



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 4 年 7 月 12 日

岡 山 大 学

新型コロナ後遺症の原因とされる宿主内持続感染は起きるのか ～全身性感染と不十分な免疫応答は持続感染のリスク要因に～

◆発表のポイント

- ・免疫学的知見に基づく宿主内免疫応答の数理モデル（注 1）を開発し、新型コロナウイルス感染症患者の臨床データに適用した。
- ・平均的ウイルス量が宿主内で産生される場合でも、ウイルスが体内から完全には除去されずに持続感染する可能性が、数理モデルにより示された。
- ・発症後約 7 ヶ月経過した時点でも、自然免疫（注 2）の一つ樹状細胞（注 3）が多くの患者で著しく減少したままであることが報告されており、宿主内持続感染が原因の一つとなることを、数理モデルにより明らかにした。
- ・不十分な免疫応答は、重症化および持続感染のリスク要因であり、感染後の患者で認められる新型コロナ後遺症（Long COVID）（注 4）の主な原因の一つとして、宿主内持続感染の可能性を示した。

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のスパイク蛋白質が結合する ACE2 受容体は、上気道や下気道の上皮細胞だけでなく、血管内皮や中枢神経を含め様々な臓器・器官の細胞表面に発現するため、インフルエンザのような限局感染とは異なり全身性感染の症例が多数報告されています。

岡山大学異分野基礎科学研究所の墨智成准教授と豊橋技術科学大学 IT 活用教育センターの原田耕治准教授は、全身性感染を考慮した宿主内免疫応答の数理モデルを開発し、そのシミュレーション実験により、新型コロナ後遺症の原因（Long COVID）の一つと考えられているウイルスの宿主内持続感染[参考文献 1]が起こることを示しました。そして、感染が全身性であることが宿主内持続感染を可能にする一つの要因であることを指摘しました。

新型コロナウイルス感染者の長期的臨床観察により、患者が入院したかどうかにかかわらず、免疫応答の最前線で活躍する自然免疫の一つである樹状細胞の数が、発症から約 7 ヶ月後においても、著しく減少したままであることが報告されています。一方、本研究の数理モデルによるシミュレーションにおいても同様の現象が観察されており、ウイルスの宿主内持続感染がその背景にあると考えられます。また、高齢者で一般に認められる不十分あるいは不完全な免疫応答が、重症化の典型的なリスク要因となるのと同時に、それが宿主内持続感染の可能性を高める原因となり得ることを見出しました。

今後本研究を発展させてゆくことにより、ワクチン接種における記憶免疫細胞による宿主内持続感染回避の可能性や、感染後のブースター接種による後遺症の早期回復あるいは悪化の可能性など、理解が急速に進んでいくことが期待されます。

本研究は 7 月 4 日、Cell Press 社の「iScience」にオンライン掲載されました。



PRESS RELEASE

◆研究者からのひとこと

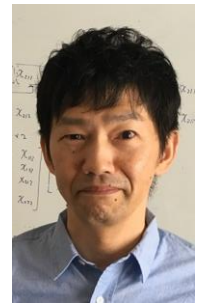
徹底的な文献調査に基づいて SARS-CoV-2 に適用可能な免疫応答の数理モデルを開発し、新型コロナ感染者の臨床データに適用した結果、宿主内持続感染がどうしても治らない事が分かった時には、大変驚きましたし、最初は信じられませんでした。

ですが、様々な臨床データとの整合性の確認を積み重ねながら数学的解釈を進める中で、宿主内持続感染が新型コロナ後遺症と密接に関係し得るという結論に至りました。

今後はワクチン接種の効果を考慮した数理モデルへと発展させ、現在明らかになりつつある様々な問題の解明を目指して、研究を進めてゆく予定です。



墨准教授



原田准教授

■発表内容

<現状>

インフルエンザウイルスのような限局的感染を引き起こすウイルスに対し、新型コロナウイルスは、上気道や下気道の上皮細胞に加えて、血管内皮や中枢神経を含め様々な臓器・器官に感染するため、全身性感染を起こします[参考文献 2]。しかしながら、感染の限局性/全身性の違いによる免疫応答への影響が新型コロナの症状としてどの様に現れるのか、十分な理解には至っていませんでした。

一方、新型コロナウイルス感染者の長期的臨床観察により、その患者が入院したかどうかにかかわらず、樹状細胞の数が発症から約7ヶ月後においても、著しく減少したままであることが報告されていますが、その理由ははっきりしていませんでした[参考文献 3]。また、新型コロナに感染した小児の川崎病とよく似た多系統炎症性症候群においても、いくつかの自然免疫細胞（非古典的単球およびナチュラルキラー細胞）と共に樹状細胞の欠乏が報告されています[参考文献 4]。

<研究成果の内容>

本研究では、これらの問題を検討するため、免疫学的知見に基づく数理モデルを開発し、新型コロナウイルス感染症患者の臨床データに適用しました。その結果、平均程度のウイルス量が産生されるベースラインモデル（図1の平均的症状を参照）でも、ウイルスは体内から完全には除去されずに持続感染を引き起こす事を示しました。この結果は、全身性感染ではウイルスの宿主細胞が常に一定量存在し、感染先が容易に見つかることに起因しています。数学的にはウイルス量がゼロとなる完治状態が不安定であり、実現されないことを意味しています。

