OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Distinct trajectories of humoral immune responses after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A group-based trajectory analysis
Author(s)	網屋, 沙織
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105296
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨

Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	網屋　沙織
論文題名 Title	Distinct trajectories of humoral immune responses after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A group-based trajectory analysis （自己免疫性リウマチ性疾患におけるSARS-CoV-2 mRNAワクチン後の液性免疫応答の推移:A group-based trajectory analysis）

論文内容の要旨

〔目　的(Objective)〕

自己免疫性リウマチ性疾患（AIRD）患者はSARS-CoV-2感染時の重症化のリスクが高いため、効果的なワクチン戦略が重要である。疾患やその治療薬がワクチンの効果を減弱しうることがこれまでに多数報告されているが、3回以上のワクチン接種の効果や影響する因子についての報告は限られている。そのために今回我々は、AIRD患者のmRNAワクチン接種後の免疫応答の長期的な推移を追跡し、ワクチン効果に影響する臨床的、また免疫学的因子について検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

当院免疫内科通院中のAIRD患者の血清中のSARS-CoV-2に対する中和抗体価(NAb)およびサイトカインを経時的に測定した。また電子カルテから臨床情報を抽出するとともに、患者へワクチン接種や感染歴についてのアンケートを実施した。1回目から5回目までのmRNAワクチン接種後のNAbの推移についてGroup-based trajectory modeling(GBTM)を行い、層別化に関わる臨床的・血清学的因子を検討した。

613名がエントリーし、臨床情報や検体が不足していた例、ワクチン接種前に感染歴があった例、接種前に抗体が陽性であった例を除外し最終的に293名が解析に組み込まれた。mRNAワクチン接種後のNAbについてのGBTMの結果、患者群は①2回接種のみでNAbが十分な上昇を認めそれが維持される群、②3回接種後に十分に上昇する群、③3回以上の接種を行ってもNAbが陽転化しない群の3グループに分けられた。他のウイルスに対するワクチンへの反応を検証するためにインフルエンザウイルスに対する抗体価を測定したところ、観察期間中に新たにワクチン接種が始まったインフルエンザA/Darwin株についてはSARS-CoV-2と同様に①グループで抗体価が高い傾向にあった。一方で観察期間前から継続的にワクチン株に選定されていたインフルエンザB/Phuket株についてはグループ間で有意差が見られなかった。これらの結果から、GBTMによるワクチン効果の層別化は他のワクチンへも応用できる可能性が示唆された。ブレイクスルー感染の影響も考慮し、感染者で陽転化するNucleocapsidに対する抗体が陽性となった患者を除外して再度GBTMを行ったが、グルーピングは同様の結果であり、自然感染による免疫が与える影響は小さいと考えられた。
それぞれのグループに割り付けられやすい臨床的因子について解析したところ、③グループに割り付けられやすい因子としてアバタセプトの使用が挙げられ、②グループに割り付けられやすい因子としてはアバタセプトに加えて加えて高齢であること、ミコフェノール酸モフェチルの使用、ANCA関連血管炎、関節リウマチが挙げられた。血液検査データや血清サイトカインの解析においては、③グループの患者血清ではIL-6やBAFFなど炎症性サイトカインが高い傾向にあった。

〔総　括(Conclusion)〕

AIRD患者におけるSARS-CoV-2 mRNAワクチン接種後の抗体価の推移を5回目まで追跡して解析した結果、患者群は大きく3グループに分けられ、一部の患者では複数回のワクチン接種を繰り返しても十分な液性免疫が得られないことが示された。また臨床的・免疫学的因子との統合解析の結果、グルーピングには年齢、疾患、免疫抑制薬、そして炎症動態が大きく影響していることが示された。本研究は患者個別の臨床的・免疫学的因子を考慮してワクチン接種の時期や免疫抑制薬の休薬期間などの戦略について検討することが必要であることを示唆している。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　網屋　沙織

論文審査担当者	（職）	氏　名	
主　査	大阪大学特任教授	楠崎雅司	署名
副　査	大阪大学教授	新谷康	署名
副　査	大阪大学教授	藤本圭	署名

論文審査の結果の要旨

本論文ではSARS-CoV-2 mRNAワクチンを接種した自己免疫性リウマチ性疾患患者の抗体価推移を長期的に追跡し、ワクチン効果に影響する臨床的、免疫学的因子について検討した。Group-based trajectory modeling(GBTM)を用いて解析した結果、患者群は①2回接種のみで中和抗体価が陽転化する群、②3回接種後に陽転化する群、③3回以上の接種を行っても陽転化しない群の3群に分けられた。

各群に割り付けられやすい臨床的・血清学的因子について解析したところ、②、③の群に割り付けられやすい因子としてアバタセプト・ミコフェノール酸モフェチルの使用、高齢、ANCA関連血管炎、関節リウマチ、IL-6やBAFFなどの炎症性サイトカインが高いことが挙げられた。本研究は患者個別の臨床的・免疫学的因子を考慮してワクチン接種の時期や免疫抑制薬の休薬などを検討する必要性を示唆しており、学位の授与に値すると考えられる。