

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の免疫原性に関する調査：
ベースライン時の血中セレンウムとビタミン D レベルに着目した前向き研究

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 山田 剛暉 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

研究要旨

血中のセレンウムやビタミン D 濃度は COVID-19 感染リスクや予後と関連することが示されているが、ワクチン免疫原性との関係はほとんど研究されていない。本研究では前向きコホート研究の手法で佐賀県の医療機関、大学の職員ならびに学生で COVID-19 ワクチン接種希望者を対象に 2021 年 6-9 月に観察研究を開始し、150 人の研究協力を得て 2022 年 9 月まで観察、血液検体の繰り返し採取を行った。接種前の血中セレンウムと 1, 25-(OH)₂ ビタミン D 濃度、およびワクチン接種前後の抗 SARS-CoV-2 スパイク蛋白 IgG 反復測定データが利用可能な 88 名（女性 45 名、30.5 ± 12.5 歳）について解析を行った。ワクチンの種類（BNT162b2 または mRNA-1273）、接種後週数（カテゴリー変数）、性、年齢、ALDH2 rs671 多型、身長、喫煙、エタノール摂取、運動習慣、自覚ストレス、ステロイド使用、アレルギー疾患、脂質異常症の固定効果を含む混合モデルにて統計解析したところ、対数変換した抗 S1 IgG と血中セレンウム（ $\mu\text{g/dL}$ ）には関連がみられず（偏回帰係数 -0.011, $p = 0.690$ ）、血中ビタミン D（ pg/mL ）と負の関連が推定された（偏回帰係数 -0.007, $p = 0.003$ ）。ビタミン D 濃度三分位値により対象者を 3 群に分け、それぞれ抗 S1 IgG を推定値を算出したところ、ビタミン D は低値群（33.7-52.4 pg/mL ）（基準値範囲は一般的に 20 pg/mL 以上）で最も高い抗 S1-IgG 抗体の産生が推定され、中濃度群、高濃度群では差が見られなかった。このように、ビタミン D 濃度が高めであると抗体産生が抑制される可能性が考えられ、COVID-19 ワクチン被接種者の栄養状態がワクチンの液性免疫応答に影響を及ぼすことが示唆された。

A. 研究目的

ワクチンの免疫原性に影響を与える要因の一つとして被接種者の栄養状態があげられる。セレンウムは、免疫応答を含む多くの生理学的プロセスで重要な役割を果たす必須微量栄養素であり [1] COVID-19 感染後の回復に有効である可能性が示唆されている [2]。また、血清ビタミン D 濃度が低いことは、COVID-19 感染のリスクが高いことと有意に関連することや [3-6]、SARS-CoV-2 感染の重症度や転帰と関連する可能性が報告されている [4, 5, 7-12]。ビタミン D が COVID-19 のサイトカイン放出症候群を抑制する強力な免疫抑制剤として作用する可能性も報告されている [13]。しかし、COVID-19 ワクチンの免疫原性に与える影響はほとんど研究されていない。そこで、本研究では、

COVID-19 mRNA ワクチン免疫原性に、血清セレンウムおよびビタミン D 濃度が関連しているという仮説のもと、前向きコホート研究を実施した。

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、身長、体重、接種直後の症状、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。過去1年間に喫煙習慣を変えた参加者はいなかった。エタノール摂取量は、過去6ヶ月間のエタノール摂取量を尋ね、体重60kgあたりに換算し、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「普段運動していますか」という質問と4つの選択肢（習慣なし、1日/週末満、1~3日/週、3日/週以上）からの回答で定義した。心理的ストレスを感じるか」という質問では、ストレスの感じ方を、ない(0)、どちらかといえばない(1)、どちらでもない(2)、どちらかといえばある(3)、ある(4)の5段階評価で得た。ステロイドの使用は、現在ステロイドを使用している場合は「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使用していた者はいなかった。アレルギー疾患は、「アレルギー疾患を持っていますか? 脂質異常症は、現在脂質異常症がある場合は“はい”とし、“いいえ”と答えた参加者には過去3年間にその病歴がある人はいなかった。

5. ワクチン接種

日本での承認内容・接種順に応じて、3週間以上の接種間隔で2回接種し、追加接種は2回接種後6~8か月経過時に接種。

6. 抗体価、セレンウムおよびビタミンD測定

血清用採血管で血液を採取し、抗体価測定はシスメックス社に委託し、SARS-CoV-2 N-IgG、およびSARS-CoV-2 S-IgGを測定した。セレンウム、および1,25-(OH)₂ vitamin Dも外部委託により測定した。

7. 遺伝子型判定

ALDH2遺伝子型(rs671)は残余血餅を用いて

TaqMan® SNP ジェノタイピングアッセイシステムで判定した。

8. 統計解析

反復測定とサブ集団のランダム効果を考慮し、セレンウムと対数変換抗体レベルとの関連を計算するために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)。p < 0.05 を統計的に有意とした。セレンウムおよびビタミンDの線形的影響の仮定を検証するために、対象者の血中濃度を3分位で分けワクチン接種後週数(カテゴリ変数) × 血中濃度(3カテゴリ)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計算し、グラフ化した。

(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. 結果

セレンウムおよびビタミンDの濃度分布を図1に示した。対象者のセレンウムの欠乏症(<10 μg/dL)は12名、1, 25-(OH)₂ ビタミンD低値(<20 pg/mL)は0名であった。医療従事者、大学生、大学職員・学生の3つのサブコホートにおいて、3分位のセレンウムあるいはビタミンDごとにベースライン特性を示す(表1および2)。参加者全員の全観察期間において、抗N IgGは0.7 SU/mL以下であった。抗S1 IgGの中央値および四分位範囲を3分位のセレンウムあるいはビタミンDごとに表3および4に示す。対数変換した抗S1 IgG, BAU/mLに対する固定効果の推定変回帰係数を表5および6に示す。セレンウムでは、ワクチンタイプ、接種後週数(カテゴリ変数)、性、年齢の共変数を含むmodel1、さらにALDH2 variant alleleの数、身長、生活習慣、現在の病歴をモデルに含めたmodel2において、有意な関連が推定されなかった(β = -0.011, p = 0.690)。一方、ビタミンDでは、model1で関連が検出できなかったものの、共変量の投入により負の関連が推定され、モ

デル 3 では log 変換されたビタミン D 濃度 (pg/mL) の変回帰係数が $\beta = -0.45$ ($p < 0.001$) と算出された。3 分位別のセレンウムおよびビタミン D の推定幾何平均値を図 2 および 3 に示す。

D. 考察

ベースライン時の血清セレンウム値と抗体産生には、関連がないことが示された。このことは 2020 年にドイツで行われた Demircan らの研究と一致する [14]。ベースライン時の血清ビタミン D 濃度と抗体産生には、負の関連が推定され、低値群 (33.7-52.4 pg/mL) (基準範囲は一般的に 20 pg/mL 以上) で最も高い抗 S1-IgG 抗体の産生が推定された。ビタミン D 濃度が高めであると抗体産生が抑制される可能性が考えられた。

本研究の限界点として、第 1 に被験者の数が少ないことが上げられる。IgG 値のピーク時 (2 回目接種後週目の対象者は、医療従事者 19 人であった。第 2 に、ビタミン D 低値の影響を検討できなかった。また、ベースライン時の血中濃度との関連を検討しているため、その後の濃度変化による影響は検出できないことが挙げられる。

E. 結論

ベースライン時の血清セレンウム値と抗体産生には、関連がないことが示された。ベースライン時血清 1, 25-(OH)₂ ビタミン D 濃度の低値群 (33.7-52.4 pg/mL) (基準範囲は一般的に 20 pg/mL 以上) で最も高い抗 S1-IgG 抗体の産生が推定され、ビタミン D 濃度が高めであると抗体産生が抑制される可能性が示された。

