

長寿医療研究開発費 2022年度 総括研究報告（総合報告）

国立長寿医療研究センター職員における新型コロナウイルスワクチン接種後の細胞性免疫の推移に関する調査（21-48）

主任研究者 錦見 昭彦

国立長寿医療研究センター研究所バイオセーフティ管理室（室長）

研究要旨

2022年1月および2月に実施された3回目接種の前後において、当センター職員88名より採血を行い、抗体価に加えてT細胞応答の推移を観察した。その結果、接種後29日目までに関して、3回目接種後に抗体価、細胞性免疫応答ともに上昇し、その後、約2ヶ月間維持されたあと漸減することが明らかになった。接種直後の抗体価と細胞性免疫活性との間の相関は低かったが、接種後、4～5ヶ月を経ると両者の相関は上昇した。

主任研究者

錦見 昭彦 国立長寿医療研究センター研究所バイオセーフティ管理室（室長）

研究期間 2021年10月1日～2023年3月31日

A. 研究目的

2020年以降、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症が世界的に流行している。当センターにおいて、職員のSARS-CoV-2に対する血中抗体価を測定する観察研究の一環として、ワクチン接種後のスパイクタンパクに対する液性免疫の推移を解析している。しかしながら、BNT162b2などのmRNAワクチンは、液性免疫応答だけでなくT細胞を介した細胞性免疫応答も惹起することで、効果的に感染を防御する。また、抗体価が低くても細胞性免疫が十分に機能していれば感染を防ぐことができる。そこで、本研究では、3回目接種の前後で抗体価に加えてT細胞応答の推移を調査した。

B. 研究方法

1. 2021年6月に行った抗体検査において、スパイクタンパクに対する抗体価が低かつ

た被験者について、2021年10月にSARS-CoV-2に対するT細胞の応答（細胞性免疫）を測定した。

2. 2022年1月および2月に実施された3回目接種の前後において、当センター職員88名より、接種前、接種後15、29、61日、ならびに、職員定期健康診断時（接種後130～164日）に採血を行い、抗体価に加えてT細胞応答を測定した。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立研究開発法人国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会で承認された研究計画（承認番号1481）に基づき、被験者に説明し、同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

2回目接種後に抗体価の上昇が低かった被験者における細胞性免疫応答

本調査に先立ち、2021年6月に行った抗体検査において、スパイクタンパクに対する抗体価が低かった被験者について、2021年10月にSARS-CoV-2に対するT細胞の応答（細胞性免疫）を測定した。その結果、抗体価が50 BAU/ml以下だった被験者については、いずれも、細胞性免疫応答が陰性であったが、51～200 BAU/mlの被験者4名中3名において十分な細胞性免疫応答が認められた（図1）。また、2回目接種後に抗体価が十分に上昇した4名については、細胞性免疫応答も認められた。

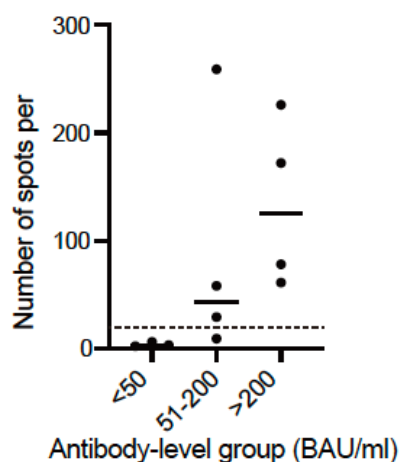


図1 抗体価が低かった被験者における細胞性免疫応答 点線は陽性の基準値を示す

3回目接種後前後における抗体価と細胞性免疫応答の推移

i) 3回目接種前後でのS-IgGの変化

Day 0（2回目接種の約7ヶ月後）でのS-IgGの抗体価の中央値は152.6 BAU/mLであったが、3回目のワクチン接種後の、day 15には抗体価の中央値が約5,690 BAU/mLに

増加した。Day 29 と day 62 では、それぞれ、4,626 BAU/mL と 3,065 BAU/mL であり、少なくとも 2 ヶ月間は高い値が維持されていた。Day 130–164 においては中央値が 1,718 BAU/ml に低下した (図 2)。

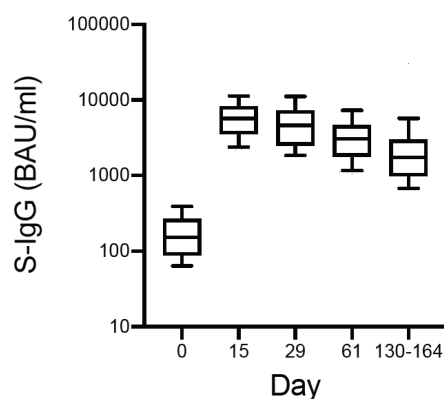


図 2 3 回目接種前後での S-IgG の推移

ii) 3 回目接種前後での細胞性免疫応答の変化

Ag-1 (CD4+ T 細胞の抗原) と Ag-2 (CD4+ T 細胞と CD8+ T 細胞の抗原) で、血中の白血球を刺激した際に産生されるインターフェロン γ を測定することにより、細胞性免疫活性を測定した。Day 0 の時点で、約半数が 2 回目接種で獲得した細胞性免疫を維持していた。しかしながら、day 15 には、細胞性免疫応答が有意に上昇し、day 62 まで維持されていた。Day 130–164 には、3 回目接種前の水準まで低下していた (図 3)。

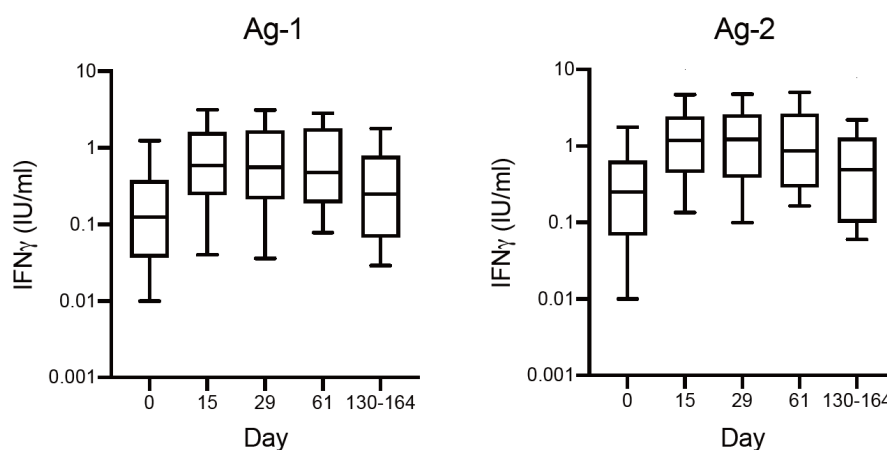


図 3 3 回目接種前後での細胞性免疫応答の推移

iii) 抗体価と細胞性免疫応答の相関

Ag-1、Ag-2 のそれぞれで刺激した際の細胞性免疫応答と S-IgG の抗体価との間の相関

を解析した。Day 0 から 61 までは、細胞性免疫応答と抗体価との間に相関が見られたが、弱いものであった。Day 130–164 においては、中程度の相関が認められた。接種後の期間が長くなると、細胞性免疫応答と S-IgG の相関が上昇する傾向にあった (図 4)。

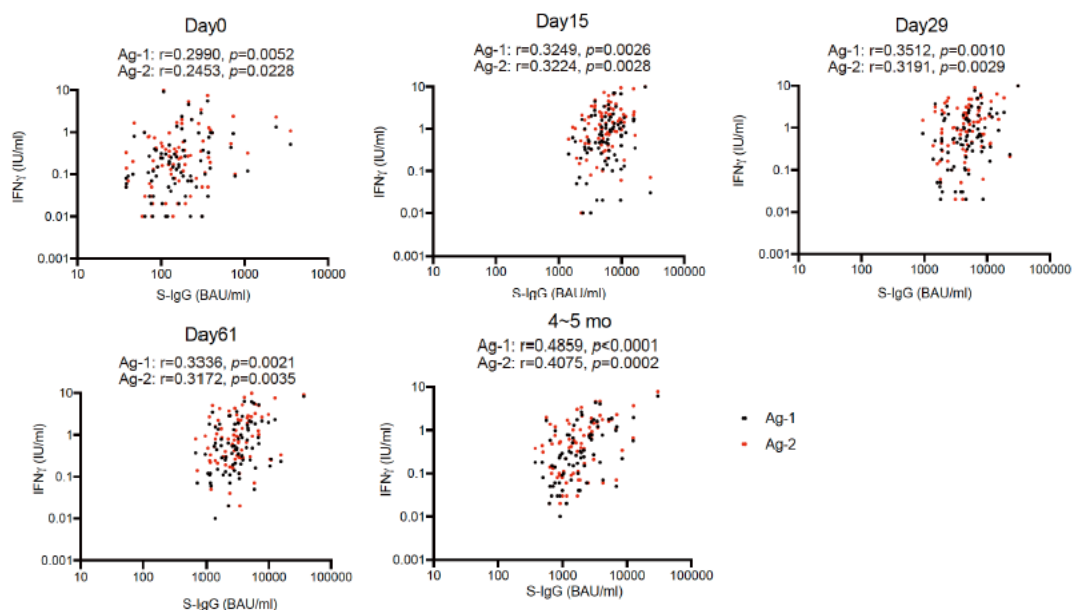


図 4 採血日ごとの抗体価と細胞性免疫応答の相関

D. 考察と結論

S-IgG の抗体価、細胞性免疫応答ともに、接種後に上昇し、その後時間の経過とともに低下する傾向が認められた。しかしながら、S-IgG 抗体価に関して、ほぼ全ての被験者が同様の推移を示したのに対し、細胞性免疫応答は被験者間での個人差が大きく、接種前から高値を示す者がいる一方で、接種を経ても活性が上昇しないものも認められた。細胞性免疫応答は、感染予防より、むしろ重症化予防に効果があるとされている。今後、感染した際の症状と細胞性免疫応答との相関を注視していく必要があると考えられる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2022 年度

- 1) [Nishikimi A](#), Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Watanabe R, Fujiwara M, Oshima H,

Nakagawa T, Kitagawa Y, Tokuda H, Washimi Y, Niida S, Kojima M. Immune responses to COVID-19 vaccine BNT162b2 in workers at a research institute in Japan: 6-month follow-up survey. J Infect 85: 174-176, 2022.

- 2) Nishikimi A, Nakagawa T, Fujiwara M, Watanabe K, Watanabe A, Komatsu A, Yasuoka M, Watanabe R, Naya M, Oshima H, Kitagawa Y, Tokuda H, Kondo I, Niida S, Sakurai T, Kojima M, Arai H. Humoral and cellular responses to the third COVID-19 BNT162b2 vaccine dose in research institute workers in Japan. J Infect 86: e33-e35, 2022.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし