

新型コロナウイルス mRNA ワクチンの接種時刻は ワクチン接種後の SARS-CoV-2 抗体価に影響しない

～効果的なワクチン接種戦略の提言にむけた科学的根拠を提供～

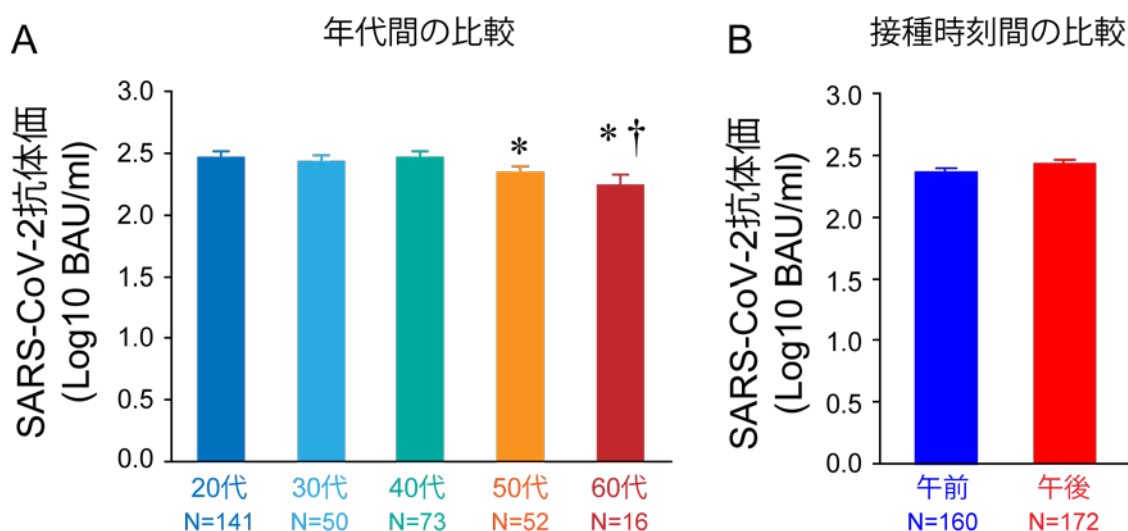
ポイント

- ・医療従事者ではない一般成人男女 332 名を対象とした研究を実施。
- ・モデルナ社製の新型コロナウイルスワクチンの 1 回目接種後の SARS-CoV-2 抗体価を測定。
- ・ワクチン接種時刻のちがいが SARS-CoV-2 抗体価に影響しないことをはじめて確認。

概要

北海道大学大学院教育学研究院の山仲勇二郎准教授、同大学大学院医学研究院の横田 勲准教授、同大学病院血液内科の安本篤史助教、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科の森下英理子教授、東北大学加齢医学研究所の堀内久徳教授の共同研究グループは、モデルナ社製の新型コロナウイルス mRNA ワクチンの1回目接種を行った一般成人男女332名について、ワクチン接種時刻とワクチン接種後に産生される SARS-CoV-2抗体価の関係を参加者の性別、年齢、ワクチン接種からの経過時間、アレルギー症状、既往歴、常備薬の服用、睡眠時間の影響を調整した解析を行い、ワクチン接種後の SARS-CoV-2抗体価がワクチンの接種時刻と関連しないことを初めて明らかにしました。本研究の成果は、新型コロナウイルス感染症に対する効果的なワクチン接種戦略を考える際の科学的根拠になることが期待されます。

なお、本研究成果は、2022年9月27日（月）公開の Journal of Biological Rhythms 誌に掲載（オンライン公開）されました。



SARS-CoV-2 抗体価の年代間[A]、接種時刻間[B]の比較。SARS-CoV-2 抗体価は、対数変換した値を解析に使用。* $p < 0.05$ 、20 歳代との有意差。† $p < 0.05$ 、40 歳代との有意差。

【背景】

私たちの行動（睡眠覚醒）と生理機能には、約 24 時間を 1 周期とする概日リズムが存在し、概日リズムは生物時計機構によって制御されています。ヒトを含め哺乳類の生物時計機構は、脳内視床下部視交叉上核に存在する中枢時計と、全身の末梢臓器に存在する末梢時計から成ります。近年、概日リズムの分子機構および生理機能に影響するメカニズムが解明されてきています。これまでの研究により、ヒトの生体防御システムである免疫機能にも概日リズムが存在することが判明しています。

免疫機能の 1 つである獲得免疫は、特定の抗原を排除する仕組みであり、抗原特異的な抗体を使って病原体を排除します。いわゆるワクチン接種は、弱毒化あるいは不活化した抗原をワクチンとして感染前に接種しておくことで、体内で抗体を産生し、感染後の重症化を予防することができます。