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
投稿準備中
2. 学会発表
なし

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. Avery, J.C. and P.R. Hoffmann, *Selenium, selenoproteins, and immunity*. *Nutrients*, 2018. **10**(9): p. 1203.
2. Shakoor, H., et al., *Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?* *Maturitas*, 2021. **143**: p. 1-9.
3. Teshome, A., et al., *The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis*. *Front Public Health*, 2021. **9**: p. 624559.
4. Chiu, S.K., et al., *Putative Role of Vitamin D for COVID-19 Vaccination*. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(16).
5. Ghasemian, R., et al., *The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis*. *Int J Clin Pract*, 2021. **75**(11): p. e14675.
6. Szarpak, L., et al., *A systematic review and meta-analysis of effect of vitamin D levels on the incidence of COVID-19*. *Cardiol J*, 2021. **28**(5): p. 647-654.
7. Chiodini, I., et al., *Vitamin D Status and SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Clinical Outcomes*. *Front Public Health*, 2021. **9**: p. 736665.
8. Munshi, R., et al., *Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients*. *J Med Virol*, 2021. **93**(2): p. 733-740.
9. Shah, K., et al., *Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity?: a systematic review*. *Qjm*, 2022. **115**(10): p. 665-672.
10. Dramé, M., et al., *Relation between Vitamin D and COVID-19 in Aged People: A Systematic Review*. *Nutrients*, 2021. **13**(4).
11. Kaya, M.O., E. Pamukçu, and B. Yakar, *The role of vitamin D deficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Epidemiol Health*, 2021. **43**: p. e2021074.

12. Yisak, H., et al., *Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review*. Risk Manag Healthc Policy, 2021. **14**: p. 31-38.
13. Xu, Y., et al., *The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19*. J Transl Med, 2020. **18**(1): p. 322.
14. Demircan, K., et al., *Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccination in relation to selenium status*. Redox Biology, 2022. **50**: p. 102242.

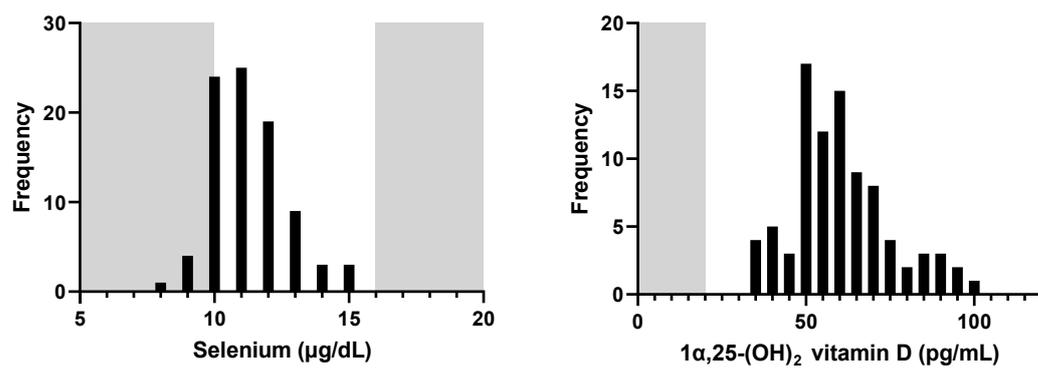


図1 血中セレンウム濃度および血中 1, 25-(OH)₂ ビタミン D 濃度分布
グレイは一般的な基準範囲外を表す。

表 1. ベースライン時の血中セレンウム濃度三分位 (Q1-3) 別の基本属性

サブコホート 人数	医療従事者 20			大学生 42			大学職員・学生 26		
1回目接種 ワクチン種類	April 2021 BNT162b2			May 2021 BNT162b2			May 2021 mRNA-1273		
2回目接種	3週間後			3週間後			4週間後		
	Q1 ≤10.4	Q2 >10.5, ≤1.7	Q3 >11.7	Q1 ≤10.4	Q2 >10.5, ≤1.7	Q3 >11.7	Q1 ≤10.4	Q2 >10.5, ≤1.7	Q3 >11.7
Males, N	3	5	2	4	6	12	1	3	7
Females, N	2	4	4	12	7	1	7	4	4
Age, years									
Median	36	36	41	22	22	23	39	21	55
(IQR)	(25-43)	(32-42)	(38-45)	(22-22.5)	(22-23)	(22-23)	(25-52)	(21-22)	(24-56)
Body height, cm									
Median	170	168	163.5	161	164	172	159.5	163	166
(IQR)	(163-170)	(164-172)	(157-170)	(156-169)	(156-170)	(167-175)	(154-165)	(154-169)	(163-172)
Smoking status, yes	1	0	2	0	0	0	0	0	1
Ethanol intake									
<1 g/d	3	3	2	8	8	8	6	5	7
≥1, <20 g/d	2	6	2	8	5	5	2	2	2
≥20 g/d	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Exercise habit									
No habit	3	3	5	6	6	4	2	1	5
<1 d/w	0	1	0	2	1	4	2	1	1
1 to 3 d/w	2	3	0	5	5	3	3	3	1
≥3 d/w	0	2	1	3	1	2	1	2	4
Perceived stress									
0 (no)	3	2	1	9	5	4	2	2	3
1	0	1	0	1	1	1	1	3	0
2	0	3	2	2	6	3	1	0	3
3	2	2	2	4	1	5	4	1	3
4 (yes)	0	1	1	0	0	0	0	1	2
Steroid use, yes	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Allergic disease, yes	1	4	1	8	4	3	2	1	6
Dyslipidemia	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ALDH2 rs671									
GG	1	5	4	11	7	6	6	2	2
GA	3	3	1	5	4	4	1	4	8
AA	1	1	1	0	2	3	1	1	1
Selenium, µg/dL									
Median	10.2	11.1	12.6	10	10.9	12.3	10.9	11	12.2
(IQR)	(10.1-10.2)	(10.9-11.4)	(12.2-12.9)	(9.6-10.3)	(10.6-11.2)	(12.1-12.8)	(10.2-12)	(9-14.7)	(10.3-13)

表 2. ベースライン時の血中ビタミンD濃度三分位 (Q1-3) 別の基本属性

サブコホート 人数	医療従事者 20			大学生 42			大学職員・学生 26		
1回目接種 ワクチン種類	April 2021 BNT162b2			May 2021 BNT162b2			May 2021 mRNA-1273		
2回目接種	3週間後			3週間後			4週間後		
	Q1 ≤52.4	Q2 >52.4, ≤64	Q3 >64	Q1 ≤52.4	Q2 >52.4, ≤64	Q3 >64	Q1 ≤52.4	Q2 >52.4, ≤64	Q3 >64
Males, N	3	6	1	8	6	8	2	2	7
Females, N	5	2	3	6	9	5	5	5	5
Age, years									
Median (IQR)	41.5 (32-52)	35.5 (24-37)	42 (37-44)	22 (22-23)	22 (22-22)	23 (22-23)	47 (21-56)	46 (21-60)	23 (21-47)
Body height, cm									
Median (IQR)	166.5 (163-170)	170.75 (159-174)	163.5 (160-166)	168.5 (157-171)	160 (157-173)	166 (162-174)	165 (154-173)	163 (155-169)	164 (161-169)
Smoking status, yes	2	1	0	0	0	0	0	0	1
Ethanol intake									
<1 g/d	4	3	1	6	9	9	6	5	7
≥1, <20 g/d	3	5	2	8	6	4	0	1	5
≥20 g/d	1	0	1	0	0	0	1	1	0
Exercise habit									
No habit	5	3	3	5	10	1	1	4	3
<1 d/w	0	1	0	3	1	3	2	0	2
1 to 3 d/w	3	2	0	4	4	5	2	2	3
≥ 3 d/w	0	2	1	2	0	4	2	1	4
Perceived stress									
0 (no)	2	3	1	6	7	5	2	2	3
1	0	1	0	1	1	1	1	1	2
2	1	2	2	4	4	3	1	3	0
3	4	1	1	3	3	4	2	1	5
4 (yes)	1	1	0	0	0	0	1	0	2
Steroid use, yes	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Allergic disease, yes	2	3	1	4	4	7	0	4	5
Dyslipidemia	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ALDH2 rs671									
GG	4	3	3	9	8	7	1	3	6
GA	2	4	1	3	5	5	5	3	5
AA	2	1	0	2	2	1	1	1	1
Vitamin D, pg/mL									
Median (IQR)	50.15 (44.2-50.9)	58.3 (56.2-62.2)	65.1 (64.6-73.5)	47.6 (41.3-51.6)	57.7 (54.5-59.5)	71.4 (68-75.2)	49.1 (42.3-51)	60.8 (57.2-62.2)	80.5 (71.6-92.4)

表 3. ベースライン時の血中セレンウム濃度三分位別の抗 S1 抗体 IgG 値(BAU/mL)

Selenium	Healthcare workers BNT162b2			University students BNT162b2			University employees and students mRNA-1273		
	Q1 ≤10.4	Q2 >10.5, ≤1.7	Q3 >11.7	Q1 ≤10.4	Q2 >10.5, ≤1.7	Q3 >11.7	Q1 ≤10.4	Q2 >10.5, ≤1.7	Q3 >11.7
Week 0, n	5	9	6	16	13	13	8	7	11
Median	0.49	0.45	0.42	0.38	0.44	0.41	0.49	0.51	0.42
(IQR)	(0.46-0.53)	(0.38-0.52)	(0.32-0.48)	(0.33-0.47)	(0.29-0.62)	(0.35-0.52)	(0.37-0.62)	(0.39-0.7)	(0.32-0.52)
Week 1, n	5	9	6						
Median	1.15	0.51	1.15						
(IQR)	(0.5-4.2)	(0.37-0.76)	(0.47-7.2)						
Week 2, n	5	9	5						
Median	84	63	50						
(IQR)	(42-95)	(18-76)	(44-58)						
Week 3, n	5	9	5	16	13	13	8	7	11
Median	122	113	153	141	117	140	335	377	171
(IQR)	(82-295)	(56-165)	(101-208)	(79-200)	(91-135)	(105-298)	(229-467)	(320-572)	(139-393)
Week 4, n	5	9	4						
Median	898	659	1428						
(IQR)	(600-1754)	(462-1271)	(1133-1804)						
Week 5, n	5	9	5						
Median	2270	2263	1901						
(IQR)	(1594-2656)	(1099-2585)	(1115-2468)						
Week 6, n	5	9	5						
Median	1753	1925	1507						
(IQR)	(1350-2487)	(918-1990)	(867-1766)						
Week 7, n	5	9	5	16	13	13			
Median	1658	1232	1129	1681	1696	1339			
(IQR)	(818-2226)	(657-1760)	(758-1276)	(1417-1991)	(1145-2507)	(1168-2538)			
Week 8, n							8	7	11
Median							3359	3191	2320
(IQR)							(2250-3623)	(3066-3593)	(1398-3795)
Week 11, n	5	9	5	16	12	13			
Median	819	546	493	927	874	752			
(IQR)	(523-878)	(419-812)	(341-526)	(606-1000)	(534-1334)	(461-1093)			
Week 15, n	5	9	5	16	12	13			
Median	402	371	264	700	789	677			
(IQR)	(331-411)	(300-449)	(262-290)	(565-1050)	(391-1379)	(404-921)			
Week 16, n							8	7	11
Median							1595	1740	1227
(IQR)							(976-1886)	(1220-2334)	(983-1608)

BAU, binding antibody units, calibrated using the WHO International Standard. IQR, interquartile range.

表 4. ベースライン時の血中ビタミン D 濃度三分位別の抗 S1 抗体 IgG 値(BAU/mL)

VitaminD	Healthcare workers			University students			University employees and students		
	BNT162b2			BNT162b2			mRNA-1273		
	Q1 ≤52.4	Q2 >52.4, ≤64	Q3 >64	Q1 ≤52.4	Q2 >52.4, ≤64	Q3 >64	Q1 ≤52.4	Q2 >52.4, ≤64	Q3 >64
Week 0, n	8	8	4	14	15	13	7	7	12
Median	0.44	0.48	0.35	0.43	0.39	0.39	0.44	0.51	0.46
(IQR)	(0.35-0.55)	(0.44-0.54)	(0.32-0.45)	(0.3-0.52)	(0.35-0.55)	(0.32-0.57)	(0.39-0.62)	(0.41-0.64)	(0.29-0.54)
Week 1, n	8	8	4						
Median	1.13	0.53	0.63						
(IQR)	(0.41-5.7)	(0.48-0.9)	(0.42-25)						
Week 2, n	8	7	4						
Median	67	42	70						
(IQR)	(31-92)	(11-65)	(61-195)						
Week 3, n	8	7	4	14	15	13	7	7	12
Median	138	82	165	124	163	135	277	304	372
(IQR)	(85-230)	(56-253)	(117-309)	(100-200)	(105-225)	(80-150)	(168-572)	(139-393)	(186-449)
Week 4, n	8	7	3						
Median	904	659	2110						
(IQR)	(634-1626)	(512-1358)	(434-3145)						
Week 5, n	8	7	4						
Median	2383	1118	2184						
(IQR)	(1346-2620)	(642-2523)	(1428-2722)						
Week 6, n	8	7	4						
Median	1871	991	1637						
(IQR)	(1085-2256)	(641-1975)	(1213-1939)						
Week 7, n	8	7	4	14	15	13			
Median	1592	985	1203	1599	1689	1374			
(IQR)	(737-1942)	(619-1760)	(841-1581)	(1312-2435)	(1258-2102)	(776-2538)			
Week 8, n							7	7	12
Median							3209	2680	3128
(IQR)							(1661-5225)	(1820-3565)	(2538-3637)
Week 11, n	8	7	4	14	14	13			
Median	796	505	510	940	796	582			
(IQR)	(449-896)	(341-749)	(456-669)	(632-1037)	(690-1124)	(394-1093)			
Week 15, n	8	7	4	14	14	13			
Median	368	311	282	750	781	410			
(IQR)	(301-449)	(241-449)	(263-344)	(426-1118)	(612-1050)	(355-1057)			
Week 16, n							7	7	12
Median							1640	1211	1494
(IQR)							(742-1935)	(703-1608)	(1134-1883)

