



令和4年2月8日

報道機関 各位

熊本大学

新型コロナウイルスワクチン副反応のバイオマーカーを発見

(ポイント)

- 新型コロナウイルスワクチン被接種者の血液などの分析を行い、副反応と関連するバイオマーカーを発見した。
- 副反応が軽減された国産の新型コロナウイルスワクチン開発につながると期待される。

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部 免疫学講座の押海裕之教授、小児科学講座の中村公俊教授、皮膚病態治療再建学講座の福島聡教授らの研究グループは、新型コロナウイルスワクチン接種に関する臨床研究を行い、ワクチン副反応と関連するバイオマーカーを発見しました。ワクチン接種をめぐっては、副反応への不安の声が一定数あります。今後、本研究をもとに、さらに研究開発を続けることで、副反応がほとんどない国産の新型コロナウイルスワクチンの開発などにつながると期待されます。本研究成果は令和4年2月8日（日本時間19時）に、科学雑誌「NPJ Vaccines」に発表されました。

本研究成果は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「高齢者の予防効果を改善する細胞外小胞添加ワクチンの研究開発」の支援を受けて実施したものです。

(説明)

感染症予防にはワクチンによる予防接種が非常に有効ですが、アレルギー体質であったり副反応に不安があったりと、予防接種をためらう人も一定数います。副反応には個人差がありますが、その個人差の原因を明らかにすれば、副反応の軽減された国産の新型コロナウイルスワクチンの開発につながることが期待されます。今回の臨床研究は、新型コロナウイルスワクチンの副反応の個人差に関連する体内の

成分（バイオマーカー）を発見することを目的として実施しました。

2021年に熊本大学病院で実施された医療従事者向け新型コロナワクチン接種（1回目と2回目のワクチン接種）において、被接種者の血液の成分や、ワクチン接種後の副反応、ワクチン接種後の抗体価などについて測定しました（図1）。



図1 新型コロナワクチン副反応に関する臨床研究の流れ

2021年に熊本大学病院の医療従事者向けワクチン接種に関連した臨床研究を実施しました。ワクチン接種前日に採血し、血液成分として炎症性サイトカインや細胞外小胞内マイクロRNA量を測定しました。また、ワクチン接種後にも同様に血液成分を調べています。ワクチン接種後の副反応について調査し、また1ヶ月後には血中の抗体価も測定しました。ワクチンはファイザーの新型コロナワクチン（コミナティ筋注）を使用しています。

その結果、まず、これまで報告されている通り、今回の臨床研究でも2回目のワクチン接種での副反応は、1回目よりも強いことがわかりました（図2）。

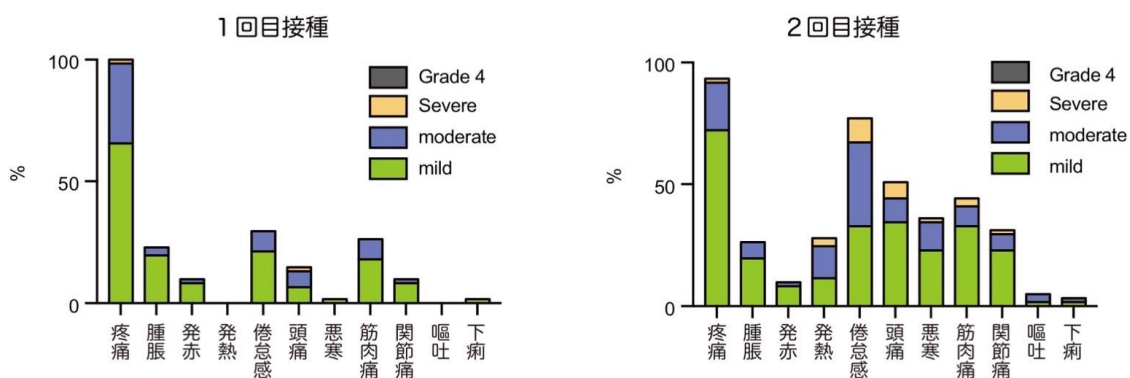


図2 新型コロナワクチン接種後の副反応調査

ワクチン接種1回目と2回目のワクチン接種の1週間後にそれぞれ副反応の強さを調査しました。副反応の強さは、mild（弱い）、moderate（やや強い）、severe（強い）、Grade 4（非常に強い）に分類しました。1回目と比較すると、2回目の接種では、発熱、倦怠感、頭痛などの全身性の副反応症状が強くなっていることがわかります。

次に、それぞれの副反応について調べると、ワクチン接種をした部位での痛み、腫れ、赤みなどの症状（局所の副反応）は、1回目で強かった人は、2回目でも強い傾向がみられた（関連した）のに対して、疲れ、発熱、悪寒などの全身症状（全身の副反応）の程度は1回目と2回目で異なる人（関連しない人）が多かったです（図3）。このことから、ワクチン副反応の原因となる免疫応答には

少なくとも2種類あることが推測されました。

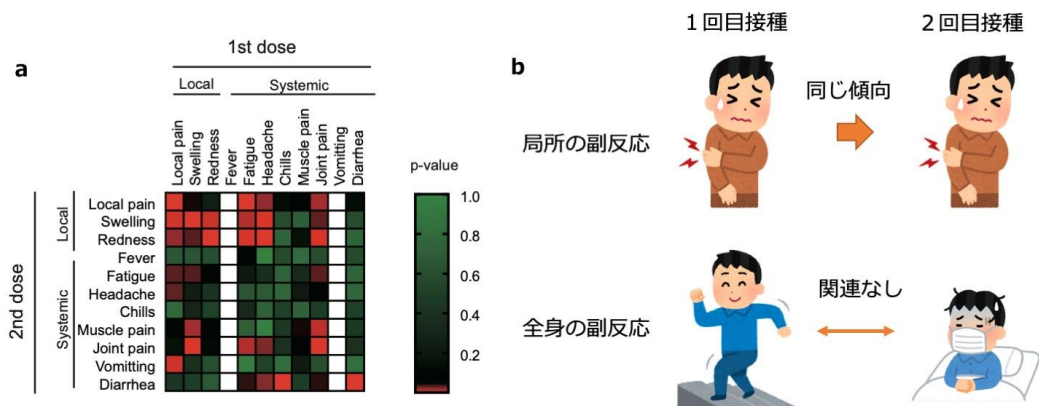


図3 1回目と2回目のワクチン副反応の比較

1回目と2回目のワクチン接種での副反応症状の強さをそれぞれ比較し相関係数をヒートマップで示しました (a)。赤色で示された箇所が相関がある副反応症状になります。局所の痛み(local pain)、腫れ (swelling)、発赤 (redness) は1回目と2回目で相関があることから、1回目で局所の症状が強い人は2回目も同じ傾向があることが示唆されました (b)。一方で、倦怠感 (Fatigue) や頭痛 (Headache) などの全身の症状は1回目と2回目には相関がないことが示唆されました (b)

炎症性サイトカインとして知られる IL-6 や TNF- α は、免疫細胞などに働きかけるタンパク質で、副反応の原因となることが過去のインフルエンザワクチン接種などで指摘されています。これらを新型コロナワクチン副反応の程度と比較すると、血液の TNF- α の値が高くなるにつれて、副反応の全身症状も強くなることが示唆されました (図4)。TNF- α は T 細胞から分泌されることが知られていますので、T 細胞の働きが強くなることで副反応の全身症状が強くなると考えられます。

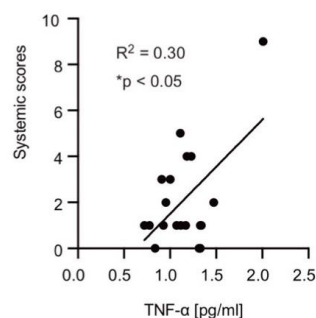


図4 TNF- α と副反応の関連

2回目のワクチン接種後の血清中のTNF- α 量と、ワクチン接種後の全身性の副反応症状とを比較したところ、副反応の強さを示すスコアの値とTNF- α 量が正の相関をもつことが示唆されました。

次に私たちは血液中に流れている細胞外小胞^{注2}に含まれるマイクロ RNA^{注3} と呼ばれる RNA に着目しました。細胞外小胞は直径 100nm ほどの小胞で (ウイルスなどと同様同じ大きさ)、私たちの以前の研究では、細胞外小胞に含まれるマイクロ RNA が、インフルエンザワクチンの副反応と関連することを報告しています。

被験者 61 人についてワクチン接種の前日に採血し、その血液中の細胞外小胞内マイクロ RNA 量を測定して、それをワクチン副反応の程度や抗体価と比較しました。その結果、miR-92a-2-5p と呼ばれるマイクロ RNA の量が少ないと、ワ

