

近年問題になっている新興・再興感染症・ One Healthとしての感染症

COVID-19の重症化と 重症化予防のメカニズム

北海道大学遺伝子病制御研究所分子神経免疫学分野

さとう かずき むらかみ かおる こじま ゆういち
佐藤 一紀、村上 薫、児島 裕一
博士研究員 田中くみ子
准教授 北條慎太郎
教授 村上 正晃

はじめに

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が2019年に初めて発見されて以来、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）と呼ばれるこのウイルス感染症は世界中にパンデミックを引き起こし、3年以上が経過した現在も社会へ大きな影響を与え続けている。2023年4月16日時点で全世界の累積感染者数にあっては763,665,202人、累積死者数にあっては6,912,080人にまで上る。パンデミック初期の頃には重症COVID-19の死亡率の高さに震撼させられたが、その後幸いなことにウイルスの変異による弱毒化、mRNAワクチンや重症化を予防する治療薬の登場により重症化率は低下傾向を示した。死亡者数の低下に伴い、WHOによる緊急事態宣言も遂に3年3か月で終了を迎え、昨今では世界的に「withコロナ」へシフトする動きが見られている。しかし、感染の収束の兆しは感じられず、依然として少数であるが重症COVID-19は発生しており、重症化のメカニズムの解明はこれまでと変わらず課題であり続けている。

COVID-19 重症化に関わるリスク因子

2019年にCOVID-19が発見されて以降、重症化率・死亡率は様々な要因により変動を繰り返してきたが、その過程でCOVID-19重症化に関する保護的因子とリスク因子に関するエビデンスが蓄積されてきた（図1）¹。特に相関の強い因子として高齢と基礎疾患を有する者であり、ワクチン接種が普及し変異株の病原性が低下したとしても、これらの因子を無視することができていない。これまで明らかにされた重症化と関連する基礎疾患を（表1）²に示す。

それぞれのリスク因子と重症化の関係を解明する研究が盛んに行われており、高齢や肥満、糖尿病においては脂肪組織との関連が注目されている。脂肪組織はACE2の発現量が多く、COVID-19におけるウイルス感染、複製、そして免疫系の活性化、炎症性サイトカイン増幅の主要な場として機能しており、

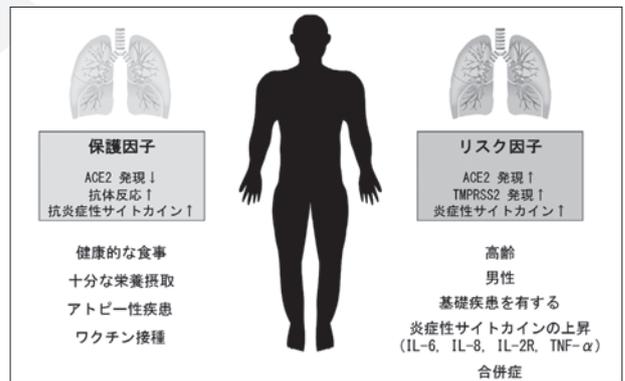


図1. COVID-19重症化における宿主側の保護因子とリスク因子（文献1をもとに作成）

COVID-19の重症化リスクと関連する基礎疾患

悪性腫瘍: 固形がん、血液腫瘍
肥満 (BMI \geq 30)
糖尿病
脳血管疾患
心疾患: 心不全、冠動脈疾患、心筋症
呼吸器疾患: 間質性肺疾患、肺塞栓症、肺高血圧症、気管支喘息、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺高血圧症、嚢胞性肺線維症
感染症: 結核、HIV感染症
肝臓: 肝硬変、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪肝、自己免疫性肝炎
腎臓: 慢性腎臓病
精神: 気分障害、統合失調症、認知症などの神経疾患
妊娠、産褥
喫煙
免疫関連: 臓器移植・幹細胞移植、ステロイドや免疫抑制剤の投与、原発性免疫不全症候群
ダウン症候群

表1. COVID-19の重症化リスクと関連する基礎疾患（文献2をもとに作成）

感染に続く炎症の増強を容易化している可能性がある³。さらに皮下脂肪と比較し、内臓脂肪においてSARS-CoV-2感染に対する感受性がより高く、男性での高い重症化率とも関連する⁴。また、重症化する高齢男性の特徴として血中リンパ球分画が著しく低下しており⁵、獲得免疫系の主役であるT細胞の減少と自然免疫系細胞の過剰により炎症性サイトカインの上昇が引き起こされている⁶。いずれのリスク因子においても「炎症性サイトカインの上昇」が重要なキーワードであり、後述するサイトカインストームが誘導されやすい環境である可能性がある。

重症化の誘導機序：サイトカインストームを中心に

パンデミックの当初より、COVID-19の一部の患者では急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome, ARDS）や多臓器不全などによる死亡が報告されており⁷、それらの患者の血中のサイトカインレベルが上昇していたことから、サイトカインストームが引き起こされていると考えられた。サイトカインストームの明確な定義は存在しないが、「何らかの原因で、血中サイトカインが過剰に産生され、致死性の病態が誘導された状態」を指し、免疫の暴走とも称される。最初に報告された移植片対宿主病（graft versus host disease, GVHD）から⁸、その後血液腫瘍で用いられるキメ

ラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor, CAR) -T細胞療法の副作用、自己免疫性疾患に見られる血球貪食症候群などにおいてサイトカインストームが確認されており、サイトカインストーム自体はCOVID-19に特異的でない病態であるが、いずれも共通して適切な対応をしなければ致死的な経過を辿る。COVID-19におけるサイトカインストームは他の疾患でのそれと比較しリンパ球減少や血栓塞栓症が認められるなど、異なる特徴が認められるが⁹、実臨床では(図2)¹⁰に示されるように、COVID-19の中等症Ⅱ、重症患者の治療指針において、グルココルチコイドや抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブ、ヤヌスキナーゼ (janus kinase, JAK) 阻害薬であるバリシチニブの使用が推奨されており、いずれもサイトカインストームの主要な治療薬であることより、サイトカインストームをいかに抑えられるかが重症化患者の治療戦略として認識されている。

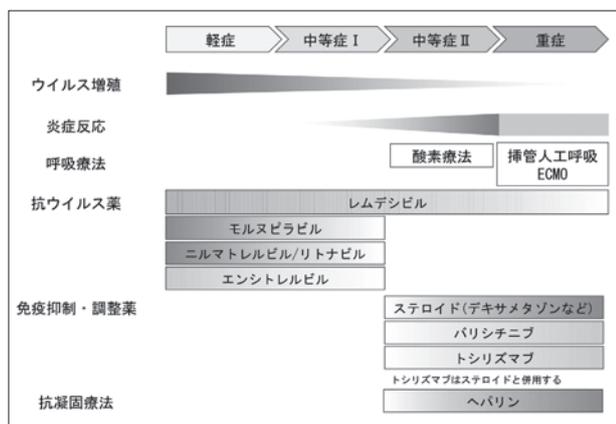


図2. COVID-19における治療指針(文献10をもとに作成)

なぜ一部のSARS-CoV-2感染者においてサイトカインストームが生じるのか未だに十分に解明されていない。想定される機序を(図3)¹¹に示す。

通常の免疫機構によれば、SARS-CoV-2の局所感染はまず自然免疫系の活性化を誘導し、遅れて獲得免疫系が活性化され、この時点でウイルスは排除

され治癒に向かう。しかし、どこかに異常な暴走が生じることでサイトカイン産生が急増しサイトカインストームへ進展する。結果として制御不能な高度の炎症が全身へと波及し、致死的な組織障害をもたらす予後不良と化する。

サイトカインの調節は自然免疫系と獲得免疫系の両者が複雑に絡み合いながら制御されており、不明な部分も依然として多い。初めに自然免疫系に関わる知見を、次に獲得免疫系の主役であるT細胞の活性化から惹起されるIL-6アンブ仮説について解説する。

