The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Consecutive BNT162b2 mRNA vaccination induces short-term epigenetic memory in innate immune cells
Author(s)	山口, 勇太
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92042
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	山口　勇太
論文題名 Title	Consecutive BNT162b2 mRNA vaccination induces short-term epigenetic memory in innate immune cells (BNT162b2 mRNAワクチンによって誘導される自然免疫細胞のエピジェネティックな短期記憶)

論文内容の要旨

〔目　的 (Purpose)〕

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック対策としてメッセンジャーRNA（mRNA）ワクチンが広く接種され、大きな効果を上げている。その免疫学的作用として、獲得免疫だけなく自然免疫も活性化させることが知られる。自然免疫応答はSARS-CoV-2に対する重要な防御システムであり、mRNAワクチンによって誘導される自然免疫応答のメカニズム解明は推進すべき重要な研究課題と言える。本研究では、近年注目されている「自然免疫記憶」にフォーカスし、mRNAワクチンがエピジェネティックなメカニズムによって自然免疫応答を制御するという可能性について探索した。また、ワクチンによって誘導される遺伝子の生物学的意義を考察するため、ワクチン未接種COVID-19患者の遺伝子発現プロファイルとの比較検討を行った。

〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕

方法：11名の健常者にワクチン研究参加を依頼し、採取した血液サンプルを用いて、マスサイトメトリー（CyTOF）による網羅的免疫動態の解析（n = 4）、RNAシークエンス（RNA-seq）を用いたトランスクリプトーム解析（n = 4）、ATACシークエンス（ATAC-seq）を用いたエピジェネティクス解析（n = 5）、細胞培養実験（n = 4）を行った。参加者は、SARS-CoV-2感染歴とSARS-CoV-2に対するワクチン接種歴がなく、BNT162b2 mRNAワクチン(Pfizer/BioNTech）を3週間の間隔で三角筋に2回投与した（30μg/回、0日目および21日目に接種）。血液サンプルはワクチン接種前およびワクチン接種後（1日目、10日目、20日目、22日目、31日目、49日目）に採取した。また、ワクチン未接種のCOVID-19患者16例(ARDS非合併例:8例、ARDS合併例:8例）から末梢血単核球(PBMCs)を採取し、シングルセルRNA-seq(scRNA-seq)を行った。

成績：CyTOFを用いた全白血球の網羅的免疫動態の解析では、1回目接種翌日（1日目）よりも2回目接種翌日（22日目）で単球のより有意な増加とその活性化マーカーの発現上昇を認めた。さらに、PBMCsから単離した単球のRNA-seq解析では、1日目よりも22日目に抗ウイルス応答・I型インターフェロン（IFN-I）応答に関連した遺伝子発現がより亢進していることが明らかとなった。次に、この自然免疫応答増強におけるエピジェネティクスの関与を評価するため、PBMCsから単球を単離してATAC-seq解析を実施した。結果、2回目接種前日（20日目）の単球では抗ウイルス応答・IFN-I応答に関連する遺伝子近傍のクロマチン・アクセシビリティが、ワクチン接種前（0日目）と比較して亢進していることが明らかとなった。しかし、このエピジェネティクス変化は2回目接種1ヶ月後（49日目）には消失していた。さらに、PBMCsから単離した単球をToll様受容体（TLR）7/8のリガンドを用いてin vitroで再刺激したところ、20日目に単離した単球はTLR7/8シグナルを介したIFN-I応答の亢進を認めるも、49日目に単離した単球では0日目のそれと同等レベルであることを確認した。最後に、ワクチン未接種COVID-19患者PBMCsのscRNA-seq解析の結果から、mRNAワクチン接種によってアップレギュレートされる遺伝子と、COVID-19の重症化時にダウンレギュレートされる遺伝子には高い類似性があることも明らかとなった。

〔総　括 (Conclusion)〕

本研究の結果、1回目のmRNAワクチン接種後に誘導される単球のエピジェネティックス変化が、2回目ワクチン接種に対する自然免疫応答の亢進に関与していることが明らかとなった。また、ワクチンによって誘導される遺伝子がCOVID-19の重症化予防に寄与する可能性も示唆されたが、mRNAワクチンが誘導するエピジェネティックス変化は獲得免疫とは異なり、長期維持されないことがわかった。mRNAワクチンと自然免疫応答に関するこの新たな知見が、今後の感染症ワクチン開発の一助となることを期待する。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　山口　勇太

論文審査担当者		（職）	氏　名	
	主　査	大阪大学教授	熊ノ郷淳	署名
	副　査	大阪大学教授	藤井穀	署名
	副　査	大阪大学教授	竹田潔	署名

論文審査の結果の要旨

SARS-CoV-2に対するmRNAワクチンは1回目よりも2回目接種直後に自然免疫応答が増強することが知られる。しかし、そのメカニズムとして自然免疫細胞の内因性変化の関与については明らかになっていなかった。本研究では末梢血中の単球に着目し、1回目ワクチン接種後にインターフェロン応答に関連するエピジェネティックな変化が誘導され、結果、2回目接種翌日のインターフェロン応答の増強が誘導されていることを明らかにしている。また、2回目ワクチン接種１ヶ月後の解析では、このようなエピジェネティック変化は消失しており、mRNAワクチンが一過性に自然免疫応答を増強させることも示している。自然免疫システムに着目したmRNAワクチンに関する本研究は、今後のワクチン学あるいはmRNA医薬の発展に寄与し得る重要な報告であり、学位の授与に値すると考える。