

特集

大阪府医師会学術講演会  
感染症シリーズ

# 新型コロナウイルス感染症とワクチン： 誤解と正解

近畿大学医学部免疫学教室主任教授  
宮澤 正顯



この記事は、令和4年5月12日に会場およびオンラインで開催された大阪府医師会学術講演会の模様をまとめたものです。

## 新型コロナウイルスは「未知のウイルス」なのか？

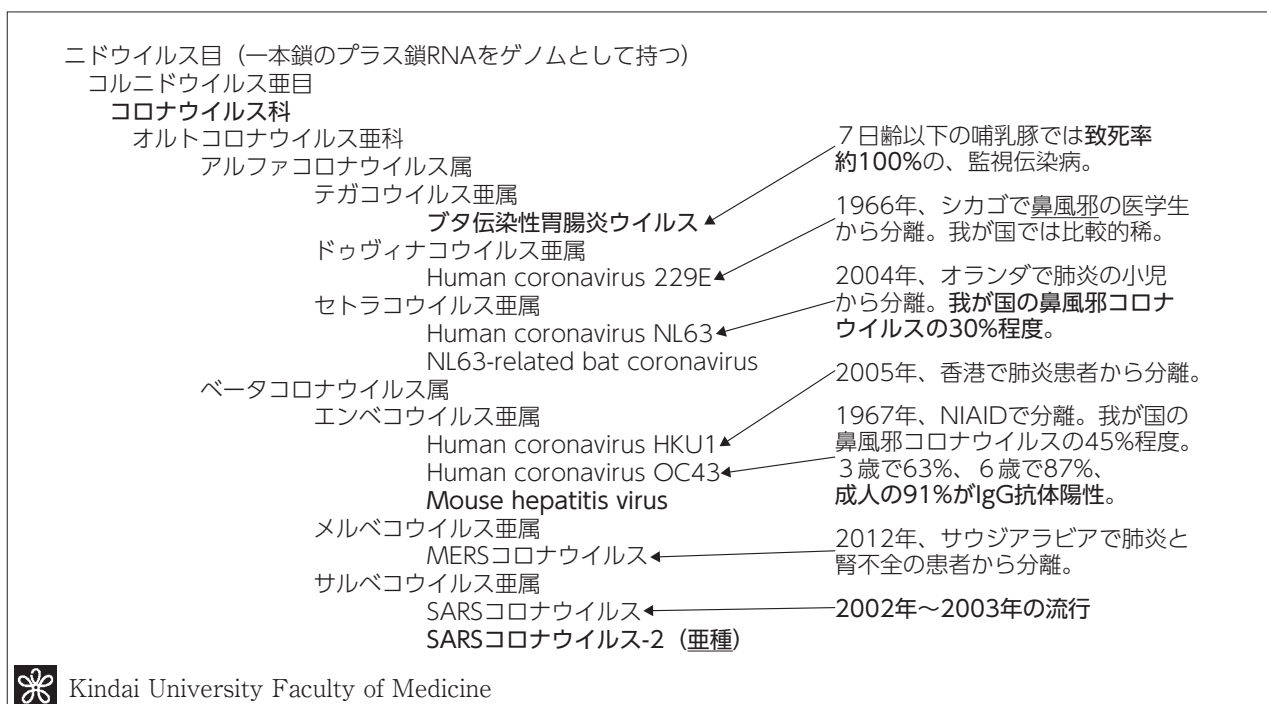
新型コロナウイルスの蔓延初期にマスコミなどでよく言われたのが、「未知の新型ウイルスが出た」ということですが、コロナウイルスは、今まで全くなかった未知のウイルスではなく、ごくありふれた病原体です。コロナウイルスは、一本鎖のRNAをゲノムに持つウイルスです。そのウイルスゲノムは一本鎖のプラス鎖で、それ自体がメッセンジャーRNAとしてタンパク質をコードできるというタイプで、この種のウイルスはニドウイルス目に分類されます。このニドウイルスの仲間コロナウイルス科があり、そこにオルトコロナウイルス亜科という分類群があります。この中にアルファコロナウイルスとかベータコロナウイルス、そしてガンマコロナウイルスやデルタコロナウイルスがあります。このアルファコロナウイルスやベータコロナウイルスの仲間に哺乳類や人間にも



感染するウイルスの仲間がいるわけです。

コロナウイルスは、人間のウイルスとしてはあまり認知されていなかったのですが、家畜伝染病の病原体として昔から重要視されていました。人間に感染して病気を起こすようなコロナウイルスが見つかったのは1960年代からで、最初期の例としてはアルファコロナウイルスに属するヒトコロナウイルス229Eというのがあります。これは、シカゴの大学で風邪を引いていた医学生から分離されたもので、これが最初にヒトからコロナウイルスが分離された例です。

(図1)



それに続いて、1967年に鼻風邪コロナウイルスの仲間OC43が分離されました。これは、人間の鼻風邪コロナウイルスとしてはありふれたもので、日本では鼻風邪コロナウイルスの45%ぐらいがOC43の仲間です。子どもの頃から感染を繰り返し、成人では91%がIgG抗体陽性と言われています。また、同じ人が何回もこのウイルスに感染を繰り返していることが知られています。

2002年から2003年にかけてSARSコロナウイルスという急性の呼吸器感染症を起こすウイルスが出ました。これは旅行などを通じて全世界に拡がり、特に北米で数多くの死者が出ました。しかし、このウイルスは、出現して間もなくから変異を起こして、感染力、病原性が低下し、1年ぐらいの間に消えてしまいました。

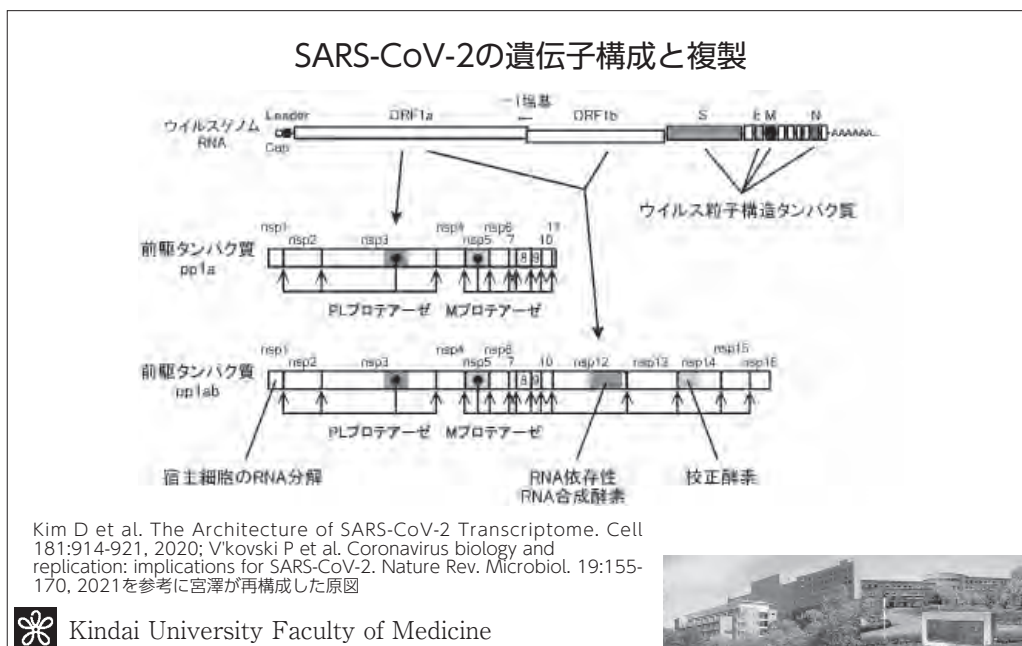
その後、新たなヒトの病原性コロナウイルスとしてNL63が分離されました。これも鼻風邪コロナウイルスの仲間、我が国における鼻風邪コロナの大体30%がこの仲間です。それから、香港で肺炎の患者からベータコロナウイルスの仲間であるHKU1が分離されました。記

