

報道機関 各位

熊本大学

## 2回のオミクロン株対応二価ワクチン（BA.4-5対応型）接種後獲得免疫の経時的変化を解析

### （ポイント）

- 1回目のオミクロン株対応二価ワクチン（従来株/BA.4-5対応型）接種後の血清は、BA.5株に対して良好な中和活性（感染阻害効果）を示しましたが、その中和活性は時間の経過とともに大きく減弱しました。
- 2回目の二価ワクチンを接種した既感染者の血清は、BA.5株、BQ.1.1株、XBB株、XBB.1.5株の各変異株に対し高度～中程度の中和活性を示し、未感染者の血清ではBQ.1.1、XBB、XBB.1.5各株に対する中和活性は低値を示しました。
- 未感染者においては、2回の二価ワクチン接種ではBQ.1.1株やXBB系統株に対し十分な予防効果が得られないことが示唆され、重症化リスクを有する方においては、感染予防策の継続およびXBB.1.5対応一価ワクチンの接種が望まれます。

### （概要説明）

ヒトレトロウイルス学共同研究センターの天野将之特任助教らの研究グループは、2回のオミクロン株対応二価ワクチン（BA.4-5対応型）<sup>\*1</sup>（以下「二価ワクチン」）接種を受けた医療従事者の血清を用いて、感染性BA.5株、BQ.1.1株、XBB株、XBB.1.5株に対する中和活性の経時的変化を解析しました。

その結果、① 1回目の二価ワクチン接種後の血清は、BA.5株に対して良好な中和活性を示す一方、その中和活性は経時的に大きく減弱すること、② 2回目の二価ワクチンを接種したSARS-CoV-2既感染者の血清は、BA.5株及びBQ.1.1、XBB、XBB.1.5各株に対し高度～中程度の中和活性を示すこと、③ 2回目の二価ワクチン接種後の未感染者の血清において、BA.5株に対し1回目接種後経時的に低下した中和活性の回復を認めるものの、BQ.1.1、XBB、XBB.1.5各株に対する中和活性は低値のままであることを明らかにしました。

これらの結果から、特にこれまで感染していない方においては、2回の二価ワクチン接種ではBQ.1.1やXBB系統株に対して十分な感染発症予防効果が得られない可能性が高く、重症化リスクを有する方においては、個々の感染予防策の継続および今秋以降に我が国で接種開始予定のXBB.1.5対応一価ワクチンの接種が望まれます。

本研究成果は令和5年9月1日に英国の国際科学雑誌「Journal of Infection」

(最新(2022年)のインパクトファクター:28.2)にオンライン掲載されました。

### (説明)

**[背景]** ヒトレトロウイルス学共同研究センターの天野将之特任助教らは、地域医療機能推進機構(JCHO)熊本総合病院(島田信也病院長)、国立国際医療研究センター研究所(満屋裕明研究所長)と共同で、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に対するmRNAワクチン接種後の熊本総合病院医療従事者の血清を用いた、ワクチン後獲得免疫に関する長期的解析を2021年より継続しています(参考文献1-5)。

**[研究の内容]** 今回、2022年11月から2023年6月にかけて、二価ワクチンの接種を受けた医療従事者(以下「参加者」)の血清を用いて、オミクロンBA.5株、BQ.1.1株、XBB株、XBB.1.5株に対する中和活性( $NT_{50}$ )\*<sup>2</sup>の経時的な変化を解析しました。

