

当センター職員の血清を用いた新型コロナウイルスワクチン接種前後の抗体価の変動

藤原 卓士^a, 山崎 貴子^b, 河上 麻美代^a, 浅倉 弘幸^a, 林 真輝^c, 永野 美由紀^a, 熊谷 遼太^a,
原田 幸子^a, 鈴木 愛^a, 天野 有紗^a, 黒木 絢士郎^a, 北村 有里恵^a, 小杉 知宏^d, 磯貝 まや^a,
三宅 啓文^e, 横山 敬子^f, 鈴木 淳^g, 鈴木 仁^h, 千葉 隆司ⁱ, 新開 敬行^e,
長島 真美^a, 貞升 健志^e, 吉村 和久^e

2019年末、中国に端を発した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、ウイルスの変異を繰り返しながら未だ世界中で流行している。感染を広げる新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対抗する方法の一つとしてワクチン接種がある。ワクチンを接種することで体内の免疫反応が誘導される。その結果、抗体が産生され感染しにくくなり、新型コロナウイルスに感染したとしても重症化しにくくなることが期待されている。今回、複数回のワクチンを接種したセンターの職員を対象に一定の期間ごとに採血を行い、得られた血清中の抗体価を市販の抗体検査試薬を用いて測定した。抗N抗体価は全ての血清で陰性であったが、抗S抗体価はワクチンを接種する度に値が高くなっていった。他集団のデータと比較を行った結果、我々のデータとほぼ同じスパンで測定された抗体価の減衰率、上昇率は概ね似た値を示した。

キーワード：新型コロナウイルス， mRNAワクチン， 抗体価， SARS-CoV-2， COVID-19， 抗S抗体， 抗N抗体

はじめに

2019年12月、中国武漢市で発生したCOVID-19は世界中で感染者が確認され続けており、2年以上が経過した2022年現在も未だ終息する兆しが見えない。COVID-19の病原体ウイルスである新型コロナウイルス， SARS-CoV-2は様々な部位に変異を起こしながら感染拡大を続け、日々多くの人々を不安に陥れている。

国境を越えて広がり続けるCOVID-19に対し、人類は様々な対策を打ち出してきた。その一つとしてmRNAワクチン等がある。これまでのワクチン^{1,2)}には、弱毒化したウイルスや細菌を原材料とする生ワクチン、不活化処理により感染力を失わせたウイルスや細菌を原材料とする不活化ワクチン、細菌が産生する毒素から毒性を失わせたトキソイドなどがある。これらはいずれにおいても病原体となる細菌やウイルスの一部、または加工したものを接種することで人体の免疫作用を促し、抗体ができる仕組みである。これに対し、今回実用化されたCOVID-19 mRNAワクチンはウイルスを作る遺伝情報を含む遺伝子を接種する点で大きく異なっている。ワクチンが細胞に取り込まれると、

mRNAの情報を元に体内でウイルスの感染に寄与する部分であるスパイクタンパク質が産生される。そのスパイクタンパク質に対し、中和抗体が産生され細胞性免疫応答が誘導されることで、人体がCOVID-19に対する抵抗力を獲得することができると考えられている。

現在日本で供給されているmRNAワクチンはファイザー社および、武田/モデルナ社の2種類がある。日本ではこれら2種類のワクチンは医療従事者には2021年2月17日から、高齢者には2021年4月12日から提供されており、既に国民の多くが3回以上の接種をしている³⁾。通常、ワクチン接種による免疫力の変化を評価する方法として、接種者から採血を行い、その血清中のワクチンに対する抗体価を測定する方法がある。これらのワクチンは歴史上初めて使用された種類のものであるため、ワクチン接種による抗体価の変化の記録は少ない。今回COVID-19 mRNAワクチンを接種した当センターの職員から定期的に採血を行い、市販の抗体検査試薬を用いて抗体価を測定したのでその結果を報告する。

