

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2023年1月20日

Nature:新型コロナ初感染でその後の免疫反応がどのように変わるのか：
免疫刻印 (imprint) の話

【松崎雑感】

新型コロナワクチンを打てば打つほど、新型コロナに感染しやすくなるという言説がありますが、本日のNatureの論説は、そうではないということを示しています。一番大事なことは、もしワクチン接種がゼロだったなら、世界の新型コロナ死亡者が倍増していたことが明らかだということです。この3年間ワクチンも受けず、新型コロナにも感染していないという極めてラッキーな方はおられるかもしれませんが、「個人の経験」を世界数十億人の行動への賢いアドバイスとすることはできません。いろいろありつつも、世界の研究者は、さらにパンコロナワクチンの研究に進んでいます。

松崎道幸 道北勤医協ながやま医院 matsuzaki-m@dohoku-kinikyo.or.jp

新型コロナ初感染でその後の免疫反応がどのように変わるのか：

免疫刻印 (imprint) の話

Brazil R. **How your first brush with COVID warps your immunity.** *Nature*. 2023;613(7944):428-430. doi:10.1038/d41586-023-00086-1

免疫システムは、最初に遭遇したウイルス株に強く反応するが、変異株にはそれほど強く反応しない。この「免疫刻印」現象を克服することができるのか？

2022年夏に、オミクロン株の派生株が荒れ狂ったときに、免疫学者ボブ・セダー氏は、親類や友人から、オミクロン派生株特異的ワクチンができるまでブースター接種を待った方が良いかと尋ねられた。彼は待たずにその時に打てるワクチンを打った方が良いと答えた。

セダー氏は米国国立アレルギー感染症研究所のワクチン免疫プログラム主任であり、派生株特異的ワクチンの効果は、免疫刻印という現象によって高まらない恐れがあると考えている。

免疫刻印とは、あるウイルスに感染歴がある場合、それ以降の感染に対する免疫反応が弱まるという現象である。

この現象は昔インフルエンザウイルスで観察された。変異したインフルエンザウイルスに遭遇した場合、最初に感染した株に最適な免疫反応が引き起こされる傾向が強くなるため、新たな変異株にたいして必ずしも効果的な免疫反応がひき起こせないというものである。

1918年のインフルエンザパンデミック（スペイン風邪）で若年成人を中心に極めて高い死亡率が観察されたのも、この現象によるものと考えられる。

スペイン風邪はH1N1株だったが、当時の高齢の成人は、過去に全く同じH1N1株感染歴があったため、十分な免疫ができていた。

しかし若い人々はH1N1株以外のインフルエンザ株感染の免疫刻印がなされたため、スペイン風邪に対して十分な免疫反応がひき起こせなかったと考えられている。

新型コロナウイルスにおいても、免疫刻印現象がどのようにあらわれているかが明らかになってきた。例えば、初期株あるいはアルファ株、ベータ株感染歴のある人々がオミクロン株に感染した場合、先行感染株によって重症化率が異なっていることが分かった。

さらに、オミクロン株に感染しても、先行株による免疫刻印が消滅して新たな刻印が生まれる、つまりアップデートされるということはなさそうである。免疫刻印が継続するために再感染したと考えられる。

現在、新たな株に適合するmRNAワクチンを製造することは比較的容易になっているが、免疫刻印のために、その株に適合したワクチンを接種しても、期待される効果がそれほどない可能性があることが分かってきた。

変異株適合ワクチンが感染防止に著効を示すという期待はかなえられそうもないということだ。

しかし、変異株適合ワクチンがある程度は効果があるだろうから、接種する価値はあると考える研究者が多い。

そして、新型コロナウイルス感染症の場合、免疫刻印のある既感染者が、初感染者よりも重症化するおそれはなさそうだと考えられている。シカゴ大学進化生物学者ケイティ・ゴスティック氏は「どのようなワクチンであっても、打たないよりは打った方が免疫が高まる」と語っている。

