

オミクロン株は BA.1, BA.2 から BA.2.12.1, BA.4, BA.5, と進化し、アメリカ、南アフリカ、ヨーロッパで感染を広げています。4 回目のブースター接種も行われようとしています。さらに、いままで聞いたこともなかったような「サル痘」までも出てきました。動物由来のウイルス感染症を防ぐにはどうしたらよいか。今回は、これらの問題について、最近のレポートをお届けします。

## 目次と概要

### A. 第6波の形

メディアの棒グラフは、分かりにくく、現在の状況を一見してつかめません。Our world in data のグラフを見れば、第6波が二つの小さなピークを経て下降していることがはっきりと理解できます。

### B. 新たなオミクロン亜株、BA.4 と BA.5 は、大きな流行にはならないであろう

南アフリカに BA.4 と BA.5 が現れ、流行しはじめました。イギリスでも感染が広がりはじめました。しかし、その流行は、南アフリカもイングランドも小さいピークに過ぎないようです。日本には4月中-下旬に検疫で見つかり、5月24日には東京で市中感染が確認されています。しかし、外国のデータを見るとそれほど大きなピークにはならず収まるのではないのでしょうか。

### C. 3回目ワクチン接種はオミクロン亜株にも有効である

mRNA ワクチン3回(ブースター1回)接種者の抗体は、オミクロン亜株 (BA.2, BA.2.12.1, BA.4/5 など) に対して有効である、と言う NEJM 論文が今朝ほど(6/16)届きました。

### D. 2回目のブースター接種は受けた方がよい。

政府は、高齢者とリスクのある人を対象に2回目のブースター接種を行う予定です。イスラエルから、2回目ブースターの効果が発表されました。そのデータを見ると、感染、発病、入院、重症化、死亡のいずれに対しても効果があるということです。2回目のブースターは、躊躇せずに、受けた方がよいでしょう。

### E. 動物由来のウイルス感染症を防ぐ4つの大事なこと

1918年のスペイン風邪から2019年のCOVID-19まで6大陸にまたがるようなパンデミックは6回起きています。それを防ぐには、①熱帯、亜熱帯の森林の破壊を保護、②野生

動物の取引を厳しく管理する。③家畜の飼育環境を改善する。④. 感染症勃発地域では、人々の健康および経済を向上させる の4つが大事です。

#### F. 【参考】サル痘 (Monkey pox) は、倍加日数 5.8 日で増加している

サルの天然痘、サル痘 (Monkey pox) が流行しはじめていているというニュースには驚きました。Our world in data にサル痘の感染者数の統計が載っていましたので、計算をしてみました。5.8 日という早い倍加日数で、指数関数的に増加し、すでに 35 カ国に広がっています。

#### G. COVID-19 感染も死亡も低く抑えた日本の対策

専門家会議の押谷仁先生が、日本が感染も死亡も低く抑えたのは、三密などの対策が成功したからという論旨の小論を Nature に書いています。DeepL で翻訳した文章を、ご参考までに載せます。

#### H. 感染とワクチンによって誘導されたキラーT細胞は、長く保持され、重症化を防ぐ

感染やワクチンによって誘導される獲得免疫は、抗体だけではありません。キラーT細胞が感染細胞をやっつけ、病気の進行を止めるのです。しかし、キラーT細胞は分析が容易でないため、研究が遅れていました。このところ、Nature 誌にキラーT細胞に関する優れた論文が発表されその重要な働きが分かってきました。資生堂研究所の前研究員細井純一先生にまとめてもらいました。

#### I. コロナ秀歌、秀句、川柳

#### 情報提供協力者

細井純一(前資生堂研究所研究員)：キラーT細胞の役割

「COVID-19 TK-File」は、『山中伸弥による新型コロナウイルス情報発信 (「山中伸弥コロナ」で検索)』に転載されております。その他、「21 世紀構想研究会」、「医学開成会」のホームページでも読めます。

COVID-19 TK-File の転送は自由です。

## A. 第6波の形

「COVID-19 TK-File(39)」でも指摘したように、日本のメディアのグラフは依然としてメリハリがなく、傾向がつかめない。それに比べると Our world in data のグラフからは、第6波の下降の時に、小さな二つのピークがあることが明確である(図1)。

図1

第6波のグラフ。左は、日本のメディアに出てくる典型的な形。右は、Our world in data のグラフ。



## B. 新たなオミクロン亜株 BA.4 BA.5 は、大きな流行にはならないであろう

オミクロン亜株 BA.2 からアメリカで BA.2.12.1,が、南アフリカで BA.4, BA.5 が発生したというニュースは、もしかすると第6波を越えるような第7波になるのではという心配があった。しかし、この1カ月の南アフリカ、および、イギリスのデータを見てみるとその心配はあまりなさそうだ。南アフリカの BA.4, BA.5 は低いピークに留まり、直ぐに収束した。

