

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

加藤 正樹

専攻分野：疾患バイオマーカー・標的分子制御学

コース：

指導教授：鈴木(黒川)真奈絵

主論文の題目：

Effects of Vaccine-Acquired Polyclonal Anti-HBs Antibodies on the Prevention of HBV Infection of Non-Vaccine Genotypes

(ワクチン接種で獲得されたポリクローナルHBs抗体による、接種ワクチンと異なるジェノタイプのB型肝炎ウイルス感染予防効果)

共著者：

Susumu Hamada-Tsutsumi, Chiaki Okuse, Aiko Sakai, Nobuyuki Matsumoto, Masaaki Sato, Toshiyuki Sato, Mitsumi Arito, Kazuki Omoteyama, Naoya Suematsu, Kazuki Okamoto, Takanobu Kato, Fumio Itoh, Ryo Sumazaki, Yasuhito Tanaka, Hiroshi Yotsuyanagi, Tomohiro Kato, Manae S. Kurokawa

緒言

本邦におけるB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus, HBV) 感染の主原因であった産道感染は1986年に開始された母子感染対策事業により減少したが、父親由来または不明経路による幼児期の感染が慢性肝炎の原因となっている。このためHBワクチンの定期接種が2016年10月より開始された。HBVは遺伝子変異により複数のジェノタイプ(A-J)に分類される。本邦ではジェノタイプCおよびBの感染が各々82%、14%と大半を占めるが、近年青年期のジェノタイプAの感染増加が問題となっている。本研究では、現在国内で使用可能な2種類のHBワクチンであるヘプタバックスII(ジェノタイプA由来)またはビームゲン(ジェノタイプC由来)を接種し獲得されたポリクローナルHBs抗体が、接種ワクチンと異なるジェノタイプのHBVの感染を予防出来るかについて試験管内で検討した。

方法・対象

ジェノタイプA由来HBワクチンを接種した健常人196例、およびジェノタイプC由来HBワクチンを接種した健常人148例、およびHBワクチン未接種であった健常人130例より、同意のもとに血清を採取した。本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を得た後に施行した(第2613号)。

ジェノタイプA由来HBワクチンを接種し臨床検査(ステイシア CLEIA法、LSIメディエンス社、またはアーキテクトオーサブ法、アボット社)でHBs抗体陽性を示した血清(gtA血清)、およびジェノタイプC由来HBワクチンを接種し臨床検査(アーキテクトオーサブ法)でHBs抗体陽性を示した血清(gtC血清)について、ジェノタイプC由来HBs抗原(gtC抗原)およびジェノタイプA由来HBs抗原(gtA抗原)との反応性をELISAにて測定した。さらにgtA血清をgtC抗原にて、gtC血清をgtA抗原にて吸収し、同一ジェノタイプ由来HBs抗原に対する反応性をELISAで測定した。またgtA血清およびgtC血清によるHBVの中和能を検討するため、HBVジェノタイプCを各血清と反応後にヒト初代肝細胞に感染させ、培養17日目の培地中のHBV-DNAコピー数を定量PCRで測定した。

gtA血清とgtC血清の各ジェノタイプのHBs抗原に対する反応性の差は、Wilcoxon符号順位検定にて算出した。両血清のgtA抗原とgtC抗原に対する反応性の相関は、Spearman順位相関係数にて算出した。gtA抗原とgtC抗原による吸収率の差は、異なる血清間ではWilcoxon符号順位検定、同一血清間ではStudent-*t*検定にて算出した。gtA血清とgtC血清のHBVジェノタイプCに対する中和能の差は、Student-*t*検定にて算出した。

結果

gtA抗原およびgtC抗原に対する反応において、HBワクチン未接種HBs抗体陰性血清の平均+2×標準誤差をカットオフとした。その結果、gtA血清147例中135例がgtA抗原に対し陽性であり、そのうち134例がgtC抗原に対し陽性であった(99.3%)。gtC血清は120例全例がgtC抗原、gtA抗原の両者に対し陽性であった(100%)。gtA血清135例のgtA抗原とgtC抗原に対する反応は強い相関を示し($\rho=0.989$, $p<0.01$)、gtC血清120例も同様であった($\rho=0.953$, $p<0.01$)。各血清の同一ジェノタ

イプ由来の HBs 抗原による吸収率を 100%としたところ、gtA 血清 10 例の gtC 抗原による吸収率の平均±標準誤差は $96.4 \pm 6.5\%$ ($p < 0.01$)、gtC 血清 10 例の gtA 抗原による吸収率は $96.0 \pm 2.6\%$ ($p < 0.001$)であった。故に、各々 3.6%、4.0%の HBs 抗体は接種ワクチンのジェノタイプの HBs 抗原に対し特異的に反応していた。HBV ジェノタイプ C の中和試験では、血清の HBs 抗体価が最終濃度 100 mIU/mL になるよう調整した場合、gtA 血清 4 例は gtC 血清 3 例とほぼ同等の感染阻止率を示した (92.8% vs. 95.4%, $p = 0.44$)。しかし 30 mIU/mL に希釈した場合、gtA 血清は gtC 血清より低い感染阻止率を示した (60.2% vs. 90.2%, $p < 0.05$)。

考察

ジェノタイプ A および C 由来の HB ワクチンを接種し獲得されたポリクローナル HBs 抗体は、接種ワクチンと異なるジェノタイプの HBs 抗原に対し十分な結合能を示した。接種ワクチンと同一ジェノタイプ由来の HBs 抗原への反応性と、異なるジェノタイプ由来の HBs 抗原への反応性は、非常に高い相関を示した。検討したほぼ全ての血清において、異なるジェノタイプ由来の HBs 抗原による吸収率が 90%以上を示したことから、HBs 抗体レパトワの 90%以上はジェノタイプ間に共通のエピトープを認識し、接種ワクチンと異なるジェノタイプの HBV の感染防御に働くと考えられた。

しかし、ポリクローナル HBs 抗体レパトワの一部は、接種ワクチンのジェノタイプ由来の HBs 抗原に特異的に反応した。HBs 抗体価が高値の際、gtA 血清と gtC 血清は同等の HBV ジェノタイプ C の中和能を示したが、HBs 抗体価が比較的 low 値の際、gtA 血清は gtC 血清より低い HBV ジェノタイプ C の中和能を示した。ポリクローナル HBs 抗体の抗体価は、時間経過と共に低下することが知られている。接種ワクチンと異なるジェノタイプの HBV 感染を予防するためには、高い HBs 抗体価を維持する必要があると考えられた。

結論

HB ワクチンを接種し HBs 抗体陽性となった血清は、接種ワクチンと異なるジェノタイプの HBV の感染も防御出来る可能性が高い。しかし、接種ワクチンと異なるジェノタイプの HBV 感染を予防するためには、高い HBs 抗体価を維持する必要があると考えられた。

