



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士(医学)
報告番号	甲第2045号
学位記番号	第1431号
氏名	鈴木 智貴
授与年月日	令和6年9月25日
学位論文の題名	<p>Humoral and cellular immune response to second and third severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 mRNA vaccine in patients with plasma cell dyscrasia (形質細胞腫瘍患者における SARS-CoV-2 mRNA ワクチン2回、3回目接種時の液性および細胞性免疫に関する検討)</p> <p>Cancer Medicine 2023; 12: 13135-13144</p>
論文審査担当者	主査： 山崎 小百合 副査： 奥野 友介, 杉浦 健之

論文内容の要旨

背景：重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) に対する mRNA ワクチンは、健常人を対象とした臨床試験でその有効性 (COVID-19 感染予防効果および重症化抑制効果) が示された。しかし、特に形質細胞腫瘍 (plasma cell dyscrasia: PCD) などの造血器悪性腫瘍に伴う免疫抑制状態の患者における SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの有効性についての情報が不足していた。

方法：本研究は、名古屋市立大学病院に通院していた PCD 患者 109 名を対象として、2 回目および 3 回目の mRNA ワクチン接種後の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に対する血清抗体価 (S-IgG) を測定した。十分な液性免疫応答を示す (S-IgG 値が 300 BAU/mL 以上と定義) 患者の割合を評価した。また、経時的な S-IgG 力価の減少の程度も評価した。さらに、細胞性免疫応答を評価するために、T spot discovery SARS-CoV-2 キット®を用いて評価した。これらの検討はシスメックス株式会社との共同研究において実施した。

結果：形質細胞腫瘍患者の 95% は多発性骨髄腫患者であった。年齢中央値は 70 歳 (IQR 63-77) であった。73% の患者は形質細胞腫瘍に対する化学療法を実施中であった。2 回目のワクチン接種後の S-IgG 力価の中央値は 300 BAU/mL で、49.5% が responder と判定された。残りの 38.5% は low-responder, 12% は non-responder と判定された。mRNA ワクチン接種前に抗骨髄腫治療を受けていた患者は、治療を受けていない患者と比較して、有意に S-IgG 力価が低かった。一方で、抗骨髄腫治療を受けていた患者において、特定の薬剤クラス (免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤、モノクローナル抗体) は、S-IgG 力価獲得に明らかな差をもたらさなかった。ただし、B-cell maturation antigen をターゲットとした新規治療を実施された患者 (n=4) は S-IgG 力価が極めて低値であった。

109 名のうち、92 名が 3 回目のワクチン接種効果を評価可能であった。3 回目接種後の S-IgG 力価の中央値は 1940 BAU/mL であり、2 回目接種後と比較して有意な上昇を認めた。また、77% の患者は responder と判定された。

細胞性免疫は 17 名から採取された 24 検体 (2 回目接種後の 12 検体および 3 回目接種後の 12 検体、うち 14 検体は 7 名の患者由来のペア検体) を用いて評価された。細胞性免疫の応答を示した患者の割合は 2 回目接種後で 42%、3 回目接種後で 64% であった。また、7 例のペア検体において 3 回目接種後の検体で有意に細胞性免疫応答が増強した。

結論：本研究は、PCD 患者における液性および細胞性免疫に関するブースター SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種の重要性を示した。また、特定の薬剤クラスが mRNA ワクチンで獲得される液性免疫応答に及ぼす潜在的な影響も明らかにした。

論文審査の結果の要旨

【背景】重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) に対するmRNA ワクチンは、健常人を対象とした臨床試験でその有効性が示された。しかし、特に形質細胞腫瘍 (plasma cell dyscrasia: PCD) などの造血器悪性腫瘍に伴う免疫抑制状態の患者におけるSARS-CoV-2 mRNA ワクチンの有効性についての情報が不足していた。

