

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年4月11日

新型コロナ重症化は、ウイルスに感染した免疫細胞（マクロファージ、単球）が引き起こしている可能性あり

【松崎雑感】

病原体が侵入したときに、最初に駆けつけるのは免疫細胞です。とにかく病原体を取り込んで無害化しようとするわけですが、「このままでは無害化するのは無理っす」と言って、ウイルスとともに「自爆」して、ウイルスをやっつける仕組みがあります。この時に、免疫細胞が持っていた病原体をやっつける「弾薬」も爆発するため、体全体に大きな被害＝炎症が起こります：というのが、今日紹介の論説の手指です。問題は「自爆」を防ぐ治療をするとウイルスも生き残ることです。

もう一つの問題は、ウイルスの侵入メカニズムを研究すると、ワクチンで生成された抗体が、ウイルスを呼び込む働きをもたらすかどうかという事です。この点については、今のところ大丈夫のようです。研究が進むと、問題もどんどん出てきます。

新型コロナ重症化は、ウイルスに感染した免疫細胞（マクロファージ、単球）が引き起こしている可能性あり

Mallapaty S. **What triggers severe COVID? Infected immune cells hold clues** [published online ahead of print, 2022 Apr 6]. *Nature*. 2022;10.1038/d41586-022-00965-z. doi:10.1038/d41586-022-00965-z

ウイルスが感染した免疫細胞が強力な炎症反応を引き起こすようだ

新型コロナウイルスが感染した免疫細胞が強力な炎症反応の発生源であることを示唆する論文が、Natureとプレプリントサーバーに発表された。

パンデミックの当初から高度の呼吸不全などの臓器障害が重症の新型コロナ感染症の眼目であることが分かっていた。しかし、なぜこのような炎症が発生するかわからなかった。

最近、肺内のマクロファージと血液中の単球が、ウイルス感染により炎症を引き起こすことが分かった。これらの免疫細胞に感染したウイルスは細胞内で増殖することが分かった。

細胞内侵入機序も分かってきた。これまでこれらについて確定的証拠が見出されていなかった。

香港大学ウイルス学者マリック・ペイリス氏は「このメカニズムだけで高度の炎症が引き起こされているとは思わないが、興味ある知見と言える」と語った。

アイオワ大学の免疫学者ジアン・チェン氏は、ウイルスが免疫細胞に感染することを基にして、新たな治療薬を開発できる可能性がある」と述べた。

過剰反応

Natureに掲載された論文[1]では、ボストンこども病院の免疫学者ジュディ・リーバーマン氏のチームが新型コロナウイルス感染者の血液サンプルを解析し、病原体が侵入した場合のファースト・リスポンダーである単球の6%がパイロトーシスによる細胞死を呈していたことを見出した（パイロトーシス（Pyroptosis）は、1992年にZychlinskyらによってアポトーシスとして最初に記載された「制御された細胞死（Regulated Cell Death : RCD）」の一種であり、炎症誘導性の細胞死であることから、2001年にCooksonとBrennanによってパイロトーシスと命名された。パイロトーシスは、自然免疫系における細胞外および細胞内恒常性の乱れによって引き起こされると言われている：松崎注）。

彼女は、多くの細胞死が起きることは、生体にとって異例のことだと語った。なぜなら、生体は細胞死が急速に起きないような仕組みを持っているからであると述べた。

死に行く細胞を観察した結果、それらには新型コロナウイルスが感染していたことが分かった。研究者らはウイルス感染が**インフラマソーム**というドミノ倒しのよう
に炎症を活性化させるきっかけを作る巨大分子を活性化していると考えた。この活性化により細胞は死に至る。

新型コロナで死亡した患者の肺のマクロファージについても研究されている。マクロファージはウイルスの死骸などの細胞内老廃物を取り込むため、その細胞がウイルスに感染したのかどうか判別できない。

研究チームはこれらのマクロファージの4分の1がインフラマソームを活性化させており、ウイルスに感染したと判定されるマクロファージも見つかっている。しかし、気管支の上皮細胞にはこのような炎症所見は見られなかったという。

この所見は、エール大学医学部の免疫学者エセン・セフィク氏のチームがプレプリントサーバーに投稿した論文の成績と合致している[2]。

彼らはヒトの肺の細胞内のマクロファージで新型コロナウイルスが増殖していることを見出した。マウスを使ったヒトの免疫システムに関する実験でも同様の所見が得られた。

これらのマクロファージにはリーバーマン氏が発見した同じ免疫反応が発生しており、その後マクロファージは死滅した。

研究チームはマウスにインフラマソームをブロックする薬剤を投与すると肺の炎症の重症化が防がれることを見出した。セフィク氏は「この薬でマウスの状態が改善した」と述べた。

これらの所見から新型コロナに感染したマクロファージが、重症の肺炎を引き起こすうえで重要な役割を果たしていることが示唆された。

論文の共著者でエール大学の免疫学者リチャード・フラヴェル氏は「感染したマクロファージが強力な炎症を引き起こすのは、新型コロナウイルス増殖を防ぐ彼らなりの手段なのだろう」と語る。

細胞内でインフラマソームが活性化すると、ウイルスの増殖は停止する。しかし、インフラマソームをブロックすると、ウイルスの増殖が再開するという。

ペイリス氏は、これはマクロファージがウイルス感染を促進する役割があることを意味するため、驚くべき所見だと述べた。

アイオワ大学のウイルス学者スタンレー・パールマン氏は、新型コロナ感染の重症化をもたらすことに免疫細胞がどのように関連しているのか結論を出すためには、追跡調査が必要だとしている。

ウイルスの侵入

両研究チームは、免疫細胞に新型コロナがどのように侵入するかを調査している。免疫細胞には新型コロナウイルスの侵入を容易にするACE 2 受容体が乏しいため、侵入メカニズムがどうなっているのかが謎だった。

セフィク氏とフラベル氏は、ヒトとマウスの細胞を用いた実験で、新型コロナウイルスが数少ないACE2受容体を經由して細胞内に入り込んでいることを明らかにした。

しかし、Fcγ受容体という細胞表面タンパクを用いた侵入ルートもあることが分かった。その際抗体の助けを受ける。ウイルスがFcγ受容体に付着した抗体に遭遇すると、ウイルスが不活化されるのではなく、細胞内に入り込むというものである。

リーバーマン氏は、ACE2受容体を持たない単球にウイルスが侵入するルートも、Fcγ受容体経由であろうと述べている。この受容体を持つ単球だけに新型コロナウイルスが侵入する。

しかし、リーバーマン氏は、すべての抗体がウイルス侵入を助ける役割を果たすわけではないと語る。

研究チームは、mRNAワクチンのファイザー・ビオンテックワクチン接種により生成された抗体によって単球の新型コロナウイルス侵入が促進された所見はないことを明らかにしている。

ペイリス氏は、多くの人々がmRNAワクチンを受けていることを考えると、この知見は安堵をもたらすものだと言った。

しかし、単球へのウイルス感染を促進する抗体がどのようなものかをさらに研究することが必要であり、他のテクノロジーで作られたワクチンでは、どのような反応の違いがあるのかも研究する必要があるだろう。