

兵庫県内科医会 学術講演会

内科学セミナー

2023年9月10日(日)
兵庫県医師会館、オンライン併催

moderna

記録集

内科学セミナー

2020年に端を発する世界的な新型コロナウイルス感染症(COVID-19)パンデミックに伴い、兵庫県内科医会でもCOVID-19と真摯に向き合ってきました。今回の会は、COVID-19感染対策や後遺症、mRNAワクチンの理解を深めることを目的として企画し、先生方に会場まで来ていただくのが難しいケースを想定して、オンラインで視聴できるようにWeb配信も併用して実施しました。

そのような背景から、「mRNAワクチンによる液性免疫誘導」について東京大学新世代感染症センター教授の井上毅先生に、そして、「プライマリケアにおけるCOVID-19との付き合い方」について神戸大学大学院医学研究科微生物感染症学講座感染治療学分野准教授の大路剛先生にご講演いただきます。

兵庫県内科医会 会長／勝谷医院 院長 勝谷 友宏 先生

講演1 座長 兵庫県内科医会 理事／岸本医院 院長 岸本 通彦 先生

mRNAワクチンによる液性免疫誘導

～追加接種により変異株に対する中和抗体が産生される仕組みとは～

演者 井上 毅 先生 東京大学 新世代感染症センター 教授



講演2 座長 兵庫県内科医会 理事／しらかわクリニック 院長 白川 勝朗 先生

プライマリケアにおけるCOVID-19との付き合い方

～変異株を見据えた今後の課題～

演者 大路 剛 先生 神戸大学大学院 医学研究科 微生物感染症学講座
感染治療学分野 准教授





岸本通彦先生

井上毅先生は東京大学と大阪大学で数々の研究に携わり、特にB細胞に関する多大な研究成果をお持ちです。本テーマは、COVID-19対策として非常に重要なワクチンの効果とその科学的基盤について解説するものです。特に、オミクロン株はなぜワクチン接種の効果が出にくいのかという疑問を解決できるのは興味深く、ワクチン接種による変異株の免疫応答の違いについて深い理解を促す貴重な内容となっています。

mRNAワクチンによる液性免疫誘導 ～追加接種により変異株に対する中和抗体が産生される仕組みとは～

東京大学 新世代感染症センター 教授 井上 毅 先生

液性免疫記憶とは

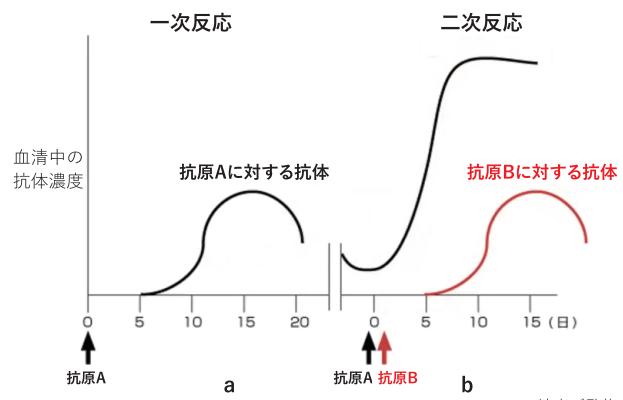
私の研究人生は、東京大学で分子モーターを研究することから始まりました。さらに、東京大学医科学研究所にてシグナル伝達に関する研究を行った後、大阪大学免疫学フロンティア研究センター・黒崎知博先生からお説きいただき、B細胞の分化と活性化の研究に取り組みました。特に近年では免疫記憶に着目し、その中心的役割を担う記憶B細胞がどのような仕組みで作られるのかについての研究に注力しています。

少し教科書的な話ですが、液性免疫記憶についてご説明します。ある抗原(A)に初めて出会った際、免疫応答の一次反応によって対応する抗体が1~2週間ほどで現れ、その後経時に減っていきます(図1a)。一方で、同じ抗原(A)に2回目に反応する際は、一次反応より明らかに強くて早い免疫応答が起きます(二次反応)。しかし、新しい抗原(B)に対しては、やはり抗体産生に1~2週間ほどかかります(図1b)。つまり、免疫は抗原に対する記憶を持っており、それ故に2回目に非常に強く早い免疫応答が起きるというのが液性免疫記憶の基本です。ワクチンの役割は、まさに液性免疫記憶を人為的に誘導することです。

素早い2回目の免疫応答には記憶B細胞が関与しています。その分

化・活性化メカニズムを研究していた折、COVID-19の蔓延がありました。日本の免疫学研究拠点の一つとしてこのコロナ禍に貢献すべく、私たちはmRNAワクチン接種者における記憶B細胞の産生機構の解明を目指し研究を始めました。