1) 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン分科会 (令和 4 年度)

表 5. Log 抗 S1 IgG (BAU/mL) に対するベースライン時血中セレンウム濃度($\mu\text{g}/\text{dl}$) の固定効果

Fixed Effects	Model 1		Model 2	
	AIC = 1013.3		AIC = 1000.2	
	503 Observations 88 Subjects		503 Observations 88 Subjects	
	β	<i>p</i> -value	β	<i>p</i> -value
BNT162b2 (reference)				
mRNA-1273	0.507	0.001	0.484	<.0001
Age (per year old)	-0.009	0.006	-0.009	0.005
Female sex	0.288	<.0001	0.034	0.754
<i>ALDH2</i> variant allele number			-0.149	0.002
Height (per cm)			-0.008	0.161
Smoking status, yes			0.200	0.110
Ethanol intake (per category)			-0.043	0.440
Exercise habit (per category)			-0.032	0.258
Perceived stress (per category)			0.071	0.005
Steroid use, yes			-0.074	0.732
Allergic disease, yes			-0.047	0.469
Dyslipidemia, yes			-1.024	<.0001
Selenium (per $\mu\text{g}/\text{dl}$)	0.028	0.270	-0.011	0.690

ベースライン特性の効果は、反復測定とサブ集団のランダム効果を考慮し、混合モデルを用いて計算した。すべてのモデルには、カテゴリー変数としてのワクチン接種後の週の固定効果、および表に示した変数が含まれている。BAU、結合抗体単位、WHO 国際標準を使用して較正。B、偏相関係数。

表 6. Log 抗 S1 IgG (BAU/mL) に対するベースライン時血中ビタミン D 濃度($\mu\text{g}/\text{dl}$) の固定効果

Fixed Effects	Model 1		Model 2		Model 3	
	AIC = 1305		AIC = 1304		AIC = 1286	
	654 Observations 88 Subjects		654 Observations 88 Subjects		654 Observations 88 Subjects	
	β	<i>p</i> -value	β	<i>p</i> -value	β	<i>p</i> -value
BNT162b2 (reference)						
mRNA-1273	0.859	<.0001	0.912	<.0001	0.888	<.0001
Age (per year old)	-0.01	0.0005	-0.014	<.0001	-0.013	<.0001
Female sex	0.236	<.0001	-0.039	0.6574	-0.056	0.5361
<i>ALDH2</i> variant allele number			-0.153	0.0002	-0.186	<.0001
Height (per cm)			-0.01	0.0346	-0.011	0.0232
Smoking status, yes			0.305	0.0096	0.305	0.0076
Ethanol intake (per category)			-0.062	0.1987	-0.064	0.182
Exercise habit (per category)			-0.062	0.0075	-0.041	0.0909
Perceived stress (per category)			0.045	0.0295	0.051	0.0134
Steroid use, yes					-0.137	0.4527
Allergic disease, yes					0.030	0.6046
Dyslipidemia, yes					-0.999	<.0001
Log Vitamine D (pg/ml)	-0.123	0.2907	-0.279	0.0179	-0.454	0.0002

