



2023 年 4 月 25 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

新型コロナウイルスワクチン接種後の抗体価推移を シミュレーションするモデルを開発

慶應義塾大学医学部臨床検査医学教室および衛生学公衆衛生学教室からなる研究チームは、同医学部および同病院教職員を対象とした新型コロナウイルスワクチン接種の効果を調査する臨床研究のデータを基に、ワクチン接種後、徐々に減少していく新型コロナウイルスに対する抗体価を推測する数理モデルを開発しました。

慶應義塾大学病院では 2021 年 3 月から 4 月にかけて医療従事者向けファイザー社製新型コロナウイルスワクチン優先接種を実施しました。研究チームは、この優先接種開始前に研究への協力に同意した 673 名の医学部および病院教職員に対して、接種前および 2 回接種後 3 週、8 週、3 ヶ月、6 ヶ月の時点で、ワクチン接種により上昇するとされる新型コロナウイルス抗体価測定を実施しました。

本研究で得られた経時的な抗体価データを基に、抗体価の減衰をシミュレーションする数理モデルを考案しました。この数理モデルにより、ワクチン 2 回接種後に測定した 1 回の抗体価データから、97%の精度で将来の抗体価を予測することができました。さらに国立病院機構三重病院職員および日本透析学会参加施設に通院する透析患者から得られたデータにて検証を行ったところ、それぞれ 98.2%、83.3%と高い予測精度を示しました。

今後、より長期にわたる抗体価の変動を予測可能なモデルへと発展させていく予定です。これにより一度の抗体価測定結果から、将来にわたる抗体価を簡単に予測できるようになると期待され、新型コロナウイルス感染症を含む新興感染症対策に役立つものと考えられます。

本研究に関する論文は 2023 年 3 月 7 日（日本時間）に *npj Vaccines* 誌に公開されました。

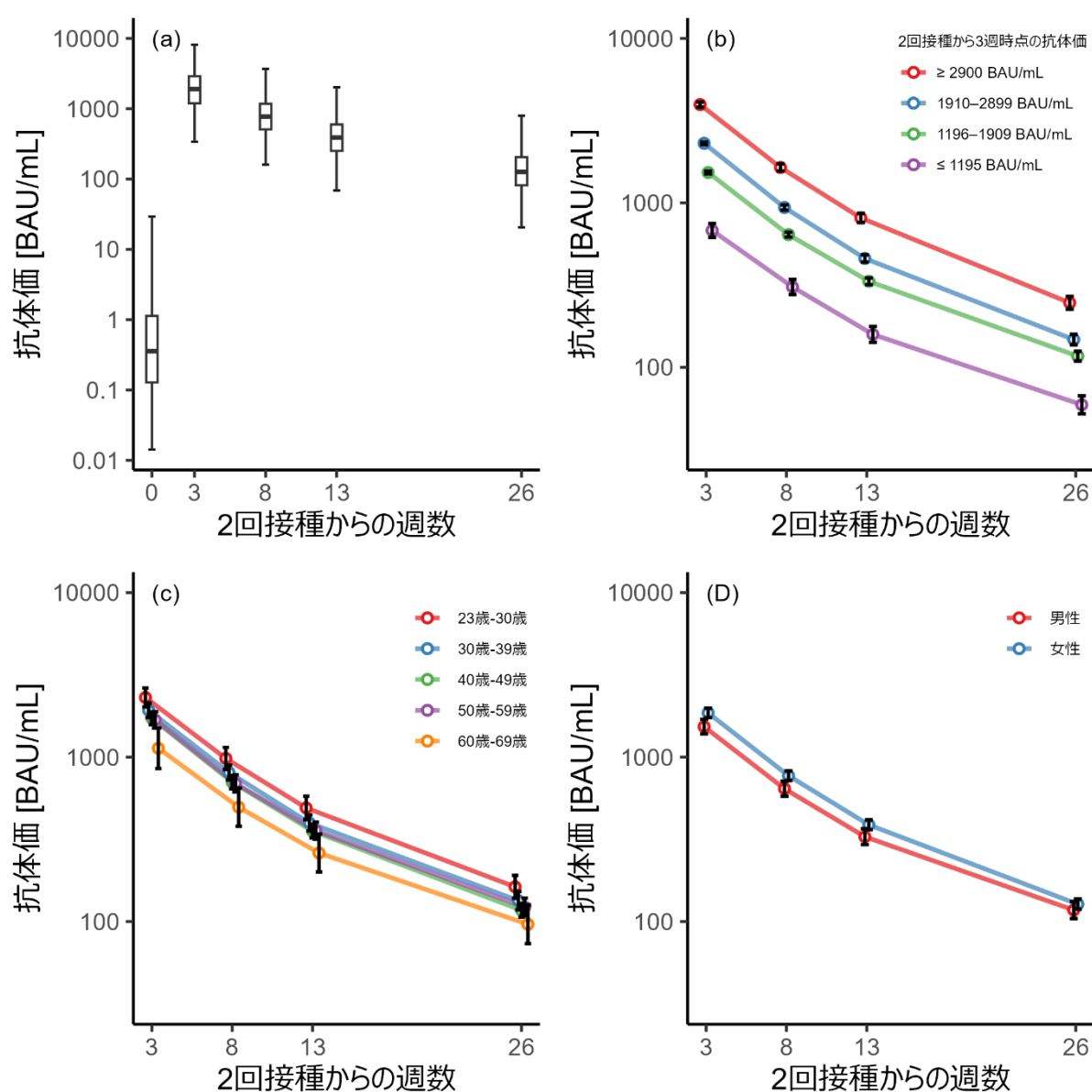
1. 慶應義塾大学医学部・同大学病院教職員を対象とした新型コロナウイルスワクチン効果に関する研究

