



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	腎移植レシピエントにおけるSARS-CoV-2 mRNAワクチンの効果についての検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	川代, 啓太
Description	配架番号 : 2891
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16399号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95388
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KAWASHIRO_Keita_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の選考分野の名称 博士（医 学） 氏 名 川代 啓太

学 位 論 文 題 名

腎移植レシピエントにおける SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの効果についての検討

(Study about effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in kidney transplant recipients)

【背景と目的】重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）感染症は、2019 年に中国の武漢で初めて確認され、世界を席卷するパンデミックに至った。この新型ウイルスに対して世界初の mRNA ワクチンが実用化され、このワクチン接種により健常者においては SARS-CoV-2 に対する免疫能を獲得し死亡率は著明に低下した。一方、腎移植レシピエントにおいては免疫抑制状態のため、健常者よりも重症化リスクが高いと報告されているが、腎移植レシピエントの mRNA ワクチンによる効果については明らかではなかった。さらに、ワクチン接種により腎移植レシピエントにおける SARS-CoV-2、特に流行中のオミクロン株への免疫反応を検討した研究はほとんど存在しなかった。本研究の目的として、腎移植レシピエントにおけるワクチン接種後の SARS-CoV-2 への免疫反応の検討と、ワクチンの感染予防効果についての検討を目的とした。

【対象と方法】1996 年から 2021 年までに北海道大学で腎移植を受けたレシピエント 403 名のデータを後方視的に検討した。

検討 1：ワクチン接種後の獲得免疫反応についての検討

腎移植後に SARS-CoV-2 の mRNA ワクチン 3 回接種した未感染レシピエント 73 名と、同じく mRNA ワクチン 3 回接種した健常者 17 名を対象に、抗体価、中和力価、細胞性免疫反応について検討した。中和力価は武漢型 WT、オミクロン BA. 1、BA. 5 の生ウイルスを用いた中和アッセイにより評価した。細胞性免疫は PBMC を WT、BA. 1、BA. 5 のスパイク蛋白抗原を含むペプチドで刺激し、細胞内染色を用いてスパイク特異的非ナイーブ CD4/CD8+T 細胞の発現頻度を評価した。オミクロン対応ワクチンを追加接種した未感染レシピエント 19 名、対照群 6 名の抗体価、BA. 5 に対する中和力価と、XBB. 1. 5 対応ワクチンを追加接種した未感染レシピエント 11 名の抗体価、XBB. 1. 5 株、EG. 5. 1 株、BA. 2. 86 株に対する中和抗体価を検討した。

検討 2：ワクチンの感染予防効果についての検討

mRNA ワクチンの感染予防効果を検討するため、2022 年以降に SARS-CoV-2 感染した腎移植レシピエント 38 名で、感染前にワクチン接種していた 30 名と、ワクチン接種歴のない 8 名における感染時の重症度の比較と、感染前後の抗体価、BA. 5、BA. 2. 86 株に対する中和力価について比較検討を行なった。

【結果】検討 1：腎移植レシピエントの mRNA ワクチン 3 回目接種後の IgG 抗体価、WT、BA. 1、BA. 5 に対する中和力価はいずれも健常群よりも有意に低下していた。また、ウイルスの変異に伴い、両群で中和力価が有意に低下した。細胞性免疫分析では、3 つの変異体に対するスパイク特異的非ナイーブ CD8+T 細胞の発現頻度が腎移植レシピエント群で有意に減少した。逆に、レシピエントにおけるスパイ

ク特異的 Th2 CD4+ T 細胞の発現頻度は、健常群よりも高かった。19 人のレシピエントと 6 人の健常群がオミクロン対応ワクチンを追加接種し、両群で IgG 抗体価および中和力価の上昇をもたらした。その後、11 人のレシピエントと 5 人の健常群が XBB1.5 対応ワクチンを追加接種し、レシピエントでは XBB. 1.5 だけでなく EG. 5.1 および BA. 2.86 に対する中和抗体価も上昇した。レシピエントは 3 回目のワクチン接種で BA. 5 に対する十分な免疫を獲得しなかったが、オミクロン対応ワクチンと XBB1.5 対応ワクチン接種後にはオミクロン変異株に対する液性免疫が有意に増加した。