ベースライン特性の効果は、反復測定とサブ集団のランダム効果を考慮し、混合モデルを用いて計算した。すべてのモデルには、カテゴリー変数としてのワクチン接種後の週の固定効果、および表に示した変数が含まれている。BAU、結合抗体単位、WHO 国際標準を使用して較正。B、偏相関係数。

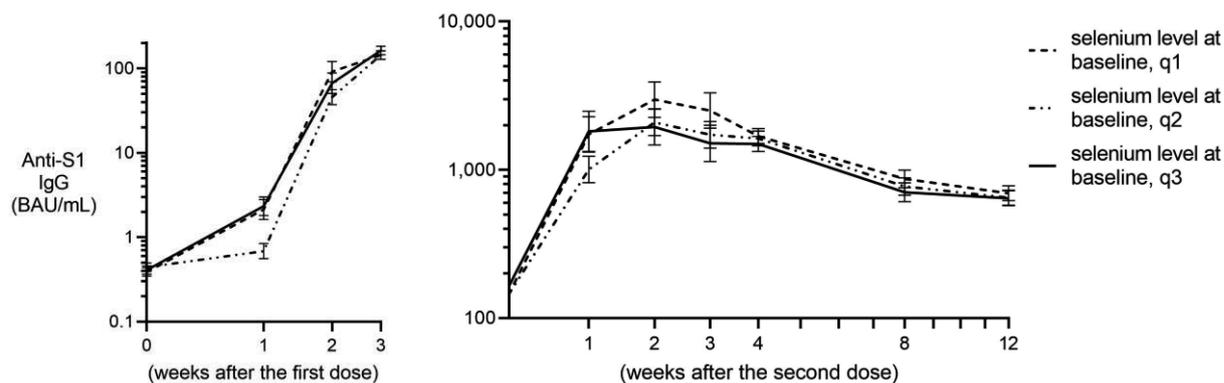


図 2. ベースライン時血中セレンウム濃度三分位別の抗 S1 IgG 抗体レベルの推定値
 最小二乗幾何平均と標準誤差は、表 1 に示したすべての共変量、ワクチンの種類、週数（カテゴリー変数）、血中セレンウム値、および血中セレンウム値×週数の相互作用項を固定効果として、混合モデルにより計算された。BAU (binding antibody units) は、WHO の国際規格で校正されている。X 軸は log₂ スケールで表示。

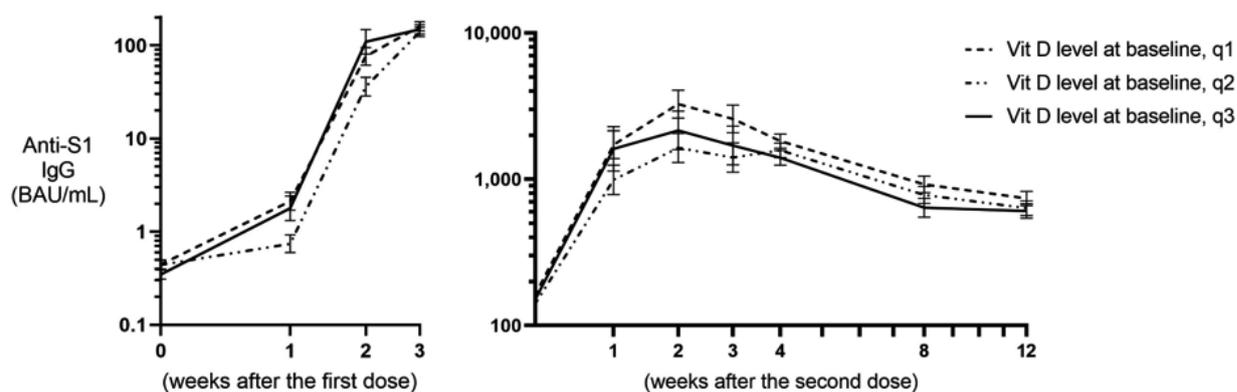


図 3. ベースライン時血中ビタミンD濃度三分位別の抗 S1 IgG 抗体レベルの推定値
 最小二乗幾何平均と標準誤差は、表 2 に示したすべての共変量、ワクチンの種類、週数（カテゴリー変数）、血中セレンウム値、および血中セレンウム値×週数の相互作用項を固定効果として、混合モデルにより計算された。BAU (binding antibody units) は、WHO の国際規格で校正されている。X 軸は log₂ スケールで表示。