

## B型肝炎ワクチンの効果に影響を与える *HLA-DRB1-DQB1* ハプロタイプと *BTNL2* 遺伝子

### 1. 発表者：

西田奈央（国立国際医療研究センター研究所ゲノム医科学プロジェクト 上級研究員  
東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野 客員研究員）  
杉山真也（国立国際医療研究センター研究所ゲノム医科学プロジェクト 副プロジェクト長）  
澤井裕美（東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野 助教）  
徳永勝士（東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野 教授）  
溝上雅史（国立国際医療研究センター研究所ゲノム医科学プロジェクト プロジェクト長）

### 2. 発表のポイント：

- ◆HB ワクチンへの応答性に関連する遺伝要因を同定する事を目的とし、HB ワクチン接種後の反応が異なる3群（低反応、中反応、高反応）でGWAS およびHLA 関連解析を実施し、新規遺伝要因を同定した。
- ◆特定の HLA-DR-DQ 分子による HBs 抗原の認識、および BTNL2 分子による T 細胞や B 細胞の活性制御が HB ワクチンの効果に重要な役割を果たすことを明らかにしたこと。
- ◆本研究の成果をもとに国際共同研究を進めることで、ユニバーサルワクチネーションが行われている日本やその他の国において、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。

### 3. 発表概要：

世界の180カ国以上でB型肝炎ウイルス（HBV）に対してB型肝炎ワクチン（HBワクチン）接種が行われている。HBワクチンの1つであるビームゲン<sup>®</sup>はHBVの遺伝子型C由来であり、日本で主に使用されてきた。しかしビームゲン接種者のうち、約10%はその中和抗体であるHBs抗体を十分に獲得できないという問題があった。国立国際医療研究センターを研究代表施設とする多施設共同研究において、成人日本人1,193例を対象としたゲノムワイドSNPタイピング（注1）を実施し、ワクチン低反応群（107例）、ワクチン中反応群（351例）、ワクチン高反応群（735例）の3群に分けてゲノムワイド関連解析（GWAS）（注2）を実施した。ワクチン低反応群と高反応群を比較した結果、*HLA class III* 領域に存在する *BTNL2* 遺伝子が有意な関連を示した。一方で、3群を比較すると、*HLA class II* 領域に存在する *DRB1-DQB1* 遺伝子と *DPB1* 遺伝子がそれぞれワクチン応答性に関連することを明らかにした。次に、ゲノムワイドSNPタイピングデータを用いて *HLA imputation*（注3）を実施し、*HLA* アリル（注4）およびハプロタイプ（注5）とHBワクチン効果の関連を詳細に解析した。*HLA* アリルおよびハプロタイプの頻度をHBワクチン低反応群とB型慢性肝炎患者群で比較した結果、HBワクチン応答性に特異的に関わる *DRB1-DQB1* ハプロタイプが存在するを見出した。さらにHBワクチン高反応群と健常対照群について同様の比較をした結果、*HLA class II* 遺伝子（*DR-DQ*、*DP*）はワクチン高反応に有意な関連を示さなかった。ワクチン高反応群と低反応群のGWASで *BTNL2* 遺伝子が検出されたことから、*BTNL2* 遺伝子はワクチン

高反応に関連すると考えられる。本研究により特定の HLA-DR-DQ 分子による HBs 抗原の認識（ワクチン低反応）、および BTNL2 分子による T 細胞や B 細胞の活性制御（ワクチン高反応）が HB ワクチンの効果に重要な役割を果たすことが明らかとなった。本研究の成果をもとに国際共同研究を進めることで、ユニバーサルワクチネーション（注 6）が行われている日本やその他の国において、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。

#### 4. 発表内容：

現在、世界 180 カ国以上で B 型肝炎ウイルス（HBV）に対して B 型肝炎ワクチン（HB ワクチン）接種が行われている。HBV には複数の遺伝子型（Genotype）が存在しており、日本は Genotype C（HBV/C）がもっとも多い。わが国においては、日本で開発された HBV/C に対応する HB ワクチン（ビームゲン）が使用されてきた。しかしながら、ビームゲン接種者のうち、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ったが、その原因は不明であった。

成人日本人 1,193 例を対象として同一のキットを用いた HBs 抗体測定を実施した。得られた抗体産生量をもとに、ワクチン低反応群（107 例、HBsAb 10mIU/mL 以下）、ワクチン中反応群（351 例、HBsAb 10mIU/mL 超、100 mIU/mL 以下）、ワクチン高反応群（735 例、HBsAb 100mIU/mL 超）の 3 群に分けたところ、年齢が低いほど、また女性の方が抗体産生量が多くなることが明らかとなった（図 1）。続いて全 1,193 例を対象としてゲノムワイド SNP タイピングを実施し、ワクチン低反応群、ワクチン中反応群、ワクチン高反応群の 3 群に分けてゲノムワイド関連解析（GWAS）を実施した。さらに、ゲノムワイド SNP タイピングデータを用いた *HLA* imputation を実施し、*HLA* アリルおよびハプロタイプと HB ワクチン効果について関連解析を実施した。

