

3 1 COVID-19 患者のリンパ節と脾臓では Bcl-6 発現濾胞ヘルパーT 細胞と胚中心が欠損している

COVID-19 患者では免疫機構の変調が報告されている。例えば、発症後の血中抗体価の測定では、IgM と IgG の出現時期がほぼ同じ経過をたどり、スパイク蛋白に対する抗体遺伝子は、ナイーブな germ line 型であり、突然変異が蓄積された成熟型ではなく、液性免疫の出現期間も短い。さらに、分離された抗体の中には、かなりの比率で自己組織に対する自己抗体が存在する。また、血中サイトカイン、とくに IL-6, IL-8 の上昇がみられるが、リンパ球は減少している。これまでの研究は、末梢血を用いた研究が主だったが、MIT and Harvard (Ragon Institute of MGH)の Pillai らのグループ¹⁾は、COVID-19 患者の病態別のリンパ節ならびに脾臓組織を用いた検討を行い、以下の点を明らかにした。

- 1) COVID-19 により死亡した患者の剖検で得られた、胸部リンパ節と脾臓組織を用いた検討を行ったところ、「胚中心」とよばれる構造が欠損していた。これは、記憶 T 細胞と B 細胞が特殊な樹状細胞の周囲に集まり、外来抗原に対して高い親和性を有する抗体を産生する細胞へと進化し、抗体のクラススイッチが起こる場所である。さらに、記憶 B 細胞への進化に必要な細胞や分子の発現を調べると、Bcl-6 を発現する B 細胞がほとんどないことがわかった。また、同時に、胚中心で働く Bcl-6 を発現する濾胞ヘルパーT (T_{FH})細胞も減少していた。すなわち、B 細胞だけでなく、胚中心での進化に必要なヘルパーT 細胞が減少していた。
- 2) 胚中心の形成に影響するサイトカインの発現を調べると、TNF α の発現が上昇しており、SARS-CoV-2 感染によるサイトカインストームにより過剰発現した TNF α により T_{FH} の分化が抑制されていると思われた。
- 3) リンパ節にはクラススイッチを調節する分子である AID を発現する B 細胞も存在するが、重症患者でも IgG クラスの抗体が検出されるということは、胚中心なしで B 細胞の成熟が起きていることが示唆された。
- 4) 胚中心の外で T 細胞に反応している B 細胞を検討すると、IgD と TNF 受容体を発現しない、ウイルス感染や自己免疫疾患でよく見られる B 細胞がクラススイッチ抗体を産生していた。さらに、T_{FH} の分化が抑制されたので、T-bet を発現する T_{H1}細胞数がリンパ節で増えており、これが B

細胞の成熟を助けていると考えられた。

- 5) 血中の早期移行 B 細胞および濾胞 B 細胞は重症 COVID-19 患者で減少していた。また、活性化 B 細胞の割合は重症患者で増加していた。この活性化 B 細胞は SARS-CoV-2 の受容体結合部位 (RBD) に特異的であった。

このように、COVID-19 の重症患者では、サイトカインストームにより TNF α が上昇するために胚中心が形成されず、T 細胞と B 細胞の異常な相互作用が起こるため長期の免疫記憶は成立せず、このような状況下でも抗体を作り続ける結果、自己免疫反応を起こし得る状況になることが明らかになった。このように、抗体反応は調節されず、産生期間も限定的であることから、自然感染による集団免疫は困難と思われた。

文献

- 1) Kaneko N, et al. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. Cell 2020 doi: 10.1016/j.cell.2020.08.025