憶に新しいところでは、2012年にMERSのコロナウイルスが分離されました。致死率はSARSよりも高いのですが、感染の拡がりには及んでいません。旅行などで感染した例はありますが、どちらかと言うと風土病的に分布しているウイルスです。その後、2019年に出てきたのが新型コロナウイルスですが、これは遺伝子の塩基配列から分類しますと、SARSコロナウイルスの亜種に分類されます。したがって、未知の新型ウイルスということではないということです。(図1)

### コロナウイルスの複製

コロナウイルスは、非常に長い一本鎖RNAのゲノムを持っています。ヒトに感染するコロナウイルスのRNAゲノムのサイズは大体3万塩基です。これは、RNAウイルスのゲノムとしては一番長いと言っていいと思います。ポリAがついたメッセンジャーRNAの構造をしており、ウイルスが細胞の表面に取りついて取り込まれると、ウイルス粒子から放出されたゲノ

(図2)



ムそれ自体から最初のウイルスタンパク質が翻訳されます。ウイルスゲノムの上流5'側3分の2が非構造タンパク質の遺伝子で、ウイルスの複製に関与するタンパク質をコードしています。

1 a、1 bという2つのオープンリーディングフレームからそれぞれタンパク質が合成されるのですが、1 aのオープンリーディングフレームの産物は、前駆体のタンパク質を分解して小さなタンパク質をいくつもつくるのに使われる酵素（プロテアーゼ）を含みます。

1 aと1 bの間には1塩基分の読み枠のずれがあり、このRNAを翻訳する時に1塩基分、元に戻るというフレームシフトが起こりますと、1 aと1 bの読み枠をつなげた大きな前駆体タンパク質（pp1ab）がつくられます。これがプロテアーゼで分解されると、RNA依存性RNAポリメラーゼというウイルスのゲノムを複製する酵素ができます。

これだけではないのがコロナウイルスの特徴で、このRNA依存性RNAポリメラーゼのほかに、pp1abの分解された産物の中に非構造タンパク質14番があり、これがエクソリボヌクレアーゼの機能を持っていて、校正酵素です。RNAのゲノムを複製する途中で間違っただけで塩基置換が起こると、それを取り除いて正しい塩基に置き換えるというシステムをコロナウイルスは持っています。（図2）

## 新型コロナウイルスは 変異しやすい？

よくテレビなどで「新型コロナウイルスはRNAウイルスなので変異しやすい」と聞かれますが、これは間違いです。RNAウイルスの仲間には、コロナウイルスのほかにマイナス鎖の一本鎖RNAから成るゲノムを持つ

たインフルエンザウイルスがありますが、感染細胞で1回ウイルスが複製する間にどれだけの塩基置換が起こるかというデータを調べてみると、実はコロナウイルスはインフルエンザウイルスに比べてはるかに変異を起こしにくいのです。これはなぜかと言いますと、コロナウイルスでは複製の過程で上記の校正酵素が機能するためです。コロナウイルスは30キロベースという非常に大きなゲノムを持っていますので、こういう機能がなければ複製していく間にどんどん変異が起こって、複製欠損性、増えることのできないウイルスができてしまいます。ですから、コロナウイルスというのは変異を起こしにくいウイルスであるというのが正解です。新型コロナウイルスはRNAウイルスだから変異しやすいというのは誤りです。

新型コロナウイルスの多数の分離株について、互いのゲノムのどこにどのような塩基置換があるかを系統樹に整理すると、最初の武漢株のゲノムのどこに塩基置換が入り、それを持ったウイルスの子孫が広がっていく間に次にどこに新たな塩基置換が加わったか、またそれらの塩基置換を持ったウイルスの子孫に続いてどのような塩基置換が加わったかという経過を示す分岐群（クレード）ができます。これについて一時期、「変異種」という言葉をマスコミが使いまして、ウイルス学者は、「単なる分岐群」だと強調しました。例えば武漢から最初の新型コロナウイルスが出てごく初期に出現した分岐群について、L型、S型などと騒がれました。実はL型の方が祖先型で、それに小さな塩基置換が加わった分岐群がS型なのですが、その後L型にあるところでスパイクのタンパク質のD614G（614番目のアスパラギン酸がグリシンに変わった）変異が加わったG型が出て、その変異を持ったものにさらに別の変異が加わった子孫の群ができました。例えばGR型とかGH型という

ものが出てきたのです。GR型は、日本で優勢になった時期がある型です。こうした分岐群の中に、ベータ（B1.351）、アルファ（B1.1.7）といった株が出てくることが起こりました。（図3）

2年前の春、日本でお花見の時期に感染が急拡大したという出来事がありました。あの時に増えたのは、ヨーロッパ由来のGR型です。2020年の春には、日本で分離されるウイルスのほとんどがGR型になったのですが、全世界で見ると決して主流ではない。なぜ日本でGR型がドミナントになったかと言いますと、この時期に日本から卒業旅行でヨーロッパに行かれた方がたくさんいまして、そういった方達がGR型を持ち帰り、お花見や歓送迎会などで拡がりました。これをファウンダーエフェクトと言いまして、GR型が持っている生物学的性質で拡がったのではなく、それを持ち帰った人達の行動によって流行したわけです。

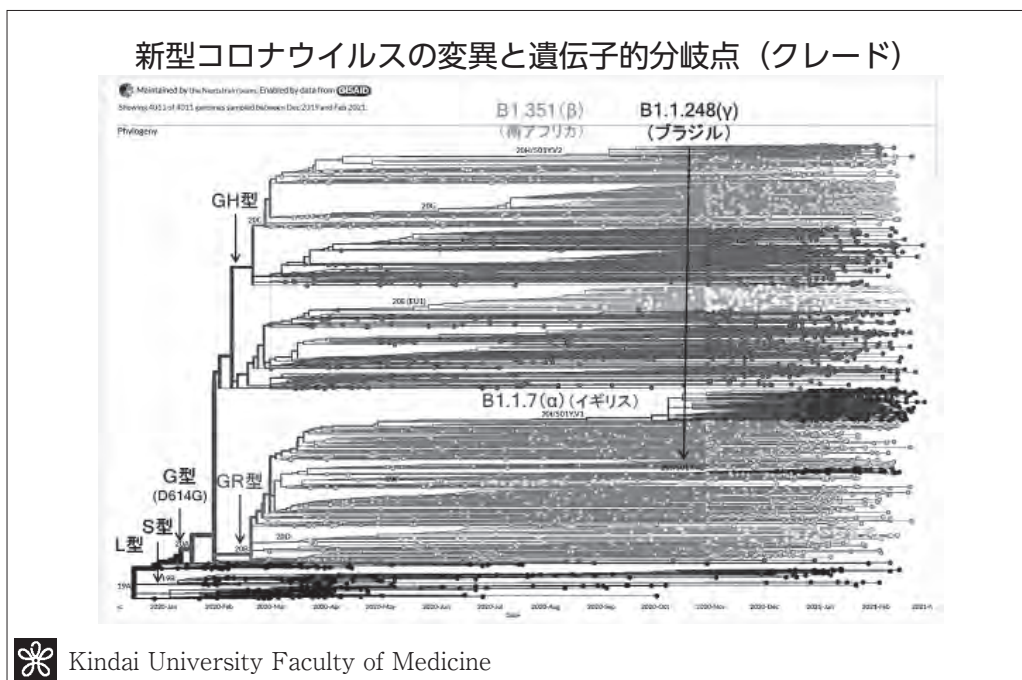
その後、大騒ぎになったのがB1.1.7です。ちょうどこの時期、2020年の秋口から、日本では

それまで制限していた外国からの旅行をある程度開放しました。その頃の分離株の遺伝子型を調べると、アジアの特にフィリピン周辺のB1.1.7から分岐した子孫が日本に入っていました。複数の波で持ち込まれたことが分かります。このようにウイルスの遺伝子型を調べると、それが拡がる要素というのは、感染力が何倍とか、必ずしもそういう話だけではないということです。オミクロン株についても感染力や細胞間の伝達力の強さとか、それだけで集団における拡がりの程度が決まるわけではありません。拡がりを防ぐためには、ほかの背景も考える必要があります。

### オミクロン株出現の異常性

実は、オミクロン株は非常に不思議な株です。もともとはGR型の祖先から枝分かれしたのですが、例えば先ほどのアルファ株のように、GR型から少しずつ変異が加わって拡がったという形ではありません。祖先のGR型の子

(図3)



孫からオミクロン株の出現までに非常に多くのアミノ酸の置換などの変異が起こっており、突然出現したということはありません。恐らくGR型の子孫のウイルスからアルファなどと同じように1段階ずつ変異が積み重なってオミクロンに相当するものが出ているはずで、これだけのアミノ酸置換がある株は、何度も何度も枝分かれして出現するというのが普通です。ところが、オミクロンについてはある日突然検出されるようになって、その後は人から人に伝わる間にだんだん変異が増えて分岐群が広がっていく、こういう増え方をしています。

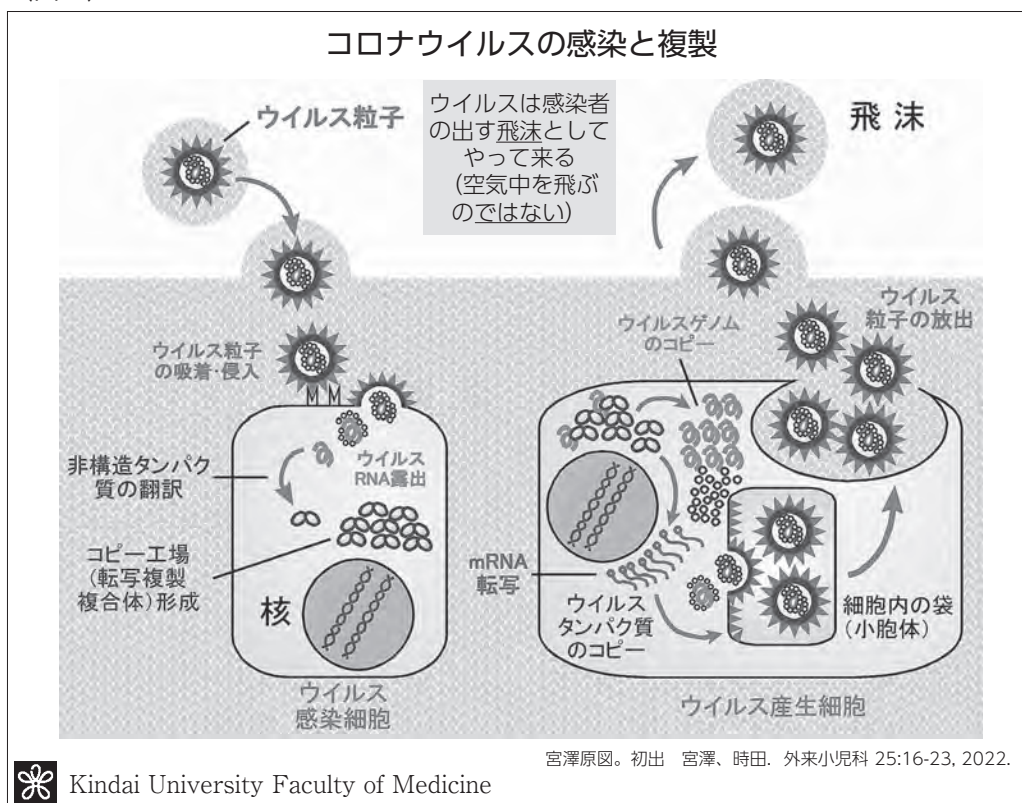
突然たくさんの変異を獲得したウイルスが出て、ある時突然増え始めるということはありません。オミクロン株が出現した地域分布を考えると、南アフリカで恐らくHIVに感染して免疫抑制状態にあるような患者さんの中でオミクロン株の祖先が持続感染し、その人の体内で1年ぐらい時間をかけて変異が積み重な

り、それがあつ時ほかの人に伝わつて拡散した、と考えられます。

## コロナウイルスの感染

新型コロナウイルスの感染経路は、感染者が呼気中に出す飛沫です。ウイルス粒子の直径は不織布マスクの編み目よりもずっと小さいのでマスクにフィルター効果は無いというようなことをおっしゃる方が時々いらっしゃいますが、それは間違いです。ウイルス粒子は、感染した細胞から出る時に必ずその細胞の周りの水分、呼吸器の粘膜の上皮であれば、呼吸器の粘液の中にウイルス粒子が出て、これに呼気の風が当たることによって波立ちが起こって飛沫ができるという形で出てきます。したがって、ウイルス粒子が裸で空気中を飛んでくることはあり得ません。必ず飛沫という水滴の中に粒子がある形でやってきます。飛沫と細胞外液が融合する

(図4)



と、ウイルス粒子が細胞の表面にくっついて、エンドサイトーシスを通して粒子の中のヌクレオカプシドが細胞質に放出されます。

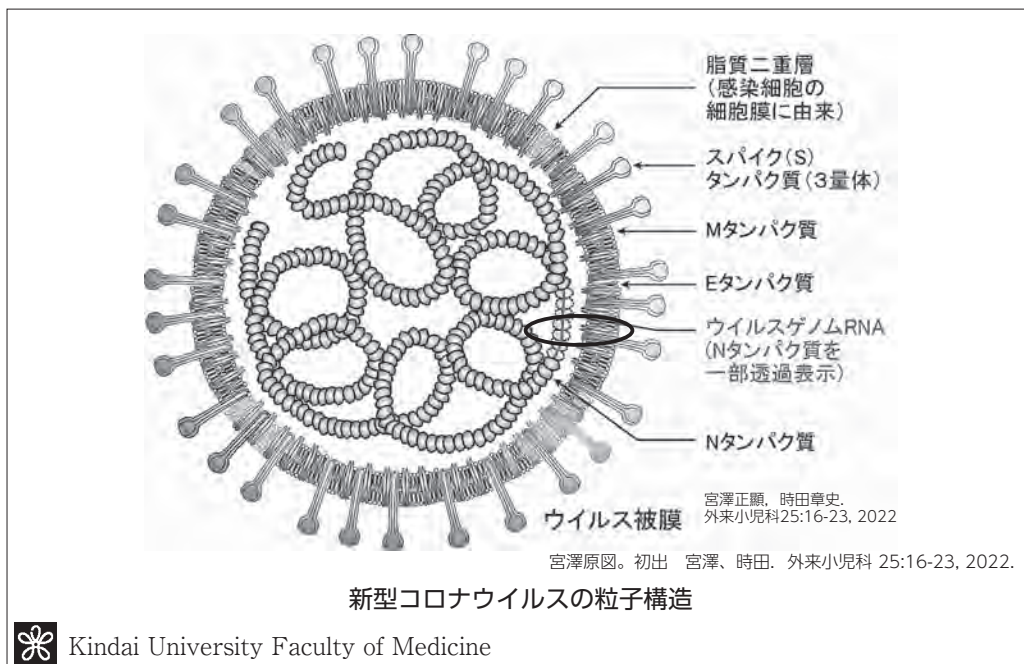
前述の通り、コロナウイルスのゲノムそのものがメッセンジャーRNAとしての構造を持っています。そして、ウイルスの細胞内侵入後、最初に起こることが、ウイルスのゲノムの上流3分の2を占める部分からできる非構造タンパク質の翻訳で、これがウイルスの転写と複製を行う転写複製複合体というものをつくります。ウイルスのコピー工場ができると想像していただいて、この中でウイルスのゲノムをまず増やす、こういう作業が行われます。ウイルスのゲノムのコピーがたくさんできると、そこから構造タンパク質のメッセンジャーRNAがつくられて、そのメッセンジャーRNAがウイルスのタンパク質をつくらせる。これがゲノムRNAの周りを覆って、小胞体構造の内腔にできたウイルス粒子が輸送小胞を介して細胞表面に運ばれ、感染細胞から飛び出してくる。まず、ゆっくりとした準備期間があって、この期間にウイルスゲノムを増やし、それから小胞体

