

〔論説〕

新型コロナウイルス感染症 COVID-19 に対する trained immunity についての文献的考察

Literature review of trained immunity against COVID-19

佐藤 敬
SATOHI Kei

青森中央学院大学看護学部

要 旨

Trained immunity は、自然免疫でありながら“記憶”の要素を持った機構として研究されてきたが、新型コロナウイルス感染症 coronavirus disease-19 (COVID-19) における BCG の予防・治療効果の機序として大きな注目が集まっている。BCG などのワクチンや、先行する感染症が別個の感染症に対する抵抗性を高めることが以前から知られており、最近になって trained immunity の概念として確立されるとともに、その分子機構として、ヒストンの修飾による遺伝子発現抑制からの解放が関与していることが明らかにされた。このようなエピジェネティックな変化はワクチンや感染症の反復がなくても継続し、自然免疫を主に担当する単球の前駆細胞である骨髄中の造血細胞にも認められることは“記憶”の要素となっている。また、以前から免疫賦活物質として知られている β -グルカンも trained immunity を発現させることが明らかになっており、シイタケ由来の β -グルカンは、わが国ではがん治療薬として承認されている。今後、trained immunity をターゲットにした感染症などの治療法の確立が期待されている。

はじめに

COVID-19 の原因ウイルスは RNA ウイルスであり、SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) と命名された¹⁾。2021 年に入ってわが国でも普及が始まったワクチンは初めて導入された RNA ワクチンで、先行して接種の進んだ英国ではロックダウンの効果とあいまって、2021 年 3 月の時点で感染者と死亡者が大幅に減少したと報道された。SARS-CoV-2 に対する本格的治療薬が開発されていない状況においては、ワクチンの効果が大きいと期待されるが、ワクチンによる特異的免疫（以下、獲得免疫）の確立に加えて、自然免疫をターゲットにした感染症対策にも今後の可能性があると考えられる。自然免疫を高

めることはウイルスの種類、さらには病原体の種類を超えて効果をもたらす可能性があり、開発と検証に長時間を要するワクチンにはない利点も期待される。

ある種の感染症ないしワクチンが、その後のまったく別種の感染症に対する抵抗性をもたらすことは、以前から知られていたが²⁾、徐々に一つの概念として確立され、2013年に **trained immunity** または **trained innate immunity** という名称が提唱された²⁾。日本語訳としては訓練免疫または自然免疫記憶の両方が使われているが、本稿では **trained immunity** で統一することとした。免疫記憶としては、特異的抗体を産生する能力を持った B 細胞 (B リンパ球) が感染終了後も体内に維持され、再感染に際して素早く反応するという獲得免疫記憶は以前から確立された概念であり、BCG 接種がもたらす結核に対する免疫記憶は典型的な例である。これに対して、**trained immunity** は必ずしも広く認知された概念ではなかったが、BCG 接種を広く実施している国では COVID-19 罹患者と死亡者が少ないことが報告され³⁾、にわかに注目されるに至った。一方、免疫学研究の分野では、2000 年代に入って **pattern recognition receptors** の発見を中心とした自然免疫の概念を変える新たな展開があったといえるが⁴⁾、その中で従来の概念である自然免疫のほぼ完全な非特異性を覆す機構の一つとして、**trained immunity** の研究が進んだと理解できる。

本稿では、COVID-19 に対する **trained immunity** を中心に最新の研究成果を文献的に検索し、**trained immunity** の治療戦略としての可能性について考察することを目的とする。

自然免疫と獲得免疫

1. 自然免疫

病原体の感染から生体を護る能動的機構として最初に作動するのは自然免疫で、抗原提示細胞とも呼ばれるマクロファージ及び樹状細胞と、好中球、ナチュラル・キラー細胞が主に関与している。

(1) マクロファージ

マクロファージは自然免疫の主役であり、ウイルス感染に際しては I 型インターフェロン (IFN- α 、IFN- β など) を分泌することが一義的な抗ウイルス作用であるとみなすことができ、加えて、ウイルス感染細胞を取り込み分解する食作用によっても抗ウイルス機構として機能している⁵⁾。これらの作用の基盤として、上にも述べた **Toll-like receptors** をはじめとする **pattern recognition receptors** による病原体認識機構が明らかにされ、自然免疫の重要性に広い興味と免疫学全般に大きなインパクトをもたらしている^{2,6)}。

インターフェロンはウイルスの複製抑制、ウイルス感染細胞の除去促進などの作用を有することが知られているが⁵⁾、I 型インターフェロンは **interferon-stimulated genes (ISGs)** と総称される様々な遺伝子の発現を介して広範な作用を発揮する。SARS-CoV-2 が感染に際して利用する受容体の ACE2 (**angiotensin-converting enzyme 2**) も ISGs の一つであり、SARS-

CoV-2 はインターフェロンによる ACE2 の発現増強を介して効率良く感染するものと理解できる⁷⁾。また、インターフェロンは白血球、リンパ球など多くの免疫担当細胞を動員して炎症反応を惹起し、自然免疫の増強と自然免疫に続いて起こる獲得免疫につながる経路を促進するが、特に COVID-19 においては、高度の炎症反応がサイトカイン・ストームによる重症化の要因と考えられている⁸⁾。COVID-19 の主要病変の場となる肺には、少なくとも2種類のマクロファージが存在し、軽症の COVID-19 患者では炎症を抑制するタイプのマクロファージが増えており、重症例では炎症を促進するタイプのマクロファージが増えているとの報告もある⁹⁾。さらに、SARS-CoV-2 はマクロファージ自体にも感染し、その機能を制御することで免疫から回避する機構が働いている可能性が考えられる¹⁰⁾。実際に、COVID-19 患者の単球(マクロファージに変化する)において major histocompatibility complex II (MHC II) の発現が低下しており、SARS-CoV-2 の持つ Nsp5 というタンパク質は MHC II の発現を調節する histone deacetylase 2 に作用することも知られている¹¹⁾。MHC II はマクロファージによるヘルパーT 細胞への抗原提示に不可欠な因子であり、その発現低下は自然免疫から獲得免疫に移行する過程を阻害することになると推定される。

(2) 好中球

好中球は細菌や真菌を食作用によって取り込み、分解するとともに、種々の因子を放出することによって、病原体侵入部位の炎症反応や、その後の免疫反応を促進する作用を発揮する。一方、ウイルス感染における好中球の役割に関しては、常に防御的とはいえ、特に COVID-19 に際しては、高度な好中球の活性化が重症化の要因になることも示唆されている。すなわち、好中球由来の DNA やヒストン、種々の分解酵素などが組織中に蓄積すると同時に、血液中にも出現する好中球細胞外トラップ neutrophil extracellular traps (NETs) と呼ばれる現象は、本来は病原体をトラップして殺菌的に作用する機構として発見されたが¹²⁾、少なくとも COVID-19 においては、重症呼吸切迫症候群や血栓症などの重症化の一因と考えられている¹³⁾。NETs はさまざまな病態に伴って認められ、種々の因子が関与しているが、特に interleukin-6 (IL-6) は NETs の主要な因子であり、COVID-19 においても IL-6 レベルが高値となることから、その関与が治療の面でも注目されている¹⁴⁾。

(3) ナチュラル・キラー細胞

ナチュラル・キラー(NK)細胞もウイルス感染の制御に重要な役割を果たしており、COVID-19 においても重症化と NK 細胞減少との関連が報告されている^{15, 16)}。実験的には IL-6 が NK 細胞の実行因子であるパーフォリンやグランザイム B の産生を抑制し、IL-6 受容体抑制剤である tocilizumab によって回復することが知られており¹⁷⁾、また、COVID-19 患者においても、NK 細胞の減少と血中 IL-6 レベルの上昇が相関すると報告されている¹⁸⁾。実験的感染モデル動物において、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に対する抗体が、NK 細胞による細胞傷害を回復させるという報告¹⁹⁾もあり、NK 細胞が COVID-19 における免疫反応に重要な役割を果たしていることが裏付けられている。

(4) 樹状細胞

樹状細胞はマクロファージと同様、食作用と抗原提示によって自然免疫と、自然免疫から獲得免疫への橋渡しにおいて重要な役割を果たしているが、COVID-19 患者においても、樹状細胞の機能障害による免疫反応の遅延が認められている²⁰⁾。SARS-CoV-2 も樹状細胞に直接感染することで、樹状細胞の活性化を抑制し²¹⁾、ひいては、その後の T 細胞による獲得免疫反応を阻害すると考えられる。

2. 獲得免疫

病原体に対する免疫反応は、獲得免疫によって強力なものになるとともに、病原体の排除に至り、また、免疫記憶の成立につながる。上にも一部述べた通り、獲得免疫はマクロファージや樹状細胞による抗原提示を受けたヘルパー T 細胞が、B 細胞による抗体産生を促す過程が中心となる。SARS-CoV-2 に対する獲得免疫に関しても多くの重要な知見が蓄積されつつあるが、本論ではこれに関する最近の総説^{22, 23)}の紹介にとどめる。

