

インフルエンザと新型コロナウイルス感染症

東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター ウイルス学分野 一戸 猛志

1. はじめに

インフルエンザは日本では毎年冬に流行する急性の呼吸器感染症である。5歳以下の幼児におけるインフルエンザ脳症や、65歳以上の高齢者における肺炎が致死的であり問題となる。また、2009年に出現した新型インフルエンザウイルスや、2019年に武漢で発生した新型コロナウイルスの流行からも明らかのように、新型ウイルスが出現すると我々はそのウイルスに対する免疫を持たないため、世界的な大流行(パンデミック)が起り、日常生活や経済に大きな影響を及ぼすこととなる。この問題を解決するひとつの方法として、ワクチン接種による予防がある。ここでは、まず、インフルエンザウイルスを例に、ウイルスの構造や、ウイルスが細胞内で増殖する仕組み、細胞がウイルスを外敵として認識する仕組み(自然免疫応答)、細胞がウイルスの侵入を認識したあとにウイルス特異的な免疫応答を発動させるまでの仕組み(適応免疫(獲得免疫)応答)、インフルエンザウイルスに感染したあとに誘導されるウイルス特異的な免疫応答が再感染を阻止する仕組みを紹介し、ウイルスの感染そのものを阻止する有効なワクチンとは何か?について考察したい。また、インフルエンザウイルスに関する知見をふまえて、新型コロナウイルスの構造や感染の仕組みなどについて、現在明らかになっていることを紹介する。

2. インフルエンザウイルスの構造

ウイルスは、ゲノム(遺伝情報)としてDNAを持つDNAウイルスと、RNAを持つRNAウイルスに大きく分類することができる。主なDNAウイルスには、天然痘ウイルス、単純ヘルペスウイルス、アデノウイルス、B型肝炎ウイルスなどが存在する。また、インフルエンザウイルス、エボラウイルス、新型コロナウイルス、麻疹ウイルス、狂犬病ウイルス、ポリオウイルス、ノロウイルス、ジカウイルス、C型肝炎ウイルスなどはすべてRNAウイルスに分類される。

DNAウイルスとRNAウイルスはどちらも細胞に

感染したあと細胞内で増殖するが、増殖したウイルスが細胞膜を被って出芽するウイルスをエンベロープウイルスと呼び、単純ヘルペスウイルス、インフルエンザウイルス、エボラウイルス、新型コロナウイルス、麻疹ウイルス、ジカウイルスなどはすべてエンベロープウイルスに属する。これらエンベロープウイルスは、ウイルスの表面が細胞膜(脂質二重膜)で覆われているため、アルコール消毒が有効である。一方、下痢の原因になるノロウイルスなどは、細胞内で増殖したあと、細胞膜を被ることなく感染細胞を破壊して細胞の外へ出るため、脂質二重膜(エンベロープ)を持たず、ウイルスの表面は正二十面体のタンパク質の小さな殻(直径38nm)でできている。このようなノンエンベロープウイルスは、アルコールに対する抵抗力が高いため次亜塩素酸ナトリウムで消毒する必要がある。

インフルエンザウイルスは、ウイルスの殻を作るM1タンパク質の外側にエンベロープを持ち、エンベロープ膜上には細胞に吸着するときに必要なヘマグルチニン(HA)と、吸着したウイルスが細胞内に取り込まれたあとウイルス粒子中のゲノムRNAを細胞質中へ放出するときに必要なM2タンパク質、細胞内で増殖したウイルスが細胞膜表面で切断されて細胞膜表面から出芽するときに必要なノイラミダーゼ(NA)を持つ(図1)。また、ウイルスの粒子中にはウイルスゲノム(遺伝情報)のRNAが8本存在する。抗インフルエンザウイルス薬として知られるアマンタジンはM2タンパク質の働きを、オセルタミビルはNAタンパク質の働きを阻害することによりウイルスの増殖を抑えている。

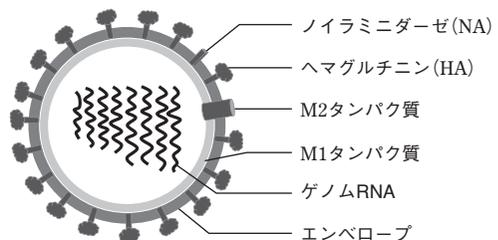


図1 インフルエンザウイルスの構造

3. インフルエンザウイルスの増殖

インフルエンザウイルスはヒトの場合、鼻腔(上気道)の粘膜細胞に感染することにより増殖が始まる。上気道粘膜の細胞膜表面にはさまざまな糖タンパク質が存在しており、インフルエンザウイルスのHAタンパク質が糖タンパク質の糖鎖末端にあるシアル酸と結合することにより感染がスタートする(図2-①)。細胞に吸着したインフルエンザウイルスは、細胞のエンドサイトーシスという働きにより細胞内へ取り込まれたあと(図2-②)、エンドソーム膜とウイルスのエンベロープ膜の膜融合が起こる(図2-③)。これによりウイルスゲノムRNAが細胞質中に入り、このウイルスRNAは核へ送られる(図2-④)。核内へ入ったウイルスRNAは、それを鋳型にmRNAを合成し(図2-⑤)、このmRNAはウイルスの殻を作るM1タンパク質や(図2-⑥)、エンベロープ膜上に運ばれるHA、NA、M2タンパク質を合成する(図2-⑦)。また、核内のウイルスゲノムRNAは、それを鋳型に相補的なRNAを作り、これを鋳型に新しいウイルスゲノムRNAのコピーを合成する(図2-⑧)。核内で新しく合成されたウイルスゲノムRNAは核から細胞質中へ運ばれ、細胞膜直下で8本のウイルスRNAがウイルス粒子中に取り込まれる(図2-⑨)。ウイルスゲノムを取り込んだM1タンパク質(ウイルスの殻)は、細胞膜を被り新しいウイルス粒子となり、NAタンパク質の働きによりHAとシアル酸の結合を切断することで、成熟化したウイルスが細胞膜表面から出芽する(図2-⑩)。増殖したインフルエンザウイルスは周囲の粘膜細胞へ感染してさらに増殖を繰り返すか、咳やくしゃみなどの飛沫となって、周囲に拡散することとなる。

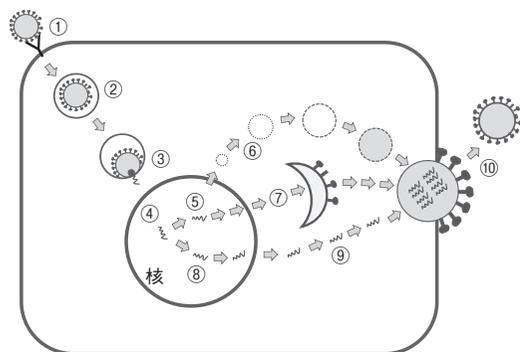


図2 インフルエンザウイルスの増殖

4. インフルエンザウイルス認識機構

先に述べた通り、インフルエンザウイルスのHAが細胞表面のシアル酸に結合することによりウイルスの感染が開始されるが、すべてのウイルス粒子の感染が成立するわけではない。一部のインフルエンザウイルスは、細胞のエンドサイトーシスにより取り込まれたあと、タンパク質の分解経路へ運ばれることによりウイルス粒子が壊される。ウイルス粒子の崩壊によりウイルス粒子中のウイルスゲノムRNAがエンドソーム内へ放出されると、エンドソーム内の toll-like receptor 7(TLR7)がウイルスRNAを認識し活性化する(図3)。また、ウイルスのエンベロープ膜とエンドソーム膜の膜融合が成功し、ウイルスゲノムRNAが細胞質中へ送り込まれたとしても、細胞質中ではRNAヘリカーゼであるRIG-IがウイルスRNAを異物として認識し活性化する。活性化したTLR7やRIG-Iのシグナルは、核内へ伝達されて、インターフェロンと呼ばれるサイトカインの遺伝子のスイッチがオンとなることにより、インターフェロンが誘導される(図3)。インターフェロンはウイルス感染細胞のみならず、その周囲のウイルスにまだ感染していない細胞に作用して抗ウイルス状態(ウイルスが増殖しにくい状態)をつくり出す。このような、ウイルスなどの病原体に対する非特異的な免疫応答のことを自然免疫応答と呼ぶ。

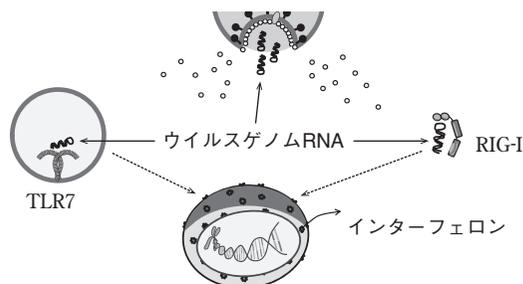


図3 インフルエンザウイルス認識機構

5. ウイルス特異的な免疫応答の誘導

研究用にマウスに感染して効率よく増殖するようにしたインフルエンザウイルスをマウスの鼻から感染させると、インフルエンザウイルスはマウスの上気道および下気道(肺)で増殖する。インフルエンザウイルスの増殖は感染3日目から感染5日目までにピークとなり、そのあと感染10日目にかけてウイ

ルスが体内から排除される。これはインフルエンザウイルスに特異的なB細胞応答やT細胞応答(適応免疫応答)が感染から7日目頃までに誘導されて、体内で増殖したインフルエンザウイルスやインフルエンザウイルス感染細胞を排除してくれるためである。

マウスの鼻からインフルエンザウイルスを感染させた場合、インターロイキン(IL)-1 β やIL-6などの炎症性サイトカインが、感染2日目頃をピークに誘導される。これらの炎症性サイトカインは、ウイルスの感染局所に炎症反応を引き起こすだけでなく、IL-1 β は肺でウイルス抗原を捕捉した樹状細胞がリンパ節へ遊走するのを促進させる(図4)。ウイルス抗原を捕捉した樹状細胞は、リンパ節でウイルスに特異的なT細胞受容体を持つT細胞に出会うまで、全身を巡回しているナイーブなT細胞へウイルス抗原を提示する。ウイルスに特異的なT細胞受容体を持つT細胞に出会うと、樹状細胞はそのウイルス特異的なヘルパーT細胞やキラーT細胞を活性化させる。活性化したウイルス特異的なヘルパーT細胞はキラーT細胞やB細胞に働きかけて、ウイルス特異的なキラーT細胞やB細胞をリンパ節中で増殖させる(図4)。増殖したウイルス特異的なキラーT細胞や抗体産生B細胞(形質細胞)は、リンパ節から血流に乗り全身へ運ばれるが、このときにウイルス特異的なキラーT細胞や抗体産生B細胞はウイルス感染局所で起こった炎症反応を目印に、ウイルスの感染の場となる粘膜局所へ集積する。そこでウイルス特異的なキラーT細胞はウイルス感染細胞を死滅させ、B細胞から産生されるIgG抗体やIgA抗体は新しく増殖したウイルスを中和することにより、ウイルスが周囲の細胞に感染することを阻止している。

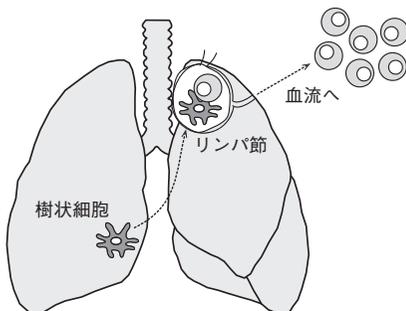


図4 ウイルス特異的な免疫応答の誘導

6. 粘膜免疫応答と経鼻ワクチン

現在日本では発育鶏卵で増殖させたインフルエンザウイルスから、ウイルスの表面抗原であるヘマグルチニン(HA, 図1を参照)を精製したものをインフルエンザワクチンとして使用している。現行のインフルエンザワクチンは、このHAワクチンを腕に注射(皮下接種)することにより、HAに特異的な血液中のIgG抗体を誘導することを目的としている。この血液中のHAに特異的なIgG抗体は血流のり全身へ運ばれるが、インフルエンザウイルスの感染の場となる上気道粘膜上へ積極的に分泌されないため、ウイルスの感染そのものを阻止することができない。これが「ワクチンを受けたのに、インフルエンザに罹った」という人がいる要因のひとつである。このように皮下接種ワクチンはウイルスの感染そのものを阻止する効果は低いものの、インフルエンザによる重症化を阻止する効果が期待できる。

一方、インフルエンザに罹患した患者はその後、数年間インフルエンザに罹りにくくなることが疫学的に知られている。これはインフルエンザウイルスに感染した際に誘導される血液中のIgG抗体に加えて、鼻粘膜上に積極的に分泌する機構を持つIgA抗体が誘導されるためであると考えられている(図5)。この知見をもとに、日本でもインフルエンザワクチンを鼻から投与してウイルス特異的な分泌型IgA抗体を誘導する研究が続けられてきた。これら経鼻インフルエンザワクチンの基礎研究は、日本国内では初のヒトを対象とした臨床試験にまで進み、昨年にはすべての臨床試験が終了し国へ承認申請する段階にまできており、近く経鼻ワクチンが実用される。