^a 東京都健康安全研究センター微生物部ウイルス研究科

169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

^b 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部環境衛生研究科

^c 東京都健康安全研究センター食品化学部食品添加物研究科

^d 当時：東京都健康安全研究センター微生物部ウイルス研究科

^e 東京都健康安全研究センター微生物部

^f 東京都健康安全研究センター微生物部食品微生物研究科

^g 東京都健康安全研究センター微生物部病原細菌研究科

^h 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部生体影響研究科

ⁱ 東京都健康安全研究センター企画調整部健康危機管理情報課

実験方法

1. 供試材料

当センターで同意の得られた職員20名からワクチン接種前、1回目接種10日後、2回目接種直後、その3週間後、2ヶ月後、6ヶ月後、8ヶ月後、3回目接種10日後、1ヶ月後に採血を行った。得られた血液について3,000rpmで5分間遠心処理を行い、血清を得た。

(倫理的配慮：東京都健康安全研究センター倫理委員会にて承認されている、3健研健381号)

2. 測定方法

SARS-CoV-2抗N抗体は、SARS-CoV-2 IgG 試薬 (Abbott 社) を用いて測定し、抗体価が 1.4 Index 未満を陰性、1.4 Index 以上を陽性とした。また SARS-CoV-2 抗 S 抗体は、SARS-CoV-2 IgGII Quant 試薬 (Abbott 社) を用いて測定し、抗体価が 50.0 AU/mL 未満を陰性、50.0 AU/mL 以上を陽性とした。いずれも添付文章に従い、ARCHITECT アナライザー i1000SR (Abbott 社) により測定した。

結果及び考察

1. 当センター職員の抗体価

当センター職員から得られた血清について、SARS-CoV-2 IgG 試薬および SARS-CoV-2 IgG II Quant 抗体検査用試薬を用いて測定を行った (表 1)。一般に抗 N 抗体価の上昇はコロナウイルスへの感染を表し、抗 S 抗体価の上昇はワクチン接種によるものと考えられている。

血清中の抗 N 抗体価については今回測定した全ての血清において陰性であった。抗 S 抗体価は、ワクチン接種前で 19 名分を測定し 18 名が 0.0-8.8 AU/mL で陰性だったが、1 名が 238.3 AU/mL と陽性を示した。ただしこの 1 名の抗 N 抗体は陰性であったので、SARS-CoV-2 に感染していない可能性も考えられた。1 回目接種 10 日後では 17 名分を測定し、11 名が 0.0-44.7 AU/mL と陰性を示したのに対し、6 名が 75.5-300.5 AU/mL と陽性を示した。2 回目接種直後以降は、全ての検体が抗 S 抗体陽性を示した。

次に、得られた抗 S 抗体価について常用対数を取り、各職員を特定することなく採血時期に対してプロットを行った。また各々の採血時期で全員の抗体価の平均値をとり同様にプロットした (図 1)。抗 S 抗体価の常用対数の平均値は、ワクチン接種前と 1 回目接種 10 日後ではそれぞれ 0.2 および 0.9 であり、ほとんど値の上昇は見られなかった。2 回目接種直後 (1 回目接種から 3 週間後に相当) とその 3 週間後では、3.2 および 4.0 と急激に上昇した。特に 1 回目接種 10 日後から 2 回目接種直後の間はわずか 10 日間で抗体価は 100 倍以上上昇した。2 回目接種 2 ヶ月後、6 ヶ月後、8 ヶ月後ではそれぞれ 3.5、3.0、2.8 と 2 回目接種 3 週間後の平均値からゆるやかな減少が確認された。3 回目接種 10 日後の値は 4.5 と再び上昇し、今回の測定期間の中で最大の値を示した。

