

# コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2024年1月25日

Science:

ロングコロナにおける免疫システムのダメージ

## 【松崎雑感】

サイエンスの記事紹介です。とても専門的なもので、私も十分フォローできませんが、1月22日に紹介したNatureの論文の詳細版としてお読みください。新型コロナに感染して後遺症なしに治る人々と、ロングコロナに悩まされる人々の免疫プロフィールが少しずつ明らかになってきました。ロングコロナは感染者の数%に起きるようです。治療が可能となる日が一刻も早く来ることを願います。

## ロングコロナにおける免疫システムのダメージ

Ruf W. **Immune damage in Long Covid.** *Science*. 2024;383(6680):262-263.  
doi:10.1126/science.adn1077

### 補体と凝固系のリンクがロングコロナの治療法開発につながる可能性がある

新型コロナは、呼吸器を中心に感染してから、免疫細胞の全般的活性化と炎症、広範囲にわたる多臓器機能障害、血栓症などを引き起こします。

すべての人が新型コロナから完全に回復するわけではなく、ロングコロナという病態を併発する人々が少なくありません。

しかし、ロングコロナのメカニズムや定義はまだ確立していません。ロングコロナは、あらゆる年齢の人に影響を与える可能性があり、重症例だけでなく軽症例にも発症し、複数の臓器が関与します。

急性期を切り抜けた人々が長期間体調不良に悩まされるのはなぜか？ ロングコロナのメカニズムとリスク因子の解明が大きな課題となっています。

本号の273ページで、Cervia-Haslerらは、新型コロナから完全に回復した患者とロングコロナを発症した113人の患者を対象とした多施設縦断的研究を行い、血栓炎症を誘発し、急性COVID-19後のフィットネスの回復の妨害の原因が、自然免疫を通じた補体系の局所的な活性化によるものではないかと指摘しています。

ロングコロナ患者では、免疫機能障害と疲労、持続的な免疫細胞の活性化、自己免疫抗体産生が認められます。これらは急性期の病理学的特徴です。

Cervia-Haslerらは、7289個のエピトープ特異的DNAオリゴヌクレオチドアプタマープローブによって認識される6596個のヒトタンパク質の血清レベルを測定するプロテオミクススクリーニングを実施しました。

重症または軽度の急性COVID-19の患者の、急性感染中および6か月後の時期に検体が採取されました。

ロングコロナ患者40人、ロングコロナなしに回復した患者73人、健常対照39人を比較したところ、ロングコロナ患者において、6か月時点で増加が見られた血清バイオマーカーのほとんどが、急性期重症だった新型コロナ患者で見られました。

特に、補体とペントラキシン3の血液抗菌防御システム亢進が、ロングコロナ患者に有意に多く見られました。血清アミロイドタンパク質を含む補体成分とペントラキシンは、病原体を破壊して貪食し、自然免疫細胞による迅速な除去を行うことで、体液性免疫を促進します。

これらのタンパク質は、炎症誘発性全身性急性期応答の一部として肝細胞でアップレギュレーションされます。

しかし、ロングコロナ患者で起きているこの反応のアップレギュレーションマーカーであるペントラキシン3と特定の補体因子は、肝臓ではなく、主に免疫細胞やその他の組織常在細胞によって産生されており、ロングコロナ患者の持続的な炎症は全身性ではなく局所性であることを示しています。

## 血管内皮表面における補体凝固相互作用

新型コロナ急性期で活性化された補体系と凝固系が、ロングコロナ期でも、患者のさまざまな組織で局所的に活性化されたままになることが観察されています。補体C5b-C7複合体の膜挿入による内皮細胞の損傷は、vWFおよびTSP1放出をもたらします。

これは、結果として生じるvWF多量体が血小板を動員してトロンビン生成を促進し、TSP1が血小板との単球相互作用を促進するため、非常に血栓を多く作りだします。

さらに、ロングコロナ患者のADAMTS13の低下は、超大型vWF多量体の蓄積を促進し、C3b結合を誘導し、補体活性化の代替経路を刺激します。

これらのフィードバックループが組み合わさることで、局所的な補体の活性化と炎症が維持され、ロングコロナ患者に見られることの多いマイクロクロットが生成されると考えられます。

補体系は、侵入した微生物を溶解破壊することにより、自然免疫発動に不可欠ですが、コントロールが不十分だと、細胞や血管の損傷を引き起こします。

補体カスケードは、古典的経路では抗原抗体複合体によって活性化され、レクチン経路では、宿主細胞への侵入を容易にするSARS-CoV-2スパイクタンパクにも見られる特定の炭水化物構造を認識する多量体タンパク質(レクチン)によって活性化されます。