自然免疫系の活性化はウイルス感染初期に生じ、ウイルス複製過程で生じる病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)、感染した死細胞より多量のダメージ関連分子パターン (damage-associated molecular patterns, DAMPs) がマクロファージや樹状細胞に存在するToll様受容体 (Toll-like receptors, TLR) などのパターン認識受容体 (pattern-recognition receptors, PRRs) に認識されサイトカインが産生される。自然免疫系細胞から誘導される1型IFNは抗ウイルスサイトカインとして知られており、SARS-CoV-2感染時にもウイルス排除の役割を果たしているが、重症患者では1型IFNの応答低下と死亡率の高さにおいて相関関係が認められている¹²。低下の要因として、SARS-CoV-2がコードするORF3 (open reading frames) が1型IFNの誘導を抑制することや¹³、一部の重症化患者では1型IFNに対する中和自己抗体の存在が確認されている¹⁴。これらのIFN応答低下はウイルス排除の遅延を招き、ウイルスの生存・増殖を可能にする。大量に増殖したウイルスにより単球やマクロファージなどの自然免疫系細胞がさらに刺激、活性化されることで過剰なIFNが産生され、様々な炎症性サイトカインやケモカインの産生が誘導されると考えられている(図4)¹⁵。組織では自然免疫系の活性化と併せて、非免疫細胞が自然免疫系から産生されるサイトカインを受け取って反応が生じる。その主体が我々が2008年に発見した炎症誘導機構であるIL-6アンブである。元々は、IL-6アンブとは、活性化したCD4⁺T細胞などから産生されるサイトカインが、

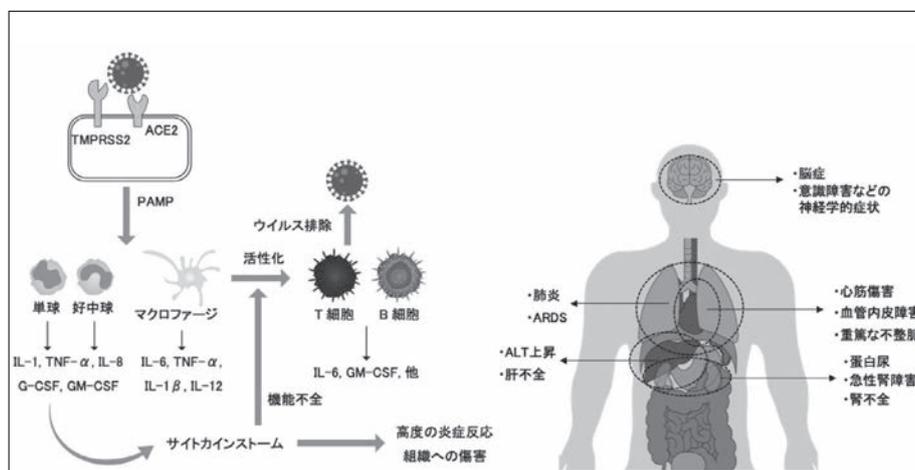


図3. COVID-19感染時のサイトカインストーム誘導機構(文献11をもとに作成)

線維芽細胞や血管内皮細胞などの非免疫細胞におけるNF- κ B経路とSTAT3経路を同時に活性化することにより過剰なNF- κ Bシグナルの活性化を誘導し、相乗的にIL-6および炎症性サイトカイン、ケモカイン、増殖因子を増加させる機構として発見された(図5)¹⁶。産生されたIL-6はさらにSTAT3経路を活性化させることでIL-6アンブを持続的に活性化し、このポジティブフィードバック機構は最終的にサイトカインストームを惹起する。

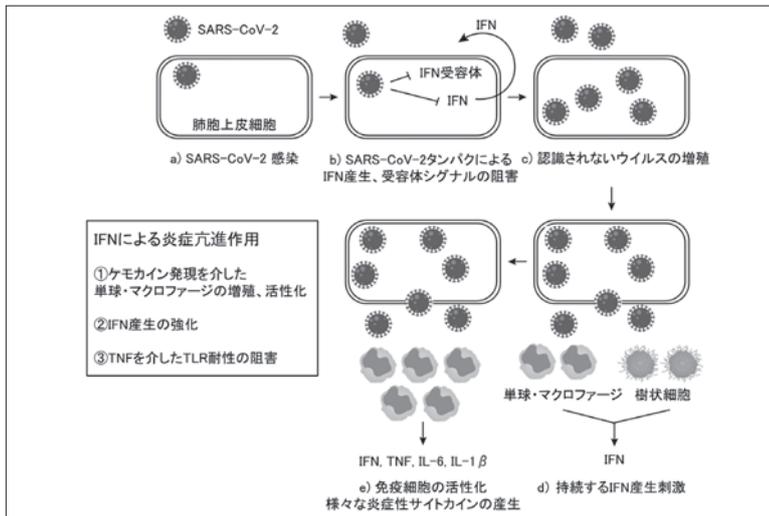


図4. SARS-CoV-2感染における1型IFN反応低下がCOVID-19重症化に寄与する仮説(文献12をもとに作成)