検討 2：重症度については、ワクチン接種群は軽症 29 名、中等症 1 名、未接種群は、軽症 4 名、中等症 4 名であり、未接種群で中等症例が有意に多かった。また、今回の検討では重症例はいなかった。抗体獲得率は、ワクチン接種群で 90%、未接種群で 12.5%とワクチン接種群で有意に高かった。さらに、10 名の腎移植レシピエントの感染前後での抗体価を比較したところ、感染後に有意に抗体価の上昇を認めた。BA. 5 に対する中和力価は全例で上昇を認め、BA. 2.86 に対する中和力価も有意な上昇を認めた。

【考察】本研究は腎移植レシピエントにおいて mRNA ワクチン 3 回目接種後のオミクロン変異株に対する中和抗体価と T 細胞応答、そしてオミクロン対応ワクチン、XBB. 1.5 対応ワクチン接種後の中和抗体価を検討したはじめての研究である。まず、ワクチン 3 回目接種後の液性免疫能を評価するため、抗体価、中和抗体価について検討した。腎移植レシピエント抗体獲得率は、健常群に比べ有意に低かった。また、SARS-CoV-2 に対する中和抗体価においても健常群よりも有意に低く、さらに、ウイルスが変異するにつれて中和抗体価が低下していることから、ウイルスが変異するにつれて感染リスクが高まることが示唆された。次に過去に報告のないワクチン 3 回目接種後の BA. 5 に対する細胞性免疫能について評価した。CD4+T 細胞の反応については、腎移植レシピエントにおける BA. 5 に対するスパイク特異的 Th1 細胞の発現頻度は、健常群と同程度であったが、Th2 細胞応答は腎移植レシピエントで有意に高かった。Th2 細胞への偏った分布は重篤な感染症のリスクを高めるとされており、当研究の知見からは腎移植レシピエントは SARS-CoV-2 感染の重症化リスクが高いことが示唆された。また、CD8+T 細胞の反応についても、腎移植レシピエントでは健常群と比較して、SARS-CoV-2 に特異的に反応する CD8+T 細胞の割合が有意に少なかった結果からも、腎移植レシピエントでより重症化リスクが高い可能性が示唆された。さらに、腎移植レシピエントにおけるオミクロン対応ワクチンと XBB. 1.5 対応ワクチンの効果について評価した。オミクロン対応ワクチン接種により、抗体価及び中和抗体価の有意な上昇をもたらした。また、XBB. 1.5 対応ワクチン接種により、抗体価の上昇と XBB. 1.5 だけではなく、EG. 5.1、BA. 2.86 に対する中和抗体価の有意な上昇を認めた。このことから、腎移植レシピエントは更新された継続的なワクチン投与で、その後に出現する新規の変異株の感染も予防できる可能性が示唆された。次に、腎移植レシピエントにおけるワクチンの感染予防効果について検討した。ワクチン接種を受けた方が、未接種群と比較して有意に SARS-CoV-2 重症度が低かった。感染後の抗体獲得については、ワクチン接種群では 90%で抗体獲得できていたが、未接種群では抗体獲得されなかった。また、ワクチン 3 回接種した腎移植レシピエントにおいて、感染前後の抗体価を比較したところ、3 回接種でも十分な抗体価が得られなかった患者においても感染後に著明に抗体価が上昇した。これらの結果は、腎移植患者はワクチン接種により獲得する抗体価は健常人より低い、そのブースター効果は期待できワクチン接種の意義が示された。

【結論】腎移植レシピエントは健常者よりも獲得免疫は低下しているが、更新されるワクチン接種を続けていくことで、免疫反応が誘導され、重症化も抑制することができる。