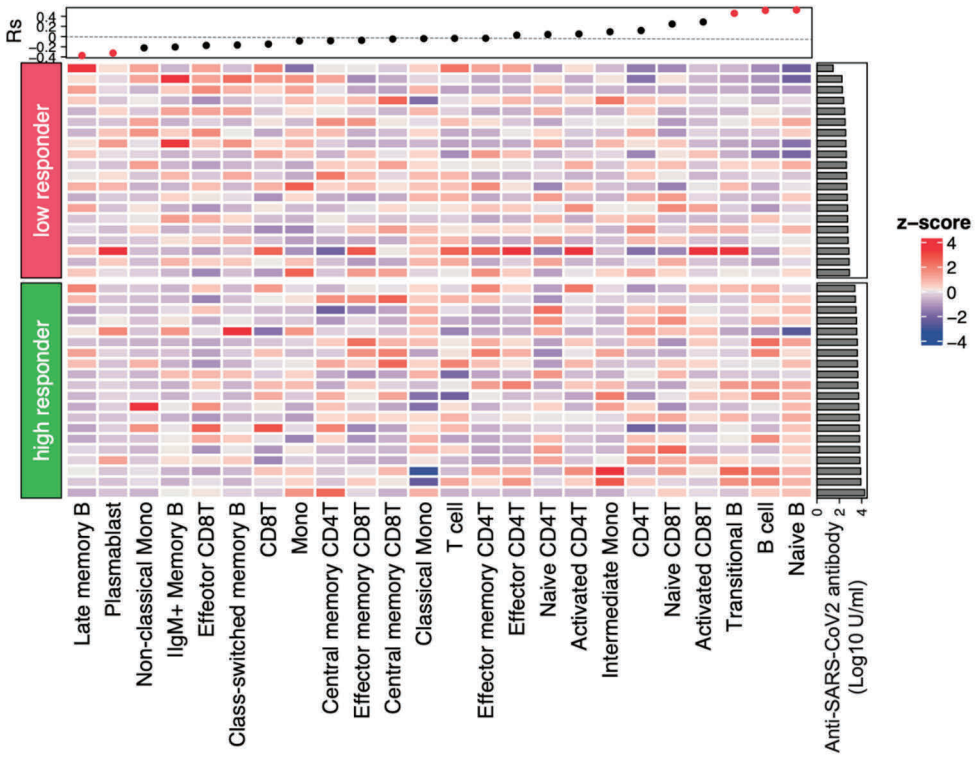
58　新型コロナワクチンの有効性と副反応の免疫学的峻別	中島　裕史

【目的】新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染拡大防止の切り札として、mRNA 型ワクチンの接種が広く行われ、クラスター発生阻止や高齢者の重症化防止に効果を上げている。一方で、頻度の高い副反応として、接種部位の疼痛、倦怠感、頭痛、筋肉痛、悪寒、発熱、関節痛があり、これらの副反応は若年者・女性で頻度が高く、軽視できない個人差が存在し、ワクチン忌避の理由の一つとなっている。これらの副反応の背景には免疫の関与が示唆されるが、その詳細は明らかになっていない。これらの副反応と抗体価の上昇を始めとするワクチン効果との関連も依然として不明である。本研究者らは、ワクチン副反応の多面的、経時的で膨大な情報をテンソル分解の手法を用いて解析し、極めて多彩な副反応は 4 個のコンポーネントに分解され、個人の副反応はそれらコンポーネントの和として表現されることを明らかにした。そして 4 個のコンポーネントのうち、コンポーネント 1 のみが抗体価と正に相関することを見出した。以上より、抗体価の上昇や副反応の背景にある免疫学的特徴を詳細に解析することにより、副反応の少ないワクチンの開発が可能となることが期待される。本研究では、ワクチンの有効性（抗体価上昇）と副反応の背景にある免疫応答の特徴を解析することにより、副反応に寄与する免疫応答と有効性に寄与する免疫応答を分離し、副反応の少ない mRNA ワクチンの開発基盤を構築することを目的とした。

【方法】ファイザー社製 mRNA ワクチン BNT162b2 の接種をうけた千葉大学病院教職員約 1,800 名の人口統計学的および臨床的情報、詳細な副反応情報、接種前及び 2 回目の接種 3 週後の抗スパイク蛋白抗体価（Elecsys® Anti-SARS-CoV-2S で測定）のデータを取得した。接種前及び接種 3 週後の血清と末梢血単核球（PBMC）を用いて、1）BNT162b2 接種後の副反応コンポーネントと関連する免疫学的特徴の抽出、2）BNT162b2 接種後の抗スパイク蛋白抗体価の上昇と関連する免疫学的特徴の抽出を行った。

【結果】BNT162b2 接種後の抗スパイク蛋白抗体価の上昇には接種前のナイーブ B 細胞プールの大きさと（図）、接種後の T 細胞活性能が関与していることが明らかとなった。

抗スパイク蛋白抗体価高反応群と低反応群におけるワクチン接種前の免疫フェノタイプの特徴



58. 新型コロナワクチンの有効性と副反応の免疫学的峻別

中島　裕史

千葉大学 大学院医学研究院 アレルギー・臨床免疫学

Key words：新型コロナワクチン，抗体価，副反応，免疫フェノタイピング，B 細胞

緒　言

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は SARS-CoV-2 による感染症であり、2023 年 1 月末現在、世界中で 6 億 5,000 万人の感染者が報告されており、死者数は 650 万人を上回る。日本では 3,100 万人の感染者、6.5 万人の死者が報告されている。ワクチンによる集団免疫の成立が感染拡大防止・死者数抑制の切り札として期待され、mRNA 型ワクチン（BNT162b2、ファイザー社 ; mRNA-1273、モデルナ社）の接種が広く行われ、クラスター発生阻止や高齢者の重症化防止に効果を上げている。

ファイザー社及びモデルナ社の mRNA 型ワクチンは、その有効性は実臨床において検証されているが、副反応には軽視できない個人差が存在することも明らかになった。頻度の高い副反応として、接種部位の疼痛、倦怠感、頭痛、筋肉痛、悪寒、発熱、関節痛があり、これらの副反応は若年者・女性で頻度が高く、ワクチン忌避の理由の一つとなっている。まれに起こる副反応として、アナフィラキシー、心筋炎・心膜炎が知られており、亜急性甲状腺炎、顔面神経麻痺、急性横断性脊髄炎、ギランバレー症候群、ネフローゼ症候群、横紋筋融解症、サイトカインストームも報告されている。これらの副反応の背景には免疫の関与が示唆されるが、その詳細は明らかになっていない。これらの副反応と抗体価の上昇をはじめとするワクチン効果との関連も依然として不明である。

千葉大学病院コロナワクチンセンターでは、BNT162b2 の接種をうけた教職員約 1,800 名において、接種前及び接種後にスパイク蛋白に対する抗体価を測定するとともに、血清、末梢血単核球（PBMC）、唾液を採取・保存した。同時に、Web ベースの質問票を用いて被検者から時系列データを含む詳細な副反応情報を収集した。そして、接種後の抗体価と関連する人口統計学的および臨床的特徴を解析し、免疫抑制薬の使用、副腎皮質ステロイドの内服、高齢、男性、高い飲酒頻度が抗体価と負に関連することを報告した [1]。さらに、Web ベースの質問票で得たワクチン副反応の多面的、経時的な膨大な情報をテンソル分解の手法を用いて解析し、極めて多彩な副反応は 4 個のコンポーネントに分解され、個人の副反応はそれらコンポーネントの和として表現されることを明らかにした [2]。そして 4 個のコンポーネントのうち、2 回目の接種翌日をピークとする広範な副反応（関節痛、倦怠感、寒気、頭痛など）を特徴とするコンポーネント 1 のみが抗体価と正に相関し、その他のコンポーネント（接種局所の痛みを特徴とするコンポーネント 2、筋肉痛を特徴とするコンポーネント 3、広範な副反応を特徴とするが症状が接種二日目に出現し持続するコンポーネント 4）は抗体価上昇の程度と関連しないことを見出した [2]。すなわち、副反応は抗体価の上昇を指標としたワクチンの免疫原性と関連するものと関連しないものに峻別されることが示唆され、これらの副反応の背景にある免疫学的特徴を詳細に解析することにより、副反応の少ないワクチンの開発が可能となることが示唆された。そこで本研究では、本研究グループのこれまでの研究を発展させ、ワクチンの有効性と副反応の背景にある自然免疫応答と獲得免疫応答の特徴を包括的に解析することにより、副反応に寄与する免疫応答と感染防御に寄与する免疫応答を峻別し、副反応の少ない mRNA ワクチンの開発基盤を構築することを目的とした。

