京都大学	博士 (医学)	氏 名	白田 全弘
論文題目	Impact of methotrexate on humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatoid arthritis (関節リウマチ患者に対するメトトレキサートが SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後の液性および細胞性免疫応答に与える影響)		
(論文内容の要旨) メトトレキサート (MTX) は関節リウマチ (RA) 治療のキードラッグであるが、その投与量は症例ごとに大きく異なり、実臨床では生物学的製剤 (biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug : bDMARD) が併用される場合も多い。MTX 使用患者における SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後の免疫応答に関する先行研究は、ワクチン 1・2 回接種後の抗体価・抗体陽転率を評価したものが多く、変異株中和能、細胞性免疫応答、3 回目接種のブースター効果における MTX 使用の影響や、MTX の用量および bDMARD などの併用有無が免疫応答に与える影響については知見が乏しい。 本研究は、計 3 回の SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種に対する免疫応答に MTX が及ぼす影響について明らかにすることを目的とした、前向き縦断研究である。京都大学医学部附属病院または杉田玄白記念公立小浜病院において、SARS-CoV-2 感染歴のない 144 名 (RA 患者 70 名、疾患対照 29 名、健常対照 45 名) を対象に、BNT162b2 または mRNA-1273 の初回接種前、2 回目接種前、2 回目接種 1 か月後および 6 か月後の計 4 回採血を行い、さらに、bDMARD 非使用 RA 患者および健常対照については、3 回目接種 1 か月後に追加で採血を行った。液性免疫応答は①抗スパイク蛋白 IgG 抗体価 ②野生株および変異株 (アルファ・デルタ・オミクロン) に対する中和活性、により評価し、SARS-CoV-2 特異的細胞性免疫応答は IFN- γ 遊離アッセイを用いて評価した。 ワクチン 2 回目接種 1 か月後および 6 か月後において、抗スパイク抗体価は健常対照群で最も高く、次いで疾患対照群、RA 群であった。単変量解析では、MTX 使用 RA 群では非使用 RA 群に比べ、ワクチン 2 回目接種 1 か月後における抗スパイク抗体価 ($p<0.001$)、野生株中和活性 ($p<0.01$)、6 か月後における細胞性免疫応答 ($p<0.01$) がいずれも低かった。一方、bDMARD (抗 IL-6 抗体・抗 TNF- α 抗体) 投与の有無は、ワクチン 2 回接種に対する免疫応答の強度に影響しなかった。年齢・性別・ワクチンの種類・経口ステロイドの併用有無を共変量に加えた多変量線形回帰モデルで、MTX の使用は、ワクチン 2 回目接種 1 か月後の抗スパイク抗体価 ($p<0.05$)、野生株中和活性 ($p<0.001$)、ワクチン 2 回目接種 6 か月後の SARS-CoV-2 特異的 IFN- γ 産生量 ($p<0.05$) の低下と関連した。さらに、体重あたりの MTX 用量と抗スパイク抗体価および野生株中和活性との間には、有意な負の相関を認めた。 健常対照群・MTX 非使用 RA 群・MTX 使用 RA 群のいずれにおいても、ワクチン 3 回目接種 1 か月後の抗スパイク抗体価およびウイルス中和活性は、2 回目接種 1 か月後と比べ有意な上昇を認めた。特に、抗体価に関しては MTX 使用 RA 群での上昇が顕著で ($p<0.001$)、2 回接種後にみられた群間差は 3 回目接種後には消失した。しかし、3 回目接種後血清のオミクロン株に対する中和活性陽性率は、健常対照群に比べ MTX 使用 RA 患者群で低かった (88% vs 33%, $p<0.001$)。 以上の検討により、MTX が SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後の免疫応答に与える影響が明らかとなった。			

(論文審査の結果の要旨)

メトトレキサート (MTX) は関節リウマチ (RA) 治療のキードラッグであるが、MTX が SARS-CoV-2 mRNA ワクチン (以下ワクチン) 接種後の免疫応答に及ぼす影響に関する十分な知見はない。本研究では、SARS-CoV-2 感染歴のない 144 名 (RA 患者 70 名、疾患対照 29 名、健常対照 45 名) を対象に、計 3 回のワクチン接種前後で計 5 回採血を行い、液性免疫応答 (抗スパイク抗体価・ウイルス中和活性) および細胞性免疫応答 (IFN- γ 遊離試験) を評価した。多変量解析にて、体重あたりの MTX 用量と、ワクチン 2 回目接種 1・6 か月後の抗スパイク抗体価・野生株中和活性との間には、有意な負の相関を認めた。また、MTX の使用は、ワクチン 2 回目接種 6 か月後の SARS-CoV-2 特異的 IFN- γ 産生量の低下と関連を認めた。3 回目接種により、MTX 使用 RA 患者で抗スパイク抗体価の著明な上昇を認めたが、3 回目接種後血清のオミクロン株に対する中和活性陽性率は、健常対照群に比べ MTX 使用 RA 患者群で有意に低かった。これらの結果から、MTX はワクチン接種後の液性・細胞性免疫応答を抑制する可能性が示唆された。

以上の研究は、MTX が SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの免疫原性に及ぼす影響の解明に貢献し、MTX で治療中の RA 患者におけるワクチン接種戦略に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 6 年 8 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降