【方法】名古屋市立大学病院に通院していたPCD 患者109 名を対象として、2 回目および3 回目のmRNA ワクチン接種後のSARS-CoV-2 スパイクタンパク質に対する血清抗体価 (S-IgG) を測定した。十分な液性免疫応答を示す (S-IgG 値が300 BAU/mL 以上と定義) 患者の割合を評価した。さらに、細胞性免疫応答を評価するために、T spot discovery SARS-CoV-2 キットを用いて評価した。これらの検討はシスメックス株式会社との共同研究において実施した。

【結果】対象の95%は多発性骨髄腫患者で年齢中央値は70 歳 (IQR 63-77) であった。2 回目のワクチン接種後のS-IgG 力価の中央値は300 BAU/mL で、49.5%がresponder と判定された。残りの38.5%はlow-responder, 12%はnon-responder と判定された。mRNA ワクチン接種前に抗骨髄腫治療を受けていた患者は、治療を受けていない患者と比較して、有意にS-IgG 力価が低かった。一方で、抗骨髄腫治療を受けていた患者において、特定の薬剤クラス (免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤、モノクローナル抗体) は、S-IgG 力価獲得に明らかな差をもたらさなかった。ただし、B-cell maturation antigen をターゲットとした新規治療を実施された患者 (n=4) はS-IgG 力価が極めて低値であった。109 名のうち、92 名が3 回目のワクチン接種効果を評価可能であった。3 回目接種後のS-IgG力価の中央値は1940 BAU/mL であり、2 回目接種後と比較して有意な上昇を認めた。また、77%の患者はresponder と判定された。細胞性免疫は17 名から採取された24 検体 (2 回目接種後の12 検体および3 回目接種後の12 検体、うち14 検体は7 名の患者由来のペア検体) を用いて評価された。細胞性免疫の応答を示した患者の割合は2 回目接種後で42%、3 回目接種後で64%であった。また、7 例のペア検体において3 回目接種後の検体で有意に細胞性免疫応答が増強した。

【結論】本研究は、PCD 患者における液性および細胞性免疫に関するブースターSARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種の重要性を示した。また、特定の薬剤クラスがmRNA ワクチンで獲得される液性免疫応答に及ぼす潜在的な影響も明らかにした。

【審査内容】15 分間のプレゼンテーションの後、第一副査の奥野教授から、1) S-Ig 値のカットオフ値の決め方、2) T-SPOT 法の特異性や評価の妥当性、3) 形質細胞腫瘍患者における S-Ig 値の健常者との比較、4) 抗 BCMA 二重特異性抗体薬投与患者での S-Ig 低値の信頼性、など計 9 項目の質問がなされた。第二副査の杉浦教授からは、1) mRNA ワクチン以外にどのような種類の COVID-19 ワクチンがあるのか、2) mRNA-1273 ワクチン接種者を除外した場合の前治療薬とワクチン接種後の効果の関連、3) 血清採取期間に幅があることが結果に与えた影響、4) ワクチン接種で COVID-19 に対する免疫が得られない患者への対応、など計 6 項目の質問がなされた。最後に主催の山崎教授から、1) T-SPOT 法で用いた陽性・陰性コントロールは何か、2) T-SPOT 法での刺激抗原と反応時間、3) S-Ig 値は中和活性ではなく結合活性で測定したのか、4) 研究に登録いただいた患者さんで実際に COVID-19 感染した場合の本研究結果との関連は認められたのか、など計 7 項目の質問がなされた。これらの質問に対して、申請者から概ね適切な回答が得られた。本研究により、多発性骨髄腫患者がプロテアソーム阻害薬、免疫調節薬や抗 CD38 抗体薬の投与を受けていても、COVID-19 mRNA ワクチンの 3~4 回目のブースター効果により一定レベルの S-Ig 値の上昇が認められること、さらに少数例ではあるが抗 BCMA 二重特異性抗体薬投与患者においては十分な S-Ig 値に到達しないため感染予防策が重要であることが示唆される結果であった。これらの結果は、実臨床に還元されうる重要な情報発信となっており、本論文の筆頭著者は博士 (医学) の学位を授与するに相応しいと判断した。

論文審査担当者 主査 山崎 小百合

副査 奥野 友介 杉浦 健之