採血時毎の抗体価の常用対数値のばらつきに着目する

と、1 回目接種 10 日後と 2 回目接種直後はそれぞれ 0.0-2.5、2.4-4.0 と値の幅が大きかった。それ以降の値については、2 回目接種 3 週間後、2 ヶ月後、6 ヶ月後、8 ヶ月後、3 回目接種 10 日後、1 ヶ月後の順にそれぞれ 3.5-4.5、3.1-4.0、2.3-3.4、2.2-3.3、4.0-4.8、4.1-5.1 であった。ワクチン接種による惹起と時間経過による減衰から、抗体価は増減があるもののばらつきを表す抗体価の幅はほぼ 1.0 前後に納まっていた。今回の対象者については、男女比は 1:1、その年齢層は 20 代から 50 代とある程度の幅を持っていたが、測定により得られた抗体価のばらつきは比較的小さいものであった。歴史上前例のない mRNA ワクチンであったが、対象者の個人差による影響は著しく小さく、抗体を効率的に産生させる効果を有していると考えられた。

2. 他集団との抗 S 抗体価の比較

母集団の性質および用いた検査試薬は異なるが、東京都医学総合研究所⁴⁾および藤田医科大学病院⁵⁾でワクチン接種後から今回のデータとワクチン接種から経時的に抗 S 抗体価を測定したデータとの比較を行った。東京都医学総合研究所のデータではワクチン 2 回目接種から 2-4 週間が経過した 22 名の平均値が 2,608 AU/mL、2 回目接種から 7 ヶ月が経過した 1,139 名 (前の 22 名とは異なる集団) の平均値が 176 AU/mL となっていた。このデータと近い時期に測定した我々のデータは、ワクチン 2 回目接種から 3 週間後の 19 名の平均値が 2,280.3 AU/mL、2 回目接種から 8 ヶ月後の 15 名の平均値が 773.3 AU/mL であった。それぞれの抗体価の減衰率を算出すると、前者では 1/14.8、後者では 1/14.4 となりほぼ同様の値を示した。また藤田医科大学病院のデータでは、同一の集団においてワクチン 2 回目接種 14 日後の抗体価から 3 回目接種 14 日後の抗体価と、2 回目接種約 6 ヶ月後の抗体価から 3 回目接種 14 日後の抗体価の上昇率がそれぞれ 2.3 倍と 27.9 倍となっていた。我々のデータにはワクチン 2 回目接種 14 日後に相当する値が無いので、後者に相当する 2 回目接種約 6 ヶ月後の抗体価の平均値 1,087.1 AU/mL、3 回目接種 10 日後の抗体価の平均値 38,103.6 AU/mL から上昇率を算出すると 35.1 倍となり、概ね似た値を示していた。

それぞれの集団は異なっているとしても、ワクチンの接種から採血までのスパンが同等であれば、抗体価の推移は概ね似た動きになる可能性が示された。

まとめ

COVID-19 mRNA ワクチンを接種した当センターの職員の血液を用いて、ワクチン接種前後の抗 N および抗 S 抗体価の測定を行った。抗 N 抗体価は全ての血清で陰性であった。ワクチンを接種する度に抗 S 抗体価は上昇し、前回の接種後の抗体価を超える値となっていた。他集団のデータと比較した結果、同等のスパンで測定された抗体価の減衰率、上昇率は概ね似た値をとる可能性が示された。

表 1. ワクチン接種前後の抗S抗体価の測定値

単位 : AU/mL

接種前	1回目接種 10日後	2回目接種 直後	2回目接種 3週後	2回目接種 2ヶ月後	2回目接種 6ヶ月後	2回目接種 8ヶ月後	3回目接種 10日後	3回目接種 1ヶ月後	
0.0	0.0	239.2	3107.2	1262.7	222	176.6	10113.5	11438.2	
0.0	0.0	325.6	4109.7	1465.4	474.6	385.9	18156.0	14482.2	
0.0	0.0	429.6	4427.8	1724.1	502.2	422.5	19792.7	19520.0	
0.0	0.0	466.8	5205.2	2113.7	675.0	431.6	23127.5	20169.6	
0.0	0.0	795.1	5702.5	2344.8	745.4	492.3	24065.7	21277.7	
0.0	0.0	932.6	6349.1	2464.7	778.9	544.4	27933.2	25971.3	
0.0	0.0	1171.0	7138.3	2749.1	806.6	581.3	32471.3	31943.1	
0.0	<u>0.5</u>	1172.6	8812.0	2992.0	871.2	586.8	37231.4	40567.8	
0.0	<u>3.1</u>	1333.5	8875.5	3111.6	930.7	617.7	43996.6	44220.6	
0.0	<u>34.0</u>	1486.3	9306.8	3191.3	952.2	679.6	59492.4	66450.0	
0.0	<u>44.7</u>	1684.5	9860.1	3542.4	973.4	709.8	60311.2	138792.8	
0.0	75.5	1985.5	10197.6	3568.1	1418.7	1164.4	69220.8	-	
0.0	84.0	2679.4	12098.5	3801.9	1621.6	1251.9	69434.6	-	
0.0	90.6	3422.9	12880.0	3894.4	1987.8	1758.0	-	-	
0.0	94.8	3484.1	15246.9	6904.6	2106.4	1796.7	-	-	
0.0	142.8	4360.1	15321.2	6976.9	2326.5	-	-	-	
<u>6.7</u>	300.5	5767.0	17595.1	7813.7	-	-	-	-	
<u>8.8</u>	-	9309.0	27726.5	10741.1	-	-	-	-	
238.3	-	-	28789.3	11172.5	-	-	-	-	
Avg	13.4	51.2	2280.3	11197.3	4307.1	1087.1	773.3	38103.6	39530.3