図2 南アフリカの BA.4, BA.5(第5波)のピークは低く、直ぐに収まった。Our world in data。

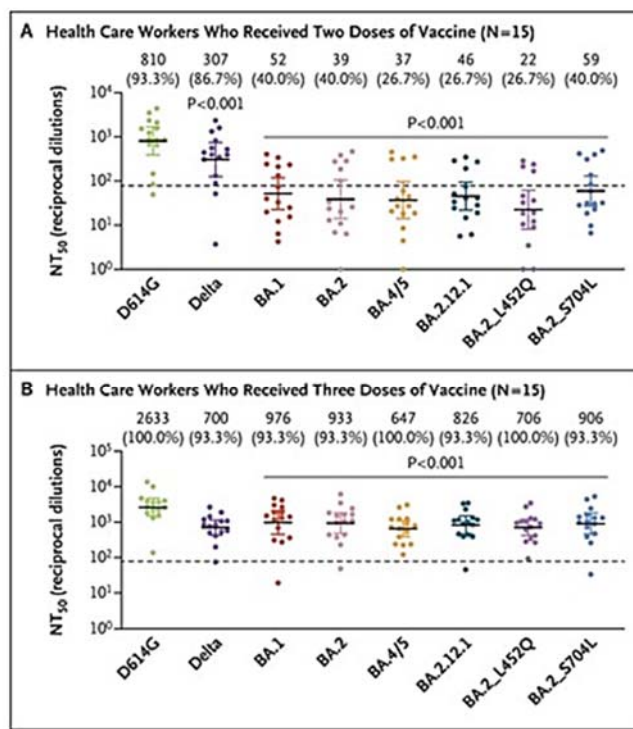


### C. 3回目ワクチン接種はオミクロン亜株にも(ある程度)有効である

これは、今朝(6/16)届いた NEJM の論文である。mRNA ワクチン 3 回(ブースター1 回)接種者の抗体は、オミクロン亜株 (BA.2, BA.2.12.1, BA.4/5 など) に対して、D614G 変異株と比べて、効果が 60-75%落ちているが、>93%以上的人是有効であるという(図 5B)。ただし、通常の 2 回接種者は無効であった(図 5A)。さらに、ICU に入院した感染者の抗体もある程度有効というデータがあるが省略。

図 5

mRNA ワクチンを通常の 2 回接種者 (A) と 2 回+ブースター接種者 (B) の抗体のオミクロン亜株(X 軸の下に表示)に対する有効性。いずれも接種後 3-4 週後に測定。縦軸は抗体価。パネルの一番上の数字は抗体価の平均。D614G 株と比較して 60-75%落ちているが、それでも大部分 (>93%) の人は有効であった(横の破線より上)。これに対して、2 回のみ接種者はオミクロン亜株に対する効果を失っている。



Qu, P. et al NEJM June 15, 2022

DOI: 10.1056/NEJMc2206725

[Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.4/5 and BA.2.12.1 Subvariants | NEJM](#)

### D. 4回目のワクチン接種は受けた方がよい。

60歳以上およびハイリスクの持病をもっている人を対象に、政府は4回目のワクチン接種を進めている。4回目となると躊躇する人も多いのではなかろうか。イスラエルの大規模臨床研究によると、ブースター2回接種は、1回だけの接種者と比べて、感染、症状、入院、重症化、死亡のいずれの指標でも、明らかに効果があるという成績が NEJM に発表された。

検査対象は 60 歳以上の(3 回接種と 4 回接種者それぞれ 182,122 人。4 回目接種から 7-30

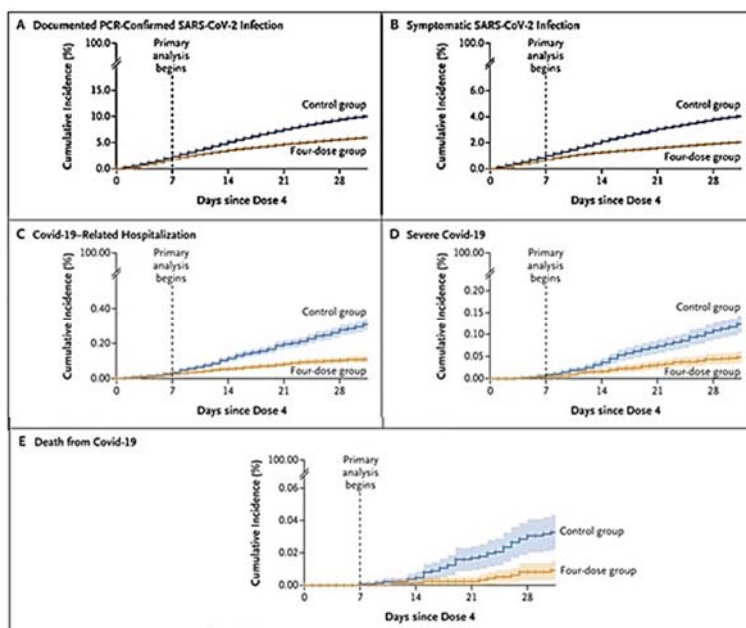
日の効果は図6に示した。

図6

4回ワクチン接種者(赤線)と3回ワクチン接種者の効果の比較。

その効果は、

- A. PCR 確認感染者(無症状も含む) : 45%
- B. 有症状感染者 : 55%
- C. 入院者 : 68%
- D. 重症者 : 62%
- E. 死亡者 : 74%



明らかに4回目ブースターは、軽症から死亡に至る全てに対して効果がある。

60歳以上の人は躊躇しないで、4回目ブースターを受けましょう。

Magen, O. et al NEJM 386, 1603, 2022 DOI: 10.1056/NEJMoa2201688

[Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting | NEJM](#)

## E. 動物由来のウイルス感染症を防ぐ4つの大事なこと

20世紀初めのスペイン風邪からCOVID-19に至るまで100年間にコロナウイルスとインフルエンザウイルスによるパンデミックが5回あったこと、それぞれの過剰死と死者数、好発年齢については、前号(「COVID-19 TK-File (39)」)に表で示した。

5月12日号のNature誌には、広い範囲のウイルスによるパンデミックの図が掲載されている。図7には、縦軸に人口10万人あたりの死亡者数、横軸にパンデミックの年代、マルの大きさとパンデミックの広がり(大陸数)を示してある。この図で見ると、この100年間の6大陸に及んだパンデミックは6回ある。

- 1918年：スペイン風邪 H1N1 インフルエンザ、5,000万人死亡
- 1957年：H2N2 インフルエンザ、110万人死亡
- 1968年：H3N2 インフルエンザ、100万人死亡

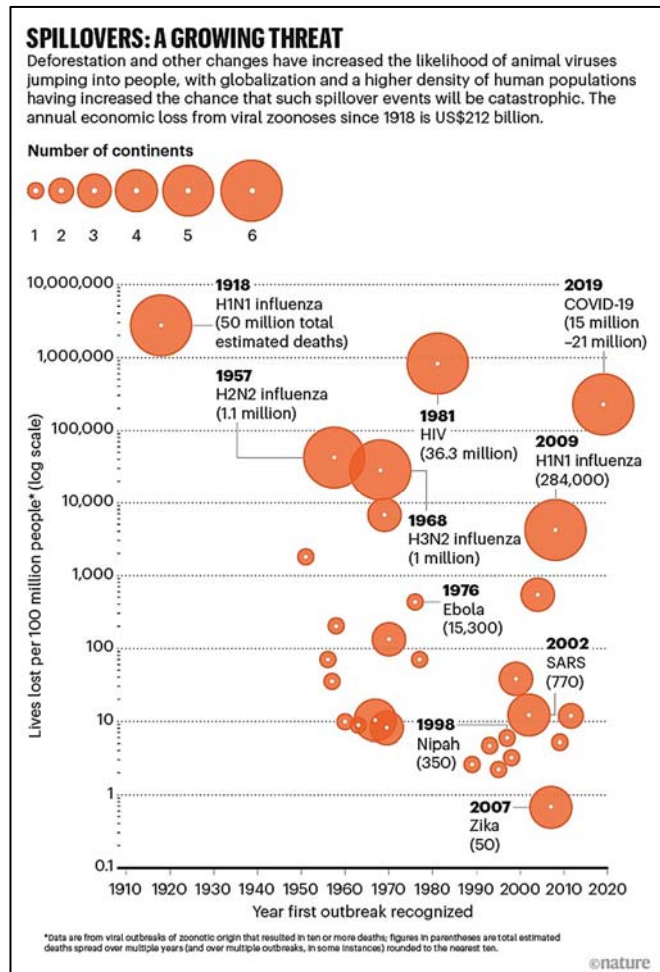
1981年：HIV、3630万人死亡

2008年：H1N1 インフルエンザ、28.4万人死亡

(HIVは、前号の表には含まれていない。死亡者数は推定値のため、前号の数字と必ずしも一致していない)。

図7

動物からヒトに感染を広げたウイルス感染症。1918年のスペイン風邪から2019年のCOVID-19までの100年間を示す。縦軸は人口1億人あたりの死亡者(対数)、横軸は流行が最初に認められた年。マルの大きさは、パンデミックが及んだ大陸数(左上に例示)。COVID-19の死亡者数は、前号の過剰死亡からの推定値(1500-2100万人死亡)を採用している。1918年以来の経済損失は、US\$212 billion/yearという(25兆円/年)。



これ以外にも、Ebola, SARS, MERS, Nipah, Zikaのような恐ろしい感染症がリストされている。6大陸におよぶパンデミックだけでも100年間に6回、17年に1回の割合で起きているのだ。

パンデミックが繰り返されるようになった理由として、次の4つを挙げ、対策を述べている。

### 1. 熱帯、亜熱帯森林の保護。

熱帯、亜熱帯地方の森林が開発で破壊されることにより、野生動物とヒトが接近し感染を起こす。たとえば、バングラデシュでは森林に住むコウモリが住む場所を失い、ヒ

トの生活に近づいた結果、致死率 40–75% というニパウイルス(Nipah virus)に感染するようになった。さらに森の破壊は地球温暖化にも影響を与える。

(黒木註：ニパウイルスに対するワクチンは甲斐知恵子(東大医科研名誉教授、現東大生産技術研)によって開発された。現在、CEPI(国際感染症対策イノベーション連合)から 34.4 億円/5 年の支援により、研究が進められている)

## 2. 野生動物の取引を厳しく管理する。

野生動物はその地方の文化を反映するような食料として供されることがあるが、厳しくコントロールされるべきである。中国では COVID-19 以来、野生動物の取引と摂食が禁止されている。

## 3. 家畜の飼育環境を改善する

家畜の飼育環境を改善し、病気を管理し、病源の広がりを抑える。家畜の病源微生物の 80% は、ヒトを含めた他の生物に広がる事が知られている。



## 4. 感染症勃発地域では、人々の健康および経済を向上させること。

栄養状態の悪い人、コントロールされていない HIV 感染者は病原体に感染しやすく、特に免疫力の弱い人に感染したウイルスは変異を起こしやすい。

Vora, N.M. Nature 605, 419, 2022 (12 May 2022)

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01312-y>

[Want to prevent pandemics? Stop spillovers \(nature.com\)](https://www.nature.com/articles/d41586-022-01312-y)

## F. 【参考】サル痘 (Monkey pox) は、倍加日数 5.8 日で増加している

サル痘 (Monkey pox) が流行しはじめている。従来は、アフリカの一部で見られた病気が 5 月に入って、急速に増加しはじめ、2022/6

/14 現在 35 カ国に広がっている(図 8)。CDC によると、最も多いのはイギリス (470) 次いでスペイン (313)、ポルトガル (231)、ドイツ (229) である。

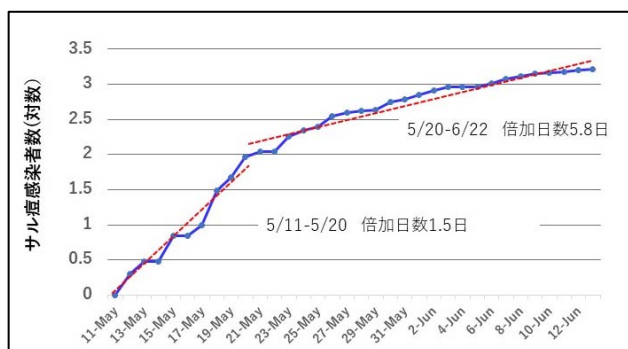


図 8 サル痘の世界分布 (CDC)