ワクチン接種と概日リズムの関係については、興味深い報告があります。例えば、高齢男性を対象に実施された研究では、朝にインフルエンザウイルスに対する不活化ワクチンを接種した場合、午後にワクチンを接種した場合に比べて、接種後の中和抗体価が上昇することが報告されています。さらに、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンについても、医療従事者を対象にした研究で、ワクチン接種時刻と接種後の中和抗体価の因果関係が報告されています。例えば、ファイザー社製の新型コロナウイルス mRNA ワクチンの場合は、午前接種よりも午後接種の方が SARS-CoV-2 抗体価が上昇、シノファーム社製の新型コロナウイルス不活化ワクチンの場合は、午後接種よりも午前接種の方が SARS-CoV-2 抗体価が上昇することが報告されています。

しかし、これまでの研究は、医療従事者を対象とした研究であった為、シフトワークのような不規則な勤務状態に従事していることが概日リズムや睡眠に影響し、ワクチンに対する免疫応答にも影響する可能性が指摘されていました。また、国内の職域接種で主に用いられているモデルナ社製の mRNA ワクチンの接種時刻とワクチン接種後の SARS-CoV-2 抗体価との関係についても検証されていませんでした。

【研究手法】

今回の研究では、2020 年 7 月 17 日から 9 月 12 日まで北海道大学において実施された職域接種で、1 回目のワクチン接種を行った北海道大学及び小樽商科大学の、接種を希望する学生及び教職員等を対象に実施された臨床研究「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン接種後の抗血小板第 4 因子（PF4）抗体産生と血栓症発症の頻度の追跡調査研究」を通じて取得されたデータを使用し、モデルナ社製の mRNA ワクチンの接種時刻、対象者の年齢、性別、ワクチン接種からの経過時間、アレルギー症状、既往歴、常備薬の服用、睡眠時間と SARS-CoV-2 抗体価の関係について解析しました。

この臨床研究では、北海道大学職域接種で COVID-19 ワクチン接種を受けた方、2 回目の COVID-19 ワクチン接種を受けていない方、本研究の参加に関して同意が文書で得られた方、同意取得時の年齢が 20 歳以上の男女、以前に採血困難と言われたことがない方を対象に本研究への参加者を募り、1 回目のワクチン接種から 2~4 週間後の期間に SARS-CoV-2 抗体価等の測定のための採血、質問票により参加者の年齢、性別、ワクチン接種からの経過時間、アレルギー症状、既往歴、常備薬の服用、睡眠時間について聴取しました。今回の研究では、SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（対数変換後）とワクチン接種時刻（午前、午後）の関係を参加者の性別、年齢、ワクチン接種からの経過時間、アレルギー症状、既往歴、常備薬の服用、睡眠時間の影響を調整した線形回帰分析を行いました。

【研究成果】

線形回帰分析の結果、SARS-CoV-2 抗体価は 20 歳代-40 歳代に比べ、50 歳代および 60 歳代では低

下していました。一方、ワクチン接種時刻は SARS-CoV-2 抗体価と関連しないことを初めて明らかにしました (p1 図)。

【今後への期待】

今回の研究成果は、医療従事者ではない一般成人を対象にモデルナ社製の mRNA ワクチンによる SARS-CoV-2 に対する中和抗体価が、接種時刻の影響を受けないことを初めて明らかにしました。本研究の成果は、「ワクチン接種をいつ行えばよいのか」という疑問に答えると共に、今後のワクチンの効果的な接種戦略を考える際の科学的根拠となることが期待されます。

【謝辞】

本研究における、SARS-CoV-2 抗体価の測定は、AMED (JP20ek0210154) からの資金提供を受けて実施されました。

論文情報

論文名	Time of day of vaccination does not associate with SARS-CoV-2 antibody titer following first dose of mRNA COVID-19 vaccine (ワクチン接種時刻は 1 回目の新型コロナウイルスワクチン接種後の SARS-CoV-2 抗体価と関連しない)
著者名	山仲勇二郎 ^{1,2} 、横田 勲 ³ 、安本篤史 ⁴ 、森下英理子 ⁵ 、堀内久徳 ⁶ (¹ 北海道大学大学院教育学研究院、 ² 北海道大学脳科学研究教育センター、 ³ 北海道大学大学院医学研究院、 ⁴ 北海道大学病院検査・輸血部、 ⁵ 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科、 ⁶ 東北大学加齢医学研究所)
雑誌名	Journal of Biological Rhythms (国際的な時間生物学研究の専門誌)
DOI	10.1177/07487304221124661
公表日	2022 年 9 月 27 日 (火) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院教育学研究院 准教授 山仲勇二郎 (やまなかゆうじろう)

T E L 011-706-3077 F A X 011-706-3077 メール y-yu2ro@edu.hokudai.ac.jp

U R L <http://yamanaka-lab.wixsite.com/chronobiology>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp