

SARS-CoV-2 パンデミックとの闘いには、ワクチン反応の不均一性を理解するための世界的なアプローチが必要である

- Jeffrey A.Tomalka
- Mehul S.Suthar
- Steven G.Deeks&
- Rafick ピエール・セクリー

Nature Immunology,第 23 巻、360-370 頁(2022)引用

- 19k アクセス
- 110 altmetric 試験
- [Metricsdetails](#)

抄録

宿主の遺伝因子および環境因子(年齢、生物学的性別、食事、地理的位置、微生物叢の組成、代謝物など)が収束して、ワクチンに対する自然免疫応答および適応免疫応答に影響を及ぼす。重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)ワクチンの有効性を検討する際にこれらの要因を理解して説明しないことは、次世代ワクチンの開発を損なう可能性がある。ワクチンを介した免疫防御の機序を同定することを目的としたほとんどの研究は、適応免疫応答に焦点を当ててきた。しかしながら、有効な細胞性および液性免疫の発達には自然免疫応答の動員が不可欠であることは十分に確立されている。SARS-CoV-2 やその他のワクチンに対する広範で持続的な細胞性および液性免疫応答の発達に寄与する自然免疫応答と環境因子を包括的に理解するには、総合的かつ偏りのないアプローチが必要である。免疫原およびベクターの最適化に加えて、自然免疫系がワクチン応答をどのように形成するかについての理解の進展に基づくアジュバントの開発が不可欠である。長寿命の形質細胞およびメモリーT 細胞の樹立の基礎となる自然免疫機構を解明することで、生物医学的に重要な優先事項であるコロナウイルスに対する普遍的ワクチンの開発につながる可能性がある。

主症状

過去 20 年間にわたり、黄熱、デング熱、エボラ、ジカウイルス、重症急性呼吸器症候群(SARS)、中東呼吸器症候群、および進行中の新種の重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)パンデミック 1 など、ウイルス感染による疾患のアウトブレイクが世界中

で相当数発生している。SARS-CoV-2 のパンデミック(世界的大流行)は、持続する感染症のアウトブレイクが社会にとっていかに破壊的であるかを明らかにした。次のパンデミックがいつ発生するかは予測できないことから、感染症の脅威に迅速に対応する能力を強化することは、世界的な優先事項である。

現代医療における最も印象的な成果の 1 つと考えられるこの成果の中で、最初のアウトブレイクから 12 カ月も経たないうちに、SARS-CoV-2 に対する効果的なワクチンが複数開発された。2022 年 2 月現在、10 種類の COVID-19(coronavirus disease 2019)ワクチンが、完全使用または緊急使用の許可を得るために、世界保健機関(World Health Organization)(<https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/>)から承認を受けている。承認されたこれらのワクチンは、4 つの異なるワクチンプラットフォームにまたがっており、潜在的なワクチン反応にさらなる多様性をもたらしめている。Moderna 社のワクチンと Pfizer-BIONtech 社のワクチンは、いずれも修飾 mRNA を用いてワクチン接種時に抗原を産生する 2,3。どちらのワクチンも、融合前に安定化された完全長の SARS-CoV-2 スパイク(S)タンパク質をコードする mRNA を送達するために脂質ナノ粒子を封入した製剤を使用している。Johnson&Johnson(Ad26 ベクター)および AstraZeneca AZD1222(ChAdOx1 ベクター)ワクチンは、抗原(融合前に安定化された完全長の S タンパク質)4,5 を送達するために、複製不能な独特のアデノウイルスベクターを使用する。Sinopharm と Sinovac-CoronaVac のプラットフォームでは、Vero E6 細胞で産生された β -プロピオラクトン不活化ウイルスを利用しており、免疫原性を高めるためにアジュバントミョウバンを添加して製剤化されている 6,7。タンパク質サブユニットベースのプラットフォームは開発の進んだ段階にあり、インドネシアでは緊急使用許可が承認されたプラットフォームがある(Novavax8;臨床試験番号 NCT04742738)。承認されたワクチンの有効率は約 50-95%であり、Moderna 社と Pfizer 社が最も高い短期有効率を示している。

SARS-CoV-2 ワクチン:有効性について分かっていることは何か

ワクチンを介した防御は、スパイク(S)タンパク質に対する液性免疫(中和抗体)および適応免疫(T 細胞)の両方の応答と関連している。B 細胞および T 細胞の応答を形成し、防御を直接提供する上での自然免疫の役割については、依然として十分に評価されておらず、新たなアジュバントの開発を通じて探索が進められている。非常に効果的な mRNA ワクチンであっても、抗体応答は 6 カ月後に減弱し、結合抗体と中和抗体の半減期はそれぞれ 52 ~68 日、910 と推定されている。Ad26.COV2.S ワクチンに関する中間解析の結果から、結合抗体反応と中和抗体反応は 8 カ月を通じて安定している可能性が示唆されたが、この研究はサンプルサイズが小さい(n=10)という限界があり、これらの反応を他のワクチンプラットフォームで得られた反応と直接比較するものではない 11。

持続的な抗体応答は、メモリーB細胞および寿命の長い形質芽球を介して起こる。これらのサブセットは、抗体依存性細胞傷害活性や抗体依存性好中球食作用などの自然免疫細胞のエフェクター機能を動員する中和抗体と非中和抗体を持続的に産生する¹²¹³。これは急性感染時の防御に寄与し、おそらく再感染リスクを低下させる。平均的には、これらのワクチンは疾患を予防するのに十分な抗体価の産生を誘導するが(特に免疫能が正常な個人において)、各ワクチンに対する反応は不均一であり、同じワクチンで予防接種を受けた成人では抗体価は2~3桁の範囲で変動する。同じまたは異なるワクチンによる追加免疫後にも同様の変動が観察される。注目すべきことに、初回免疫後に活発な反応を示した患者は、追加免疫後に最も強力な反応を示した患者でもあり、このことは不均一性が宿主環境にある程度起因していることを示唆している。

B.1.617.1(β), P.1(γ), B.1.351(κ)および B.1.621(μ)変異体にみられる p.Glu484Lys 変異を含む N 末端ドメインおよび受容体結合ドメイン内の変異は、これらの変異体 14I516I7 に対するワクチン誘導性抗体の中和活性を低下させる。より最近の研究では、B.1.617.2(デルタ)変異株に感染した場合にワクチンの効力が大幅に低下することが確認されており、ワクチンおよび研究対象集団に応じて 50%まで低下する¹⁸。B.1.1.529 変異株(オマイクロン)は感染力が強く、自然免疫およびおそらくワクチンによる免疫を回避するとみられており、ワクチンを介した防御に対する抵抗性が高まる可能性のある新たな感染の波が再び懸念されている¹⁹²⁰。最近の予備的な報告では、ワクチンにより誘導された抗体の中和活性はオマイクロン 2122 に対して低いことが示唆されている。SARS-CoV-2 は現在では風土病となっており、免疫を回避する新たな変異株の出現には何年もかけて対処していくというコンセンサスが形成されつつある可能性がある。

複数の研究により、同じワクチンを接種された個人間では、ワクチンの接種率にかなりのばらつきがあることが確認されている。生物学的因子および環境/地理的因子が宿主環境の質的・量的特徴に及ぼす影響と、それらが自然免疫応答に及ぼす影響を理解した上で、長寿命の形質芽球の幅(変異体の範囲)と耐久性、さらにはメモリーB細胞およびT細胞応答に及ぼす影響を理解することは、次世代 SARS-CoV-2 ワクチンの理解と開発を深める上で極めて重要である。

SARS-CoV-2 は世界中に広がっているため、それぞれがワクチンの有効性に影響を及ぼす可能性のある環境因子(例、微生物、風土病感染、同時感染)や文化的因子(食事)を有する地理的に異なる状況でウイルスが伝播することを意味する。これらの特徴は、肺炎球菌感染症²³²⁴、インフルエンザ²⁵ およびマラリア²⁶ で報告されているように、ワクチン接種に対する免疫応答を調節する。地域ごとに異なるウイルス変異株が存在することから、ワクチン接種率およびワクチンの耐久性に関する課題が提起されており、地域ワクチン開発の可能性が議論されている。現在進行中のパンデミックを完全に制御し、将来のパンデ

ミックスを予防するためには、将来の変異株や、おそらくは他のコロナウイルス株を予防する普遍的なコロナウイルスワクチンが必要になる可能性がある。ワクチンとそのアジュバントの開発において、抗ウイルス防御の自然免疫機構を引き起こす経路を標的とすることは、普遍的な防御につながる1つのアプローチである。SARS-CoV-1を生き延びた人やSARS-CoV-2に感染した後にSARS-CoV-2ワクチンの接種を受けた人を対象とした研究では、そのようなワクチンが実現可能であるという概念実証が得られている²⁷。SARS-CoV-2に感染した回復期の患者の自然免疫応答を、異なるワクチンによって引き起こされる自然免疫応答と比較することで、長期的な免疫防御につながる自然シグナル伝達経路に光が当てられることになる。

現在のワクチンの成功には注意が必要である。これらのワクチンの有効性は、完全なワクチンレジメンを受けてから数カ月以内に評価され、その時点で試験参加者の免疫応答がピークに達すると予想される。この点は、ワクチン接種後何年にもわたって有効性がモニタリングされる大半のワクチンとは対照的である。制御不能な感染拡大や医療システムの過負荷を防ぐためには、SARS-CoV-2ワクチンの有効性をこのように短期間で測定する必要があるが、当初採用されたアプローチが最適ではなかったことが判明する可能性が高い。実際に、Pfizer社のワクチン(3週間)とModerna社のワクチン(4週間)の接種間隔が短すぎたことが判明している²⁸。米国では最近、全ての成人を対象とした追加接種が承認されたことで、免疫が減弱する可能性や、当初のワクチンの有効率が長期的に維持されない可能性が浮き彫りにされた。SARS-CoV-2ワクチンに対する抗体応答の持続性はプラットフォーム間でばらつきがあり、アデノウイルスワクチンはmRNAワクチンと比べて誘導する抗体応答の強さは低く、安定した抗体応答が得られる一方、ModernaワクチンはPfizerよりも持続性の高い液性免疫応答を誘導するようであり、これはおそらく、高用量で初回免疫から追加免疫までの時間が長いと考えられる。したがって、ワクチン接種によって誘導される短期および長期免疫応答は、ワクチンのプラットフォームに依存する可能性があるが、抗体応答および細胞応答の不均一性にはいくつかの独立した因子が寄与している可能性がある。したがって、アウトブレイクから1年以内に効果的なワクチンが開発されたことは疑う余地のない成功であったが、現在および将来の変異株に対して持続的かつ広範な防御を提供する戦略を考案するには、依然として多くの研究が必要である。このマイルストーンに到達するためには、ワクチン接種において長期間持続する防御的な免疫応答を引き起こすメカニズムと、それらが宿主や環境因子によってどのように影響されるかを解明する必要がある。

自然免疫の活性化はワクチンプラットフォームによって異なる調節を受ける

標準的なワクチン応答では、最初の免疫応答は免疫部位の抗原提示細胞(APC)を介して行われる。これらの APC は抗原に遭遇し、リンパ節に遊走し、抗原を T 細胞および B 細胞に提示する。APC、T 細胞および B 細胞間のこの相互作用の免疫学的な結果は、自然免疫シグナル伝達カスケード(すなわち、Toll 様受容体(TLR)、レチノイン酸誘導性遺伝子 I(RIG-I)様受容体(RLR)、DNA センサーおよびヌクレオチドオリゴマー化ドメイン(NOD)様受容体(NLR))に対するワクチン(ベクター、免疫原およびアジュバント)および宿主環境の影響によってある程度形作られる。これらのカスケードは、APC(主に樹状細胞[DC]およびマクロファージ)における個別の転写ネットワークの引き金となる 293031。

SARS-CoV-2 ワクチンプラットフォームの潜在的および/または既知のセンサーを表 1 に要約する。mRNA ワクチンは TLR7 を活性化できるが、Moderna 社および Pfizer 社で使用されている現在の製剤は、この活性化を最小限に抑えるよう設計されており、メラノーマ関連疾患タンパク質 5(MDA5;一本鎖 RNA を感知する)3233 も活性化する。RNA ウイルスの送達に用いられる脂質ナノ粒子は、TLR 43435 を活性化する。アデノウイルスおよびアデノウイルスベクターDNA は TLR 9323637 およびサイクリック GMP-AMP シンターゼ(cGAS)/インターフェロン遺伝子刺激物質(STING)38 によって感知され、一方、不活化された SARS-CoV-2 ウイルスワクチンは TLR 7394041,MDA5 および RIG-I によって感知され、これらはミトコンドリア抗ウイルスシグナル伝達タンパク質(MAVS)424344 を介してシグナルを伝達する。ある報告では、SARS-CoV-2 エンベロープ 45 のセンサーの可能性として TLR2 が同定された。さらに、不活化ウイルスワクチンに使用されるアジュバントミョウバンは、インフラマソーム 4647 を 3(NLRP3)含有する NLR ファミリーpyrinドメインを活性化する。これらの経路が活性化されると、TLR7 および TLR9 は主に NF- κ B(活性化 B 細胞の核内因子 κ 軽鎖エンハンサー)を活性化するのに対し、TLR4、RIG-I、MDA5 および STING は NF- κ B とインターフェロン調節因子(IRF)の両方を活性化するため、免疫調節機能を有する個別の遺伝子セットの発現が促進される。自然免疫細胞で活性化される特異的な転写プログラムが、適応免疫応答の質と大きさを決定する 48。これらのシグナルのバランスによって、適応免疫系のエフェクター細胞の分化と、既存の免疫がどの程度まで増強されるかが決まる。改善されたワクチン戦略を開発するためには、これらの経路のうちどれを標的とすべきか、またそれらを最も効果的に標的とする方法を決定する必要がある。

表 1 SARS-CoV-2 ワクチンプラットフォームによる自然免疫の特異的なセンシングおよび活性化の潜在的機序

[フルサイズのテーブル](#)

APC は T 細胞および B 細胞に抗原を提示するだけでなく、B 細胞および T 細胞上に存在する受容体を活性化または抑制するためのリガンドも発現する。さらに、APC はサイトカインを産生して、T 細胞応答の歪み、B 細胞における抗体クラススイッチ、長寿命の形質細胞

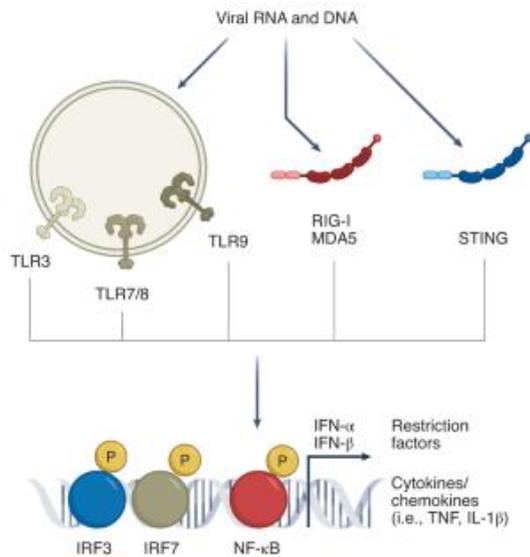
の確立、T 細胞および B 細胞応答の記憶などを機能的に調節する 49505152。自然免疫応答の質は、これら全ての APCT/B 細胞の相互作用に影響を及ぼすため、適応免疫応答が防御的かつ持続的となる程度を決定する。自然免疫細胞における CREB 転写プログラムの活性化は、病原体 53 に特異的な抗体を産生するエフェクター T 細胞および B 細胞を動員するケモカインおよびサイトカインのネットワークの産生をもたらすことが示されている。個々のワクチンに対する応答の不均一性は、自然免疫応答の差に一部起因すると考えるのが妥当であるが、これについては経験的に決定し、機構的に妥当性を確認する必要がある。

自然免疫と防御免疫:一方(防御)を他方(自然免疫)なしに獲得することはできない

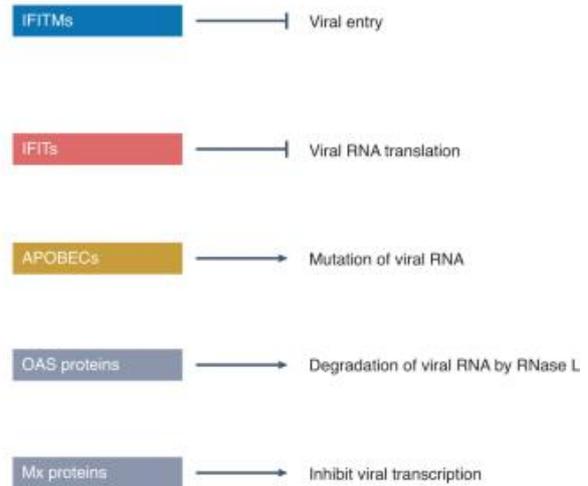
TLR、RLR、DNA センサーなどの自然免疫受容体によるウイルス RNA および DNA のセンシングは、IRF や NF- κ B などの免疫転写因子の活性化につながる。これらの転写因子の活性化は、免疫細胞の免疫部位またはリンパ節への遊走を促進するケモカインの産生、ウイルス制限因子のアップレギュレーション、および免疫調節性サイトカインの産生につながる(図 1)。サイトカイン産生が抗ウイルス免疫を直接増強し、ウイルスの攻撃を防御する 1 つの方法は、サイトカインシグナル伝達の下流にあるウイルス制限因子のアップレギュレーションを介するものである。これはサイトカインを産生する細胞内(オートクリン)で起こることもあれば、隣接する細胞内(パラクリン)で起こることもあり、サイトカインが新しい細胞に抗ウイルス免疫を広げるのを可能にしている。STING シグナル伝達は、細胞内での抗ウイルス免疫の活性化を媒介するだけでなく、この抗ウイルス免疫が近隣の細胞に「感染性」に広がることとも関連付けられている。この過程で、二環状ヌクレオチド cGAMP(正常では STING シグナル伝達を活性化する細胞内の低分子)が 1 つの細胞から別の細胞に伝達され、ギャップ結合 54 を介してレシピエント細胞内で STING が活性化される。したがって、cGAMP シグナル伝達の広がり、ヒトおよび非ヒト霊長類における HIV-1 ワクチンの防御反応の重要な推進力となる 53。cGAS-cGAMP STING 軸は、自然免疫刺激に反応して抗ウイルス免疫を誘導して拡散させる別の機序を提供する。

図 1:免疫細胞(マクロファージおよび樹状細胞)および組織細胞(上皮細胞)で機能する内在性の先天性抗ウイルス免疫の機序

① Prior stimulation/vaccination can enhance expression of innate sensors of viruses



② Augmented expression of restriction factors controls viral entry, replication and translation/assembly



造血細胞および非造血細胞は、複数のシグナル伝達カスケードを利用してウイルス感染の存在を認識し、宿主応答を調節する。これらの自然経路は、遊走を促進するケモカイン、細胞を活性化するサイトカイン、およびウイルス感染と機能を直接阻害する重要なウイルス制限因子の内因性/オートクリン/パラクリン誘導を引き起こす重要な免疫転写因子の活性化につながる。IFITM: インターフェロン膜貫通型タンパク質、IFIT: テトラトリコペプチドリピートを有するインターフェロン誘導タンパク質、APOBEC: アポリポ蛋白 B mRNA 編集酵素触媒ポリペプチド、OAS: 2'-5'-オリゴアデニル酸合成酵素 Mx, Mx ダイナミン様 GTPase

フルサイズ画像

これらの核酸先天性センサーによるウイルス制限因子のアップレギュレーションは、現在または将来の感染事象による有害な影響から免疫細胞を保護することによっておそらく役立つ。実際、ワクチンおよびアジュバントは内在性の自然免疫 (IIAVI) 55 を調節する。IIAVI は特に、ウイルスの複製を制限し、細胞をウイルス感染や持続性に対して「抵抗性」にするウイルス遺伝子と免疫経路の誘導に言及している 555657。抗ウイルス遺伝子は、ウイルスの侵入、転写、翻訳を阻害し、ウイルス核酸を分解または変異させることによって、この抗ウイルス状態を促進する(図 1)。肺上皮 5859 を含む間質細胞もまたそのような抗ウイルス性遺伝子を発現する。この点に関して、アジュバント ASO3 を 3 価インフルエンザワクチンに使用すると、抗ウイルス性遺伝子座のクロマチン再構築が誘導され、これにより細胞がウイルス感染に対して抵抗性になることが示されている 55。これらの経路が SARS-CoV-2 ワクチンの成分によって活性化されることは注目に値し(表 1)、これらのワクチンの有効性に IIAVI が寄与している可能性が示唆される。SARS-CoV-2 ワクチン開発を前進させるためには、様々なワクチンプラットフォームが IIAVI の誘導と長期維持を調節する能力の基礎となるメカニズムを明らかにする必要がある、これは将来の課題から個人を保護する上で極めて重要となる。自然免疫応答は抗原特異的ではなく、適応免疫防御に影響を及ぼす

重要な SARS-CoV-2 抗原の変異の影響を受けないはずであることから、これはウイルス変異株の制御に特に当てはまる。

Pfizer-BIONtech 社製ワクチンに関する最近の研究では、初回免疫 60 と比較して、3 回目の追加接種では、より強力に炎症反応および抗ウイルス反応が誘導されることが示された。実際には、ワクチンの初回投与後に炎症性の転写シグネチャーを示すエビデンスはほとんど認められなかった。自然免疫応答の細胞、特に CD14+CD16+ 炎症性単球の頻度は追加免疫後に上昇した。これは、TLR 経路を含む炎症性転写シグネチャーの発現増加ならびに抗ウイルス経路およびインターフェロン(IFN)経路の誘導と一致しており、DC および単球を含む複数の自然免疫サブセットにおいて、炎症性経路および IFN 経路の活性増加が認められた。著者らは、Pfizer-BIONtech 社製ワクチンの追加免疫後 7 日間のシグネチャーを他のワクチン(インフルエンザ、黄熱病、HIV など)の接種後に誘発されたシグネチャーと比較したところ、Pfizer-BIONtech 社製ワクチンの接種を受けた被験者で発現したシグネチャーには他のワクチンの接種を受けた被験者との重複は最小限であったものの、他のワクチンプラットフォーム間では重複が認められたことを明らかにした。これが SARS-CoV-2 ワクチンの反応に対して何を意味するのかはまだ明らかにされていないが、mRNA プラットフォームが他のワクチンで報告されているものとは異なる追加免疫後の特徴を誘導していることが示されている。Pfizer-BIONtech のワクチン戦略およびおそらく他の SARS-CoV-2 ワクチンで観察された適応免疫の両エフェクターアームの持続性の欠如は、他のワクチン 61 で同定された有効性の一般的な特徴である持続的に誘導された炎症の徴候の欠如によって説明できる可能性があり、これはおそらく他のワクチンでも同様である。

記憶:もはや T 細胞や B 細胞だけではない。

訓練された免疫 62、すなわち単球/マクロファージや DC 63 などの自然免疫細胞による「記憶」の獲得という新たな分野は、個別化されたワクチン接種の新たな機会を提供する。微生物および病原体への過去の曝露は、同種および異種病原体に対して抵抗性または感受性を示すように、自然免疫応答を形成する可能性がある。パターン認識受容体(PRR)が活性化されると、標的遺伝子の転写がアップレギュレーションされ、その結果、細胞 6465 のエピジェネティックな景観が修飾される。免疫応答に関与する遺伝子座(IFN、ウイルス制限因子および炎症性サイトカイン)の転写およびエピジェネティックな変化により、これらの領域が「開いた」(発現増強)または「閉じた」(発現減弱)クロマチン状態にとどまる可能性がある 55。同種の遺伝子標的に対する転写因子の接近可能性は、同じシグナルに対する将来の刺激に対してより迅速かつ強力な応答をもたらし、本質的には T 細胞および B 細胞の記憶の自然免疫応答型である。重要なことに、当初はカルメット-ゲラン桿菌(Bacillus Calmette-Guérin:BCG)666768 およびジフテリア・破傷風・百日咳(DTP)ワクチン 66 で、最近ではインフルエンザワクチン 55 で、訓練された免疫がワクチン接種の状況で免疫応答を増強することが実証されている。ワクチンの有効性とアウトカムを予測するワクチン接種前の

特徴を同定するための研究が実施されている 69707172。その他の研究では、微生物叢、代謝、エピジェネティクス、および訓練された免疫が関連づけられており、これらの重要な経路の関連性に関する洞察が得られている 73747576。したがって、個人固有の環境および微生物への曝露は、ワクチン接種を含む将来の自然免疫応答の性質を規定し、発生した免疫応答の有効性に影響を及ぼす可能性がある。SARS-CoV-2 ワクチンが、訓練された免疫の活性化と維持によってどのような影響を受けるか、あるいはそれらをどのように調節するかを研究することは、次世代ワクチンの開発を大きく改善することになる。SARS-CoV-2 ワクチンの反応と効果にプラットフォーム内ではばらつきがあることを考慮すると、総合的なアプローチを用いて、過去および現在の微生物曝露における個人差が、訓練された免疫力および IIAVI の確立と維持をどのように調節するかを明らかにすることが不可欠である。

微生物叢と代謝産物の組成は、ワクチン接種中の宿主免疫応答を 決定的に形作る

感染およびワクチン接種に対する免疫応答に影響を及ぼす可能性のある環境因子としては、マイクロバイオーームなどがある。微生物群は、免疫細胞上の PR R との相互作用を介して、または代謝産物による免疫細胞サブセットの恒常性の調節を介して間接的に、ワクチン接種中の免疫応答を調節することができる(図 2)。このことは、SARS-CoV-2 のパンデミックを抑制するために進められているワクチン開発の取組みと非常に関連しており、それぞれ異なる微生物環境を有する地域で異なるワクチンプラットフォームが使用されている。理論的には、マイクロバイオーームの地域差が SARS-CoV-2 ワクチンに対する反応の重要な決定因子である可能性がある。

図 2: 恒常性粘膜免疫のメカニズムと、微生物の dysbiosis、消化管バリアの完全性喪失、微生物の移動に続く粘膜免疫応答の調節異常の模式図。

抗体応答 81 を増強したが、ワクチン接種に対する応答中に TLR5 が関与することで誘発される機序は依然として不明である。蠕虫は、免疫応答を 2 型ヘルパー T (TH2) 細胞応答に向かわせるため、適応免疫応答のエフェクター細胞およびメモリー細胞の恒常性に混乱を引き起こす 82。微生物および細菌はまた、インターロイキン (IL)-17 産生ヘルパー T (TH17) 細胞の分化および制御性 T (Treg) 細胞のにも影響を及ぼす。改良された普遍的な SARS-CoV-2 ワクチンを開発するための全ての戦略には、自然免疫応答および適応免疫応答の微生物による調節を利用または制御することを含めるべきである。

宿主および微生物由来の代謝物の特徴は、ワクチン接種に対する免疫応答の強力な調節因子である

この微生物の全身的な影響は、粘膜で局所的に産生されて体循環に取り込まれる代謝物の微生物による産生によっても媒介される。これらの代謝物の多くは、正常な細胞および組織の機能にとって重要であるが、免疫恒常性やエフェクター機能などの細胞機能に有害な影響を及ぼすものもある。例えば、ある種の腸内微生物 (図 2) は、酪酸やプロピオン酸などの短鎖脂肪酸 (SCFA) 83 を産生する。SCFA は一般にヒストンデアセチラーゼ (ヒストンを脱アセチル化して閉じたクロマチンを形成する酵素) の阻害薬であり、G タンパク質共役型受容体 84 の活性化を介して遺伝子発現を調節することができる。SCFA は炎症性好中球 8586 の走化性および活性化を促進することが証明されている。SCFA、胆汁酸およびトリプトファン代謝物は、FOXP3 の発現および形質転換増殖因子 β (TGF- β) 87 を亢進させることにより、Treg 細胞の分化促進を媒介する。Treg 細胞は、ワクチンに対する応答を抑制することが示されている 2 つの抗炎症性サイトカインである TGF- β および IL-10 の産生に関連することが知られている。

粘膜および循環血中の代謝物の組成は、栄養および食事の影響も受ける。注目すべきことに、これは SCFA/ブチレート 8889 および胆汁酸 909192 にも当てはまり、これらはおそらく Treg 細胞の分化と抗炎症性サイトカインである IL-10949596 および TGF- β 979899 の産生を誘発することによってワクチン 8093 に対する応答を阻害することが示されている。高血糖は、免疫調節のもう 1 つの原因となる。COVID-19100101102 では、糖尿病と血糖上昇が転帰不良と関連することは十分に確立されているが、高血糖がワクチンの反応に及ぼす影響についてはほとんど分かっていない。高齢の糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して肺炎球菌ワクチンの有効性が高かった (103) が、インフルエンザワクチンの有効性については差は認められなかった (104)。NF- κ B c-Rel Ser350 のセリン (Ser) およびトレオニン残基への O-GlcNAc サブユニット (高血糖時に上昇するグルコース代謝の誘導体) の翻訳後付加である O-GlcNAc 化は、1 型ヘルパー T (TH1) 細胞のエフェクター機能 (IL-2 および IFN- γ) を増強し、Treg 細胞の発生と機能を制御する重要な転写因子である FOXP3 のダウンレギュレーション 105106 を介して Treg 細胞を抑制することにより、CD4+T 細胞の恒常性を

阻害する可能性がある。これらの研究により、c-Rel の O-GlcNAc 化が標的遺伝子のプロモーターへの結合を調節すること、すなわち遺伝子発現の増加(結合性が高い)と減少(結合性が低い)を調節する機構であることが実証された。エフェクター細胞と Treg 細胞の機能のバランスがこのように調節されていないことは、ワクチン接種時の免疫応答の発生に大きな意味をもつ可能性がある。このバランスは主に、Treg 細胞が TH1 およびワクチン応答 107108109 を抑制するマウスにおける結核ワクチン接種との関連で研究されてきた。

このように代謝産物が免疫系の自然免疫系と適応免疫系の両方に作用する能力があることから、それらはワクチンの有効性を促進するために必要な全身免疫応答の重要な調節因子として中心的に位置づけられる。様々な SARS-CoV-2 ワクチンに対する抗体応答に何桁ものばらつきがあることは、微生物とその代謝物のレベルに個人差があることで部分的に説明できると考えられる。いくつかの研究グループがマイクロバイオーームとその代謝物がワクチンの反応性に及ぼす影響を研究しているが(参考文献でレビュー)110111),SARS-CoV-2 ワクチンの反応に対する影響については明確な理解が得られていない。SARS-CoV-2 感染がパンデミック(世界的大流行)となったことは、これらの環境要因が SARS-CoV-2 ワクチンの反応に及ぼす影響を検討する上でさらなる推進力となる。

易感染性患者におけるワクチン反応不良を克服する方法

免疫機能およびワクチン反応性の調節におけるマイクロバイオーームおよびメタボロームの役割に関する理解は、80112 年の過去数年間で大幅に向上したものの、これらの知見は、ワクチンの治療法を強化するための臨床現場にはまだ反映されていない(最新の研究の要約は参考文献[Ref.111])。個人レベルでのワクチンの有効性の決定に寄与する多数の要因について理解を深めることで、反応の不均一性を緩和し、集団レベルでのワクチンの有効性を強化する戦略を考案することが可能になる。これらの解決策の中には、明確でおそらく容易なものもあれば、そうではないものもあり、生物医学研究コミュニティの創意工夫が(ここでも)必要となるであろう。

現在のワクチン開発で優先されるべき問題は少なくとも 2 つある。1 つは高齢者や易感染性患者がしばしばワクチンに対して低い反応を示す理由を解明することであり、もう 1 つは環境因子(マイクロバイオーームやその代謝物など)がこうした反応をどのように形成しているかを解明することである。易感染性患者では、SARS-CoV-2 に対するワクチン応答が低下しているという実質的なエビデンスがある。例えば、分類不能型免疫不全症 113、関節リウマチおよび全身性エリテマトーデスなどの疾患を有する個人は、より低いセロコンバージョンおよびワクチン 114115116117118 に対する抗体応答を示す。これは、少なくとも部分的には免疫抑制薬の使用によるものである 119120121122123。がん患者 124125、特に血液悪性腫瘍患者 126127128129 は、SARS-CoV-2 に対するワクチン応答の有効性が低い別の集団である。自己免疫疾患と同様に、抗体陽転率と抗体反応の低下は、一般的に抗癌

療法の使用と関連している 130131132133。これと同じテーマに従って、拒絶反応を予防するために免疫抑制薬を服用する必要がある臓器移植患者も、SARS-CoV-2 ワクチン 134,135,136,137,138,139,140,141,142 に対する抗体反応の低下を示す。臓器ペプチドへの反応を受けた患者では、抗体反応の低下に加えて、SARS-CoV-2 特異的な CD4+および CD8+反応の低下(頻度の低下/欠如、および移植刺激 134137138139142 における *ex vivo* でのサイトカイン産生の大幅な低下によって測定)も認められる。免疫抑制薬は T 細胞および B 細胞に直接作用するだけでなく、自然免疫細胞の活性も抑制するため、T 細胞および B 細胞応答の誘導がさらに抑制される。これらの脆弱な集団全てが直面している最大の課題は、効力を低下させている治療が生活の質および多くの場合生存に必要であるということである。これらの治療から患者を単純に除外することは実行可能な選択肢ではない。

現在用いられている最も単純なアプローチは、免疫応答をさらに活性化させ、エフェクター応答および記憶応答を増強する追加免疫注射を行うことである。しかしながら、このアプローチは、免疫不全の基礎原因を軽減するものではなく、継続的な接種を必要とする保護手段という側面が強い。もう 1 つの重要な満たされていないニーズは、免疫不全患者に関連するものである。そのような患者は、ワクチン接種に対する抗体反応の低下に加えて、重症疾患に罹患しやすい。ウイルスははるかに長く持続し複製できるため、免疫不全ウイルスが新たな変異株の出現の主要な感染源となると考えられている。したがって、免疫不全患者に対する効果的なワクチンが開発されれば、SARS-CoV-2 パンデミックを終息させるという目標を達成するのに大いに役立つと考えられる。B 細胞および形質細胞の長期にわたる記憶応答ならびに T 幹細胞応答を促進する自然免疫応答を含めた免疫経路および機序、ならびにこれらが年齢および/または易感染性患者でどのように攪乱されるかを包括的なアプローチを用いて明らかにすることで、通常のワクチンレジメンの有効性を高め、追加免疫の必要量を(もしあれば)少なくする機会が得られると考えられる。使用するワクチンプラットフォームとアジュバントの両方を、記憶反応を増強するように製剤化することができる。概念的な標的としては、細胞の生存および幹細胞性(すなわち、長期記憶 B 細胞および T 細胞の発生)に関連する WNT または NOTCH 経路を活性化するものや、自然免疫応答を始動させ、抗原特異的 T 細胞および B 細胞の長期細胞生存ならびに感染に対する抵抗性につながりうるエピジェネティックな修飾を促進する NF- κ B および IRF の強力な活性化因子などがある。

SARS-CoV-2 の変異株については、毎年インフルエンザワクチンの扱い方など、一般的な変異株をカバーする複数の抗原を組み込んだワクチンプラットフォームを利用する方法と、免疫逃避の可能性が低い高度に保存された抗原を使用する方法の 2 つが、現在および将来の変異株に対する免疫防御を拡大する直接的な方法である。変異株に対するワクチンの有効性を検討する際に考慮すべき重要な要素の 1 つは、SARS-CoV-2 変異株の地理的分布と循環レベルの差である。適切なワクチンが適切な集団に確実に接種されるため

には、どのプラットフォームがどの変異株を交差中和するかを知ることが極めて重要となる。考慮する必要があると思われるもう1つの重要な要因は、「本来の抗原性の罪(original antigenic sin)」、すなわち、以前の予防接種や自然感染によって抗原特異的なT細胞およびB細胞の応答が本来の抗原に傾き、新たな抗原に対する応答、ひいては新たな変異株に対する応答の発現が妨げられるという影響である。先天性シグナル伝達および環境因子が元の抗原にどのように影響を及ぼすか、および/またはそれらが修飾する経路の操作がこの障壁をどのように克服する可能性があるかについては不明であり、今後の研究で優先順位を付ける価値がある。変異株に関連したワクチン効果の低下という問題を克服するためのより現代的なアプローチは、ワクチンプラットフォームおよび/または肺内などの組織におけるIIAVIを強力に促進する成分を同定することに依存している。IIAVIの基礎にある機序は抗原特異性がなく、したがって、その活性化がSARS-CoV-2の遺伝的変異体から大きな影響を受ける可能性は低い。ワクチンの交差防御能を高めるためには、IIAVIを高めるワクチンを特定して設計することが極めて重要である。IIAVIを促進する免疫調節薬もまた、将来の世界的大流行への備えにとって極めて重要であり、これらの化合物による治療は、ワクチンが利用可能になるまで感染/伝播を制限する第一の防御線として機能する可能性があるためである。

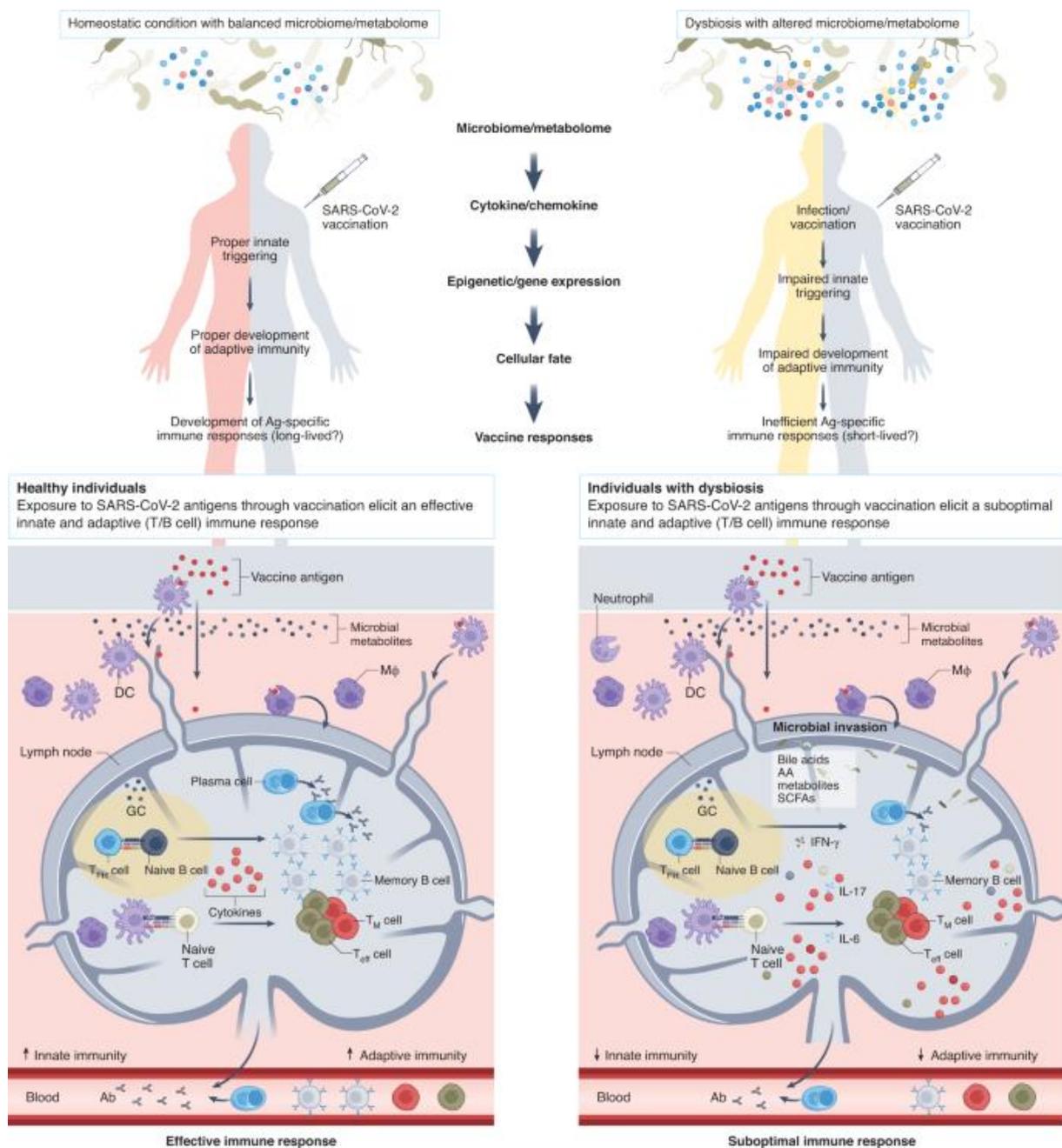
マイクロバイオームやメタボロームなどの環境要因が自然免疫および適応免疫の機能やワクチン応答に及ぼす影響を緩和することは、減弱した免疫や変異株に対処することよりもはるかに困難であることが判明する。強力かつ持続的なワクチン反応に関連し、ワクチンプラットフォームに依存しないワクチン接種前の特徴と機序を同定することは、そのような状況を利用したり模倣したりする介入を開発するための道筋を提供する可能性がある。免疫応答の調節は、機序の理論的根拠に基づいて選択された免疫調節刺激とワクチンを組み合わせることで達成できる。例えば、13種類のワクチンに対する強力な応答を誘導するためには、高レベルのNF- κ Bが必要条件として同定されている⁶¹。これらの観察結果が確認されれば、NF- κ B経路を誘発するアジュバントおよびPRRリガンド(すなわち、MF59、AS03、TLRリガンドであるNOD1および/またはNOD2)をワクチンアジュバントとして研究することも考えられる。また、cGASのcGAMP経路を誘発するベクターやアジュバントは、(1)ワクチン抗原を発現するAPCにT細胞およびB細胞を動員する先天性ケモカイン/サイトカインのカスケード、および(2)それに続く適応免疫経路を誘導することも示されている。哺乳類のラパマイシン標的タンパク質(mammalian target of rapamycin)シグナル伝達の阻害薬であるメホルミンおよびラパマイシンも、加齢に伴う特異的な免疫機能不全を回復させ、インフルエンザ143144145146147を含むいくつかのワクチンに対する抗体応答を高め、細胞性免疫を向上させることが示されている。ラパマイシンとメホルミンはいずれも、マイクロバイオームおよび/または代謝物によって誘発される自然免疫の転写、機能およびエピジェネティックなプロファイルに影響を及ぼすことがよく知られている¹⁴⁸¹⁴⁹¹⁵⁰¹⁵¹¹⁵²。この個別化されたワクチン接種という概念は以前から示唆されてきた(トピックのレビューでは参考文献SARS-CoV-2に対する集団レベルのワクチン誘導免疫と