ワクチン低反応群と高反応群を比較した結果、*HLA* class III 領域に存在する *BTNL2* 遺伝子が有意な関連を示した（図 2）。続いて 3 群を対象に比較を行った結果、*HLA* class II 領域に存在する *DRB1-DQB1* ハプロタイプと *DPB1* アリルが HB ワクチン応答性に独立に関連することを明らかにした。HB ワクチン低反応群における *HLA* アリルやハプロタイプの頻度を B 型慢性肝炎患者群（815 例）と比較した結果、3 つの *DRB1-DQB1* ハプロタイプが有意な関連を示した。このことは、B 型慢性肝炎と HB ワクチンの応答性に寄与する *HLA* は互いに異なっていることを示している。つまり、HB ワクチン低反応に特異的に関わる *DRB1-DQB1* ハプロタイプが存在することを強く示唆している。一方で *DPB1* アリルについては HB ワクチン低反応群と B 型慢性肝炎患者群の比較では有意な関連を示さず、*DPB1\*05:01* を有すると抗体産生量が少なく B 型慢性肝炎になりやすい、*DPB1\*04:02* を有すると抗体産生量が多く B 型慢性肝炎になりにくいという関係になっていることが明らかとなった。さらに HB ワクチン高反応群と健常対照群（2,281 例）について同様の比較をした結果、有意な関連を示す *HLA* class II 遺伝子（*DRB1-DQB1* ハプロタイプ、*DPB1* アリル）は 1 つも存在しなかった。このことから *HLA* class II 遺伝子はワクチン高反応には寄与しないことが明らかとなった。加えて、ワクチン高反応群と低反応群の比較で *BTNL2* 遺伝子が検出されたことから、*BTNL2* 遺伝子はワクチン高反応に強く寄与していることが示唆された。特定の HLA-DR-DQ 分子による HBs 抗原の認識（ワクチン低反応）、および *BTNL2* 分子による T 細胞や B 細胞の活性制御（ワクチン高反応）が HB ワクチンの効果に重要な役割を果たすことが明らかとなった。

HB ワクチン接種によって十分に感染予防できるレベルの HBs 抗体を獲得できるのは約 6 割であった（HBsAb 100mIU/mL 超、1,193 人中 735 人）。本研究の成果をもとに国際共同研究

を進めることで、ユニバーサルワクチネーションが行われている日本やその他の国において、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。

#### 5. 発表雑誌：

雑誌名：Hepatology（米国東部標準時間 3 月 14 日に、出版に先行してオンライン版に掲載）

論文タイトル：Key *HLA-DRB1-DQB1* haplotypes and role of the *BTNL2* gene for response to a hepatitis B vaccine

著者：Nao Nishida\*, Masaya Sugiyama\*, Hiromi Sawai\*, Sohji Nishina, Aiko Sakai, Jun Ohashi, Seik-Soon Khor, Keisuke Kakisaka, Takayo Tsuchiura, Keisuke Hino, Ryo Sumazaki, Yasuhiro Takikawa, Kazumoto Murata, Tatsuo Kanda, Osamu Yokosuka, Katsushi Tokunaga and Masashi Mizokami.

DOI 番号：10.1002/hep.29876

アブストラクト URL：https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.29876

#### 6. 問い合わせ先：

澤井 裕美（さわい ひろみ）

東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野 助教

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

電話：03-5841-3693 FAX：03-5802-8619

e-mail：sawai@m.u-tokyo.ac.jp

#### 7. 用語解説：

##### （注1）ゲノムワイド SNP タイピング

ヒトゲノム上に存在する数 10 万 - 数 100 万箇所の SNP を同時に解析すること

##### （注2）ゲノムワイド関連解析（GWAS）

ゲノムワイド SNP タイピングにより決定された SNP の頻度を疾患や量的形質と統計的に比較する方法

##### （注3）*HLA* imputation

*HLA* imputation 法は、ゲノムワイド SNP タイピングデータなどから *HLA* の遺伝子型を高い精度で推定する遺伝統計解析の手法である。*HLA* はヒト白血球抗原のことで、ヒトのほぼすべての細胞と体液に分布しており、ヒトの免疫に関わる重要な分子として働く。ヒト第 6 染色体の短腕部に存在しており、遺伝子の機能や構造からセントロメア側から class II、class III、および class I の 3 つの領域で構成されている。

