

**SARS-CoV-2 ウィルスに対する小児および成人の免疫応答の違いを
シングルセル・マルチオミクス解析により明らかに
～小児では迅速かつ高度な局所自然免疫が COVID-19 重症化抑制に寄与する～**

東京慈恵会医科大学呼吸器内科の吉田昌弘助教（University College London 研究員）は、英国 University College London の Dr. Marko Nikolić、英国 Wellcome Sanger Institute の Dr. Kerstin Meyer らと共同で、小児および成人の COVID-19 患者および健常対照者より採取した臨床検体に対し、シングルセル・マルチオミクス解析⁽¹⁾を行いました。その結果、SARS-CoV-2 ウィルス感染に対する小児と成人での免疫応答の違いから、一般的に小児が重症化しにくい理由を明らかにしました。

主な理由は①小児の免疫系は成人が「獲得免疫」が優位なのに対し、「自然免疫」が優位であること。②健康な小児の気道は既に IFN 活性化状態にあり、感染後速やかにウィルスの増殖を制限できること。③小児 COVID-19 では血液中の細胞傷害性免疫細胞の反応が成人に比して軽度であること。

本研究は鼻腔、気管支、血液といった複数の臓器にわたって小児と成人の SARS-CoV-2 ウィルスに対する応答を個々の細胞レベルの RNA 発現の違いから比較した、これまでに最も包括的な研究です。

本成果は英科学誌「Nature」に 2022 年 2 月 10 日付で掲載されました。

【研究の背景】

小児の COVID-19 の臨床症状は、成人と比較して一般的に軽度であることが知られています。実際、小児の重症化リスクは当初考えられていたものよりも低く、致死率は 100 万人あたり 2 人程度と報告されました（Nature (2021) doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01897-w>）。しかし小児と成人で異なる臨床経過を呈する分子的背景は十分に解明されておられません。これらの免疫応答の違いなどを明らかにすることで、重症化しやすい患者の同定や、新たな治療ターゲットの発見に対する手がかりが得られる可能性があります。

【方法】

本研究では University College London (UCL)の関連⁽²⁾に入院した、無症状から重症例までの COVID-19 患者を対象として鼻腔ブラシ、気管支ブラシ、血液検体を採取し、シングルセル・マルチオミクス解析を行いました。小児 COVID-19 患者 19 例および成人 COVID-19 患者 18 例、ならびに健常対照者として 41 例の小児・成人の検体を解析しました。Wellcome Sanger Institute でシングルセルシーケンシングが行われ、計 659,217 個の細胞からなるデータが作成されました。これらの細胞を詳細に分析した結果、気道では 59 種類の細胞、血液中には 34 種類の細胞種が同定され、個々の細胞の RNA 発現、タンパク質の発現をもとに解析が行われました。

【主要結果】

- 小児と成人では免疫系のバランスが異なっています。小児の免疫系は「自然免疫」が優位であり、危険なウイルスや細菌を自動的に認識する能力が高く、血液中では未知の病原体に適応できるナイーブな B 細胞や T 細胞の活性化がみられました。一方、成人は、より適応的な「獲得免疫」が優位であり、過去の病原体への曝露によって記憶されたメモリー B 細胞や T 細胞の膨大なレパートリーを持ち、再度の感染に迅速に対応できるようになっています。成人の免疫系でも自然免疫は機能していますが、小児の方がより高度に活性化されていることが分かりました。
- ウィルスに対する生体の主要な防御機構として、インターフェロンがあります。インターフェロンは強力な抗ウイルス活性をもつタンパク質で、免疫細胞を活性化することでウィルスの増殖抑制や感染細胞の除去に中心的な役割を果たします。健康な小児の気道においては、免疫細胞が既にインターフェロンにより活性化されており、感染早期にさらに高度に活性化されることが明らかになりました。このことが鼻腔などの初期感染巣でウィルスの増殖を早期に制限するのに役立つと考えられます。一方、成人の気道では自然免疫の立ち上がりが遅いため、ウィルスが体内の他部位に拡散しやすく、感染の制御がより困難となりやすいことが分かりました。
- 成人の血液中には、様々な種類の細胞障害性免疫細胞が高度に認められました。これらの免疫細胞はウィルスに感染した自己の細胞を除去する機能を有しますが、長期に活性化状態が続くと臓器障害を引き起こされることがあります。小児 COVID-19 では血液中の細胞傷害性免疫細胞の反応は成人に比して軽度であることが分かりました。

【今後の応用、展開】

本研究結果は、新たに COVID-19 と診断された患者の鼻腔インターフェロンレベルを測定することが、重症化リスクの層別化に有用であることを示唆します。例えば高価で供給量に限りがあるモノクローナル抗体などの治療は、鼻腔インターフェロンレベルの低い高リスク患者を対称とすることが可能となります。

さらに、吸入インターフェロンベータ 1a⁽³⁾の治療効果が証明されつつあります。本試験の結果に基づけば、インターフェロンの活性が弱い患者には、特にその効果が期待できると考えられます。

【脚注、用語説明】

(1) シングルセル・マルチオミクス解析

近年、シングルセル解析と呼ばれる単一細胞レベルでトランスクリプトーム（RNA の種類と発現量）や細胞表面マーカー（タンパク質）などの情報を同時に計測する技術が発展しており、正常な組織内における細胞の多様性、細胞の運命追跡など様々な分野において重要な発見に寄与しています。

(2) UCL 関連病院

Great Ormond Street Hospital, University College Hospital,
Royal Free Hospital, Whittington Hospital

(3) COVID-19 患者に対する経鼻吸入インターフェロン beta 1a

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33189161/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833737/>

【メンバー】

東京慈恵会医科大学 内科学講座呼吸器内科助教
University College London, UCL Respiratory
吉田昌弘

University College London, UCL Respiratory

Kaylee B. Worlock
Marko Z. Nikolić

Wellcome Sanger Institute

Ni Huang
Rik G. H. Lindeboom
Kerstin B. Meyer

【出典】

掲載雑誌：Nature **602**, 321–327 (2022)

著者：Yoshida, M., Worlock, K.B., Huang, N. et al.

論文タイトル：Local and systemic responses to SARS-CoV-2 infection in children and adults.

DOI：https://doi.org/10.1038/s41586-021-04345-x

*本研究は、Wellcome, the Chan Zuckerberg Initiative, Rosetrees Trust, Action Medical Research, Medical Research Council and the European Union's Horizon 2020 programme による支援を受けました。

【本研究内容についてのお問い合わせ先】

東京慈恵会医科大学内科学講座 呼吸器内科

University College London, UCL Respiratory 吉田昌弘 masahiro.yoshida@ucl.ac.uk

【報道機関からのお問い合わせ窓口】

学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課

電話 03-5400-1280 メール koho@jikei.ac.jp

以上