

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2021年9月19日

小児が新型コロナに強い理由

【松崎雑感】

生物が自分を守るために二つの武器を持っています。一つは「本能」、もう一つは「学習経験」。生まれてすぐ親の後をついていく雛は「本能」で母親についていき、餌をとる「学習経験」をします。免疫では、この世に生まれたばかりでも、病原体に負けない免疫作用を発揮できるのは「自然免疫」、人生経験が増えると様々な病原体に対して「適応免疫」が発動されます。子どもたちは、新型コロナウイルスに対して本能＝自然免疫がとても有効に働くために、重症化しないようです。

小児が新型コロナに強い理由

Mallapaty S. Kids and COVID: why young immune systems are still on top. *Nature*. 2021 Sep;597(7875):166–168. doi: 10.1038/d41586-021-02423-8. PMID: 34493845.

自然免疫力が高いため、子どもたちは新型コロナから守られているようだが、デルタ株は大丈夫か？

昨年初め、ニューヨーク中の小児病院は、新型コロナの破滅的なアウトブレイクに対応せざるを得なくなった。「体験したことのない新型コロナに感染した大人のケアを見様見真似で行わざるを得なくなった」と、アルバート・アインスタイン大学医学部ウイルス研究室の小児感染症医ベッツィー・ヘロルド氏は語った。

当初、全市の病院が大人の患者であふれたが、小児病棟は驚くほど静かだった。子どもたちはこの重病から守られているようだ。

CDCの調査によれば、2020年3月から2021年4月の間に新型コロナで入院した18歳以下の人々は3649名で、全入院患者の2%以下だった。重症化する子どももおり、420名が死亡している。しかし新型コロナで重症化する人々の大半は大人である。

これは新型コロナがウイルス疾患である事を考えると、奇妙である。なぜならインフルエンザやRSウイルスなど多くのウイルス性疾患では、小児と高齢者が重症化しやすいからである(U字型の罹患分布)。

新型コロナでは子どもの罹患率が低い。「これは極めて顕著な特徴だ。子どもに少ないという事は新型コロナの唯一の良い点だ」とジョンズホプキンス・ブルームバーグ大学公衆衛生学感染症医カウザー・タラート氏は語る。

しかし、この現象は驚くに当たらないと免疫学者は考えている。大人の方が感染経験やワクチン接種歴があるので、免疫機能が訓練され、似た性質を持つウイルスに対する抵抗力が高くなっていることが多い。

しかし新型コロナウイルスという新参ウイルスについては、大人も子どもは同じフィールドでウイルスと戦うことになる。そして、**子どもは自然免疫機能が大人よりも強い**。「われわれ免疫学者は、子どもをジャーム・ファクトリー(病原菌工場)と呼んでいる」とニューヨーク、マウントサイナイ・ユークン医科大学免疫遺伝子学者ドウサン・ボグノビッチ氏は述べた。

これは、子どもたちの免疫機能が不完全だという意味ではなく、未経験であるという事であると彼は述べた。

子どもが新型コロナに強い理由が自然免疫機能、すなわち、もともと備わっている病原体に素早く反応する能力にあるようだという事が明らかになってきた。

子どもは「何が来てもすぐに反応するぞ」という自然免疫反応力を備えているようだ、とヘロルド氏は述べた。彼女は、この仮説が正しいかどうかはさらに研究が必要だと語っている。

デルタ株の流行が始まったため、この問題に対する回答がさらに急がれる状況となっている。アメリカなどでの調査によれば、最近小児の感染と入院が増え始めているという。

これは感染力の強いデルタ株の流行に伴っている事と、ワクチン接種済みの大人が増えたため、相対的に小児の割合が増えたと解釈できる。

現在のところ、子どもが従来の変異株より重症化しやすいという証拠はない。しかし、新型コロナも他のウイルスと同様に、常に変異を繰り返すため、ヒトの免疫システムを潜り抜ける性質を持つようになる可能性があると考えなければならない。

したがって、小児の免疫機能が大人と比べてどれだけ優れているかを解明する必要がある。

「年齢によって免疫反応がどれくらい変化するかにつて、臨床的重要性が感じられなかったため、以前はそれほど注目されていなかった。新型コロナウイルスの登場によって、年齢と免疫機能の関係を解明する必要があることが分かった」とMGHの小児呼吸器医ラエル・ヨンカー氏は述べている。

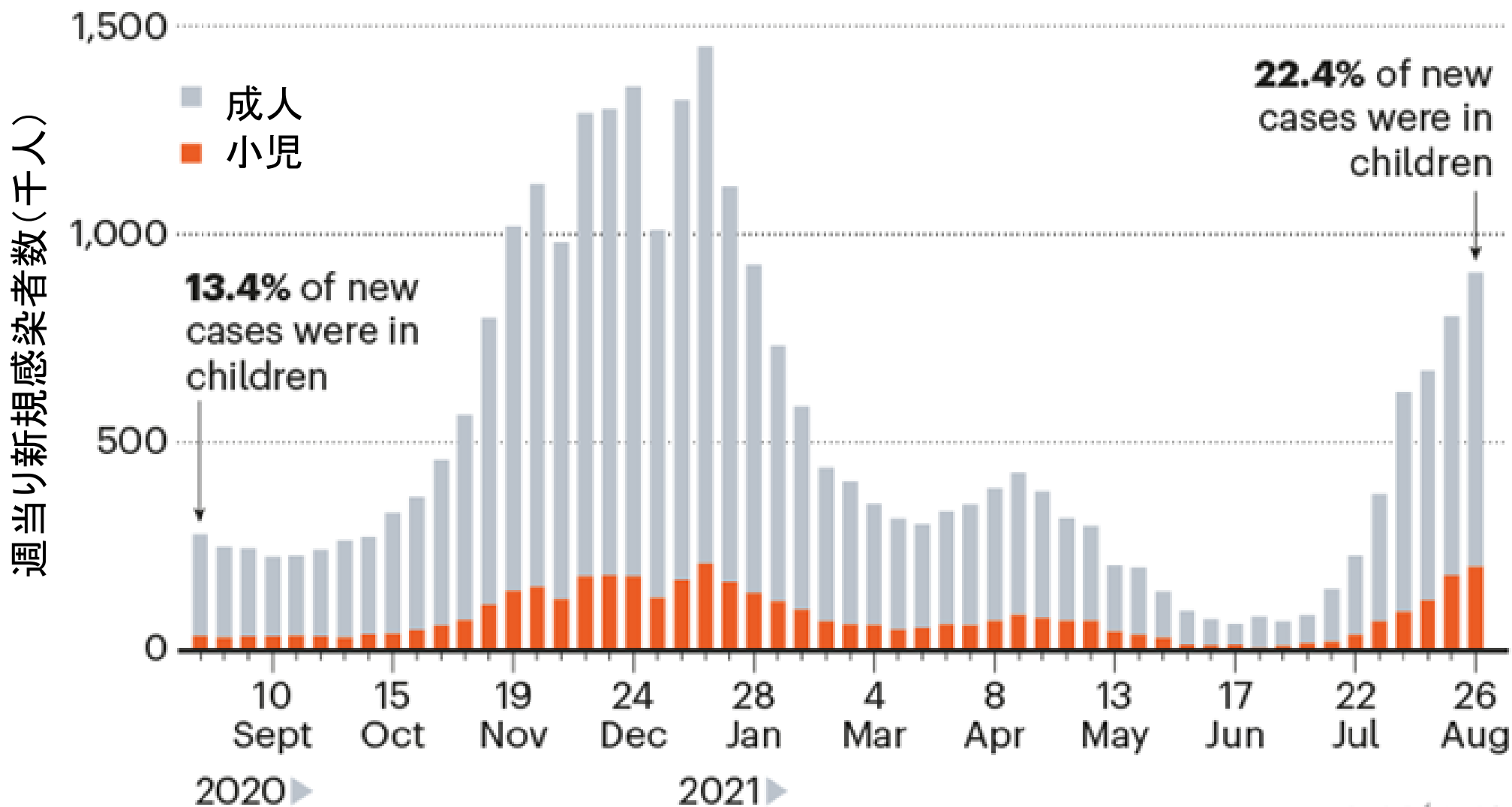
いろいろな考え

なぜ子供は大人より新型コロナに強いのか？子どもは大人よりも感染率が低いのか？ 10歳以下では、大人より若干感染率が低いが、全体として、子どもと大人の感染率に差があるというデータはない[1]。