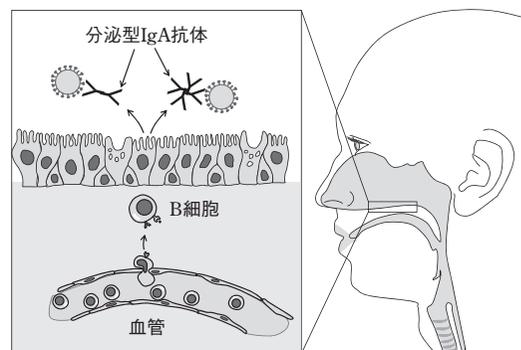


図5 上気道粘膜と分泌型IgA抗体

7. 新型コロナウイルス

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)は、一本鎖RNAをゲノムに持つ新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の原因ウイルスである。インフルエンザウイルスはマイナス鎖RNAをゲノムに持つのに対して、SARS-CoV-2のゲノムはプラス鎖RNAであるため、ウイルスゲノムがそのままmRNAとして機能する。中国湖北省武漢市を発端としたCOVID-19は、2019年12月に最初の患者が報告されてからわずか半年あまりで感染者数が世界で1,000万人、死者50万人を超える大規模な流行となっており(2020年6月30日現在)、迅速かつ有効な対策が求められている。COVID-19による年齢別の致死率は、50-59歳で1.3%、60-69歳で3.6%、70-79歳で8%、80歳以上で14.8%であり、高齢者で致死率が高いことが明らかとなっている¹⁾。また、基礎疾患ごとのCOVID-19の致死率を見ると、高血圧で6%、糖尿病で7.3%、心血管疾患で10.5%、慢性呼吸器疾患で6.3%、がん5.6%であり、基礎疾患を有する人における致死率が高いことも知られている¹⁾。しかし、COVID-19の致死率が高齢者や基礎疾患を有する人で高くなる理由についてはいまだ不明な点が多い。

8. 新型コロナウイルスの増殖

SARS-CoV-2は、細胞表面上のアンギオテンシン転換酵素2(ACE2)を細胞に接着する受容体として使用している²⁾。ウイルスが細胞表面に吸着したあと、TMPRSS2やフリンなどのセリンプロテアーゼにより切断されてウイルスの感染が成立する。インフルエンザウイルスがヒトの上気道粘膜の細胞で増殖するのに対して、SARS-CoV-2は、ヒトの上気道粘膜細胞(繊毛細胞)だけでなく、肺の上皮細胞(II

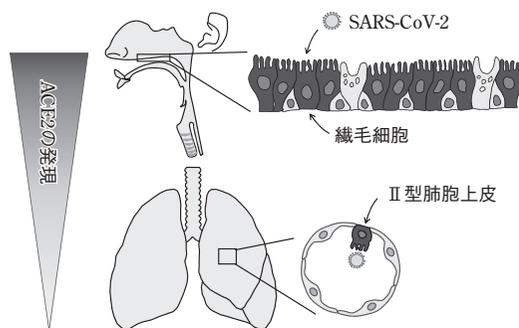


図6 新型コロナウイルス感染細胞

型肺上皮細胞)でも増殖することが分かっている(図6)³⁾。これはSARS-CoV-2の受容体であるACE2が、上気道だけでなく下気道の肺上皮細胞にも発現しているためであると考えられている(図6)³⁾。

我々は2002年に中国広東省で発生したSARSコロナウイルス(SARS-CoV)を用いた研究で、SARS-CoVが炎症反応に関わるIL-1 β の産生を引き起こしやすいウイルスタンパク質(3a)を持っていることを明らかにした⁴⁾。

9. 重症COVID-19とサイトカインストーム

前述したIL-1 β は受容体のIL-1Rに結合するとIL-6など他の炎症性サイトカインを誘導することも知られている。また、IL-1 β は好中球の生体防御反応のひとつであるneutrophil extracellular traps (NETs)の放出を促進する。この細胞外のクロマチン網からなるNETsは本来、ウイルスや細菌をトラップしてその動きを止める働きがあるが、クロマチン中に含まれる細胞外の二本鎖DNA(dsDNA)は周囲のマクロファージや樹状細胞を活性化させてさらなるIL-1 β の産生を引き起こす可能性もある。このサイクルが回り出し、何らかの理由でブレーキが効かずに過剰な炎症性サイトカインが産生される状態をサイトカインストームと呼び、重症COVID-19患者でしばしばみられる病態である。COVID-19患者のすべてでサイトカインストームが起こるわけではなく、サイトカインストームが起こるにはウイルス側と宿主側の要因があり、その謎を解明することがCOVID-19病態の解明に繋がる。

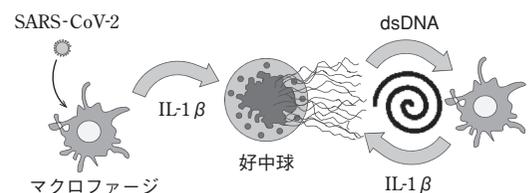


図7 COVID-19重症化メカニズム(仮説)

参考文献

- 1) Z. Wu *et al.*, JAMA. 323:1239-1242 (2020)
- 2) M. Hoffmann *et al.*, Cell. 181:271-280 (2020)
- 3) YJ. Hou *et al.*, Cell. (in press)
- 4) IY Chen *et al.*, Front Microbiol. 10:50 (2019)