Trained immunity

Trained immunity に相当する現象はヒトばかりでなく、植物や無脊椎動物でもその存在が報告されていた²⁾。また、単に現象としてのみではなく、その分子機構が徐々に明らかになることによって、免疫反応全体における位置づけも明確にされている。

1. BCG と trained immunity

BCG は *Bacille de Calmette et Guérin* の略で、発見した 2 人のフランス人の名前を冠したウシの結核菌である。わが国では 1951 年からツベルクリン反応陰性例に対して BCG が接種されるようになり、2014 年からは生後 1 年未満にツベルクリン反応なしで接種されている。BCG が結核のワクチンとして有効なことはいうまでもないが、COVID-19 のパンデミックの中で、BCG を全国民に接種している国と全く接種していない国との比較から、BCG が高齢者において COVID-19 による死亡を抑制する効果があると報告され²⁴⁾、大きな注目が集まった。BCG が結核以外の感染症に対しても効果を発揮することは以前から知られており、1920 年の BCG 導入直後から、特に小児において結核以外の疾患による死亡を減らす効果があると報告され、その後も同様の報告が続いている²⁵⁾。

ワクチンが目的以外の感染症に効果をもたらすことは BCG に限ったことでなく、一例を挙げると、インフルエンザに対するワクチンが高齢者における COVID-19 による死亡を減らす効果のあることが報告されている²⁶⁾。

これらの効果は T 細胞、B 細胞をはじめとする獲得免疫機構に依存せず、マクロファージをはじめとする自然免疫担当細胞において認められることから、trained innate immunity または単に trained immunity と呼ばれるようになった^{2, 27, 28)}。

2. 感染による trained immunity

獲得免疫の成立を目指すワクチンが、同時に trained immunity をもたらすことから、ワクチンに限らず、感染症の際にも同様のことが起こるものと推定される。しかしながら、これをヒトの感染例で実証することは必ずしも容易ではなく、明確な検証は動物実験において行われてきた。Clement ら²⁹⁾ は、マウスに *Haemophilus influenzae* 菌体成分をエアロゾル投与することによって、その後の *Streptococcus pneumoniae* 感染による死亡を有意に抑えることを示し、肺局所の自然免疫反応が関与していることを明らかにしている。マウスにおける実験的インフルエンザ A ウイルス肺炎でも、*Haemophilus influenzae* の菌体成分が同様の効果を示すことが報告されている³⁰⁾。

ヒトにおける報告としては、マラリア患者を対象とした間接的な研究³¹⁾ がみられる。マラリアは周期的に高熱発作を起こし慢性に経過する感染症であることから、免疫細胞の機能やサイトカインなどの評価が必然的に行われ、trained immunity の確認に至ったと考えられるが、ヒトの単球をマラリア原虫 *Plasmodium falciparum* で処理した数日後に自然免疫反応の亢進が認められている。また、実際のマラリア患者の単球においても、同様の変化が確認されたと報告されている³¹⁾。

3. Trained immunity の分子機構

Trained immunity のメカニズムを明らかにすることは、生体内の生理的または病態生理的機能であることを確立する上で必要であり、また、自然免疫の理解と、ひいては、新たな治療戦略へとつながる可能性の点でも重要と考えられる。

Yoshida ら³²⁾ は、マクロファージを lipopolysaccharide (LPS) で刺激すると（細菌感染の実験モデル）、ヒストンの特定領域に結合し、自然免疫を高める遺伝子の発現を抑制している ATF7 という転写因子がリン酸化に伴ってヒストンから遊離する結果、遺伝子発現が亢進すること、そして、その状態が LPS 非刺激下で 3 週間以上持続することを明らかにした。これは、エピジェネティック制御の関与と“記憶”のメカニズムの説明という 2 つの視点で重要な発見といえる。BCG の効果についてはマウスを用いた詳細な実験によって同様の結果が得られており²⁹⁾、この場合、骨髄の造血幹細胞におけるエピジェネティックな調節が認められ、それは BCG 接種後 20 週間続くことが示されている³³⁾。ターンオーバーが比較的早いマクロファージではなく、その前駆細胞である骨髄造血幹細胞が変化していることは、“記憶”の説明としても重要である。また、ヒトを対象とした研究としては、BCG 接種に伴って、単球においてエピジェネティック調節による trained immunity の発現を認め、その際、結核と無関係の弱毒化黄熱病ウイルスに対する抵抗性を確認している³⁴⁾。

ヒストンの修飾を介するエピジェネティックな調節機構には、ヒストンをメチル化する酵素 Set7 methyltransferase の発現上昇も関与することが報告されている³⁵⁾。この場合は、trained immunity を起こすことが知られている β -グルカンが、単球において、Set7 methyltransferase 発現促進に伴う酸化リン酸化経路の活性化を介して trained immunity の発現をもたらすとしている。また、解糖系やコレステロール合成経路などの関与も報告され

^{35,36)}、ヒストンの修飾による複数の遺伝子の発現変化が **trained immunity** の分子機構として重要視されている。

4. **Trained immunity** をターゲットにした予防・治療

(1) BCG

BCG 接種による COVID-19 予防については、一例として *ClinicalTrials.gov* に登録されている臨床試験が 10 件あり (2021.5.22 日現在)、そのうち 2 件は中止されている。また、計画段階が 2 件、参加者募集中が 4 件、実際に進行中が 2 件となっている。これらは、目的が少しずつ異なっており、対象として高齢者や高齢の入院患者、医療従事者などに限定した試みや、罹患率、死亡率、重症化率、予後全般などへの影響を検証するものなどがみられる。

COVID-19 患者に治療目的で BCG を接種したインドでの小規模な臨床試験の結果も報告されており³⁷⁾、肺炎を伴う COVID-19 患者に BCG を接種した結果、肺炎と生命予後の改善などが認められている。臨床試験のためもあり、自然免疫の活性化は必ずしも証明されていない。また、BCG を子供の時に受けたことのある対象に比べて、初めて接種された対象において効果がまさっていたと記載されているが、症例数が少なく (それぞれ 9 例と 10 例)、わが国のように、ほぼすべての乳児に接種している国においても、BCG を治療目的でもう一度接種することに意味があるか否かについては、現時点では科学的根拠がないと判断される。

COVID-19 発生以前から進行していた BCG 接種の効果に関する臨床試験の報告も公表されている³⁸⁾。BCG 接種から 12 カ月の間に、新たな感染症の発症が有意に減少し、特にウイルス性の呼吸器感染症の発症抑制が顕著であったと報告されている。採血によって得られた単球のサイトカイン産生能も BCG によって亢進しており、自然免疫の活性化が示唆されている。この試験は 2020 年 8 月に終了しているため、COVID-19 に対する直接的効果は検討されていない。

BCG による自然免疫の活性化は感染症だけでなく、腫瘍の治療における効果も期待されており、実際に膀胱がんの治療を目的とした BCG の膀胱内投与が以前からおこなわれている。Buffen ら³⁹⁾ は、BCG が **trained immunity** と同様のエピジェネティックな遺伝子発現制御を介して膀胱がんの治療効果を発揮していることを明らかにしており、BCG、ひいては **trained immunity** のがん治療における応用の可能性を提起している。

(2) β -グルカン

BCG をはじめとするワクチンや感染症以外に **trained immunity** を発現させる因子として β -グルカンが知られている。 β -グルカンは β -グリコシド結合によるグルコースのポリマーで、植物、菌類、細菌などの細胞壁の成分である。 β -グルカンの免疫賦活作用は以前から注目されており、一つの研究の流れは、ザイモザンという、酵母の細胞壁から抽出された白血球活性化作用を有する多糖類の混合物を対象としたもので、その成分として研究されてきた⁴⁰⁾。一方、わが国ではシイタケや霊芝などのキノコ類の免疫賦活物質として古くから研究され

てきた。なかでも、代表的なのはシイタケの成分であるレンチナンで、現在、静注によるがん治療薬として臨床使用が認められている。

β -グルカンは、少なくとも *in vitro* では単球などの活性化作用が認められ、マウスをはじめとする実験動物においても **trained immunity** に相当する免疫活性化を起こすことが知られている^{40, 41)}。実際にサプリメントなどの商品化が、わが国はもちろん、欧米においても進んでおり、その有効性に関する理論的背景は概ね妥当といえるが、科学的検証はまだまだ不十分といわざるを得ない。実際、1日1gの β -グルカンを7日間ヒトに投与した研究⁴²⁾では、血清中に β -グルカンはほとんど検出されず、白血球のサイトカイン産生能や抗菌活性の変化は認められなかったと報告されている。

(3) 今後の展望

Trained immunity の誘導による自然免疫の活性化に基づいた治療戦略への期待は、COVID-19 パンデミックを契機に高まっているといえる⁴³⁾。特に獲得免疫の確立を目指すワクチンは、最近のRNAやDNAを接種する方法の発展により、ワクチン自体の開発は比較的容易になったものの、安全性や有効性の確認にはなお長時間を要する。グローバル化の進んだ時代にあって、感染症パンデミックは今後もワクチンの普及を圧倒的に凌ぐ早さで拡大していくものと予測される。

このような背景の下、BCGの効果が注目されているが、わが国のように、ほぼすべての国民が接種を受けていても、さらなるBCG接種の効果があるか否かの検証は容易ではないと思われる。また、 β -グルカンに関しては、上述のように、わが国ではレンチナンの静注投与ががん治療として承認されており、その効果は臨床的には確認されているものの、**trained immunity** をはじめとする新たに確立された免疫機構の、経静脈投与に伴う変化を見極めることも必要と考えられる⁴²⁾。さらには、経口投与に伴って β -グルカンは小腸で活性を發揮する可能性も指摘されており、今後の研究成果にもとづいた新たな治療戦略も大いに期待されている⁴⁴⁾。

謝辞

ご校閲いただいた中根明夫博士（弘前医療福祉大学保健学部教授、弘前大学医学研究科特任教授）に深謝する。

文献

- 1) WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. WHO Technical guidance. Feb. 11, 2020.
- 2) Netea MG. 2013. Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defense. *Eur J Clin Invest* 43: 881-884.

- 3) Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumea V, Li Y, et al. 2020. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv*. doi.10.1101/2020.03.24.20042937.
- 4) Takeuchi O, Akira S. 2010. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140:805-820.
- 5) Lichtman AH, Pillai S. 2018. *Cellular and Molecular Immunology* Elsevier.
- 6) Takeda K, Kaisho T, Akira S. 2003. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 21: 335-376.
- 7) Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano I, Miao VN, Cao Y, et al. 2020. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is enriched in specific cell subsets across tissues. *Cell* 181:1016-1035.
- 8) Merad M, Martin JC. 2020. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 6:355-362.
- 9) Liao M, Liu Y, Yuan I, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. 2020. The landscape of lung bronchoalveolar immune cells in COVID-19 revealed by single-cell RNA sequencing. *medRxiv*. doi. 10.1101/2020.02.23.23.20026690.
- 10) Chen Y, Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, et al. 2020. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly imates human spleens and lymph nodes. *medRxiv*. doi.10.1101/2020.03.27.20045427.
- 11) Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, Roque J, tinez-Colon GJ, McKechnie JL, et al. 2020. A single-cell atlas of the peripheral immune response to severe COVID-19. *medRxiv*. doi.10.1101/2020.04.17.20069930.
- 12) Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White K, et al. 2020. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 583: 459-468. doi. 10.1038/s41586-020-2286-9.
- 13) Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. 2004. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 303:1532-1535.
- 14) Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. 2020. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 5: e138999. doi.org/10.1172/jci.insight.138999.
- 15) Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JI. 2020. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395:1033-1034. doi. 10.1016/s0140-6736(20)30628-0.
- 16) Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. 2020. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 17:533-535. doi.10.1038/ s41423-020-0402-2.
- 17) Wang W, He J, Lie P, Huang L, Wu S, Yongping L, et al. 2020. The definition of and risks of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19-infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis. *medRxiv*. doi.10.1101/2020.02.26.20026989.