どちらの経路も、感染急性期における顕著な補体活性化に寄与している可能性があります。これらの病原体認識によって引き起こされるメカニズムとは無関係に、C3bが補体因子Bを動員し、そのタンパク分解を引き起こす、いわゆる代替経路は、細胞表面の補体活性化の増幅をもたらします。

体カスケードにおける連続したタンパク質分解切断は、最終的にC6とC7に結合するC5bを生成します。C7は、C5b-C7複合体の細胞膜アンカーとして機能し、病原体と宿主細胞の溶解を媒介する末端補体複合体(TCC)におけるC8およびC9のその後の動員を可能にします。

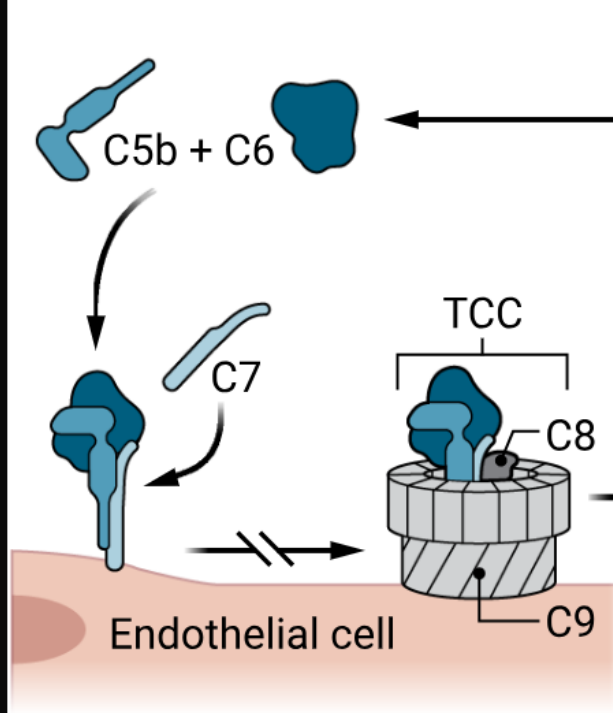
ロングコロナに特異的なプロテオームの変化に着目し、年齢、性別、入院率を調整したところ、C5b-C6レベルの上昇が検出され、補体の過剰な活性化が裏付けられました。

しかし、C7を測定するアプタマープローブは、驚くほどレベルが低下しました。

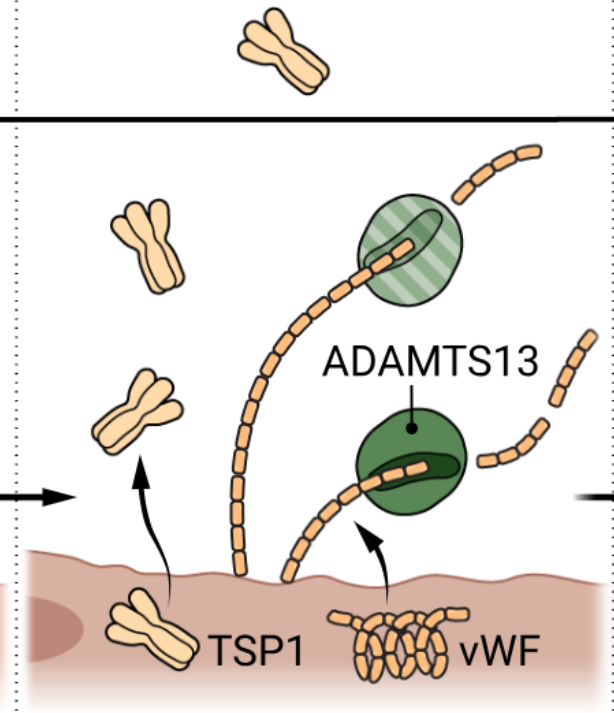
アプタマーターゲット特異性を注意深く検証したところ、他のTCC成分との複合体ではC7の認識が明らかになりましたが、遊離のC7は認識されませんでした。循環するC7含有複合体のレベルの低下は、C7とC5b-C6の集合がロングコロナ患者における膜挿入の増加とその結果の細胞損傷をもたらすことを示しました。

