

**ワクチンの反復接種によって誘発される IgG4 抗体は、SARS-CoV-2 スパイク・タンパク質に対する免疫耐性を生じさせるかもしれない**

**ウラジミール・ウヴェルスキー、エルラシュディ・レッドワン、ウィリアム・マクス、アルベルト・ルビオ・カシージャス**

**概要:** コロナウイルス SARS-CoV-2 の世界的な発生から 1 年も経たないうちに、mRNA 技術に基づく新しいワクチン・プラットフォームが市場に投入された。世界中で、様々なプラットフォームによる約 133 億 8,000 万回分の COVID-19 ワクチンが接種されてきた。これまでに、全人口の 72.3%が、少なくとも一度は COVID-19 ワクチンを接種している。これらのワクチンによって提供される免疫は急速に低下するため、併存疾患のある個体における入院や重篤な疾患を防ぐ能力が最近になって疑問視されており、多くの他のワクチンと同様に、殺菌免疫を産生せず、そのことが再感染に何度も苦しめられる状況を許している、ということを示す証拠が増えている。更に、最近の調査で、mRNA ワクチンを 2 回以上接種した人の場合、IgG4 が異常に高いレベルにあることが分かった。HIV ワクチン、マラリア・ワクチン、百日咳ワクチンも、通常より多い IgG4 合成を誘発することが報告されている。全体として、IgG4 抗体へのクラス・スイッチを決定する重要な因子は 3 つ — 過剰な抗原濃度、ワクチンの反復接種、使用されるワクチンの種類 — ある。アレルギー特異的免疫療法が上手くいっている間に起きる、IgE 誘発効果を抑制することによる保護的役割と同様に、IgG4 レベルの上昇は、免疫の過剰活性化を防止することによって保護的役割を果たす可能性があることが示唆されている。しかし、新たな証拠により、mRNA ワクチンの反復接種後に検出された IgG4 レベルの上昇は、保護的メカニズムではないかもしれず、寧ろ、自然な抗ウイルス反応を抑制することで、SARS-CoV2 の無抵抗な感染と複製を促進し得る、スパイク・タンパク質に対する免疫耐性メカニズムを構築していることが示唆されている。抗原濃度の高い mRNA ワクチンの反復接種による IgG4 合成の増加も、感染しやすい個体において、自己免疫疾患を引き起こし、癌の増殖や自己免疫性心筋炎を促進するかもしれない。

## 1. 導入

COVID-19 パンデミック開始後、比較的短期間で、2 種類の mRNA ワクチン、BNT162b2(ファイザー・バイオンテック、ニューヨーク、ニューヨーク州、米国)と mRNA-1273(モデルナ、ケンブリッジ、マサチューセッツ州、米国)が、史上初の緊急使用認可を取得した。これらの mRNA ワクチンは、SARS-CoV-2 スパイク・タンパク質を構成するために必要なコード配列を含む合成 mRNA 分子からなる新しいタイプのワクチンであり、脂質ナノ粒子(LNP)に包まれて、細胞へ mRNA を搬送することを可能にする。mRNA ワクチン・プラットフォームの主な特徴は、タンパク質が宿主細胞内部で合成され、SARS-CoV-2 の自然感染を模倣することである。

最新の調査で、SARS-CoV-2 アルファ、デルタ、オミクロン変異株に感染した COVID-19 個体の症状の重症度、並びに 2021 年 3 月～2022 年 1 月にかけて米国の病院に入院した個体間での各変異株に対する mRNA 免疫付与の効果、が比較されている。COVID-19 ワクチンは、アルファ、デルタ、オミクロン変異株を原因とする集中治療室(ICU)への入院を回避するうえで、非常に効率的(90%)であることが判明した。しかし、アルファ株とデルタ株に対しては 2 回の注射で十分に保護されるのに、オミクロン株に対する防御には 3 回のワクチン接種が必要である。入院した人たちで見ると、オミクロン株はデルタ株よりも臨床的に有害な結果との繋がりが少なかった。それにも拘らず、オミクロン株は、依然としてかなりの臨床的症状と死亡率を生み出した。

これらのワクチンが提供する保護レベルについては、情報に食い違いのある点が注目に値する。米国の疾病対策センター(CDC)は、パンデミック期間中、ワクチン未接種者の死亡率がワクチン接種者よりも高いと述べてきたが、英国のデータは、CDC の調査結果と矛盾する。具体的には、英国の国家統計局(ONS)は、2021 年 4 月～11 月中旬にかけて、ワクチン未接種者の死亡者数は 2 回目のワクチン接種を受けたワクチン接種者と比較して多かった、と報告している。しかし、2021 年 11 月末～2022 年 12 月にかけては、3 回目のワクチン接種を受けたワクチン接種者の死亡者数はワクチン未接種者と比較して多くなり、この状況は逆転した。更に、最近の研究で、2021 年のヨーロッパにおける COVID-19 ワクチン接種率と、2022 年の月間超過全死因死亡率との考えられ得る関係性が調査された。つまり、死亡率は、パンデミック前よりも高かった。人口規模から推定された 31 ヶ国の分析により、2022 年の最初の 9 ヶ月間の全死因死亡率は、2021 年のワクチン接種率が高い国々で増加した。2021 年のワクチン接種率の 1%ポイント増加が、2022 年の月間死亡率の 0.105%増加(95%信頼区間、0.075～0.134)と関連していた。代替因子で調整した後も、この関係性は強固なままだった。

3 つの抗 COVID-19 ワクチン —ファイザー、モデルナ、アストラゼネカ ChAdOx1(ケンブリッジ、英国)— はいずれも、中和抗スパイク IgG および IgA 反応を著しく誘発できるものの、SARS-CoV-2 感染および伝染に対して一時的な保護しか示さなかった。オミクロン株によって起きる高いブレイクスルー感染率は、既存の免疫付与スケジュールによって提供される殺菌保護が最小であることを示唆する。SARS-CoV-2 が免疫学的な監視と攻撃から巧妙に免れるために用いる、インターフェロン合成への障害、抗原提示の妨害、ナノチューブの構築による体液性攻撃の回避、合胞体形成を通じたリンパ減少の誘発、を含むいくつかの回避戦略が存在する。

致死性 COVID-19 の症例は、高い IgG4 抗体レベルと結び付いており、mRNA ワクチンがその合成のトリガーとなることも記録されている。従って、この問題を深く分析することが重要である。本論文で、私たちは、mRNA ワクチンによる反復接種が免疫耐性メカニズムを生み出し、SARS-CoV-2 の無抵抗な複製を許してしまう可能性がある、という科学的根拠のある示唆を提供する。この耐性が長期化することで、宿主の許容状態が確立されてしまう

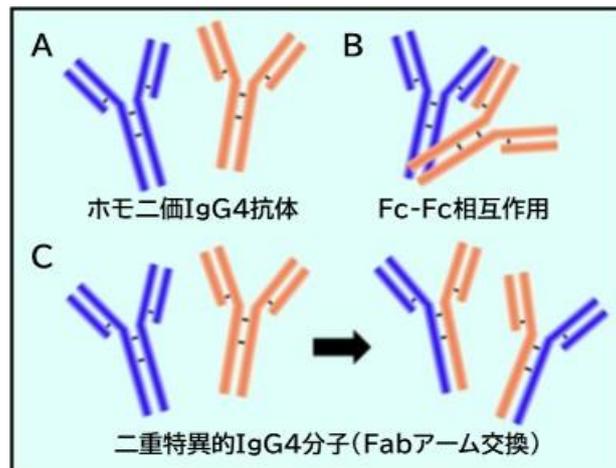


図 1. IgG4 抗体は独特な構造を持っている。(A)IgG4 抗体は、2 本の重鎖と 2 本の軽鎖で構成される。(B)1 つの IgG4 分子の Fc フラグメントは、別の分子の Fc フラグメントと相互作用できる。(C)分子の半分が交換(Fab アーム交換と呼ばれる)されると、IgG4 は、2 つの異なる特異性を 1 つの分子に統合する(二重特異的抗体)。[41]より転載。これは、クリエイティブ・コモンズ CC-BY ライセンス条項に基づき配布されるオープン・アクセス論文であり、原著物が適切に引用される限り、あらゆる媒体での無制限の使用、配布、複製を許可する。

可能性があり、そのことが、感染しやすい個体において、慢性的な感染や、mRNA ワクチン接種による意図しないその他の結果を引き起こす。

## 2.異常 IgG4 抗体の特徴

IgA、IgE、IgM、IgG を含む、抗体免疫の武器を構成するいくつかの免疫グロブリン・クラスおよびサブクラスは、重鎖定常領域の構造によって本質的に識別される。ヒト免疫グロブリン G(IgG)は、重鎖(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)の免疫原性に基づいて、4 つのサブカテゴリーに分類される。免疫グロブリン・サブクラスは、基本的な生理的調節、生命体全体にわたる局在、免疫系エフェクター細胞上の受容体との関与、において異なる。より少ないサブクラスの IgG4 は、血清中で平均 0.35~0.51mg/mL の値で見つかるが、最も多いサブクラスの IgG1 レベルは 5~12mg/mL の間で変動している。補体系の活性化や抗体の活用を通じて感染細胞を破壊する能力といった、その異常なまでの生物学的特徴やエフェクター機能の欠如ゆえに、IgG4 は、抗体の構造や機能について受け入れられている理論を支持しないことから、異常抗体とみなされてきた。

IgG4 抗体に固有の、Fab アーム交換としても知られている、抗体の半分をもう片方に置き換える際に関与する反応の背後にあるメカニズムは、過去 20 年にわたり解明されてきた。IgG4 の接合部における自然なジスルフィド結合は、還元される傾向が強化されているがゆ

えに、重鎖は任意に分離し、その後に再結合することができ、その結果、ランダムな重鎖と軽鎖の組を持つ異質な IgG4 分子群を形成する(図 1)。

殆どの IgG4 分子は、半抗体交換のために 2 つの異なる Fab アームを持ち、そのため「二重特異的」であり、特定の抗原に対して操作的に一価性となる。その結果、他の IgG サブクラスとはまったく異なり、血液循環中の IgG4 抗体は、抗原と免疫学的複合体を形成することができない。IgG4 抗体は、C1q 受容体と Fc 受容体への親和性が弱いため、免疫学的活性化に対して限定的な理論的ポテンシャルしかない。免疫複合体の産生は、補体系と、免疫エフェクター細胞の活動とを刺激する。更に、IgG4 抗体は、同等の特異性を持つ IgG1 抗体や IgE 抗体の結合を妨害することで、それらの炎症効果を阻害できるかもしれない。IgG4 抗体は通常、1 つのアレルゲンとの長時間の接触後に生成されるため、この抗炎症の特徴は、慢性的炎症レベルを低減する、というもう一つの重要な事実への洞察を示すかもしれない。

「IgG4 関連全身性疾患」という名称は、かつてまったく別個の疾患と考えられていた、いくつかの臨床症状を指す。この病気と結び付く臓器のリストは絶えず拡大している。関与する臓器に拘らず、組織生検は、顕著な組織学的類似性を示す。しかし、臓器の間にも、わずかな違いがある。特徴的な病理学的所見には、広範囲にわたる線維症、多数の IgG4 陽性形質細胞、分散性リンパ球・形質細胞様浸潤が含まれる。

## 2.1.IgG4:保護抗体か病原性抗体か?

「遮断抗体」としての IgG4 の属性は、免疫系のエフェクター反応を引き起こす能力の低さに由来する。このことは、IgG4 が分子と相互作用する際に、免疫反応が最小限に留まることを意味する。IgG4 反応は、状況に依存して、病原性にも保護的にもなり得る。例えば、アレルギーや、蠕虫および寄生フィラリアの感染の場合、IgG4 は、抗原結合を巡って炎症性 IgE と競うことにより、炎症を抑制または停止させることができるので、しばしば保護遮断抗体と呼ばれる。対照的に、IgG4 は、癌だけでなく、いくつかの自己免疫疾患において重篤な病気を引き起こし得る。その二重機能性については、次のサブセクションで詳しく検討する。

### 2.1.1.アレルギー免疫療法における IgG4 の保護的役割

IgG4 のエフェクター作用の欠如や、半抗体交換の現象は、これらの抗体が有害なのか、それとも永続的な免疫疾患に対する逆調節反応として作用するのか、という複雑な考察を生み出す。発表された研究によれば、高濃度の抗原固有の IgG4 は、免疫グロブリン E(IgE)の媒介効果を阻害することで、アレルゲン固有の免疫療法において満足のいく結果と結び付いている(図 2)。様々な面で、アレルゲンに対する耐性を発達させることは、強い免疫系を構築するうえで不可欠なステップである。従って、アレルゲンに対する長期的な脱感作を発現させるにあたり、免疫学的耐性をもたらす修飾されたアレルゲン固有のメモリー T 細胞とメモリー B 細胞の反応を伴う経路が利用される。

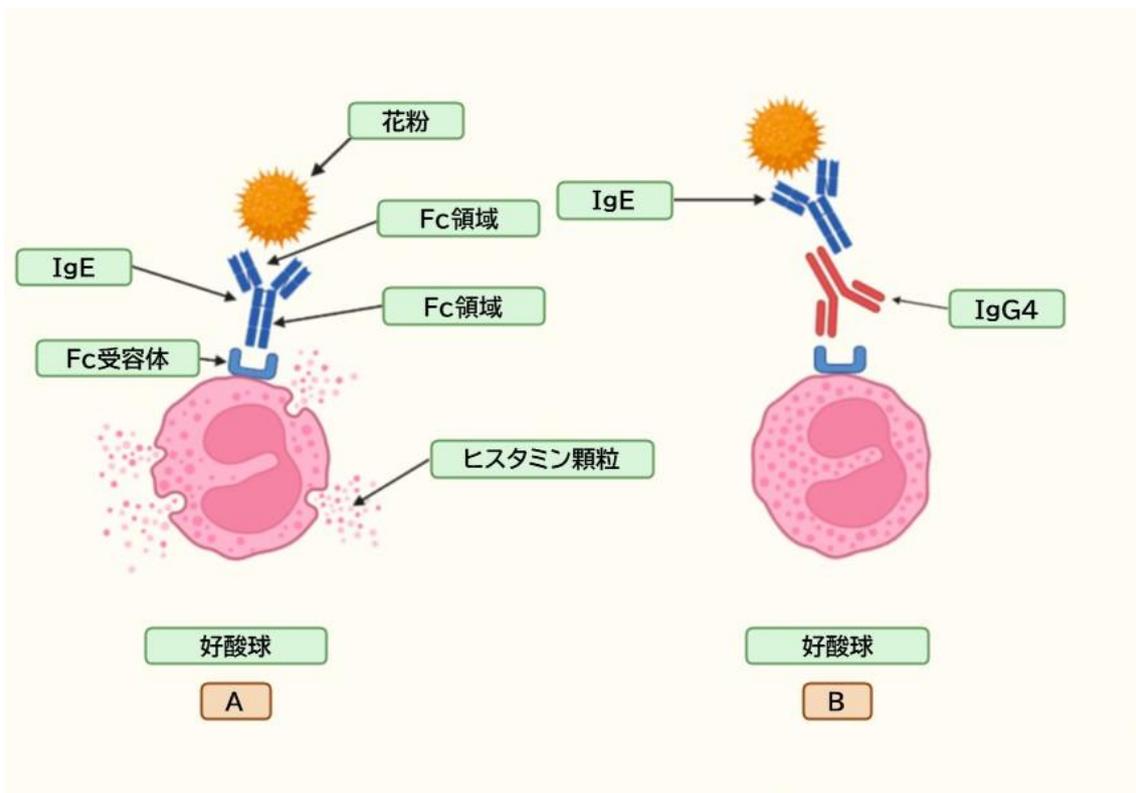


図 2. (A)では、花粉粒子が、IgE 抗体のフラグメント抗原結合(Fab)領域を通じて認識される。その後、IgE は、好酸球白血球上に存在する Fc イプシロン RI(Fc $\epsilon$ RI)と呼ばれる受容体に付着し、細胞質顆粒からのヒスタミン放出を誘発する。ヒスタミンは血管作動性ペプチドであり、花粉誘発性アレルギー反応時に、かゆみ、くしゃみ、鼻水、喉・目・耳のかゆみ、呼吸困難といった症状を引き起こす。(B)では、IgG4 抗体のフラグメント結晶化可能(Fc)領域が IgE 抗体の Fc 領域に結合し、Fc $\epsilon$ RI 受容体への結合を阻害することで、IgE の介在効果を遮断する。Biorender で作成。

### 2.1.2.IgG4 関連疾患とその機序

IgG4 関連疾患(IgG4-RD)は、損傷組織に多数の IgG4+形質細胞が存在することから、また、殆どの、しかしすべてではない症例で、血清 IgG4 濃度が高いことから名づけられた線維・炎症性疾患である。初期の報告によると、IgG4-RD を保有する個体の血清中に、いくつかの自己抗体が見ついている。更に、ステロイド療法は IgG4-RD 患者の治療において、通常かなり成功していることもよく知られている。これらの特徴は、この病気が自己免疫を起源としていることを示唆する。抗 CD20 抗体であるリツキシマブは、最近の調査で、IgG4-RD 患者において、B 細胞と形質芽球の大幅な減少を伴う、顕著な臨床反応を示した。これらの結果は、IgG4-RD 個体における IgG および/または IgG4 濃度の増加が、有害な役割を果たすかもしれないことを意味する。Fab アームを交換する能力、補体を結合する能力

の欠如、Fc 受容体への親和性の弱さ、といった、その特殊な生物学的特徴ゆえに、IgG4 は抗炎症性免疫グロブリンと見なされている。しかし、IgG4 抗体は、重症筋無力症、特発性膜性腎症、尋常性天疱瘡(PV)で見られるように、一部の疾患において組織損傷性自己抗体として機能している。

IgG4-RD には「かつてはミクリッツ病(MD)、自己免疫性睪炎(AIP)、リーデル甲状腺炎、間質性肺炎、間質性腎炎、前立腺炎、リンパ節腫脹、後腹膜線維症(RPF)、炎症性大動脈瘤と診断されていた多様な疾患」が含まれる。また、IgG4-RD は少なくとも 13 の自己免疫疾患の機序に重要な役割を果たしている。ヒトのトータル IgG または IgG4 を受動的に投与された実験動物で、これら 13 の疾患のうち 5 つの症状を発症することが示されており、この抗体の病原性が証明されている。抗原固有の自己抗体の大多数が IgG4 クラスであり、その濃度が残りの 8 つの疾患に対する病気の重症度と相関していることから、IgG4 誘発性自己免疫が示唆される。例えば、筋特異的チロシンキナーゼ(MuSK)に付着する抗体産生を特徴とする重症筋無力症(MG)は、軸筋や球筋の著しい病変を伴う散発的な筋硬直によって識別される。この病気のある段階では、多くの患者が呼吸補助を必要とする。

2001 年に MuSK 抗体が同定されると、IgG4 サブクラスの優位性および、抗体価と疾患重症度との相関が重要な研究結果であることが、すぐに明らかになった。MuSK 抗体陽性 MG 患者から得た高純度 IgG4 は、マウスの筋肉の神経筋結合部に付着できたが、同じ患者から得た IgG1-3 や対照 IgG4 は付着できなかった。この抗体を使った注射は、免疫が低下した動物に、筋無力症の表現型を引き起こした。これらの検査により、IgG4 の病原性が決定的に示された。

### 癌における IgG4 の役割

しばしば癌免疫療法薬として知られる免疫チェックポイント阻害剤は、チェックポイント・タンパク質が、関連するポリペプチドに付着するのを防ぎ、細胞殺傷性 CD8+ T リンパ球(CTL)が癌細胞を攻撃できるようにする。免疫チェックポイント遮断(ICB)薬には、抗 CTLA-4(細胞殺傷性 T リンパ球抗原 4)と抗 PD-1(プログラム細胞死タンパク質 1)モノクローナル抗体が含まれる。ICB は、進行ステージの癌患者を含む幅広い癌タイプで治療効果を示している。残念ながら、治療を受けた癌患者のうち ICB の治療効果を楽しんでいるのはわずか 15~30%である。最も重要なのは、新たな報告で、抗 PD-1 モノクローナル抗体治療を受ける一部の癌患者が、癌寛解ではなく、急速に疾患を進行(腫瘍増大(HPD)とも呼ばれる)させることが示されている点である。特に、PD-1 抗体は IgG4 ファミリーに属する。更に、悪性黒色腫、肝外胆管癌、膵臓癌といった癌は、IgG4 陽性のプラズマ B 細胞浸潤と結び付いている。IgG4 の癌への寄与は十分に理解されていないが、画期的な研究が、重要な新しい知見をもたらしてきた。カラヤニスらは、悪性黒色腫を研究し、IL-4 と IL-10 の発現が増加し、腫瘍組織内で腫瘍固有の IgG4 が局所的に産生されることを発見した。IL-10 は抗炎症性サイトカインと考えられがちだが、このことは少量の場合のみに当てはまり、

## IgG4媒介性免疫回避

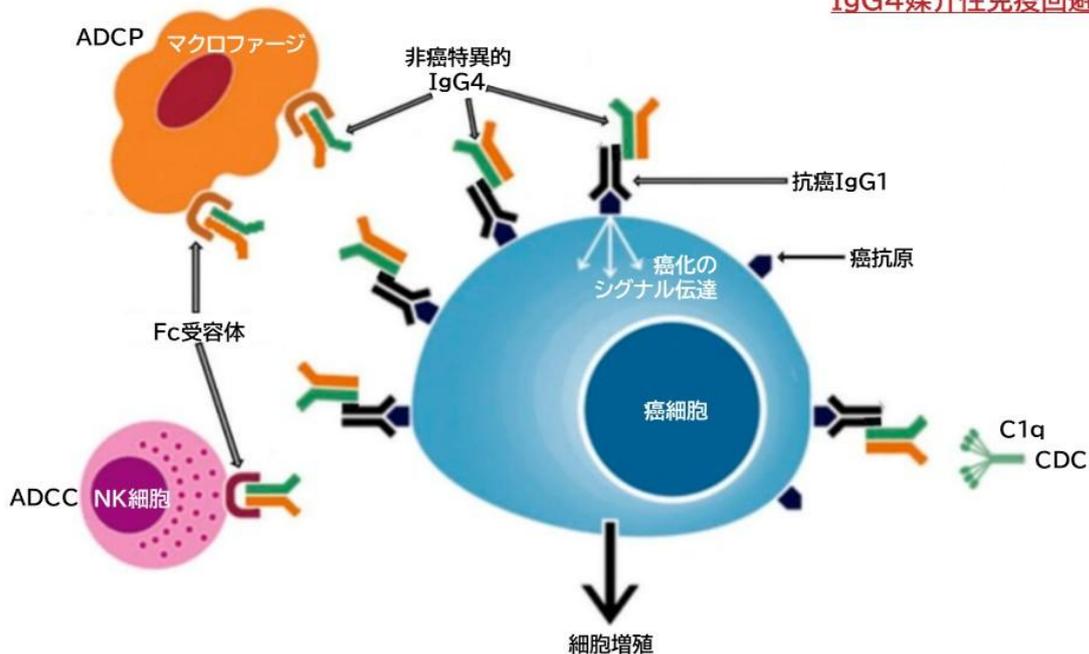


図 3. B リンパ球から産生される IgG4 を通じて、癌細胞により進化した免疫回避の提案経路を図式的に示す。癌抗原への長期間の曝露により B 細胞はクラス・チェンジし、IgG4 を生成する。そのような強化された IgG4 は、その Fc-Fc 結合特性により、免疫エフェクター細胞上の Fc 受容体だけでなく、癌結合 IgG と相互作用できる。癌微小環境において増加した IgG4 は、その特殊な構造的特性と生物学的特性ゆえに、癌に対する効率的な免疫回避メカニズムを促進する。略語 ADCC、ADCP、CDC、NK はそれぞれ、抗体依存性細胞介在性細胞傷害、抗体依存性細胞貪食作用、補体依存性細胞傷害、ナチュラル・キラー細胞を表す。[101]より転載。これは、クリエイティブ・コモンズ-表示-非営利(CC BY-NC 4.0)ライセンス条項に基づき配布されるオープン・アクセス論文であり、原著作物が適切に引用され、適切なクレジットを付与し、あらゆる変更点を開示し、非営利で使用する限り、第三者が非営利で本著作物を配布、編集、改変、二次利用することを許可し、異なる表現での派生著作物の使用权を認める。

高濃度では炎症促進効果を示す。

カラヤニスらは、癌固有の IgG1 とは異なり、癌固有の IgG4 は、抗体を使って癌細胞を識別し、破壊するという2つの免疫学的プロセスを活性化できないことも発見した。更に、生体内モデルにおいて、IgG1 抗体は癌の進行を抑制できたのに対し、IgG4 はそれができなかった。IgG4 抗体は腫瘍細胞を直接攻撃できないが、IgG1 抗体によって媒介される腫瘍細胞死のプロセスを妨げることができる。FcεRI によって IgG1 の結合と活性化を阻害することが、この遮蔽活性の背後にあるメカニズムである。このような発見は、腫瘍誘発性免疫逃

避のこれまで研究されてこなかった特徴 —腫瘍によって誘発される IgG4 合成が、腫瘍に対するエフェクター免疫細胞の活動を制限する— を暗示している。別の研究も同じ結論に達した。つまり、IgG4 抗体は、癌免疫回避にとって重要かつ必要である。食道癌を患う個体のコホートでは、高濃度の IgG4 を産生する B 細胞が悪性細胞内で著しく増加し、患者から採取した血清サンプルでも同様に多かった。IgG4 の量は、悪性癌の成長と結び付いているように見え、どちらも、高い癌の悪性度と予後の悪さとに強く関連している。IgG4 は、一部の免疫細胞に存在する Fc 受容体への結合において、(図 3 に示されるように)IgG1 と競争し得ることが、試験管内で判明した。この競争により、細胞、補体細胞傷害、細胞貪食作用といった、IgG1 抗体によって媒介される、癌細胞に対する典型的な免疫反応が阻害される。

癌組織の局所的な IgG4 レベルの上昇は、抗体媒介性抗癌反応を妨げ、癌が局所免疫反応を阻害するのを助長し、間接的に癌の進行を促した。3つの異なる免疫活性マウス・モデルが、この理論を支持した。IgG4 の局所投与は、発癌性物質に起因する皮膚パピローマだけでなく、転移性直腸腫瘍や乳腺腫瘍の増殖を劇的に加速させることが判明した。研究者らは、癌免疫療法に用いられる IgG4 抗体ニボルマブを調べ、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)や IgG1 治療群と比較して、マウスの癌発生を劇的に加速させることも発見した。

研究者らは、免疫学的に適格なマウスのモデルを用いて仮説を評価し、これらの抗体によって媒介されるメカニズムを更に探求した。一つのモデルでは、乳癌細胞の皮下移植部位に、非癌特異的 IgG4 を注入した。他のマウス群(IgG4 のない PBS または IgG1 を注入)と比較して、このグループの癌細胞増殖は劇的に加速し、21 日までに極めて大きな癌塊を生み出した。IgG4 は癌細胞増殖に直接的な影響を与えないため、これらの発見は、癌細胞が IgG4 抗体を利用して局所免疫学的反応を阻害し、ひいては免疫逃避を通じて体内で癌の成長を許すことを明確に指摘している。これを以て、PD-1 阻害剤による癌治療と折に触れて結び付いている、最近発見された急性増悪症候群が説明できるだろう。

免疫系は、プログラム細胞死タンパク質 1(PD-1)受容体に付着する免疫チェックポイント抑制治療用抗体のおかげで、それがなければ免疫監視を逃れてしまうかもしれない癌を検出できる。しかし、IgG4 抗体は、制御性 T 細胞による免疫系の抑制能力を妨げることで、自己免疫反応を引き起こすこともあり得る。興味深いことに、抗 PD-1 抗体は IgG4 クラスであり、この治療法が諸刃の剣である懸念が浮上している。例えば、免疫チェックポイント阻害薬を単独または併用で使用した患者は、時には致命的な結果を招く、急性心筋炎の発症と結び付いている。

### 3.異なるワクチンによって誘発される IgG4 抗体の役割

文献の広範なレビューにより、mRNA ワクチンが IgG4 抗体産生を誘発する唯一のワクチンではないことが示された。HIV ワクチン、マラリア・ワクチン、百日咳ワクチンも同様の反応を引き起こす。全体として、IgG4 抗体へのクラス・スイッチを決定する重要な因子は

3つ 一過剰な抗原濃度、ワクチンの反復接種、使用されるワクチンの種類— ある。

### 3.1. ワクチン中の過剰な抗原濃度

BNT162b2 と比較して、mRNA-1273 ワクチンは、長期的に IgG4 反応を誘発する能力が高かった。スパイク・タンパク質の量と持続時間は、mRNA-1273 ワクチン(100 $\mu$ g)中の mRNA 濃度が、BNT162b2 ワクチン(30 $\mu$ g)と比較して高いことによって影響を受けると推測される。興味深いことに、mRNA ワクチンの中でも mRNA-1273 ワクチンは、COVID-19 に感染していない個体において、病原体防御に及ぼすこれまで知られていなかった余波とともに、抗 S1 血清 IgG4 濃度の増加を生み出した。270 日目まで、アデノウイルス・ベース・ワクチンを受けた未感染者は、長く残存するこの IgG4 反応を呈さなかった。

低い抗原濃度で注射するようにデザインされたワクチンに関連する問題は、免疫学的反応が得られない可能性があることであり、特に、ワクチン誘発型保護の信頼できる免疫予測因子が存在しない幅広い感染症(ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、結核(TB)、C 型肝炎ウイルス(HCV)、など)に対して根強く残っている「多いほどよい」流派と伝統的に強い結びつきがある。たくさんの量(用量濃度)、または同じ抗原(ワクチン)による反復免疫付与は、特異的な T 細胞耐性(末梢 CD4)を誘発し、その結果、免疫反応を抑制する傾向がある。しかし、溶菌感染の場合、体液性免疫と細胞性免疫の協調に必要とされる一次免疫付与では、高い抗原用量が推奨されており、追加接種では、低い抗原用量が推奨されている。用量増加の手法は、臨床第 I 相ワクチン試験で通常、最適な反応をもたらす用量を見つけるために採用される。これは、免疫学的保護指標が知られていない疾患では理に叶っているが(従って、ロバスタな反応は無反応より優れている可能性が高い)、耐性がある、その結果、陽性反応をもたらす最大用量は、しばしばその後の第 II/III 相試験で導入された。しかし、このアプローチに反対する重要な論拠は、いくつかの主要な知見によって裏づけられている。

- (1) 抗原を過剰に注入すると、そのことが細胞死を引き起こし、結果、特定の T 細胞群を失う可能性がある。この現象はクローン除去として知られている。
- (2) 長期的な抗原曝露の結果として免疫耐性が発達するかもしれない。T 細胞は、感染やその他の異物を検出し除去する免疫システムの重要な一部である。しかし、これらの T 細胞は、ワクチンの反復接種といった高濃度の抗原に曝露されると、感度が鈍くなり、反復曝露への応答能力を失うかもしれない。免疫耐性は、結果として感染症の持続や自己免疫疾患の発症も引き起こし得る状態である。
- (3) ワクチンを高濃度で投与すると、T 細胞は、「末端分化」として知られるプロセスをたどる可能性があり、高濃度ポイントで、T 細胞は高度に特殊化し、分裂能力や増殖能力を失ってしまう。その結果、免疫システムは疲弊し、その後で病気になっても、成功した防御を開始できない。これは、ワクチンの保護的優位性を弱体化させるかもしれないので問題である。免疫学的保護の利点と、免疫疲弊の潜在的な欠点とをバランスさせるためには、理想的なワクチン用量を慎重に決定することが重要である。

(4) たくさんの用量を投与した群では有害な結果が起こりやすい。

(5) 抗原と、T細胞受容体または抗体との反応の強度を親和性と呼ぶ。親和性が高い場合、免疫反応は標的抗原の特定と除去の際に効果的である。しかし、抗原の高用量は、免疫系の細胞の感度が鈍くなり、巧く防御を開始できない状態である「免疫疲弊」を引き起こす可能性がある。その結果、ヘルパーT細胞と抗体の親和性が低下し、標的抗原に対する免疫学的反応を損なうかもしれない。強力かつ効果的な免疫反応を確立するためには、免疫療法で使用される理想的な抗原用量を徹底的に評価することが重要である。ピレスコフらは、複数のエフェクター能力により判断されたクオリティと、動物実験およびヒト実験における予防効率との両面で、ワクチン抗原用量を減らすほどT細胞からの陽性反応が増えるという症例の証明を示し、また、一部のモデルにおいて、最適な保護と引き換えに抗原用量を減らすことの重要性について、論拠を提示した。更に、彼らは、特にT細胞ワクチン接種の専門家に対し、時には「少ないほど確実によい」ことを心に留めるよう促した。結論として、抗原用量濃度、反復曝露、IgG4産生の誘発には関連があるのだろうか？それとも、IgG4濃度の上昇は、遺伝的素因によって、COVID-19ワクチン接種と関連するのだろうか？ワクチン接種の約半数が、2回目のmRNA接種後にIgG4濃度の大幅な増加を示したので、このような増加が遺伝的素因によるものではないことは明らかである。更に、モデルナとファイザーは、一次ワクチン接種と追加ワクチン接種で同じ抗原用量を使用しており、これは、追加の際には低い抗原用量が推奨されるワクチン学的パラダイムと矛盾している。

## 3.2. ワクチンの反復接種

### 3.2.1. COVID-19 ワクチンの反復接種

研究者らは、最初の2回のmRNAワクチン用量を投与してすぐさま、炎症促進のサブクラスであるIgG1とIgG3がIgG反応を支配した、と報告している。それにも拘らず、2回目のファイザー製ワクチン接種から数ヶ月後、3回目のmRNA接種および/またはSARS-CoV-2変異株を起因とする新たな感染によって、スパイク固有の抗体が更に強化された。スパイク・タンパク質に対して生成されたすべてのIgG抗体の中で、IgG4が、2回目のワクチン接種した直後の0.04%から、3回目の接種後の19.27%へと絶え間なく、最も増加した。

このようなIgG4レベルの上昇は、アデノウイルス・ベクターをベースとした同一型または異種型のSARS-CoV-2ワクチンを接種した個体では観察されず、これにより、本研究で、ファイザー製mRNAワクチンがこの反応を引き起こした唯一のワクチンであることが証明された。驚くべきことに、2回目の接種から7ヶ月後、ワクチン接種者の約半数において、血清中のIgG4レベルが検出下限値を超えた。IgG4抗体濃度の増加が、活用された同族mRNAワクチンの接種スケジュールに限定されているかどうかを判定するため、研究者らは、独立したグループから採取した血清を研究した。このグループは、ファイザー製ワクチンと、アストラゼネカのアデノウイルス・ベクター・ベース・ワクチンとを用いた、類似の

免疫付与スケジュールと、異なる免疫付与スケジュールとに対する免疫系の反応能力を評価していた。2回目のワクチン接種から5~6ヶ月後に、抗スパイク IgG4 抗体が、BNT-BNT 群から採取した血清の50%で再び検出されたが、他の2つのワクチン群から採取した51人の血清サンプルのうち、検出されたサンプルは1つだけだった。特筆すべきは、3回目の追加免疫付与後、事実上すべてのワクチン接種者で IgG4 抗体レベルの顕著な上昇が検出された。

この関連で、最近になって、従来のワクチン接種スキームの後、ファイザー製 COVID-19 ワクチンのデルタ株およびオミクロン株に対するマウスの血清中和効果が、複数回の追加接種で劇的に低下することが示された。反復抗原刺激により CD8+ T 細胞が疲弊する、と報告された。これらの追加接種は、CD4+細胞と CD8+ T 細胞の反応も顕著に低下させ、これらの T 細胞におけるプログラム細胞死タンパク質 1(PD-1)とリンパ球活性化遺伝子 3(LAG-3)の産生も促進した。長期間のワクチン接種は、胚中心の正常な発達を低下させ、RBD に対して特異的なメモリーB細胞の生成を妨げた。また、長期間の RBD ワクチン追加免疫付与が、CD25+Foxp3+CD4+Treg 細胞の割合だけでなく、免疫抑制性サイトカイン IL-10 の濃度を増加させることも明らかになった。従来の SARS-CoV-2 ワクチンの免疫学的保護の提供能力は、過剰ワクチン接種によって重大な影響を受けるのかもしれない。もしそうなった場合、新たに COVID-19 と診断された症例や、すでにウイルスに感染した人は、その病気より深刻な症例になるかもしれない。この概念は、長期間の追加免疫付与の用量に対する体液性免疫反応と細胞性免疫反応の耐性を観察した後で提案された。

### 3.2.2.HIV ワクチンの反復接種

チャンらによる研究では、HIV ワクチン接種試験のシナリオにおいて、反復免疫付与と、類似の HIV ワクチンとを比較した。あるワクチン(RV144)によって提供される保護(31.2%)は、IgG1 抗体と IgG3 抗体の産生に結び付いている、と著者らは記述したが、別のワクチン(VAX003)の保護は無視できるほど小さく、複数回のワクチン接種後の IgG4 抗体の産生と関連した。VAX003 ワクチンは、歴史的に免疫学的効率の低下と結び付きのある IgG4 レベルを増加させたことから、研究者らは、IgG4 の産生が単に調子の悪い機能的反応に関連して引き起こされているのか、それとも不適切に組織化された反応に大きく寄与しているのか、を知りたいと考えた。両試験から抽出した16の類似サンプルから IgG4 抗体を除去したところ、VAX003 サンプルの方が、大量の IgG に比べて、ADCP 活性が著しく増加し、ADCC が高くなる傾向が観察された。これらの発見は、IgG4 抗体が、単に暫定的反応の生成と結び付いているのではなく、直接的に抗体の Fc エフェクター機能を低下させているかもしれないことを示している。7回のタンパク質ワクチン接種後に IgG4 を大量に含むモノ機能性抗体を産生する VAX003 と比較して、RV144 は高機能 IgG3 抗体を産生した。従って、いくつかのワクチン接種やワクチン・プロトコルは、持続的な抗体反応を起こすかもしれないが、これらの IgG4 抗体は、IgG1 と IgG3 のサブクラスほど効果的でないのかもしれない。

ない。その結果、IgG サブクラスが、完全に効率的な抗体(IgG3)から IgG4 へと変化することは、HIV ワクチンの成功にとって重要な障害となるかもしれない。

これらの知見は、最近になって mRNA ワクチンの反復接種後に報告された知見と類似している。この IgG4 クラス・シフトは、補体沈着と抗体依存性細胞貪食作用を促進する、スパイク固有の抗体の能力の低下と結び付いている。更に、ワクチン誘発型 IgG3 抗体は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)や抗体依存性細胞貪食作用(ADCP)といった免疫機能を改善したが、ワクチン誘発型 IgG4 抗体は、これらのプロセスを阻害した。同様に、HIV 研究では、血清から IgG4 抗体を除去すると、Fc 媒介性エフェクター活性が著しく上昇し、IgG4 抗体の非保護的役割が確認された。VAX003 群における異常に高い IgG4 産生は、適切なアジュバント刺激が欠如した中で、高い抗原濃度から成るワクチンを 7 回反復注射したことが原因である可能性があり、そのことが、結果的に不均衡な B 細胞受容体の活性をもたらしたのかもしれない。

これらのデータから、VAX003 群における IgG4 産生は、反復追加接種(RV144 群における 4 回の免疫付与に対し、7 回の免疫付与)と関連しており、その結果、HIV 感染からの保護を低下させてしまったことは明らかである。更に、この IgG4 へのクラス・スイッチは、Fc 媒介性抗ウイルス反応の機能障害を引き起こすがゆえに、ブレイクスルー感染を促進するかもしれない。これは、Fc 媒介性エフェクター作用がウイルスの除去に不可欠であることを考慮すると、IgG4 サブクラスの増加が、感染時にウイルスの持続性を長引かせてしまう可能性がある、という考えを支持する。

### 3.2.3. マラリア・ワクチンの反復接種

メロゾイト表面タンパク質 1(MSP-1)、175kDa 赤血球結合抗原(EBA-175)、頂端膜抗原 1(AMA-1)は、マラリアを引き起こす熱帯熱マラリア原虫に対する自然免疫反応の 3 つの主要目標である。このように、これらの抗原に対する抗体が、臨床疾患に対する保護剤として働くのか、それとも曝露マーカーとしてのみ作用するのかは不明だった。熱帯熱マラリア原虫の血液ステージ抗原に対する抗体反応を判定するために、5 歳、9 歳、12 歳、生後 24 ヶ月のモザンビークの子ども 302 人を対象に、2002~2004 年にかけて実施された無作為化プラセボ対照試験の一環として、極めて特異的な検査が行われた。追跡期間中のマラリア発生率は、EBA-175 抗原に対する IgG サブタイプ反応と異なる相関を持つことが判明した。熱帯熱マラリア原虫抗原によって誘発される抗体アイソタイプは不可欠と考えられているため、IgG の予防効果は、非中和サブタイプ(IgG2 と IgG4)よりも、中和サブタイプ(IgG1 と IgG3)に起因する。IgG1 の EBA-175 に対する反応性は、生後 1 年間を通じて一定だったが、翌年には上昇した。

IgG4 反応性は、生後 1 年で最小だが、2 歳までに顕著に増加する一方で、IgG3 反応性は、研究期間を通じて中程度のままだった。IgG3 反応性は、すべての期間を通じて安定している一方で、IgG4 は、生後 1 年間は低いが、2 歳になると顕著に増加した。この研究は、5 ヶ

月と12ヶ月での個体の抗体反応にフォーカスし、5~12ヶ月および12~24ヶ月の2つの異なるリスク期間におけるマラリアの発生率を調査した。分析の結果、EBA-175抗原に対応するIgGサブクラスに、明確なパターンが認められた。すなわち、中和IgG1および中和IgG3として知られる特定の抗体の濃度が高いほど、2年目にマラリアに感染する可能性の低下との結び付きが強い。IgG1レベルが2倍になると、マラリアのリスクは約50%まで減少し、IgG3レベルが2倍になると、マラリアのリスクは約60%まで減少した。

非中和IgG4レベルが2倍になった場合、マラリアに感染する確率は約3倍にまで増加した点に注意することは必要である。生後24ヶ月までは、IgG1とIgG3は、それぞれ51%と56%の保護効果を示した。しかし、IgG4は、この年齢層全体で、高いマラリア感染リスクと結び付いていた。別の研究でも、高いIgG4レベルと、感染やマラリア悪化のリスクの増加との関連性を見出した点に注意することは興味深い。このことは、IgG4が、単核白血球や他のエフェクター細胞によって引き起こされるIgG2依存性細胞の細胞殺傷を阻害することを意味する。IgG4レベルとマラリア感染の可能性は、いずれもマラリア伝染の季節と関連していた。伝染の季節を通じてIgG4濃度が著しく増加し、その上昇が高齢の個体よりも若い個体で大きかったという事実も、IgG4の遮断機能を支持している。更に、IgG4は、試験管内で、IgG1とIgG3によって感染した赤血球のオプソニン化を防ぐことが示されている。

### 3.3.使用されるワクチンの種類

破傷風トキソイド(TT)ワクチンや呼吸器合胞体ウイルス(RSV)を含む他のワクチンでは、多数の予防接種を経たとしても、IgG4反応が報告されることは稀である。これらの結果は、IgG4のクラス・スイッチは、他のウイルスや病気に対する免疫付与がもたらす反復抗原曝露の一般的な結果ではない、という提案を支持する。はしかウイルスによる自然感染は、特異的なIgG4抗体を産生できるが、ヒト・サイトメガロウイルス(HCMV)といった持続的なウイルス感染ですら大量のIgG4抗体を産生することはない。

最近発表された研究では、長期的なIgG4反応はmRNAワクチンによって生じるが、アデノウイルスを用いたワクチンでは生じないことが見出された。mRNA追加接種を伴う1回のAZD1222(アストラゼネカ)予防接種とともに、2種類のmRNAワクチン、特にmRNA-1273ワクチンは、未感染の被験者において、長期的な抗S1 IgG4反応を引き起こした点に注意することは興味深い。しかし、研究者らは、未感染の個体において2回のAZD1222ワクチン接種後、270日までこの上昇を検出できず、このことは、mRNAワクチンのみが、270日まで検出可能で長期的なIgG4反応を誘発することを示している。重要なのは、「過去に(ワクチン接種前に)COVID-19に感染した患者で、mRNA注射後ですらIgG4が上昇しなかった」ことが、「IgG4レベルが高い人は、COVID-19感染前にmRNAワクチンで免疫をつけた未感染の人である」ことを意味している点である。

文献の更なる分析では、ウイルスの一部を使用したワクチンのみが、IgG4レベルの上昇を

引き起こした(それぞれ、mRNA ワクチンに対するスパイク・タンパク質、HIV に対する gp120 タンパク質、マラリア・ワクチンに対する EBA-175 抗原)ことを示している。興味深いことに、ビューレらは、アストラゼネカ製アデノウイルス・ベクター・ベース・ワクチンでは、IgG4 レベルがこれほどの上昇を起こさないことを発見した。更に、他の研究では、無細胞(aP)ワクチンは IgG4 抗体産生を誘導し、全百日咳(wP)ワクチンは誘導せず、このことも免疫機能障害と関連していることが示された。wP ワクチンを接種した子どもは、aP ワクチンを接種した子どもよりもトータルの反応と IgG1+形質細胞の反応が活発であることが示された。世界感染症・免疫疾患学会(WAidid)会議で発表された結果によると、一次免疫付与で aP ワクチンを接種した子どもは、wP ワクチンを接種した子どもよりも極めて高い IgG4 レベルだった。IgG4 抗体は補体系を活性化できず、その結果、抗体依存性細胞貪食作用を引き起こすため、IgG1 抗体が IgG4 抗体よりも効果的であることを併せて考慮すると、百日咳ワクチンの効果にとって、大量の抗体の蓄積を生成することが極めて重要である。

#### 4.考察

最近の研究では、mRNA ベース COVID-19 ワクチンによる予防接種が、結果的に、ワクチン接種に反応して宿主細胞が産生するスパイク・タンパク質に対する耐性を確立するかもしれない、という懸念が浮上している。例えば、イルガンクらの最近の研究で、SARS-CoV-2 固有の抗体は、ファイザー製ワクチンによる 2 回目の免疫付与から数ヶ月後だと主に非中和 IgG4 抗体で構成されており、3 回目の mRNA ワクチン接種および/または SARS-CoV-2 変異株のブレイクスルー感染によって著しく強化されることが明らかになった。著者らは「基礎となるメカニズムとは独立して、抗ウイルス IgG4 抗体の誘発はあまり記述されない現象であり、その機能的結果について重要な疑問を提起する」とコメントした。IgG4 抗体は二重機能的である。IgG4 抗体は防衛的にもなれるし、直接的な病原性にもなれる。慢性アレルギー曝露モデルにおける IgG4 に関する研究は多く、用量を増やしつつアレルギーを与えることで自然な免疫学的耐性が誘発される。ファイザー製ワクチンによる 3 回目の免疫付与後の IgG4 レベルの上昇は、免疫の過剰反応性(サイトカイン・ストーム)や臨界ステージへの進行を妨げることのできる耐性メカニズムを反映している可能性がある。しかし、この悪化した免疫反応は、若年で健康な人には起こらず、遺伝的感受性のある高齢患者や併存疾患のある患者にのみ記録されている。

IgG4 レベルの上昇は、アレルギー固有の免疫療法が上手くいっている間に IgE 誘発効果を抑制することで起きている保護的役割と類似した保護的役割を有する可能性が示唆されてきた。アレルギー耐性とは免疫系の適応であり、他の条件下では、細胞媒介性免疫または体液性免疫をもたらす、組織の炎症および/または IgE 合成を引き起こすアレルギーに対して、特定の非炎症反応を示すことが特徴である。言い換えれば、免疫系は、無害ながらも異物の抗原に耐性を持つよう「学習する」。しかし、ウイルスが私たちの体内に侵入すると、まっ

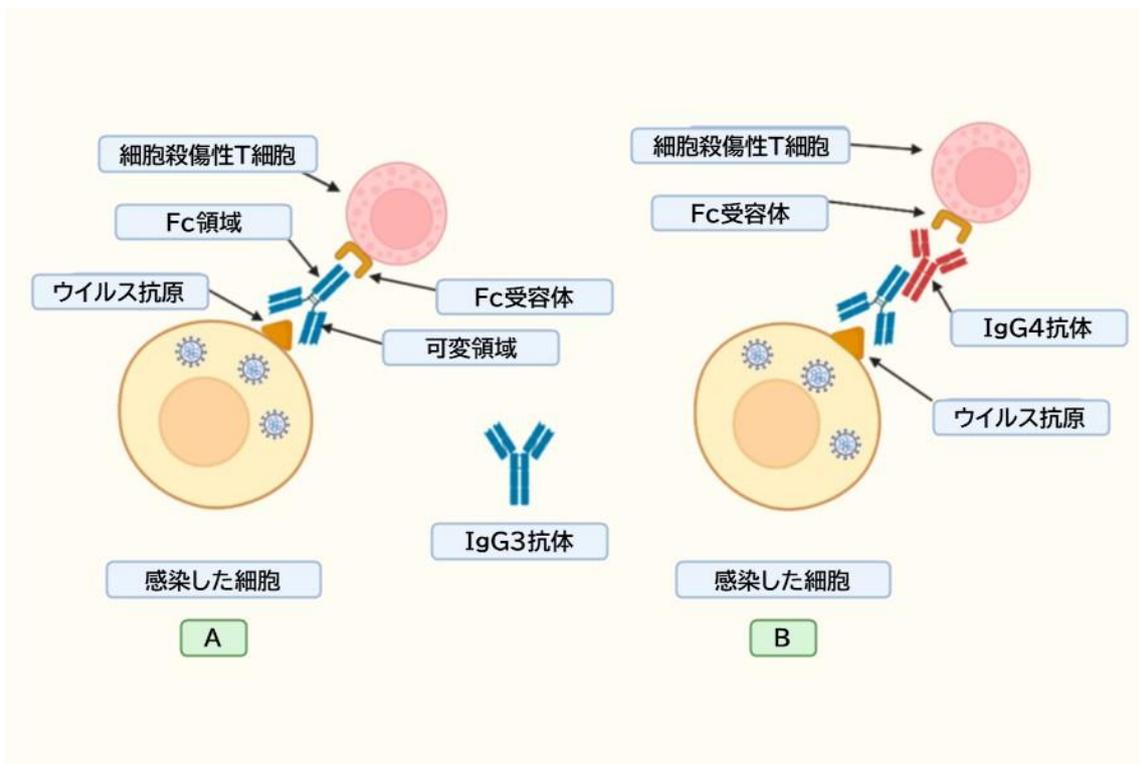


図 4. ワクチン接種によって誘発される効果的な体液性反応は、高濃度の IgG3 の合成から成る。(A)IgG3 抗体は、その可変領域を通じて、感染した細胞膜上に露出したウイルス抗原に付着する。この抗体は、細胞殺傷性 T 細胞や他の免疫細胞上に見られる、対応する受容体によって認識される定常領域(Fc)を有する。細胞殺傷性 T 細胞が活性化され、感染した細胞を破壊する化学物質を放出する。(B)ワクチンの反復接種は高レベルの IgG4(赤色で示される)を誘発する。この抗体は、IgG3 抗体の Fc 領域が細胞殺傷性 T 細胞上の受容体に付着するのを阻害し、更に細胞殺傷性 T 細胞の活性化を阻害し、その結果、感染した細胞は破壊されない。この意味で、反復追加接種は、高レベルの IgG4 産生への切り替えを引き起こし、免疫反応を損なう。Biorender で作成。

たく異なる状況が起こる。このシナリオでは、スパイク・タンパク質に対する耐性により、免疫系が病原体を検出し、攻撃することを阻害される可能性があるため、ワクチン誘発型耐性は、いくつかの意図しない否定的な結果をもたらす可能性がある(図 4)。つまり、ワクチン誘発型免疫抑制の環境において COVID-19 に再感染した感受性の高い個体の場合、SARS-CoV-2 の病状を悪化させる可能性がある。例えば、重症の COVID-19 で亡くなった患者は、回復した患者よりも IgG4 レベルが高いことが示された。より正確には、血清 IgG4 濃度が 700mg/dL を超え、IgG1 に対する IgG4 の比率が 0.05 を超える 30 日目に、死亡率が顕著に増加した。更に、IgG4 レベルは、COVID-19 関連死亡率のよく知られた決定因子で

ある IL-6 レベルと相関していた。

このことが、アレルギー治療中に IgG4 レベルが増加することと、ワクチンの反復接種や SARS-CoV-2 の反復感染後で IgG4 抗体が反復増加することとを比較するのは誤りである、という結論へと私たちを導く。スパイク・タンパク質に対して誘発される耐性は、これらの患者が再感染した際に、ウイルスに対する免疫反応機能障害を生み出す可能性がある。オミクロン亜株は感染率が高いものの、幸運にも、上気道への親和性が変化していた結果、感染の重症度は軽減されていた。これらの知見は、オミクロン感染が重篤な効果をあまり引き起こさなかった理由を説明しているかもしれない。しかし、十分な保護レベルがなければ、新しいオミクロン亜株(軽度と考えられる)であっても、免疫不全の個体や併存疾患のある個体に重篤な多臓器損傷や死亡を引き起こす可能性がある。

ガジットらの研究では、2021 年 1 月と 2 月に最初の事象(感染またはワクチン接種)が発生した際、SARS-CoV-2 未感染のワクチン接種者は、ワクチン未接種で過去に感染した人に対して、デルタ変異株のブレイクスルー感染リスクが 13.06 倍(95%信頼区間(CI)、8.08~21.11)も高かったことが見出された。症状を伴う病気のリスクも大きく増加した。2020 年 3 月~2021 年 2 月の任意の時点で感染が起きた際、SARS-CoV-2 未感染のワクチン接種者は、ブレイクスルー感染のリスクが 5.96 倍(95%CI、4.85~7.33)も高く、症状を伴う疾患のリスクが 7.13 倍(95%CI、5.51~9.21)も高かったにも拘らず、自然に生成された免疫が低下したという証拠が示された。この研究では、自然疾患を通じて獲得される免疫が、BNT162b2 ワクチンの 2 回の注射によって提供される免疫よりも、SARS-CoV-2 のデルタ変異株によって引き起こされる感染や疾患症状に対して優れた保護を提供することも示された。

完全に免疫を与えられた 5 人の個体(全員が併存疾患だった)を死なせることになった、イスラエルの病院内の感染拡大の後では、COVID-19 ワクチンが重篤な症状や入院に対して提供する保護でさえ疑問視されつつある。この研究は、広範な免疫付与が集団免疫をもたらし、COVID-19 の大流行を止める、という考えに疑問を投げ掛ける。これは SARS-CoV-2 野生型ウイルスにも当てはまるかもしれないが、引用された研究の対象となった大流行では、曝露された人の 96.2%が完全なワクチン接種を受けていた。同様に、ブローシュ・ニッシモフらは、イスラエルの 17 病院で、完全に免疫のついた患者の 34/152(22%)が COVID-19 で亡くなった、と報告した。特に、これらの個体は、鬱血性心不全、慢性腎不全、高血圧、糖尿病、肺疾患といった、重篤な COVID-19 を発症しやすい併存疾患の有病率が高かった。

イルガンクらは、IgG4 のクラス・スイッチが発現するのに数ヶ月かかると報告した。IgG4 レベルのこのような上昇は、6 ヶ月後に検出された mRNA ワクチンの有効性の低下を説明できるだろうか?ワクチンの効力の低下が IgG4 産生と結び付いている、という HIV 試験の結果に基づき、私たちは、mRNA ワクチンの反復接種は、IgG4 レベルが上昇するがゆえに、再感染から人を保護する効力の低下とも相関している、と結論づけた。

現在、COVID-19 ワクチンの中で、mRNA ワクチン(アストラゼネカのアデノウイルス・ベクター・ベース・ワクチンは除く)のみが IgG4 レベルの著しい増加を誘発する、という説

得力のある証拠があり、そのような増加は、ウイルスの感染前に mRNA ワクチン接種を受けた SARS-CoV-2 未感染の個体で検出されたが、ワクチン接種前にかつて感染していた患者の場合、IgG4 レベルは上昇しなかった。これは、3 回の mRNA ワクチン接種を受けた後にブレイクスルー感染を発症した個体において、最も高い IgG4 レベルが見つかった、ということを示した別の研究の知見とは対照的であり、このことは、SARS-CoV-2 感染も IgG4 産生を誘発し得ることを示唆する。私たちは、これらの異なる結果について決定的な結論を出すには、更なる研究が必要である、と提案する。

HIV 試験とマラリア試験、百日咳ワクチンの研究は、ワクチンの反復接種が感染からの保護力低下と結び付いており、この反応の悪さは高い IgG4 産生力と直接的に関連している、こという情報を私たちにもたらした。更に、Fc 媒介性抗ウイルス反応の機能障害により、このクラス・スイッチがブレイクスルー感染に寄与するかもしれないことが示唆された。総じて、レビューされたデータは、ワクチンの反復接種によって誘発される IgG4 産生が、方法はどうか、保護メカニズムを構成するものではないことを示している。また、最近の文献には、通常のワクチン接種治療により誘発される細胞免疫反応が、同じ追加接種の反復投与や、ワクチン接種後の感染によって著しく損なわれ、抗体免疫反応の機能障害と相俟って、接種者の症状を悪化させたり、疾患を長引かせたりするかもしれない、ということを示す警告サインも存在する。過剰なワクチン接種は、免疫学的耐性を促進するうえで重要な免疫抑制的微小環境を作り出しやすい。これらの知見は、人口密度の高い集団における追加の SARS-CoV-2 反復免疫付与は慎重に取り組むべきであることを示している。

私たちは、意図しない少なくとも 6 つの否定的な結果をもたらす可能性のある、mRNA ワクチンによって誘発される仮説的な免疫耐性メカニズムを提案する。

- (1) ワクチン接種の結果として合成されるスパイク・タンパク質を無視することで、宿主免疫系は、新たなオミクロン亜株への再感染に対して脆弱になり、ひとたび再感染が起きると、ウイルスの自由複製を許してしまうかもしれない。この状況下では、これらの病原性の低いオミクロン亜株であっても、併存疾患や免疫抑制状態にある個体において、重大な危害や死亡をもたらす得る、と私たちは提案する。
- (2) mRNA や不活化ワクチンは、一時的にインターフェロン・シグナル伝達を損ない、免疫抑制を引き起こし、個体を他の病原体に対して脆弱な状態に置きざりにする。更に、この免疫抑制は、潜伏していたウイルス、細菌、真菌感染の再活性化を可能にし、癌細胞の制御不能な増殖も許すかもしれない。
- (3) 耐性のある免疫系は、宿主内で SARS-CoV-2 の持続を許し、B 型肝炎ウイルス(HBV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、C 型肝炎ウイルス(HCV)によって引き起こされるのと類似の慢性感染の定着を促進するかもしれない。
- (4) (SARS-CoV-2 感染によって生じ、ワクチン接種によって更に強化される)複合的免疫抑制は、癌、再感染、そのどちらとも時間的に関連する死亡、といった大量の自己免疫状態を説明できるだろう。COVID-19 ワクチン接種率の高い複数の国で報告されている

過剰な死亡数は、この複合的免疫抑制効果によって部分的に説明できるかもしれない。

- (5) ワクチンの反復接種は、自己免疫に繋がる可能性もある。2009年には、重要な研究の結果は殆ど注目されなかった。研究者らは、通常は自然発生的な自己免疫疾患に罹りにくいマウスにおいて、抗原の反復投与が全身性自己免疫を促進することを発見した。改変された T 細胞受容体(TCR)を持つ、自己抗体を誘発できる CD4+ T 細胞(自己抗体誘発型 CD4+ T 細胞、すなわち aiCD4+ T 細胞)の発生が、CD4+ T 細胞の過剰な刺激によって引き起こされた。aiCD4+ T 細胞は交差反応ではなく、新しい遺伝子 TCR 改変によって生成された。過剰に刺激された CD8+ T 細胞は、ある抗原に固有の細胞殺傷性 T リンパ球(CTL)へ変貌するよう CD4+ T 細胞を誘導した。これらの CTL は、抗原交差提示によって更に成熟することができたため、その状況下では、全身性エリテマトーデス(SLE)に似た自己免疫組織損傷を誘発した。自己組織化臨界性理論によれば、宿主の免疫系が、免疫系の自己組織化臨界点よりも高い濃度で、抗原曝露によって継続的に過剰刺激されると、全身性自己免疫が必然的に発生する。

スパイク・タンパク質の量と持続時間は、おそらく、mRNA-1273 ワクチン(100 $\mu$ g)の mRNA 濃度が、BNT162b2 ワクチン(30 $\mu$ g)と比べて高いことによって影響を受けるだろう、と提案されてきた。このように、mRNA ワクチン接種に反応して産生されるスパイク・タンパク質が多すぎることで、体内で長く残っている可能性が高い。それが、免疫系の能力を圧倒し、自己免疫に繋がっている可能性がある。実際、いくつかの調査で、COVID-19 の免疫付与が自己免疫反応の発生と関連していることは明らかになっている。

- (6) ワクチンの反復接種によって誘発される IgG4 レベルの増加は、自己免疫性心筋炎を引き起こす可能性がある。また、IgG4 抗体によって、免疫系の能力を妨げることによる自己免疫反応が、制御性 T 細胞により抑圧される可能性も示唆されている。免疫チェックポイント阻害薬単独、または併用で使用している患者は、時には致死的な結果を招く急性心筋炎の発症と結び付いている。抗 PD-1 抗体は IgG4 クラスであり、これらの抗体も、ワクチンの反復接種によって誘発されるため、過剰なワクチン接種が心筋炎の症例の増加や、突然の心臓死の発生と関連している可能性を示唆するのは妥当性がある。

最後に、これらの否定的な結果が、これらの mRNA ワクチンを接種したすべての人に影響するとは限らない。遺伝的感受性、免疫不全、併存疾患を持つ個体は、おそらく最も影響を受けやすい。しかし、このことは気掛かりなパラドックスを生み出す。もし、COVID-19 疾患により最も影響を受ける人(高齢、糖尿病、高血圧、HIV 感染者のような免疫力が低下している人)が、mRNA ワクチンの反復接種の否定的な効果を受けやすいのであれば、彼らに追加接種することは正当化されるのだろうか?オミクロン亜種は病原性が低いことが示されており、mRNA ワクチンは再感染に対する保護にはならないため、臨床医は、追加接種による免疫系への潜在的な有害作用を認識しておくべきである。