

[原著]

## 医療系大学教職員を対象としたモデルナ社製新型コロナウイルスワクチン 複数回接種による抗体獲得の評価

川口辰哉<sup>1)\*</sup> 原口実紗<sup>1)\*</sup> 山本隆敏<sup>1)</sup>  
正代清光<sup>1)</sup> 上仲一義<sup>1)</sup> 森みづえ<sup>2)</sup>  
井上加奈子<sup>2)</sup> 與座嘉康<sup>3)</sup> 井崎基博<sup>3)</sup>  
小手川耕平<sup>3)</sup> 水本豪<sup>4)</sup> 植原真二<sup>1)</sup>  
竹屋元裕<sup>1)</sup>

Antibody responses to multiple doses of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine (Moderna)  
in staff of a health science university in Japan

Tatsuya KAWAGUCHI, Misa HARAGUCHI, Takatoshi YAMAMOTO  
Kiyomitsu SHOUDAI, Kazuyoshi KAMINAKA, Mizue MORI  
Kanako INOUE, Yoshiyasu YOZA, Motohiro ISAKI  
Kouhei KOTEGAWA, Go MIZUMOTO, Shinji NARAHARA  
Motohiro TAKEYA

### 和文抄録

本研究は、本学で実施したモデルナ社製 mRNA ワクチンによる職域接種において、教職員 (n=82) を対象に抗スパイク蛋白抗体価を測定し、その経時的推移と感染予防との関連を明らかにすることを目的とした。ワクチン初回接種 2 週後の抗体陽性率は97%であったが、2 回目接種後は全員が陽性化し、抗体価も中央値で54倍まで有意な増加を認めた。しかし、抗体価は3ヶ月後に約 1/2、6ヶ月後に約1/4まで減衰し、その間に3人がCOVID-19を発症したが、いずれも軽症であった。年齢や性別で抗体価獲得に差を認めなかった。さらに一部の被験者 (n=44) は、モデルナもしくはファイザー社製ワクチンによる3回目の接種を個別に受けたところ、製剤に関わらず2回目接種以上の抗体価上昇 (8.4倍) が認められた。以上より、本学の職域接種集団におけるモデルナワクチン2回目接種の有効性や3回目接種の十分なブースター効果が確認できた。

キーワード：新型コロナウイルス感染症, mRNA ワクチン, 職域接種, 抗体価

### I 緒言

2019年末に中国武漢で発見された謎の肺炎は新種のコロナウイルス (後に SARS-CoV-2 と命名) による呼吸器感染症と判明した<sup>1, 2)</sup>。この新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は瞬く間に全世界に

拡大し、2020年3月11日にはWHOによってパンデミック宣言が表明され、2023年7月までに約7.7億人の人々が感染し、約7百万人が死亡している<sup>3)</sup>。日本では、当初は検疫強化など海外からの病原体流入を防止する対策がとられたが、国内での感染者数増加や各地でのクラスター発生を受けて、2020年4

### 所属

<sup>1)</sup> 熊本保健科学大学 保健科学部 医学検査学科

<sup>3)</sup> 熊本保健科学大学 保健科学部 リハビリテーション学科

\* 筆頭著者と第2著者は本研究に対して同等に貢献した。

責任著者：川口辰哉 kawaguti@kumamoto-hsu.ac.jp

<sup>2)</sup> 熊本保健科学大学 保健科学部 看護学科

<sup>4)</sup> 熊本保健科学大学 保健科学部 共通教育センター

月7日には新型インフルエンザ等対策特別措置法に基づく最初の緊急事態宣言が発せられた。約1年が経過した2021年4月には、英国由来とされる変異株であるアルファ株の蔓延により3回目の緊急事態宣言が発せられ、いったんは収束の兆しが見えたものの、7月後半より今度はインド由来とされるデルタ株による感染拡大を認めた。2022年になってデルタ株からオミクロン株に置き換わってからは新たなフェーズに入り、ワクチン免疫を回避しやすいオミクロン株の亜系統が主流となる感染流行が続いており、このようなウイルスの変異をきたしやすい性質が感染封じ込めを一層困難にしている<sup>4)</sup>。

通常、COVID-19はSARS-CoV-2のエアロゾル感染および飛沫感染によって上気道だけでなく下気道まで容易に感染することで発症し、一部は重症肺炎となり死に至る可能性がある。ワクチン普及前の死亡率は年齢と共に増加する傾向を認め<sup>5)</sup>、本邦でも厚生労働省の集計(2020年9月)によれば、感染者数が多い50歳未満では0.2%以下であったのに対し、50歳代で0.5%、60歳代で2.4%、70歳代で7.6%、80歳代で17.3%と年齢と共に上昇していた<sup>6)</sup>。最近では、COVID-19の臨床病態の解明や治療薬の開発も進んでおり、適切なタイミングで適切な医療介入が行われれば、予後を改善できる可能性が指摘されている<sup>7)</sup>。しかし、これまでの様々な感染防止対策(マスク、手指衛生、3密回避、人流の抑制など)だけでは市中感染の拡大抑制には限界があり、2022年夏(第7波)と冬(第8波)に認められたオミクロン株による感染爆発では、患者数増加による医療逼迫によって救える命が救えなくなる、いわゆる医療崩壊が現実のものになろうとした。このような窮状を劇的に改善できるゲームチェンジャーは、やはり効果的なワクチンと考えられ、その普及による集団免疫獲得がパンデミック収束の鍵となっている。