複合体C7/C5b-C6の比率の低下は、ロングコロナ発症の強力な予測因子でした(図を参照)。

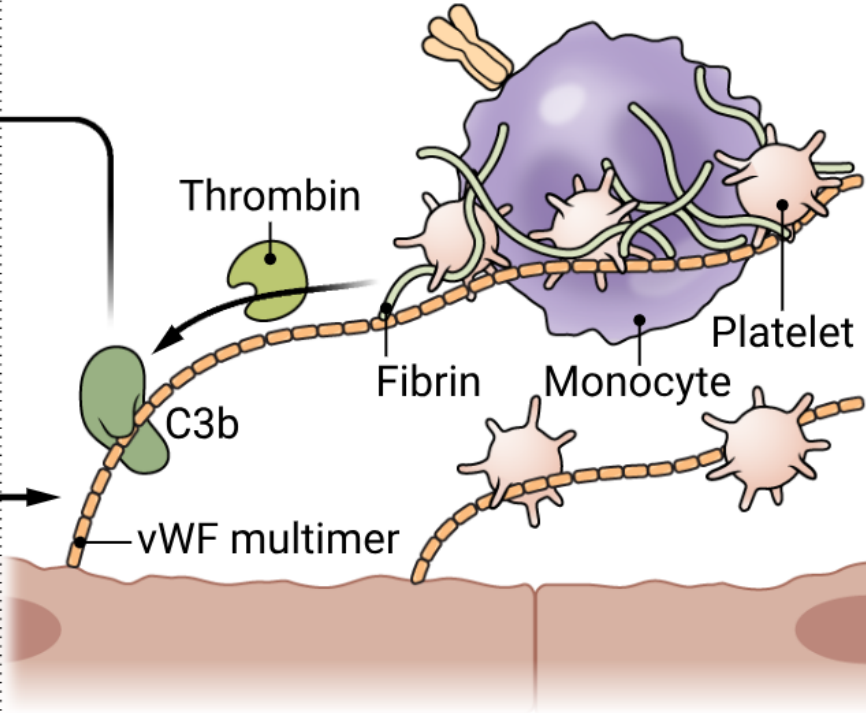
### Local complement activation



### Endothelial cell damage



### Persistent complement activation



ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; TCC, terminal complement complex; TSP1, thrombospondin 1; vWF, von Willebrand factor.

Cervia-Haslerらは、ロングコロナ患者では、血清フォン・ヴィレブランド因子(vWF)とトロンボスポンジン1の著しいアップレギュレーションが見られ、どちらも損傷または活性化された内皮細胞および血小板から放出されることを発見しました。

逆に、vWFを切断するトロンボスポンジンモチーフ13(ADAMTS13)を有するディスインテグリンとメタロプロテアーゼのレベルは、ロングコロナ患者で低下し、循環中のvWFの不均衡な調節を示しています。

ADAMTS13活性化された内皮細胞から放出され、血小板接着を促進することで血栓性が高い超大型vWF多量体を制御する上で重要な役割を果たします。さらに、活性化された第B因子断片の測定を行った結果、vWF多量体がC3bに結合することで代替補体経路の活性化が促進されることがロングコロナで起きていることが明らかになりました。

対照的に、超大型vWFをADAMTS13処理すると、C3bの分解に対する感受性が高まり、それによって局所的な補体増幅が弱まります。Cervia-Haslerらは、非効率的なvWF分解に加えて、赤血球の溶解とヘムの放出の証拠を発見し、ロングコロナ患者における持続的な局所補体の活性化にさらに寄与する可能性があるとしています。



凝固活性化は、血小板とフィブリンからなる血栓を引き起こし、線溶性プロテアーゼによって溶解されます。急性で重篤なCOVID-19は、フィブリン分解産物D-ダイマーのレベルの上昇と、通常、血小板数の減少を伴わない多臓器血栓症と関連しています。

急性COVID-19におけるD-ダイマーとフィブリンのレベルの上昇は、ロングコロナ患者の認知機能障害(ブレインフォグ)の発症と関連しています。D-ダイマーとフィブリンの上昇はロングコロナ患者では持続していなかったが、vWFとは別に、Cervia-Haslerらは、凝固因子11(F11)のレベルが潜在的な追加の凝固促進メカニズムとして上昇していることを発見しました。

F11は、内皮vWFに動員された血小板上にトロンビンを生成する凝固増幅ループに関与し、F11は明白な血栓症を引き起こすことなく血管の炎症を促進することができます。ロングコロナの長引く血栓炎症性調節不全は、一見正常な血管内皮でも起こります。