慶應義塾大学病院では 2021 年 3 月から 4 月にかけて、医学部および病院に勤務する医療従事者である教職員を対象にファイザー社製新型コロナウイルスワクチンの優先接種を実施しました。臨床検査医学教室では村田満名誉教授、松下弘道教授、涌井昌俊准教授および上養義典専任講師らを中心に、この優先接種開始前に 673 名の教職員より研究協力の同意を得て、優先接種でのファイザー社製ワクチン接種前および 2 回接種後 3 週、8 週、3 ヶ月、6 ヶ月の時点で協力者より採血を実施し、ワクチン接種による免疫の獲得状況とその持続状況を調査しました。具体的には、新型コロナウイルスのスパイク蛋白（注 1）に対する IgG 抗体価（以下、抗体価）と、インターフェロン γ 遊離試験（注 2）による T 細胞の細胞性免疫

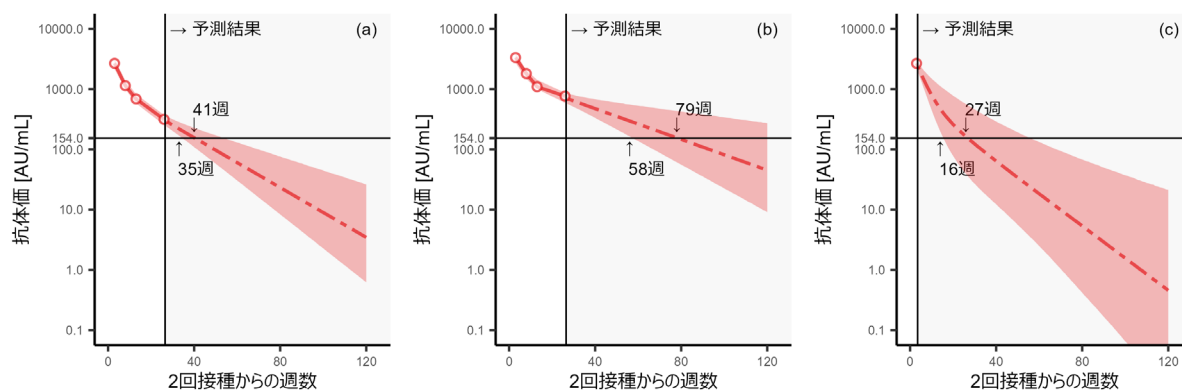
応答を調査し、2回接種3週後の抗体価は、年齢、性別および接種後の発熱と相関すること（参考文献1）、2回接種後6ヶ月の間に抗体価および細胞性免疫応答のいずれも経時的に減衰していくこと（参考文献2）、3回目接種後6ヶ月の抗体価、細胞性免疫応答は2回目接種後8週程度に相当するものであること（参考文献3）をすでに報告しています。

2. 抗体価の減衰をシミュレーションする数理モデル構築

衛生学公衆衛生学教室の佐藤泰憲准教授、臨床研究推進センターの長島健悟特任准教授は上記の慶應義塾大学医学部・病院教職員を対象とした前向き抗体価調査のデータより、ワクチン接種後の抗体価は年齢、性別といった因子にあまり左右されず、一定の減衰パターンを示すことに注目しました（図1）。複数の数理モデルに当てはめた結果、薬剤の体内動態モデルの1つである2コンパートメントモデルに基づき、ワクチン2回接種後の抗体価の変動をシミュレーションできることを明らかにしました（図2）。