- 18) Cifaldi L, Prencipe G, Caiello I, Bracaglia C, Locatelli F, De Benedetti F, et al. 2015. Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheumatol* 67:3037-3046. doi.10.1002/art.39295.
- 19) Pinto D, Park Y-J., Beltramello M, Walls AC, Tortorici MA, Bianchi S, et al. 2020. Structural and functional analysis of a potent sarbecovirus neutralizing antibody. *bioRxiv*. doi.10.1101/2020.04.07.023903.
- 20) Rao VUS, Arakeri B, Subash A, Rao J, Jadhav S, Suhail Sayeed M, et al. 2020. COVID-19: Loss of bridging between innate and adaptive immunity? *Med Hypothesis* 144:10986. doi.10.1016/j.mehy.2020.109861.
- 21) Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, et al. 2020. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 181:1036-1045. doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026.
- 22) Sette A, Crotty S. 2021. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* 184:861-880. doi.10.1016/c.cell.2021.01.007.
- 23) Altmann DM. 2020. Adaptive immunity to SARS-CoV-2. *Oxford Open Immunol* 1. doi.org/10/1093/oxfimm/iqaa003.
- 24) Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. 2020. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced mortality for COVID-19. *medRxiv*. doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937.
- 25) Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. 2019. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect* 25:1473-1478.
- 26) Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, Imada EL, Colantuoni E, et al. 2020. Influenza vaccination and COVID-19 mortality in the USA. *medRxiv*. doi.org/10.1101/2020.06.24.20129817.
- 27) Netea MG, Dominguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, et al. 2020. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol* 20:375-388.
- 28) Divanhgahi M, Aaby P, Abdul Khader S, Barreiro LB, Bekkering S, et al. 2021. Trained immunity, tolerance, priming and differentiation: distinct immunological processes. *Nat Immunol* 22:2-6.
- 29) Clement CG, Evans SE, Evans CM, Hawke D, Kobayashi R, et al. 2008. Stimulation of lung innate immunity protects against lethal pneumococcal pneumonia in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1322-1330.
- 30) Tuvim MJ, Evans S, Clement CG, Dickey BF, Gilbert BE. 2009. Augmented lung inflammation protects against influenza A pneumonia. *PLoS One* 4:e4176.
- 31) Schrum JE, Crabtree JN, Dobbs KR, Kiritsy MC, Reed GW, et al. 2018. *Plasmodium falciparum* induces trained innate immunity. *J Immunol* 200:1243-1248.

- 32) Yoshida K, Maekawa T, Zhu Y, Renard-Guillet C, Chatton B, et al. 2015. The transcription factor ATF7 mediates lipopolysaccharide-induced epigenetic changes in macrophages involved in innate immunological memory. *Nat Immunol* 16:1034-1043. doi.10.1038/ni.3257.
- 33) Kaufman E, Sanz J, Dunn JL, Khan N, Mendonça LE, et al. 2018. BCG educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis. *Cell* 172:176-190.
- 34) Arts RJW, Moorlag SJSFM, Novakovic B, Li Y, Wang S-Y, et al. 2018. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host Microbe* 23:89-100.
- 35) Bekkering S, Arts RJW, Novakovic B, Kourtzelis I, van der Hijden CDCC, et al. 2017. Metabolic induction of trained immunity through the mevalonate pathway. *Cell* 172:135-146.
- 36) Arts RJW, Carvalho A, La Rocca C, Palma C, Rodrigues F, et al. 2016. Immunometabolic pathways in BCG-induced trained immunity. *Cell Rep* 17:2562-2571.
- 37) Padmanabhan U, Mukherjee S, Borse R, Joshi S, Deshmukh R. 2020. Phase II clinical trial for evaluation of BCG as potential therapy for COVID-19. *medRxiv*. doi.org/10.1101/2020.10.28.20221630.
- 38) Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsilika M, Moorlag S, Antonakos N, Kotsaki A, et al. 2020. Activate: randomized clinical trial of BCG vaccination against infection in the elderly. *Cell* 183:315-323.
- 39) Buffen K, Oosting M, Quintin J, Ng A, Kleinnijehuis J, et al. 2014. Autophagy controls BCG-induced trained immunity and the response to intravesical BCG therapy for bladder cancer. *PLoS Pathog* 10:e1004485. doi.org/10.1371/journal.ppat.1004485.
- 40) Novak M, Vetvicka V. 2008. β -Glucans, history, and the present: immunomodulatory aspects and mechanisms of action. *J Immunotoxicol* 5:47-57.
- 41) Chan G C-F, Chan WK, Sze D M-Y. 2009. The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. *J Hematol Oncol* 2:25-35.
- 42) Leentjens J, Quinn J, Gerretsen J, Kox M, Pickkers P, et al. 2014. The effects of orally administered beta-glucan on innate immune responses in humans, a randomized open-label intervention pilot study. *PLoS One* 9:e108794. doi.org/10.1371/journal.pone.0108794.
- 43) van der Meer JWM, Joosten LAB, Riksen N, Netea MG. 2015. Trained immunity: a smart way to enhance innate immune defence. *Mol Immunol* 68:40-44. doi.10.1016/j.molimm.2015.06.019.
- 44) van Steenwijk HP, Bast A, de Boer A. 2021. Immunomodulating effects of fungal β -glucans: from traditional use to medicine. *Nutrients* 13, 1333. doi.org/10.3390/nu13041333.