



2022年9月26放送

「I型インターフェロン障害による COVID-19 重症化」

広島大学大学院 小児科学教授 岡田 賢

はじめに

2019年に武漢で発見され、瞬く間にパンデミックを引き起こした新型コロナウイルスは、アルファ株、デルタ株、オミクロン株と形を変えながら、現在も世界的に猛威を振るっています。COVID-19重症化の最大のリスク因子は年齢であり、高血圧、糖尿病、肥満などの基礎疾患もリスク因子になります。COVID-19が蔓延するなかで、重症化リスクを適切に判断し、そのリスクに応じた対応をすることが重要となります。このような社会的背景のもと、本日は、COVID-19の重症化に関連する宿主因子の一つとして、I型インターフェロン(IFN)障害を紹介します。

ウイルスの排除とI型IFN

I型IFNは、ウイルスに対する宿主免疫に重要なインターフェロンで、IFN- α/β 、IFN- ω などが含まれます。I型IFNの働きに問題がある場合、ウイルス感染症が重篤化することが知られています。例えばIFN- α に対する反応が失われるIFN- α 受容体欠損症では、生ワクチンであるMMR(麻疹・風疹・おたふくかぜ混合)ワクチンの接種後に、重篤な脳炎を発症して死に至った症例が報告されています。この患者は、ワクチンに含まれる弱毒化されたウイルスが原因となり、死に至る重篤な感染症を発症しました。こういった症例の存在から、ウイルスの排除にI型IFNが必須であることが分かります。COVID-19も、SARS-CoV-2というウイルスによって起こる感染症であり、その排除にI型IFNが重要と考えて取り組んだ国際共同研究の成果を紹介します。

I型IFN関連分子群

COVID-19は国際的な脅威であることから、東京医科歯科大学の森尾友宏先生と私は、COVID Human Genetic Effort (CHGE: <https://www.covidhge.com/>)という国際共同研究グループに参加し、宿主免疫に着目してCOVID-19重症化のリスク因子を調査しまし

た。これまでの研究で、I 型 IFN 障害によりウイルス感染症が重症化することが判明していましたが、まず COVID-19 患者において、I 型 IFN の産生・作用に直接関連する 13 個の遺伝子群を検討しました。その結果、COVID-19 重症成人例の約 3.4%が、13 個の遺伝子の何れかに有害変異を持つことを発見しました (図 1)。通常、COVID-19 患者では血清中の IFN- α の上昇が認められますが、これらの遺伝子異常を持つ患者では、IFN- α は低値を示しました。このことから、SARS-CoV-2 感染時に十分量の IFN- α を産生できず、COVID-19 重症化に至ると考えました。

並行して CHGE は、I 型 IFN に対する自己抗体の保有が、COVID-19 重症化に関連すると考えて研究に取り組みました。具体的には、COVID-19 患者から血清を採取して、I 型 IFN (IFN- α ないしは IFN- ω) に対する自己抗体の保有状況を調査しました。その結果、COVID-19 重症例 (987 例) のうち 10.2%で I 型 IFN に対する自己抗体が検出されることを発見しました。一方、軽症または無症状の COVID-19 患者 663 例の調査では、これらの自己抗体は検出されませんでした。このことから COVID-19 重症例では、I 型 IFN に対する自己抗体の保有頻度が極端に高いことが判明しました。これらの自己抗体を持つ患者では、血清中の IFN- α が低値を示しており、IFN- α の障害により重症化に至ると考えました。

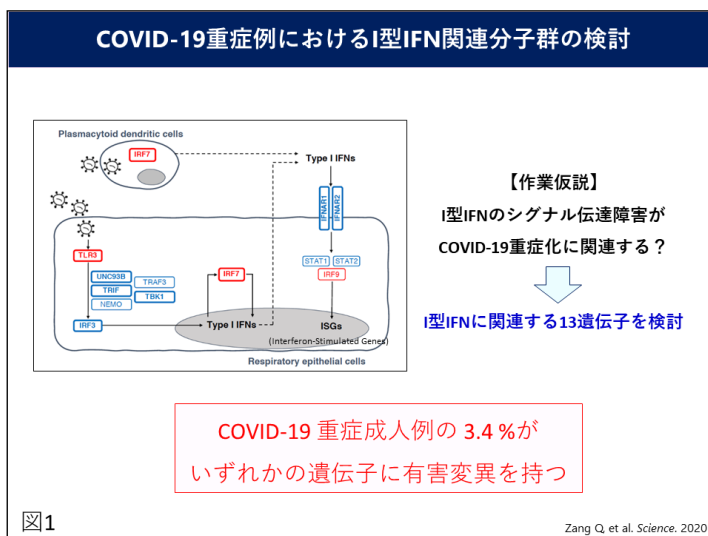


図1

Zang Q, et al. Science, 2020

COVID-19 患者における I 型 IFN 中和抗体保有率

一連の研究成果から我々は、I 型 IFN 障害が COVID-19 重症化に密接に関連すると判断しました。この成果は、Nature 誌から『2020 年の特筆すべき 10 の発見』に選出され、高く評価されました。特に、COVID-19 重症例における I 型 IFN に対する自己抗体の保有

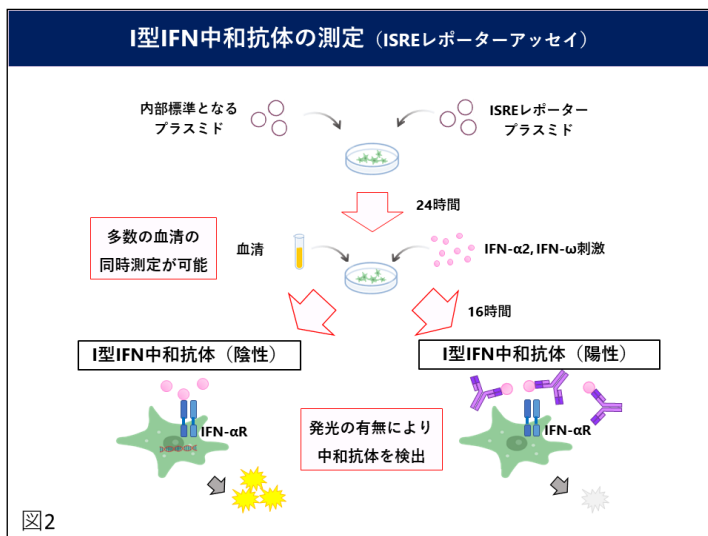


図2

頻度の高さは、実臨床に大きなインパクトを及ぼす成果と考えました。そこで我々は、同定した自己抗体が中和活性を持つかどうかを測定する手法（ISRE レポーターアッセイ：図 2）を開発しました。その手法を用いて大規模調査を行ったところ、I 型 IFN 中和抗体（IFN- α ，ないしは IFN- ω に対する中和抗体）の保有率は、COVID-19 重症例（n=3, 596）では 13.6%と非常に高いのに対して、中等症以下では 1%未満であることが判明しました（図 3）。さら

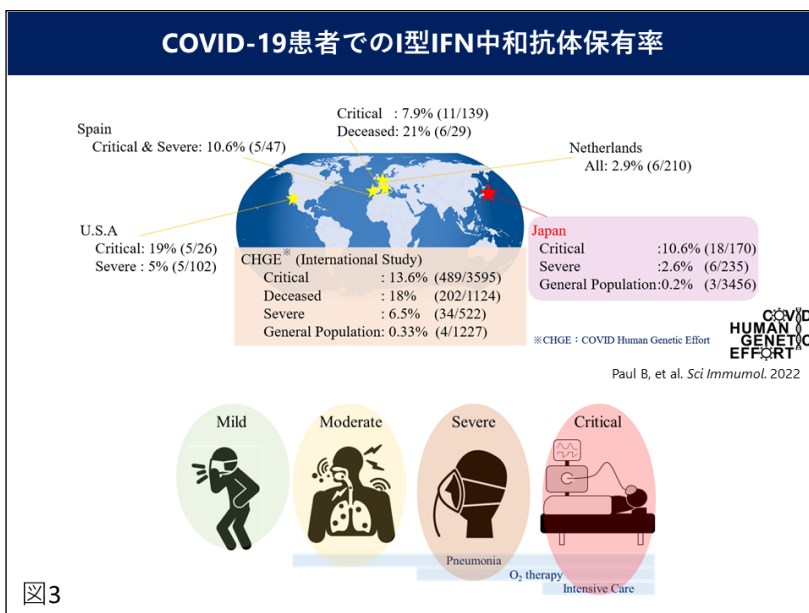


図3

に驚くべきことに、COVID-19により死亡した症例における中和抗体の保有頻度は約 18%と高く、これらの中和抗体は COVID-19 重症化の重要なリスク因子であることが明らかとなりました。肥満、高血圧などの従来リスク因子と比較しても、I 型 IFN 中和抗体の保有による重症化リスクは圧倒的に高く、年齢に次ぐ代表的なリスク因子に相当すると我々は考えています。

わが国における実態調査

これら一連の研究は、海外の患者を対象に行われてきました。そこで我々は、本邦における I 型 IFN 中和抗体と COVID-19 重症化との関連性について、実態調査を行いました。具体的には、COVID-19により入院した患者 627 例を対象に I 型 IFN 中和抗体の測定を行いました。その結果、人工呼吸管理が必要であるような最重症例の 10.6%において、そして肺炎により酸素投与が必要となった重症例の 2.6%において、同中和抗体が検出されました（図 4, 5）。一方、中等度以下の患者における中和抗体の検出頻度は 1%未満でした。このことから本邦でも、I 型 IFN 中和抗体は