Our world in data のデータを基に、感染者を対数グラフにプロットし、倍加日数を計算したところ、5/20 を境にカーブが変わっていることが分かった。5/11 から 5/20 までは倍加日数 1.5 日という信じられない速度で増加していたが、5/20 以後の倍加日数は 5.8 日になった。この数字でも COVID-19 と比較して遜色のない増え方である。WHO が【国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態】宣言を出すことを考えているのも頷ける。

図9 サル痘感染者は指数関数的に増加している。赤線は回帰曲線。5/20 以後の倍加日数は 5.8 日。COVID-19 に匹敵する速度である。Our world in data。



サル痘には、天然痘と同じように種痘の効果があるという。種痘の効果はほとんど一生続くので、ある年代以上の

人は安心してよいかも知れない(黒木登志夫 『変異ウイルスとの闘い』参照)。しかし、天然痘が 1977 年のソマリア人を最後に撲滅されてから、種痘を接種していない人が増えているのではなかろうか。また、ワクチンの争奪戦が始まるかも知れない。

## G. COVID-19 感染も死亡も低く抑えた日本の対策

パンデミックの最初から、専門家チームの中心メンバーとして活躍してきた押谷仁先生(東北大医学部)が、Nature 誌に、日本にコロナ感染と死亡を低く抑えてきた理由について書いておられます。その全文を「DeepL 翻訳」を用いて日本語にしました(明らかに間違っている翻訳は訂正しています)。コメントなしに、そのまま、ご紹介します。黒木登志夫

### COVID lessons from Japan: the right messaging empowers citizens

[Hitoshi Oshitani](#)

There's no perfect solution to suppress the pandemic, but careful study and communication are key.

ネイチャー 605, 589 (2022)

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01385-9>



## 日本から学ぶ COVID の教訓 正しいメッセージが市民を力付けた。

パンデミックを抑える完全な解決策はない、しかし、注意深い研究とコミュニケーションがカギである。 押谷仁

日本における COVID-19 の 6 波において、人口あたりの患者数および死亡数は、他の G7 諸国よりも大幅に少なくなっています。世界で最も高齢者が多く、人口が密集しているにもかかわらず、です。たしかに、日本は特に高齢者のワクチン接種率が高く、マスクもよく行われています。しかし、どちらも完全な説明にはなっていません。ワクチンができる前から死亡者数は少なく、アジア全域でマスクは一般的です。

日本は、この病気の広がりとリスクを理解し、社会的・経済的活動を維持しながら、死亡や入院を最小限に抑えることに応用することを追求してきました。これらの要因の間のトレードオフは容易ではありません。強い社会的圧力が、マスク着用などの防護策を後押しし、危険な行動を最小限に抑えることにつながったと思われます。全体として、政府は国民に防護策を講じるための情報を迅速に提供し、硬直的な処方箋を避けることができました。

2003 年、私は世界保健機関（WHO）の西太平洋地域事務所で新興感染症の担当官をしていましたが、重症急性呼吸器症候群（SARS）が発生し、8 ヶ月以内に収束し、死者は 1,000 人未滿にとどまりました。中国で肺炎を起こした人から同様のコロナウイルス（SARS-CoV-2）が検出されたことを初めて知ったとき、おそらくこの流行も同じような経過をたどるだろうと思いました。

しかし、すぐにそうではないことに気づきました。SARS では、ほとんどの人が重症化しました。しかし、COVID-19 では、SARS とは異なり、病気はマイルドあるいは無症状です。無症状のまま感染させることがあるのです。つまり、COVID-19 は「見える化」されていないため、封じ込めが難しいのです。

日本では憲法上、厳重な隔離ができないため、感染を抑えるために別の方策が必要でした。パンデミック以前から、日本では 400 の保健所において 8000 人以上の保健師が、結核などの病気について、接触者追跡調査を行い、人々がどのように感染したかを特定していましたが、このシステムは COVID-19 にもすぐに適応されました。

2020 年 2 月末までに、科学者たちは多くの感染クラスターを特定し、ほとんどの感染者は他の誰にも感染させず、少数の人が多くの人に感染させていることに気づきました。私は

過去の仕事から、呼吸器系ウイルスは主にエアロゾルを介して感染することを知っていました。そこで、同僚と私はスーパー感染に共通する危険因子を探し、より効果的な公衆衛生メッセージを考案しました。SARS-CoV-2 がエアロゾルを介して拡散する可能性があるという初期の兆候を取り入れたのです。

その結果、私たちは「3C (サンミツ)」と呼ばれる、閉じた環境、混雑した環境、密接に接触する環境に対して警告を発することになったのです。他国が消毒に力を入れる中、日本では、カラオケ店、ナイトクラブ、屋内での食事など、リスクの高い行為を避けるよう呼びかけ、このコンセプトを大々的に宣伝しました。その結果、多くの人々がそれに従いました。アーティスト、学者、ジャーナリストで構成される委員会は、2020年の日本の流行語大賞を「さんみつ」に決定しました。

パンデミックの発生以来、私たちはスーパー感染がどのように異なるかを追跡してきました。世界の他の地域では、しばしば経済のために規制を全面的に解除し、「正常な状態に戻る」ことを模索し続けたが、感染者は再び急増し、かなりの数の死者が出しました。特別に免疫力のある人たちだけを助けるような単純な解決策は、免疫学的に弱い人々を矢面に立たせることになった。現在のデータは、日本国民が適応していることを示唆している。4月下旬から5月上旬にかけて、日本ではゴールデンウィークがあった。今年は、飲食店の閉店時間やアルコール提供の有無など、特別な制限はほとんどなかった。人出も増えたが、流行前の数年に比べれば少なく、風通しの良い場所を確保するなどの注意事項が強調された。以前の大流行では、感染者が減ると人々は落ち着きを取り戻し、次の大流行を促しました。しかし、今年の初めに急増した後の行動は、制限的な措置がとられていないにもかかわらず、異なるようだ。

状況はより複雑になっている。ワクチンの普及率が高く、オミクロンの致死率が低いため、患者が急増していても、人々は厳しい措置に消極的です。特に日本のような高所得国では、ブースターワクチン、抗ウイルス剤、より良い臨床ケア、公共施設の換気を把握するためのCO2モニターなどの公衆衛生対策など、より多くの介入方法があります。

しかし、ウイルスを一掃する銀の弾丸はありません。確かに、日本の対応は完璧ではなく、批判もある。確かに、日本の初期の検査能力は限られていたが、広範囲な検査だけでは感染を抑制することはできない。

科学者や政府のアドバイザーは、長期的に正しいバランスがまだわかっていないという事実に取り組まなければならない。科学者や政府のアドバイザーは、ウイルスと人々の行動が変化することを理解し、それに応じて勧告を調整しなければなりません。

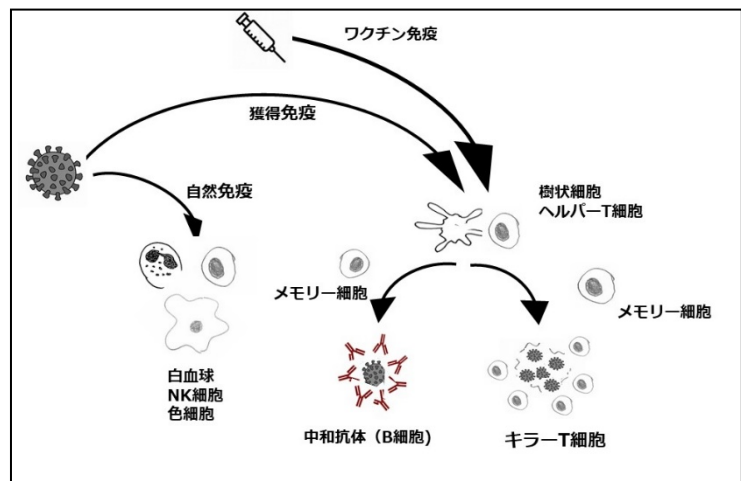
しばしば、「出口戦略」や「元通り」といったフレーズが、コロナのなかった頃の生活を懐かしむ人々によって使われます。しかし、私たちは今、正常な状態に戻っているわけではありません。各国は、感染の抑制と社会・経済活動の維持の最適なバランスを追求し続けなければならない。どのように？文化、伝統、法的枠組み、既存の慣行に適用される手持ちのあらゆる手段を駆使して、世界中の苦しみを最小限に抑えることです。

## H. 感染とワクチンによって誘導されたキラーT細胞は重症化を防ぐ

免疫というと、どうしても抗体に注目が集まりがちです。抗体は身体の中に入ってきたウイルスを中和することによって感染を防ぎます。しかし、免疫にとって、抗体はその一部に過ぎません。最初に働くのは、デフォルトの免疫である「自然免疫」、次に「獲得免疫」が働きます。「獲得免疫」は大きく二つがあります。①Bリンパ球による「抗体」と、②キラーT細胞による感染細胞を殺すことです。図1にその3段階の免疫防御システムを簡単にまとめました。

図1

感染、ワクチンによる免疫系の概念図。ワクチンは獲得免疫系を誘導し、抗体とキラーT細胞により、それぞれ、感染と免疫の進行を止める(黒木登志夫『変異ウイルスとの闘い』より)。



変異ウイルスに対して、ワクチンの効きの悪いことが問題になっていますが、実はそれは抗体の話し

が中心です。ワクチンによって誘導されたキラーT細胞は、抗体よりも長持ちしていて病気の進行を抑えてくれます。キラーT細胞のおかげで、入院する人も減るし、死亡者も激減します。

それなのに、中和抗体の研究が多いのは、研究が容易だからです。血清を集めて凍結しておけば、いつでもさかのぼって分析ができます(この号では、CとDがそのような研究です)。しかし、キラーT細胞は、生きている細胞を分析するため、分析が複雑になります。

リンパ球にリンパ球分化の目印（CD）でラベルし、フローサイトメトリと言う器械にかけて、細胞を種類別に分けます。この時使われる目印によって、「CD8 細胞」のように表現します。「CD8 細胞」は、キラーT 細胞のことですが、前者は同定に使った名前、後者は機能上の名前になります。（CD は Cluster of Differentiation の略）。最近になって、キラーT 細胞関係の重要な論文が次々に発表されるようになりましたので、細井純一博士にまとめてもらいました。

細井君は、私の研究室の出身です。資生堂研究所から、MGH の Cutaneous Biology Research Center (CBRC) で研究を行い、神経と免疫系のつながりで Nature の表紙を飾るような、多くの優れた業績を上げました。現在は、資生堂を退職していますので、私のブレインとして、COVID-19 に関する Nature 誌論文のまとめをお願いしています。

黒木登志夫

## コロナウイルスに対する免疫応答 —キラーT 細胞を中心に—

### 細井純一(前資生堂研究所研究員)

#### キラーT 細胞の細胞傷害作用

獲得免疫系の中でも、B 細胞の作る抗体はウイルスそのものの表面に取り付いてウイルスの細胞への接着を防ぎ、ウイルスを破壊します。獲得免疫系の T 細胞は、機能をもとにいくつかに分類されます。他の免疫細胞を活性化する細胞（ヘルパーT 細胞）、逆に免疫反応を起こさないようにする細胞（制御性 T 細胞）、そして、感染してしまった自己細胞を処分するキラーT 細胞です。

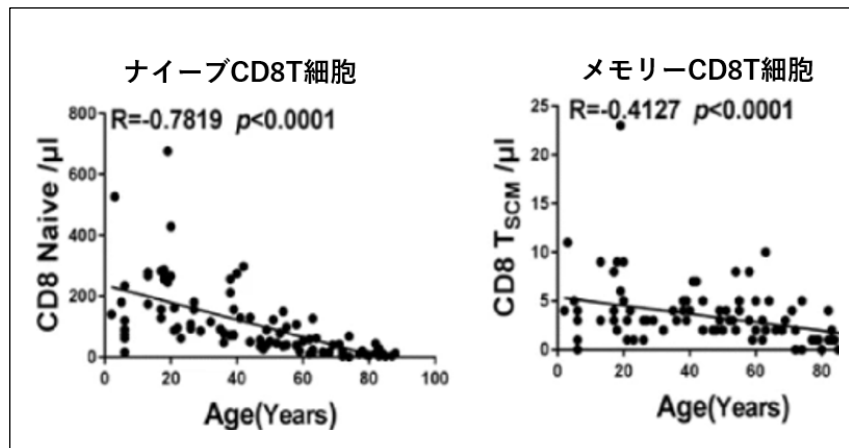
キラーT 細胞は、感染細胞にパーフォリンというドリルで穴を開けて酵素（グランザイム）で溶かしたり、Fas 分子を介してすり寄って感染細胞の自殺をうながしたりすることで、感染のさらなる広がりを抑えます。コロナウイルスに感染すると、放出された I 型インターフェロンによってキラーT 細胞は活性化されます。キラーT 細胞は、感染初期には、急速に分裂して（エフェクター細胞）感染部位に集まり、異常自己細胞を処分します。その寿命は短く、多くは死を迎えますが、慢性期になると生き残った一部の細胞がメモリー細胞となって全身に分布し、長期に生存します。ちなみに、抗体はウイルスそのものの表面に取り付いてウイルスの細胞への接着を防ぎ、ウイルスを破壊します。

## キラーT細胞の年齢依存性減少

年齢が増すにつれ、キラーT細胞の源であるT細胞群（CD8T細胞）の総数は減少し、特に刺激を受けたことのない（ナイーブ）細胞の割合が減少することが報告されています（図1）。歳をとると新たな感染に対する対応が鈍くなるということでしょうか。

図2

ナイーブCD8T細胞(刺激を受けたことのない細胞)(左)とメモリーCD8T細胞(右)は、年齢を重ねると減少する(1)。



## 感染後1年にわたりキラーT細胞とそのメモリー細胞は維持されている。

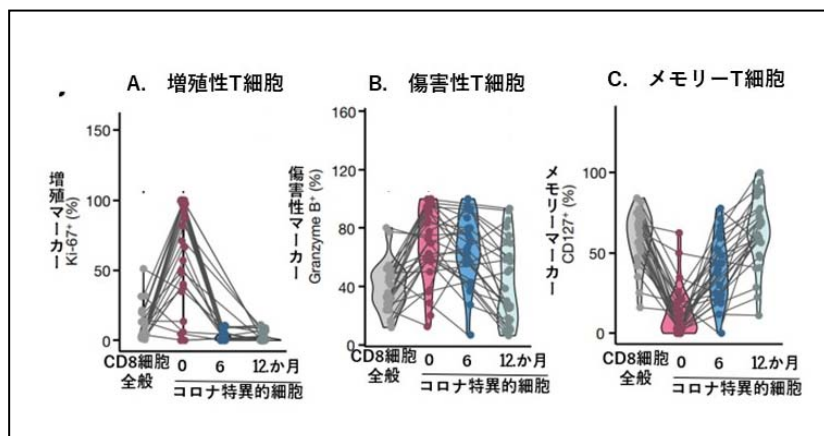
抗体は時間と共に、力価が減少するのが弱点として挙げられていましたが、キラーT細胞はどうでしょう？ スイスのグループは、コロナ患者を感染後1年間にわたって追跡調査し、その変化を明らかにしました(2)。その結果、フローサイトメトリーによる細胞表面マーカーの解析から、T細胞の動態が分かりました。

- ① 図2A: 増殖性(Ki67)細胞は感染の急性期で増加、慢性期で減少。
- ② 図2B: 細胞傷害性(キラー)T細胞は急性期から感染6カ月までは同じレベルを維持、1年後にはやや減少。
- ③ 図2C: メモリー(CD127)T細胞は感染後6カ月から1年にかけて増加。感染急性期が過ぎると静かに待機していることがわかる。
- ④ 遺伝子発現の網羅的解析は上の結果と一致(データ省略)。

以上は、予想される変化ではあるが、抗体と異なり、T細胞記憶が長期にわたって維持されることは重要で、また炎症系が残ることは後遺症との関連からも興味を持たれます。

図2 CoV-2 感染後のキラーT細胞の経時変化。

傷害性T細胞 (=キラーT細胞, CD8細胞) とそのメモリー細胞は感染後1年にわたり維持されている (2)。



### ワクチン誘導の抗体はオミクロンに対して低下するが、キラーT細胞は有効。

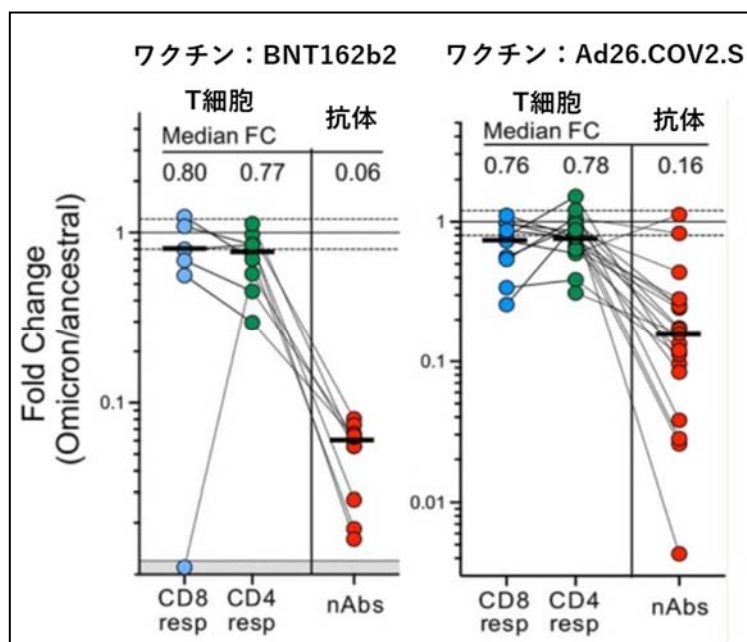
上の研究は、感染者のキラーT細胞の効果を見たものでしたが、ワクチンを接種した場合も、同じように、キラーT細胞は効果を持ち続けるのでしょうか。南アフリカの Cape Town 大学の研究チームは、ワクチン接種後の抗体とキラーT細胞のオミクロン株に対する効果を調べました (3)。ワクチンとしては、mRNA ワクチン (ファイザーBNT ワクチン) (図3左) と DNA ワクチン (J&J ワクチン) (図3右) 接種者の接種後20-45日後を対象にしています。

図3にその結果を示します。いくつものファクターが入っているため複雑な図ですが、次のことが言えます。縦軸は旧来のウイルス株 (2020年8月前) とオミクロン株への効果の比を見たものです。(縦軸は対数。1.0は100%になる。値が大きければ、オミクロンにも有効ということになります。)

- ① いずれのワクチンで誘導されたキラーT細胞 (CD8細胞) もオミクロン株に対して70-80%の効果を維持している (青丸)。
- ② CD4細胞 (CD8にシグナルを送るヘルパーT細胞) も同じように、オミクロン株に対して80%程度の力を維持している (緑丸)。
- ③ それに対して、抗体はオミクロン株に対して6-16%以下の力しかない (赤丸)。 mRNA ワクチンよりも、DNA ワクチンの方が抗体価は比較的良好。

オミクロン株に対する抗体の力価が低い理由として、抗体はスパイクタンパクを直接のターゲットとしているので、変異の影響を受けやすいことがあります。

図3 mRNA ワクチンDNA ワクチン接種者の T 細胞と抗体のオミクロン株に対する効果。抗体に対する効果（赤丸）は落ちるが、CD8 キラーT 細胞（青丸）と CD4 細胞（緑丸）の活性は維持されている (3)。



#### キラーT細胞はオミクロン以外の変異株にも有効

さらに、この論文では、南アフリカの第1波から4波までの各ピーク時に入院したワクチン非接種の感染患者から採取したキラーT細胞の反応性を調べており、第4波の患者（オミクロン主体）からのキラーT細胞は、原株のスパイク蛋白にも第1波と同様に反応しました（図省略）(3)。

さらにスウェーデンのグループも同様に、キラーT細胞の変異非依存性を報告しています。キラーT細胞の有効性はオミクロン株だけでなく、ベータ株、デルタ株に見られました。ワクチン接種者、有症感染者からのキラーT細胞（CD8T細胞）には、武漢株のスパイク蛋白混合ペプチドに反応するものと同程度のオミクロン株ペプチド反応性のものが含まれているデータを示しています(5)。この論文では、メモリータイプに移行した細胞についても分画して調べており、どのタイプのメモリー細胞もオミクロン（B1.1.529）に対して原株と同程度の反応性を示していると報告しています。

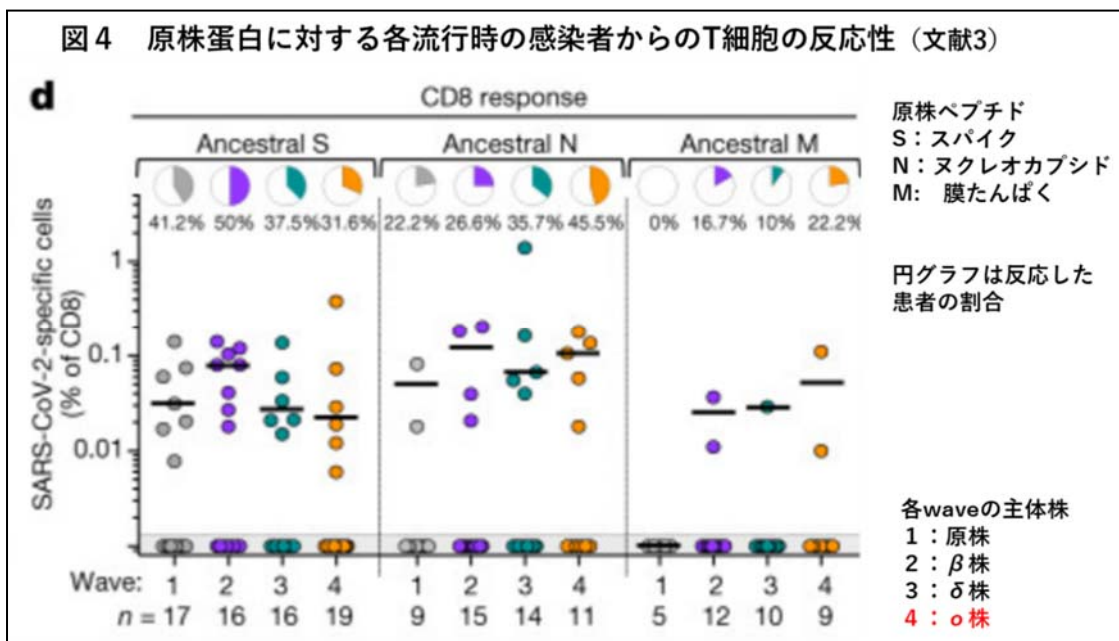
#### なぜ、キラーT細胞の反応性は広いのか

変異株に対するこのようなキラーT細胞の反応性の広さは、T細胞がウイルスの、変異の少ない保存的部位を認識していることを示唆します。また、感染細胞から提示されるウイルス内部の蛋白を標的として攻撃するのはキラーT細胞が主体です。図4では、キラーT細胞の反応性は、流行時の変異株によらず、ウイルス内のヌクレオカプシドや膜蛋白に