図1 液性免疫記憶とは



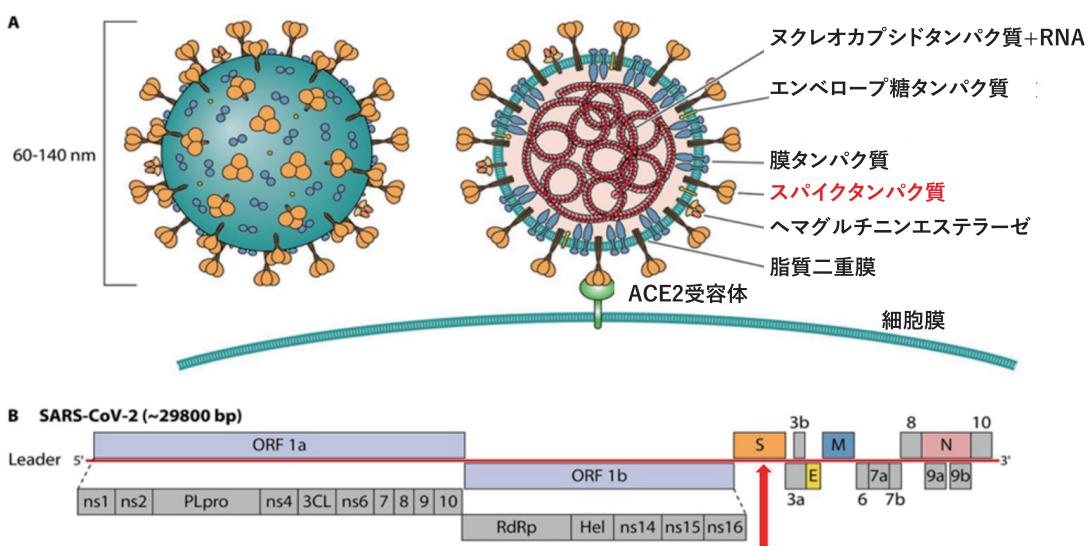
演者ご監修

SARS-CoV-2ウイルスと変異

SARS-CoV-2ウイルスは60~140nmの大きさで、ヌクレオカプシドタンパク質(Nプロテイン)+RNA、エンベロープ糖タンパク質、膜タンパク質、スパイクタンパク質、ヘマグルチニンエステラーゼ、脂質二重膜で構成されています(図2A)¹⁾。特にスパイクタンパク質が非常に重要で、

ヒトの細胞表面に存在するACE2受容体との結合を介してCOVID-19感染を誘発します。このスパイクタンパク質に変異が起こることで、変異株が生まれることがわかっています。

図2 SARS-CoV-2ウイルスの構造



Gitman MR, et al. Diagnostics. 2021; 11(7): 1270. Figure 1.に一部加筆

2020年から現在までの変異株の推移についてもご紹介します(図3)²⁾。2021年に入りアルファ株、非常に毒性の強いデルタ株が蔓延しました。そして、2022年前後に現れたのがオミクロン株BA.1・BA.2・

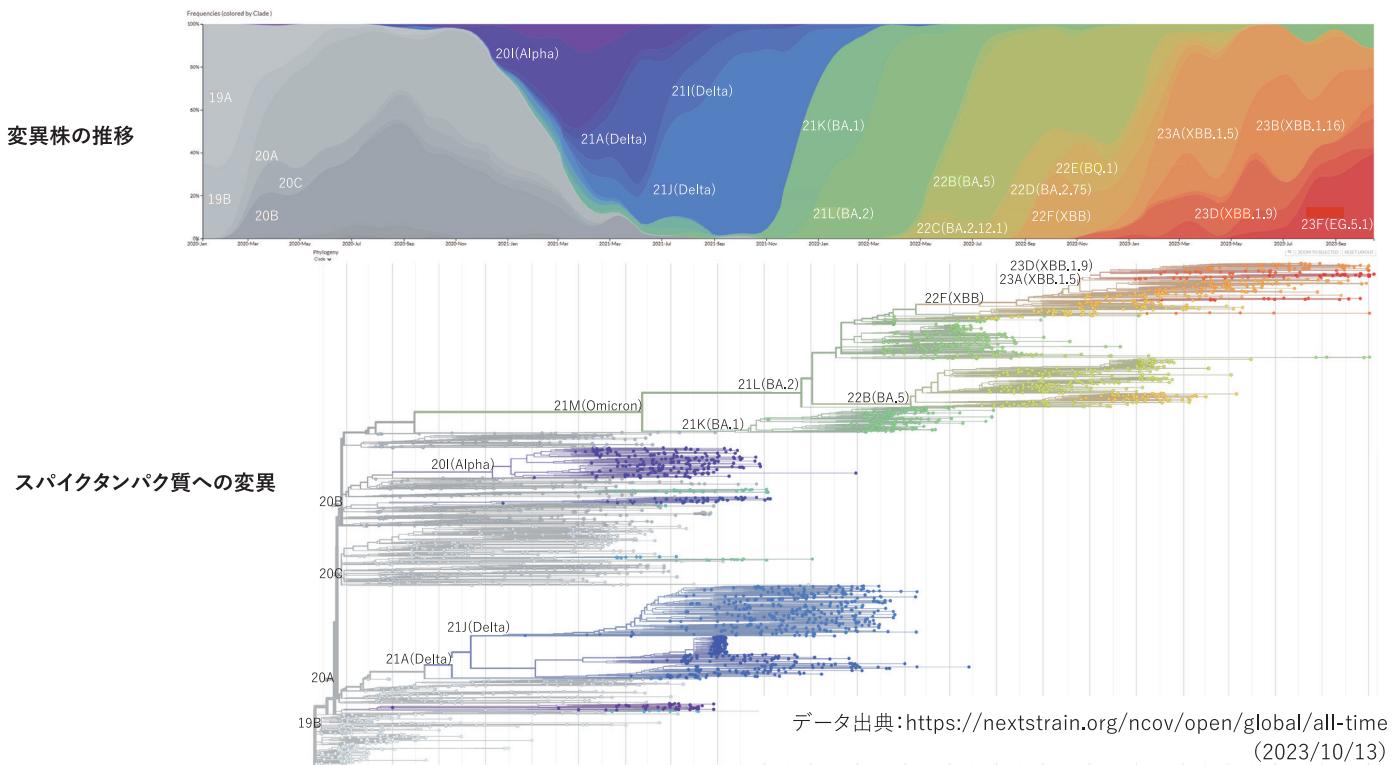
BA.5であり、その後はどんどん変異が続いています。2023年9月現在では、世界的にはXBBからEG.5に置き換わろうとしている状況です。

図から読み取れるように、これまでに数多くの変異がスパイクタンパク

ク質に生じています^{注)}。COVID-19は終わったことではなく、現在進行形で変異株が出発しているのです。

注)スパイクタンパク質に変異が起きますが、生物の種が変わるわけではなく、SARS-CoV-2ウイルスであることに変わりはありません。

図3 2020年から現在までの変異株の推移



コラム:変異株の命名法

COVID-19の変異株は「Pango系統の命名規則」に基づいて命名されます。例えば、BA.2の本来の名称はB.1.1.529.2で、B.1.1.529系統の2番目の子孫という意味です。しかし、「過度に長い系統ラベルを避けるために、数値は最大3つの階層レベルにする」というルールの存在により、BA.2という名称が使われます。また、「X」は遺伝子組換えによって発生した系統に付けられます。XBBはBJ.1／BM.1.1.1に

遺伝子組換えが起こったことで名付けられました。直近で猛威をふるっているEG.5はXBB.1.9.2の子孫株です。

参考:

<https://www.pango.network/the-pango-nomenclature-system/statement-of-nomenclature-rules/>