【図1】 2回ワクチン接種後の抗体価の経時的なデータの分布（左上）、2回接種3週後の抗体価レベル（右上）、年齢層（左下）、性別（右下）による抗体価の推移の違い



【図 2】 抗体価の予測の例。赤い丸印が実測データ。
実測データを基に、将来的な抗体価の推移を予測している（薄いピンクの範囲が 95%予測区間の幅）

3. 数理モデルの妥当性評価

得られた数理モデルについて、慶應義塾大学医学部・病院教職員を対象とした前向き抗体価調査のデータを用いて検証したところ、数理モデルの予測精度は 97.0%（95%信頼区間: 95.2%–98.1%）でした。

また、国立病院機構三重病院の研究グループの協力を得て、同院の職員 165 名のファイザー社製ワクチン 2 回接種後の抗体価測定データを使用して、数理モデルの妥当性を検証したところ 98.2%（95%信頼区間: 94.4% – 99.5%）の予測精度があることが確認されました。

さらに、日本透析医学会感染対策委員会の研究グループの協力を得て、ファイザー社製ワクチン 2 回接種を受けた 192 名の透析患者および 100 名の高齢患者の抗体価測定データを使用して、数理モデルの妥当性を検証したところそれぞれ 83.3%（95%信頼区間: 77.1% – 88.2%）、83.3%（95%信頼区間: 75.0% – 90.3%）の予測精度があることが確認されました。

4. 数理モデルを使用した抗体予測アプリケーション

本研究で開発した数理モデルを活用するため、株式会社オトクエスト（東京都港区赤坂 8-4-14 青山タワープレイス 8F. 中矢一也 CEO）とともに iOS 用のアプリケーションを試作しました。

2 回目のワクチン接種日、抗体価測定日、測定した抗体価を入力すると、自動的に感染防御が可能な領域（参考文献 4）を抗体価が下回る予測日を表示する機能を有しています（図 3）。今後、さらに 3 回目接種後の経時的データを用いた数理モデルの検証や、アプリケーションの改良を進めていくことで、抗体価を測定することにより、新型コロナウイルスワクチンの追加接種の最適なタイミングを個別に予測できるようになると期待されます。



【図 3】アプリケーションのスクリーンショット。

ワクチン接種日、抗体価検査日、抗体価測定値を入力すると、抗体価が感染防御域を下回る予測日の範囲が表示される。

5. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）2021 年度 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）治療薬開発・ワクチン接種後の免疫反応解明」（研究代表者：長谷川直樹）の支援により行われました。

6. 論文

英文タイトル：Estimating immunity with mathematical models for
SARS-CoV-2 after COVID-19 vaccination

タイトル和訳：数理モデルを使用した COVID-19 ワクチン接種後免疫の予測

著者名：上養義典、長島健吾、吉藤歩、菅秀、長尾みづほ、藤澤隆夫、竜崎崇和、武本佳昭、
南宮湖、涌井昌俊、松下広道、長谷川直樹、佐藤泰憲、村田満

掲載誌：npj Vaccines

DOI：10.1038/s41541-023-00626-w

【参考文献】

1. Young age, female sex, and presence of systemic adverse reactions are associated with high post-vaccination antibody titer after two doses of BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccination: An observational study of 646 Japanese healthcare workers and university staff. *Vaccine*. 2022,40:1019-1025. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.01.002.
2. Dynamics of antibody titers and cellular immunity among Japanese healthcare workers during the 6 months after receiving two doses of BNT162b2 mRNA vaccine. *Vaccine*. 2022, 40:4538-4543. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.06.016.
3. Humoral and cellular immune response dynamics in Japanese healthcare workers up to six months after receiving a third dose of BNT162b2 monovalent vaccine. *Vaccine*. 2023, 41:1545-1549. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.01.049.
4. Towards a population-based threshold of protection for COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2022, 40:306-315. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.12.006.

【用語解説】

(注 1) スパイク蛋白：新型コロナウイルスの表面に飛び出したような突起（スパイク）のような形のタンパク質。この突起の一部分が、宿主（感染する動物）の細胞に結合し、感染が生じる。

(注 2) インターフェロン γ 遊離試験：血液中の白血球を、抗原（病原体のタンパクの一部など）と反応させ、白血球からインターフェロン γ というサイトカイン（他の免疫担当細胞を刺激する物質）がどの程度放出されるかを評価することで、白血球の病原体に対する免疫（細胞性免疫）の能力を評価する検査法。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 臨床検査医学教室
専任講師 上養 義典（うわみの よしふみ）
TEL: 03-5363-3710 FAX: 03-5363-3711
E-mail: uwamino@keio.jp

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612
E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp