



大阪科学・大学記者クラブ 御中

(同時提供先：文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ)

2023年10月12日

大阪公立大学

個人差があるワクチン接種後の抗体レパートリー 変異株への防御能力がタイプ別で異なることが判明！

<ポイント>

- ◇新型コロナワクチン接種後の産生抗体レパートリーは、3タイプに分類される。
- ◇変異株への防御能力にはタイプ別で差があることが判明。

<概要>

新型コロナワクチン接種により産生される抗体は、感染予防の重要な役割を担います。抗体1つ1つを調べ、ウイルスに対してどの程度有用であるかの研究は進んでいますが、産生される抗体のレパートリーの個人差がワクチン接種後の変異株への防御能力に与える影響は明らかになっていません。

大阪公立大学大学院 獣医学研究科の安木 真世准教授らと医学研究科の城戸 康年教授ら、大阪国際感染症研究センターの共同グループは、抗体産生がピークとなる新型コロナワクチン接種後17日～28日の血液を採取し、産生された抗体のレパートリーを一人ずつ調べました。その結果、抗体がワクチン抗原である新型コロナウイルススパイクタンパク質のどの部分を標的とするかにより、主に**3つのタイプに分類**されることが判明しました(図1)。

さらに、N末端領域(NTD)^{*1}を主な標的とするタイプでは受容体結合領域(RBD)^{*2}を主な標的とするタイプに比べて**デルタ株への防御能力が低い**こと、感染増強抗体^{*3}の有無は、変異株への防御能力に影響がないことを、細胞への感染実験で明らかにしました。

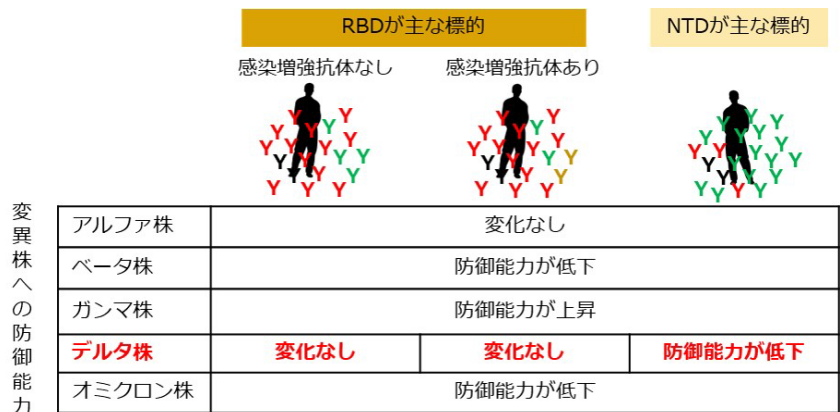


図1 3つの抗体レパートリーとWuhan株と比較した際の変異株への防御能力の相関

本研究成果は、2023年9月4日に国際学術誌「Vaccine」のオンライン速報版に掲載されました。

単離された抗体1つ1つ(モノクローナル)の性状に関しては世界的に多くの知見が得られていますが、個人の血清レベル(ポリクローナル)で変異株への反応性を評価した研究は世界でも例がありません。今後のワクチンデザインに対する重要な基盤知見になり得る成果だと考えています。



安木 真世准教授

<研究の背景>

新型コロナワクチン接種により産生される抗体のうち、ウイルススパイクタンパク質の受容体結合領域（RBD）と N 末端領域（NTD）に結合する抗体は、感染や発症、重症化を防ぐ重要な役割を担います。抗体レパートリーは血清毎に（すなわち個人毎に）多様性に富んでおり、レパートリーが変異株への防御能力に影響することが示唆されているものの、全容は明らかではありませんでした。

<研究の内容>

本研究では、ファイザー製 BNT162b2 ワクチン接種者 16 名の血清を用いて各血清のウイルス防御における主要標的領域を決定し、さらに変異株に対する防御能力との関係性を評価しました。

実験は哺乳類細胞を用いたウイルス感染実験を基盤として行われました。まず、血清に人工合成した RBD または NTD タンパク質を吸着させることで、Wuhan 株に対する防御能力の変化から抗体のレパートリーを調べました。その結果、3 血清は合成 NTD タンパク質吸着時に、13 血清は合成 RBD タンパク質吸着時に、もう一方のタンパク質吸着時と比較してウイルスへの防御能力が減少しました。したがって、3 血清は NTD が、13 血清では RBD がそれぞれウイルス防御における主要標的であることが分かりました。さらに、RBD を主要標的とする 13 血清のうち、4 血清は合成 NTD タンパク質吸着時の防御能力がタンパク質非吸着時と比べて高かったことから、感染増強抗体を持つことが示唆されました（図 2）。

次に、新型コロナウイルスの各変異株（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、オミクロン）に対する防御能力を、抗体レパートリーごとに調べました。3 タイプとも、Wuhan 株に対する防御能力と比較して、アルファ株では同程度、ベータ株とオミクロン株では低下、ガンマ株では増加することが分かりました。一方、デルタ株では RBD を主要標的とする 2 タイプ（感染増強抗体あり／なし）では、防御能力は Wuhan 株のそれと同程度であるのに対して、NTD を主要標的とするタイプでは低下することが確認されました。以上の結果から、NTD を主要標的とする血清では、Wuhan 株と比較してデルタ株への防御能力が低いことが分かりました。さらに感染増強抗体の有無は変異株への防御能力に影響しないことが示唆されました。

<今後の展望>

本研究で用いた血清数は 16 であるため、結果は限定的であり、解釈を一般化することは困難です。また、抗体産生量がピークとなる 1 点における結果のため、時間経過とともにどのような変化が認められるのか定かではありません。今後、これら課題について 1 つ 1 つ明らかにしていくことで、個人の抗体レパートリーと変異株に対する防御能力との関係性の詳細を解明することが重要であると感じています。

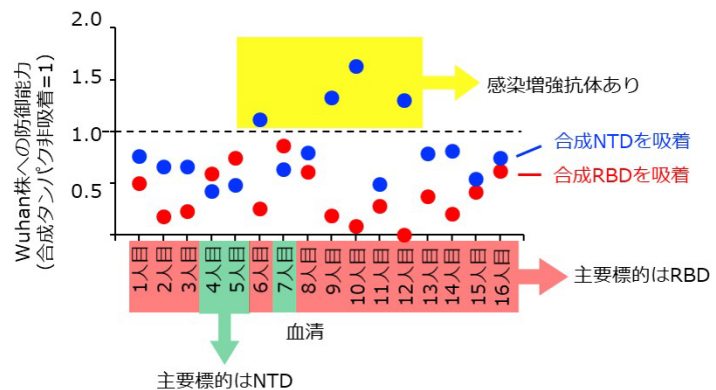


図 2 Wuhan 株への防御能力試験

縦軸が大きいほど血清のウイルスへの防御能力が高いことを意味する。

<掲載誌情報>

【発表雑誌】 Vaccine

【論文名】 Characteristics of epitope dominance pattern and cross-variant neutralisation in 16 SARS-CoV-2 mRNA vaccine sera

【著者】 Mayo Yasugi, Yu Nakagama, Natsuko Kaku, Yuko Nitahara, Noritoshi Hatanaka, Shinji Yamasaki, Yasutoshi Kido

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.08.076>

<資金情報>

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）研究費（JP20wm0125003、JP20he1122001、JP20nk0101627、JP20jk0110021）ならびに日本学術振興会（JSPS）科研費（22K15927）からの支援を受けて行われました。

<用語解説>

- ※1 N 末端領域 (NTD) …N-terminal domain の略。新型コロナウイルスのエンベロープ（外殻を形成する脂質二重膜）上に突出するスパイクタンパク質の一部分のこと。この部分に対する抗体はウイルス感染を防御する中和抗体とウイルス感染を増強する感染増強抗体の2種類が報告されている。
- ※2 受容体結合領域 (RBD) …Receptor binding domain の略。新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の一部分のこと。ウイルスが哺乳類細胞に結合する際、哺乳類細胞の受容体に結合する領域であり、ウイルス感染の第一歩を司る。この部分に対する抗体は受容体へのウイルス結合を阻害することで感染を防御する中和抗体として知られている。
- ※3 感染増強抗体…NTD の一部分に対する抗体。結合することで受容体結合領域が安定して露出されるため、ウイルスの哺乳類細胞への結合能力が増強し、その結果感染効率が増す。

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院 獣医学研究科
准教授 安木 真世（やすぎ まよ）
TEL : 072-463-5709
E-mail : shishimaru@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課
担当：竹内
TEL : 06-6605-3411
E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp