

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

新型コロナウイルスワクチンによる免疫原性に *ALDH2* rs671 多型が及ぼす
影響の評価：日本人一般集団における前向き研究

研究分担者	原 めぐみ	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野
研究協力者	松本 明子	佐賀大学医学部社会医学講座環境医学分野
研究協力者	土器屋美貴子	佐賀大学医学部社会医学講座環境医学分野
研究協力者	M Said Ashenagar	佐賀大学医学部社会医学講座環境医学分野
研究協力者	澤田 孟志	佐賀大学医学部組織・神経解剖学
研究協力者	岩坂 知治	医薬基盤・健康・栄養研究所
研究協力者	古川 拓馬	佐賀大学医学部附属病院臨床研究センター

研究要旨

アルデヒドデヒドロゲナーゼ 2 遺伝子 (*ALDH2*) の rs671 多型はヒトで最も一般的な *ALDH2* 欠損症を生じる。東アジア地域で保有率が約半数と高率であり、疾病リスクや薬物感受性を含む多様な特性と関連する。我々は rs671 が T 細胞免疫と関連する可能性を報告したが、ワクチンの免疫原性との関連は報告されていない。本研究では rs671 変異アレルと COVID-19 ワクチン接種後の抗体産生の関連を検証するため、3 つのコホートに属する合計 88 人の日本人労働者と学生（佐賀県の大学、病院所属、30.5 ± 12.5 歳、女性 45 名）の抗 SARS-CoV-2 spike protein S1 サブユニット (S1) IgG と IgM について、ワクチン前と後 4 か月までにおける繰り返し測定を行った（2021-2022 年、前向きコホート研究）。検定には繰り返し測定と異なるコホートによるランダム効果を考慮した混合モデルを使用し、固定効果としてワクチンの種類（BNT162b2 または mRNA-1273）、ワクチン後週数（カテゴリ変数）、性、年齢、身長、喫煙有無、飲酒量（体重 60 kg 換算で 1 g/日未満、20 g/日未満、20 g/日以上）、運動習慣（1 日/週未満、3 日/週未満、3 日/週以上）、自覚ストレス（4 段階）、副腎皮質ホルモン剤使用、アレルギ性疾患、および脂質異常症を含めた。対数変換された抗 S1 IgG と rs671 変異アレル数に逆相関が推定され（偏回帰係数 = -0.15、 $p = 0.002$ ）、IgM では関連が見られなかった。メカニズムとして CD4⁺T 細胞のサイトカイン産生に依存する B 細胞のクラススイッチへの影響などが考えられた。本研究では、*ALDH2* 多型 rs671 が COVID-19 mRNA ワクチンの液性免疫原性の減弱と関連することを初めて示した。遺伝子多型に基づく個別化疾患予防の基礎的知見となり得る。

A. 研究目的

アルデヒド脱水素酵素 2 (*ALDH2*) は、*ALDH* スーパーファミリーの一員であり [1]、免疫細胞を含むほとんどのヒト組織で発現し、ホルムアルデヒドや 4-ヒドロキシノネナールなどの内因性アルデヒドの代謝に不可欠である [2]。*ALDH2* 遺伝子のコーディング領域におけるミスセンス変異に起因する rs671 多型は、ヒトにおける最も一般的な *ALDH2* 欠損症であり、もっぱら東アジアの集団に認められ、日本人、台湾人、漢民族などの特定の集団では保有率 40-50% と高率であり [3-5]、それに

より世界人口の 5-10% を占めている。rs671 多型は、これまでワクチン効果との関連は報告されていないが、生活習慣、疾病リスク、薬物感受性など様々な形質に関連していることが報告されている [2,6-9]。

私たちは、rs671 に基づく個別化医療の提案を目指し、T 細胞免疫への影響を含む新規表現型の研究を行っているが [10-12]、免疫系における細胞間コミュニケーションを考慮すると、B 細胞や抗体産生も影響を受けている可能性がある。

COVID-19 パンデミックでは、感染の程度やワクチンの効果に個人差があることがよく知られている。

このことは、ワクチンの免疫原性に影響を与える様々な要因（遺伝的要因、生活習慣に関する要因）について研究する必要性を示唆している。多くの研究が、ワクチンの効果は、ワクチンの種類、接種回数、接種者の人口統計学および臨床的特徴など、いくつかの要因に依存することを示している [13-17]。SARS-CoV-2 に対する抗体再反応は、スパイクタンパク質、核タンパク質、膜タンパク質などの様々なウイルスプロテインに対する反応によって特徴付けられるが、T 細胞応答は SARS-CoV-2 に対する免疫防御の重要な要素であり [18-20]、これらの T 細胞反応は抗体レベルに関連していると報告されている [21-23]。これらの知見は、rs671 と抗体産生の関係を示唆するものである。

そこで本研究では、*ALDH2* rs671 と抗体産生の間に逆相関があるという仮説のもと、日本人集団における COVID-19 ワクチン投与前後の免疫反応を調査することを目的とした。

B. 研究方法

(1) 研究デザイン

前向きコホート研究 (市販後ワクチンの観察研究)

(2) 対象者の選定基準

20歳以上の医療従事者 (佐賀県内医療機関)、佐賀大学医学部教職員、学生で研究参加について本人の自由意思による文書同意を得た者を対象とした。

(3) 除外基準

妊娠中の者、新型コロナウイルス感染症の既感染者、その他、本研究の担当医が被験者として不適当と判断する者

(4) 登録時の情報収集

ワクチン接種歴は接種済証の記録を転記した。性、生年月日、接種直後の症状、身長、体重、基礎疾患 (ぜんそく、慢性肺疾患、心臓病、脳卒中後遺症、腎疾患、肝疾患、血液疾患、糖尿病、神経・筋原性疾患、免疫不全、悪性腫瘍、膠原病、アトピー、薬物アレルギー、食物アレルギー、その他)、治療歴、喫煙歴、飲酒習慣、運動習慣、自覚ストレスなどの基本属性は自記式調査票を用いて調査した。喫煙状況は、アンケート実施時にタバコを吸っていたことをもって陽性とした。また、過去1年間に喫煙習慣を変更した者はいなかった。エタノール摂取量は、

過去6ヶ月間のアルコール摂取量を体重60kgあたりで調整し、1g/日未満、1g/日以上、20g/日未満、20g/日以上に分類して算出した。運動習慣は、「普段運動をしていますか」という質問で、「習慣なし」「1日/週未満」「1~3日/週」「3日/週以上」の4つの回答が可能であった。心理的ストレスを感じるか」という質問では、ストレスの認知度を、感じない (0)、ほとんど感じない (1)、わからない (2)、かなり感じる (3)、感じる (4) の5段階評価で聞いた。ステロイドの使用は、当時ステロイドを投与されていた場合は「はい」とし、「いいえ」と答えた参加者の中に、過去3年間にステロイドを投与されていた者はいなかった。アレルギー疾患の状態は、「アレルギー疾患を持っていますか」という質問で評価した。脂質異常症は、脂質異常症を併発していれば「ある」とし、「ない」と答えた人は過去3年間にその病歴がなかった。

(5) ワクチン接種

BNT162b2 (Pfizer Inc.) は3週間の接種間隔で2回接種し、mRNA-1273 (Moderna Inc.) は4週間の間隔で2回接種、追加接種は2回接種後6~8か月経過時に接種した。

(6) 免疫原性の評価

医療従事者20名は初回接種前と2回目接種後に隔週で採血し、大学職員・学生は初回接種前、初回接種3週間後、2回目接種4週間後に採血した。検体から当日中に血清を抽出し、分析まで-80℃で保存した。高感度化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA) プラットフォーム (シスメックス株式会社、日本、神戸) で、抗スパイク蛋白 (S1) IgG の S1 サブユニット、抗 Ti-S1 IgM、抗ヌクレオカプシド蛋白 (N) IgG という3つの抗 SARS-CoV-2 抗体を測定した [24]。抗 S1 IgG、IgM、抗 N IgG の単位は、それぞれ binding antibody units per mL (BAU/mL)、Sysmex unit per mL (SU/mL)、SU/mL とした。BAU は WHO 国際標準規格で校正した。

(7) 遺伝子型判定

ALDH2 遺伝子型 (rs671) は、血餅から抽出した DNA を用いて、以下のように決定した。約0.1 mL の血餅を0.4 mL のプロテインナーゼ K 溶液 (0.01 M EDTA および0.5% ドデシル硫酸ナトリウムを含む0.01 M Tris-HCl, pH 8 中の1-10 U/mL プロテ

イナーゼ K) 中で 56°C、一晚インキュベートし、0.5 mL の TE 飽和フェノールを添加した。20 秒間激しく攪拌した後、氷上で 10 分間インキュベートし、その後、室温 (20-25 °C) で 16,000 × g、5 分間遠心分離を行った。水層を分離し、これに 0.5 mL のエタノール (95-100%) を加えてよく混合した後、室温で 10 分間インキュベートした。12,000 rpm で 10 分間遠心分離した後、上清を捨てて沈殿した DNA を回収した。DNA ペレットは 0.25 mL の 70% エタノールで洗浄後、乾燥させ、20-200 µL の DNase-free water に溶解させた。DNA サンプルは TaqMan® SNP genotyping assay system を用い、製造元の説明書に従ってジェノタイピングを行った (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA)。

(8) 統計解析

性、年齢、ワクチンの種類、接種後の週数と並んでワクチン効果や免疫反応、rs671 との関連が疑われる属性を共変量とした (身長、喫煙状況、エタノール摂取、運動、知覚ストレス、ステロイド使用、アレルギー疾患、脂質異常症) [13,25-30]。rs671 遺伝子型と対数変換した抗体量との関連を計算するために、反復測定とサブ集団の random 効果を考慮した混合モデルを使用した (proc mixed by SAS9.4 TS Level 1M5 for Windows, SAS Institute, Cary, NC, USA)。統計的有意性は $p < 0.05$ とした。rs671 変異対立遺伝子の相加効果の推定を検証するために、ワクチン接種後週数 (カテゴリー変数) と rs671 遺伝子型 (カテゴリー変数) の相互作用項を含む混合モデルを用いて、最小二乗幾何平均と標準誤差を遺伝子型ごとに計算し、グラフで表示した。図では、x 軸は log₂ スケールで表されているが、これは「週」については、B-spline 回帰がその反比例ではなく対数を用いてよりよく適合することが予備計算で示されたからである (proc hpmixed with B-spline effect, where $Y = \log(\text{IgG})$ and $X = \log(\text{week})$ or $X = \text{week}$, SAS9.4)。統計解析には SAS (Version 9.4) を使用した。

(倫理面への配慮) 当研究は、佐賀大学医学部の臨床研究審査委員会およびヒトゲノム倫理審査委員会の承認を得た (承認番号: R2-24, R2-44, R3-4, R3-9, R3-39)。本調査の目的、協力の諸条件について文書による説明を行い、調査対象者が本研究の内容を十分理解したことを確認した後に、本調査への参加についての自由意思による同意を文書により得た。

C. 研究結果

表 1 は、rs671 の遺伝子型が確認された 21 ~ 56 歳の 45 人 (51%) の女性を含む 88 人の参加者の属性別に、ベースライン特性を野生型ホモ接合体、*ALDH2*1/*1* (GG 型、N = 44)、ヘテロ接合体、*ALDH2*1/*2* (GA 型、N = 33)、変異体ホモ接合体、*ALDH2*2/*2* (AA 型、N = 11) の遺伝子型別に示した。変異型アレル頻度は 0.313 で、遺伝子型頻度はハーディーワインバーグ平衡から予想される頻度と変わらなかった (χ^2 検定で $p = 0.5$)。1 日のエタノール摂取量 (g/day) は変異型アレル保有者 (GA 型、AA 型) で少なく、中央値および四分位範囲は GG-、GA-、AA 型でそれぞれ 0.4 (0.1-1.2)、0.06 (0-0.41) および 0 (0-0) だった ($p < 0.0001$ by Spearman Rank Correlation test)。運動習慣、ストレスの自覚、アレルギー疾患の分布は 3 群間で差がなかった (Fisher の正確検定による $p > 0.4$)。ステロイドの使用は GG 型の 2 名からのみ、脂質異常症は GG 型の 1 名からのみ報告された。

全参加者の抗 N IgG 値は、全観察期間を通じて 0.7 SU/mL 以下であった。抗 S1 IgG 値の中央値およびそれぞれの四分位範囲を表 2 に示した。3 週目に測定した全参加者の抗体価は、BNT162b2 群で 19-409 BAU/mL、mRNA-1273 群で 46-1369 BAU/mL の範囲に分布していた。医療従事者群では、抗体価は 5 週目 (2 回目の投与から 2 週間後) にピークを迎え、592 ~ 7895 BAU/mL の範囲に分布していた。

88 名について繰り返し測定された対数変換された抗 S1 IgG を説明するベースライン特性の固定効果を表 3 に示した。ベースライン特性、ワクチンの種類、性、年齢を含めたモデル 1 では、偏回帰係数 (β) は -0.11 ($p = 0.01$) と推定された。身長、エタノール摂取以外の生活習慣、現在の病歴をモデルに含めると、rs671 対立遺伝子の効果はより強くなると推定された (モデル 2 において $\beta = -0.13$, $p = 0.002$)。さらにアルコール摂取量を調整すると、 β 値は -0.15 (モデル 3 の $p = 0.002$) となり、さらに強い相関が示唆された。ワクチンの種類は抗体価に強い影響を与え、rs671 とワクチンの種類の間の相互作用は示されなかった (モデル 3 に相互作用の項を追加したモデルでは相互作用の $p = 0.5$)。

脂質異常症の参加者 1 名を除外した感度解析でも、同様の推定結果が得られた (N = 493, AIC = 976,

$\beta = -0.15, p = 0.002$ in model 3)。身長代わりに体重を含む少し修正したモデル3でも、身長代わりに対数変換した BMI を用いたモデル (N = 499、AIC = 982、 $\beta = -0.16, p = 0.001$) と同様に、同様の推定値が得られた。抗 S1 IgM は rs671 と関連しなかった (表 S1)。

混合モデルを用いて計算された最小二乗幾何平均は、ワクチン接種後の期間と rs671 遺伝子型との調整された相関を描いた (図 1 および S1)。抗 S1 IgG 値は、2 回目の投与後 1-3 週間で最も有意な差があった (図 1)。2 回目の投与から 2 週間後の IgG 値の調整済み幾何平均値は、GG-、GA-、AA-タイプの対立遺伝子を持つ参加者でそれぞれ 3090、1843、1098 BAU/mL と見積もられた。IgM レベルについては、このような関連性は認められなかった (図 S1)。

D. 考察

本研究は、東アジア人の約半数が持つ *ALDH2* 多型 rs671 がワクチン免疫原性に影響を与えることを初めて示したが、rs671 と抗 S1 IgM レベルには関連性が認められなかった。COVID-19 罹患後の免疫に対する遺伝子多型の影響は、*ACE* や *HLA* など、SARS-CoV-2 に対する免疫反応に直接関係するプロテインをコードする限られた種類の遺伝子でよく報告されている [31,32]。しかし、我々の知る限り、rs671 のような大規模集団に強く影響すると思われる遺伝子多型は報告されたことがない。

2 回目の接種の 2 週間後の抗 SIgG 抗体価は遺伝子多型間で最も大きな差を認めた。GG 型の抗 S1 IgG の調整幾何平均値は AA 型のほぼ 3 倍であった。しかし、2 回目の接種後 3 カ月目には、GG 型が 706 BAU/mL、AA 型が 467 BAU/mL と差が小さくなった。したがって、一般集団における COVID-19 mRNA ワクチンの免疫原性に及ぼす rs671 の影響は、臨床的意義が限定的ではあるが、免疫応答が弱い集団では意味がある可能性がある。また、ワクチンの副作用によるワクチン中慮を考慮すると [33]、投与回数や投与時期を最適化する必要がある、この場合、一般集団においても rs671 は重要な検討因子となる可能性がある。

本研究では、先行研究に基づく統計的仮定の妥当性・厳密性を高めるため、喫煙状況、エタノール摂取量、運動量、知覚ストレス、ステロイド使用、アレルギー性疾患、脂質異常症など複数の共変量を含

めた。先行研究では、グルココルチコイド (心理ストレスと関連)、アレルギー、エタノール摂取がワクチン効果に関連することが示されている [13]。運動は、免疫系に影響を与えることが知られている [26]。脂質改善薬であるスタチンは、COVID-19 の臨床結果と関連することが期待される [27, 28]。さらに、rs671 はタバコの喫煙行動との関連が報告されており、我々のコホートで確認されたように、飲酒行動にも強い影響を及ぼすとされている [29, 30]。

本研究の結果は、いくつかの制限を慎重に考慮しながら解釈されるべきである。最も重要なことは、本研究で使用した被験者の数が少なかったことである。特に、rs671 の影響を最も受ける接種後 4、5、6 週目 (2 回目の接種から 1 ~ 3 週間後) の IgG 値の推定は、医療従事者由来の測定値 (被験者 20 人) に基づいていた。さらに、ホモ接合型変異体を保有する参加者の数は少なかった (医療従事者 3 名、参加者全体では 11 名)。我々は、変異体対立遺伝子数と対数変換 IgG 値との線形回帰を計算することによって、この問題に対処した。もう一つの重要な限界は、この研究の一般化可能性である。投薬戦略の個別化は、自己免疫疾患患者や免疫抑制剤投与中の患者など、免疫学的に不利な集団においてより重要であるが、本研究では健康な日本人学生および労働者のみが対象であった。

rs671 を介した IgG 値の上昇抑制には、いくつかのメカニズムが考えられる。まず、我々の以前の研究で、rs671 変異型対立遺伝子を持つ胸部悪性腫瘍患者における T 細胞媒介免疫応答の抑制が示唆されたので [11]、今回の所見は CD4+ T 細胞における機能障害の結果であると推測され得る。IgG は CD4+ T 細胞が放出するサイトカインによって引き起こされるクラススイッチメモリー B 細胞によって生産されるが、IgM の生産はこのシグナル伝達とは無関係であるため、抗 S1 IgM にそのような効果がないことはこの推測と一致する。さらに、我々は、日本人労働者 (N = 328、男性 48%、p 傾向 = 0.07、性、年齢、調査年、アルコール摂取、rs671、アルコール摂取 × rs671 の相互作用項を共変量を含む一般化線形モデルによって) において rs671 変種アリルと CD4+ T 細胞数には逆の関係があることを報告した [12]。したがって、抗 S1 IgG と rs671 の関連は、CD4+ T 細胞数の低さに起因している可能性があり、異なるワクチンに対する仮説のさらな

る検証が必要である。第二に、Brunsdon ら (2022) は、ALDH2 欠損が、核酸合成に必要な内因性ギ酸 (内因性ホルムアルデヒドの代謝物) の欠損のために、メラノサイトの分化を遅らせることを報告している [34]。さらに、progenitor hematocytes は ALDH を発現しており [35]、他の ALDH アイソザイムの中で ALDH2 が優位であることを示す証拠もある [36]。これらの結果から、ALDH2 の欠損はナイーブ T 細胞からエフェクター T 細胞への分化を阻害し、B 細胞のクラススイッチングを促進し、結果として IgG 産生の増加を加速させるなどのメカニズムが推測される。

E. 結論

本研究は、東アジア人に広く見られる *ALDH2* の変異型対立遺伝子 rs671 が、COVID-19 mRNA ワクチンの免疫原性の低下、特に 2 回目の投与後と関連していることを初めて明らかにした。しかし、この仮説を確認し、CD4+ T 細胞の機能に対するこの対立遺伝子の影響のメカニズムの詳細を解明するためには、さらなる疫学的調査と実験的アプローチが必要である。この発見は、免疫学の基本的な理解を促進するだけでなく、共通の遺伝子多型に基づく個別化医療の根拠を提供する可能性がある。この研究は健康な人を対象としているが、健康状態に既往のある被験者を含む、より大規模で多様な集団における免疫反応に関するさらなる研究が、ワクチン免疫原性のより良い理解につながる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

Matsumoto A, Hara M, Ashenagar MS, Tokiya M, Sawada T, Iwasaka C, Furukawa T, Kitagawa K, Miyake Y, Hirota Y. Variant Allele of *ALDH2*, rs671, Associates with Attenuated Post-Vaccination Response in Anti-SARS-CoV-2 Spike Protein IgG: A Prospective Study in the Japanese General Population. *Vaccines (Basel)*. 2022 Jun 28;10(7):1035. doi: 10.3390/vaccines10071035. PMID: 35891198; PMCID: PMC9320019.