**[成果]** 1回目の二価ワクチンの接種を受けた参加者は149名で、過去に最大4回の起源株対応一価ワクチンを接種後に、二価ワクチンの接種を受けました。また、その内79名が2回目の二価ワクチンの接種を受けています。血清検体は、

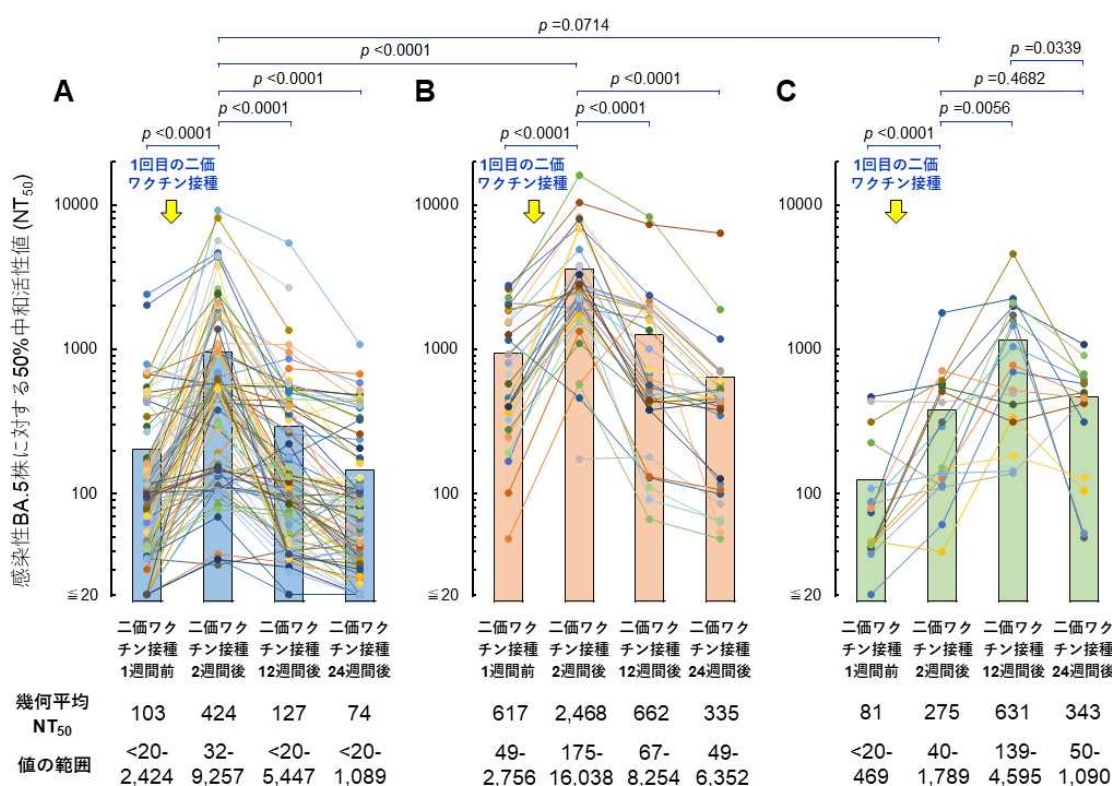
- (i) 1回目の二価ワクチン接種の1週間前
- (ii) 1回目の二価ワクチン接種の2週間後
- (iii) 1回目の二価ワクチン接種の12週間後
- (iv) 1回目の二価ワクチン接種の24週間後(=2回目の二価ワクチン接種の1週間前)
- (v) 2回目の二価ワクチン接種の2週間後

の日程で採血し、それぞれSARS-CoV-2に対する中和活性の評価を行いました。また、評価期間において(A)SARS-CoV-2未感染者群( $n=91$ )、(B)1回目の二価ワクチン接種前に、SARS-CoV-2に感染した群(2022年4月から同年11月にかけて感染、不顕性感感染\*<sup>3</sup>例を含む、 $n=33$ )、(C)1回目の二価ワクチン接種後に、SARS-CoV-2に感染した群(2022年12月から2023年2月にかけて感染、不顕性感感染例含む、 $n=25$ )、の3群にグループ化した上で解析を行いました。

感染性BA.5株と培養細胞を用いた実験の結果、未感染者群において、二価ワクチン接種2週間後の血清では接種1週間前の血清と比較し中和活性が4.1倍上昇しました(幾何平均\*<sup>4</sup> $NT_{50}$ 値が103→424に変化/図1-A)。しかし、接種12週間後および24週間後の血清では、接種2週間後のピーク値と比べそれぞれ70.0%、82.5%の中和活性の低下を認めました(図1-A)。1回目の二価ワクチン接種前の感染者群(以下、「接種前感染者群」)において、接種2週間後の血清では接種1週間前の血清と比較し中和活性が4.0倍に上昇しました(図1-B)。また、接種2週間後血清の幾何平均 $NT_{50}$ 値は2,468で、同時期の未感染者血清の値と比べた場合に5.9倍と非常に高い値を示し、感染後の二価ワクチン接種により著明なブースター効果が発揮されることが分かりました。しかしながら、接種12週間後および24週間後の血清では、(未感染者群と同様に)中和活性は接種2週間後のピーク値と比べそれぞれ72.3%、