加齢による一般的なリスク因子として知られている (1) 抗原提示細胞による活性の低下および (2) I 型インターフェロン自己抗体によるインターフェロンシグナル伝達の阻害などの効果より、ウイルス産生量が大幅に上昇し、重症化を導く事を示しました（図1の重症化を参照）。一方、抗原提示細胞による活性および/または形質細胞による抗体産生が十分に強い場合では、宿主内からウイルスを事実上完全に除去した完治に到達する事を示しました（図1の完治を参照）。

感染から約7ヶ月経過した時点での樹状細胞数については、平均程度のウイルス量を産生するベースラインモデルにおいても、著しく減少したまま回復しておらず、長期臨床観測と同様の結果が得られました。そしてこの主な原因は、宿主内残留ウイルスの持続感染に起因することが明らかとなりました。



PRESS RELEASE

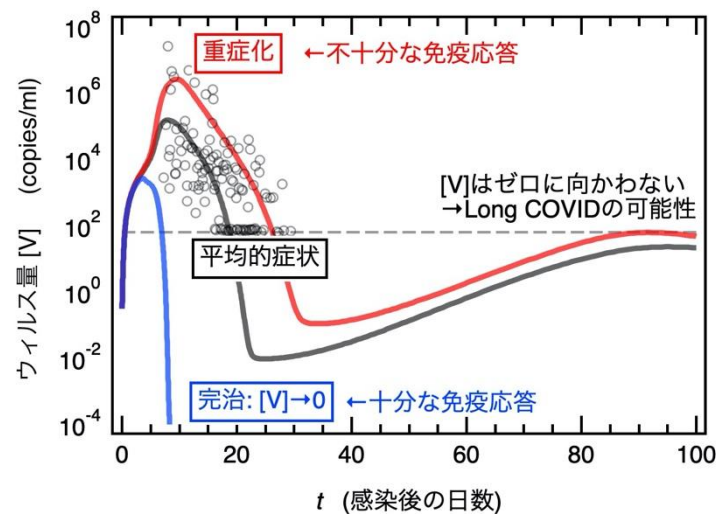


図 1. 感染後の宿主内ウイルス量 $[V]$ の時間変化。「平均的症状」は数理モデルを臨床データに適合して得られたベースラインモデルによる結果。「重症化」は加齢によるリスク因子（抗原提示細胞による活性の数 10% 程度の低下および I 型インターフェロン自己抗体によるシグナル伝達の遮断）を考慮した“弱められた”免疫応答に基づく結果。逆に「完治」は 抗原提示活性および形質細胞による抗体産生率を数倍に増加させた“強められた”免疫応答に基づく結果。「重症化」だけでなく「平均的症状」の場合でも、 $[V]$ はゼロではなく有限の値へと向かい、ウイルスは宿主から完全には除去されない。一方、「完治」では宿主内ウイルスが事実上完全に除去される。

<社会的な意義>

世界人口約 80 億人に対し、累計感染者数は 5.4 億人に達しており、新型コロナ後遺症の問題が今後益々重要な問題となってくると予想されます。後遺症の原因の一つとして、今回数理モデルによって明らかとなった宿主内持続感染の可能性を考慮しながら、有効な治療法を検討してゆくことが望まれます。今回の研究は、ワクチン未接種における感染に限定した結果であり、ワクチン接種によって形成される記憶免疫細胞が、宿主内持続感染および新型コロナ後遺症に与える影響および感染後のブースター接種による Long COVID 後遺症の早期回復あるいは悪化の可能性などを含め、まだ確かなことはほとんど分かっておりません。これらの問題に対処してゆく上で、臨床データに基づいた数理モデルを駆使した研究が、今後果たしてゆくべき役割は極めて大きいと言えます。

■参考文献

1. 「新型コロナウイルスは体内にいつまで残るのか」ナショナルジオグラフィック(2022 年 6 月 13 日)
URL: <https://www.nikkei.com/article/DGXZQOUD281DK0Y2A520C2000000/>
2. Chertow D, Stein S, Ramelli S, Grazioli A, Chung J-Y, Singh M, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain. 2021. doi:10.21203/rs.3.rs-1139035/v1

PRESS RELEASE

3. Pérez-Gómez A, Vitallé J, Gasca-Capote C, Gutierrez-Valencia A, Trujillo-Rodriguez M, Serna-Gallego A, et al. Dendritic cell deficiencies persist seven months after SARS-CoV-2 infection. *Cell Mol Immunol*. Nature Publishing Group; 2021;18: 2128–2139. doi:10.1038/s41423-021-00728-2
4. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020;183: 982–995.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.09.034

■論文情報等

論文名： Immune response to SARS-CoV-2 in severe disease and long COVID-19

掲載誌： *iScience*

著者： Tomonari Sumi, Kouji Harada

DOI： [10.1016/j.isci.2022.104723](https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104723)