いう最終目標を達成する上で、ワクチン戦略や公衆衛生政策に不可欠な要素として追加される可能性がある(153)。プレバイオティクス(健全な微生物叢を促進する栄養素)、プロバイオティクス(有益な微生物叢)および/または postbiotics(プロバイオティクス細菌の副産物)の投与も、マイクロバイオームの組成に起因する免疫不全を克服するのに役立つ可能性がある。ワクチン増強における微生物操作に関する現在の研究は一貫しておらず、効果を示した研究の数と効果を示さなかった研究の数は 110154 であった。これらの一貫しない知見には、ワクチンのプラットフォーム、試験対象集団、使用するプレバイオティクスやプロバイオティクスの種類の違いが寄与している 154155。そのような介入は、パンデミックの状況下で世界的に現実的に実施することはできないが、高齢者、易感染状態にある患者、過去にワクチンに対する反応が不十分であったことが示された患者など、特定の集団に対するワクチンの反応性を改善するのに役立つ可能性がある。

結論

併存症の存在、微生物/代謝産物の組成における個人差、および自然免疫系の応答における個人差は、それぞれワクチン応答の不均一性に寄与している。これらの因子がワクチンの有効性をどのように形成するかは、複数の機序によって説明される。例えば、自然免疫細胞と適応免疫細胞の両方において、微生物産物と代謝産物がエピジェネティクスや遺伝子発現の長期調節因子に影響を及ぼす能力は、微生物叢/メタボロームの個人差がワクチンに対する免疫応答の調節に長期的な影響を及ぼす可能性があることを強く示唆している。微生物叢は宿主の微生物メタボロームと同様に HIV にも影響を及ぼす可能性があり感染と播種の初期段階を阻害する自然免疫応答の能力にも影響を及ぼす可能性がある。最も重度の症例では(図 3)、マイクロバイオームおよびメタボローム組成の変化が、抗原処理/提示およびサイトカイン発現の調節異常、T 細胞および B 細胞のエフェクターおよび記憶機能の獲得の阻害、ならびに抗体の大きさおよびアイソタイプクラススイッチの変化により、自然免疫応答の誘導を実質的に障害する。

図 3:SARS-CoV-2 ワクチンの正常反応と機能不全反応の発生に及ぼす微生物群と循環代謝組成の違いによる収束する影響を示した図。



環境因子は微生物叢および代謝産物の組成に変化をもたらす可能性があり、これらは自然免疫系によって感知される。その結果、自然免疫機能の障害、抗原提示の阻害、および適応(T細胞およびB細胞)応答の不適切な歪みにつながる可能性がある。この調節不全の適応免疫活性化の環境では、ワクチン接種中に誘導される抗原特異的応答は、恒常性条件下で生じる応答と比較して、機能的に変化する。これは防御的なワクチン応答の生成に影響を与えるだけでなく、記憶応答の誘導を直接調節することもあり、これはワクチンによって誘導される免疫の寿命を実質的に決定する。このように、個人間の環境因子の組み合わせの違いは、ワクチン応答の一次生成と、個人が将来の感染からどの程度防御されるかの両方に大きく影響する可能性がある。AA:アミノ酸、Teff細胞:エフェクターT細胞、TFH細胞:濾胞ヘルパーT細胞、TM細胞:メモリーT細胞、GC:胚中心。

SARS-CoV-2 ワクチンの有効性を改善する手段として自然免疫系を標的とすることは、有望な研究手段である。自然免疫系は、適応免疫の誘導の基盤として機能する。すなわち、ワクチン抗原を処理して T 細胞および B 細胞に提示するとともに、リンパ球を免疫部位に誘導して適切な T 細胞および B 細胞応答を歪めるために必要なケモカインおよびサイトカインを産生する。したがって、自然免疫系はワクチン応答の量(大きさ)および質(すなわち、B 細胞成熟および抗体アイソタイプスイッチ)を調節する。さらに、分子および細胞の自然免疫経路はいずれもヒト集団全体で高度に保存されており、したがって、少なくとも HLA の背景や過去の曝露などの要因によってワクチンのアウトカムが大きく変動する可能性がある。はるかに不均一な適応免疫応答と比較して、治療標的とすることが容易である。異なるアジュバントを使用するか、ワクチンの免疫原性成分(例えば、DNA ワクチンの CpG モチーフ)を変更することが、ワクチン接種時に自然免疫を直接標的とする最善の方法である。適応免疫の上流にある保存された自然経路を標的とすることは、改良されたワクチンを作り出すための効果的かつスケーラブルな方法であると証明される可能性がある。自然免疫が獲得免疫とワクチンの有効性に及ぼす複雑な影響をさらに明確にするためには、ワクチンアジュバントの可能性について適切な検出力を備えた対照臨床試験が必要である。現在では効果的な選択肢があるため、この分野ではゆっくりと時間をかけて、宿主の環境因子、様々なアジュバント、様々なワクチンプラットフォームを直接比較する方法を検討するという困難な作業に着手する余裕がある。ワクチンのこのような比較研究を改善しようとする最近の努力により、この分野は前進しつつあるが、依然として「キャッチアップ」を続けている段階である。既存の変異株やまだ出現していない変異株に対して圧倒的多数のヒト集団を防御するワクチンという目標を達成するには、SARS-CoV-2 を追いかけるのではなく、先を行く必要がある。

ワクチンの有効性を評価する際に、本パースペクティブで考察された要因、特に自然免疫への影響が考慮されなければ、脆弱な集団や十分な医療サービスを受けていない集団に大きな影響を及ぼす可能性のある様々な医療結果につながる可能性がある。年齢、既存疾患、生物学的性別、人種/民族、地域にかかわらず、全ての人に効果的なワクチンが確実に接種されるようにすることが、SARS-CoV-2 を封じ込め、排除する唯一の方法である。SARS-CoV-2 ワクチン接種に対する細胞性および液性免疫応答が、ワクチン関連因子や宿主および環境因子に起因する自然免疫機能の個人差によってどのように機構的に調節されているかを調べるには、さらなる研究と比較臨床試験の実施が必要である。ワクチンの反応に影響を及ぼす可能性のあるすべての要素を統合する総合的なアプローチの一環として自然免疫を研究することは、この致命的なパンデミックを終結させるために、より普遍的で効果的なワクチンを開発するための道筋である。

参考文献

-
1. Trovato,M.,Sartorius,R.,D'Apice,L.,Manco,R.&De Berardinis,P.Viral emerging diseases:Challenges in developing vaccination strategy.正面。Immunol.11,2130(2020).

CAS PubMed PMC Google Scholar

-
2. Baden,L.R.et al.Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine.N.Engl.J.Med.384,403-416(2021).

CAS PubMed Google Scholar

-
3. Polack,F.P.et al.,BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチンの安全性と有効性 N.Engl.J.Med.383,2603-2615(2020).

CAS PubMed Google Scholar

-
4. Sadoff,J.et al.Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against COVID-19.N.Engl.J.Med.384,2187-2201(2021).

CAS PubMed Google Scholar

-
5. Voysey,M.et al.,Safety and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine(AZD1222)against SARS-CoV-2:a interim analysis of 4 つのランダム化比較試験(ブラジル、南アフリカ、英国)。Lancet 397,99-111(2021).

CAS PubMed PMC Google Scholar

-
6. Zhang,Y.et al.「18-59 歳の健康成人における不活化 SARS-CoV-2 ワクチンの安全性、忍容性および免疫原性:ランダム化二重盲検プラセボ対照第 1/2 相臨床試験」Lancet Infecte.Dis 21,181-192(2021)。

CAS PubMed Google Scholar

-
7. Xia,S.et al.,Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine,BBIBP-CorV:ランダム化二重盲検プラセボ対照第 1/2 相試験 Lancet Infecte.Dis 21,39-51(2021)。
-

CAS PubMed Google Scholar

8. Heath,P.T.et al.Safety and efficacy of NVX-CoV2373 COVID-19 ワクチン。
N.Engl.J.Med.385,1172-1183(2021).
-

CAS PubMed Google Scholar

9. Doria-Rose,N.et al.Antibody persistence through 2 回目の mRNA-1273 vaccine for COVID-19.N.Engl.J.Med.384,2259-2261(2021).
-

PubMed PMC Google Scholar

10. Suthar,M.S.et al.Durability of immune responses to the BNT162b2mRNA ワクチン。
Med 3,25-27(2022)。
-

Google 奨学生

11. Barouch,D.H.et al.による、Ad26.COV2.S ワクチン接種から 8 カ月後の持続的な液性および細胞性免疫応答 N.Engl.J.Med.385,951-953(2021).
-

PubMed Google Scholar

12. Kaplonek,P.et al.mRNA-1273 と BNT162b2 の COVID-19 ワクチンにおけるわずかな免疫学的差異により、Fc 機能プロファイルが誘導された。
<https://doi.org/10.1101/2021.08.31.458247> bioRxiv(2021)にてプレプリント。
13. Tazuin,A.らは、SARS-CoV-2 ワクチン BNT162b2 の単回投与により、Fc 介在性の抗体エフェクター機能と T 細胞応答が誘発されると述べている。細胞宿主微生物
29,1137-1150(2021).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

14. Pegu,A et al.,Durability of mRNA-1273-induced antibodies againstSARS-CoV-2 variant.Science 373、1372-1377(2021)。
-

CAS PubMed Google Scholar

15. Edara,V.V.et al.SARS-CoV-2 B.1.617 変異株に対する感染およびワクチンによる中和抗体反応 N.Engl.J.Med.385,664-666(2021).
-

PubMed Google Scholar

16. Edara, V.V. et al. Infection and vaccine-induced antibody binding and neutralization of the B.1.351 SARS-CoV-2 variant. *細胞宿主微生物* 29, 516-521 (2021).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