86.4%低下しており（図1-B）、二価ワクチン1回接種後の免疫は比較的急速に減弱することが示唆されました。次に1回目二価ワクチン接種後の感染者群（以下、「接種後感染者群」）について評価しました（図1-C）。この群では、1回目の二価ワクチン接種後、平均で33日目に感染が判明しています。また、接種2週間後の血清でのBA.5に対する幾何平均NT<sub>50</sub>値は275であり、未感染者群での424と比べ35.1%低いことが分かりました（図1-A~C）。接種後感染者群における接種12週間後血清の中和活性は、接種2週間後と比べ2.1倍に上昇していましたが、接種24週間後には接種12週間後の値と比べ45.6%の低下を示しました（図1-C）。

図1. オミクロンBA.4-5対応二価ワクチン1回目接種後の、SARS-CoV-2未感染者および感染者血清を用いた、BA.5に対する中和活性の経時的変化



1回目の二価ワクチン接種前後25週間に採取された血清における、感染性オミクロンBA.5株に対する中和活性（NT<sub>50</sub>）の変化を示す。(A)は未感染参加者の血清、(B)は1回目の二価ワクチン接種前にSARS-CoV-2に感染した参加者の血清、(C)は1回目の二価ワクチン接種後に感染した参加者の血清の結果をそれぞれ示す。丸は各参加者のNT<sub>50</sub>値を、また棒グラフは算術平均NT<sub>50</sub>値をそれぞれ示す。同色の丸と線は同一参加者からの血清データであることを示す。下に幾何平均NT<sub>50</sub>値と、NT<sub>50</sub>値の範囲（最小値-最大値）を示す。

次に、1回目の二価ワクチン接種の半年後に2回目の二価ワクチン接種を受けた参加者の血清検体に関して、BA.5株に加えてBQ.1.1株、XBB株、XBB.1.5株といった感染性ウイルスを用い、中和活性の評価を行いました。

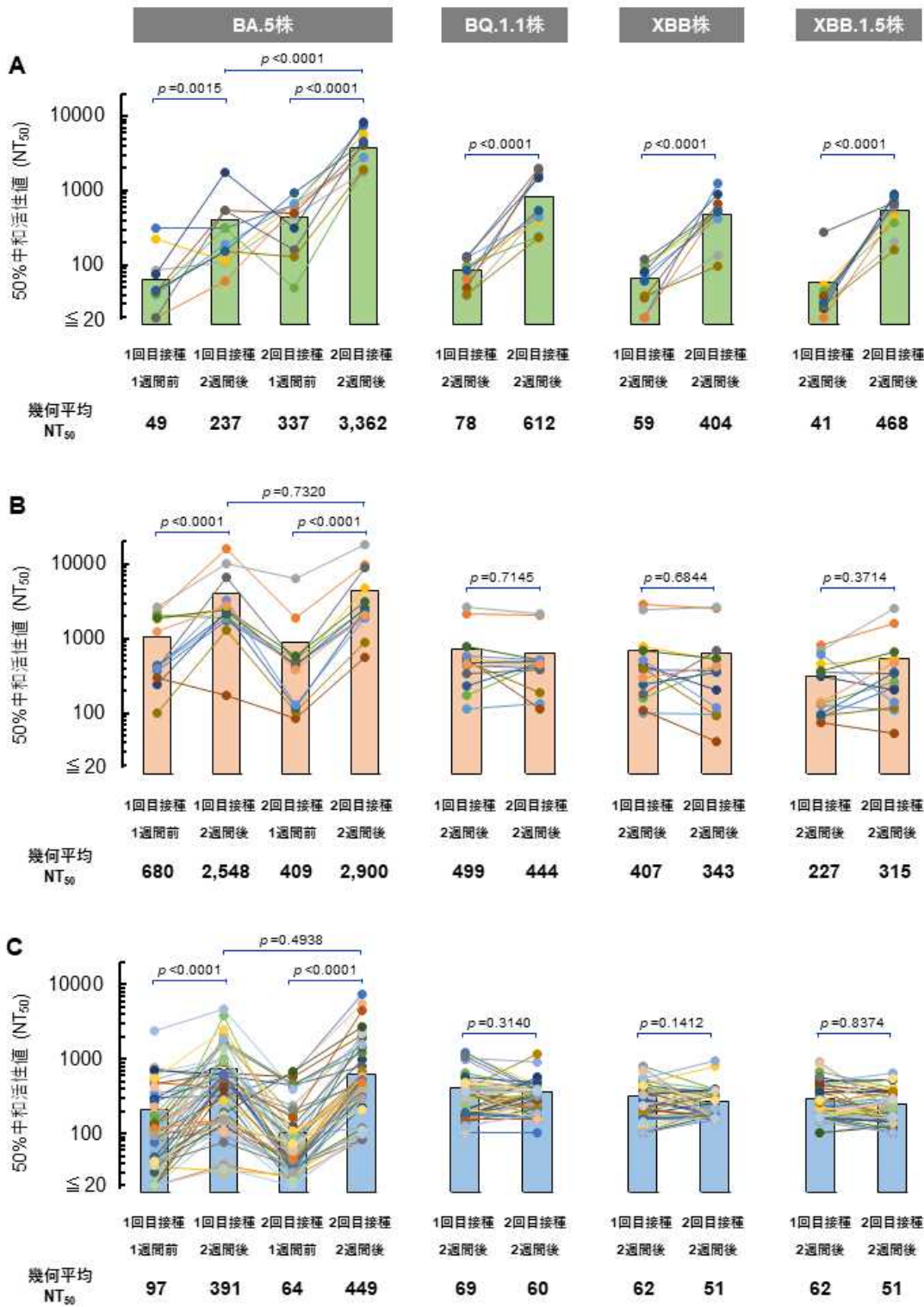
接種後感染者群において、2回目の二価ワクチン接種2週間後血清の中和活性は、いずれの変異株に対しても1回目接種2週間後の血清と比べ有意に上昇しており（BA.5株、BQ.1.1株、XBB株、XBB.1.5株に対する幾何平均NT<sub>50</sub>値が、それぞれ3,362、612、404、468／図2-A、n=11）、感染発症予防効果が期

待されます。また、接種前感染者群では、時間の経過とともに低下したBA.5に対する中和活性が、2回目の二価ワクチン接種2週間後には1回目二価ワクチン接種2週間後のレベルまで回復することが分かりました（幾何平均NT<sub>50</sub>値で2,900／**図2-B左**、n=14）。またBQ.1.1株、XBB株、XBB.1.5株に対する幾何平均NT<sub>50</sub>値はそれぞれ444、343、315と、1回目の二価ワクチン接種後のピーク値と同程度であり（**図2-B中右**）、接種前感染者群において2回目の接種により変異株への中和活性が十分に回復することが示唆されました。

一方、未感染者群において、2回目の二価ワクチン接種によりBA.5に対する中和活性は、1回目の二価ワクチン接種後のピーク値レベルまで回復することが判明しましたが（幾何平均NT<sub>50</sub>値で449／**図2-C左**、n=54）、BQ.1.1株やXBB株、XBB.1.5株に対する幾何平均NT<sub>50</sub>値はいずれも100未満と低値でした（**図2-C中右**）。

この結果より、未感染者において2回のBA4-5対応二価ワクチン接種では、BQ.1.1やXBB系統の変異株に対し十分な感染発症予防効果が得られない可能性が高いと予想され、特に重症化リスクを有する方においては個々の感染予防策の継続、および今秋開始予定のXBB.1.5対応一価ワクチン接種が望ましいと考えられます。

図2. 1・2回目のBA.4-5対応二価ワクチン接種後血清の、BA.5株及び他の変異株に対する中和活性



BA.5株に対する1回目と2回目の二価ワクチン接種前後血清の中和活性と、BQ.1.1/XBB/XBB.1.5各株に対する1回目と2回目の二価ワクチン接種後血清の中和活性を示す。

(A)は1回目の二価ワクチン接種後にSARS-CoV-2に感染した参加者の血清、(B)は1回目の二価ワクチン接種前に感染した参加者の血清、(C)は未感染参加者の血清の結果をそれぞれ示す。丸は各参加者のNT<sub>50</sub>値を、また棒グラフは算術平均値をそれぞれ示す。同色の丸と線は同一参加者からの血清データであることを示す。