のような袋の中に一気にたくさんのウイルス粒子をつくる、こういう特徴を持つのがコロナウイルスの増え方です。(図4)

新型コロナウイルスは、表面に被膜——エンベロープを持っており、そこにスパイクのタンパク質が埋め込まれています。被膜には細胞膜に由来する脂質二重層があり、そこにスパイクタンパク質やMタンパク質、Eタンパク質と呼ばれる被膜を構成するタンパク質が埋め込まれています。その内部に、ウイルスゲノムにヌクレオカプシドタンパク質が結合したものが入っています。(図5) 私自身もよくこういう模式図を書きますが、この図に書かれていないものがありまして、それは水分子です。

エンベロープというのは脂質二重層で、水になじみやすい親水性の頭部と疎水性の尾部を持っているリン脂質の仲間で膜構造を形成しています。二重層の内部は疎水性で、細胞の内側、ウイルス粒子の内側、そして外側は全部親水性です。そこには水分子がたくさんあって、水分子があるから脂質二重層の構造も保たれているし、タンパク質の立体構造も保たれています。

(図5)



水がなければ被膜もSタンパク質も構造が維持できず、感染性は維持できないということになります。(図6)

このウイルスですが、被膜のところにSタンパク質が埋め込まれていまして、これが一番多いタンパク質のように思われがちですが、実はヌクレオカプシドがウイルス粒子当たりの数としては一番多いタンパク質です。したがって、抗原検査を行う時はこのNタンパク質を検出するのが一番感度が高いということになります。

それと、Nタンパク質はウイルスに感染した時にだけつくられるものです。今のワクチンは、スパイクタンパク質を集めたもの、あるいはスパイクのタンパク質を発現するメッセンジャーRNAを使ったワクチンですから、ワクチン接種でSタンパク質に対する免疫応答は誘導できますが、ヌクレオカプシドに対する免疫応答は誘導できません。したがって、ワクチンによる免疫反応なのか、感染に対する免疫反応なのかを区別するにはNタンパク質を用いるということになります。我が国では、去年の12月の段階では、どの年代でもNタンパク質に対する抗体の保有率は多くても3%程度でしたが、オ

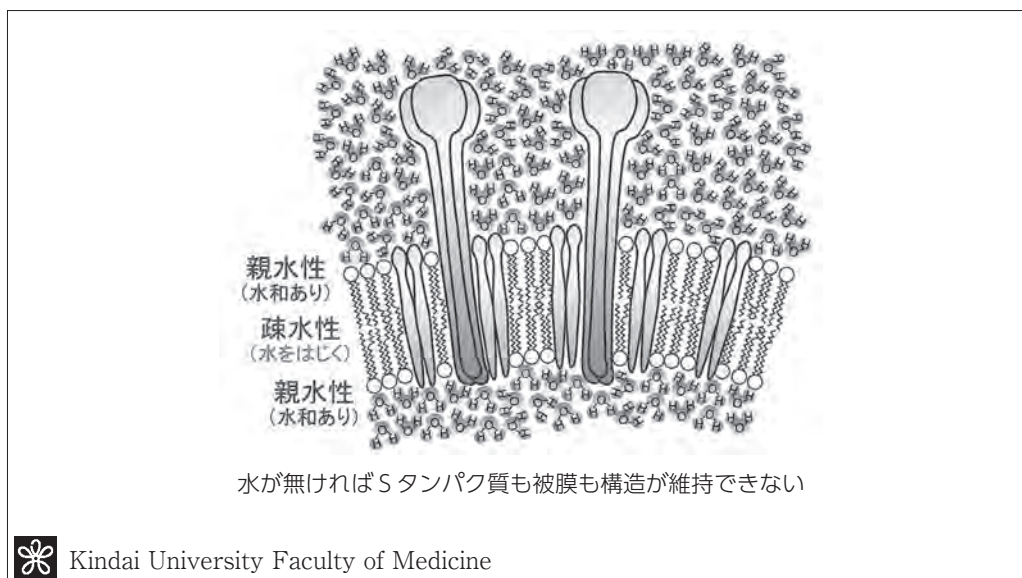
ミクロン株の流行に伴って、現在、50代ぐらいまでの人達の大体5%がNタンパク質に対する抗体を持っています。

## 新型コロナウイルスとインフルエンザウイルス

コロナウイルスは、ウイルスゲノムが翻訳されることによってまず転写複製複合体をつくります。それからウイルスゲノムの複製およびメッセンジャーRNAへの転写と進むため、ウイルスが増え始めるのが非常にゆっくりであるということが一つの特徴です。もう一つは、転写複製複合体というのは、非常に多くの種類のタンパク質が集まった大きな複合体で、しかも細胞の核の近く、核膜に接するところに行きます。隠れた場所でそれが起こるため、ウイルスのRNAが複製されているということが感染細胞自身によって検知されにくい、こういう特徴があります。

ウイルスのRNAが増える時には、RNAとRNAのくっついた二本鎖RNAができて、それが検知されると細胞がインターフェロンなどを

(図6)





つくりますが、実はコロナウイルス感染の初期は、隠れた転写複製複合体の中でウイルスのゲノムの複製が起きているため、細胞が持っている二本鎖RNAのような病原体のパターンを認識する機構で新型コロナウイルスが増えているということを検出しにくいということになります。このために、新型コロナウイルスの感染初期は、病原体パターンを認識してつくられるインターフェロンがあまり多く産生されないという特徴が生じます。

意外に思われるかもしれませんが、新型コロナウイルスは炎症を起こしにくいウイルスです。このため、無症候性感染が多くなります。これはインフルエンザとは大きな違いです。インフルエンザウイルスは、感染すると上気道の粘膜で急速に増えます。感染から1日ちょっと経った段階がウイルス複製のピークというぐらい急激に増えるのが特徴です。しかも、細胞質の中で複製の中間体がたくさんできますので、あっという間に炎症反応が起こります。それに伴って、感染の翌日から2日後にはピークを迎える形で大量のサイトカインが産生されます。この大量のサイトカインによって発熱、悪寒、筋肉痛というインフルエンザの症状が出ます。一方、サイトカインが大量に産生されることによってウイルスの複製はすぐに抑えられていきます。インフルエンザウイルス感染の特徴というのは、実は非常に炎症を起こしやすいということです。

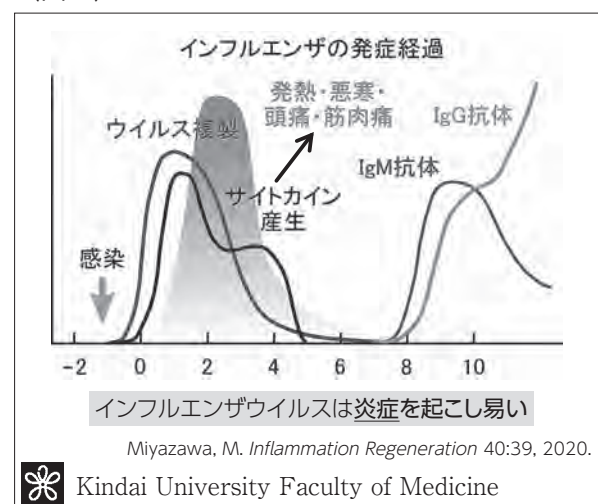
インフルエンザウイルスの感染によってどのように炎症が起きるかと言うと、ウイルスが細胞内で複製すると、二本鎖RNAのようなウイルスだけが持つ構造パターンを認識して細胞内のパターン受容体が活性化し、例えばI型インターフェロンの遺伝子が発現します。そうすると、I型インターフェロンは、周囲にある未感染細胞の受容体に結合して、インターフェロン

によって誘導されるいくつかの遺伝子が働きます。そういったものの中にはウイルスのRNAを分解するようなRNA分解酵素などもあり、最初に感染した細胞がたくさんのI型インターフェロンをつくると、周りにある細胞が感染抵抗性状態になります。インフルエンザウイルスの場合にはこれが急激に起こります。感染直後からウイルスがたくさん複製され、それに反応してサイトカインが大量につくられますから、周囲の細胞がいわゆる炎症性サイトカインを放出し、熱や痛みが出るわけです。

では、いわゆる獲得免疫反応はいつ起こってくるかということ、ウイルスの複製が終わった後にIgM抗体、IgG抗体が出てきますので、インフルエンザの場合は抗体が出る前にウイルスが消えてしまっているというわけです。(図7)

つまり、インフルエンザウイルスというのは、それが上気道に感染した場合には、獲得免疫反応が起こることによって排除されるのではなくて、自然免疫の反応によって排除される。要するに、感染が起こった上気道の局所で大量のサイトカインが産生されることによって粘膜が感染抵抗状態になって、それ以上ウイルスが広がらなくなります。もちろん最初に感染した粘膜の上皮の細胞は障害されるわけですが、上

(図7)



気道の粘膜上皮細胞は再生力が強くて、感染後2日目には上皮の再生が始まっているという病理学的なデータもあります。こうして自然免疫によって治ってしまうというのがインフルエンザです。

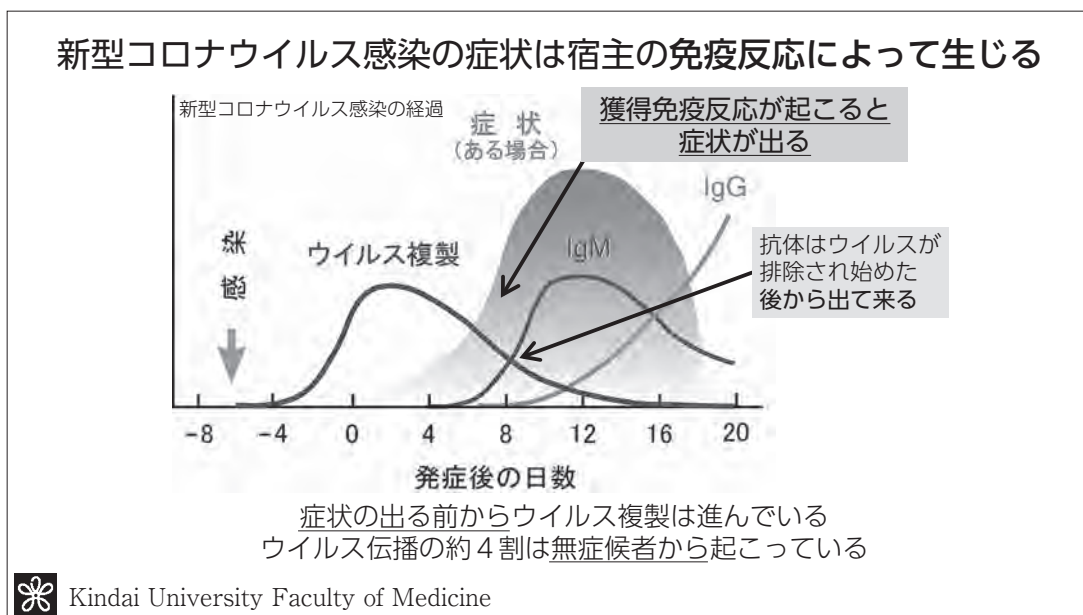
ただし、インフルエンザも上気道から下気道、そして肺へと炎症が広がる場合があります、そうすると死亡につながります。普通のインフルエンザ感染の場合に肺炎まで起こさずに治ってしまう理由は、Tリンパ球という細胞の働きです。Tリンパ球は感染から4～5日ぐらいすると活性化し始めます。特にワクチンを受けていた場合には、以前にインフルエンザの抗原を認識してメモリーになっているTリンパ球が体内に残っています。そういったものが活性化し、上気道から下気道へのウイルスの拡がりを抑え、早い段階で感染細胞を排除します。

例えば2009年に豚インフルエンザ由来の新型インフルエンザウイルスでパンデミックが起きました。普通のインフルエンザでは高齢者のほうが肺炎を起こしやすいのですが、その時は、高齢者のほうが死亡率は低かったということが知られています。なぜかという、以前に

同じようなパンデミックを経験した高齢者は、何十年経ってもメモリー細胞を残しているからです。メモリー細胞ですから、ウイルスが入ってきた直後により早くより強い反応を起こして、それによって上気道から下気道へウイルスが拡がるのを抑えていた。だから、メモリーを持っていた高齢者の死亡率は低かった、こういうことが分かっています。このように、肺炎を起こすのを防いでいるのはTリンパ球だということがインフルエンザの例では分かっています。

一方、新型コロナウイルスは、ゆっくりと増えていきます。症状が出ない人が多いのは、ウイルスが増えることそのものによって強い炎症は起こらないというのが特徴だからです。症状が出るのは、獲得免疫反応が起こってくる頃です。症状が出る前はウイルスの増え方はゆっくりですが、転写複製複合体が出来上がると一気にコピーし増えていきます。それに対して免疫反応が起こって、ウイルスの複製がだいぶ下がってきた時期に症状が出ます。つまり、獲得免疫反応が起こると症状が出るというのが新型コロナウイルスの場合です。(図8)

(図8)



さらに、ウイルスの複製と免疫反応の経過を見ますと、実は抗体が出てくるのはウイルスの複製が抑えられ始めた後なので、ある意味で言うと、抗体が出てくるのはウイルスの複製が抑えられた結果と見ることもできます。

---

## Tリンパ球が 細胞の遺伝子発現を監視

---

ウイルスに感染した時に獲得免疫反応が起こってくると、ウイルスが次第に排除されていきます。2度目に同じウイルスが入ってきた時には、より早くより強い反応が起こってウイルスを早期に排除してしまいます。この際、「ウイルスの侵入に対して次第に免疫反応が強くなる」とか、「二度目の侵入に対してはより強い反応が起こる」という時、どうしても皆さん抗体に目が行きますが、必ずしも正しくない。なぜかという、抗体でウイルスに感染した細胞を排除するのはなかなか難しいからです。ウイルスが細胞に感染する時というのは、新型コロナウイルスだと細胞の表面にある受容体にスパイクがくっついて細胞に吸着して入ってくるのですが、スパイクのタンパク質の表面を抗体が覆うことによって、受容体として働く細胞表面の構造への結合を防ぐ。つまり、抗体が出てくれば、確かに感染した細胞から周りの細胞への感染の拡がりは抑制できるでしょう。あるいは、ウイルス粒子の表面に抗体が結合して凝集物をつくることで単球やマクロファージがそれを処理するでしょう。こういうことは起こりますが、ウイルス粒子の次の細胞への吸着が抑えられたとしても、すでにウイルスをつくっている細胞は排除できません。あるいは、細胞同士が上皮細胞のようにお互い同士密着しているところだと抗体が間に入る余地がなくて、細胞から細胞へという形でウイルスが拡がってしま

う。これは抗体では防げないということになります。

つまり、感染の収束には、ウイルスコピー工場になっている感染細胞を排除しなければならず、それをするのは抗体ではないだろうとなるわけです。Bリンパ球は、自分がつくる予定の抗体を細胞表面に受容体として出します。そこに抗原が入ると、抗体産生細胞に分化するのですが、末梢血を流れているリンパ球の中で抗体産生細胞の元になるBリンパ球というのは少数派で、大部分は細胞表面に抗体を受容体として持っていないTリンパ球です。このTリンパ球は、体中の生きた細胞の遺伝子発現を監視しています。

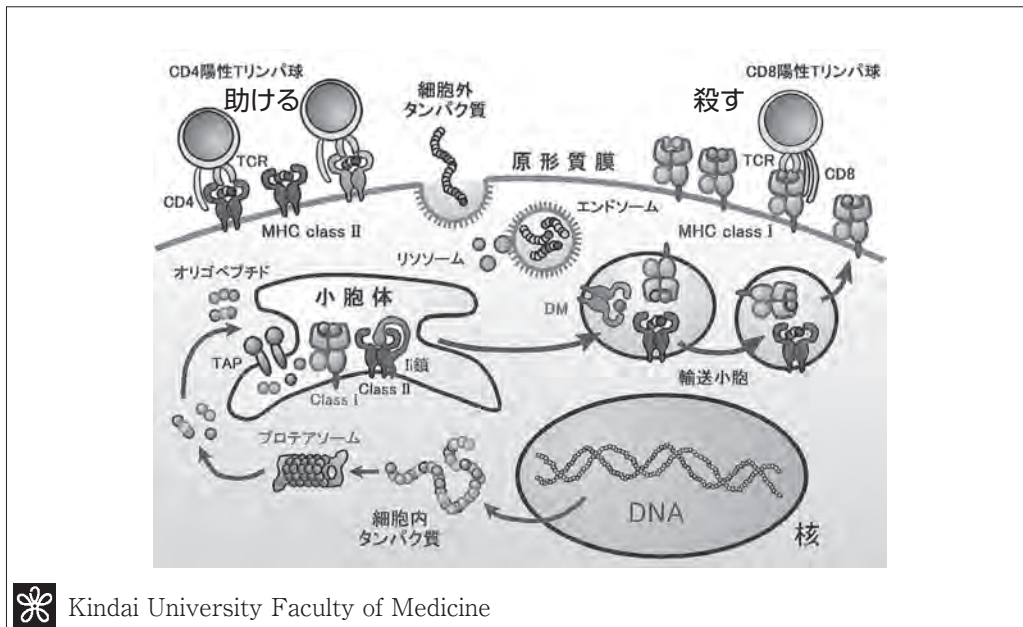
遺伝子の発現メカニズムは皆さんよくご存じですが、まず核の中に全身の設計図であるDNAが収められていて、そこから必要なタンパク質の遺伝子の転写産物がメッセンジャーRNAとして細胞質に出て、リボソームの上でタンパク質が合成されます。しかし、合成されたタンパク質はいつまでもそこにずっとあるわけではありません。細胞内で合成されたタンパク質は、アミノ酸が連なったポリペプチドですが、それが機能するためには糸のようなままではなく、折れ曲がった立体構造を形成しなければならない一方で、正しく立体構造を形成できないものも多くあります。そういう出来損ないのタンパク質というのが細胞質の中にいっぱいありますし、一旦できたタンパク質でも細胞内でタンパク質が酸化されてしまうこともあります。それから、紫外線、宇宙線、地面からの放射線を浴びてタンパク質のポリペプチドに傷がついてしまうことはいくらでもあります。そういう出来損ないのタンパク質や傷ついたタンパク質は、プロテアソームに運び込まれて分解され、アミノ酸が十数個連なったオリゴペプチドというタンパク質の分解産物ができます。これ

は、次のタンパク質を合成する材料としても使われますが、このペプチドを細胞表面に出るタンパク質を合成する場である小胞体にATPのエネルギーを使って運び込むという仕組みがあります。こうやって小胞体の中にタンパク質由来のペプチドが運び込まれますと、それがMHC分子の表面にくっつきます。ペプチドを結合したMHC分子が輸送小胞を介して運ばれ細胞表面の細胞膜と結合することで、細胞表面に細胞内にあったタンパク質由来のペプチドを

乗せたMHC分子が出てくるということになります。

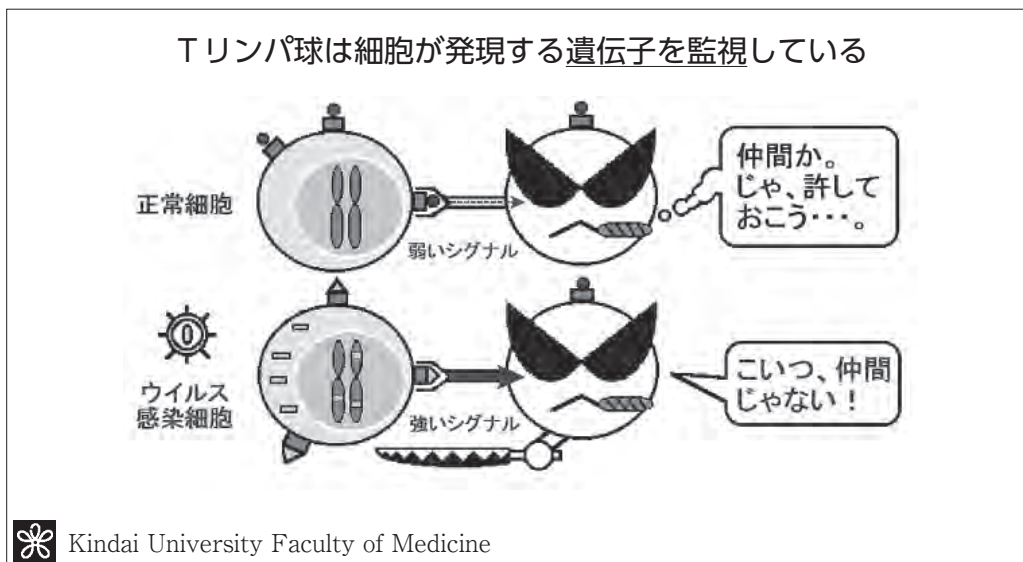
そうすると、MHC分子の表面に乗っているペプチドのアミノ酸配列というのは、プロテアソーム分解によってできたペプチドのアミノ酸配列ですから、それは元をたどれば、その細胞内で合成されていたポリペプチド——タンパク質のアミノ酸配列でして、核の中にあるDNAの塩基配列を反映しています。これを細胞の表面からTリンパ球が監視することで、その細胞

(図9)



Kindai University Faculty of Medicine

(図10)



Kindai University Faculty of Medicine

がどんな遺伝子を発現しているのかが分かる、  
 こういうことになるわけです。(図9)

同じようにして、マクロファージや単球、樹  
 状細胞などの細胞は、例えばウイルスのタンパ  
 ク質を取り込んで、それをリソソーム酵素で加  
 水分解し、これを別のMHC分子、クラスIIと  
 呼ばれる分子ですが、これに乗せて細胞表面に  
 出す、こういう働きがあります。

CD8陽性T細胞という、MHCクラスI分子  
 の上のペプチドの配列を認識する細胞は、その  
 ペプチドが本来自分の持っているものと違うア  
 ミノ酸配列を持っていれば、異常なタンパク質  
 をつくっていると認識し、この細胞を排除する  
 働きをします。

これを漫画的に示すと図10のようになりま  
 す。(図10)

正常細胞は正常な遺伝子を持っていて、自分  
 自身を構成する正常なタンパク質をつくってい  
 る。MHC分子の上には正常なタンパク質由来  
 のペプチドが乗っている。Tリンパ球は自分自  
 身もそういうものに乗せているわけですから、  
 これは自分の仲間だということで、活性化する  
 ことなく許してあげる、見逃すという形になり  
 ます。しかし、もしこの細胞がウイルスに感染  
 すると、ウイルスの遺伝子が働いてウイルスの  
 タンパク質をつくる。それが分解されてできた  
 ペプチドがMHC分子の上に乗っていると、「変  
 なペプチドに乗せている細胞だな」となって、  
 これを破壊、排除するということです。

### メモリー細胞が症状発現前に ウイルスを排除

ウイルスコピー工場となったようなウイルス  
 の遺伝子が働いている細胞を体内から排除して  
 いるのは、感染細胞を傷害する機能を持ったエ  
 フェクターTリンパ球です。このエフェクター

Tリンパ球が分化するためには、ナイーブなT  
 リンパ球の活性化が必要です。細胞傷害性T細  
 胞という効果細胞、エフェクター細胞ができ、  
 血液の中を流れて感染が起こっている局所で感  
 染細胞を排除するのですが、ナイーブなT細胞  
 が活性化してエフェクター細胞になる時に、一  
 部は記憶細胞になります。今まで一度も刺激を  
 受けていないナイーブなTリンパ球が分裂・増  
 殖するのは、ゆっくりとした過程で、受容体か  
 らシグナルが入って活性化し分裂・増殖するま  
 でに何日もかかります。最初の免疫応答はゆっ  
 くりとしか起こらないのですが、一旦活性化し  
 た細胞がメモリーという状態になりますと、二  
 度目に同じ刺激が入ると、遺伝子の発現レベル  
 で言えば15分とか20分の単位で、細胞自身の増  
 殖で言っても半日ぐらいの単位でメモリー細胞  
 の再活性化が起こります。これによって前回侵  
 入したことのある病原体の構造に対して、二度  
 目の反応はより早く、より強く起こります。遺  
 伝子の発現が非常に早いというだけではなく、  
 例えば初めて出会うようなウイルス抗原に  
 反応できるリンパ球は100万個に1個ぐらいし  
 かないのが、メモリー細胞になっていると1万  
 個に1個ぐらい、100倍ぐらいに増えていま  
 すから、よりたくさんの細胞が一気に反応する、  
 こういうことが起こります。

要するにワクチンを打ってメモリーをつくっ  
 ておくと、感染しないのではなくて、症状が出  
 る前にウイルスを排除しているということにな  
 ります。

Tリンパ球が活性化すると、もし肺の中で感  
 染が起こっていれば、肺の中にTリンパ球が入  
 り込んでいって、感染している肺胞の上皮細胞  
 を殺すことになります。肺胞の上皮細胞と周囲  
 の毛細血管は近接していて、間に基底膜1枚し  
 かないので、もしこの上皮細胞がウイルスに感  
 染しているという理由でT細胞による攻撃を受

けると、毛細血管から肺胞の中に水分がだだ漏れになってしまう、これが肺炎です。地上でおぼれるような感覚と呼ばれるわけです。肺は非常に予備力が大きいので、こういうことが局所的に起こっても大したことはない。無症候の方の肺のCTを撮っても結構小さな病巣があるので、感染細胞をTリンパ球が傷害する反応がどの程度広く及ぶかということが生死を分けることになります。

では、T細胞の免疫応答が起こることでウイルスが早く排除され快復するのか、それとも肺炎になるのかの決め手は何かということです。まず、SARSに対して、その当時の感染者の経過をずっと追ってメモリーT細胞がいつまで検出できるかを見ると、8年間経っても検出できたということですから、T細胞のメモリーは非常に長く続きます。

もう一つは、鼻風邪コロナウイルスと新型コロナウイルスでT細胞が認識する構造がよく似ている部分があります。このため、新型コロナウイルスに感染して回復した人だけではなく、健常人でも新型コロナウイルスの抗原と交差反応するT細胞が検出できるということが知られています。

ワクチンで誘導された、あるいは鼻風邪コロナウイルスの感染によって誘導されたメモリーT細胞が存在していると、肺の中への病変の拡がりが抑えられるということが結構早い時期からの解析で分かっていました。ただし、重症化するような人では感染の拡がりが大きいので、肺胞の上皮に感染して、そのすぐ近くにある血管内皮にも感染が起こるような状況になると、感染した血管内皮細胞をT細胞が壊しに行くことで、例えば凝固異常などが起こるということも分かっています。

ウイルス感染細胞を取り除くような細胞傷害性T細胞の活性化には、インターフェロン $\gamma$ が

重要な役割を果たします。インターフェロン $\gamma$ 産生量とT細胞の数が重症化と相関することも知られています。要するに、細胞傷害性T細胞がたくさん出る人は早くウイルスが排除できるということです。一方、ヘルパーT細胞という細胞があります。これは例えば単球などを呼び寄せて炎症反応を引き起こし、自分自身でウイルス感染細胞を殺すのではなく、仲間を呼び集めてくるような細胞ですが、これが活性化されますと、肺の中にたくさん炎症細胞を呼び集めてしまい、それが肺組織の障害につながることも分かっています。

例えばリツキシマブ投与などでB細胞が減少している方を見ますと、造血管腫瘍があって新型コロナウイルスに感染して亡くなった方と生存した方を比較した場合、細胞傷害性T細胞の数が多くの方は生存し、少ない方は亡くなっている。それから、生存された方はT細胞の数が多し。また、新型コロナウイルス抗原で活性化すると、インターフェロン $\gamma$ がたくさん出るというデータもあります。

このように、抗体をつくるB細胞がない条件でも、細胞傷害性T細胞がいっぱいあるような方は、新型コロナウイルスに感染しても排除できるということになります。

---

## ワクチンはウイルス排除を促進

---

ワクチンが感染を防いでいるという話ですが、必ずしもそうではありません。実際にいわゆるブレークスルー感染が起こった例で、上咽頭あるいは鼻腔のウイルス量をPCRのCt値ではかったところ、ピークのウイルス量は、ワクチンを受けていても受けていない場合とあまり変わらない。何が違うかということ、ワクチンを受けている人は、受けていない人に比べて明らかに早くウイルスが体内から排除されていま

す。ですから、ワクチンの効果というのは、Tリンパ球が活性化されることによって感染細胞を体内から早く排除することである。ウイルスが早く体内から排除されれば、周りに感染を拡げる確率が減る。集団で見るとそういう形で感染防御効果が見えてくる。免疫学者から見るとそういうことであろうと考えられます。

では、抗体は何をしているんだという話になります。実を言うと、ウイルスに対する抗体の産生は、Bリンパ球だけでは起こすことができません。Bリンパ球は自分がつくる予定の抗体を細胞表面に受容体として出していますが、それによって受容体にくっついたウイルス粒子を細胞内に取り込んで分解し、ウイルスのタンパク質がペプチドになって、それをMHC分子の上に乗せてヘルパーT細胞に示すことができます。こうしてT細胞に抗原ペプチドを示すことが、ウイルス抗原と反応するBリンパ球の活性化に不可欠です。

全く免疫していない状態でウイルスに感染すると、最初は抗体がないのですが、ゆっくりとまずはIgM抗体が出てきて、その後に少しずつIgG抗体が出てくる。ワクチンをあらかじめ打っておきますと、感染した直後に本来だったら出ないはずの時期からIgM抗体が出て、すぐにIgG抗体に入れ替わっていくわけです。ところが、ワクチンを接種した状態で体内からTリンパ球をなくしてしまい、そこにウイルスを感染させると、いつまで経っても抗体は出ない。つまり、ウイルスタンパク質に対して抗体をつくるためには、Tリンパ球が必要ということです。これがT-B細胞間相互作用というものです。

ウイルスが体内に入ってきた時、Bリンパ球が活性化するためには、そのウイルスのタンパク質に由来するペプチドを認識できるようなヘルパーTリンパ球という細胞が必要です。ヘル

パーTリンパ球が、ウイルスのタンパク質をくっつけて中に取り込んで分解したBリンパ球に対して、「活性化しなさい」というシグナルを送ります。そうすると、分裂しながら抗体をつくり続けるプラズマブラストという細胞になります。これが一番初期の抗体産生ですが、ウイルスとあまり強くくっつくことができない緊急避難的につくる抗体です。でも、こういう抗体ができると、血液の流れに沿ってウイルスが侵入した局所に入っていく。そこでウイルスのタンパク質をくっつけて免疫複合体という形になるのですが、こうやって抗体と抗原がくっつくと、リンパ節の中でBリンパ球が集まっている濾胞という構造の中心部にある濾胞樹状細胞が、抗原と抗体がくっついた複合体を結合して細胞表面に維持します。