ロングコロナ患者のバイオマーカープロファイル解析では、線溶と補体の活性化を調節し炎症を誘発するアナフィラトキシンC3aおよびC5aの分解をサポートする内皮保護トロンボモジュリン経路の障害の証拠は見つかりませんでした。

さらに、vWF、C7、急性期血清アミロイドタンパク質、およびCervia-Haslerらによってプロテオミクススクリーニングで、ロングコロナをもたらすタンパク質であるフィブリンに富む循環線溶抵抗性小血栓が検出されたことで、ロングコロナの限定的な凝固反応が持続するメカニズムが示されています。

好中球細胞外トラップ(NET)、好中球から排出されて病原体を固定化するプロトンボティックDNA「ウェブ」、およびその他の免疫血栓症の兆候の形成は、感染急性期では頻繁に見られますが、ロングコロナでは見られません。

一方、他の血小板由来タンパク質に加えて単球との血小板相互作用を刺激するトロンボスポンジンのレベルの上昇が実証されたことにより、ロングコロナ患者の血液中の血小板が古典的な免疫細胞である単球と相互作用していることがCervia-Haslerらによって発見されました。

ロングコロナ患者では、原初単球による凝固促進剤や炎症誘発性遺伝子の誘導は検出されなかったが、単球が内皮保護性パトロール単球に変換されるのに必要な重要な転写因子である核内受容体サブファミリー4グループAメンバー1(NR4A1)の発現がダウンレギュレーションされたことが示されました。

さらに、CD16+パトロール単球のトランスクリプトームは、インターフェロン制御遺伝子の発現のアップレギュレーションを示し、ロングコロナにおける持続的なインターフェロンシグナル伝達を示唆する以前の研究と一致しました。

単球は、凝固開始組織因子の転写誘導なしに補体活性化の文脈でそれらの凝固促進特性を急速に変化させることができるため、内皮機能障害とC3も活性化するトロンビンの局所生成に対する変化した単球サーベイランスの寄与は、ロングコロナ関連血栓炎症の追加メカニズムとして将来の研究で考慮されるべきでしょう。

ロングコロナの症状には、潜伏ウイルスの再活性化が疑われる筋痛性脳脊髄炎-慢性疲労症候群(MECFS)など、他のウイルス後疾患を彷彿とさせる労作後の疲労が含まれます。

ロングコロナ患者の新型コロナウイルス抗体価が低下すると、疲労が重症化し潜伏性エプスタイン・バーウイルス(EBV)感染の再活性化も亢進していました。

Cervia-Haslerらは、Long Covidの症状の重症度がサイトメガロウイルス(CMV)の再活性化と関連していることを発見しました。

さらに、Long Covidではさまざまな自己抗体の変化が観察されており、病態生理学への寄与は不明です(1)。Cervia-Haslerらは、B細胞刺激性C-X-Cモチーフケモカイン13(CXCL13)に対する自己抗体が、持続的なロングコロナ症状のある患者で減少し、インターフェロンシグナル伝達の増加とともに、持続的な自己免疫病状に寄与する可能性があることを発見しました。

興味深いことに、急性COVID-19で観察される補体依存性血栓促進性抗リン脂質抗体は、凝固シグナル伝達と交差して単球のインターフェロン応答を誘導し、樹状細胞におけるI型インターフェロン産生による自己免疫を促進します。

ウイルスの再活性化、持続的なインターフェロンシグナル伝達、および自己免疫反応の間の一連の関係をよりよく理解することで、ロングコロナに関連する血栓炎症に関する新しい洞察をもたらすことが期待されます。

新型コロナ急性期における凝固阻害剤と補体阻害剤による治療トライアルの結果はまちまちでしたが、ロングコロナに特異的な病理学的特徴を踏まえた新たな臨床トライアルが可能となるでしょう。

マイクロロットはME-CFS患者でも観察され、ウイルス後症候群における補体、vWF、および凝固を介したフィブリン形成の間の重要な相互作用を示しています。標的特異的な凝固阻害剤は、自然免疫表現型を再プログラムし、vWFの微小血管障害の役割を中断することができます。

補体活性化のリバランスは、臨床的に承認されている、または開発中のモノクローナル抗体で異なる増幅点を遮断することによって達成できます。

補体系と凝固系は、自然免疫応答の不可欠な部分であるだけでなく、フィードフォワード増幅ループのいくつかのレベルで接続されています。

慢性血栓炎症性疾患における新しい治療法開発のためには、臨床トリアルおよび第一線診療環境において、これらの相互作用の状態をよりよく観察することが不可欠です。