さらに、一部の人々においては、免疫反応を改善できる方法が開発できる可能性があることが分かってきた。

免疫記憶

免疫刻印は、以前感染した病原体が、再び感染しようとする場合、すぐに撃退できるように免疫を記憶する働きと言える。これはメモリB細胞が担っている。初感染時にリンパ節に増えたこの細胞が常に血流を監視して、病原体侵入と同時に形質細胞に変化して抗体を作り始める。

しかし、初感染時と少し違った病原体に遭遇した場合、新たにその病原体に対応した「ナイーブ」B細胞を登場させるのではなく、過去に作られたメモリB細胞が最前線に進み出て抗体を作り出すようになる。

その結果、最初の株と二回目の株の両方にある程度効果のある抗体が作り出される。これを交差反応性抗体と言い、新しい株にある程度効果はあるものの、パーフェクトな免疫反応をもたらすことができない場合がある。

免疫刻印現象は1947年にインフルエンザワクチン創始者のジョナス・ソーク氏とトマス・フランシス氏が発見した。

彼らは、以前にインフルエンザに感染した人々に、その時流行していた株に合わせたワクチンを投与したところ、以前に感染した株に対する抗体が増加したことを発見した。

フランシス氏はこの現象に「original antigenic sin抗原原罪」と言う皮肉を込めた名前を付けた。しかし多くの研究者は「immune imprinting免疫刻印」の方を好んだ。

この現象がどれほど免疫に影響するかが分かったのは、ごく最近のことである。2016年、ゴスティック氏は、免疫刻印が単に変わった現象と言うだけでないという研究結果を発表した。

彼女は2009年H5N1、2013年H7N9の二度の鳥インフルエンザパンデミックを調査した。いずれの株にも、季節性インフルエンザの特徴がある程度含まれていた。しかし、インフルエンザウイルスの進化系統樹のそれぞれ離れた枝から派生していたことが分かった。

「小児期に、これらとは別なインフルエンザ株に感染していた場合、これらの鳥フルウイルスに感染すると重症化しやすいことを示す好例である」とゴスティック氏は語った。

新型コロナウイルス感染症の場合も同様である。「どの株に感染し、どのワクチンを受けたかによって免疫刻印が形成され、今後新たな派生株に感染した場合の免疫反応が規定されることになる」とインペリアルカレッジ・ロンドンの免疫学者ローズマリー・ボイトン氏は語っている。

昨年6月、彼女のチームは、新型コロナワクチン3回接種後にオミクロン株に感染した人々の免疫を、過去の新型コロナ感染歴の有無感染株別に解析した。

その結果、過去の感染による免疫刻印が新たな感染後の免疫反応に影響していることが分かった。

例えば、初期のワクチンを接種された場合、初感染がオミクロン株だった人々でさえ、初期流行株、アルファ、ベータ株に対する抗体レベルが大きく増加していた。

初感染が初期流行株で、初期のワクチン接種歴がある場合、その後オミクロンに感染した人々では、オミクロン特異的抗体の増加はほとんど見られなかった。

ボイトン氏は、これが明確な免疫刻印現象であると語った。オミクロン株への再感染率が多いのは、このためだろうと述べている。ただし、**多くの人々はたとえ免疫刻印によって高い免疫レベルとなっていなくとも、重症化は防がれると述べている。**

この考えは、北京大学ユーロン・カウ氏が先月発表した研究でも支持されている。

彼は、初期株用ワクチン接種歴がある人々がオミクロン株に感染した場合、初期株とオミクロン株の両方に交叉性免疫のある抗体を産生していたことを見出した。

ただし、オミクロン株に有効な抗体はほとんど産生されなかった。一方、初期ワクチン接種歴のない場合、オミクロン株に感染すると、オミクロン株に特異的に働く抗体レベルが増加していた。

カオ氏は、初期株とオミクロン株の免疫学的距離が徐々に大きくなってゆくために、交叉性抗体の免疫機能も徐々に低下してゆくと語っている。彼は、オミクロン派生株XBBでは、この現象がさらに著明になるだろうと考えている。

しかし、免疫システムには、免疫刻印現象を緩和する仕掛けがあると、抗体薬製造企業インビバード社の共同設立者で科学部門主任のローラ・ウォーカー氏は語る。メモリB細胞は、新たな株に遭遇した場合、ある程度変異して、親和性成熟affinity maturationというプロセスにより、より免疫効果のある抗体を作り出すことができるようになるという。

彼女のチームはmRNAワクチン接種後にオミクロン株に感染した人々を6か月間追跡した。その結果、B細胞の一定部分がオミクロン株に適合した抗体を作り出すようになったという。

ボイトン氏は親和性成熟によって、免疫細胞の組成が変化したと考えている。しかし、何回もワクチンを接種した場合この親和性成熟がどれくらい起きるかは不明である。

このような免疫細胞の変化はリンパ節や骨髄の胚中心という場所で引き起こされる。「胚中心はブートキャンプのようなもので、免疫細胞が訓練を受けてより効果的の反応ができるようになる場所だ」とワシントン大学の免疫学者アリ・エレベディ氏は語っている。そこで訓練を受けたB細胞が、より効果的な抗体を作り出すようになる。

昨年9月、エレベディ氏は、初期ワクチンあるいはオミクロン特異ワクチンを受けた人々の胚中心のB細胞を検査し、結果を報告した。

初期ワクチンによるブースター接種を行わない場合でも、初期の流行株に対する抗体が多く産生されていたという。しかし、オミクロン特異ワクチンでブースター接種を行った場合、オミクロン株に特異的に作用する抗体産生細胞がわずかに検出されたとエレベディ氏は語っている。

免疫刻印が新たな株に対する反応を完全にブロックするわけではないことを示している。

ただし、研究チームは、すべての人々にこのようなことが起きているのかどうかは不明だとしている。問題は、なぜ、そしてどのようにこのような新たな免疫反応が生ずるのかということである。

既存のB細胞が親和性成熟によって、新たな株に対する免疫を作り出すようになるとしても、この生まれ変わったB細胞が全面的に新たな感染株に対して抗体を作り出すかどうかを研究中である。ロックフェラー大学免疫専門家ガブリエル・ビクトーラ氏はマウスで、どのB細胞から抗体が産生されたかを追跡する手法を編み出した。

今月公表された研究結果によれば、初期ワクチン接種後に同じワクチンでブースター接種を受けた場合、産生された抗体の90%は以前から存在したB細胞が分泌していたという。

しかし、オミクロン特異ワクチンでブースター接種を受けた場合、抗体の25～50%は新しいB細胞が産生していたという。この抗体はオミクロン株に有効性が高く、初期株にはそれほど中和効果がなかったという。

ウォーカー氏は、この免疫が長く保たれるかどうかは不明だと述べている。そうなるためには、生まれ変わった新B細胞が骨髄で抗体を産生する形質細胞に成熟することが必要である。そして、免疫システムが、この新しい形質細胞を長期間保持できるのかも不明である。

免疫刻印のインパクト

抗体レベルの研究の結果、免疫刻印現象の存在が証明されているが、この現象が、感染症に対する免疫をどれくらい弱めているのかはまだほとんどわかっていないとゴスティック氏は語っている。

ボイトン氏は、この現象が感染経過に悪影響をもたらしている証拠はほとんどないと述べている。つまりワクチンを受けないとか、感染歴がない人々より、ワクチンを受けた人々や感染歴のある人々の方が、病気が重くなるという証拠はないということだ。

ゴスティック氏は、「もし、あなたの免疫状態にうまくあてはまったなら、スーパー免疫が得られる」として、免疫刻印が免疫反応全般を弱めるという面よりも、プラスの面に注目した方が良いと考えている。

しかし、免疫刻印現象は、変異株に合うように開発されたブースター用mRNAワクチンが、初期のワクチンよりも高い効果をもたらすはずに違いないという希望を打ち砕いた。

昨年2価ワクチンがヨーロッパとアメリカで投与され始めた。これらのワクチンは抗体レベルを高めたが、オミクロン特異中和抗体レベルはあまり増えなかった。したがって、オミクロン株感染に対する効果はそれほど改善しなかった。

ボイトン氏は、既存のワクチンには重症化を防ぐ「素晴らしいbrilliant」な効果があると評価している。

しかし、彼女は、非常に多くの人々がこれらのワクチン接種を完了して重症化がおさえられている現在、さらに免疫刻印を乗り越え、重症化阻止だけでなく二次感染も防止できるワクチンを開発すべきだと語っている。「今我々は新しい地平に立っている。これまでと同じ発想ではいけない」

セダー氏は、重症化と死亡防止だけでなく、二次感染を防ぐことのできるワクチン開発が必要だと同意している。彼は、体内で弱毒化したウイルスが5～10日生存でき、その間に強力な免疫を誘導できる生ワクチンを作るというアプローチも必要だと語った。

しかし、生ワクチンは、抵抗力の弱った人々には危険が大きい。ウイルスが体内で大量に複製するおそれがあるからだ。

別な方法として、セダー氏は鼻腔スプレーワクチンを提案している。

この形式のワクチンは注射よりも変異株に効果が高いと考えている。鼻腔粘膜に吹き付けたワクチンによりウイルスの侵入を防ぐ強力な粘膜免疫バリアを作ることができる。呼吸器ウイルスが自然感染する場合、上気道粘膜がウイルス感染の最前線となる。

鼻腔スプレーワクチンは、多様な抗体反応を引き起し、ウイルスの侵入防止を達成できると考えられる。

鼻腔スプレーワクチン投与によって生ずる抗体反応もまた、過去の感染によって刻印された免疫反応を一定程度踏襲することになるだろうが、免疫誘導効果が極めて高いだけに、重症化防止にとどまらず、二次感染防止にもしっかりとした効果が期待できると思われる。

昨年発表された論文によれば、注射投与されたワクチンによって誘導された中和抗体は、（鼻腔スプレーワクチン投与によって誘導された）粘膜の免疫を強化する連鎖反応を引き起こさないという。

一方、ワクチンを接種したにもかかわらず感染したというブレイクスルー感染が起きた場合は、粘膜の免疫機能強化効果があるという。

セダー氏は現在、動物実験でオミクロン株に対するmRNAワクチンの効果が鼻腔投与と注射投与で違うかどうかを検討中である。今のところヒトにおけるワクチン投与経路の違いが効果にどのように関連するかはほとんどわかっていない。

10月にアストラゼネカワクチン鼻腔投与第 I 相臨床トライアルの結果が報告された。それによると粘膜細胞で抗体反応が増加したのは、一部の被検者にとどまっていたが、副反応は注射投与よりも少なかったという。

さらに別な方法として、アジュバント（免疫増強剤）をワクチンに添加して免疫反応を強化する試みも行われている。これまでにインフルエンザワクチンにアジュバントを添加すると、免疫刻印現象が減ることが明らかにされている。

現在までに、新型コロナワクチンにアジュバントを添加した場合免疫刻印が減るかどうかの検討はなされていない。

強力で幅広い株に効果のある免疫反応がもたらされたなら、言うことはない。つまり、免疫刻印を消し去って、どんな変異株が出てきても対応できる中和抗体を作り出せるワクチンを開発することが理想だとボイトン氏は語った。

ウイルスの様々な部位をターゲットとして中和抗体を作り出すことのできる、新型コロナウイルスも含むコロナウイルスすべてに有効な「コロナ万能ワクチン」が望まれる。

それが実現したなら、どのような免疫すり抜け機能を持つ変異ウイルスが発生しても、感染を防ぐことができる。また、このコンセプトでワクチンが開発できるなら、将来のパンデミックを封じ込める決定的なカギを手に入れることができる。現在、それを目標にワクチン研究が進められている。

免疫刻印現象は、厄介な問題だと思われる方も多いただろうが、もともと、病原体の再襲来に備えて迅速に免疫機能を発揮させるためのメカニズムとしてヒトに備わった機能なのだ。ビクトーラ氏は「ヒトの免疫システムは、本来の目的を実現するために、実に巧妙に作られていると私は痛感する」と語った。