

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2021年10月9日

NATUREニュース解説：
ワクチン免疫の低下は懸念する必要があるのか？

【松崎雑感】

ブースター接種をめぐる議論の紹介です。日本の多くの医療スタッフは2回目のワクチン接種から4か月ほどたちます。抗体価は徐々に下がっている時期でしょう。ブレイクスルー感染のリスクは若干高まっていると思いますが、2回接種済みなら、感染しても重症化するおそれは極めて低いというデータがそろっています。まだ一回も接種していない人々に早く接種することが、変異株出現を防ぐ最大の手段と思います。もちろん免疫低下状態の人々にはブースター接種が必要となるでしょうが。

NATUREニュース解説： ワクチン免疫の低下は懸念する必要があるのか？

Dolgin E. COVID vaccine immunity is waning – how much does that matter? Nature. 2021 Sep 17. doi: 10.1038/d41586-021-02532-4. Epub ahead of print. PMID: 34548661.

ブースター接種をすべきかどうかの論争が巻き起こっているが、ワクチン免疫がどれくらいの期間有効に続くかについて新たな知見が見つかりつつある

6か月前、マイルズ・ダベンポート氏のチームは大胆な予測を行った。それまでのワクチントライアルなどのデータを総合すると、ワクチン接種者の感染防止抗体量が108日毎に半分になり、当初90%だった軽症感染防止効果が、ワクチン接種から6～7か月後には70%に低下するだろうという予測である[1]。

シドニーのニューサウスウェールズ大学コンピュータ免疫学者ダベンポート氏は「当時は、やや大胆すぎる予測かも知れないと感じていた」と語ったが、全体として彼の予測は当たった。

ワクチンを受けた人々の抗体レベルが徐々に低下することは免疫学的研究で明らかにされている[2]。臨床トライアル後時間が経つとワクチンを受けた人々のブレイクスルー感染リスクが高まることが明らかになっている[3]。イスラエル、アメリカ、イギリスの保健統計によっても、時間が経つとワクチンの感染防止力が低下することが分かってきた。

このことはデルタ株の脅威を引き合いにだすまでもない。さらに、ワクチン接種によりもたらされた抗体が、パンデミック当初の流行株と比べて、変異株を認識する能力が低いことも明らかになってきた[4]。

しかし、ワクチン接種から時間が経つと、感染した場合の重症化リスク、入院リスク、死亡リスク防止効果がどれくらい減少するのかは、明らかになっていない。ダベンポート氏は「それがわかれば素晴らしいが…」と述べた。

ブースター接種の可否論争がヒートアップしている。今週WHOは反対を表明したが、イギリス政府は50才以上への接種の方針であり、アメリカ政府もこの問題を検討している。本誌はこの論争について取材した。

ワクチン免疫はどれくらい有効か？

米国国立アレルギー感染症研究所の免疫学者ニコル・ドリア-ローズ氏は「減ることは必定だが、すべてが同じように減るわけではない。

ウイルスの細胞侵入を防ぐ中和抗体レベルはそれほど長く維持されない。ワクチン接種後は急増するが、そのあと急減する。これがワクチンの働きだ」と語った。

しかし、細胞性免疫は長く続く。

トロント大学の免疫学者ジェニファー・ゴーマン氏は「細胞性免疫こそが人々を感染症から守る。病原体が再侵入すると、メモリB細胞が速やかに抗体を作り出し、病原体を取り囲む。T細胞も同様に病原体が感染した細胞を破壊する。感染防止網を潜り抜けて侵入した新型コロナウイルスはB細胞とT細胞によって処理される」と説明した。

抗体、B細胞、T細胞の作用を長期間追跡した研究の結果、ワクチン接種が長期間持続する細胞性免疫を作り出すことが分かった[5]。

メモリB細胞はワクチン接種から少なくとも6か月間は増え続け、ウイルスを効果的にブロックする。T細胞数は比較的一定で、追跡期間中わずかに低下した程度だった。

この研究を主導したペンシルバニア・ペレルマン医科大学免疫学者ジョン・ウェリー氏は「このような仕組みで免疫作用が確保されている。抗体は減るだろうが、ウイルスの再侵入時、速やかに免疫反応が再開される」

免疫記憶を強化する方法はあるのか？

セントルイスのワシントン大学医学部の免疫学者アリ・エルベディ氏の研究でメモリB細胞反応の強さの仕組みが明らかにされている。彼のチームは、ワクチン接種後のリンパ節の胚中心にB細胞の小集団が存在し、時間が経つほど強力な免疫細胞を作り出していることを発見した[6]。

この胚中心のB細胞は遺伝子をランダムに変異させて、完全に新しい抗体セットを作り出している。最も最適な抗体のレパートリーを産生できる細胞が、進化的過程を経て、デルタ株など懸念変異株と戦う免疫システムを強化する主役となる。

エレベディ氏は、mRNAワクチン接種から15週後にもこのような胚中心が継続して存在していることを示した。これは、他の感染症に対する従来の方法で製造したワクチンには見られない効果だった。

エレベディ氏は6か月後まで胚中心の消長を追跡した結果、「免疫の訓練キャンプは引き続き機能している。驚くべきことだ」と述べている。(未発表データ)

このような免疫記憶に長期間の重症化防止効果はあるのか？

ニューヨーク市のロックフェラー大学免疫学者テオドラ・ハッツィオアンヌー氏は「ほとんどの場合、効果が期待できる。しかし、保護作用が中和抗体レベルによってもたらされるとすれば、抗体価が明らかに低下中ならば、つまり自然感染あるいはワクチン接種から時間が経てばたつほど、保護作用は減るだろう」と述べている。