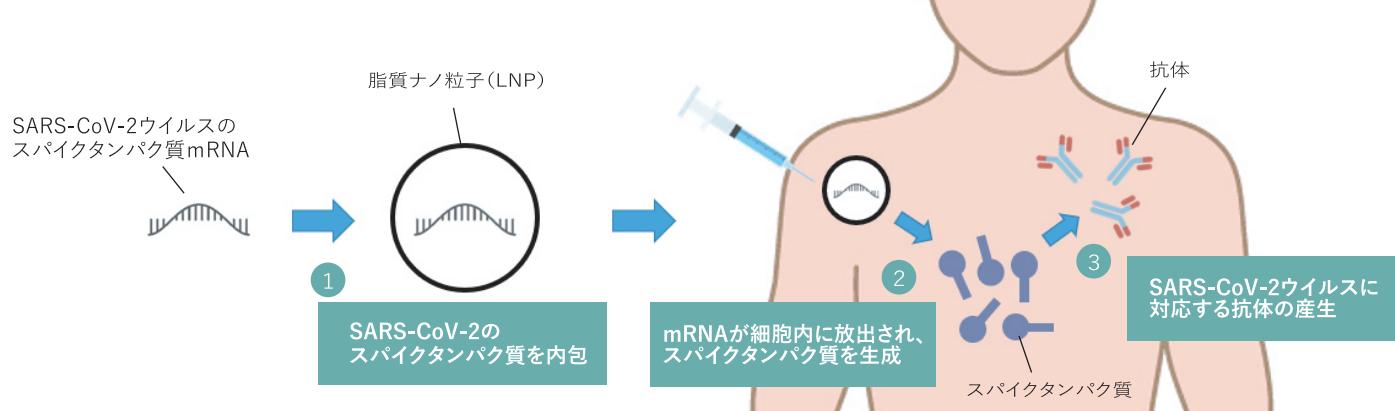
mRNAワクチンの仕組み

ワクチンには、①弱毒化・不活化したウイルス類・細菌類そのものを使う、②ウイルス表面タンパク質の一部を抗原として用いる、③mRNAのような遺伝情報を使うという3つのアプローチがあります。

COVID-19のmRNAワクチンは、脂質ナノ粒子(LNP)にSARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質mRNAを内包しています(図4①)³⁾。接種するとmRNAをもとにスパイクタンパク質が作られ、細胞表面に発現します(図4②)。それを免疫系が異物と判定することで、

スパイクタンパク質特異的抗体が作られます(図4③)。そして実際のウイルス感染時には作られた抗体が働きます。これがCOVID-19のmRNAワクチンの仕組みです。ワクチンの特徴としては、mRNAが体内で即座に分解されること、また、ウリジンをシードウリジンで置換することで強すぎる炎症反応を軽減していることが挙げられます。LNP自身も長い年月の蓄積を経て開発された技術です。

図4 COVID-19のmRNAワクチンの仕組み



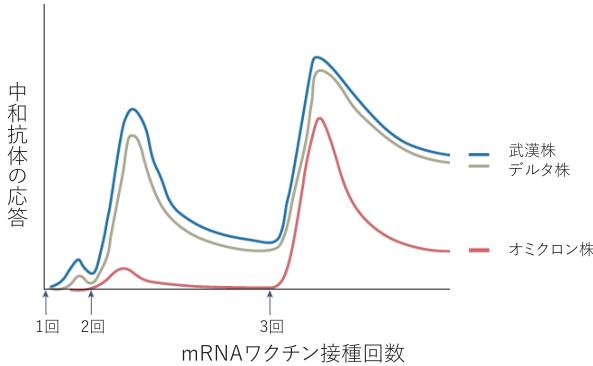
mRNAワクチン接種2回目と3回目で、オミクロン株に対する抗体応答が異なる理由

3回接種を行った場合、2回目の接種で産生された抗体はしっかりと武漢株・デルタ株に対する中和能を持っています(図5)⁴⁾。その後、経時に抗体価は落ちていきますが、3回目の接種を行うことで再び非常に強く中和抗体産生が誘導されます。しかし、オミクロン株に対しては様子が異なっており、2回目の接種で産生された抗体はほとんどオミクロン株を中和できないことがわかります。そのため、2回接種ではオミクロン株に対応できず、これが世界で蔓延した1つの要因になっていると考えられます。もう1つ重要なことは、3回目の接種を行うと武漢株ほどではないにせよ、しっかりとオミクロン株中和抗体ができることです。これは2回目と3回目で同じ抗原のワクチンを打っているのに、明らかに我々の体の液性免疫応答が異なることを示しています。そのメカニズムは不明ながら、3回接種でオミクロン株に対応する中和抗体ができるということで、全世界で3回目のワクチン接種が推奨されることとなりました。

では、2回目と3回目の抗体応答の差をもたらすメカニズムは何か。この問い合わせるアプローチすべく、私たちはワクチン接種者検体を用いて、抗原特異的B細胞のシングルセル解析を行いました。その結果、スパイクタンパク質の受容体結合部位(RBD)領域には、B細胞が応答しやすいドミナントエピトープと応答しにくいサブドミナントエピトープが存在すること、また2回目前と3回目前では記憶B細胞のエピトープが変化していることがわかりました(図6)。2回目接種後は、ドミナントエピトープを認識するB細胞が主に記憶B細胞やプラズマ細胞となり抗体を作ります。この抗体は、武漢株は中和できてもドミナントエピトープに

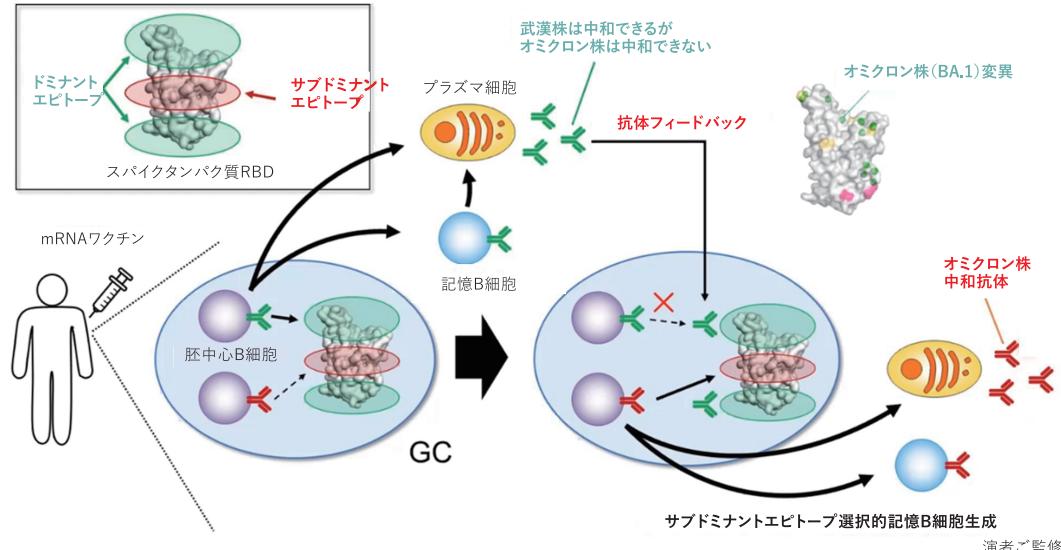
多数の変異があるオミクロン株は中和できません。しかし、3回目前にはサブドミナントエピトープを認識できる記憶B細胞ができており、3回目接種ではこの記憶B細胞が応答して抗体を産生します。サブドミナントエピトープには比較的変異が少ないため、この抗体はオミクロン株の中和能も保持していたと考えられます。私たちは、この記憶B細胞のエピトープがシフトする原因として、抗体フィードバックという現象が関連しているのではないかという仮説を立てています。mRNAワクチンには胚中心(GC)反応が長く、半年以上続くという特徴があります。このGC反応の過程で抗体フィードバックによるエピトープマスクが起こり、その結果サブドミナントエピトープを認識できるB細胞が応答できるようになったのではないか、というのが現時点での解釈です^{5), 6), 7)}。

図5 1~3回のmRNAワクチン接種に対する中和抗体の応答



Shen X. Nat Med. 2022; 28: 445-446. Figure 1.に一部加筆

図6 抗体フィードバックによるオミクロン株反応性記憶B細胞の產生



変異株の予測は難しいからこそ、いかに迅速に対応するかが重要

新たに出現する変異株を予測する研究は世界中で盛んに行われていますが、正確に予測することは難しいのが現状です。今回は武漢株に対応するワクチンを接種したら結果的にオミクロン株にも対応できましたが、当初からオミクロン株の出現を予測して開発されていたわけ

ではありません。だからこそ、変異株が出現した場合はどのような性質を持つのかをすぐに解析し、それに対して即座にワクチン開発も含めて対応していく、そのような判断をすることが大切だと考えています。

参考文献

- 1) Gitman MR, et al. Diagnostics. 2021; 11(7): 1270.
- 2) Nextstrain Real-time tracking of pathogen evolution. <https://nextstrain.org/ncov/open/global/all-time> (2023/10/13)
- 3) Health Feedback, "How were mRNA vaccines developed for COVID-19?"

<https://healthfeedback.org/how-were-mrna-vaccines-developed-for-covid-19/> (2023/10/13)

4) Shen X. Nat Med. 2022; 28: 445-446.

5) Inoue T, et al. J Exp Med. 2023; 220(2): e20221786.

6) Inoue T, Int Immunol. 2023; dxad017.

7) Inoue T, et al. Nat Rev Immunol. 2023; Jul 3. [Epub ahead of print].



白川勝朗先生

SARS-CoV-2ウイルスという人類が初めて曝露するウイルスによるパンデミックは2020年から全世界を席捲しました。この疾患は、ウイルス肺炎を引き起こすだけでなく、Long COVIDと呼ばれる後遺症も問題となっています。大路先生の

講演では、COVID-19出現後から潜伏期間の分析に始まり、隔離日数がどのように設定されたのか、COVID-19の治療戦略、それからワクチン接種と非接種によるウイルス排出の影響、そしてLong COVIDについてお話しいただきます。

