

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年3月5日

Nature News :

子どもの時にひいた風邪が新型コロナを防ぐのか？

【松崎雑感】

「抗原原罪」の話です。アダムとイブの話に例えて、人生に最初に出会った病原体の免疫記憶がずっと保たれていて、その後の感染症の経過にプラスあるいはマイナスの効果をもたらすという話です。

昨年11月の論説で翻訳を済ませていたのですが、何時出すかを悩んでいたものです。ヒトの免疫機構は実に不可思議だという事を感じられると思いますので、少々難しいですが、お読みください。

News : 子どもの時にひいた風邪が新型コロナを防ぐのか？

Brazil R. **Do childhood colds help the body respond to COVID?** **Nature**. 2021 Nov 18. doi: 10.1038/d41586-021-03087-0. Epub ahead of print. PMID: 34795432.

「original antigenic sin」[免疫記憶細胞\(4\) 抗原原罪\(original antigenic sin\) \(検査と技術 33 巻4号\) | 医書.jp \(isho.jp\)](#)

“原罪”とはアダムとイブに象徴される人間が生涯負わされる罪(sin)のことである。アダムとイブの冒した罪をじっくり考える暇もないほどめまぐるしく移り変わる今の世の中で、免疫学で呼ばれている“抗原原罪”という現象はワクチン研究者にとって大きな重荷になっている。この現象は最初に受けた強い印象がいつまでも記憶されるように、工夫を凝らして作った型の数々のワクチンをいく度接種しても産生される抗体の多くは最初に接種したワクチンの型に対するものである。事実この現象はインフルエンザウイルス、デングウイルス、マラリアなどで認められている。病原体に感染するとナイーブT細胞によって免疫応答が開始され、病原体の排除のためエフェクターT、B細胞(障害性T細胞, 形質細胞)が活性化し、病原体が駆逐されると記憶T、B細胞に再度の病原体の感染防御を託し死滅する。同じ病原体が侵入すると記憶T、B細胞はナイーブT細胞の活性化を抑制し、ただちに免疫応答する。しかし、インフルエンザウイルスなど初感染時から変異した病原体が感染すると、記憶T、B細胞は最初に免疫応答するはずのナイーブT細胞の活性化を抑制するので、最初に感染したウイルスの記憶に基づいたエフェクターT、B細胞を活性化させる。その結果、最初のウイルスに存在した共通のエピトープだけに抗体が産生され二度目以降に感染したウイルスの変異したエピトープには抗体はあまり産生されない(図2)。最初の記憶は消えないのである。インフルエンザウイルスは毎年少しずつ姿を変えて出現するので、感染するとまず初感染時の免疫記憶がよみがえるため、変異ウイルスは生き延びて新たな流行が拡大する。

「original antigenic sin」というメカニズムによりインフルエンザにかからない人々がいる。この免疫反応がコロナウイルスにも当てはまるかどうかはまだわかっていない

人生で最初に出会ったインフルエンザウイルスに似た季節性インフルエンザウイルスからは大きな健康被害を受けないという「抗原原罪（OAS）」という現象がある。同様に、季節性コロナウイルスへの初感染歴が、新型コロナウイルスに対する抵抗力を高めているという人々がいるようだという証拠が増えてきている。

このメカニズムを活用して今後の新型コロナワクチンのデザインを行うことができるという可能性があるが、新型コロナに感染した人々における効果があるのか、それとも逆に重症化をもたらすのかはまだわからない。オクスフォード大学ウイルス学者クレイグ・トンプソン氏は「現時点では、意見が完全に分かれている」と述べている。

OASは免疫刷り込み（刻印）とも言われるが、この概念は1960年に米国の疫学者トマス・フランシス・ジュニア氏が具体化した。彼は、インフルエンザウイルスに対する免疫反応が、人生の最初に感染したインフルエンザウイルス株に対する免疫反応に生涯規定されるという事を発見した[1]。別の株のインフルエンザウイルスに感染すると免疫細胞が活性化する。

その場合、人生の最初に感染したインフルエンザウイルスに反応した領域、つまりエピトープが再活性化することになる。この免疫反応は基本的に生涯続く。

新型コロナに感染した場合、過去の季節性コロナウイルス感染歴がある人々の一部が新型コロナに対する免疫を持っている可能性がある。

「インフルエンザと同様に、季節性コロナウイルスに対しても、ほとんどの人々が5, 6歳までに既感染となる」とペンシルベニア大学微生物学者スコット・ヘンズリー氏は述べている。

彼のチームは、新型コロナパンデミック前に採取された血液検体中に、OC43という季節型コロナウイルスのスパイク蛋白に結合する能力を持つ抗体が存在していることを証明した[2]。

ヘンズリー氏のチームは、新型コロナウイルス感染の前と後の血液検体を分析した結果、新型コロナウイルスに感染すると、OC43抗体の産生が増加したことを明らかにした。この抗体は、新型コロナウイルスのスパイク蛋白のS2サブユニットに結合する。これはOC43が結合する季節性コロナウイルスの部位と同じ構造である。しかし、OC43抗体は新型コロナウイルススパイク蛋白のS1領域には結合しないため、新型コロナウイルスの細胞内侵入を防ぐことができない。

免疫刷り込みの効果

免疫刷り込みが免疫を強めるように作用する場合がある。ヘンズリー氏は、2009H1N1インフルエンザパンデミック時において、過去に特定のインフルエンザ株への感染歴がある人々がH1N1インフルエンザに免疫を持っていることを明らかにした[3]。