2. 学会発表

第26回日本ワクチン学会学術集会 香川県県民

ホール (レクザムホール)2022年11月26日 (土)・27日 (日)「*ALDH2* 多型 rs671 バリエントアレルは COVID-19 ワクチン接種後の血清抗 SARS-CoV-2 spike protein IgG 値と負に関連: 日本人一般集団における前向き研究」松本 明子、原めぐみ、Ashenagar M Said、土器屋 美貴子、澤田 孟志、岩坂 知治、古川 拓馬、北川 恭子、三宅 靖延、廣田 良夫

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

1. Marchitti, S.A.; Brocker, C.; Stagos, D.; Vasiliou, V. Non-P450 aldehyde oxidizing enzymes: The aldehyde dehydrogenase superfamily. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008, 4, 697-720.
2. Matsumoto, A. The Bidirectional Effect of Defective *ALDH2* Polymorphism and Disease Prevention. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019, 1193, 69-87.
3. Sakaue, S.; Akiyama, M.; Hirata, M.; Matsuda, K.; Murakami, Y.; Kubo, M.; Kamatani, Y.; Okada, Y. Functional variants in *ADH1B* and *ALDH2* are non-additively associated with all-cause mortality in Japanese population. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020, 28, 378-382.
4. Shang, D.; Wang, P.; Tang, W.; Mo, R.; Lai, R.; Lu, J.; Li, Z.; Wang, X.; Cai, W.; Wang, H.; et al. Genetic Variations of *ALDH* (rs671) Are Associated with the Persistence of HBV Infection among the Chinese Han Population. *Front. Med.* 2022, 9, 811639.
5. Liao, W.L.; Chan, F.C.; Chang, K.P.; Chang, Y.W.; Chen, C.H.; Su, W.H.; Chang, H.H. Associations between *ALDH* Genetic Variants, Alcohol Consumption, and the Risk of Nasopharyngeal Carcinoma in an East Asian

- Population. *Genes* 2021, 12, 1547.
6. Matsumoto, A.; Thompson, D.C.; Chen, Y.; Kitagawa, K.; Vasiliou, V. Roles of defective ALDH2 polymorphism on liver protection and cancer development. *Environ. Health Prev. Med.* 2016, 21, 395-402.
 7. Matsumoto, A. Fundamental properties of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) and the importance of the ALDH2 poly-morphism. *Nihon Eiseigaku Zasshi* 2016, 71, 55-68.
 8. Matsumoto, A. Importance of an aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism in preventive medicine. *Nihon Eiseigaku Zasshi* 2018, 73, 9-20.
 9. Sakaue, S.; Kanai, M.; Tanigawa, Y.; Karjalainen, J.; Kurki, M.; Koshihara, S.; Narita, A.; Konuma, T.; Yamamoto, K.; Akiyama, M.; et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat. Genet.* 2021, 53, 1415-1424.
 10. Matsumoto, A.; Ito, S.; Wakamatsu, K.; Ichiba, M.; Vasiliou, V.; Akao, C.; Song, B.J.; Fujita, M. Ethanol induces skin hyper-pigmentation in mice with aldehyde dehydrogenase 2 deficiency. *Chem. Biol. Interact* 2019, 302, 61-66.
 11. Matsumoto, A.; Nakashima, C.; Kimura, S.; Sueoka, E.; Aragane, N. ALDH2 polymorphism rs671 is a predictor of PD-1/PD-L1 inhibitor efficacy against thoracic malignancies. *BMC Cancer* 2021, 21, 584.
 12. Matsumoto, A.; Terashima, Y.; Toda, E.; Akao, C.; Miyake, Y.; Matsuo, K.; Shimano, C.; Nishida, Y.; Hara, M.; Tanaka, K.; et al. Reduced T cell immunity in variant ALDH2 allele carriers. In Proceedings of the 90th Annual Meeting of the Japanese Society for Hygiene, Iwate, Japan, March 26-28, 2020.
 13. Kageyama, T.; Ikeda, K.; Tanaka, S.; Taniguchi, T.; Igari, H.; Onouchi, Y.; Kaneda, A.; Matsushita, K.; Hanaoka, H.; Nakada, T.-A.; et al. Antibody responses to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and their predictors among healthcare workers in a tertiary referral hospital in Japan. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021, 27, 1861.e1-1861.e5.
 14. Rotshild, V.; Hirsh-Raccah, B.; Miskin, I.; Muszkat, M.; Matok, I. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: A systematic review and network meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021, 11, 22777.
 15. Zheng, C.; Shao, W.; Chen, X.; Zhang, B.; Wang, G.; Zhang, W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: A literature review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2022, 114, 252-260.
 16. Feikin, D.R.; Higdon, M.M.; Abu-Raddad, L.J.; Andrews, N.; Araos, R.; Goldberg, Y.; Groome, M.J.; Huppert, A.; O'Brien, K.L.; Smith, P.G.; et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: Results of a systematic review and meta-regression. *Lancet* 2022, 399, 924-944.
 17. Steensels, D.; Pierlet, N.; Penders, J.; Mesotten, D.; Heylen, L. Comparison of SARS-CoV-2 antibody response following vaccination with BNT162b2 and mRNA-1273. *JAMA* 2021, 326, 1533-1535.
 18. Predecki, M.; Clarke, C.; Brown, J.; Cox, A.; Gleeson, S.; Guckian, M.; Randell, P.; Pria, A.D.; Lightstone, L.; Xu, X.-N.; et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet* 2021, 397, 1178-1181.
 19. Vogel, A.B.; Kanevsky, I.; Che, Y.; Swanson, K.A.; Muik, A.; Vormehr, M.; Kranz, L.M.; Walzer, K.C.; Hein, S.; Guler, A.; et al. BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. *Nature* 2021, 592, 283-289.
 20. Loyal, L.; Braun, J.; Henze, L.; Kruse, B.; Dingeldey, M.; Reimer, U.; Kern, F.; Schwarz, T.; Mangold, M.; Unger, C.; et al. Cross-reactive CD4(+) T cells enhance SARS-CoV-2 immune responses upon infection and vaccination. *Science* 2021, 374, eabh1823.
 21. Zuo, J.; Dowell, A.C.; Pearce, H.; Verma, K.; Long, H.M.; Begum, J.; Aiano, F.; Amin-Chowdhury, Z.; Hoshler, K.; Brooks, T.; et al. Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity

- is maintained at 6 months following primary infection. *Nat. Immunol.* 2021, 22, 620-626.
22. Kroemer, M.; Boullerot, L.; Ramseyer, M.; Spehner, L.; Barisien, C.; Gravelin, E.; Renaudin, A.; Cognasse, F.; Gallian, P.; Hermine, O.; et al. The quality of anti-SARS-CoV-2 T Cell responses predicts the neutralizing antibody titer in convalescent plasma donors. *Front. Public Health* 2022, 10, 816848.
 23. Levin, E.G.; Lustig, Y.; Cohen, C.; Fluss, R.; Indenbaum, V.; Amit, S.; Doolman, R.; Asraf, K.; Mendelson, E.; Ziv, A.; et al. Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 months. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, e84.
 24. Ashenagar, M.S.; Matsumoto, A.; Sakai, H.; Tokiya, M.; Hara, M.; Hirota, Y. Comparison of CLEIA and ELISA for SARS-CoV-2 Virus Antibodies after First and Second Dose Vaccinations with the BNT162b2 mRNA Vaccine. *Vaccines* 2022, 10, 487.
 25. Zheng, H.; Cao, J.J. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and severe lung injury in patients with corona-virus disease 2019. *Am. J. Pathol.* 2020, 190, 2013-2017.
 26. Deb, P.; Zannat, K.E.; Talukder, S.; Bhuiyan, A.H.; Jilani, M.S.A.; Saif-Ur-Rahman, K.M. Association of HLA gene polymorphism with susceptibility, severity, and mortality of COVID-19: A systematic review. *HLA* 2022, 99, 281-312.
 27. Shimano, C.; Matsumoto, A.; Hara, M.; Akao, C.; Nishida, Y.; Horita, M.; Nanri, H.; Higaki, Y.; Tanaka, K. Perceived stress, depressive symptoms, and cortisol-to-cortisone ratio in spot urine in 6878 older adults. *Psychoneuroendocrinology* 2021, 125, 105125.
 28. Salimans, L.; Liberman, K.; Njemini, R.; Kortekaas Krohn, I.; Gutermuth, J.; Bautmans, I. The effect of resistance exercise on the immune cell function in humans: A systematic review. *Exp. Gerontol.* 2022, 164, 111822.
 29. De Spiegeleer, A.; Bronselaer, A.; Teo, J.T.; Byttebier, G.; De Tre, G.; Belmans, L.; Dobson, R.; Wynendaele, E.; Van De Wiele, C.; Vandaele, F.; et al. The effects of ARBs, ACEis, and statins on clinical outcomes of COVID-19 infection among nursing home residents. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2020, 21, 909-914.e902.
 30. Daniels, L.B.; Sitapati, A.M.; Zhang, J.; Zou, J.; Bui, Q.M.; Ren, J.; Longhurst, C.A.; Criqui, M.H.; Messer, K. Relation of statin use prior to admission to severity and recovery among COVID-19 inpatients. *Am. J. Cardiol.* 2020, 136, 149-155.
 31. Masaoka, H.; Gallus, S.; Ito, H.; Watanabe, M.; Yokomizo, A.; Eto, M.; Matsuo, K. Aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism is a predictor of smoking cessation. *Nicotine Tob. Res.* 2017, 19, 1087-1094.
 32. Masaoka, H.; Ito, H.; Gallus, S.; Watanabe, M.; Yokomizo, A.; Eto, M.; Matsuo, K. Combination of ALDH2 and ADH1B polymorphisms is associated with smoking initiation: A large-scale cross-sectional study in a Japanese population. *Drug Alcohol Depend.* 2017, 173, 85-91.
 33. Tokiya, M.; Hara, M.; Matsumoto, A.; Ashenagar, M.S.; Nakano, T.; Hirota, Y. Acceptance booster COVID-19 vaccine and its association with components of vaccination readiness in the general Japanese population. *Vaccines* 2022, submitted-under revision.
 34. Brunson, H.; Brombin, A.; Peterson, S.; Postlethwait, J.H.; Patton, E.E. *Aldh2* is a lineage-specific metabolic gatekeeper in melanocyte stem cells. *Development* 2022, 149, dev200277. <https://doi.org/10.1242/dev.200277>.
 35. Balber, A.E. Concise review: Aldehyde dehydrogenase bright stem and progenitor cell populations from normal tissues: Characteristics, activities, and emerging uses in regenerative medicine. *Stem Cells* 2011, 29, 570-575.
 36. Garaycoechea, J.I.; Crossan, G.P.; Langevin, F.; Daly, M.; Arends, M.J.; Patel, K.J. Genotoxic consequences of endogenous aldehydes on mouse haematopoietic stem cell function. *Nature* 2012, 489, 571-575.