プライマリケアにおけるCOVID-19との付き合い方 ～変異株を見据えた今後の課題～

神戸大学大学院 医学研究科 微生物感染症学講座 感染治療学分野 准教授 大路 剛 先生

2023年におけるCOVID-19概況

2023年の状況としては、大きく4つのポイントが挙げられます。まず、先進国では2~3回のmRNAワクチン接種がいきわたっています。2つ目は、ワクチン接種後・自然感染後も繰り返し流行が起り、再感染を繰り返しています。3つ目は主に先進国で起きていることですが、接種

後1年以上経過した人や一部の免疫抑制患者のSARS-CoV-2肺炎、B細胞枯渇療法患者・リンパ系悪性血液疾患患者の慢性肺炎が問題になっています。最後に、再感染を繰り返すことでLong COVID(後遺症)となることも大きな問題になってきています。

SARS-CoV-2ウイルスの特徴・感染経路、ウイルス感染症の発症とは

SARS-CoV-2ウイルスはヒトに感染するウイルスとしては7番目のウイルスで、悪いコロナウイルス3つ(SARS-CoV-1、SARS-CoV-2、MERS-CoV)のうちの1つです。感染経路としては、主に感染者の咳・くしゃみ・会話などによりウイルスを含む粒子が拡散されることで感染が広がります。より具体的には、①空中に浮遊するウイルスを含むエアロゾルを吸い込む「エアロゾル感染」、②ウイルスがウイルスを含む飛沫が口、鼻、目などの露出した粘膜に付着する「飛沫感染」、③ウイルスを含む飛沫を直接触ったか、ウイルスに汚染されたものに触れた後に露出した粘膜を触る「接触感染」が挙げられます⁸⁾。

SARS-CoV-2ウイルスに対する免疫反応としては、まずシンプルな自然免疫(innate immunity)で排除し、次に液性免疫により感染臓器である肺から排除を行います。肺から排除しきれない、もしくは炎症が残存してしまうことで自己免疫性肺炎を発症すると一般的には理解されています(図7)⁹⁾。

一般的に、ウイルス感染症の発症には、病原体が侵入した後に排除に失敗して急性発症となる場合と、経過が長期に渡って慢性化する場合があります(図8)。さらに、病原体の感染量(力)によって、急性発症の場合は、感染性を周囲に示して発症して終わる形(Infectious)と、感染性を周囲に示さず(経路に寄りますが)すぐに終わる形(Noninfectious)があり、慢性化の場合は、感染性をもって持続する形(Infectious、例:ウイルス量の多いB型慢性肝炎、HIV、一部のCOVID-19肺炎)と、感染性をほとんど持たず持続感染する形(Noninfectious、例:ヘルペス属全般、B型肝炎ウイルスのResolved hepatitis)に分けられます。SARS-CoV-2ウイルスでは急性発症がほとんどですが、一部慢性化する人がおり、B型肝炎程ではありませんが、やっかいになってくると言われています。

潜伏期間・隔離期間と感染性評価(2020年~2022年末)

潜伏期間のデータを示すと、武漢株における中央値は5.1日ですが¹⁰⁾、アルファ株では5日、ベータ株4.50日、デルタ株4.41日、オミクロン株3.42日と短くなっています¹¹⁾。武漢株では97.5%が11.5日で発症し、1.01%が14日後に発症しています¹⁰⁾。

感染に関するウイルス検査の原則としては、培養陽性を「感染性あり」としています。2020年の研究により10日で培養陰性になることがわかり¹²⁾、この結果から軽症の人の隔離期間が10日に設定されまし

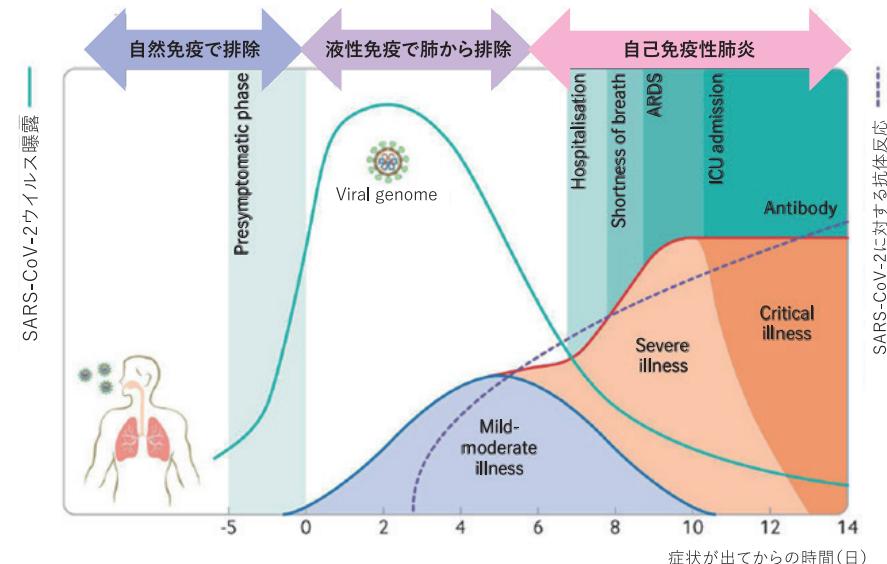
た。さらに、症状寛解からの時間を併用することで流行を抑えることができると考えられたわけです。しかし、発症18日まで培養陽性になる症例報告もあり¹³⁾、米国疾病予防管理センター(CDC)は重症例では20日を過ぎるまでの隔離を推奨しており¹³⁾、私もこの考え方を支持しています。また、感染性評価に関する研究も行われていますが、ウイルス量が少ない感染者にもかかわらず、感染可能ウイルス排出量が多い人がいることがこれまでの研究でわかっています¹⁴⁾。