「過去のインフルエンザウイルス株と共通するエピトープをH1N1インフルエンザウイルスが持っていたことになる。この場合過去の免疫刷り込みが、有益な効果をもたらしていることになる」とヘンズリー氏は語っている。

しかし、OASにはマイナス面もある。免疫刷り込みによって作られた抗体が、必ずしも免疫効果を発揮せず、効果的な免疫抗体を産生する役割を持つナイーブB細胞の活性化を阻害する場合があることが分かっている。

マウントサイナイ、アイカーン・グローバルヘルスと新興感染症研究上所長アドルフォ・ガルシア-サストレ氏は「新しい抗原ではなく、刷り込みで記憶された抗原に対する免疫反応がずっと多く起きてしまうようになる。このため、今そこにある病原体に対する免疫反応が低下するおそれがある」と述べている。

ガルシア-サストレ氏は、スペインにおける新型コロナ入院患者の初期の免疫反応について研究を行った結果、OC43に対する抗体および別の種類のβコロナウイルスに対する抗体HKU1の両方が増加していることを見出した。後者は新型コロナウイルスと共通のエピトープを持っている[4]。

「刷り込みによるエピトープへの免疫反応が大きいほど、新型コロナウイルスに対する免疫効果が低くなっているかどうかを検討したところ、弱いながらも、そのような関連が見られた」と彼は語った。

OASの存在が新型コロナ感染にマイナスの影響をもたらしていることは、トンプソン氏のチームも確認している[5]。

彼らは、2020年にイギリスの無症状感染者および、重症化して入院した感染者（半数は死亡）から採取した検体を比較し、重症化した人々では、新型コロナウイルスのスパイク蛋白に対する抗体レベルが低い一方、新型コロナウイルスのヌクレオカプシドタンパク質に対する抗体を同量産生していたことが分かった。

トンプソン氏は、これらの知見から、新型コロナ以外のコロナウイルスのスパイク蛋白接触で刷り込まれた免疫記憶が、新型コロナ感染で死亡した人々において、効果的な免疫反応を阻害していた可能性があると考えている。

「これはOASが実際に起きているという証拠の一つと思われるが、現時点でこの仮説が確立されたものと断定することは時期尚早だ」と彼は語る。

これまでの研究結果に基づいて、OASが新型コロナ感染に対して吉と出るか凶と出るかを現時点では判断することは難しい。

多くの人々による検証が必要である。ヘンズリー氏は、抗体レベルの高低を論ずるだけでは、複雑な免疫反応の全貌を解明することにはならないと述べている。

OC43に対する抗体が新型コロナ感染者に見出されるという事実は、OC43に最近感染したことが、新型コロナウイルスに対する免疫を高めていたと解釈できるのではないかと考えている。

この8月に、（最近OC43に感染したことを示す）OC43抗体価の高いヘルスケアワーカーは、この抗体価の低いヘルスケアワーカーよりも新型コロナ感染後、早く回復したとする論文が報告されている[6]。この知見は他の研究者からも報告されている。

2020年12月にロンドンのフランシス・クリック研究所の免疫学者ジョージ・カシオティス氏もまた、OC43抗体を持っていた人々が新型コロナウイルス感染に免疫を持っていたと発表した[7]。現在、彼は「免疫の刷り込み効果には、デメリットよりも、メリットの方が大きいという知見が増えている」と語っている。

ガルシア-サストレ氏は、OC43抗体があれば、新型コロナウイルスの感染自体を防ぐことはできなくとも、感染した細胞を破壊して、重症化を防ぐことができる可能性がある」と述べている。

ワクチンのアップデート

さて、これらの知見が、新型コロナウイルスワクチンの新しいデザインを作る助けになるだろうか？カシオティス氏は、現存のワクチンが武漢で最初に発見された新型コロナウイルスに対応して開発されており、その後出現したすべての変異株に対しても有効であることが確認されていると述べている。

シカゴ大学の進化生物学とインフルエンザの研究者サラ・コービー氏は、免疫刷り込み現象がインフルエンザワクチンの有効性を減らす方向に作用していることもであると述べている。

インフルエンザワクチンは、6か月ごとに流行しそうな株を予測してデザインされる。しかし、流行しそうな株に対する過去の免疫経験を持たない人々は、過去の感染株だけに免疫を持つだけである。

「流行を予想して作られたワクチンを接種されても、十分な免疫ができないおそれがある。したがって、新たな変異株に対応できるワクチンを開発したとしても、それが十分効果を発揮できない恐れは常に存在する」と彼は語った。

しかし、ヘンズリー氏はそうは考えていない。彼のチームは、新型コロナウイルスのmRNAワクチン接種によって産生されるOC43抗体の量は、新型コロナウイルス自然感染の場合ほど多くないという論文をプレプリントサーバーに投稿している[8]。

なぜならば、ワクチン接種による免疫賦活効果は、免疫刷り込みによる免疫低下効果をかわして発揮されるという結果が出たためである。「mRNAワクチン接種が免疫刷り込み効果を乗り越えて、免疫賦活効果をもたらすだろうと期待する」とヘンズリー氏は述べている。

トンプソン氏は、共通のエピトープを除去することで、新しい新型コロナウイルスワクチン開発にまつわる問題点を回避できると語った。

「最近流行中の新型コロナ株に対するワクチン開発において、新型コロナウィルスのS2ドメインに無反応のワクチンを作ることは可能だ。もっとも、これはまったく理論的なレベルの話だが」と。

季節性コロナウイルスと新型コロナウイルス感染症の相互作用は極めて複雑だ。いろいろな知見が公表されているが、まだ確定的な事実は明らかになっていない、とヘンズリー氏は結んだ。