

研究テーマ番号	IPSN194002
研究・発明のタイトル	B型肝炎ワクチン免疫応答性に関する遺伝的要因の検出方法
研究分野	診断薬
1) 研究・発明の概要	<p>1) 現在、世界180カ国以上でB型肝炎ウイルス(HBV)の感染防止を目的としてB型肝炎(HB)ワクチンの接種が行われている。日本においても2016年10月からHBワクチンの定期接種が開始されている。日本ではHBVの遺伝子型としてジェノタイプC(HBV/C)がもっと多く、HBV/C由来の組換え沈降B型肝炎ワクチン「ビームゲン」は広く日本で使用されてきたが、ビームゲン接種者の約10%はその中和抗体であるHBs抗体を獲得できないという問題があり、その原因は長らく不明であった。今回、発明者らは、ワクチン超反応群(ビームゲン接種でHBs抗体価が1,000 mIU/mlを超える集団)、ワクチン高反応群(HBs抗体価が100 mIU/mlを超える集団)に着目し、ゲノムワイド関連解析(GWAS)、上流因子解析を行い、ビームゲン応答性に関するCELF2遺伝子およびERG遺伝子を新たに見出した。CELF2遺伝子に存在する1以上の多型を検出することにより、HBワクチンの適正かつ効率的な使用方法の確立が期待できる。</p>
2) 成果概要	<p>2)・発明者らは、ビームゲンワクチンを接種した成人日本人1,193検体についてGWASを行い、B型肝炎ワクチンに対する免疫応答性に関するSNPとして、CELF2遺伝子座におけるSNPを同定した。すなわち、健康な成人ボランティア1,193名(血清HBV表面抗体(HBsAg)陽性者は含まない)に対して、ビームゲンを0、1および6ヶ月後の3回(0.5mL)ワクチン接種し、ワクチン接種前と最終接種の1ヶ月後にHBsAgの産生量を確認した。この1,193名のゲノムDNAサンプルに対してGWASを実施し、4,865個のSNPを選択した。このSNPのうち、免疫応答性の高い者ほど効果量が大きくかつGWASにおいて$p < 0.00001$であったSNPは315個あった。このうち、307個のSNPはすでに報告済のHLA領域に在り、HLA領域外のSNPは8個あった。8個のうち、CELF2遺伝子座にあるSNPがトップヒットでかつ最も低いP値を示したことから本遺伝子座のSNPを選択した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CELF2遺伝子座における1以上のSNPを検出する方法としては、公知の方法(直接配列決定法、PCR法、TaqMan PCR法、RFLP法、ハイブリダイゼーション法など)を用いて行うことが可能である。なお、CELF2遺伝子座のSNPの存在は、ホモまたはヘテロのいずれでもよい。 ・本発明のCELF2遺伝子座のSNPを基に、HBワクチンに対する免疫応答性の陽性率(CELF2遺伝子座の1以上のSNPがある検体の検体全体に占める割合)を調べたところ、日本人成人1,193人中667人がCELF2遺伝子座に1以上のSNPを有していることがわかった(陽性率:55.9%)。



技術紹介シート

	<ul style="list-style-type: none">・HBV/A 由来の組換え沈降 B 型肝炎ワクチンとして「ヘプタバックス」があり、ビームゲンと並んで日本国内で広く使用されている。ビームゲンと同様、健康な成人ボランティア 555 名に対して、ヘプタバックス - II を 0、1 および 6 ヶ月後の 3 回 (0.5 mL) ワクチン接種し、ワクチン接種前と最終接種の 1 ヶ月後に HBsAg の產生量を確認した。この 555 名のゲノム DNA サンプルに対して GWAS をを行い、4,487 個の SNP を選択した。このうち、免疫応答性の高い者ほど効果量が大きくかつ GWAS において $p < 0.00001$ であった SNP は 10 個であり、すべて HLA 領域外かつ CELF2 遺伝子座外の SNP であった。CELF2 遺伝子座にある SNP に有意差はみられなかった。3) 本知見を用いてビームゲン無応答者を選抜することによる、HB ワクチンの適正かつ効率的な使用法の確立4) 診断法のさらなる改良と臨床現場への普及
3) 適用分野・目標	
4) 今的研究予定	
希望する提携の種類	共同研究、委託研究、ライセンスアウトなど
特許出願（予定）	有
関連特許の出願の有無	無
学術発表（予定）	論文発表の予定有り
共同研究の有無	無

註：本資料は知的財産戦略ネットワーク（株）が全ての権利を有しております、本目的外の使用を禁ずる。