クチン接種場所の赤みや、あるいは頭痛、関節痛が強くなることを発見しました (図5)。この他にも、miR-148a と呼ばれるマイクロ RNA が、ワクチン接種1ヶ月後の抗体の量と関連することなども発見しています。

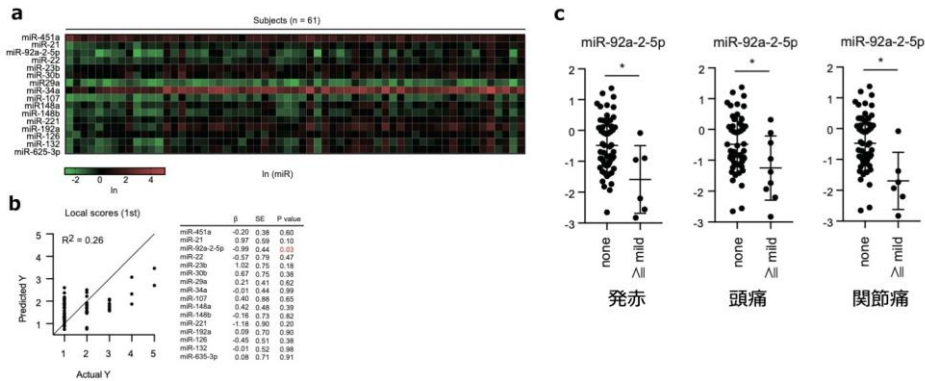


図5 血液の細胞外小胞内マイクロRNAと副反応の関連
 ワクチン接種の前に採血し調整した血清の細胞外小胞内マイクロRNA量を定量PCR法により測定しヒートマップとして表示しています (a)。測定したマイクロRNA量を副反応の程度と比較するために回帰分析を実施しました (b)。その結果、マイクロRNAのmiR-92-2-5pが少ない方が、ワクチン接種後の発赤、頭痛、関節痛などが強くなることが示唆されました (c)。

今回の臨床研究から、ワクチン接種後の血液中の TNF- α や、ワクチン接種前の特定のマイクロ RNA がワクチン副反応の強さと関連するバイオマーカーとなることが示唆されました。今後は、今回発見したバイオマーカーの値を改善する薬剤を開発したり、それを含む新型コロナワクチンを作製したりすることで、副反応の軽減されたワクチンの開発につながることを期待されます (図6)。また、副反応についてより正しく理解できることで副反応への不安も軽減されることが期待されます。



図6 バイオマーカーを用いた開発例
 バイオマーカーを同定したことにより、今回発見したバイオマーカーを改善する作用のある化合物をワクチンに添加することで、副反応の軽減された国産ワクチンの開発につながると期待される

[用語解説]

(注1) バイオマーカー: 疾患や健康状態などの指標となる生体内の物質や情報のこと。例として血糖値やコレステロール値などは生活習慣病のバイオマーカーと呼ばれる。

(注2) 細胞外小胞： 様々な細胞から分泌される直径 100nm ほどの大きさのエクソソームと呼ばれる小胞や、それよりもやや大きな微小小胞（マイクロベシクル）と呼ばれる小胞を含む小胞の総称。血液中に非常に多く含まれ、小胞の中にはマイクロ RNA やタンパク質などの機能的な分子が含まれる。

(注3) マイクロ RNA： 20 塩基（1 塩基は 0.34nm）前後の小さな RNA。細胞内でタンパク質の翻訳を制御する。

(論文情報)

論文名： Circulating extracellular vesicle microRNAs associated with adverse reactions, proinflammatory cytokine, and antibody production after COVID-19 vaccination

著者： Yusuke Miyashita, Takanobu Yoshida, Yuriko Takagi, Hirotake Tsukamoto, Ken Takashima, Takahisa Kouwaki, Katsunari Makino, Satoshi Fukushima, Kimitoshi Nakamura and Hiroyuki Oshiumi

掲載誌： NPJ Vaccines

Doi: 10.1038/s41541-022-00439-3

URL: <https://www.nature.com/npjvaccines/>

[お問い合わせ先]

熊本大学大学院生命科学研究部

担当：教授 押海 裕之

電話：096-373-5135

e-mail: oshiumi@kumamoto-u.ac.jp