表1. ALDH2 rs671 多型別ベースライン特性

Participants	Healthcare Workers			University Students			University Employees and Students		
N	20			42			26		
First Dose	April 2021			May 2021			May 2021		
Type of Vaccine	BNT162b2			BNT162b2			mRNA-1273		
Second Dose	3 weeks after the First Dose			3 weeks after the First Dose			4 weeks after the First Dose		
	GG	GA	AA	GG	GA	AA	GG	GA	AA
Males, N	3	4	3	11	6	5	3	7	1
Females, N	7	3	0	13	7	0	7	6	2
Age, years									
Median	42	36	35	22	22	22	39	47	21
(IQR)	(36-49)	(25-43)	(25-40)	(22-23)	(22-23)	(22-23)	(22-56)	(21-55)	(21-42)
Body height, cm									
Median	164	168	170	165.5	162	172	162	166	157
(IQR)	(162-169)	(153.8-178)	(170-176)	(158-170.5)	(156-174)	(170-173)	(155-166)	(163-170)	(151-163)
Smoking status, yes	1	1	1	0	0	0	0	1	0
Ethanol intake *									
<1 g/d	1	4	3	12	8	4	6	9	3
≥1, <20 g/d	7	3	0	12	5	1	4	2	0
≥20 g/d	2	0	0	0	0	0	0	2	0
Exercise habit									
No habit	8	2	1	10	4	2	3	4	1
<1 d/w	0	0	1	5	1	1	2	2	0
1 to 3 d/w	2	2	1	5	6	2	2	4	1
≥3 d/w	0	3	0	4	2	0	3	3	1
Perceived stress									
0 (no)	2	3	1	12	5	1	1	5	1
1	0	0	1	2	1	0	3	1	0
2	3	1	1	4	4	3	2	2	0
3	4	2	0	6	3	1	4	4	0
4 (yes)	1	1	0	0	0	0	0	1	2
Steroid use, yes	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Allergic disease, yes	2	4	0	11	3	1	2	6	1
Dyslipidemia	0	0	1	0	0	0	0	0	0

表 2. *ALDH2* rs671 遺伝子型ごとの抗 S1 IgG 値 (BAU/mL)

Genotype	Healthcare Workers			University Students			University Employees and Students		
	BNT162b2			BNT162b2			mRNA-1273		
	(Second Dose at Week 3)			(Second Dose at Week 3)			(Second Dose at Week 4)		
	GG	GA	AA	GG	GA	AA	GG	GA	AA
Week 0									
N	10	7	3	24	13	5	10	13	3
Median	0.37	0.49	0.41	0.39	0.46	0.35	0.49	0.46	0.34
(IQR)	(0.33-0.5)	(0.45-0.58)	(0.4-0.53)	(0.33-0.52)	(0.35-0.57)	(0.28-0.39)	(0.3-0.64)	(0.41-0.52)	(0.3-0.62)
Week 1	1 week after the first dose								
N	10	7	3						
Median	0.62	0.54	0.5						
(IQR)	(0.37-1.76)	(0.51-1.15)	(0.37-7.2)						
Week 2	2 weeks after the first dose								
N	10	6	3						
Median	64	46	50						
(IQR)	(44-89)	(18-76)	(5.71-95)						
Week 3	3 weeks after the first dose			3 weeks after the first dose			3 weeks after the first dose		
N	10	6	3	24	13	5	10	13	3
Median	187	92	122	132	134	122	372	214	560
(IQR)	(101-295)	(70-113)	(56-153)	(75-210)	(91-200)	(105-135)	(290-393)	(143-320)	(410-572)
Week 4	1 week after the second dose								
N	9	6	3						
Median	1498	629	898						
(IQR)	(691-2529)	(576-1271)	(241-909)						
Week 5	2 weeks after the second dose								
N	10	6	3						
Median	2482	1694	725						
(IQR)	(1901-2667)	(956-2523)	(592-1594)						
Week 6	3 weeks after the second dose								
N	10	6	3						
Median	1958	1372	564						
(IQR)	(1507-2113)	(918-1975)	(558-1350)						
Week 7	1 month after the second dose			1 month after the second dose					
N	10	6	3	24	13	5			
Median	1592	1109	510	1597	1880	1339			
(IQR)	(1129-1779)	(619-1658)	(433-818)	(1198-2269)	(1461-2292)	(1174-1680)			
Week 8							1 month after the second dose		
N							10	13	3
Median							3200	2959	2854
(IQR)							(2756-3681)	(1661-3593)	(1362-3565)

Week 11	2 months after the second dose			2 months after the second dose		
N	10	6	3	24	12	5
Median	761	526	337	940	859	632
(IQR)	(493-854)	(419-819)	(228-523)	(560-1080)	(534-1133)	(572-752)
Week 15	3 months after the second dose			3 months after the second dose		
N	10	6	3	24	12	5
Median	361	341	162	815	680	426
(IQR)	(271-486)	(300-402)	(113-331)	(464-1087)	(457-1085)	(418-677)
Week 16	3 months after the second dose					
N	10		13		3	
Median	1579		1227		1268	
(IQR)	(1220-1740)		(742-1906)		(983-1746)	

表 3. 対数変換した抗 S1 IgG (BAU/mL) に対するベースライン特性の固定効果の推定値

Fixed Effects	Model 1 AIC = 1007 503 Observations 88 Subjects		Model 2 AIC = 993 503 Observations 88 Subjects		Model 3 AIC = 997 503 Observations 88 Subjects	
	β	<i>p</i> -Value	β	<i>p</i> -Value	β	<i>p</i> -Value
BNT162b2 (reference)						
mRNA-1273	0.53	0.0004	0.50	<0.0001	0.48	<0.0001
Age (per year old)	-0.01	0.0087	-0.01	0.0007	-0.01	0.0030
Female sex	0.21	0.0013	0.07	0.4522	0.05	0.6345
Height (per cm)			-0.01	0.2000	-0.01	0.1725
Smoking status, yes			0.20	0.1138	0.20	0.1039
Ethanol intake (per category)					-0.05	0.3908
Exercise habit (per category)			-0.03	0.2716	-0.03	0.2802
Perceived stress (per category)			0.07	0.0043	0.07	0.0041
Steroid use, yes			-0.07	0.7518	-0.09	0.6877
Allergic disease, yes			-0.04	0.5208	-0.04	0.4938
Dyslipidemia, yes			-1.02	<0.0001	-1.02	<0.0001
<i>ALDH2</i> variant allele number	-0.11	0.0116	-0.13	0.0021	-0.15	0.0016