日本では、これまでCOVID-19に対するワクチン(新型コロナワクチン)として、ウイルスのスパイク蛋白遺伝子のmRNAを脂質ナノ粒子で包み込んだ、いわゆるmRNAワクチンが2種類(ファイザー社製コミナティ筋注<sup>®</sup>とモデルナ社製スパイクバックスTM筋注)<sup>8,9)</sup>、同遺伝子のDNAをアデノウイルスベクターに組み込んだウイルスベクターワクチンが2種類(アストラゼネカ社製バキスゼブリアTM筋注とヤンセンファーマ社製ジェコビデン<sup>®</sup>筋注)<sup>10)</sup>、遺伝子組換え技術で産生したタンパ

クワクチンが1種類(ノババックス/武田社製ヌバキノビッド筋注<sup>®</sup>)<sup>11)</sup>の合計5種類が薬事承認されてきた。さらに、最近ではオミクロン株に対応した2価のmRNAワクチンが導入されている。これまで行政主導で国民へのワクチン接種が計画的に進んでおり、医療従事者、高齢者や基礎疾患を有する者など医療機関で接種する場合は主にBNT162b2ワクチン(以下、ファイザーワクチン)、大規模接種や職域接種では主にmRNA-1273ワクチン(以下、モデルナワクチン)が用いられてきたが、先行した前者に比べ後者のリアルワールドにおける有効性を検証した本邦での報告は少ない。

そこで本研究は、熊本保健科学大学(以下、本学)で実施したモデルナワクチンによる職域接種をきっかけに、本学の教職員及び関係者を対象として経時的に抗体価を測定し、抗体価の推移と感染予防との関連を明らかにすることを目的に計画された。

## II 方法

### 1. 対象

本学の教職員およびその関係者で新型コロナワクチン接種後に抗体価測定を希望し、本研究に同意した96人を対象とした。そのうち本学でのモデルナワクチンによる職域接種者は82人であり、残りは学外でファイザーワクチンを接種した14人であった。

### 2. 抗体価測定スケジュール

本学におけるモデルナワクチンによる職域接種は、医療専門職資格を有する本学教員および事務職員により、厚生労働省の指針に従い1回目(2021年7月9日~21日)、2回目(同年8月6日~18日)に実施された。これに合わせて、抗体価測定を1回目接種2週間後、2回目接種2週間後、3ヶ月、6ヶ月の4ポイントで実施した。さらに国の方針により2021年12月より3回目のブースター接種が開始されたことから、3回目を接種した対象者は2週間~1ヶ月後に5ポイント目の抗体価測定を実施した。3回目は職域接種ではなく、地域の大規模接種会場や医療機関での個人接種としたことから、モデルナワクチンだけでなく、ファイザーワクチンも含まれていた。一方、初回接種から学外でファイザーワクチンを接種した対象者は、ブースター効果を評価するために2回目と3回目の接種2週間後の抗体価を測定した。

### 3. 採血および抗体価測定法

採血時は、問診票を用いて年齢、性別、ワクチンの種類、接種日、コロナ感染歴の情報を収集した。血清分離用採血管に静脈血約8mlを採血し、直ちに血清を分離後、マイナス80℃にて保存した。保存検体は、まとめて熊本市医師会検査センターを介して臨床検査会社エスアールエルへ搬送され、ロシュ・ダイアグノスティックス社 Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S を用いた新型コロナウイルスのスパイク (S) 蛋白に対する抗体価測定が実施された。陽性判定については、メーカー規定のカットオフ値に従い、抗S抗体 $\geq 0.8\text{U/mL}$ とした。抗体価測定に関する費用は、本学の新型コロナウイルス感染対策経費から支出された。

### 4. 統計学的解析

統計ソフトは、RおよびRコマンドの機能を拡張した“EZR”を使用した<sup>12)</sup>。2群の比較には Mann-Whitney U 検定を用いた。また、3群以上の比較には Kruskal-Wallis 検定を用い、有意差が認められた場合には Bonferroni 法による多重比較を行った。有意水準は5% ( $p < 0.05$ ) とした。

### 5. 倫理的配慮

本研究は、熊本保健科学大学ライフサイエンス倫理審査委員会の承認のもとに(承認番号21025)、被験者の文書によるインフォームド・コンセントを得て実施された。

## Ⅲ 結果

### 1. ワクチン接種者の属性

抗体価測定の対象となったワクチン接種者の性別や年齢層を表1にまとめた。職域接種としてモデル

ナワクチンを接種した82人では、40歳代、50歳代が多く、女性は男性の2.3倍であった。一方、学外で個別にファイザーワクチンを接種した14人では、60歳以上が多く、女性は男性の1.3倍であった。全員で1回目と同じ種類のワクチンが2回目も用いられていた。

### 2. モデルナワクチン接種者における抗S抗体価の推移

職域接種でモデルナワクチン1回目を接種して2週間後に抗体価を測定できたのは82人中66人であり、そのうち64人(97%)が抗S抗体陽性( $\geq 0.8\text{U/mL}$ )と判定された。2回目接種以降は、1回目に陰性であった2人を含めた82人全員で陽性化が確認された。各被験者の抗S抗体価の推移は図1に示した通りであり、全ての観察ポイントで抗体陽性を示したのは52人であった。全体として2回目接種2週間後で抗体価はピークを示し、3ヶ月、6ヶ月と時間の経過とともに減衰傾向を示したが、3人のみ6ヶ月時点で抗体価上昇を認めた(図1)。この3人は、問診より2回目接種後3ヶ月から6ヶ月の間にCOVID-19を発症したことが確認されており、この抗体価上昇は感染によるものと判断された。従って、感染による抗体価への影響を除くために、この3人を除外した79人を対象に以下の分析を行った。