##### （注4）アレル

相同の遺伝子座で異なる遺伝情報を有する対立遺伝子のこと

##### （注5）ハプロタイプ

アレルの組み合わせ

##### （注6）ユニバーサルワクチネーション

国民全員がワクチンを受ける方法。2016 年 10 月から HB ワクチンは日本でもユニバーサルワクチンとなった。

## 8. 添付資料：

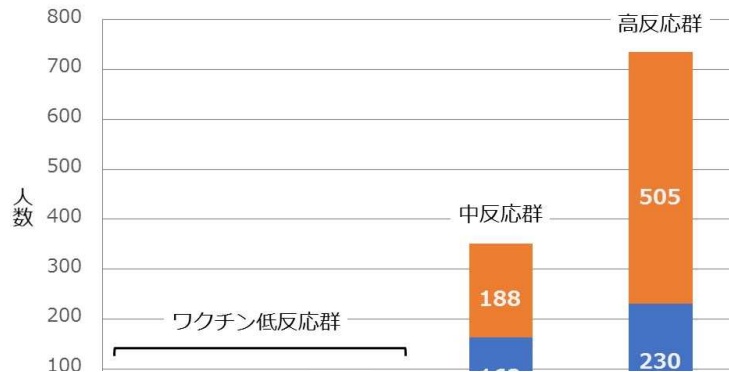


図 1 日本人 1,193 人のヒームゲン接種者の HBs 抗体価  
 図中の青色が男性、オレンジ色が女性の人数を示す。中反応群  
 を基準として低反応群と高反応群の男女比と平均年齢に差が  
 あるかを検定したところ、年齢が低い方が、また女性の方が抗  
 体産生量が高くなることが分かった。

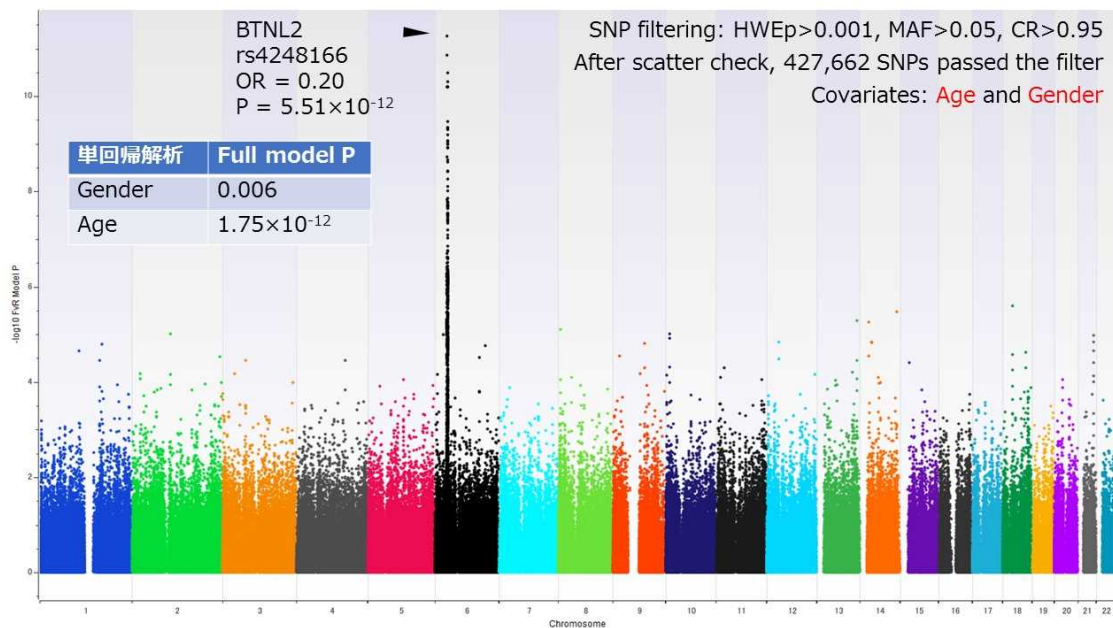


図 2 HB ワクチン高反応群と低反応群を対象とした GWAS

ワクチンの効果に年齢と性別が関係することから、年齢と性別で補正をして GWAS を実施した。統計解析に適する SNP を SNP filtering した後、SNP filtering の条件を満たした 427,662 SNPs で統計解析を実施した。その結果、*BTNL2* 遺伝子領域に存在する SNP (rs4248166) が最も強い関連を示した。