17. Messali, S. et al., A cluster of new SARS-CoV-2 B.1.621 lineage in Italy と BNT162b2 ワクチンに対するウイルス分離株の感受性
J. Med. Virol. <https://doi.org/10.1002/jmv.27247> (2021).
18. Mostaghimi, D., Valdez, C.N., Larson, H.T., Kalinich, C.C. & Iwasaki, A. Prevention of host-to-host transmission by SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect. Dis.* [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00472-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00472-2) (2021).
19. Karim, S.S.A. & Karim, Q.A. Omnicron SARS-CoV-2 変異株: COVID-19 パンデミックの新たな章。 *Lancet* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02758-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02758-6) (2021).
20. Torjesen, I. COVID-19: オミクロンは他の変異株よりも感染力が強く、既存のワクチンに部分的に耐性を示す可能性がある。と科学者らは懸念している。 *BMJ* 375, n2943 (2021).
-

PubMed Google Scholar

21. Khoury, D. らによる SARS-CoV-2 omicron は、Pfizer BNT162b2 が中和反応を誘発して広範かつ不完全に逸脱しており、感染に ACE2 を必要とする。
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.08.21267417> でプレプリント (2021)。
22. Widera, A.W.M. et al. は、ワクチン血清およびモノクローナル抗体による SARS-CoV-2 オミクロン株の中和率を低下させた。
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.07.21267432> でプレプリント (2021)。
23. Choe, Y.J., Blatt, D.B., Lee, H.J. & Choi, E.H. 臨床試験における地域と肺炎球菌結合型ワクチンに対する免疫応答の変動との関連: システマティックレビューとメタアナリシス。 *Int. J. Infect. Dis.* 92, 261-268 (2020).
-

CAS PubMed Google Scholar

24. Gjini,E.Geographic variation of pneumococcal vaccine efficacy estimated from dynamic modeling of epidemiological data post-PCV7.Sci.Rep.7,1-16(2017).
-

CAS Google Scholar

25. Fink,A.L.et al.「インフルエンザと確定診断された患者における H1N1 ウイルスのワクチン取り込みとワクチン株および流行株に対する血清学的反応の地域差」J.Clin.ビロールさらに <https://doi.org/10.1016/j.jcvp.2021.100034>(2021)を追加。
26. Bei,A.K.et al.の機能解析により、多形性マラリア抗原に対する抑制性免疫応答に地理的なばらつきがあることが明らかになった。J.Infecte.Dis.216,267-275(2017).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

27. Tan,C.W.らは、BNT 162 b 2 で免疫した SARS-CoV-1 生存者における sarsbecovirus 中和抗体を調べた。N.Engl.J.Med.385,1401-1406(2021).
-

CAS PubMed Google Scholar

28. Payne,R.P.et al.「BNT162b2 mRNA ワクチンの標準的および延長した投与間隔の免疫原性」細胞 184,5699-5714(2021).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

29. Kwissa,M.,中谷、H.I.,オルオチ、H.&Pulendran,B.異なる TLR アジュバントがヒト以外の霊長類における全身および局所の自然免疫応答を特異的に刺激する。血液 119,2044-2055(2012)。
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

30. Agrawal,S.et al.Cutting edge:different Toll 様受容体アゴニストは、細胞外シグナル制御キナーゼ-マイトジェン活性化プロテインキナーゼおよび c-Fos の差次的な調節を介して樹状細胞に異なる TH 応答を誘導するよう指示する。J.Immunol.171 年、4984~4989 年(2003 年)。
-

CAS PubMed Google Scholar

31. Arunachalam,P.S.et al.Adjuvant a subunit COVID-19 ワクチンにより防御免疫を誘導する。自然 594,253-258(2021).
-

CAS PubMed Google Scholar

32. Tejjaro, J.R. & Farber, D.L. COVID-19 ワクチン: 免疫活性化の様式と今後の課題
Nat. Rev. Immunol. 21, 195-197 (2021).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

33. Pardi, N., Hogan, M.J., Porter, F.W. & Weissman, D. mRNA ワクチン-ワクチン学における
新時代。Nat. Rev. Drug Discov. 17, 261-279 (2018).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

34. Zhang らは、mRNA ワクチンを脂肪様物質とともに送達することで、Toll 様受容体 4
のシグナル伝達を介して抗腫瘍効果を増強するとしている。Proc. Natl
Acad. Sci. USA <https://doi.org/10.1073/pnas.2005191118> (2021).
35. Kedmi R., Ben-有家 N. & Peer, D. 正に荷電した脂質ナノ粒子の全身毒性と免疫活性
化における Toll 様受容体 4 の役割 Biomaterials 31, 6867-6875 (2010).
-

CAS PubMed Google Scholar

36. TLR9 MyD88 Huang, X. & Yang, Y. TLR9 MyD88 経路は、マウスにおけるアデノ随伴
ウイルス遺伝子治療ベクターに対する適応免疫応答に極めて重要である。J. Clin. 投
資する。119 年、2388~2398 年 (2009 年)。
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

37. Appledorn, D.M. らによると、アデノウイルスベクターが誘導する先天性炎症メディエ
ーター、MAPK シグナル伝達、および適応免疫応答は、in vivo では TLR2 と TLR9
の両方に依存している。J. Immunol. 181 年、2134~2144 年 (2008 年)。
-

CAS PubMed Google Scholar

38. Lam, E., Stein, S. & Falck-Pedersen, E. cGAS/STING/TBK1 DNA センシングカスケード
によるアデノウイルス検出 J. ビロール 88, 974-981 (2014)。
-

PubMed PMC Google Scholar

39. Asano, T.らは、生命を脅かす COVID-19 に感染した 60 歳未満の男性の約 1% に X 連鎖劣性 TLR7 の欠損がみられると報告した。
<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4348>(2021)。
40. Salvi, V.らは、SARS-CoV-2 関連 ssRNA は TLR7/8 を介して炎症および免疫を活性化する。JCI Insight <https://doi.org/10.1172/jci.insight.150542>(2021)。
41. Fallerini らによる「男性における Toll 様受容体 7 変異と生命を脅かす COVID-19 との関連性: ネステッド症例対照研究から得られた知見」Elife
<https://doi.org/10.7554/eLife.67569>(2021)。
42. Yang, D.M., Geng, T.T., Harrison, A.G. & Wang, P.H. Differential roles of RIG-I like receptor in SARS-CoV-2 感染における RIG-I like receptor Mil.Med.Res. 8,49(2021)
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

43. RIG-I-like receptor-mediated recognition of viral genomic RNA of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and viral escape from the host congenital immune responses. RIG-I-like receptor-mediated recognition of viral genomic RNA of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and viral escape from the host congenital immune responses. Kouwaki 正面。免疫 112,700926(2021)。
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

44. MDA5 は、肺上皮細胞における SARS-CoV-2 に対する自然免疫応答を支配する。細胞代表 34,108628(2021)。
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

45. Zheng, M.らは、TLR2 が SARS-CoV-2 のエンベロープタンパク質を感知して炎症性サイトカインを産生するようにしている。Nat.Immunol. 22,829-838(2021)。
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

46. フランキ、L. & ヌニェス、G. Nlrp3 インフラマソームは、水酸化アルミニウムを介した IL-1 β の分泌に不可欠であるが、アジュバント活性には不可欠ではない。Eur.J.Immunol. 38,2085-2089(2008)。
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

47. アイゼンバルト、S.C.,Colegio,O.R.,O'Connor,W.,Sutterwala,F.S.&フラベル、R.A.アルミニウムアジュバントの免疫刺激特性における Nalp3 インフラマソームの重要な役割自然 453,1122-1126(2008).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

48. Pulendran,B.&Ahmed,R.Translating congenital immunity into immunological memory:implications for vaccine development.細胞 124,849-863(2006).
-

CAS PubMed Google Scholar

49. Ueno,H.,Schmitt,N.,Palucka,A.K.&Banchereau,J.Dendritic cells and humoral immunity in human 免疫 ICell Biol.88,376-380(2010).
-

PubMed PMC Google Scholar

50. Diebold,S.S.Determination of T cell fate by dendritic cells.免疫 ICell Biol.86,389-397(2008).
-

CAS PubMed Google Scholar

51. Steinman,R.M.&Hemmi,H.樹状細胞:自然免疫から適応免疫への転換根尖性微生物 Immunol.311,17-58(2006).
-

CAS PubMed Google Scholar

52. ジェゴ、G.,パスクアル、V.,Palucka,A.K.&Banchereau,J.樹状細胞は B 細胞の増殖および分化を制御する。Curr.Dir.Autoimmune.8,124-139(2005)。
-

CAS PubMed Google Scholar

53. Tomalka,J.A.らによると、転写因子 CREB1 は免疫原性を促進する機構であり、ALVAC ワクチン接種後の HIV-1 感染を減少させる。Nat.Immunol.22,1294-1305(2021).
-

CAS PubMed Google Scholar

54. Ablasser らによると、細胞内免疫は cGAMP の細胞間伝達を介してバイスタンダー細胞に伝播する。自然 503,530-534(2013).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

55. Wimmers,F.et al.,The single-cell epigenomic and transcriptional landscape of immunagainst influenza vaccination.細胞 184,3915-3935(2021).
-

CAS PubMed Google Scholar

56. Kawamura,T.,Ogawa,Y.,Aoki,R.&Shimada,S.皮膚における先天性および内因性抗ウイルス免疫 J.Dermatol.Sci.75,159-166(2014).
-

CAS PubMed Google Scholar

57. Yan,N.&Chen,Z.J.内因性抗ウイルス免疫 Nat.Immunol.13,214-222(2012).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

58. Whitsett,J.A.と Alenghat,T.呼吸上皮細胞は肺自然免疫を調整する。 Nat.Immunol.16,27-35(2015).
-

CAS PubMed Google Scholar

59. Bals,R.&Hiemstra,P.S.Congenital immunity in the lung:上皮細胞が呼吸器病原体に対してどのように戦うか。 Eur.Respir.J.23,327-333(2004).
-

CAS PubMed Google Scholar

60. Arunacharam,P.S.et al.Systems vaccinology of the BNT162b2 mRNA ワクチン in human.自然 596,410-416(2021).
-

CAS PubMed Google Scholar

61. Fourati,S.et al.ワクチン接種前の自然免疫活性状態は、複数のワクチンに対する反応性を予測する。 <https://doi.org/10.1101/2021.09.26.461847> bioRxiv(2021)にてプレプリント。
62. Netea,M.G.et al.,Defining trained immunity and its role in health and disease.Nat.Rev.Immunol.20,375-388(2020).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

63. Divangahi, M. et al. Trained immunity, tolerance, priming and differentiation: distinct immunoprocess. *Nat. Immunol.* 22, 2-6 (2021).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

