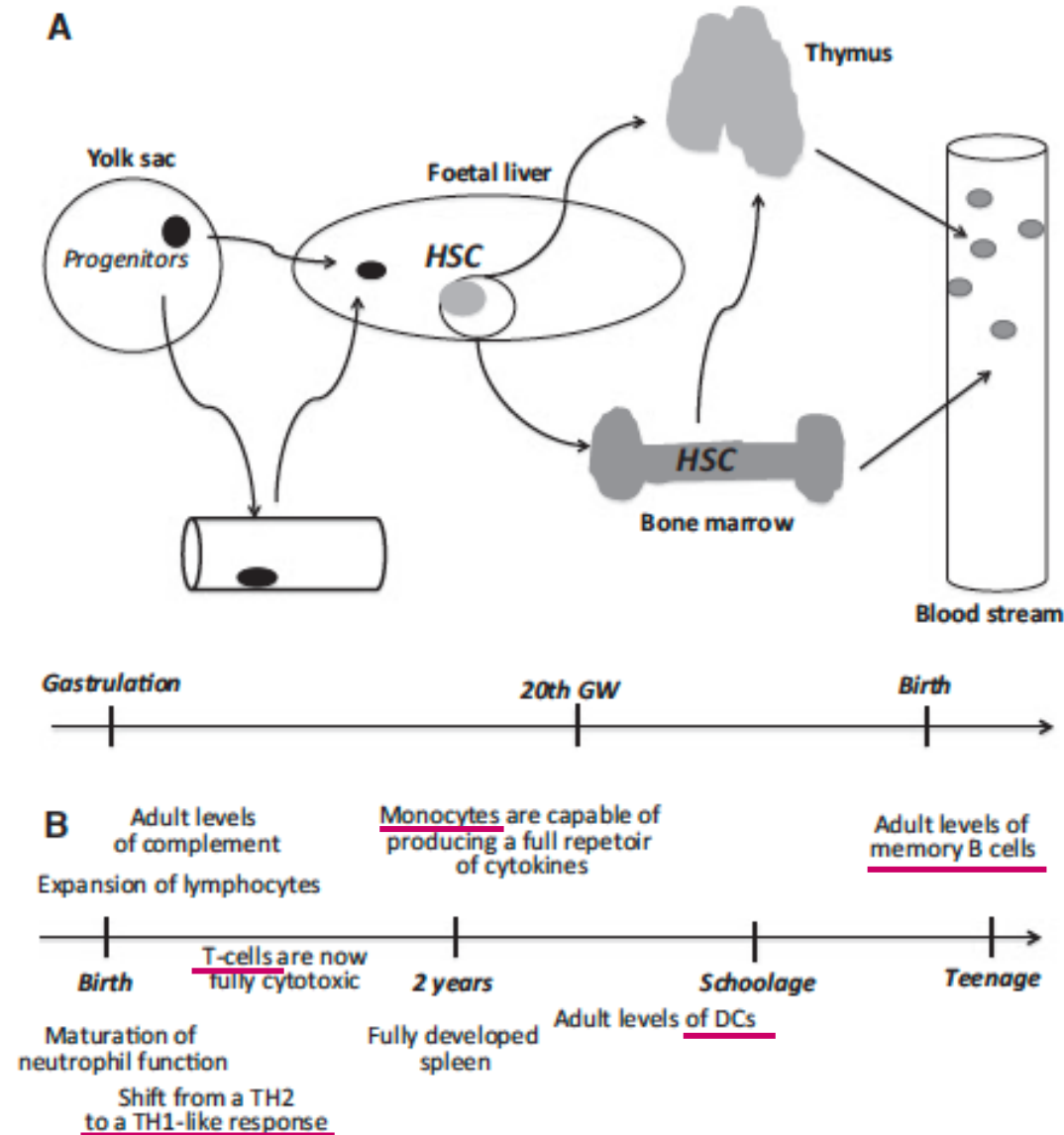


感染症有事対応を見据えた乳幼児・小児のコホート構築、 免疫データ・検体集積体制の必要性

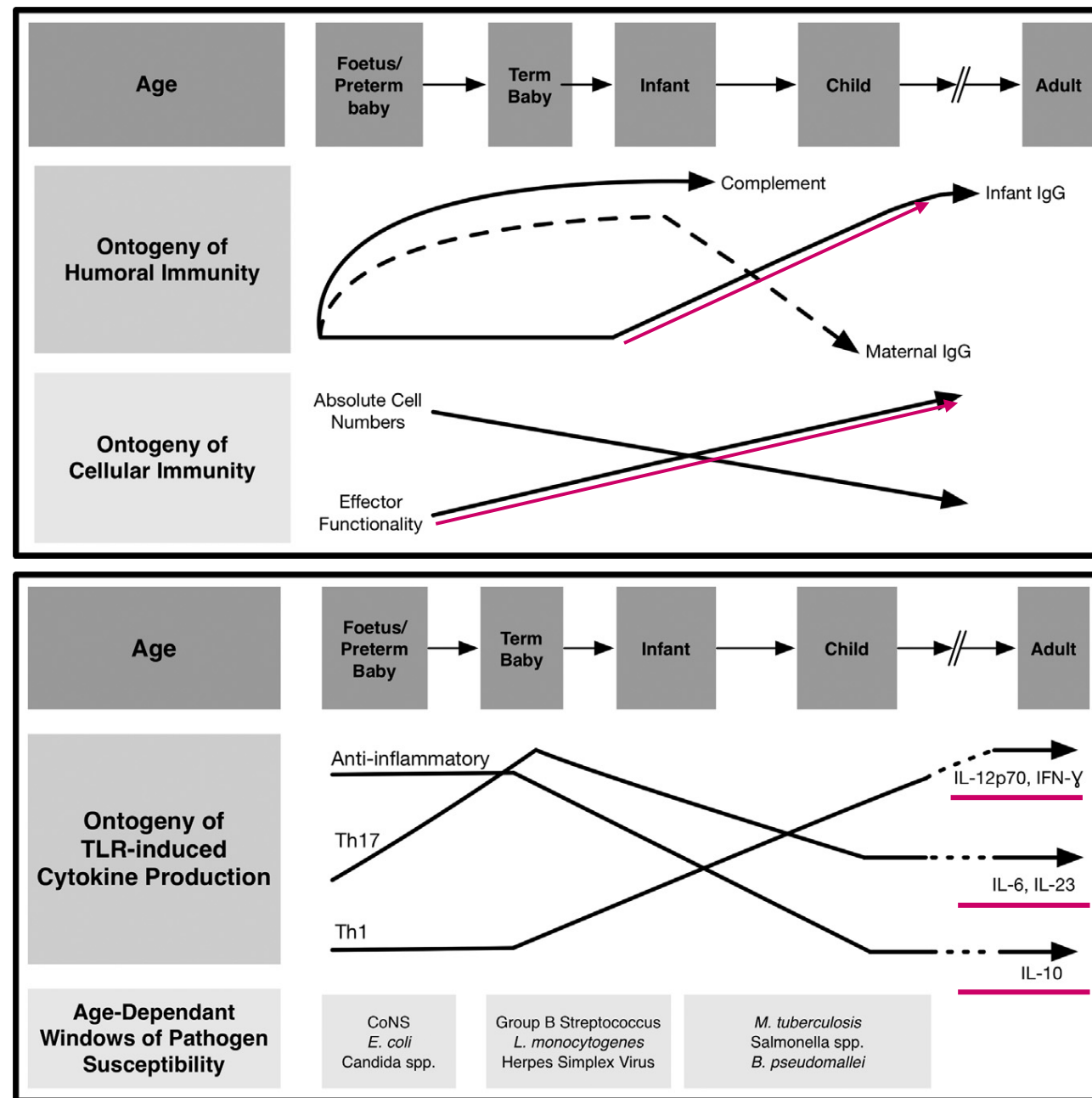