注) 下線が引かれているのは cutoff 値 50.0 AU/mL 未満

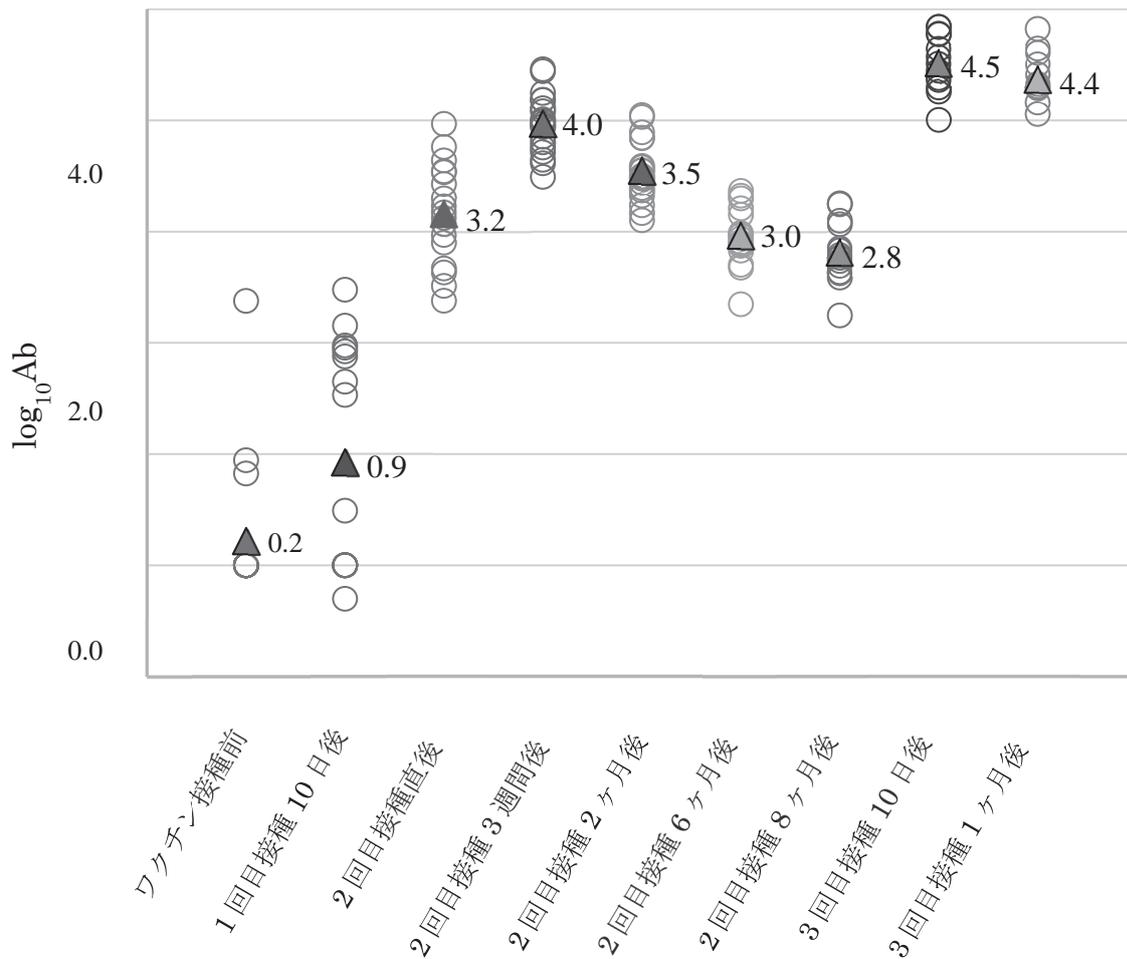


図1. ワクチン接種前後の抗S抗体価の常用対数値
(○は個々の値、△は平均値を表す)

文 献

- 厚生労働省：新型コロナワクチンQ&A ,
<https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0018.html>
(2022年8月15日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- ワクチン.net：生ワクチンと不活化ワクチン,
<https://www.wakuchin.net/about/type.html>
(2022年8月15日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- 首相官邸HP：新型コロナワクチンについて,
<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>
(2022年8月15日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- 公益財団法人東京都医学総合研究所：～ ワクチン接種後7ヶ月で抗体価は大きく減衰している ～,
<https://www.igakuken.or.jp/topics/2021/1119.html>
(2022年8月15日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- 藤田医科大学：ファイザー社の新型コロナワクチン 3回目(追加)接種の抗体上昇効果を確認
<https://www.fujita-hu.ac.jp/news/j93sdv000000d9us.html>
(2022年8月15日現在. なお本URLは変更または抹消の可能性はある)

Elevation in Antibody Titers with Our Center Staff's Serum after SARS-CoV-2 Vaccination

Takushi FUJIWARA^a, Takako YAMAZAKI^a, Mamiyo KAWAKAMI^a, Hiroyuki ASAKURA^a, Miyuki NAGANO^a, Ryota KUMAGAI^a, Sachiko HARADA^a, Ai SUZUKI^a, Arisa AMANO^a, Kenshiro KUROKI^a, Yurie KITAMURA^a, Tomohiro KOSUGI^b, Maya ISOGAI^a, Masaki HAYASHI^a, Hirofumi MIYAKE^a, Keiko YOKOYAMA^a, Takashi CHIBA^a, Jun SUZUKI^a, Takayuki SHINKAI^a, Mami NAGASHIMA^a, Kenji SADAMASU^a, and Kazuhisa YOSHIMURA^a

The coronavirus disease 2019 (COVID-19), which emerged in China at the end of 2019, is spreading globally thanks to SARS-CoV-2 mutations. Vaccination is one method of preventing virus infection. Vaccination stimulates the immune system, resulting in the production of antibodies. It is well known that vaccinated people are difficult to get, which is exacerbated if they are infected with SARS-CoV-2. We collected blood from our institute's vaccinated staff and used commercial antibody kits to measure antibody titers in their serum. Anti-N antibody was negative in all serum samples, but the Anti-S antibody titer increased each time the staff was vaccinated.

Keywords: coronavirus disease 2019, m-RNA vaccine, antibody titers, SARS-CoV-2, COVID-19, anti-S antibody, anti-N antibody

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan

^b Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, at the time when this work was carried out