

新型コロナウイルスの免疫逃避メカニズムの解明に成功 ～病態の理解と新規治療法への貢献に期待～

ポイント

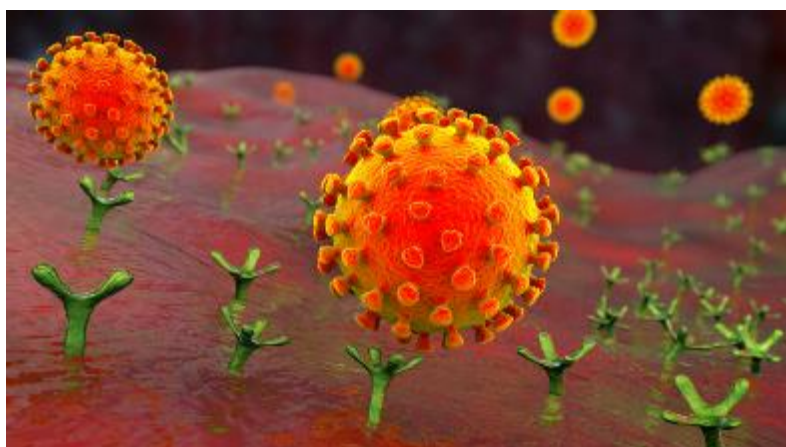
- ・新型コロナウイルスの細胞障害性 T 細胞からの逃避機構を解明。
- ・ウイルス原因遺伝子の同定に成功。
- ・免疫応答を利用した新規治療法に期待。

概要

北海道大学大学院医学研究院の小林弘一教授らの研究グループは、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)が免疫系から逃れ、感染を持続させるメカニズムの解明に成功しました。

人間の免疫系は複数の防御システムからなり、ウイルス感染から身を守っています。その中でも、ウイルスを体から排除するために必要な免疫細胞を細胞障害性 T 細胞^{*1}と言います。細胞障害性 T 細胞は、ウイルス抗原を見つけ出し、ウイルスに感染した細胞を突き止め、破壊することで、ウイルスの増殖を防ぐことができます。ウイルス抗原が免疫細胞に見つけ出せる状態にするには MHC クラス I^{*2} という分子が必要です。研究グループは、SARS-CoV-2 感染者の肺や喉の細胞では、感染防御に必要な MHC クラス I の量が低いことを発見しました。さらに、MHC クラス I の量を増やすために必要な免疫系の NLRC5^{*3} というタンパク質の量と機能が、SARS-CoV-2 によって抑えられていることを見出しました。また、同グループは、SARS-CoV-2 のどの遺伝子がこの免疫抑制作用を持っているのか、そしてそのメカニズムについて解明することに成功しました。本研究によって何故、SARS-CoV-2 が免疫系から逃れて一定期間ヒトの体内に留まり、増殖し、他人に感染できるのかを説明することができます。SARS-CoV-2 の特定の遺伝子による免疫抑制作用が解明されたことから、ウイルス遺伝子を標的とした新しい治療法の開発が期待されます。

なお、本研究成果は、2021 年 11 月 15 日（月）公開の *Nature Communications* 誌に掲載されました。



SARS-CoV-2 がヒト気道上皮に感染する際のイメージ図

気道上皮細胞表面のレセプター(ACE2)を利用して細胞内に侵入した SARS-CoV-2 は細胞自身に備わっている防御機構（自然免疫）を突破し、さらには細胞障害性 T 細胞によって感染細胞が破壊、除去されてしまうことを妨害し、増殖を続ける。

【背景】

自然界には数多くのウイルスが存在します。しかし、その中で深刻な感染症を引き起こすものはごく少数です。ヒトやそのほかの生き物は、ウイルスに対する免疫系を持っていて、多くのウイルスは病気を起こす事なく無力化されます。ただし、SARS-CoV-2のような感染症を引き起こすウイルスは、多かれ少なかれ、免疫系から逃れる手段を持っているために、感染して宿主の身体の中で増えることができます。

ヒトの免疫系はウイルス等の病原体から身を守るために、複数の手段を組み合わせ、何層もの防御機構からなっています。例えば代表的なものでは、抗体が十分量あると、細胞に感染する前にウイルスは抗体に捕捉されて無力化されてしまいます。また、たとえ、細胞に感染してしまっても、全ての細胞には自然免疫という免疫機構があり、ウイルスともども感染細胞が自殺したり、周辺の細胞にウイルス感染に対して戦う準備をするようにインターフェロンという物質を使って知らせたりします。これらの機構が突破されると、ウイルスはいよいよ細胞の中で増えはじめます。これに対応し、ウイルスを排除するのに活躍する免疫細胞を細胞障害性 T 細胞と言います。

細胞障害性 T 細胞は感染した細胞の表面に出てきたウイルス抗原を見つけると、感染細胞を破壊し、ウイルスの増殖を止めてしまいます。ウイルス抗原を見つけるためには、抗原と一緒に感染細胞の表面に出てくる MHC クラス I という分子が必須です。この MHC クラス I による細胞障害性 T 細胞の活性化はウイルス防御には極めて大切なものです。SARS-CoV-2 ワクチンを接種後何ヶ月も経って抗体の量が減っても重症化を防ぐ効果が長く続くのは、細胞障害性 T 細胞のおかげと言われています。

【研究手法】

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) において、MHC クラス I による細胞障害性 T 細胞の活性化が正常に起こるかどうかにについては詳細な研究がありませんでした。研究グループは COVID-19 の患者の喉と気管支の細胞において、MHC クラス I の量が感染時にどのように変化するかを調べました。多くのウイルス感染では免疫応答として MHC クラス I の量が増えますが、SARS-CoV-2 感染患者では MHC クラス I の量が増えないことがわかりました。この原因について解析を続けたところ、MHC クラス I を増やすために必要な免疫分子 NLRC5 の量と機能が、SARS-CoV-2 によって抑制されていることがわかりました。研究グループは NLRC5 の量を増やすために必要なシグナル伝達経路がウイルスによって抑制されていること、そして、NLRC5 の機能そのものもウイルスによって抑制されていることを明らかにしました。ウイルス遺伝子を解析した結果、特定の SARS-CoV-2 遺伝子がこの抑制を行っていることがわかりました。

【研究成果】

本研究により、SARS-CoV-2 がどのようにして、人の MHC クラス I 免疫系から逃れることが出来るか、すなわち、何故ウイルスが一定期間体内に止まり、増殖し、他人に感染させることができるのか、という感染における重要なメカニズムが明らかになりました。

【今後への期待】

現在のところ、SARS-CoV-2 が免疫から逃避することを防ぐために有効な治療法はありません。免疫抑制を起こす原因遺伝子とそのメカニズムも発見されたことで、ウイルスに対して効果的な新しい治療法の開発が期待されます。

【謝辞】

本研究は北海道大学大学院医学研究院の劉 知昇助教を筆頭研究者として、同大人獣共通感染症国際共同研究所の澤 洋文教授、米国テキサス A&M 大学のポール・フィゲイレード教授の共同研究で行われました。

論文情報

論文名 SARS-CoV-2 Inhibits the Induction of the MHC Class I Pathway by Targeting the STAT1-IRF1-NLRC5 Axis (SARS-CoV-2 ウイルスは、STAT1-IRF1-NLRC5 シグナル経路を標的として MHC Class I 抗原提示経路の誘導を阻害する)

著者名 Ji-Seung Yoo¹, Michihito Sasaki², Steven X Cho¹, Yusuke Kasuga¹, Baohui Zhu¹, Ryota Ouda¹, Yasuko Orba^{2,3}, Paul de Figueiredo^{5,6}, Hirofumi Sawa^{2,3,4}, Koichi S Kobayashi^{1,6} (¹ 北海道大学大学院医学研究院免疫学教室, ² 北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所分子病態・診断部門, ³ 北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所国際協働ユニット, ⁴ 北海道大学 One Health フロンティア, ⁵ テキサス A&M 大学獣医学部, ⁶ テキサス A&M 大学ヘルスサイエンスセンター免疫学研究室)

雑誌名 Nature Communications (科学の専門誌)

DOI 10.1038/s41467-021-26910-8

公表日 2021 年 11 月 15 日 (月) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 教授 小林弘一 (こばやしこういち)

T E L 011-706-5056 F A X 011-706-7866 メール kskobayashi@med.hokudai.ac.jp

U R L <https://hokudaiimmunology.wixsite.com/kobayashi>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【用語解説】

- *1 細胞障害性 T 細胞 … ウイルス感染細胞や癌細胞等の異常な細胞を見つけ、破壊・除去する免疫細胞のこと。
- *2 MHC クラス I … ウイルス抗原などを細胞障害性 T 細胞が認識できる状態にするために、ウイルス抗原と結合して細胞の表面に出すための分子のこと。
- *3 NLRC5 … MHC クラス I を含め細胞障害性 T 細胞活性化に必要なタンパク質を作る為に大切な免疫系の分子のこと。