

9 季節性コロナウイルスの防御免疫の期間は短い

長期間の季節性コロナウイルス感染を追跡した、オランダアムステルダム大学の Hoek ら¹⁾の報告を紹介します。

通常の季節性コロナウイルスの再感染が起こることはわかっているが、SARS-CoV-2 の再感染に関する事実は限定的である。COVID-19 の将来的な感染の波に備えるためにも、再感染までの防御期間がどのくらいかを解明するのに季節性のコロナウイルスの情報は役立つであろう。季節性のコロナウイルスには、HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 の四種類が知られており、いずれも気道感染をおこすが遺伝学的にも生物学的にも異なっている。これらの季節性コロナウイルスが共有する特徴、たとえば防御免疫の持続期間は SARS-CoV-2 を含めて代表的なものでであろう。本研究では、季節性コロナウイルスの再感染にたいする防御期間を解明することを目的とした。季節性コロナウイルス感染では症状がないことやウイルスの拡散期間が限定的なこともあり、ウイルスを検出すること（たとえば RT-PCR など）で長期の疫学的な調査を行うためには呼吸器検体を継続的に採取する必要がある。別の方法として、血清抗体価を測定することもできるが、これは感染から 1 年くらいまで上昇するとされる。

このため、アムステルダムコホート研究（男性同性愛者の HIV-1 フォローの研究）のうち 10 名の健康成人が選ばれ、1980 年代から現在に至るまで（1997 年から 2003 年までは中断があるが）1989 年以前は 3 ヶ月ごと、それ以降は 6 ヶ月ごとの採血が行われた。10 名の延べ経過観察期間は 2,473 ヶ月以上であった（平均 20.56 年）。再感染を確認するために、それぞれのコロナウイルスの C 末端領域の抗体（抗原性のあるヌクレオカプシド蛋白の抗体）量の変化（ELISA で ≥ 1.40 倍の OD 変化を感染と判断）を測定した。その結果、101 回の事象（3-17 回/個人）がコロナウイルス感染と分類された。再感染までの期間は 6 から 105 ヶ月であり、ウイルス間で差がなかった。HCoV-HKU1 は ELISA の感度が低く過小評価となった。

幾つかの症例で再感染が 6 ヶ月、9 ヶ月で発生したが、最も多かったのは 12 ヶ月であった。6 ヶ月以前では再感染がなく、それ以上では中間的な時期で再感染がみられたこと、さらに 6 ヶ月以前では抗体価の減少（ ≤ 1.0 倍）しか見られ

なかったことから最も早い再感染は6ヶ月と考えられた。

コロナウイルス感染で誘導される抗体は、コロナウイルスを広く認識する抗体のはずである。これを確認するために、追加で SARS-CoV-2 の N 末端ヌクレオカプシド蛋白を認識する抗体による ELISA をおこなった。その結果、2名の被検者がこの抗体に反応し、それは長期に亘ったにもかかわらず、通常のコロナウイルス(NL63, 229E, OC43)の感染をきたした。今回の研究は、被検者の症状に依存していない点に特徴がある（抗体価の変動とインフルエンザ様症状との相関は確認されている）。このため、6月~9月ではすべてのコロナウイルスの季節性の減少が認められ、冬場に感染が広がる傾向であった。このため SARS-CoV-2 でも爆発的な感染増加のあとには季節性の変動があると思われる。

今回の検討では、それぞれのウイルス株による違いを区別できない。この違いは再感染にたいする感受性につながるとされる。また、NL63, OC43, HKU1では遺伝子の異なった株がクラスターとなって同時に広まる。また、229Eは持続的な遺伝子変異をとともうが、同じ株による再感染や異なった株での再感染が報告されている。SARS-CoV-2 では遺伝子変異は少ないので、異なった株による再感染の可能性は少ない。

長期間の免疫、すなわちワクチンによる獲得免疫や集団免疫にたよる政策には注意が必要である。症状が軽度の SARS-CoV-2 感染後の免疫は2ヶ月ほどで減弱するとの報告があり、われわれもヌクレオカプシド抗体による検討で同様の結果を得ている。しかしながら、抗体は免疫のひとつの指標にすぎず、B細胞やT細胞による免疫も関与している。われわれの検討では、防御免疫が不十分な時に再感染が起こることを示した。季節性のコロナウイルスによる再感染は自然に起こりうることであり、これは SARS-CoV-2 を含めコロナウイルス全般の特徴であろう。再感染の時期は12ヶ月後に多いことから、防御免疫の期間は短いと考えられた。

文献

- 1) Edridge AWD, et al. Seasonal coronaviruss protective immunity is short-lasting. Nature Med. 2020 doi:10.1038/s41591-020-1083-1