米国小児科学会は、先月末までにおよそ米国の新型コロナ感染者の15%、480万人以上が21歳以下の年齢であると報告した(次スライド参照)。インドでは、抗体検査の結果、6~17才の小児の半数以上が新型コロナ抗体陽性だった。これは全人口の3分の2にあたる。

感染者に占める若者の比率

米国では感染者のおよそ15%が小児である。2021年8月最終週の感染者の22%が小児であり、ワクチン接種による成人感染者の減少によるものと思われる。



子どもも大人と同じように感染していることが明らかになった。それでは、子どもは感染しても大人よりもウイルスが増えないのではないかという考えが出てくる。

子どもは大人よりも、新型コロナウイルスの侵入口であるACE2受容体が少ないために、ウイルスがあまり増殖しないのではないかと考える研究者もいる。

しかし鼻と気管支のACE2受容体の密度については、大人と子どもの間に差があるという報告とないという報告がある。鼻腔内のウイルス量を測ったところ、大人と子どもの差がなかったという報告もある[2]。

6月3日に投稿されたプレプリント論文によれば、新型コロナに感染直後の乳幼児から10代の小児まで110名ではウイルス量が高値だったという。

ヨンカー氏は「小児が感染性のあるウイルスをたくさん持っていることが分かった。子どもも大人と同様に他に感染を広げる状態となっている」と語った。

さらに別の説明も試みられている。子どもは他の種類のコロナウイルスに一年中さらされて、鼻かぜを引いていることが多いため、新型コロナウイルスにも一定の効果のある部分的な抗体を持つためではないかというものである。

しかし、大人も同様にコロナウイルス属の抗体を持っているという研究結果がある。ただし、この「交差免疫抗体」には全く新型コロナ防止効果はなく、あったとしても不適切な反応をもたらす可能性があるという。

これまで挙げられた仮説の大半が通用しないため、ヘロルド氏らは**小児特有の免疫機能によって、子どもたちがコロナから守られているのではないかという仮説**が提示されている。

24才以下の65名と、60名の高齢者の血液を調査した結果[4]、ヘロルド氏は、若い人々は症状が軽くとも、高齢者と同じレベルの抗体を作り出していることが分かった。

しかし、若者では、記憶していた病原体の再侵入を迅速に感知して処理するための適応免疫反応をつかさどる特殊抗体と免疫細胞のレベルは減少していた。とりわけ、小児では、中和抗体(ウイルスを捕まえて破壊する抗体)とヘルパーT細胞レベルは低くなっている。

しかし、小児では、病原体侵入をいち早く感知して免疫反応にスイッチを入れるインターフェロン γ とインターロイキン17レベルが高かった。これらは気管支の細胞で生産されており、自然免疫を担う働きを持っている。

ヘロルド氏は、小児では、自然免疫反応が病原体を排除するうえで効果的に作用するため、強力な適応免疫反応を持つ必要がないだろうと考えている。

成人が適応免疫を過剰に発現する傾向があることが新型コロナ感染後、望ましくない合併症をもたらす原因になっているのかもしれないと彼女は考えている。

香港の研究者は新型コロナ感染後の成人と小児において、適応免疫反応、とりわけT細胞の機能が小児で低くなっていることを示した[5]。

共著者の香港大学ソフィー・バルケンバーグ氏は、この違いが小児と成人の差をもたらしているのかもしれないと語っている。

しかし、炎症反応が少なく、適応免疫のターゲットが狭いことが、子どもにとって重要なかもしれないと彼女は考えている。

感染小児では、炎症反応をつかさどる単球が少なくなっている。単球は自然免疫と適応免疫の橋渡しをするとされている。

しかし感染小児は濾胞性T細胞が増加している。このことは抗体反応を迅速に作動させるうえで重要である。

何が免疫の最前線を担っているのか

その後、ヘロルド氏らは小児の自然免疫機能を直接計測する研究を行っている。ERを受診した軽症の小児12名と成人27名の鼻腔と咽頭から検体を採取して、インターフェロンとインターロイキンを測定した結果、小児では、これらのタンパク質が増加しており、それらをコードする遺伝子の発現が増加していることを明らかにした[2]。

ヨンカー氏は、あまたの免疫細胞のうち、**組織傷害を真っ先に感知して、自然免疫と適応免疫の発動を促すシグナリングタンパク質を分泌する自然リンパ球が小児において重要な役割を果たしている**と見ている。

7月4日に投稿されたプレプリント論文[6]で、ヨンカー氏らは、新型コロナ未感染者の自然リンパ球数が加齢とともに減少し、女性より男性に少ないことを明らかにした。

これは高齢男性ほど重症化しやすい臨床所見と合致している。重症化した成人と症状のある小児では、やはりこれらの細胞数が減少していた。

成人と比べて、最近新型コロナに感染した小児では異物を検知して免疫反応の最前線を担う活性化した好中球数が増加している[7]。

この研究を主導しているメルボルンMCRIの免疫学者メラニー・ニーランド氏は、好中球は、ウイルスが増殖しないうちにウイルス粒子を消化する役割を持っていると語った。好中球機能は加齢に伴って低下する。

鼻腔粘膜の上皮細胞も迅速な免疫反応を進める役割を持っている。

小児では、病原体を認識する受容体がこれらの細胞にたくさん存在している。とりわけ新型コロナウイルスを認識するMDA5というタンパク質をエンコードする遺伝子が、大人より子どもにずっと多いことが明らかにされている[8]。

新型コロナウイルスが侵入すると、これらの細胞からインターフェロンを作り出す指令がすぐに出される。

「大人では新型コロナを防ぐシステムが完成するまでに2日かかるが、子どもではウイルスを認識したその日に完成する。大人は子どもよりも免疫システム構築に時間がかかるため、予後が違うのだろう」とベルリンヘルス・インスティテュートのコンピュータ遺伝子学者ローランド・エイル氏は述べた。

稀な遺伝性の免疫疾患患者でインフルエンザウイルスなどが呼吸器に感染した場合、自然免疫が感染防止に大きな役割を果たしていることが明らかにされている。

ベルギーのルーベンカソリック大学小児免疫学者イザベル・メイツ氏は免疫疾患小児の診療を行っている。パンデミック当初、彼女は子どもたちを守るためのプランを立てた。「先天的に自然免疫機能が失われている子どものことがとても心配でした」と彼女は語った。

彼女の第六感は的中した。適応免疫機能に欠陥があるために、抗体を作れないあるいはB細胞やT細胞を作れない子どもは、新型コロナに感染しても、厄介な事は起こらなかった。新型コロナに感染して重症化したのは、自然免疫機能が不調な子どもだけだった。彼女は「新型コロナウイルスを防ぐ働きは適応免疫でなく、自然免疫にあることがはっきりした」と述べている。

新型コロナで重症化した成人では、1型インターフェロン活性を低下させる遺伝子変異が起きている場合があることが報告されている[9]。

1型インターフェロンには自然免疫を促進する役割がある。新型コロナで重篤となった人々の10人に1人が、これらの**インターフェロン活性をブロックする抗体**を産生していたことが分かっている[10]。

コロナウイルス属の感染歴のない高齢者ほどこの厄介な抗体の産生率が高いことも分かっている[11]。

しかし、自然免疫機能が高すぎても、望ましくない結果がもたらされるようだ。例えば、**ダウン症の人々は新型コロナで重症化しやすいが、彼らが持つ過剰な染色体には1型インターフェロン反応に影響する遺伝子が複数含まれている。**

メイト氏は「最初の免疫反応が不足したり過剰になったりしないよう、微妙なバランスが働いているようだ。体を守るために、いつどのよう免疫を発動させるかを最適化することが重要だ」と述べた。

悪い免疫記憶を発動する

自然免疫だけで、すべてが説明できるわけではない。適合免疫と自然免疫の相互作用がどのようになっているかも重要だ。

フィラデルフィアの小児病院免疫学小児感染症学研究者ローラ・ベラ氏は「小児の免疫学的トーン(強さ・弱さ)は一様でないようだ。多くの因子が絡み合って、免疫力の違いをもたらしているようだ」と述べている。

