

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わ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) がもっとも多く、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わる 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連した 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 (0.5 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%)。



3) 適用分野・目標	<p>・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の産生量を確認した。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。</p> <p>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</p> <p>4) 診断法のさらなる改良と臨床現場への普及</p>
4) 今の研究予定	
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、本目的外の使用を禁ずる。