

BCG ワクチン接種による新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 発症抑制効果の可能性と自然免疫トレーニング (自然免疫記憶) についての考察

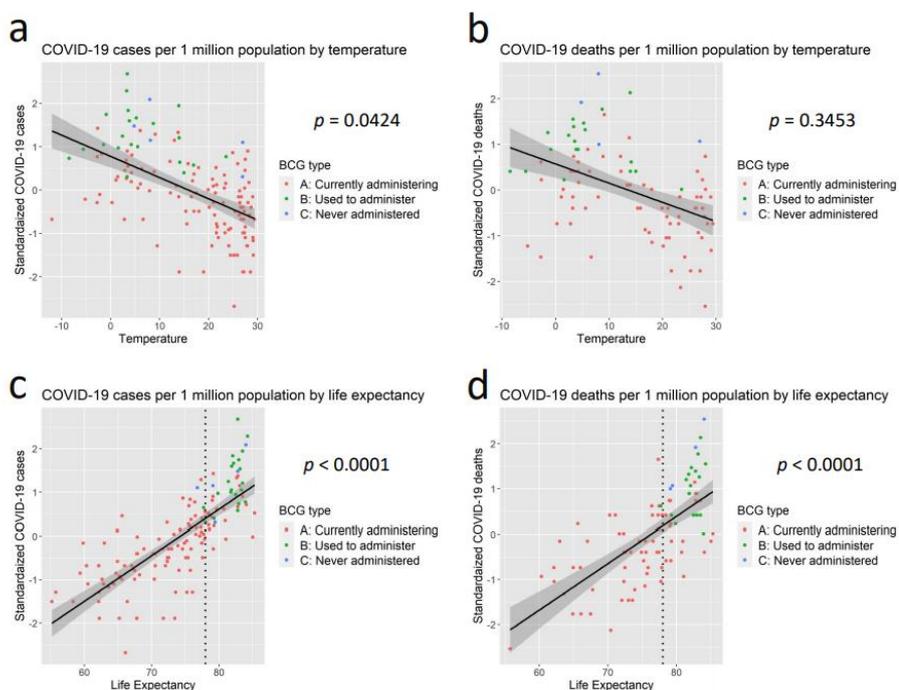
自然免疫制御技術研究組合 研究本部長 稲川裕之 2020年5月5日

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の発症抑制と BCG ワクチン接種との因果関係に関する議論がインターネットを中心として活発に行われている。この関係は興味深い、根拠が明確でなかった。この関係について査読前の論文が公開され、根拠の一端が示された。さらに、別の論文において BCG ワクチン接種が持つウイルスや細菌などの感染予防効果は“自然免疫のトレーニング”とか“自然免疫記憶”といわれる機構で説明できる可能性が報告されている。そこで、自然免疫を活性化する LPS (lipopolysaccharide) にも自然免疫のトレーニング効果がある可能性について考察する。

『BCG ワクチン接種と COVID-19 発症との疫学研究』

「BCG ワクチン接種が COVID-19 発症抑制に関連する」根拠の一端を示す論文が『medRxiv』(査読前の論文を掲示するサイト)『Association of BCG vaccination policy with prevalence and mortality of COVID-19』 <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048165> に公開された。本論文は 2020 年 3 月 20 日時点のデータに基づいて COVID の発症抑制と BCG 接種との関連性を解析している。本論文の図を下に引用する。図は世界各国を一つの点として表し、ここ 2 ヶ月の平均気温、平均寿命と Covid-19 の感染者数、死亡者数との関連性を解析している。この図から COVID-19 は気温とはほとんど関係がない。一方、平均寿命が長い国ほど感染率も死亡率も高くなることが強く示されている。

