

1 5 SARS-Cov-2 に特異的な T 細胞免疫

ウイルス感染症では、抗体反応だけでなく、ウイルスから作られる種々のタンパクに対する T 細胞反応が重要であることが指摘されています。とくにウイルス感染を起こした細胞に対するキラーT 細胞が防御には重要であり、ウイルスに特異的なキラーT 細胞が誘導できるワクチンの開発も進んでいます¹⁾。ウイルス由来のペプチドが組織適合性抗原(MHC)と一緒に細胞表面に提示されなければ T 細胞は反応できません。この MHC の組み合わせは個人個人で異なっているために、ペプチドを認識できるかどうかはどのような MHC を持っているかによって大きく異なるのです^{2), 3)}。米国ラ・ホヤ研究所の Sette らの報告⁴⁾でも、このような T 細胞免疫 (S, M, N, NSP タンパクに対するもの) が SARS-Cov-2 に感染した人のみならず、未感染の人の T 細胞にも見られることがわかっています。

デューク・シンガポール国立大学医学部の Bertolotti らは⁵⁾、COVID-19 患者のみならず SARS 患者あるいは非感染者においても T 細胞免疫が成立することを証明した。この研究では、コロナウイルス間でペプチド配列が似ている 4 種類のウイルスタンパク (2 つはヌクレオカプシドタンパクである NP-1, NP-2、非構造タンパクとして ORF1 の NSP7, NSP13 で、後者はベータコロナウイルス間での配列に相同性がある) に絞って T 細胞の反応を調べた。これらのタンパクから、T 細胞が認識できると予想できる 15-mer のペプチドを 216 種類作製し、40 種類ずつ 5 つのプールを作り刺激実験に用いた。用いた T 細胞は、被検者 (COVID-19 患者 36 例、SARS 回復者 23 例、いずれの感染もない者 37 例 ; 年齢の中央値はそれぞれ 42 歳、49 歳、39 歳 ; 全員シンガポール在住で中国系、南アジアが半数以上をしめる) の末梢血中に存在する T 細胞で、反応はペプチド刺激によるインターフェロン分泌 (INF- γ ELISpot assay)、および刺激されたインターフェロン分泌 T 細胞の数をサイトカイン染色後フローサイトメーターで測定する方法である。結果として、以下の点が明らかになった。

- 1) 新型コロナウイルスに感染した 36 例全例で、ウイルス構造タンパク NP1 および NP2 由来ペプチドに対する T 細胞免疫が認められ、インターフェロンアッセイでは CD8, CD8 両方の反応が認められた。一方、NSP7,

- NSP13 に対してある程度の反応が認められたのは 30%(12/36)であった。
- 2) SARS の既往がある者 23 例の検討では、低いレベルではあるが、新型コロナウイルスの NP1, NP2 に対する反応が認められた。そして反応する T 細胞を試験管内で刺激すると、100 倍近い反応が認められた。すなわち、刺激に反応して増殖し、さらに強い反応を示すクローンが SARS 感染の 17 年後でも維持されていた。
 - 3) いずれの感染歴もない者 37 例で検討すると、半数以上(19/37)でウイルスペプチドに反応が認められた。この反応も、SARS 例と同様試験管内の刺激により増殖することができた。非感染者はベータコロナウイルス間で保存されたペプチドにだけ反応していた。すなわち、ベータコロナウイルスの NSP7 や NSP13 に対する T 細胞免疫が新型コロナウイルス感染でも動員される可能性が示唆された。
 - 4) 非感染者で反応が見られるペプチドを同定し、その由来をみると、ヒトコロナウイルスではなく動物由来のベータコロナウイルスである可能性が高かった。

以上の結果から、新型コロナウイルスにたいする T 細胞免疫は、ベータコロナウイルス間で共通の領域に対する交差免疫が存在していることが推察され、これらに暴露されているかによって地域的、個人的な差異が生じていることが日本人を含めた東アジア人の死亡率が少ない原因のひとつとして考えられました。

文献

- 1) Wang J, Li P, Yu Y, et al. Pulmonary surfactant-biometric nanoparticles potentiate heterosubtypic influenza immunity. *Science*. 367, Issue 6480, eaau0810. doi:10.1126/science.aau0810.
- 2) Esposito I, Cicconi P, D'Alise AM, et al. MHC class II invariant chain-adjuvanted viral vectored vaccines enhances T cell responses in humans. *Science Translational Medicine*. 12, Issue548, eaaz7715. doi:10.1126/scitranslmed.aaz7715.
- 3) Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human leucocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J. Virol.* 2020 doi:10.1128/JVI.00510-20.

- 4) Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T-cell responses to SARS-Cov-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 181:1489-1501, 2020.
doi:10.1016/j.cell.2020.05.015
- 5) Bert NL, Tan AT, Kunasegaran K, et al. SARS-Cov-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. July 2020.
doi:10.1038/s41586-020-2550-z(2020).