東京科学大学 高等研究府免疫・分子医学研究室

森尾友宏

小児期における免疫能の発達・成熟

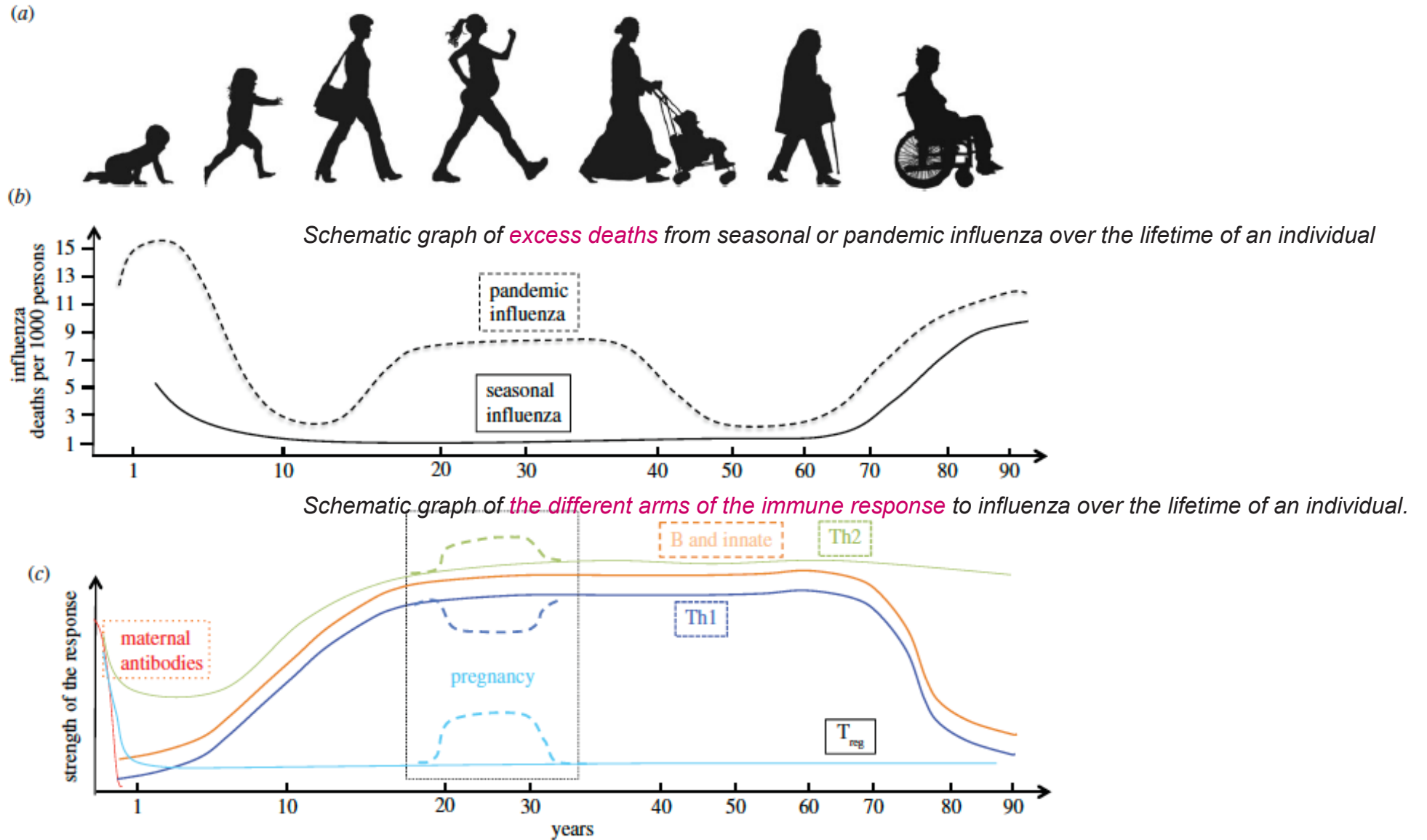


Acta Pædiatrica 2012 101, pp. 120–127



Journal of Infection (2015) 71, S112–S120

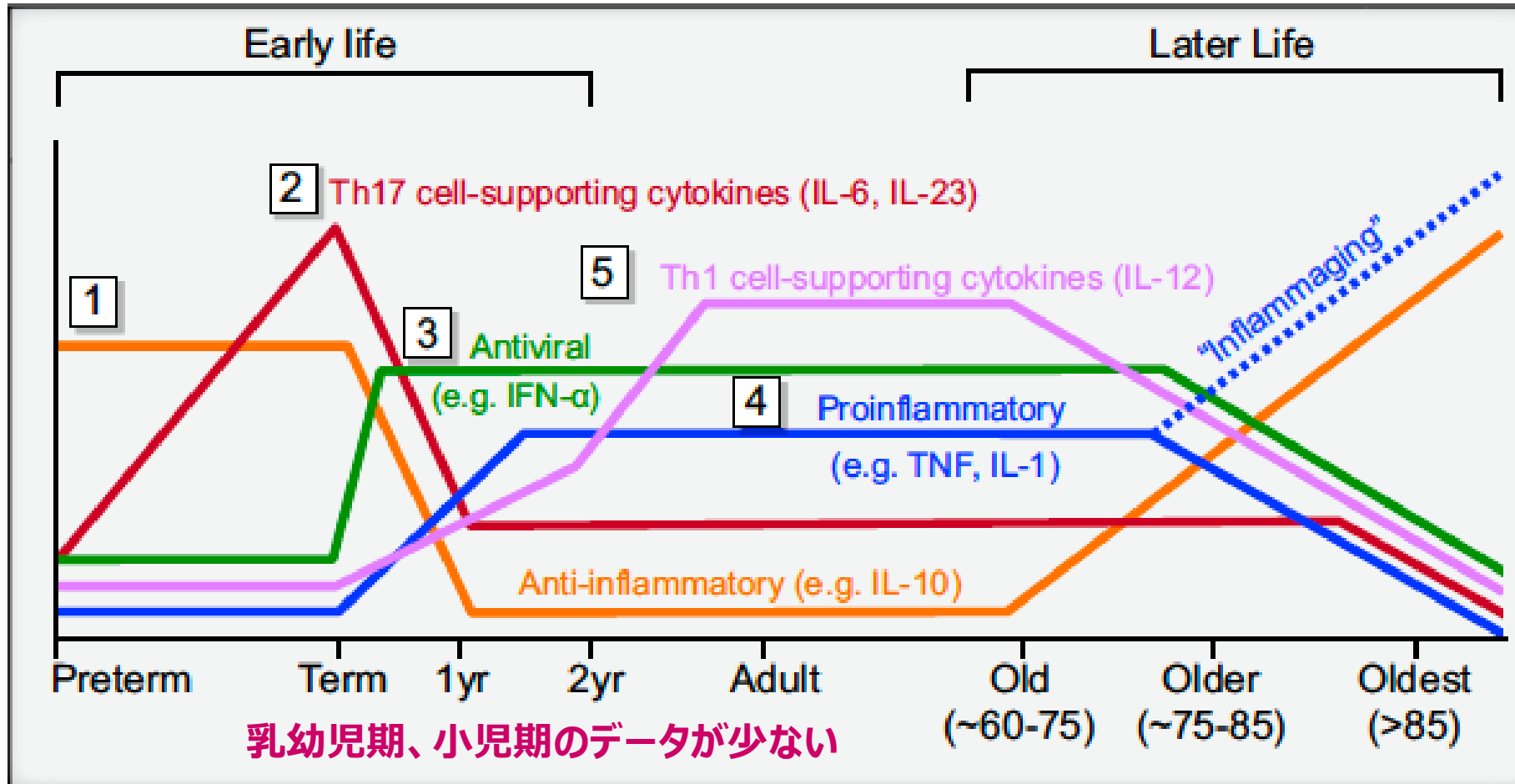
ライフコースにおけるインフルエンザ感染症のoutcomeと免疫応答



自然免疫系の機能（新生児）

Innate Immune Function by Toll-like Receptors:
Distinct Responses in Newborns and the Elderly

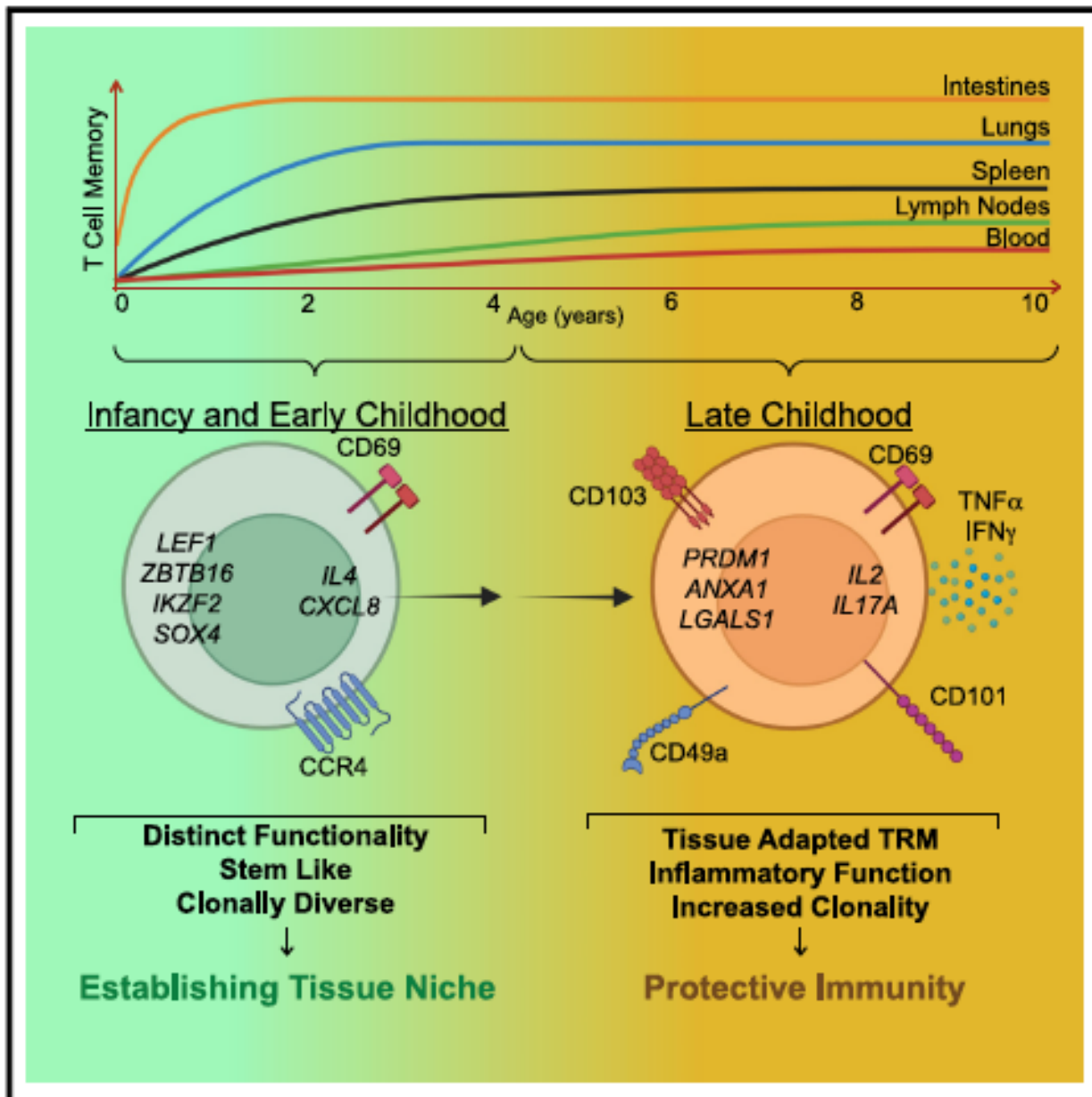
年齢依存性TLR誘導性免疫調節機能の変化



（ワクチンの効果と副反応の観点から）適切なアジュバント選択には**パターン認識受容体の発現、機能等に関するデータ**が重要だが、まだ十分な研究データが蓄積していない。

獲得免疫系：小児期における記憶T細胞の成熟

一部の亜群において詳細な検討



Article

Site-specific development and progressive maturation of human tissue-resident memory T cells over infancy and childhood

*記憶T細胞は、生後早期にヒトの粘膜組織に選択的に蓄積する

*TRM細胞（組織常在型記憶T細胞）は、小児期にかけて機能的な成熟を遂げる

*TRM細胞は、年齢に応じて異なる転写プログラムと部位特異的な増殖を示す

Immunity 56, 1894–1909, August 8, 2023

システム免疫学的な小児期の特性についての統合的解釈もこれからの課題

COVID-19後の免疫応答の違い（小児 vs 成人）

ARTICLE



<https://doi.org/10.1038/s41467-021-24938-4>

OPEN

SARS-CoV-2 specific T cell responses are lower in children and increase with age and time after infection

NATURE COMMUNICATIONS | (2021) 12:4678

- **小児（8±4歳）**はSARS-CoV-2感染後のCD4⁺およびCD8⁺ **T細胞応答が成人よりも有意に低い。**
- 特に構造タンパク質（Spike, Nucleocapsidなど）およびORF1ab非構造タンパク質に対する応答が弱い。
- 小児のCD4⁺ T細胞は**エフェクターメモリー（TEM）**への分化が少なく、**長期免疫記憶が弱い可能性。**
- 小児と成人のT細胞は、**サイトカイン産生（IFN γ , TNF, IL-2）**などの質的機能は同等だが、**量的には低下**している。
- 小児は**炎症性単球の動員が少なく、T follicular helper（Tfh）細胞の活性化が高い。**

ARTICLE



<https://doi.org/10.1038/s41467-022-30699-5>

OPEN

SARS-CoV-2 accessory proteins reveal distinct serological signatures in children

NATURE COMMUNICATIONS | (2022) 13:2951

- **小児（11±5歳）**はSpike（S1, S2）、Membrane（M）、ORF3a、ORF7a、ORF7bに対する**抗体が成人より低い。**
- Envelope（E）とORF8に対する抗体は小児で高い。
- 小児では、**感染後6か月以上にわたり抗体が持続。**
- **IL-6、IL-8、MCP-1**などは抗体応答の特異性や重症度と相関。小児ではこれらのサイトカインレベルが成人より低く、**軽症であることと一致。**
- ORF8抗体はIL-6と負の相関を示し、炎症抑制に関与する可能性。

COVID-19後の免疫応答の違い（小児 vs 成人）

Cross-reactive adaptive immunity against coronaviruses in young children

Nature Immunology | VOL 23 | January 2022 | 11–12

- **小児（就学児童）**ではSARS-CoV-2スパイクタンパク質に対する抗体とT細胞応答が成人よりも強く、持続性も高い。
- 抗体の一部は他のヒトコロナウイルス（HCoV）のスパイクタンパク質（特にS2サブユニット）にも反応。
- SARS-CoV-2に感染していない児童でも、他のHCoV感染による交差反応性免疫が確認された。
- 就学児童の免疫は強く、広範で、**他のコロナウイルスにも反応する「交差反応性」**が高い。

Children develop robust and sustained cross-reactive spike-specific immune responses to SARS-CoV-2 infection

Nature Immunology | VOL 23 | January 2022 | 40–49

- **小児（3歳～11歳）**はスパイクタンパク質（特にS1・S2領域）に対して**高い抗体価**を示す。
- SARS-CoV-2感染により、風邪のコロナウイルス（hCoV）に対する抗体も「ブースト」される。
- **スパイク特異的T細胞応答は成人の2倍以上**。
- IL-2産生が少なく、**IFN- γ とTNFを産生するCD8+ T細胞が優勢**。
- **抗体陰性の小児でもT細胞応答**が確認され、既存のhCoV免疫による交差反応性が示唆される。
- 感染後6～12か月経過しても、小児は抗体・T細胞応答を維持。
- 成人では抗体の減衰が見られるが、小児では安定して高値を維持。