対しても見られました。キラー細胞の攻撃の認識標的はウイルスの RTC (replication transcriptional complex) などであり、それが汎コロナウイルス反応性に重要だということが示唆されています (6)。

図4 南アフリカの第1波 (原株)、第2波 (ベータ株)、第3波 (デルタ株)、第4波 (オミクロン株) の感染者から分離したキラーT細胞 (CD8) が 原株 (Ancestral) スパイクタンパク (左パネル)、核タンパク (中パネル) と膜タンパク (右パネル) に反応することを示す (3)。キラーT細胞は、ウイルスの構成タンパクに反応することが分かる。



以上の結果は、キラーT細胞系が長期に維持され、ウイルスの保存部位を認識して変異に対応していることを示唆しています。血清を凍結保存すればよいだけの抗体に比べ、T細胞を含む免疫細胞の解析には、細胞分取・保存に手間がかかります。こうした問題が克服されてコロナウイルス感染時の細胞性免疫についても全容が明らかになることが望まれます。

### 自然免疫、NK細胞の関与

今回は、主にキラーT細胞関連についてまとめましたが、コロナウイルスに対しては自然免疫も機能していることが、特に小児で報告されています。また、つい最近の論文では今まで別系統と考えていた抗体によるNK細胞の活性化調節も報告されています。さらにウイルスは、肺や上気道の上皮細胞のみならず、免疫細胞自体にも感染して強い炎症を引

き起こすことも報告されました。からだの防衛部隊とウイルスとの攻防が多面的であることが実感されます。ヒトのからだの機能を正しく理解しながら社会的な規制がなされることによって、コロナに限らず、これから直面するであろう病魔に打ち勝っていくことが期待されます。

執筆にあたり、ハーバード大学/MGH の柏木麻里子先生にご協力いただきました。ここに深謝いたします。

## 引用文献

1. Li M, et al. Age Related Human T Cell Subset Evolution and Senescence. *Immun Ageing* (2019) 16(1):245
2. Adamo S, et al, Signature of long-lived memory CD8 + T cells in acute SARS-CoV-2 infection. *Nature* 2021 Dec 7. Online ahead of print.
3. Keeton R, et al, T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature* 2022, 603(7901):488-492.
4. Liu J, et al, Vaccines Elicit Highly Conserved Cellular Immunity to SARS-CoV-2 Omicron. *Nature* 2022, 603(7901):493-496.
5. Gao U, et al, Ancestral SARS-CoV-2-specific T cells cross-recognize the Omicron variant. *Nature Med* 2022 (Accelerated Article Preview) Published online 14 January.
6. Swadling L, et al, Pre-existing polymerase-specific T cells expand in abortive seronegative SARS-CoV-2. *Nature* 2022, 601:110–117.

コロナ秀歌(四十)

顔もなく名もなくきょうの数となるコロナ禍の死者  
ウクライナの死者 (所沢市) 風谷 蛍

「撮影時のみマスクをはずしました」いちいち  
断り雑誌もつまらん (東京都) 上田 結

黙食は孤食でもある前を向き風の音聴く昼の  
教室 (西条市) 村上 敏之

マスクずらし珈琲を一口飲むときに互いの顔を  
まじまじと見る (東京都) 鹿野 文子

お互いの素顔を知らず三年目の初夏を迎える  
ラジオ体操 (三郷市) 木村 義熙

千二百人の里で人並みにコロナにおびえ  
ウクライナ案ず (飯田市) 草田 礼子

コロナ秀句(四十)

惜春やこんな春でも春は春 (玉野市) 北村 和江

マスクして愛も語らず四月尽 (寝屋川市) 今西 富幸

夏なれやマスク疲れの耳のうら (さいたま市) 岩間喜久子

公園に子等の声無しこどもの日 (埼玉県宮代町) 鈴木 清三

働いて遊んで暮らす五月かな (岐阜市) 阿部 恭久

密に接して帰省子の憚らず (玉野市) 勝村 博

コロナ川柳(四十)

着けさすも脱がすも難儀するマスク 岩手県 瀬川 重哉

柳の木丸刈りされて風邪を引き 宮崎県 泉 正人

核足りて葉不足に激怒する 千葉県 近藤 遼

強制をされないからするマスク 神奈川県 赤木不二雄

あれやこれ「三年ぶり」の文字躍る

大阪府 竹鼻 雅子

まだしてゐるなんて顔され朝散歩 東京都 上田 耕作

コミュニケーションを見せられマスク外されず 福島県 遠藤 剛

マスクより防弾チョッキ制服に 東京都 陶山 博行

ひよつとして効いたか塩水柳の葉 長崎県 張本 雅文

律儀なり独りマスクの対向車 宮城県 小泉 澁

安倍はマスク岸田歯フラン押しと見え 東京都 後藤 克好

人権じゃロックダウンが継続中 千葉県 姫野 泰之

ビザなしで行けぬ近くて遠い国 東京都 三井 正夫

病床の次は電力逼迫し 大阪府 吉村 治美

訪日の客驚くや皆マスク 静岡県 増田謙一郎

疑問符と感嘆符つくウエルカム 東京都 尾根沢利男