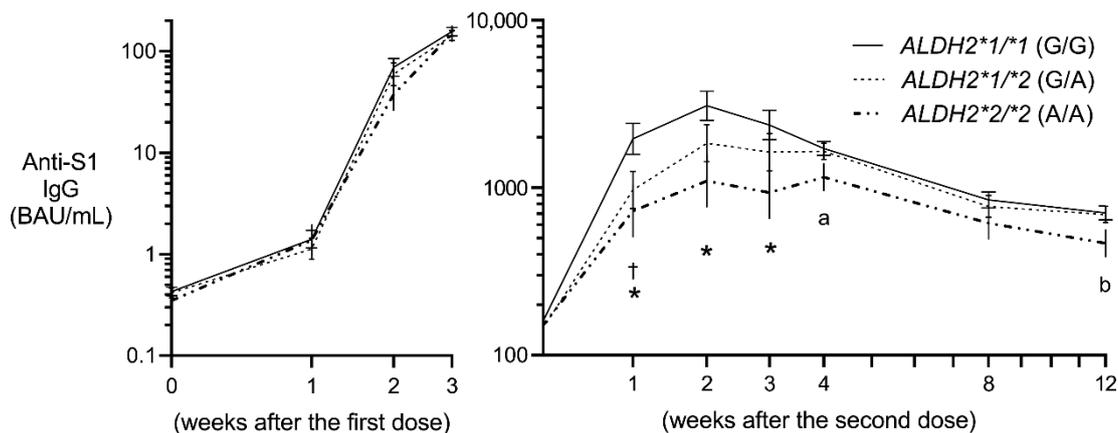


図 1. *ALDH2* rs671 遺伝子型による抗 S1 IgG 抗体量の推定値

Least squares geometric means and standard errors were computed by a mixed model, which includes all the covariates presented in Table 1, vaccine type, the number of weeks (categorical variables), rs671 genotype, and the interactive terms, rs671*the number of weeks, as fixed effects, and random effects by repeated measures and by the three cohorts. BAU, binding antibody units, calibrated using the WHO international standard. The *x*-axis is represented on log 2 scale. * $p < 0.05$, ^a $p = 0.067$, ^b $p = 0.053$ for the comparisons between *ALDH2**1/*1 (GG) and *ALDH2**2/*2 (AA). † $p < 0.05$ for the comparison between *ALDH2**1/*1 (GG) and *ALDH2**1/*2 (GA).

表 S1. 対数変換された抗 S1 IgM (SU/mL) に対するベースライン特性の固定効果の推定値

AIC = 1341.1		
503 observations		
88 subjects		
Fixed effects	β	<i>p</i> -value
BNT162b2 (reference)	(reference)	
mRNA-1273	0.057	0.7132
Age (per year old)	-0.011	0.0201
Female sex	-0.281	0.0525
Body height (per cm)	-0.020	0.0137
Smoking status	0.202	0.2574
Ethanol intake (per category)	-0.034	0.6635
Exercise habit (per category)	-0.053	0.1866
Perceived stress (per category)	0.009	0.782
Steroid use	-0.766	0.0126
Allergic disease	0.030	0.7448
Dyslipidemia	-1.511	<.0001
<i>ALDH2</i> (per variant allele)	-0.006	0.9275

SU, a Sysmex unit, calibrated using Sysmex's own standards. β , Partial correlation coefficient

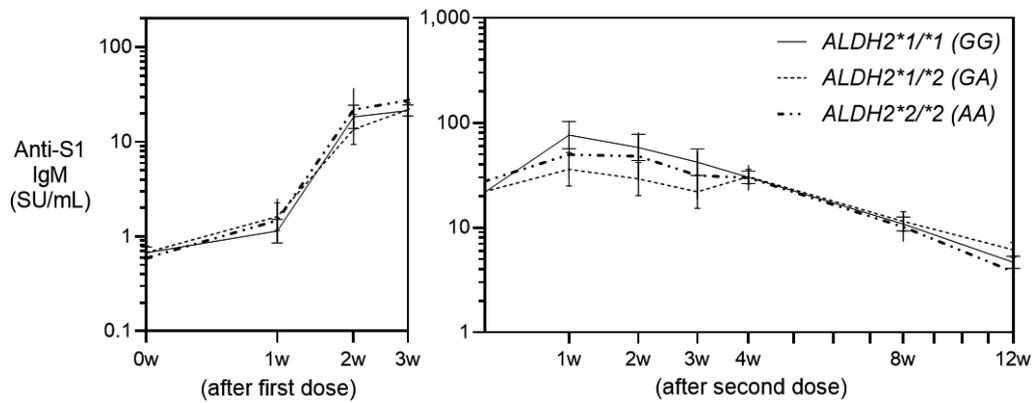


図 S1. *ALDH2* rs671 遺伝子型別抗 S1 IgM 抗体レベルの推定値

Least-squares geometric means and standard errors were computed as shown in Figure 1. SU, a Sysmex unit, calibrated using Sysmex's own standards. X-axis is represented on log 2 scale.