このことは、PCR検査結果と入院患者のデータベースと言うリアルワールドデータからも読み取れる。例えばイスラエルでは、今年初めにワクチンを受けた高齢の人々は、ワクチンを受けて間もない人々よりも7月のアウトブレイク時に重症化リスクが2倍となっていた[7]。

今週、ブースター接種を受けた高齢の人々は、ブースター接種を受けない人々よりも感染リスクも重症化リスクも低くなっていたことが報告されている[8]。

イスラエル政府の新型コロナ対策アドバイザーのコンピュータ生物学者エラン・セガール氏は「ブースター接種が感染防止に大きな効果があるのは誰も否定の使用がない事実だ」と語っている。

しかし、ペンシルベニア大学の生物統計学者ジェフリー・モリス氏は、観察的研究から得られた推論には注意が必要だと指摘している。

リアルワールドの集団は、臨床トライアルの参加者と同じではない。彼らは行動や人口統計学的背景が無作為化された集団ではない。

そして、統計学的手法で、若干の調整は可能だが、可能性のある交絡因子をすべて調整することはできない。

モリス氏は「注意深くモデルを作り、すべてを解きほぐすことのできるデータを収集する事が何よりも必要だ」と述べた。

イスラエル以外の国ではどうなのか？

イギリスとカタールのデータも、イスラエルの所見と合致している。パブリックヘルスイングランドの研究者はファイザービオンテックワクチンあるいはアストラゼネカワクチンの投与から20週間経過した人々において、入院と死亡の防止効果が若干だが明らかに減っているというデータをプレプリントサーバーに投稿した。

この傾向は高齢かつ基礎疾患のある人々で著明だった。高齢者では最初の2回の接種間隔をあげた方が、抗体価の増加が良好であるという所見も見られた。

一方、カタールでは、ライス・アブ・ラダッド氏のチームが先月、ファイザービオンテックワクチン接種から6か月後の重症化防止率について報告した。

予想通り、軽症あるいは無症状感染防止効果は徐々に低下していた。しかし、8月27日にプレプリントサーバーに投稿した論文では、彼らのチームは、ブースター接種の必要性はなさそうだと述べていた[9]。

その後、ワクチン接種から7か月後の時点のデータを見ると、入院と死亡リスク防止効果は低下しているようだった。それを受けて、アブ・ラダッド氏は「考えを変える必要があるかもしれない」と語っている。(米国での調査では、感染防止効果は低下しているが、重症化防止効果は低下していないという[10])

世界的にみると、現在のところ、ワクチンによる重症化防止効果が低下しているという兆しは見られない。シアトルのフレッド・ハッチンソンがん研究センターの感染症専門家ジュリー・マケルラス氏は「ワクチンにしっかりと効果があることは明らかである。現時点でもそう言える」と述べている。

ワクチン完了者にブースター接種をすると何かメリットがあるのか？

オーストリアのサイエンステクノロジー研究所進化遺伝学者フョードル・コンドラシヨフ氏は、ワクチンで感染が防げたなら、重症化と死亡をもたらす感染の輪を切断でき、懸念変異株の出現も防止できると述べて「ワクチンで流行が抑えられるなら、変異株防止にも役立つ」と付け加えた。

コンドラシヨフ氏のモデルによれば、変異ウイルスは感染がコントロールされていない場所では出現するという[11]。できるだけ多くの人々がワクチンを受けると感染率は下がる。特定の人々にブースター接種をすることも、感染防止に大いに役立つ。

「ワクチンというものは、抗菌薬と違って、効果がゼロとなったことはなく、免疫効果が落ちても、ワクチンのデザインを変えることで、有効性を取り戻すことができる。新型コロナワクチンが効かなくなる恐れはないというのではなく、新たな領域に踏み込んでいるということだ」と、ペンシルバニア州立大学の進化感染症学者アンドリュー・リード氏は述べている。

「デルタ変異株は、驚く速さで世界中に広がった。進化と、それに対する予想を超えた人間の免疫学的対応が生ずるはずだ」

しかし、ブースター接種の必要性の議論を、ほかの事柄と無関係で行うことはできない。ワクチンを受けた人々の免疫がどのように動くかという問題のほかに、ワクチン接種の公平性についても考慮をする必要がある。

オクスフォード大学の進化疫学者カタリナ・リスゴー氏は、ワクチン接種によって重症化と死亡が防がれているのだから、ワクチンの効果が低下することに対してブースター接種をやるべきかどうかという議論はどうでもよい(二次的だ)と考えている。

彼女は「私見だが、特別病弱な人々は別として、先ず世界中のすべての人々に1回ワクチンを打つ取り組みこそが望まれる」

1. Khoury, D. S. et al. *Nature Med.* 27, 1205–1211 (2021).
2. Naaber, P. et al. *Lancet Reg. Health Eur.* <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100208> (2021).
3. Thomas, S. J. et al. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345> (2021).
4. Pegu, A. et al. *Science* 373, 1372–1377 (2021).
5. Goel, R. R. et al. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.08.23.457229> (2021).
6. Goldberg, Y. et al. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423> (2021).
7. Bar-On, Y. M. et al. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114255> (2021).
8. Chemaitelly, H. et al. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.08.25.21262584> (2021).
9. Rella, S. A., Kulikova, Y. A., Dermitzakis, E. T. & Kondrashov, F. A. *Sci. Rep.* 11, 15729 (2021)