64. Owen, A. M., Fults, J. B., Patil, N. K., Hernandez, A. & Bohannon, J. K. TLR アゴニスト as mediator of trained immunity: mechanistic insight and immunotherapy potential to combat infection. *Immunol.* 11, 622614 (2020).
-

CAS PubMed Google Scholar

65. van der Heijden, C. et al. Epigenetics and trained immunity. *Antioxid 酸化還元シグナル* 29, 1023-1040 (2018).
-

PubMed PMC Google Scholar

66. Stevens, N. E. et al. BCG および DTPw ワクチンによる免疫化はマウスにおいて異なる訓練免疫プログラムを誘導する。ワクチン
<https://doi.org/10.1016/j.vaccines.2021.03.084> (2021).
67. Vierboom, M. P. M. et al. 標準的な皮内ワクチン接種と比較して、粘膜 BCG または MTBVAC ワクチン接種による訓練免疫の誘導がより強い。 *Cell Rep. Med.* 2, 100185 (2021).
-

PubMed PMC Google Scholar

68. Arts, R. J. W. et al. BCG 接種は、訓練された免疫に関連するサイトカインを誘導することにより、ヒトにおける実験的なウイルス感染を予防する。 *細胞宿主微生物* 23, 89-100 (2018).
-

CAS PubMed Google Scholar

69. カルダワ、L.らは、ワクチン接種前および初期の B 細胞の特徴から、SARS-CoV-2 mRNA ワクチンに対する抗体反応を予測できる。
<https://doi.org/10.1101/2021.07.06.21259528> medRxiv(2021)にてプレプリント。
70. Blanc, F. et al. Influence of genetics and the pre-vaccination blood transcriptome on the variability of antibody level against *Mycoplasma hyopneumoniae* in pigs. *ジェネット属選択* *Evol.* 53, 24 (2021).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

71. Shannon,C.P.et al.のマルチオミクスデータの統合により、ベースラインの免疫シグネチャーから小規模コホートにおける B 型肝炎ワクチンの反応を予測することが可能となった。正面。Immunol.11,578801(2020).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

72. Fourati らによると、ワクチン接種前の炎症と B 細胞のシグナル伝達は、B 型肝炎ワクチン接種に対する加齢に伴う反応低下を予測する。ナット・コマン 7,10369(2016)。
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

73. Su,H.らは、miR-9-5p が IDH3 α を介して β -グルカントレーニング免疫における免疫代謝経路およびエピジェネティック経路を調節することを明らかにした。JCI Insight <https://doi.org/10.1172/jci.insight.144260>(2021).
74. Lynch,S.V.&Vercelli,D.Microbiome,epigenetics and trained immunity.妊娠から小児期までの喘息の経過における収束的なドライバーとメディエーター Am.J.RespirCrit.Care Med.203,802-808(2021).
-

PubMed Google Scholar

75. Fanucchi,S.,ドミンゲス-Andres,J.,Joosten,L.A.B.,Netea,M.G.&Mhlanga,M.M.The intersection of epigenetics and metabolism in training immune.免疫 54,32-43(2021)。
-

CAS PubMed Google Scholar

76. Riksen,N.P.&Netea,M.G.Immunometabolic control of trained immunity.Mol.Aspects Med.77,100897(2021).
-

CAS PubMed Google Scholar

77. Liu,C.et al.A retrospective analysis of COVID-19 mRNA ワクチン breakthrough infection risk factor and vaccine effectiveness:COVID-19 のブレイクスルー感染の危険因子とワクチンの有効性に関する後ろ向き解析 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.05.21264583> でプレプリント (2021)。

78. Lederer, K. et al. 「健康な個人および免疫不全患者における SARS-CoV-2 mRNA ワクチンに対する胚中心の応答」
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.16.21263686> でプレプリント (2021)。
79. Gavriatopoulou, M. et al. は、SARS-CoV-2 に対するワクチン接種後の WM 患者 106 人における中和抗体反応不良: 前向き研究を実施した。血液工学
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005444>(2021)。
80. ヘーガン (Neisseria gonorrhoeae), T. et al., Antibiotics-driven gut microbiome perturbation は、ヒトにおけるワクチンに対する免疫を変化させる。細胞 178,1313-1328(2019)。

CAS PubMed PMC Google Scholar

81. TLR 5 を介した腸内細菌叢のセンシングは、季節性インフルエンザワクチン接種に対する抗体応答に必要である。免疫 41,478-492(2014)。

CAS PubMed PMC Google Scholar

82. Nutman T.B. 蠕虫による免疫調節を説明するために、TH2 応答の誘導以上に注目している。寄生虫免疫 37,304-313(2015)。

CAS PubMed PMC Google Scholar

83. Krautkramer, K.A., Fan, J. & Bäckhed, F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediate. Nat. Rev. Microbiol. 19,77-94(2021)。

CAS PubMed Google Scholar

84. Sun, M. et al. 微生物由来の短鎖脂肪酸は、TH1 細胞の IL-10 産生を促進し、腸管の恒常性を維持する。ナット・コマン 9,3555(2018)。

PubMed PMC Google Scholar

85. Le ポール, E et al., Functional characterization of human receptor for short-chain fatty acid and their role in polymorphic cell activation. J. Biol. Chem. 278,25481-25489(2003)。
-

PubMed Google Scholar

86. Vinolo, M.A.らは、SCFA は GPR43 受容体を介してマウス好中球走化性を誘導する。PLoS ONE 6,e21205(2011)。
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

87. 古沢、Y.らによると、共生微生物由来の酪酸は結腸の制御性 T 細胞の分化を誘導する。自然 504,446-450(2013)。
-

CAS Google Scholar

88. Shi miki, H. et al. Dietary short-chain molecule は、FFAR3 を介して肝臓の代謝状態を改善する(Sci. Rep. 9, 16574(2019))。摂取脂肪酸
-

PubMed PMC Google Scholar

89. Bach Knudsen, K.E. et al., Impact of diet-modulated butyrate production on intestinal barrier function and inflammation. 栄養素 <https://doi.org/10.3390/nu10101499>(2018).
90. 中出、Y. et al., Characteristics of bile acid composition in high-fat-diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in obese diabetic rat. PLoS ONE 16, e0247303(2021)。
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

91. Trefflich, I. et al. 食事パターンと胆汁酸との関連性は、完全菜食主義者と雑食主義者を対象とした横断研究から得られている。栄養素 <https://doi.org/10.3390/nu12010047>(2019)。
92. Just, S.らは、腸内細菌叢が食物中の胆汁酸および脂肪源がマウスの代謝に及ぼす影響を推進するとしている。マイクロバイオーーム 6, 134(2018)。
-

PubMed PMC Google Scholar

93. ペルティエ(Neisseria gonorrhoeae), A.N. et al., A prevaccination validated network は、 Dengvaxin TV003 による免疫後の広範な防御的中和抗体応答を促進する、ワクチン接種前に検証されたネットワークである。
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.25.21264123> でプレプリント(2021)。

94. c-MAF 依存性制御性 T 細胞は腸内病原体に対する免疫寛容を媒介する。自然 554,373-377(2018).

CAS PubMed PMC Google Scholar

95. チャウドリーらは、制御性 T 細胞におけるインターロイキン-10 シグナル伝達は、TH17 細胞媒介性炎症の抑制に必要である。免疫 34,566-578(2011).

CAS PubMed PMC Google Scholar

96. ルブツォフ、Y.P.らによると、制御性 T 細胞由来インターロイキン 10 は、環境境界面での炎症を制限する。免疫 28,546-558(2008).

CAS PubMed Google Scholar

97. Zemmour,D.et al.,Single-cell gene expression は、TCR によって形成される制御性 T 細胞表現型の全体像を明らかにする。Nat.Immunol.19,291-301(2018).

CAS PubMed PMC Google Scholar

98. Li,M.O.,Wan,Y.Y.&フラベル、R.A.T 細胞が産生する形質転換増殖因子 $\beta 1$ は、T 細胞の寛容を制御し、TH1 および TH17 細胞の分化を調節する。免疫 26,579-591(2007).

CAS PubMed Google Scholar

99. Marie,J.C.,Letterio,J.J.,Gavin,M.&Rudensky,A.Y.TGF- $\beta 1$ は、CD4 陽性 CD25 陽性制御性 T 細胞におけるサプレッサー機能および Foxp3 の発現を維持する。J.Exp.Med.201,1061-1067(2005).

CAS PubMed PMC Google Scholar

100. Logette,E.et al.による、COVID-19 の重症度における血糖値の役割に関する機械生成図。正面。Public Health 9,695139(2021).

PubMed PMC Google Scholar

101. コドー市らは、血糖値の上昇は HIF-1 α /解糖系を介した SARS-CoV-2 感染および単球応答に有利に働くとしている。細胞たん白質 32,437~446(2020).

CAS PubMed PMC Google Scholar

102. カバイエロ、A.E.et al.,COVID-19 in people with diabetes:an international consensusJ.Diabetes Complications 34,107671(2020).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

103. Huijts,S.M.,van Werkhoven,C.H.,Bolkenbaas,M.,Grobbee,D.E.&Bonten,M.J.M.ランダム化比較試験の事後解析:糖尿病は高齢者における 13 価肺炎球菌結合型ワクチンの効力を修飾する。ワクチン 35,4444-4449(2017)。
-

CAS PubMed Google Scholar

104. McElhaney,J.E.et al.,Predictors of the antibody response to influenza vaccination in older adults with type 2 diabetes.BMJ Open Diabetes Res.Care 3,e000140(2015).
-

PubMed PMC Google Scholar

105. de Jesus,T·J et al.Negative regulation of FOXP3 expression by c-Rel O-GlcNAcylation.糖鎖生物学 31,812-826(2021)。
-

PubMed PMC Google Scholar

106. Ramakrishnan,P.et al.Activation of the transcription function of the NF-κB protein c-Rel by O-GlcNAc glycosylation.Sci.Signal.6,ra75(2013)。
-

PubMed PMC Google Scholar

107. Ho,P.,Wei,X.&Seah,G.T.Mycobacterium chelonae 感作によって誘導された調節性 T 細胞は、カルメット-ゲラン桿菌に対するマウスの応答に影響を及ぼす。J.Leukocyc.Biol.88,1073-1080(2010)。
-

CAS PubMed Google Scholar

108. ジャロン B,Maranghi E,ルクレール C&Majlessi L.抗マイコバクテリア TH1 応答および結核菌(Mycobacterium tuberculosis)に対する防御に対する BCG 接種中の Treg の Treg の減衰の影響 PLoS ONE 3,e2833(2008)。
-