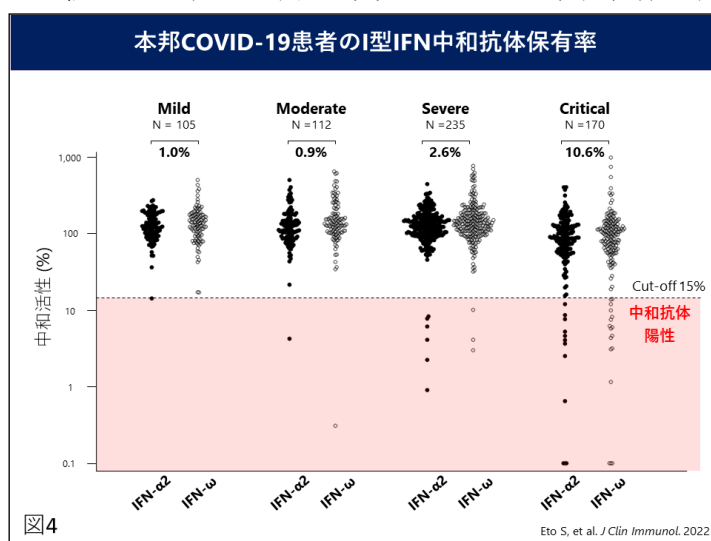
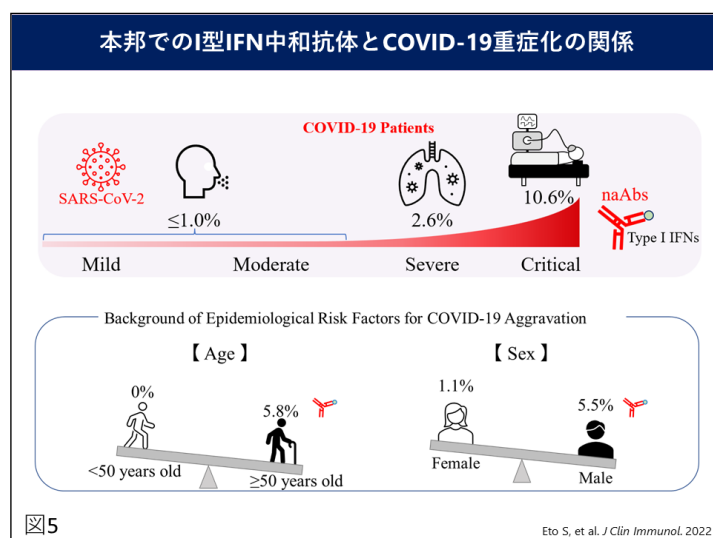


図4

Eto S, et al. *J Clin Immunol.* 2022

COVID-19 重症化のリスク因子になることが判明しました。興味深いことに、これらの中和抗体の保有者の多くは男性（約 90%）であり、高齢になるほどその保有頻度が高くなる。ことが複数の研究により示されています。そのため I 型 IFN 中和抗体の保有は、高齢者、男性において重症化リスクが高くなる原因の一つであると考えています。



実臨床への導入の課題

I 型 IFN 中和抗体と COVID-19 重症化との関連性を実臨床に導入するには、まだまだ解決すべき課題があります。この中和抗体の保有頻度は、海外の健常者では 1,000 人中 2-3 人程度と考えられていますが、本邦の健常者における保有頻度は不明であり、今後の検討課題です。また、感染時に I 型 IFN 中和抗体を迅速に測定できれば、重症化リスクに基づく個別化医療が可能になると期待されます。しかし現状では、I 型 IFN 中和抗体の測定には 3 日ほど要するため、実臨床への実装は困難な状況です。今後、これらの中和抗体を迅速かつ簡便に測定できる検査法の開発が期待されます。さらに踏み込むと、これらの中和抗体の保有状況を事前に知ることができれば、予防接種の強化や、行動変容による感染予防にも繋がると期待されます。医療関係者など、感染リスクが高い部署で働く方は、事前に重症化リスクを知ること、それに基づく勤務体制の構築もできるかもしれません。COVID-19 が猛威を振るうなか、I 型 IFN 中和抗体の測定を何らかの形で実臨床へ導出できればと個人的には考えています。

おわりに

本日は、I 型 IFN 障害による COVID-19 重症化を紹介しました。これまでの研究で、COVID-19 重症例では、I 型 IFN に関連する遺伝子群の変異頻度が高いこと、I 型 IFN 中和抗体の保有頻度が高いことが判明しています。さらに本年になって、ワクチン接種後のブレークスルー感染による重症例でも、同中和抗体の保有頻度が高いことが判明しています。小児での重症化は稀ですが、COVID-19 により肺炎を起こした小児例の約 10% で I 型 IFN に関連する遺伝子群の異常を認めるという報告もあります。これらのことから、重症化の事前リスクが低いにもかかわらず重症化してしまった患者では、I 型 IFN 障害を持つ頻度が高いことが予想されます。日常診療において、COVID-19 小児例の大

部分は軽症ですが、一部の重症例では宿主因子に着目した検討を行うことで、その原因が明らかになる可能性があります。2020年3月のWHOのパンデミック宣言から、2年半が経過しましたが、COVID-19の病態には未知の部分が多数あります。基礎研究の発展による病態解明と、それに基づく予防法・治療法の開発が進み、COVID-19の克服が早急に果たされることを期待しています。

番組ホームページは <https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。
感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。