まず1回目と2回目のモデルナワクチン接種2週間後の抗S抗体価を比較すると、中央値で75 U/mL から 4,070 U/mL へと54倍の有意な上昇を認め、十分なブースター効果が確認できた(図2)。しかし、3ヶ月が経過するとピーク時の約1/2 (1,970 U/mL)、6ヶ月後には約1/4 (1,110 U/mL) まで減衰したが、1回接種後の抗体価よりは有意に高い値を示していた(図2)。

次に性別や年齢によるモデルナワクチン接種後の

表1 初回ワクチン別の抗体価測定対象者の男女別年齢分布

	<40歳	40歳代	50歳代	60歳≤	全年齢
モデルナワクチン					
男性	3	9	9	4	25
女性	13	20	20	4	57
ファイザーワクチン					
男性	1	0	0	5	6
女性	0	1	0	7	6
合計	17	30	29	20	96

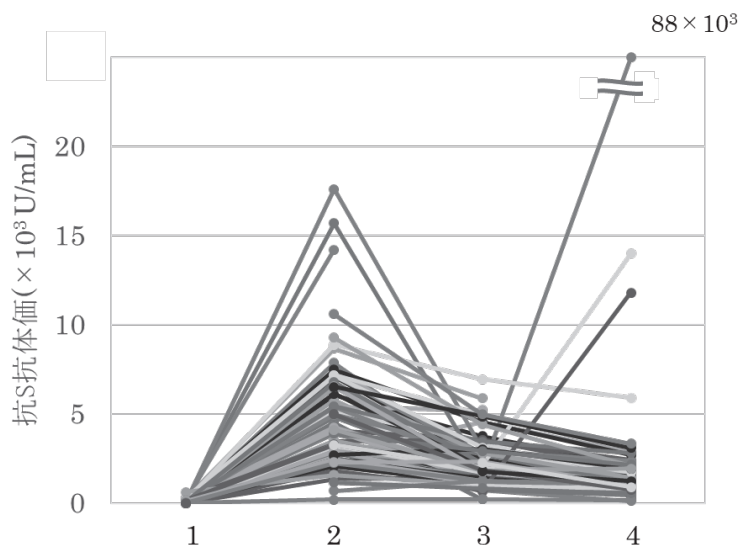


図1. モデルナワクチンによる職域接種後の抗S抗体価の個別推移

モデルナワクチンを接種した全員 (n=82) の抗S抗体価の経時的变化を個別に折線グラフで示した。抗体価検査は、1回接種2週間後 (lane 1, n=66), 2回接種2週間後 (lane 2, n=80), 3ヶ月後 (lane 3, n=79), 6ヶ月後 (lane 4, n=72) の4ポイントで実施した。6ヶ月後に急激な抗体価上昇を認めた3人は、問診からCOVID-19に罹患したためであることが判明している。

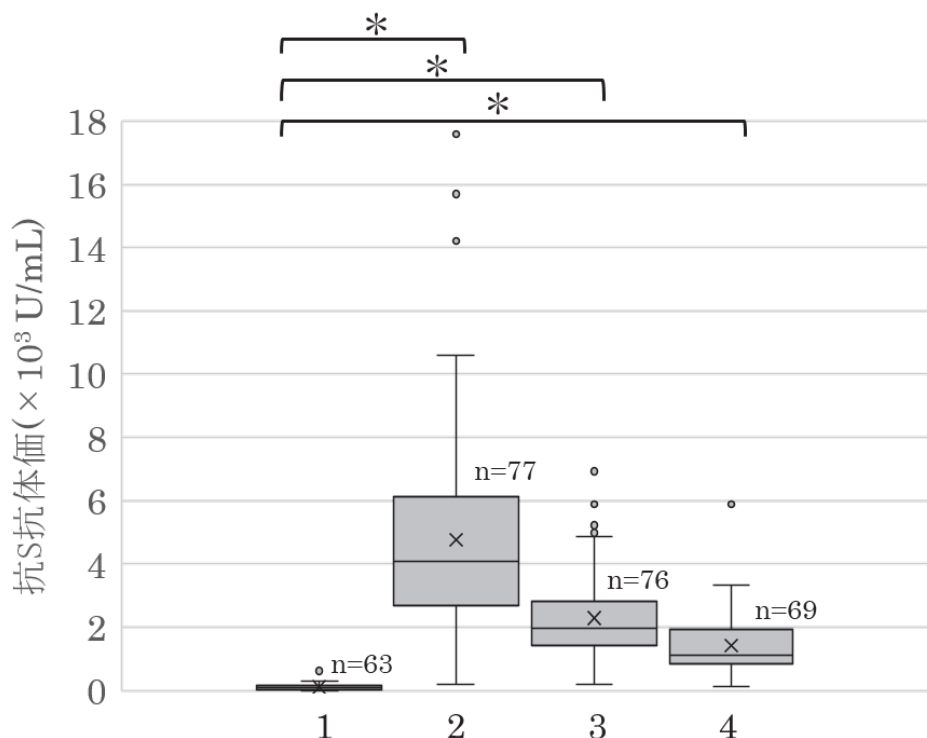


図2. モデルナワクチン2回接種を受けた非感染者における抗S抗体価の経時的推移

観察期間中にCOVID-19を発症した3人を除いたモデルナワクチン接種者 (n=79) において、図1と同じ測定タイミングでの抗S抗体価の経時的推移を箱ひげ図で示した。抗体価の中央値 (範囲) は、1回接種2週間後 (lane 1) が75 U/mL (<0.4-619), 2回接種2週間後 (lane 2) が4,070 U/mL (181-17,600), 3ヶ月後 (lane 3) が1,970 U/mL (199-6,930), 6ヶ月後 (lane 4) が1,110 U/mL (115-5,900) であった。X印は平均値を示す。各群間に有意差 (\* p<0.05) を認めた。

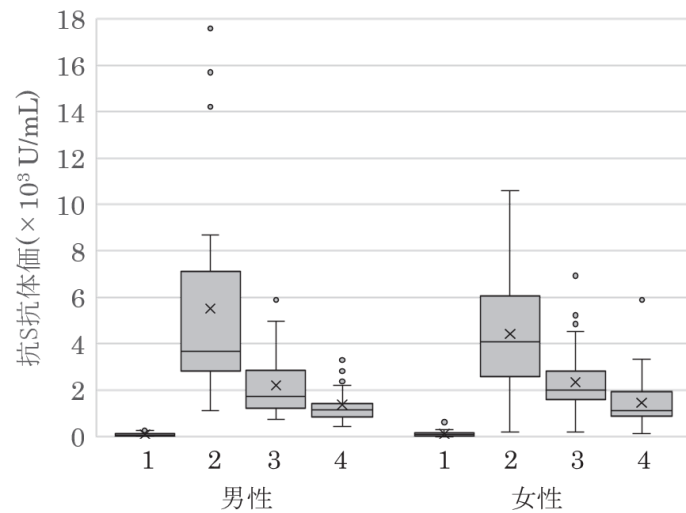


図3. 抗S抗体価推移における性差の影響

図2で示した抗S抗体価の経時的推移を男女別に分けて示した。各laneの測定者数 (n=男, 女) : lanes 1, 1回接種2週間後 (n=23, 40) ; lanes 2, 2回接種2週間後 (n=24, 53) ; lanes 3, 3ヶ月後 (n=23, 53) ; lanes 4, 6ヶ月後 (n=21, 48)。X印は平均値を示す。各測定タイミングにおいて性別による有意差は認めなかった。

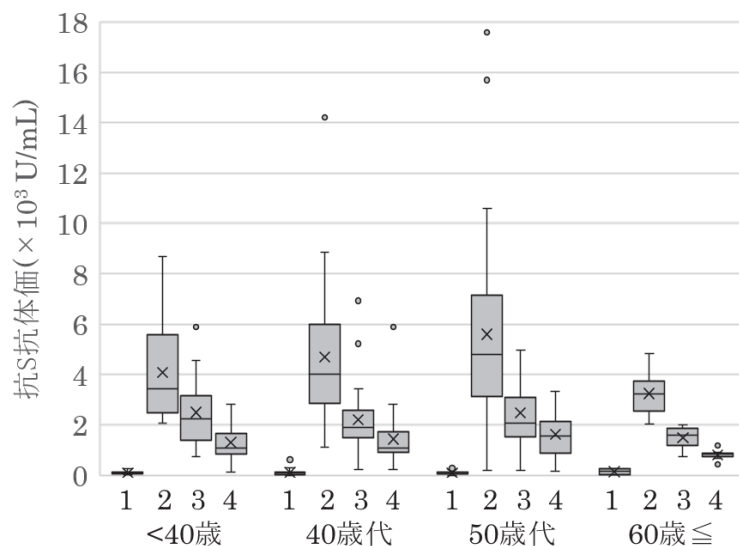


図4. 抗S抗体価推移における年齢の影響

図2で示した抗S抗体価の経時的推移を年齢層別に分けて示した。各laneの測定者数 (n=<40歳, 40歳代, 50歳代, 60歳≤) : lanes 1, 1回接種2週間後 (n=14, 24, 19, 6) ; lanes 2, 2回接種2週間後 (n=15, 28, 27, 7) ; lane 3, 3ヶ月後 (n=15, 27, 27, 7) ; lane 4, 6ヶ月後 (n=12, 12, 26, 7)。X印は平均値を示す。各測定タイミングにおいて年齢層による有意差は認めなかった。

抗体価推移への影響を検討した。本学での職域接種を反映して、女性が男性より約2倍多い集団であったが(表1), 図3に示すように1回目および2回目のワクチン接種後の抗体価上昇や, その後の抗体価減衰に関して, 各観察ポイントで性別による有意な差を認めなかった。年齢に関しては, 40歳代, 50歳代がそれぞれ29人と最も多く, 40歳未満は16人, 60歳以上は8人という集団であったが(表1), 年齢層間での抗体価推移には有意な差は認められなかった(図4)。

### 3. 3回目ワクチン接種によるブースター効果の検討

職域接種によるモデルナワクチン2回目の接種が8月に実施されたことから, 6ヶ月後の抗体価検査が終了した翌年2月以降に3回目ワクチンを接種した44人を追加検討の対象とした。3回目ワクチンは職域接種ではなく, それぞれが接種場所やワクチンの種類を選択可能な個別接種であった。44人中33人がモデルナワクチン, 11人がファイザーワクチンを接種しており, 年齢分布は初回接種時と変わらなかった(表2)。その結果, 3回接種後の抗S抗体価の獲得自体は両ワクチン間で有意差を認めなかった(図5)。そこで, 両ワクチンを合わせた3回目接種後の抗S抗体価(中央値 34,250 U/mL)をモデルナワクチン2回接種(中央値 4,070 U/mL)と比較したところ, 8.4倍のブースター効果が得られた(図6)。

一方, 職域接種以外でファイザーワクチン接種が先行した14人に関しては, 同ワクチン2回目接種2週間後に採血できた8人と, 3回目接種2週間後に採血できた12人(ファイザー6人, モデルナ6人)の抗体価を比較検討した(表2)。その結果, 2回

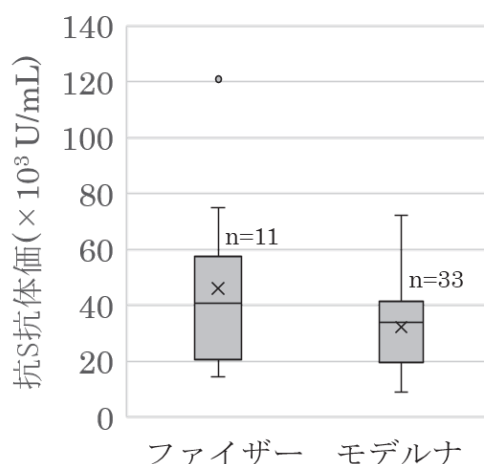


図5. 3回目接種に用いたワクチン製剤別による抗S抗体価の比較

2回のモデルナワクチン接種後に, 3回目の追加ワクチンとしてファイザーワクチンを接種した11人, モデルナワクチンを接種した33人の接種2週~4週後の抗S抗体価を製剤間で比較した。抗体価の中央値(範囲)は, ファイザー群で 40,700 U/mL (14,600-121,000), モデルナ群で 34,000 U/mL (8,950-72,300)であった。X印は平均値を示す。両者に有意差は認めなかった。

および3回接種後の抗体価中央値は, それぞれ 1,575U/mLと28,800U/mLと, 初回モデルナワクチン接種グループ(図6)に比べて抗体価は低い傾向を認めたものの, ブースター効果は18.3倍と十分な効果が認められた(図7)。なお, 3回目接種ではワクチン製剤の違いによる抗体価に有意差を認めなかった(データ未提示), 両者をまとめて計算・表記した。

表2 3回目ワクチン接種後の抗体価測定対象者の男女別年齢分布

初回ワクチン	3回目ワクチン	性別	<40歳	40歳代	50歳代	60歳≤	全年齢
モデルナ (n=82)	モデルナ (n=33)	男性	1	0	5	1	7
		女性	4	11	9	2	26
	ファイザー (n=11)	男性	0	2	2	2	6
		女性	0	3	2	0	5
ファイザー (n=14)	モデルナ (n=6)	男性	0	0	0	1	1
		女性	0	0	0	5	5
	ファイザー (n=6)	男性	1	0	0	3	4
		女性	0	1	0	1	2

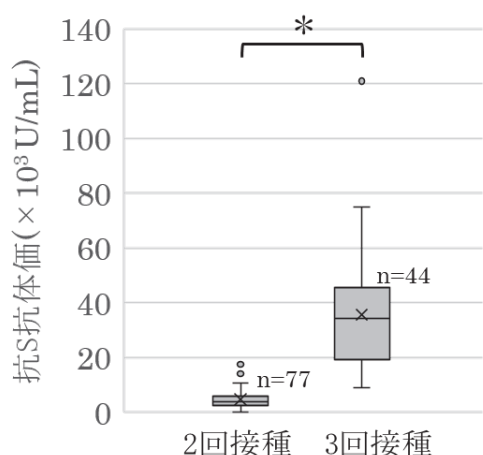


図6. 初回モデルナワクチン接種者における2回目と3回目のブースター接種後の抗S抗体価の比較

職域接種で初回モデルナワクチンを接種した82人のうち、2回目の同ワクチン接種後に抗体価を測定した77人と、さらに3回目の追加ワクチン接種後に抗体価を測定した44人（ファイザー11、モデルナ33）の抗S抗体価を比較した。抗体価の中央値（範囲）は、2回接種後は4,070 U/mL（181-17,600）、3回接種後は34,250 U/mL（8,950-121,000）であり、前者より後者が有意（\*  $p < 0.05$ ）に上昇していた。X印は平均値を示す。なお3回目接種ではワクチン製剤の違いによる抗体価に有意差を認めなかったため（図5）、両者をまとめて計算・表記した。

#### IV 考察

COVID-19のパンデミックによって、mRNAをプラットフォームとした新しい作用機序のワクチン開発が飛躍的に進み、瞬く間に実社会で実装化された。ファイザーとモデルナの両mRNAワクチンの臨床開発段階で明らかとなったことは、生体内でmRNAから産生されるスパイク蛋白に対するIgG抗体量はワクチン用量依存的に増加するが、至適投与量であっても1回接種では不十分であり、21~28日後の追加接種によって初めてCOVID-19感染者の回復期血清中の抗体価レベルまで上昇するという事実である<sup>13-15</sup>。実際に我々の検討でも、モデルナワクチンの1回目接種では2人で免疫応答が十分ではなく抗体価上昇が得られなかったが（陽性率97%）、2回目接種後は全員が陽性となり、抗体価

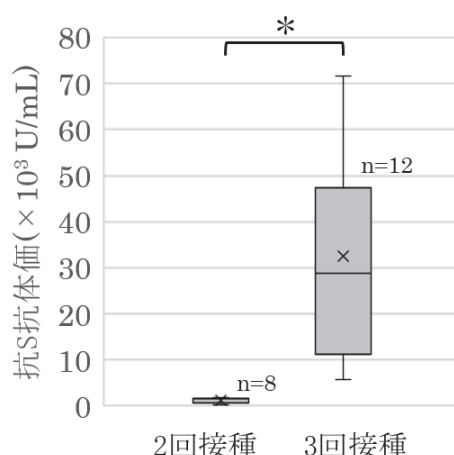


図7. 初回ファイザーワクチン接種者における2回目と3回目のブースター接種後の抗S抗体価の比較

初回ファイザーワクチンを接種した14人のうち、2回目に同ワクチンを接種後に抗体価を測定した8人と、さらに3回目の追加ワクチン接種後に抗体価を測定した12人（ファイザー6、モデルナ6）の抗S抗体価を比較した。抗体価の中央値（範囲）は、2回接種後は1,575 U/mL（279-1,810）、3回接種後は28,800 U/mL（5,660-71,500）であり、前者より後者が有意（\*  $p < 0.05$ ）に上昇していた。X印は平均値を示す。なお3回目接種ではワクチン製剤の違いによる抗体価に有意差を認めなかったため（データ未提示）、両者をまとめて計算・表記した。

も中央値で54倍の有意な上昇を認めた（図2）。このような2回接種後の抗体価上昇は中和抗体の上昇と相関することが示されており<sup>15</sup>、発症予防効果や重症化防止効果が期待できる。事実、約3万人を被験者としたモデルナワクチンの第Ⅲ相試験では、観察期間中央値5.3ヶ月で93.2%の発症予防効果、98.2%の重症化防止効果、63.0%の不顕性感染防止効果が確認されている<sup>16</sup>。我々の職域接種コホート82人においても、観察期間6ヶ月でCOVID-19を発症したのは3人（4%）のみであり（図1）、いずれも入院は必要としない軽症例であった。この期間における熊本県下の新規感染発生状況は、図8に示すように第5波で1日最大317人、第6波で1日最大1275人と、かなり感染が蔓延していた状況であった。これらを考慮すると、我々のコホートでも一定のワクチン効果は認められたものと考えられた。

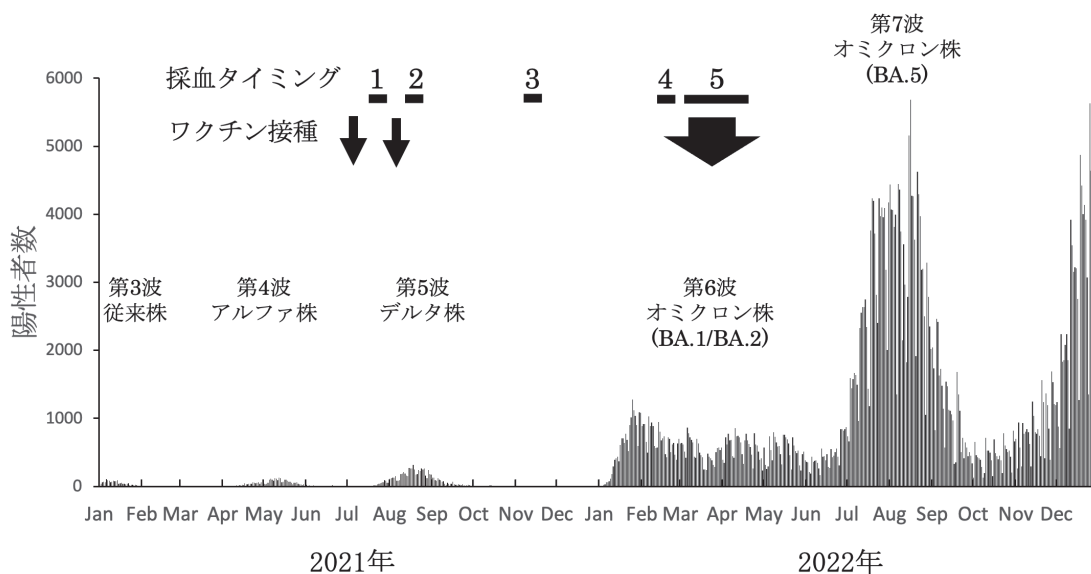


図8. 熊本県内における1日あたりの新規新型コロナウイルス感染者数の推移

研究期間を含む2021年1月から2022年12月において、熊本県で1日あたりに報告された新規新型コロナウイルス感染者数の推移を、厚生労働省のオープンデータ“新規陽性者数の推移（日別）”(<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/open-data.html>)を利用してグラフ化した。第3波～第7波の1日最大感染者数（ピーク値）は、それぞれ101人、124人、317人、1,275人、5,687人であった。矢印：左端より職域接種モデルナワクチン1回目、2回目、任意接種（モデルナもしくはファイザーワクチン）3回目の接種時期を示した。採血タイミング1：1回目接種2週間後、2：2回目接種2週間後、3：2回目接種3ヶ月後、4：2回目接種6ヶ月後、5：3回目接種2週間後を示した。

興味深いことに、COVID-19を発症した3人はいずれも2回目ワクチン接種後3ヶ月以降に発症しており（図1）、偶然にも病原体への曝露機会がこの時期に重なった可能性もあるが、図2に示すように抗体価がピーク時の約半分に減衰したことが影響した可能性も否定できない。さらに、今回の職域接種が実施された2021年7月～8月はオリジナル株である武漢株からデルタ株が主要な流行株に変化した時期に重なることから、いわゆる抗原性の変化がワクチン効果の低下に影響した可能性も考えられる。いずれにしても、大規模集団の解析で2回接種後は時間と共にCOVID-19が発症しやすくなることや、武漢株よりデルタ株の方が発症リスクが高いことが示されている<sup>17)</sup>。

本邦での人口あたりの2回接種率は79.9%とされるが<sup>18)</sup>、期待された集団免疫の獲得によるCOVID-19パンデミックの終息は2022年以降も認められず、むしろ2022年初頭より新たな変異株であるオミクロン株の感染拡大が続いている（図8）。2回接種のみではオミクロン株に対する十分な中和抗

体の獲得は困難であり<sup>19)</sup>、ブースターとして、同ワクチンの3回目接種が推奨され、現在までに国民の66.8%が接種を受けている<sup>18)</sup>。本学では、職域接種として3回目は行わず、2回目接種から6ヶ月以降に個人の判断でファイザーもしくはモデルナのmRNAワクチンを行い、希望者のみ抗体価測定を実施した。その結果、被験者数は減少したものの、ワクチンの種類にかかわらず十分な抗体価が再獲得され（図5）、その値は2回目と比べ8.4倍に増強されていた（図6）。このようにスパイク蛋白結合IgGの産生能を見る限り、3回目ブースター効果は極めて良好であることが確認できた。我々は中和抗体の検討は行っていないが、3回接種によって、初期オミクロン変異株に対する中和活性も十分獲得でき<sup>20-22)</sup>、発症や重症化を予防できることが報告されている<sup>23, 24)</sup>。

モデルナワクチンによる職域接種は、ワクチン接種に関わる地域行政や医療機関の負担を軽減し、接種効率を高めるために、企業や大学等において職域単位で実施可能とした集団接種である。厚生労働省



の記録によれば、初回接種は全国4,044の会場で9,744,548回の接種が実施され<sup>25)</sup>、本学もその1施設となる。職域接種では、会場や医療従事者等を自ら確保する必要があるが、本学では事務職員を中心にアリーナに会場を設置し、医療専門資格を有する教員（医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師）が分担してワクチン管理、問診、接種など一切を自前で行うことで、医療系大学の特徴を最大限に活かすことができた。今回の検討で十分な抗体価上昇を認めたことから、ワクチン管理や接種方法等には問題なかったことが裏付けられた。また副反応に関しては、接種直後に迷走神経反射で血圧低下をきたした被接種者が数名発生したが、アナフィラキシーなど重篤な有害事象は認めず、局所の疼痛・発赤や頭痛、発熱、倦怠感など既知のものばかりであり、安全性に問題がなかったことを確認している<sup>26)</sup>。今回の取り組みによって学内の感染管理体制の強化や意識向上をはかることができただけでなく、これが成功裡に終わったことから職域接種という新しい仕組みの社会実装に医療系大学として寄与できたのではないかと自負している。

## V おわりに

本学の職域接種集団を対象とした解析により、年齢、性別に関わらずモデルナワクチン2回接種の有効性や、3回目接種のブースター効果が確認できた。現在、世界中で流行しているオミクロン株は、スパイク蛋白のアミノ酸変異がこれまでの流行株より数多く存在し、ワクチンでいったん獲得された免疫をエスケープする変異株の出現が危惧されている。起源株からデザインされたmRNAワクチンの追加接種は一定の効果は示すものの<sup>27)</sup>、限界が指摘されている<sup>28)</sup>。オミクロン株の亜系統（BA.1, BA.4, BA.5, XBB.1.5）を標的とした新たなmRNAワクチンが次々に開発されており<sup>29, 30)</sup>、今後のウイルス変異とCOVID-19発生の動向を注視する必要があると思われる。

## 利益相反

本研究における利益相反は存在しない。

## 謝辞

熊本保健科学大学の新型コロナウイルスワクチン職域接種および抗体価測定のための採血に協力いただいた全ての教職員に深謝致します。

## 文献

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382 (8) : 727-733, 2020.
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395 (10224) : 565-574, 2020.
3. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update edition 154, 2023.
4. 国立感染症研究所. 感染・伝搬性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の変異株について (第26報). 2023.
5. Team C-F. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *Lancet* 399 (10334) : 1469-1488, 2022.
6. Suzuki Y. Overview of the COVID-19 pandemic in Japan: Public Health Perspectives in the first half of 2020. *Keio J Med* 70 (4) : 73-81, 2021.
7. 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第10.0版. <https://www.kanteigo.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html> (最終アクセス 2023年8月24日).
8. Polack F P, Thomas S J, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 383 (27) : 2603-2615, 2020.
9. Baden L R, El Sahly H M, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 384 (5) : 403-416, 2021.
10. Voysey M, Clemens S A C, Madhi S A, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled

- trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 397 (10269) : 99-111, 2021.
11. Dunkle L M, Kotloff K L, Gay C L, et al. Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med* 386 (6) : 531-543, 2022.
  12. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48 (3) : 452-458, 2013.
  13. Walsh E E, Frenck R W, Jr., Falsey A R, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med* 383 (25) : 2439-2450, 2020.
  14. Jackson L A, Anderson E J, Roupheal N G, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. *N Engl J Med* 383 (20) : 1920-1931, 2020.
  15. Chu L, McPhee R, Huang W, et al. A preliminary report of a randomized controlled phase 2 trial of the safety and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Vaccine* 39 (20) : 2791-2799, 2021.
  16. El Sahly H M, Baden L R, Essink B, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. *N Engl J Med* 385 (19) : 1774-1785, 2021.
  17. Britton A, Fleming-Dutra K E, Shang N, et al. Association of COVID-19 vaccination with symptomatic SARS-CoV-2 infection by time since vaccination and Delta variant predominance. *JAMA* 327 (11) : 1032-1041, 2022.
  18. 首相官邸ホームページ. 新型コロナワクチンについて. <https://www.kanteigo.jp/headline/kansensho/vaccine.html> (最終アクセス2023年8月30日).
  19. Okumura N, Tsuzuki S, Saito S, et al. Neutralising activity and antibody titre in 10 patients with breakthrough infections of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Japan. *J Infect Chemother* 28 (9) : 1340-1343, 2022.
  20. Pajon R, Doria-Rose N A, Shen X, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant neutralization after mRNA-1273 booster vaccination. *N Engl J Med* 386 (11) : 1088-1091, 2022.
  21. Muik A, Lui B G, Wallisch A K, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron by BNT162b2 mRNA vaccine-elicited human sera. *Science* 375 (6581) : 678-680, 2022.
  22. Furukawa K, Tjan L H, Kurahashi Y, et al. Assessment of neutralizing antibody response against SARS-CoV-2 variants after 2 to 3 doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *JAMA Netw Open* 5 (5) : e2210780, 2022.
  23. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med* 386 (16) : 1532-1546, 2022.
  24. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Effectiveness of COVID-19 booster vaccines against COVID-19-related symptoms, hospitalization and death in England. *Nat Med* 28 (4) : 831-837, 2022.
  25. 厚生労働省. 職域接種に関するお知らせ. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_shokuiki.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_shokuiki.html) (最終アクセス2023年8月24日).
  26. 森みずえ 水本 豪, 井上 加奈子. 大学職域接種における COVID-19 ワクチン—モデルナ筋注後の副反応と対処行動の実態. 第42回日本看護科学学会学術集会 (広島) 12月, 2022.
  27. Munro A P S, Feng S, Janani L, et al. Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST) : a multicentre, blinded, phase 2, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 22 (8) : 1131-1141, 2022.
  28. Kurhade C, Zou J, Xia H, et al. Low neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75.2, BQ.1.1 and XBB.1 by parental mRNA vaccine or a BA.5 bivalent booster. *Nat Med* 29 (2) : 344-347, 2023.
  29. Zou J, Kurhade C, Patel S, et al. Neutralization

of BA.4-BA.5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with bivalent vaccine. *N Engl J Med* 388 (9) : 854-857, 2023.

30. Chalkias S, Whatley J L, Eder F, et al. Original SARS-CoV-2 monovalent and

Omicron BA.4/BA.5 bivalent COVID-19 mRNA vaccines: phase 2/3 trial interim results. *Nat Med* 29 (9) : 2325-2333, 2023.

(令和5年12月24日受理)

## Antibody responses to multiple doses of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine (Moderna) in staff of a health science university in Japan

Tatsuya KAWAGUCHI, Misa HARAGUCHI, Takatoshi YAMAMOTO  
Kiyomitsu SHOUDAI, Kazuyoshi KAMINAKA, Mizue MORI  
Kanao INOUE, Yoshiyasu YOZA, Motohiro ISAKI  
Kouhei KOTEGAWA, Go MIZUMOTO, Shinji NARAHARA  
Motohiro TAKEYA

### Abstract

mRNA-1273 is an mRNA vaccine against SARS-CoV-2 produced by Moderna and was used for nationwide workplace vaccination in Japan; however, its efficacy has not been well documented in this situation. Thus, we measured anti-spike protein antibodies in 82 participants from the faculty and staff of a Japanese health science university during workplace vaccination with mRNA-1273 to clarify the relationship between temporal changes in antibody levels and infection prevention.

Two weeks after the first vaccination dose, the antibody positivity rate was 97%. Two weeks after the second dose, all subjects tested positive for the antibody, for which levels were 54 times that of the median antibody titer. However, antibody levels decreased significantly overtime, being reduced by approximately half at 3 months and by one-fourth at 6 months after the second vaccination. Three subjects developed COVID-19 between these observation points but only displayed mild symptoms. No age- or gender-dependent differences were observed in antibody titers.

In addition, some subjects (n=44) received a third dose of the mRNA-1273 or BNT164b2 (Pfizer) vaccine, which resulted in a considerable increase in their median antibody, which was 8.4 times higher than that after the second dose. Cumulatively, our results confirmed the efficacy of two mRNA-1273 vaccine doses and the sufficient booster effect of a third dose in the workplace vaccination cohort of a university.