PubMed PMC Google Scholar

109. Moore,A.C.et al.Anti-CD25 antibody enhancement of vaccine-induced immunogenicity:improved durable cellular immunity with reduced immunodominance.J.Immunol.175 年、7264~7273 年(2005 年)。
-

CAS PubMed Google Scholar

110. Lynn,D.J.,Benson,S.C.,Lynn,M.A.&Pulendran,B.Modulation of immune response to vaccination by the microbiomes:meanings and potential mechanism.Nat.Rev.Immunol.https://doi.org/1.1038/s41577-021-00554-7(2021).
111. デヨング、S.E.,オスカル、A.&Pulendran,B.ヒトにおけるワクチン接種に対する免疫に及ぼす微生物叢の影響細胞宿主微生物 28,169-179(2020).
-

PubMed PMC Google Scholar

112. Li,S.et al.,Metabolic phenotype of response to vaccination in human.細胞 169,862-877(2017).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

113. Arroyo-Sanchez,D.et al.「分類不能型免疫不全症における抗 SARS-CoV-2 ワクチンの免疫原性」J.Clin.免疫 |https://doi.org/10.1007/s10875-021-01174-5(2021)。
114. Simader,E.et al.関節リウマチおよび血清反応陰性脊椎関節炎患者において、血清学的反応を達成する上での SARS-CoV-2 の 2 回目のワクチン接種の重要性 Ann. ダイオウ |https://doi.org/10.1136/annrheumdis 製薬-2021-221347(2021)
115. Ferri,C.et al.,自己免疫性全身性疾患における COVID-19 ワクチンに対する免疫原性の低下異なる患者のサブグループにおける無反応率の高さ J.Autoimmune.125 年、102744 年(2021 年)。
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

116. Picchianti Diamananti らによる Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 感染と 1 年後の自己免疫:ワクチンの時代正面。免疫 112,708848(2021)。
-

PubMed PMC Google Scholar

117. Rubbert-Roth,A et al.,Anti-SARS-CoV-2 mRNA ワクチン in patients with rheumatoid arthritis.ランセットリウマチ 3,e470-e472(2021).
-

PubMed PMC Google Scholar

118. Geisen,U.M.et al.,Immunogenicity and safety of 抑制療法を受けている患者における抗 SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの免疫原性と安全性」Ann.ダイオウ Dis 80,1306-1311(2021)。
-

CAS PubMed Google Scholar

119. Iancovici,L.らによると、ヤヌスキナーゼ阻害薬による治療を受けた関節リウマチ患者は、BNT162b2 ワクチン接種後に液性免疫反応の低下を示す。
Rheumatology(Oxford)<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab879>(2021)。
120. Jena,A.et al.Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases:Systemic review and meta-analysis.オート免疫 Rev.<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102927>(2021).
121. Deepak,P.et al.「SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンの免疫原性に免疫抑制が及ぼす影響:前向きコホート研究」Ann.Intern.Med.174,1572-1585(2021)。
-

PubMed Google Scholar

122. Ammitzboll らによる Impaired antibody response to the BNT162b2 messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccine in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.ACR Open Rheumatol.3,622-628(2021)。
-

PubMed PMC Google Scholar

123. Haberman,R.H.et al.メトトレキサートは、免疫介在性炎症性疾患における COVID-19 ワクチン BNT162b2 mRNA に対する免疫原性を阻害する。Ann.ダイオウ Dis 80,1339-1344(2021)。
-

CAS PubMed Google Scholar

124. Naranbhai,V.et al.癌患者における SARS-CoV-2 ワクチンの免疫原性と反応原性 癌患者:CANVAX コホート試験 J.Clin.オンコール <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01891>(2021)。
125. Linardou,H.et al.,Responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients with cancer(reCOVER study):a prospective cohort study of the Hellenic Cooperative Oncology Group.がん(バーゼル)<https://doi.org/10.3390/cancers13184621>(2021)。

126. フィゲイレド、J.C.et al.,Longitudinal SARS-CoV-2-mRNA ワクチン-induced humoric immune responses in cancer patients.Cancer Res.<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-3554>(2021).
127. Corti,C.らによる、がん患者における COVID-19 ワクチン接種後のセロコンバージョン率-システマティックレビュー。
Ann.Oncol.<https://doi.org/10.1016/j.anninc.2021.10.014>(2021).
128. Addeo,A.et al.「癌患者における SARS-CoV-2 メッセンジャーRNA ウイルスの免疫原性」がん細胞 39,1091-1098(2021).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

129. Thakkar,A.et al.の「がん患者における COVID-19 ワクチン接種後のセロコンバージョン率」がん細胞 39,1081-1090(2021).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

130. ペーテルス、M.et al.抗腫瘍薬による治療を受けているがん患者において、BNT162b2 コロナウイルス疾患 2019 mRNA のワクチン接種後に液性免疫反応が低下した。ESMO Open 6,100274(2021).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

131. Ligumsky,H.et al.「積極的に治療を受けた癌患者における COVID-19 ワクチン BNT162b2 mRNA の免疫原性と安全性」J.Natl Cancer Institute,<https://doi.org/10.1093/jnci/djab,174>(2021).
132. Agbarya らによる「抗腫瘍薬による治療を受けた固形悪性腫瘍患者における mRNA ベースの BNT162b2 COVID-19 ワクチンの有効性」がん(バーゼル)<https://doi.org/10.3390/cancers13164191>(2021)。
133. Massarweh,A.et al.「癌治療を受けている患者における SARS-CoV-2 に対する BNT162b2 mRNA ワクチン接種後の血清反応陽性率の評価」JAMA Oncol.7,1133-1140(2021).
-

PubMed Google Scholar

134. シュラム、R.et al.心臓胸郭移植のレシピエントでは、SARS-CoV-2 mRNA ワクチン BNT162b2 の 2 回接種に対する液性免疫および T 細胞応答が不良である。
Clin.Res.Cardiol.110 年、1142~1149 年(2021 年)。
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

135. Holden,I.K.et al.「臓器移植レシピエントにおける SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの免疫原性」J.Intern.Med.290,1264-1267(2021).
-

CAS PubMed Google Scholar

136. Mazzola,A.らは、移植レシピエントに SARS-CoV-2 ワクチンを 2 回接種した後の抗体反応が不良であると報告した。クリン感染する。
<https://doi.org/10.1093/cid/ciab580> 年(2021 年)
137. Havlin,J.et al.「肺移植レシピエントにおける BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチンおよび SARS-CoV-2 感染の免疫原性」J.心肺同時移植 40,754~758(2021)。
-

PubMed PMC Google Scholar

138. Sattler,A et al.,Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2(tozinameran)による初回/追加ワクチン接種後の腎移植レシピエントにおける液性免疫および細胞性免疫の障害 J.Clin.投資する。
<https://doi.org/10.1172/JCI150175>(2021).
139. Cucchiari,D.et al.「腎移植レシピエントにおける mRNA-1273 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の細胞性および液性免疫応答」Am.J.Transplant.21,2727-2739(2021)。
-

CAS PubMed Google Scholar

140. Boyarsky,B.J.et al.Antibody response to two-dose SARS-CoV-2 mRNA ワクチン series in solid organ transplant recipients.JAMA 325,2204-2206(2021).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

141. Marinaki,S.et al.「固形臓器移植レシピエントにおける SARS-CoV-2 BNT162b2 ワクチンの免疫原性」Am.J.Transplant 21,2913-2915(2021)。
-

CAS PubMed Google Scholar

142. Chavarot,N.et al.は、ベラタセプトによる治療を受けた kidney 移植レシピエントに mRNA ワクチンを 2 回注射したところ、抗 SARS-CoV-2 に対する液性免疫および T 細胞応答が不良となった。移植 105,e94 e95(2021)。
-

CAS PubMed Google Scholar

143. Mannick, J.B. et al.によると、TORC1 の阻害は高齢者の免疫機能を高め、感染を減少させる。Med. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag1564>(2018).
144. メトホルミンは肥満および 2 型糖尿病患者の B 細胞機能を in vivo および in vitro で改善する。ワクチン 35,2694-2700(2017)。
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

145. Mannick, J.B.らは、mTOR 阻害により高齢者の免疫機能が改善すると報告している。Med. 6,268ra179(2014).
-

PubMed Google Scholar

146. ジャガンナート C&Bakhru, P. Rapamycin によるマウスにおけるワクチン効果の増強方法 mol. Biol. 821,295-303(2012).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

147. Pearce, E.L. et al., Enhancing CD8 T cell memory by modulating fatty acid metabolism. 自然 460,103-107(2009).
-

CAS PubMed PMC Google Scholar

148. Yang, C&Malarkannan, S. Transcriptional regulation of NK 細胞 development by mTOR complex. 正面。細胞発生 Biol. 8,566090(2020).
-

PubMed PMC Google Scholar

149. Xiao, Y.によると、メトホルミンは保存された PMK-1/p38 MAPK 経路を介して自然免疫を促進する。毒力 11,39-48(2020).
-

CAS PubMed Google Scholar

150. Stathopoulou, C, Nikoleri, D&Bertsias, G. Immunometabolism: an overview and therapeutic prospective in autoimmune diseases. 免疫療法 11,813-829(2019)。
-

CAS PubMed Google Scholar

151. Boor,P.P.,Metselaar,H.J.,Mancham,S.,van der Laan,L.J.&Kwekkeboom,J.ラパマイシ
ンはヒト形質細胞様樹状細胞の機能に対する抑制作用および刺激作用を有する。
クリン免疫毒性試験 174 年、389～401 年(2013 年)。

CAS PubMed PMC Google Scholar

152. Saemann,M.D.,Haidinger,M.,Hecking,M.,Horl,W.H.&Weichhart,T.The
multifunctional role of mTOR in congenital immunity:implications for transplant
immune.Am.J.Transplant.9,2655-2661(2009)。

CAS PubMed Google Scholar

153. Kennedy,R.B.,Ovsyannikova,I.G.,Lambert,N.D.,Haralambieva,I.H.&Poland,G.A.Th
e Personal Touch:個別化されたワクチンとそれらに対する免疫応答を予測するた
めの戦略 Expert Rev.Vaccines 13,657-669(2014)。

CAS PubMed PMC Google Scholar

154. Zimmermann,P.&Curtis,N.The influence probiotics on vaccine responses-a
systematic review ワクチン 36,207-213(2018)。

CAS PubMed Google Scholar

155. ペローニ、D.G.&モレリ、L.ワクチン戦略におけるアジュバントとしてのプロバイオテ
イクス:さらなる改善の余地はあるか? ワクチン(バーゼ
ル)<https://doi.org/10.3390/vaccines9080811> 年(2021 年)。

[参考文献のダウンロード](#)