一方、最初に抗原が入ってきて活性化したBリンパ球は、プラズマブラストになると同時に一部の細胞は分裂・増殖して、胚中心（ジャーミナルセンター）という構造をつくります。この胚中心で、抗体が抗原と結合する部分の遺伝子にたくさんの突然変異が起こります。この仕組みはノーベル賞を受けられた本庶佑先生達のグループが発見してしまっていて、AIDというDNAにミューテーションを入れる酵素が胚中心で分裂・増殖する細胞で活性化するのです。そうして受容体の遺伝子が突然変異を起こすと、抗原を結合する能力がより高くなった受容体を持ったB細胞も突然変異の結果として出てくることがあります。こういう細胞は、受容体の抗原結合部分が最初にできた抗体よりも抗原を強くくっつけることができるので、免疫複合体という形で濾胞樹状細胞に捉えられている抗原を、最初にできていた弱い抗体からはぎ取って自分の中に取り込むことができます。取り込んだ抗原を分解してヘルパーT細胞に示せるので、こういう細胞は分裂・増殖を続けることが

できます。

つまり、最初に緊急避難的にプラズマブラストがつくった抗体は結合能力が弱いですが、その後、胚中心で突然変異を起こした細胞の中で運良く結合能力が強くなった受容体を持った細胞がその後の抗体をつくり続けるので、だんだん親和性の高い抗体ができていく。こういうのがウイルス中和抗体になるものです。

例えばアストラゼネカのワクチンを打った人達では、14日目にウイルスタンパク質に対するヘルパーT細胞の反応がピークになり、その後、中和抗体が少しずつ出始めて、28日目、56日目とどんどん中和抗体が増加していく、こういうことが起こるわけです。ワクチンを1回打っただけではそんなに中和抗体価は上がりませんが、2回打つと中和抗体がたくさん出て長続きする。だんだん結合能力が高くなった抗体が出てきます。つまり、ワクチンを打って最初に見える抗体は、抗原結合力の弱い細胞がたくさん反応するので、全体としては抗体価が上がったように見えますが、反応性の弱いものは競合

して負けて死滅し、質の良い抗体をつくる細胞だけが残っていくということです。抗体価が下がってくると言いますが、抗体が下がっても良い抗体が残っていれば何の問題もありません。

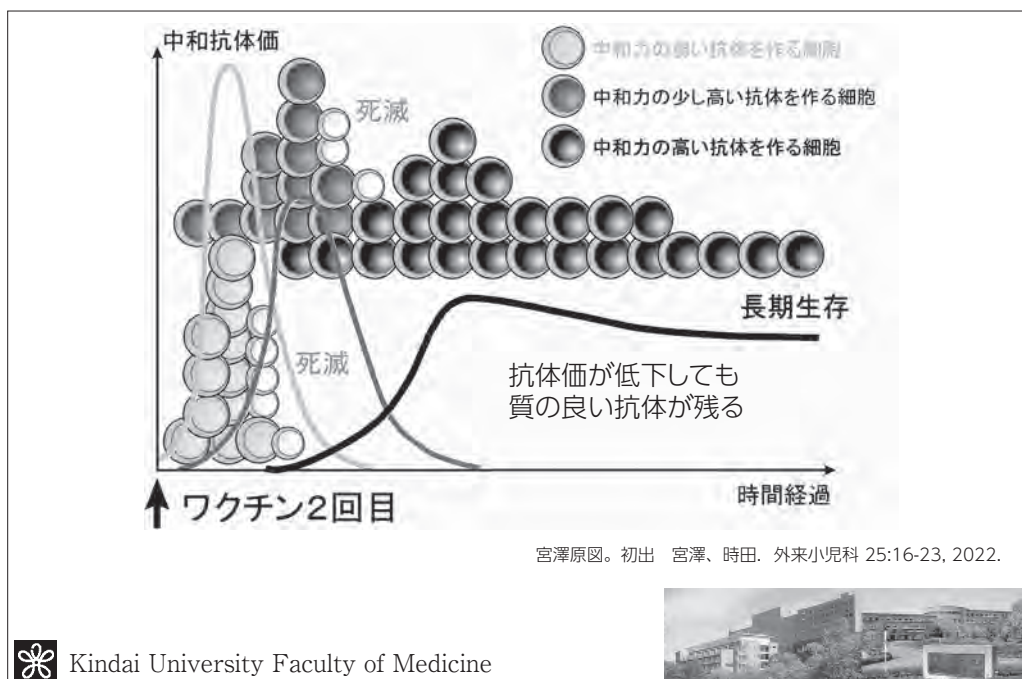
(図11)

したがって、中和抗体が出るということは、その裏でT細胞が活性化している、T細胞のメモリーができているということの反映です。

### 遮断免疫誘導が理想

ブレークスルー感染も起こっているし、抗体があってもピークのウイルス量は変わらないし、抗体はあまり効いていないという話をしていますが、ワクチンとしては遮断免疫が誘導できるのが理想です。良い抗体が十分できて、ウイルス粒子が体内に入ってこない、こういうのができればいいのですが、これはなかなか難しい。なぜかという、新型コロナウイルスは呼吸器の粘膜から感染するウイルスだからです。血液の中に中和抗体ができてても粘膜の

(図11)





表面に抗体が出てこなければ、ウイルスが粘膜の上皮細胞に吸着することを防げません。粘膜の表面で感染防御に関与しているのは分泌型IgA抗体です。つまり、粘膜固有層にある抗体産生細胞がつくったIgAの二量体が上皮細胞の受容体で取り込まれて細胞の表面に運ばれて、ここで粘液中に分泌型のIgA抗体が出てくる。こういうものがうまく出てこないと、呼吸器粘膜から感染するウイルスに対する遮断免疫は誘導できないのです。

新型コロナウイルスに感染した人の体内のプラズマブラストを調べると、IgAをたくさんつくるといことが分かっているのですが、プラズマブラストは短寿命で、感染初期に抗体をつくってすぐになくなってしまいます。元がリンパ節にいるプラズマブラストなので、粘膜に免疫応答を誘導するのは非常に難しいです。粘膜における免疫応答を誘導するには、粘膜から抗原が入って、粘膜に入った抗原を捉えた細胞がその所属リンパ節に行き（例えば鼻であれば鼻腔に関連するリンパ組織）、その抗原を認識したB細胞が粘膜のリンパ組織で分裂・増殖して血流に乗って、また粘膜に戻ってIgAをつくれないと遮断免疫を誘導するようなことはできません。もっと言うと、筋注して免疫しても粘膜のIgA産生にはつながりません。

一方、例えば子宮頸がんワクチンは遮断免疫が効いているんでしょう、という話も出てきます。子宮頸がんワクチンは特殊でして、パピローマウイルスは、重層扁平上皮の基底層に感染して、そしてウイルスゲノムが残った状態の細胞が上のほうに移動して行って全体ががん化するという経過です。表面にたくさんの扁平化した細胞があるのに、なぜ基底層の細胞に感染できるかということ、子宮頸がんウイルスが感染する時、物理的的刺激が加わって粘膜上皮に小さな裂け目ができると考えられています。パピロー

マウイルスは、粘膜の上皮の細胞に直接接着することはできなくて、上皮がはがれて基底膜が露出しているところでウイルスの表面のタンパク質が活性化して初めて基底層の細胞に結合できる能力ができる。つまり、子宮頸がんワクチンが遮断免疫を誘導できるのは、上皮がはがれて基底膜が露出しているところにはIgGが出てくるので、それでも働けるというのがミソということです。残念ながら、現在の筋注するようなワクチンでは呼吸器粘膜で遮断免疫となる形の免疫応答を誘導するのはなかなか難しいです。

遮断免疫のような感染防御を考えるならば、ここから先新型コロナワクチンを考えていく時は、粘膜免疫を誘導できるようなワクチンを考えなければいけないと思います。

以上で私の話を終わらせていただきます。ご清聴ありがとうございました。

(文責：広報委員会)