成人は長年コロナウイルス属にばく露されているため、「original antigenic sin」(抗原原罪:免疫系の正常な働きによって抗体やエフェクターT細胞が獲得されると、それらは同じ抗原に対して反応するナイーブリンパ球が活性化されるのを抑制する現象:松崎)という現象により、新型コロナウイルスに対する自然免疫がほとんど発動されない状態になるという仮説を提案する研究者もいる。

この考えからするならば、小児は、新型コロナウイルスと初対面であるため、自然免疫が十分に発揮されるということになる。

メルボルン、ピーター・ドハーティ免疫感染症研究所の免疫学者エイミー・チュン氏は50名の新型コロナ感染者を含む数百名の小児と成人の血液中抗体を分析して、この仮説を支持する証拠を発表している[12]。

チュン氏らは、おとなが他のコロナウイルス属と新型コロナウイルスが共通に持っているパーツに対する抗体(交差反応性抗体)だけを持っているが、子どもは新型コロナウイルスのあらゆる部分に広く反応する抗体を持っていると述べている。

高齢になると、炎症をコントロールしたり、傷害を受けた組織を修復する機能が低下することも、大人が重症化しやすい原因の一つのようだ。

MCRIの小児血液学者ベラ・イグニャトビッチ氏は、小児は大人よりも血栓が出来にくいいため、新型コロナで重症化しにくいのだろうと語っている。

もちろん、新型コロナに感染した子どもの全員が無症状か軽症で済むわけではない。心臓病やがんを持つ子どもは重篤となりうる。急性期から回復しても、「ロングコロナ」と言う長期間の体調不良がもたらされることもある。

新型コロナに感染した若者の14%が3か月も多くの症状を訴えているという調査結果もある[13]。21歳以下の感染者1万人中3人が多臓器炎症症候群(MIS-C)を発症することが分かっている。

急性期から回復しても、およそ1か月後に、心不全、腹痛、結膜炎などの多彩な症状が出現する。肺炎はほとんどない。ベラ氏は「新たな子供の病気と言える」と述べている。

インペリアルカレッジ・ロンドン小児感染症医のミカエル・レビン氏は、感染に対して、抗体あるいはT細胞が過剰に反応するのが、MIS-Cの病因ではないかと考えている。

しかし数百篇の論文がこの病気を論じているが、「MIS-Cを発症する子どもと発症しない子どもを分ける要因が何なのか、まだわかっていない」と語っている。

パンデミックが進行する中で、新型コロナウイルスが、子どもの自然免疫をすり抜ける変異を行うおそれがあると懸念する研究者もいる。

一時期主流変異株だったアルファ株は自然免疫反応をブロックする仕組みを持っている。デルタ株でも同じことが起きるかもしれない。

現在のところ、デルタ株の流行地域で小児の入院が増えている原因は、すべての年齢層において感染性が強くなった一方、成人の既感染者とワクチン接種者の増加した結果と考えられている。しかし研究者は引き続き警戒している。

「およそウイルスというものは、自然免疫をすり抜ける方向に変異をしていくものだ。新型コロナも例外ではない。幸いなことに、今のところ子どもたちは自然免疫で新型コロナに勝っている。しかしこの状態が長く続くかどうかは、神のみぞ知る」とヘロルド氏は結んだ。

1. Irfan, O., Li, J., Tang, K., Wang, Z. & Bhutta, Z. A. J. Glob. Health 11, 05013 (2021).
2. Pierce, C. A. et al. JCI Insight 6, e148694 (2021).
3. Yonker, L. M. et al. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.05.30.21258086> (2021).
4. Pierce, C. A. et al. Sci. Transl. Med. 12, eabd5487 (2021).
5. Cohen, C. A. et al. Nature Commun. 12, 4678 (2021).
6. Silverstein, N. J. et al. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.01.14.21249839> (2021).
7. Neeland, M. R. et al. Nature Commun. 12, 1084 (2021).
8. Loske, J. et al. Nature Biotechnol. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01037-9> (2021).
9. Zhang, Q. et al. Science 370, eabd4570 (2021).
10. Bastard, P. et al. Science 370, eabd4585 (2021).
11. Bastard, P. et al. Sci. Immunol. 6, eabl4340 (2021).
12. Selva, K. J. et al. Nature Commun. 12, 2037 (2021).
13. Stephenson, T. et al. Preprint at Research Square <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-798316/v1> (2021)