COVID-19の再感染について

COVID-19の自然感染での再感染については、オミクロン株

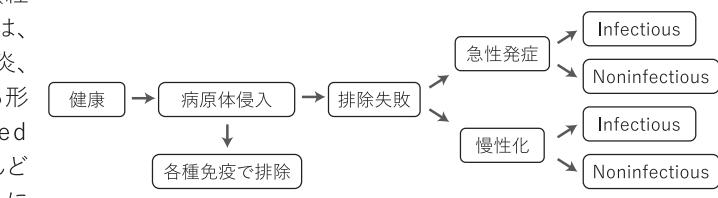
(BA.1/BA.2)はデルタ株より再感染しやすいことが知られており、相

図7 SARS-CoV2ウイルスと病状



Cevik M, et al. BMJ. 2020; 371: m3862. Figure 2.に一部加筆

図8 ウィルス感染症の発症チャート



対予防効果はデルタ株が92%なのに対し、オミクロン株では56%という結果が出ています¹⁵⁾。また、時間が経つほど再感染しやすいこともわかっており、3ヶ月以内に再感染した人は9.2%、4~17ヶ月は12.0%、

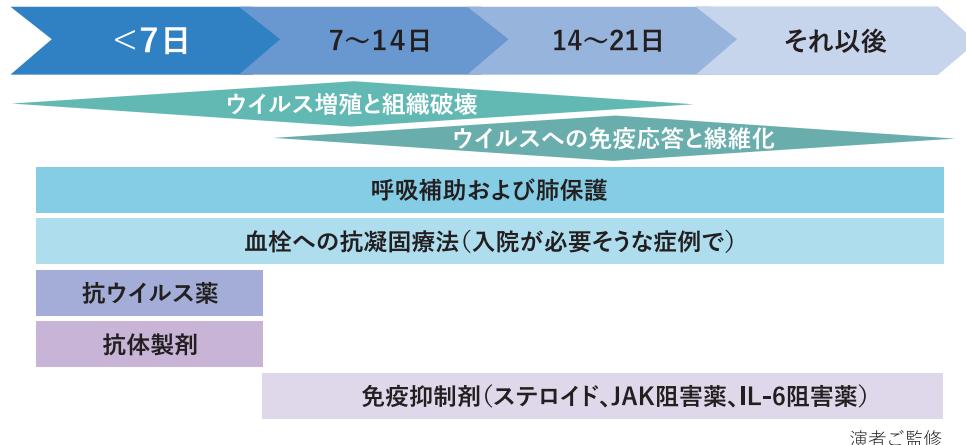
医療機関でのマスク使用

ウイルスを吸い込むことを防御するだけでなく、拡散防止の観点からもマスクは重要です。医療機関で使われるマスクとしてはウレタンマスク・サージカルマスク・N95マスク・PAPRが挙げられます。2021年に出ている有名な研究によると、N95マスクをしっかりとフィッティングさせ

COVID-19感染後の治療戦略

COVID-19の治療では、まず、ウイルス増殖を抑えるためにモノクローナル抗体製剤・抗ウイルス薬、そしてワクチンが候補に挙がります。次に、感染1週間以降の過剰免疫を抑るために、広く浅く作用するステロイド、抗炎症薬のIL-6阻害薬、JAK1/JAK2阻害薬を使用します。また、症例によってはヘパリンによる抗凝固療法を用いることもあります。