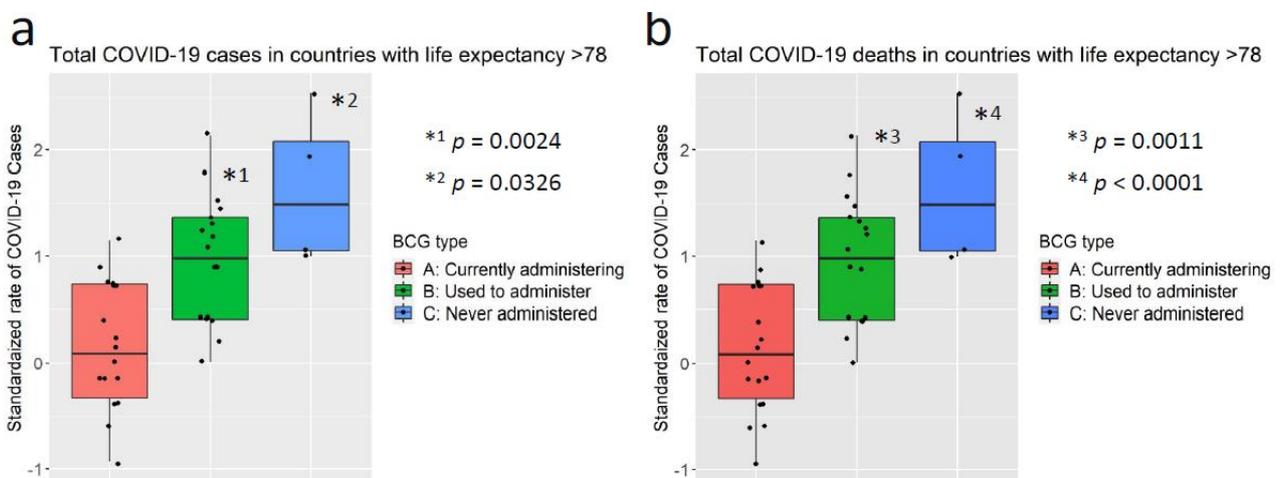
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048165> より転載



- (a): 100 万人あたりの COVID-19 症例数と 2-3 月の平均気温との相関(弱い逆相関)
- (b): 100 万人あたりの COVID-19 死亡者数と 2-3 月の平均気温との相関(相関なし)
- (c): 100 万人あたりの COVID-19 症例数と平均余命(強い相関有り)
- (d): 100 万人あたりの COVID-19 死亡者数と平均余命(強い相関有り)

さらに、筆者らは BCG ワクチン接種が COVID-19 発症抑制に及ぼす影響を、平均寿命が 78 歳を超える国に限定して解析している。BCG ワクチン接種について、各国を A: 通常 BCG ワクチンを接種している国、B: BCG ワクチンを接種していた経験のある国、C: BCG ワクチン未接種国のグループに群分けすると、100 万人あたりの症例数と死亡数が共に A: BCG ワクチンを接種している国 < B: BCG ワクチンを接種していた経験のある国 < C: BCG ワクチン未接種国、ときれいに分けられる。つまり、高齢化が進んでいる国において BCG ワクチン接種国では非接種国に比べて、感染者数も死亡数も明らかに少ない。確かに他の関連因子との関わりが明確になっていない現状では、BCG ワクチン接種が COVID-19 発症抑制に効果があるとの結論を出すのは時期尚早であろう (<https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20056051.t>)。しかしながら、BCG ワクチン接種と COVID-19 発症抑制との関係がデータで明確に示されたことは、BCG の COVID-19 発症抑制を含む感染症予防効果メカニズムを研究する上で、重要な基盤となりうると思われる。