方　法

BNT162b2 の接種をうけた千葉大学病院教職員約 1,800 名の人口統計学的および臨床的情報、詳細な副反応情報、接種前及び 2 回目の接種 3 週後の抗スパイク蛋白抗体価（Elecsys® Anti-SARS-CoV-2S で測定）のデータを取得した。

本研究ではこれらの情報と、接種前及び接種 3 週後の血清と末梢血単核球（PBMC）を用いて以下の解析を行った。

1. BNT162b2 接種後の副反応コンポーネントと関連する免疫学的特徴の抽出

本研究者らは、ワクチンの極めて多彩な副反応を 4 個のコンポーネントで説明でき、そして、コンポーネント 1 のみが抗体価と正に相関し、その他のコンポーネントは抗体価と相関しないことを見出した（図 1）[3]。そこで本研究では、各コンポーネントを特徴づける免疫学的因子の抽出を試みた。具体的には、すべての臨床データ、副反応データ、抗体価のデータが揃っている 1,774 名の被検者のうち、副反応が 4 個のコンポーネントの内一つのコンポーネントのみで構成される被検者を抽出し、その臨床的、及び免疫学的特徴を解析した。

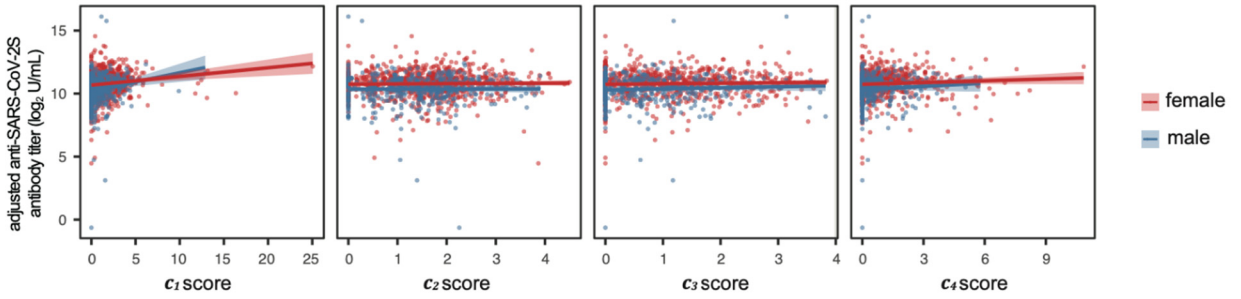


図 1. 副反応の各コンポーネントと抗体価の関連解析

コンポーネント 1 のみがワクチン接種後の抗体価と正に相関した（coefficient 0.08、p＝7.2e-7）。

2. BNT162b2 接種後の抗スパイク蛋白抗体価の上昇と関連する免疫学的特徴の抽出

BNT162b2 接種後の抗スパイク蛋白抗体価の上昇と関連する免疫学的特徴を明らかにするため、1,774 名の被検者の中から年齢・性別・被検者背景（既往歴、基礎疾患など）をマッチさせた、抗スパイク蛋白抗体価高反応群（抗体価の中央値 4,965 U/ml）と低反応群（中央値 445 U/ml）の各 20 例において、免疫フェノタイピング及びサイトカイン産生のデータと抗スパイク蛋白抗体価の関連を解析し、抗体価の上昇と関連する免疫細胞亜集団とサイトカインを抽出した。

結果および考察

1. BNT162b2 接種後の副反応コンポーネントと関連する免疫学的特徴の抽出

1,774 名の被検者のうち、副反応が 4 個のコンポーネントの内の一つのコンポーネントのみで構成される被検者を抽出した。その結果、多くの被検者が複数のコンポーネントを持ち、単独のコンポーネントのみで副反応が構成される被検者は各群数名であることが明らかとなった。さらに各群数名の被検者において年齢、性別、基礎疾患が異なることが判明した。そのため、各群数名の被検者に対して詳細な免疫学的フェノタイピングを行っても、科学的に意義のある成果は得られないと判断し、1. の解析はここまでに留めることとした。

2. BNT162b2 接種後の抗スパイク蛋白抗体価の上昇と関連する免疫学的特徴の抽出

1,774 名の被検者の中から年齢・性別・被検者背景（既往歴など）をマッチさせた、抗スパイク蛋白抗体価高反応群と低反応群の各 20 例において、マルチカラーFACS 解析による免疫フェノタイピングを行った。さらに PBMCs をスパイク蛋白のプールペプチドで刺激後、マルチプレックスを用いてサイトカインを測定した。抗スパイク蛋白抗体価との関連を解析し、抗体価上昇と関連する免疫細胞亜集団とサイトカインを解析した。その結果、抗体価の上昇と関連するワクチン接種前の免疫フェノタイプの特徴として、ナイーブ B 細胞数や総 B 細胞数が多いことが抽出された（図 2）。さらに抗体価上昇と関連するワクチン接種前後で変化する免疫細胞亜集団として、活性化 CD8 陽性 T 細胞と活性化 CD4 陽性 T 細胞が抽出された（図 3）。一方、サイトカインの測定値は個体差が大きく、抗体価上昇と関連するサイトカインは抽出できなかった。以上の結果より、BNT162b2 接種後の抗スパイク蛋白抗体価の上昇には接種前のナイー

ブ B 細胞プールの大きさと、接種後の T 細胞活性化が関与していることが示唆された。

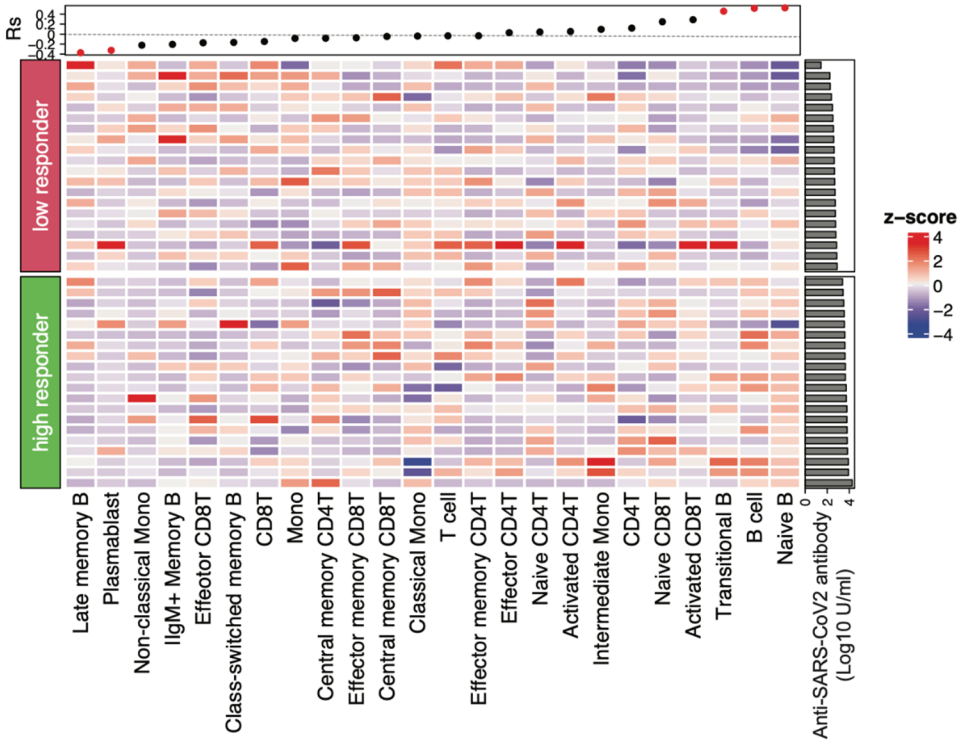


図 2. 抗スパイク蛋白抗体価高反応群と低反応群におけるワクチン接種前の免疫フェノタイプの解析

ワクチン接種前の末梢血 Naïve B 細胞数、総 B 細胞数、transitional B 細胞数がワクチン接種後の抗体価と正に相関した。

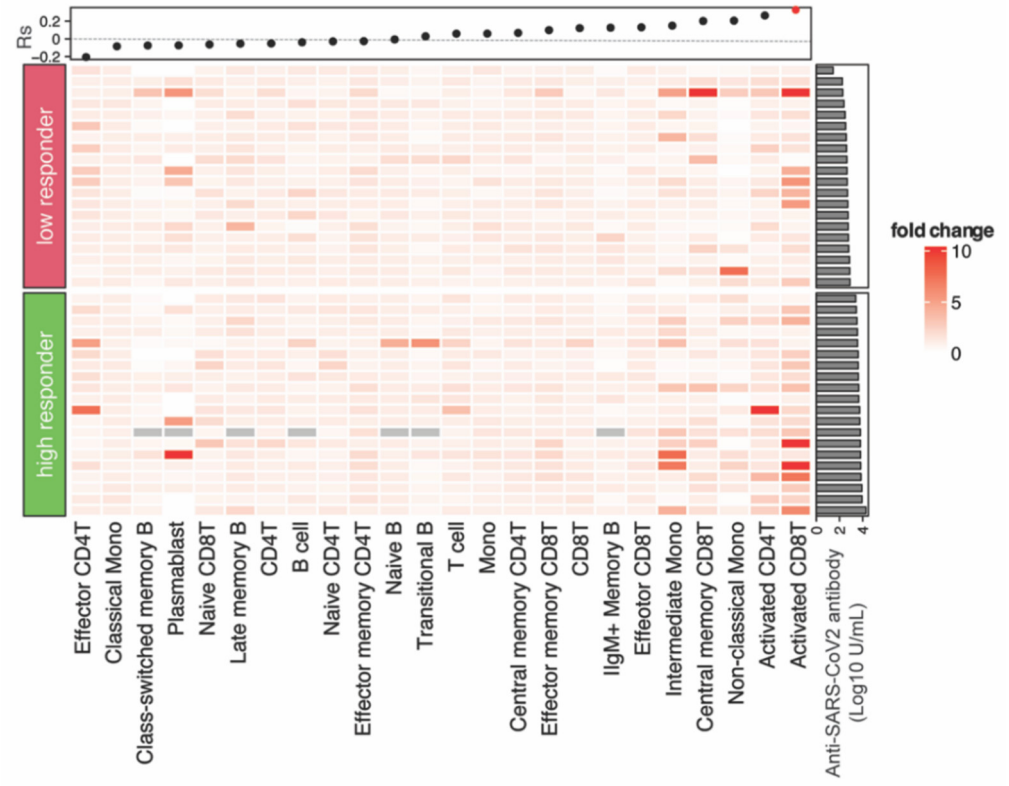


図 3. 抗スパイク蛋白抗体価高反応群と低反応群におけるワクチン接種前後の免疫フェノタイプの変化の解析

ワクチン接種後の末梢血活性化 CD8 陽性 T 細胞数がワクチン接種後の抗体価と正に相関した。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、千葉大学大学院医学研究院人工知能（AI）医学の川上英良教授、千葉大学大学院医学研究院アレルギー・臨床免疫学の影山貴弘特任助教、田中繁助教である。

本研究をサポート頂いた公益財団法人上原記念生命科学財団様、並びに本研究に全面的に協力いただいた千葉大学医学部附属病院の教職員の皆様にこの場を借りて深謝申し上げます。

文　献

1） Kageyama T, Ikeda K, Tanaka S, Taniguchi T, Igari H, Onouchi Y, Kaneda A, Matsushita K, Hanaoka H, Nakada TA, Ohtori S, Yoshino I, Matsubara H, Nakayama T, Yokote K, Nakajima H. Antibody responses to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and their predictors among healthcare workers in a tertiary referral hospital in Japan. Clin Microbiol Infect. 2021;27(12):1861.e1-1861.e5. PMID: 34375755. doi: 10.1016/j.cmi.2021.07.042.

2） Ikeda K, Nakada TA, Kageyama T, Tanaka S, Yoshida N, Ishikawa T, Goshima Y, Otaki N, Iwami S, Shimamura T, Taniguchi T, Igari H, Hanaoka H, Yokote K, Tsuyuzaki K, Nakajima H, Kawakami E. Detecting time-evolving phenotypic components of adverse reactions against BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine via non-negative tensor factorization. iScience. 2022;25(10):105237. PMID: 36188188. doi: 10.1016/j.isci.2022.105237.

3） Kageyama T, Tanaka S, Etori K, Hattori K, Miyachi K, Kasuya T, Iwamoto T, Ikeda K, Igari H, Yokote K, Nakajima H. Immunological features that determine the strength of antibody responses to BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2. Vaccine. 2022;40(14):2129-2133. PMID: 35241300. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.045.