[展開] 今秋以降に我が国で接種開始予定のXBB.1.5対応一価ワクチンの効果についても今後詳しく解析します。

### [用語解説]

#### 1. オミクロン株対応二価ワクチン（従来株/BA.4-5 対応型）

今回の研究では全てファイザー/ビオンテック社の「コミナティ」を使用しています。起源株とオミクロン BA.4-5 株のスパイク蛋白質をコードする 2 種類のメッセンジャーRNA (mRNA) が、それぞれ含まれています。

#### 2. 中和活性 (NT<sub>50</sub>)

感染性 SARS-CoV-2 の培養細胞への感染を、50% 阻害 (中和) する血清の希釈倍率です。値が高いほど感染阻害効果が強くなります (NT<sub>50</sub>; 50% Neutralizing Titer の略)。

#### 3. 不顕性感染<sup>ふけんせいかんせん</sup>

病原体に感染したにもかかわらず、臨床的な症状を呈しない状態です。SARS-CoV-2 の場合、ワクチンの接種では出現しない、血清中の SARS-CoV-2 ヌクレオキャプシド抗体の陽性化により診断できます。

#### 4. 幾何平均

算術平均と異なり、各実測値の対数値を足し合わせて実測値の数で割った値を求め、対数を外した値です。

### (論文情報)

論文名: Longitudinal analysis of neutralization in sera from HCWs receiving 2 doses of Omicron BA.4/5-adapted bivalent vaccine

論文名 (和訳): 2 回のオミクロン BA.4/5 株の接種を受けた医療従事者から得られた血清の中和活性に関する長期的解析

著者: Masayuki Amano\*, Yasuko Ichikawa, Shota Matsumoto, Shuzo Matsushita, Shinya Shimada, Hiroaki Mitsuya.

著者: 天野将之<sup>1\*</sup> (\*責任著者)、市川康子<sup>2</sup>、松本翔太<sup>2</sup>、松下修三<sup>1</sup>、島田信也<sup>2</sup>、満屋裕明<sup>3</sup>

(所属: <sup>1</sup>熊本大学、<sup>2</sup>地域医療機能推進機構 (JCHO) 熊本総合病院、<sup>3</sup>国立国際医療研究センター研究所)

掲載誌: Journal of Infection

doi: 10.1016/j.jinf.2023.08.012

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445323004644>

### 参考文献

1. Maeda K., Amano M., Uemura Y., Tsuchiya K., Matsushima T., Noda K. Shimizu Y., Fujiwara A., Takamatsu Y., Ichikawa Y., Nishimura H., Kinoshita M., Matsumoto S., Gatanaga H., Yoshimura K., Oka SI., Mikami A., Sugiura W., Sato T., Yoshida T.,

- Shimada S., Mitsuya H. Correlates of neutralizing/SARS-CoV-2-S1- binding antibody response with adverse effects and immune kinetics in BNT162b2- vaccinated individuals. *Scientific Reports*. 2021; 11(1): 22848.
2. Amano M., Maeda K., Tsuchiya K., Shimada S., Mitsuya H. Third-dose BNT162b2 vaccination elicits markedly high-level SARS-CoV-2-neutralizing antibodies in vaccinees who poorly responded to second dose in Japan. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022; 226(11): 2038-2039.
  3. Amano M., Otsu S., Maeda K., Uemura Y., Shimizu Y., Omata K., Matsuoka M., Shimada S., Mitsuya H. Neutralization activity of Sera/IgG Preparations from fully BNT162b2 vaccinated individuals against SARS-CoV-2 Alpha Beta Gamma Delta and Kappa variants. *Scientific Reports*. 2022; 12(1): 13524.
  4. Amano M., Otsu S., Ichikawa Y., Higashi-Kuwata N., Matsushita S., Shimada S., Mitsuya H. Restoration of neutralization activity against Omicrons BA.2 and BA.5 in older adults and individuals with risk factors following the 4th-dose of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022; 227(1): 161-163.
  5. Amano M., Ichikawa Y., Uemura Y., Matsumoto S., Maeda K., Matsushita S., Shimada S., Mitsuya H. Comparison of neutralization activity against Omicron BA.2/BA.5 in sera from HCWs receiving heterologous/homologous COVID-19 vaccines. *Journal of Infection*. 2023; 86(5): e130-e132.

【お問い合わせ先】

ヒトレトロウイルス学共同研究センター  
抗ウイルス療法・血液疾患研究共同研究講座

担当：特任助教 天野 将之

電話：096-373-6536

e-mail：mamano@kumamoto-u.ac.jp