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048165> より転載



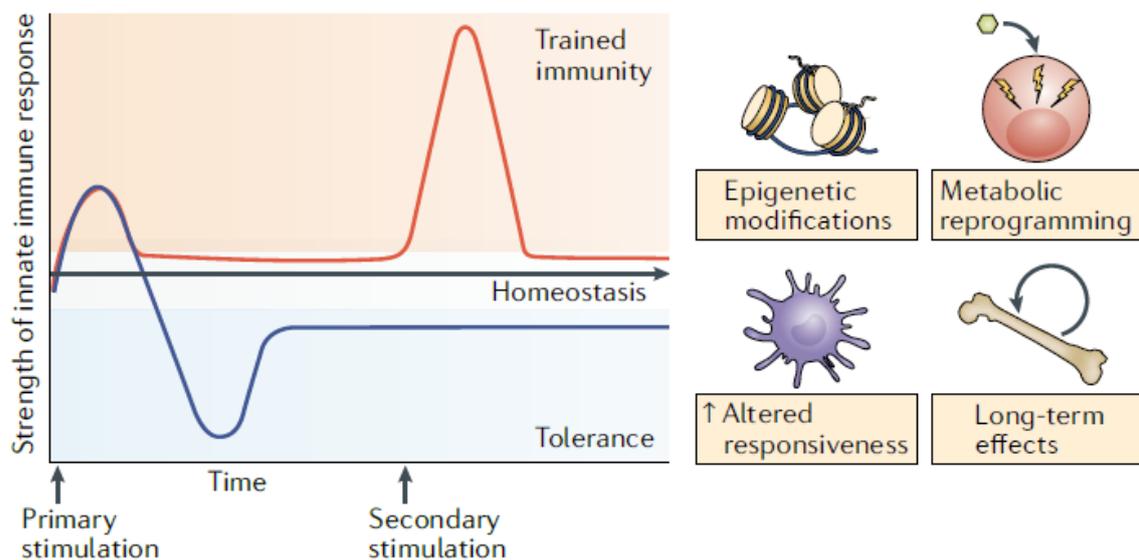
『BCG ワクチンや自然免疫活性化物質の自然免疫トレーニング効果』

BCG ワクチン接種が結核菌以外の感染症を予防する効果は自然免疫の活性化に基づくことが示唆されており、このことについて、既に複数の研究報告がある。BCG による COVID-19 発症抑制という現象は、その根本に“自然免疫のトレーニング”とか“自然免疫記憶”というユニークな機構が関係すると言われているが、関連してこれらの研究を取りまとめた最近の総説である Nature Reviews Immunology (2020 年 3 月)『Defining trained immunity and its role in health and disease』<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6> を紹介したい。

この論文では、一度自然免疫の活性化が起こると、二度目の後のウイルスや細菌などの感染に対して、一度目の感染より高い活性化が起こること、すなわち BCG ワクチン、 β グルカン、LPS などの自然免疫の活性化物質は“trained immunity”を誘導できる可能性があること、それがエピジェネティックな遺伝子制御に基づくこと、が示されている。

下図はそのイメージ図であり、縦軸は自然免疫の活性、横軸は Primary stimulation、Secondary stimulation を含む時間軸、上半分が Trained immunity、下半分は tolerance (自然免疫の活性化低下) が示されている。今回は Trained immunity のみ説明するが、Primary stimulation が BCG ワクチン接種、Secondary stimulation は新型コロナウイルス感染として考えてもらうとわかりやすい。BCG ワクチン接種で最初に自然免疫が一旦活性化される時(一回目の山)に、免疫細胞の中でエピジェネティックな遺伝子変化が起こり、その結果として自然免疫記憶が残る。次の刺激であるコロナウイルスが感染した時に、自然免疫の活性化が高くなり(二回目の山)、自然免疫がトレーニングされたとされている。なお、BCG の生ワクチンでは 5 年(少なくとも 3 ヶ月から 1 年)はトレーニングされた自然免疫の潜在能力(つまり二回目の刺激があると自然免疫の活性が高くなること)が持続するとのことである。(なお、BCG を接種したのは殆どの方は 5 年以上前であるが、微量の結核菌刺激を受け続けている場合はそのメモリー効果が持続する可能性がある。)