今までの報告では乳幼児データは極めて少ない

インフルエンザウイルス感染症では乳幼児が重症化

Table 1 Seasonal influenza-associated hospitalisation rates in children

Location	Period	Hospitalisation rate per 100,000			Reference
		Infants and young children (aged 0–59 months)	Children and adolescents (aged 5–17 years)	Rate ratio (infants to older children)	
Oregon, USA; high-risk children	1967–1973	470	210	2.2	Mullooly and Barker [79]
Oregon, USA; all children	1967–1973	120	40	3	Mullooly and Barker [79]
Tennessee, USA	1973–1993	86–1,038 ^a	41	2.1–25.3	Neuzil et al. [81]
Seattle, USA	1992–1997	100	16	5.6	Izurieta et al. [59]
California, USA	1993–1997	135	19	7.2	Izurieta et al. [59]
Kiel, Germany; influenza A only	1996–2001	123	22	5.6	Weigl et al. [130]
3 US counties	2000–2004	90	–	–	Poehling et al. [96]

^a Range of rates reported; lowest value is for those aged 36–59 months and highest for those aged <6 months

Eur J Pediatr (2014) 173:265–276

インフルエンザウイルス免疫応答の基盤的解析は不足

感染症有事対応を見据えた乳幼児・小児のコホート構築、免疫データ・検体集積の必要性

1. 新興・再興感染症では、免疫不全の成人に加え、**乳児・幼児を中心とした小児も重症化リスクが高い**。インフルエンザ感染症では、5歳未満でインフルエンザ脳症など成人には少ない合併症が見られる。
2. 一方、**重症化率が高い原因**、重症化する乳幼児－重症化しない乳幼児の差異についての、科学的に解明されていない。さらには重症化を防ぐために必要な方策についても十分な知見が得られていない。
3. 乳幼児期の免疫系は発達途上であり、成人とは異なる応答を示すが、その詳細な解析データは不十分である。特に、日本の乳幼児・小児において**インフルエンザウイルス感染症に対してどのような免疫機能を獲得**しているか記憶B細胞・T細胞の獲得状況や年齢ごとの割合を示す基礎データは存在しない。
4. 健常小児の血液検体を用いたバイオバンクや免疫学データベースを整備することは、**次のパンデミック**（鳥インフルエンザなどを想定）において、小児を重症化から守る上で有用と考えられる。（臍帯血免疫細胞の機能は新生児免疫細胞と大きく異なることも知られている）
5. 乳幼児・小児コホート構築により、小児の免疫力の客観的評価、免疫発達の経過予測を可能にする。更に**小児向けアジュバントやワクチンの安全性・有効性評価、接種方法（量・回数・間隔）の最適化**にも役立つ。
6. 小児においてはさらに、**獲得した免疫の持続、感染後の合併症とその病態など、長期にフォローする仕組み**も必要と思われる。

乳幼児・小児のコホート構築（臨床・ワクチン応答）

1. COVID-19パンデミックでは、小児における全国レベルでのまとまった質の高い研究が少なかった。MIS-Cは、本邦において頻度が低かったが、その理由も未解明であり、また変異株における脳症についてはその原因も解明されていない。
2. 厚生労働省では、新型コロナウイルス接種コホート調査研究が立ち上がり、各ワクチンに対して時系列を追った研究が行われた。その中で、小児用ワクチンに対する免疫応答や、副反応については、参加者のリクルートに難渋し、有効性や副反応に対してのまとまった報告をすることができなかった。
3. 今後特に、アメリカからの感染症・ワクチン等の情報が少なくなることが懸念される。日本発の診断薬、ワクチン、治療薬等が開発された際には、日本におけるデータ集積が重要となる。
4. （前ページ記載事項を含め）以上より小児科領域におけるコホート構築は有意義であり、体系的に時系列を追ったデータ収集、検体保管も重要と考える。
5. なお、健常乳幼児・小児については特に採血の機会が乏しく、適切な（免疫系）健常コホートの選定等も必要となる。またコホート構築に当たっては、親権者への説明に加えて、対象者への適切な説明（アセント）も必要であり、適切なコーディネータなどの配置も望ましい。