発表論文はこちらからご確認いただけます。

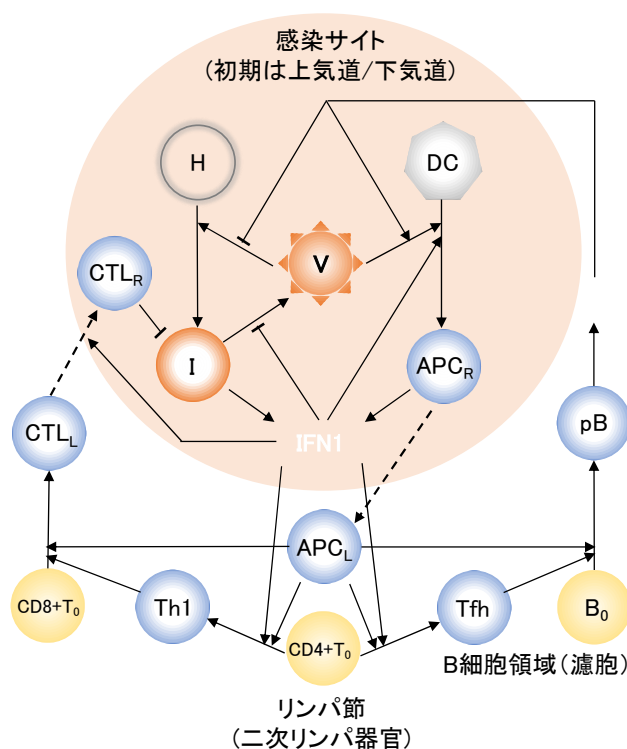
URL： [https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(22\)00995-6](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(22)00995-6)

■研究資金

本研究は、独立行政法人日本学術振興会(JSPS)科学研究費補助金(JP20K05431)の助成を受け実施しました。

■補足・用語説明

注1：免疫応答の数理モデル





PRESS RELEASE

初期の感染サイトは上気道あるいは下気道。SARS-CoV-2 スパイク蛋白質が上皮細胞 [H] の ACE2 受容体に結合し、細胞内に侵入することにより感染が始まる。感染細胞 [I] はウイルス [V] を産生し、上皮細胞[H]への感染を繰り返す。樹状細胞 [DC] は食作用によりウイルス [V] を取り込み、細胞表面にウイルス成分を抗原として提示する抗原提示細胞 [APC_R] として働くようになる。また樹状細胞のサブセット(形質細胞様樹状細胞)はサイトカインの一種、I 型インターフェロン [IFN1] を大量に分泌し、免疫細胞にシグナルを伝達する。抗原提示細胞 [APC_R] は感染サイトからリンパ節へ移動し、ナイーブ CD4+T 細胞を I 型ヘルパーT 細胞 [Th1] および濾胞性ヘルパーT 細胞 [Tfh] へ分化させる。[Th1] はナイーブ CD8+ T 細胞が細胞障害性 T 細胞 [CTL_L] へ分化するのを助け、[Tfh] は B 細胞領域(濾胞)でナイーブ B 細胞が形質細胞 [pB] へ分化するのを助ける。細胞障害性 T 細胞 [CTL_L] は感染サイトへ移動して、感染細胞 [I] を死滅させる。形質細胞 [pB] は免疫グロブリン [Ig] を産生する。免疫グロブリン [Ig] は ウイルス [V] のスパイク蛋白質に結合し、上皮細胞 [H] への感染を防ぐのと同時に、樹状細胞 [DC] へのウイルス [V] の取り込みを促進する。

注 2：自然免疫

生物にもともと備わっている仕組みで、侵入してきた細菌やウイルスなどの病原体および異常になった自己の細胞をいち早く感知しそれを排除する、生体防御の最前線に位置している免疫システム。

注 3：樹状細胞

自然免疫細胞の一つで、異物を食作用により取り込んで消化し、その成分を細胞表面に提示して「抗原提示細胞」としてナイーブ CD4+ T 細胞に情報を伝える。樹状細胞のサブタイプ形質細胞様樹状細胞は大量の I 型インターフェロンを分泌し、免疫応答を活性化する。

注 4：新型コロナ後遺症 (Long COVID)

新型コロナウイルス感染症から回復した後にも、様々な症状 (後遺症) が見られる場合があり、WHO では「新型コロナに感染し、少なくとも 2 カ月以上持続し、他の疾患による症状として説明がつかないもの」と定義している。COVID-19 と診断後 2 ヶ月あるいは退院後 1 ヶ月経過時に 72.5% の患者が何らかの症状を訴え、診断あるいは退院後 6 ヶ月以上では 54% がそれに相当すると報告されている。症状としては咳嗽、倦怠感、臭覚・味覚障害などがあり、複数の症状を訴えるケースもある。

<お問い合わせ>

岡山大学異分野基礎科学研究所

准教授 墨 智成 (すみ ともなり)

(電話番号) 086-251-7837



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。