<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6> より抜粋



このメカニズムは部分的にしか理解されていないが、いくつかのレベル(遺伝子変化、long non-coding RNA(lncRNAs)、DNA メチル化、細胞代謝の再プログラミング)の関与が示されているとのことである。詳細は原著を参照頂きたい。

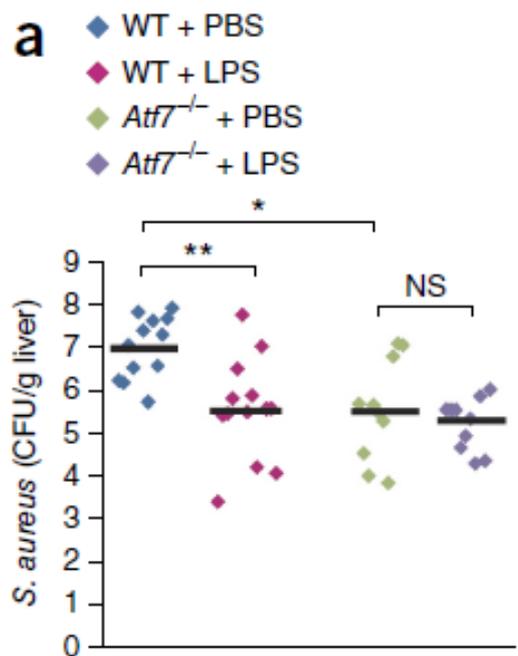
『LPS の自然免疫トレーニング能力』

さて、この論文では、LPS にはこの自然免疫をトレーニングする機能があることが示唆さ

れているが、細菌やウイルスなどの感染症予防効果についての記載がない。そこで、LPS が自然免疫をトレーニングし、感染症を予防する機能を持つことに関する論文を調べたところ、理化学研究所のグループが2015年8月にNature Immunologyに『The transcription factor ATF7 mediates lipopolysaccharide-induced epigenetic changes in macrophages involved in innate immunological memory』doi:10.1038/ni.3257 という論文を発表していた。本論文では、LPS でマクロファージを活性化すると、ATF7 という転写因子を介して免疫系遺伝子のエピジェネティックな変化誘導され、それが自然免疫記憶として3週間持続することが示されている。また、この機構が衛生仮説やワクチンのアジュバント作用にも関わると筆者らは述べている。

本論文で、LPS が自然免疫をトレーニングする機能があることを示す具体的なデータを引用する。右の図は、マウスに細菌を感染(黄色ブドウ球菌注射)させて、肝臓中の細菌数を調べたもので、LPS を注射(腹腔内で3週間前)すると、LPS 注射していないマウスの10分の1に細菌数が低下している。ATF7 ノックアウトマウスではその効果が見られていないことから、LPS の3週間前の投与による感染予防効果はATF7 の関与が示されている。

本論文ではLPS は腹腔内に注射する実験系を用いているが、通常ではLPS が腹腔内に投与されるなどということではなく、ヒトは普段、経口、経皮でLPS を摂取している。しかも、これまでの研究から経口投与したLPS は、抗アレルギー、がん治療の補助的効果、異物排除(貪食)能の向上、抗体産生のアジュバント作用増強など多くの有用な効果を発現することが示されている。(Ann Agric Environ Med. 2016; 23(2): 206–222. doi: 10.5604/12321966.1203879)。しかし、経口投与したLPS が自然免疫をトレーニングする機能についての報告はまだ無いようである。けれども、LPS をマウスの鼻腔内に7日前に投与しておけばインフルエンザウイルスに対する予防効果が得られる報告(J Virology, 2011, <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.06168-11>)があることを見れば、粘膜投与したLPS は自然免疫をトレーニングする機能を持ち、自然免疫記憶を誘導する機能を持つことが示唆される。今後、経口投与したLPS は自然免疫をトレーニングする機能を持つことについて現象面は言うまでもなく、分子レベルでそのメカニズムを明らかにしていきたいと考えている。



doi:10.1038/ni.3257 より抜粋