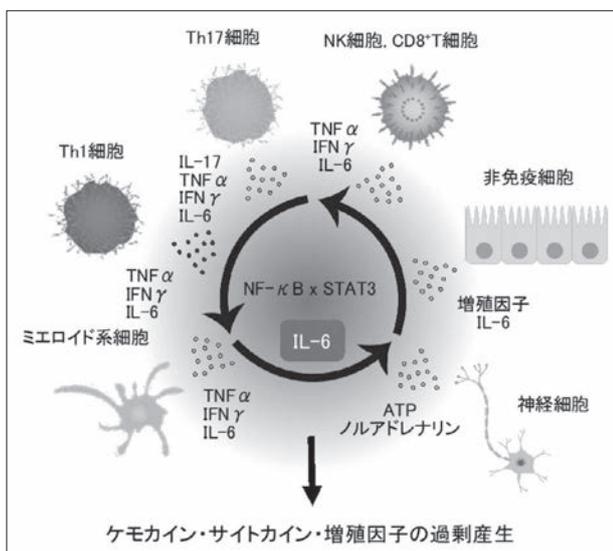


図5. IL-6アンプの概略図(文献16をもとに作成)

SARS-CoV-2感染時の血管内皮細胞を含む非免疫細胞内でのIL-6アンプ誘導機構として、1つ目にウイルス感染初期にPAMPsやDAMPsが自然免疫系細胞のPRRsに認識されて引き起こされるNF-κB経路の活性化と産生されたIL-6によるSTAT3経路の同時活性化、2つ目にSARS-CoV-2感染に特異的なAng II-アンジオテンシン受容体1(AT1R)経路によるNF-κB経路、STAT3経路の同時活性化である(図6)¹⁷。ACE2に結合したSARS-CoV-2は、膜型セリンプロテアーゼであるTMPRSS2の活性化により切断されて生じるスパイク(S)タンパク質を介してエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれる。非感染時にはACE2がAng IIを分解することで血中Ang II濃度が一定に保たれるが、感染時はウイルスと同時に細胞表面のACE2が細胞内に取り込まれるため体内のAng II濃度が上昇する。分解されず蓄積したAng

IIはAT1Rと結合することで、さらに非免疫細胞内のNF-κB経路の活性化、メタロプロテアーゼADAM17の活性化、膜型IL-6受容体(IL-6Rα)から可溶性IL-6Rα(sIL-6Rα)の切断を引き起こす。sIL-6RαはIL-6と複合体を形成し、IL-6受容体のシグナル伝達分子であるgp130を発現している様々な非免疫細胞(血管上皮細胞、線維芽細胞、肺胞上皮細胞など)に作用してSTAT3経路を活性化する。加えてADAM17は膜上の上皮細胞増殖因子(EGF)ファミリーや膜型TNF-αを切断することでNF-κB経路を活性化する。このようにして過剰なNF-κBとSTAT3の同時活性化が起こり、より強力にIL-6アンプが活性化されることでサイトインレベルの過剰産生が誘導される。血中に流れるウイルスは

ACE2を発現する全身の血管内皮細胞、組織における線維芽細胞、尿管管上皮細胞、ケラチノサイト、外分泌細胞などIL-6アンプが生じやすい組織特異的細胞において同様の機序で炎症を誘導し、結果としてサイトカインストームを発症しARDSや多臓器不全、血栓塞栓症などの致命的な病態を引き起こされる。重症患者の治療で用いられるトシリズマブやバリシチニブはこのIL-6を治療標的としている治療薬であり、IL-6アンプを背景とした重症化を裏付ける根拠となっている。

重症化予防のために

重症化率の低下の背景にワクチン接種の普及とウイルス変異株の出現がある。最も多大な貢献に寄与したワクチンであるが、この先のワクチン戦略は不透明であり、いつまで継続的に接種すべきが明らかでない。繰り返されるウイルスの変異はウイルスの持つ病原性や免疫回避能力の変化をもたらした。これまでの死亡率の推移を振り返ると、オミクロン株はまさに病原性が低下した変異株と言えるが、ウイルス側の要因として肺内での増殖能が低下したためと考えられている¹⁸。一方で、2023年に入り、オミクロン株の亜系統同士が組み

