)	接種前	1 (1.4)	1 (1.9)	0.82
	4 週後	6 (8.5)	4 (7.4)	0.55
	12 週後	5 (7.0)	3 (5.6)	0.52
抗体価 2 倍以上上昇 n (%)	4 週後	24 (33.8)	20 (37.0)	0.71
	12 週後	18 (25.4)	18 (33.3)	0.22
抗体応答割合 n (%)	4 週後	9 (12.7)	7 (13.0)	0.63
	12 週後	6 (8.5)	4 (7.4)	0.55
抗体陽転率 n (%)	4 週後	5 (7.0)	3 (5.6)	0.52
	12 週後	4 (5.6)	2 (3.7)	0.48

p 値の算出には Wilcoxon rank-sum test または Fisher's exact test を使用。

抗体保有率：HI 抗体価 1:40 以上の割合、抗体応答割合：HI 抗体価 4 倍以上上昇の割合、抗体陽転率：HI 抗体価 4 倍以上の上昇かつ HI 抗体価 1:40 以上の割合。

表 2-2. インフルエンザワクチン接種後の A/H3N2 抗体価の変化

		ALDH2 *1/*1 (n=71)	ALDH2 *1/*2, *2/*2 (n=54)	p
幾何平均抗体価	接種前	7.8	8.0	0.80
	4 週後	13.3	11.8	0.33
	12 週後	15.8	13.6	0.29
抗体保有率 n (%)	接種前	2 (2.8)	4 (7.4)	0.22
	4 週後	13 (18.3)	9 (16.7)	0.50
	12 週後	16 (22.5)	11 (20.3)	0.48
抗体価 2 倍以上上昇 n (%)	4 週後	39 (54.9)	23 (42.6)	0.12
	12 週後	54 (76.1)	36 (66.7)	0.17
抗体応答割合 n (%)	4 週後	13 (18.3)	7 (13.0)	0.29
	12 週後	14 (19.7)	4 (7.4)	0.04
抗体陽転率 n (%)	4 週後	9 (12.7)	4 (7.4)	0.26
	12 週後	9 (12.7)	1 (1.9)	0.03

p 値の算出には Wilcoxon rank-sum test または Fisher's exact test を使用。

抗体保有率：HI 抗体価 1:40 以上の割合、抗体応答割合：HI 抗体価 4 倍以上上昇の割合、抗体陽転率：HI 抗体価 4 倍以上の上昇かつ HI 抗体価 1:40 以上の割合。

表 2-3. インフルエンザワクチン接種後の B/山形抗体価の変化

		ALDH2 *1/*1 (n=71)	ALDH2 *1/*2, *2/*2 (n=54)	p
幾何平均抗体価	接種前	19.2	21.9	0.33
	4 週後	21.8	20.8	0.91
	12 週後	19.0	20.8	0.45
抗体保有率 n (%)	接種前	20 (28.2)	22 (40.7)	0.10
	4 週後	24 (33.8)	24 (44.4)	0.15
	12 週後	21 (29.6)	22 (40.7)	0.13
抗体価 2 倍以上上昇 n (%)	4 週後	17 (23.9)	7 (13.0)	0.09
	12 週後	13 (18.3)	4 (7.4)	0.06
抗体応答割合 n (%)	4 週後	3 (4.2)	0 (0)	0.18
	12 週後	1 (1.4)	0 (0)	0.57
抗体陽転率 n (%)	4 週後	2 (2.8)	0 (0)	0.32
	12 週後	0 (0)	0 (0)	—

p 値の算出には Wilcoxon rank-sum test または Fisher's exact test を使用。

抗体保有率：HI 抗体価 1:40 以上の割合、抗体応答割合：HI 抗体価 4 倍以上上昇の割合、抗体陽転率：HI 抗体価 4 倍以上の上昇かつ HI 抗体価 1:40 以上の割合。

表 2-4. インフルエンザワクチン接種後の B/ビクトリア抗体価の変化

		ALDH2 *1/*1 (n=71)	ALDH2 *1/*2, *2/*2 (n=54)	p
幾何平均抗体価	接種前	8.1	9.0	0.38
	4 週後	17.4	14.9	0.22
	12 週後	12.0	11.4	0.46
抗体保有率 n (%)	接種前	6 (8.5)	5 (9.3)	0.56
	4 週後	22 (31.0)	13 (24.1)	0.26
	12 週後	11 (15.5)	9 (16.7)	0.52
抗体価 2 倍以上上昇 n (%)	4 週後	50 (70.4)	29 (53.7)	0.04
	12 週後	32 (45.1)	14 (25.9)	0.02
抗体応答割合 n (%)	4 週後	18 (25.4)	8 (14.8)	0.11
	12 週後	8 (11.3)	4 (7.4)	0.34
抗体陽転率 n (%)	4 週後	11 (15.5)	5 (9.3)	0.22
	12 週後	4 (5.6)	3 (5.6)	0.65

p 値の算出には Wilcoxon rank-sum test または Fisher's exact test を使用。

抗体保有率：HI 抗体価 1:40 以上の割合、抗体応答割合：HI 抗体価 4 倍以上上昇の割合、抗体陽

転率：HI 抗体価 4 倍以上の上昇かつ HI 抗体価 1:40 以上の割合。

表 3. 副反応

	ALDH2 *1/*1 (n=71)	ALDH2 *1/*2, *2/*2 (n=54)	p
発赤 n (%)	41 (57.8)	22 (40.7)	0.04
腫脹 n (%)	43 (60.6)	21 (38.9)	0.01
硬結 n (%)	13 (18.3)	15 (27.8)	0.15
疼痛 n (%)	37 (52.1)	26 (48.2)	0.40
熱感 n (%)	31 (43.7)	17 (31.5)	0.11
掻痒感 n (%)	26 (36.6)	16 (29.6)	0.27
発熱 (38°C以上) n (%)	0 (0)	0 (0)	—
全身の筋肉痛 n (%)	1 (1.4)	1 (1.9)	0.82
頭痛 n (%)	7 (9.9)	3 (5.6)	0.30
倦怠感 n (%)	9 (12.7)	7 (13.0)	0.58

p 値の算出には Fisher's exact test を使用。