図9 COVID-19の治療戦略



ワクチン接種者と非接種者のウイルス排出量の違い

2020年3月から2021年11月に研究された結果によると、ワクチン接種者も非接種者もウイルス排出をすることがわかっています（図10）¹⁹⁾。

より細かくデータを見ると、2回接種者の培養陽性ウイルス排出は4日目まで陽性、1回接種者では8日まで陽性、非接種者は10日まで陽性であることが報告されています。つまり、ワクチンを接種したほうがウイルス排出の期間が短くなっていることが示唆されています。この結果から考えると、医療従事者にはワクチンを接種することを推奨します。

Long COVID(後遺症)について

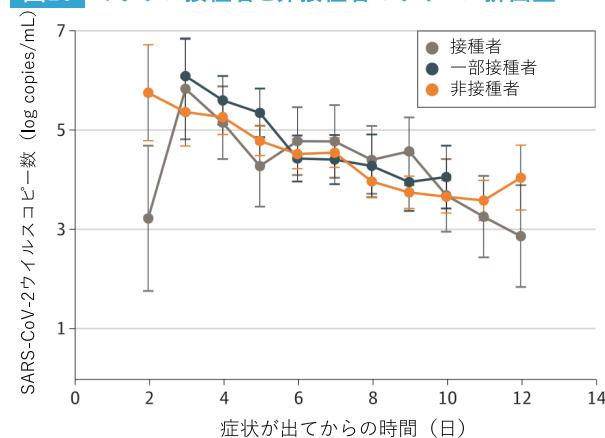
COVID-19患者の10%ほどが後遺症を残すことがわかっています²⁰⁾。Long COVIDは、急速に標的臓器が不可逆的なダメージを受ける（肺胞組織へのダメージ、肺および全身の血管の破綻）、持続的感染とそれに対する免疫応答による標的臓器の破壊に大別されます。臨床上の所見としては、①COVID-19肺炎による肺機能の著しい低下、②中枢神経機能の著しい低下・精神活動性の低下、③腹部の症状、④古典的な慢性疲労症候群様の全身倦怠感があります。治療の候補とし

て付けている人からは、ウイルスの拡散が抑えられていることがわかつています。具体的には、感染者（サージカルマスク）-非感染者（サージカルマスク）では感染率10.4%、感染者（N95）-非感染者（N95）では感染率0.14%という数字が報告されています¹⁸⁾。

18ヶ月以上では14.6%という数字が出ています¹⁶⁾。BA.1/BA.2からBA.5への再感染はさらにしやすく、60日未満が14.9%、90日未満が26.6%となっています¹⁷⁾。

ります（図9）。早期から抗ウイルス薬なしで免疫抑制剤としてステロイドを投与してしまうとウイルスが増殖し、非常に重篤な肺炎を誘発します。これは一様な肺炎でないことが多い、悪い肺を下にして酸素飽和度を測定すると早めに気づくことができます。

図10 ワクチン接種者と非接種者のウイルス排出量



Jung J, et al. JAMA Netw Open. 2022; 5(5): e2213606 Figure 3. に一部加筆
演者ご監修

て、原因がはっきりしている呼吸障害に対しては、V-V ECMOからの離脱を狙うためには肺移植、在宅酸素療法、他の疾患を併存しないように予防接種や禁煙などの予防が考えられます。慢性疲労症候群様の症状には従来と同様の対症療法を行います。

現在では日常にある1つの微生物としてSARS-CoV-2ウイルスが定着しましたが、これがWithコロナの時代だと考えています。だからこそ、まだまだ対策と治療を頑張っていく必要があると思います。

with COVID-19: Interim Guidance", 2023.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>(2023/10/13)

14) Ke R, et al. Nat Microbiol. 2022; 7: 640-652.

15) Altarawneh HN, et al. N Engl J Med. 2022; 386(13): 1288-1290.

16) Eyrhorrson E, et al. JAMA Netw Open. 2022; 5(8): e2225320.

17) Nguyen NN, et al. Emerg Infect Dis. 2022; 28(11): 2341-2343.

18) Bagheri G, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021; 118(49): e2110117118.

19) Jung J, et al. JAMA Netw Open. 2022; 5(5): e2213606.

20) Davis HE, et al. Nat Rev Microbiol. 2023; 21(3): 133-146.

参考文献

- 8) World Health Organization (WHO), "Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted?", 2021. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>(2023/10/13)
- 9) Cevik M, et al. BMJ. 2020; 371: m3862.
- 10) Lauer SA, et al. Ann Intern Med. 2020; 172(9): 577-582.
- 11) Wu Y, et al. JAMA Netw Open. 2022; 5(8): e2228008.
- 12) Wölfel R, et al. Nature. 2020; 581(7809): 465-469.
- 13) Centers for Disease Control and Prevention(CDC), "Ending Isolation and Precautions for People