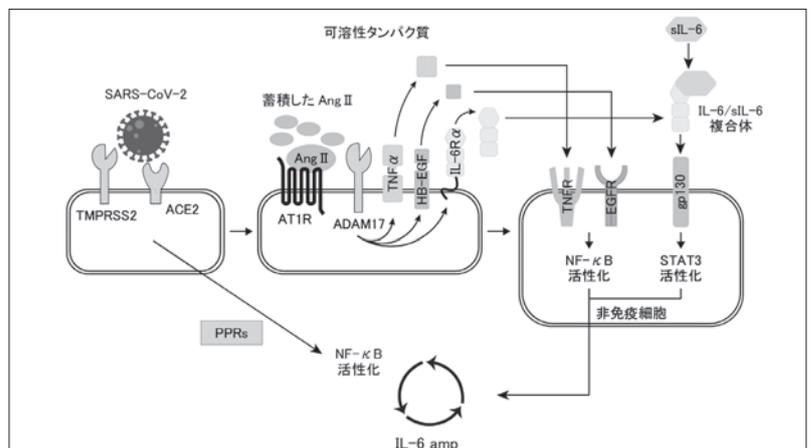


図6. SARS-CoV-2感染における肺局所で生じるIL-6アンプの誘導機序(文献17をもとに作成)

合わさったXBB系統などの新たな変異株に置き換わりつつあり、既感染者やワクチン接種者においても免疫回避機構が強化されている。絶えず感染性や病原性が変化する中で、重症化を取り戻すウイルス変異株が出現する可能性は常にあり、継続して注意しなければならない。

最後に

日本においてもCOVID-19に対するパラダイムシフトを迎えている。COVID-19が2類相当から5類へ変更することが正式に決定したが、「with コロナ」時代に突入した後も、予防が最も有効な感染症対策であることに変わりはない。自主的に感染を防ぐための行動をとり、特に重症化リスクの高い高齢者に感染が及ばないようにするなどの配慮が重要である。

参考文献

1. J. J. Zhang, X. Dong, G. H. Liu, Y. D. Gao, Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol* 64, 90-107 (2023).
2. US CDC. Science Brief: Evidence used to update the list of underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19. 15 June 2022.
3. I. L. Kruglikov, P. E. Scherer, The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. *Obesity (Silver Spring)* 28, 1187-1190 (2020).
4. T. D. Saccon et al., SARS-CoV-2 infects adipose tissue in a fat depot- and viral lineage-dependent manner. *Nat Commun* 13, 5722 (2022).
5. X. Zhang et al., Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature* 583, 437-440 (2020).
6. C. Lucas et al., Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature* 584, 463-469 (2020).
7. P. Mehta et al., COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 395, 1033-1034 (2020).
8. J. H. Antin, J. L. Ferrara, Cytokine dysregulation and acute graft-versus-host disease. *Blood* 80, 2964-2968 (1992).
9. N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun, Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 18, 844-847 (2020).
10. 厚生労働省, 新型コロナウイルス感染症COVID-19 診療の手引き 第9.0版, 2023
11. S. Li et al., Edible and Herbal Plants for the Prevention and Management of COVID-19. *Front Pharmacol* 12, 656103 (2021).
12. J. Hadjadj et al., Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 369, 718-724 (2020).
13. G. Liu et al., ISG15-dependent activation of the sensor MDA5 is antagonized by the SARS-CoV-2 papain-like protease to evade host innate immunity. *Nat Microbiol* 6, 467-478 (2021).
14. P. Bastard et al., Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol* 6, (2021).
15. Y. M. Kim, E. C. Shin, Type I and III interferon responses in SARS-CoV-2 infection. *Exp Mol Med* 53, 750-760 (2021).
16. H. Ogura et al., Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity* 29, 628-636 (2008).
17. T. Hirano, M. Murakami, COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity* 52, 731-733 (2020).
18. U. Timilsina, S. Umthong, E. B. Ivey, B. Waxman, S. Stavrou, SARS-CoV-2 ORF7a potently inhibits the antiviral effect of the host factor SERINC5. *Nat Commun* 13, 2935 (2022).

新型コロナウイルス感染症関連情報

新型コロナウイルス感染症に関する日本医師会からの通知等は、北海道医師会ホームページ「医師の皆様へー感染症情報」に掲載しています。

URL : <http://www.hokkaido.med.or.jp/doctor/infection.html>