

総 説：新型コロナウイルスの免疫逃避— HIV と比較して見えてくるもの (2)**新型コロナウイルスの細胞性免疫からの逃避の可能性****Immune Evasion of SARS-CoV-2 from Cellular Immunity**

本園 千尋, 上野 貴将

Chihiro MOTOZONO and Takamasa UENO

熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター感染免疫学分野

Division of Infection and Immunity, Joint Research Center for Human Retrovirus Infection, Kumamoto University

日本エイズ学会誌 24 : 39-41, 2022

1. はじめに

2019年に突如出現したSARS-CoV-2によりわれわれの生活様式が一変した。中和抗体の誘導を主目的としたSARS-CoV-2スパイクタンパク質に対するワクチン開発が急速に進み、ワクチン接種により感染防御ならびに重症化軽減などの著しい効果を発揮し、ウイルス感染症に対するワクチン研究に大きな進歩をもたらした。その一方で、ワクチンによって誘導した免疫応答から逃避する「懸念すべき変異株」が世界各地で流行し、今もなお、大きな問題となっている。特に液性免疫を担っている中和抗体の免疫逃避が明らかになっているが、それと比較して、細胞性免疫からの逃避についての研究は限られている。本稿では、これまでに蓄積してきたHIV感染症における細胞性免疫に関する知見を基に、最近明らかになってきたSARS-CoV-2に対する細胞性免疫ならびに免疫逃避の可能性について、われわれの最新の知見も加えながら解説していく。

2. HIV-1に対する細胞性免疫

HIV特異的細胞傷害性T細胞(CTL)はHIV-1の感染制御に重要な役割を果たしていることが知られている。CTLはウイルス感染細胞表面のHLA(human leukocyte antigen)クラスI分子に提示されたウイルスタンパク質由来のペプチド断片(抗原)を認識し、それらを殺傷することでウイルスの排除に働いている(図1)。中和抗体はウイルス粒子の外側に結合するのに対して、CTLは細胞内のウイルスタンパク質由来の抗原を異物として認識する特徴を有している。またそのT細胞抗原を提示するHLA分子は、ヒトゲノムで最も多型性に富む領域にコードされて

おり、一人ずつ異なったアレルの組み合わせで構成されている。そのうえ、個々のHLAアレルによって抗原ペプチドを結合する領域の構造が異なるため、HLA分子ごとに提示できる抗原ペプチドの配列が違っている。このため、ウイルスに対するT細胞の応答の特性はHLAアレルに依存する(HLA拘束性)^{1,2)}。実際にHIV感染症においては、AIDSの病態とHLAアレルに相関があることが知られており、HLA-B27やHLA-B57などはAIDS発症遅延と関連する³⁾。またそれらのHLA拘束性T細胞はHIV感染細胞に対して高い抗ウイルス活性を有しており⁴⁾、HLAアレルとAIDS病態との相関を説明する要因の1つとして考えられている。

3. HIV-1の細胞性免疫からの逃避機序

前述したように、HLAとAIDS病態の相関性には、HIV特異的CTLが関与していることが示唆されている。しかしながら、HIV-1は変異性の高いウイルスであり、特定のHLAアレルと相関性のあるHIV変異が多く同定されている。その変異の一部にはT細胞抗原内に位置しているものがあり、ウイルスがそれらの変異を獲得することによって、抗原とHLA分子との結合、ならびに抗原ペプチド/HLA複合体とT細胞受容体との相互作用を低下させることにより、直接的にT細胞の認識から逃れていることが明らかになっている⁵⁾。また抗原内だけでなくその周辺領域に位置する変異についても、ウイルス感染細胞内でのウイルスタンパク質の分解や抗原のプロセッシングを変化させることで抗原の生成を低下させることにより、間接的にCTLからの認識を逃れる分子機序も明らかになっている^{6,7)}。さらにはT細胞による選択圧によって生体内で選択されたHIV-1の逃避変異が集団レベルで蓄積していることも明らかになっている^{8,9)}。

著者連絡先：本園千尋 (〒860-0811 熊本市中央区本荘2-2-1 熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター感染免疫学分野)

2022年4月5日受付

4. SARS-CoV-2 に対する細胞性免疫の解析

SARS-CoV-2 に対する全体の T 細胞応答の解析には、HIV 感染症における T 細胞応答の解析と同じように、SARS-CoV-2 タンパク質由来のオーバーラップペプチドを用いて IFN- γ ELISpot や活性化マーカー (CD69 や CD137) の発現上昇を指標とした解析が行われている。これらの解析により SARS-CoV-2 に対する T 細胞応答は重症度と相関することが明らかになってきた^{10,11)}。また COVID-19 非感染者においても SARS-CoV-2 タンパク質由来のオーバーラップペプチドに対する応答が認められることも明らかになり、これは感染前に、もともと SARS-CoV-2 に交差反応する T 細胞が存在していたことを示唆している^{11,12)}。1つ

の仮説として、風邪コロナウイルスに対する記憶 T 細胞が SARS-CoV-2 に対して交差反応性を有する可能性が考えられており、ヒト T 細胞がもともと有する交差反応性が広くコロナウイルスの制御ならびに重症化抑制に働くか、たいへん興味深い。またこれらの解析法を用いた最近の研究によって、COVID-19 回復者ならびにワクチン接種者で誘導された T 細胞はさまざまな SARS-CoV-2 変異株由来のオーバーラップペプチドに対して応答性を維持していることが明らかになった¹³⁾。細胞性免疫の変異株に対する応答性の維持には、SARS-CoV-2 変異株間で配列が保存された T 細胞抗原に対する応答、もしくは、個々の T 細胞の交差反応性が関わっていると考えられる。

5. 新型コロナウイルスの細胞性免疫からの逃避の可能性

われわれは日本での第2波の時期から、九州医療センターの長崎洋司 医師、南留美 医師をはじめとして、九州大学病院、熊本大学病院の協力のもと COVID-19 回復者の検体を用いて、SARS-CoV-2 に対する T 細胞応答についての研究を続けてきた。その過程で、世界でも高頻度な HLA アリルの1つであり、かつ、日本人の約6割が保有している HLA-A*24:02 に提示される免疫原性の高いスパイクタンパク質由来の抗原 NF9 (NYNYLYRLF) を同定した。興味深いことに、NF9 の配列はスパイクタンパク質の Receptor binding motif (RBM) に位置していた (図2)。RBM はヒト ACE2 (アンジオテンシン変換酵素 II, 新型コロナウイルスの受容体) との結合に重要で、かつ、中和抗体からの標的となる領域であり、SARS-CoV-2 変異株の間で変異性の高い領域である。そこで NF9 の抗原部位に変異がないか

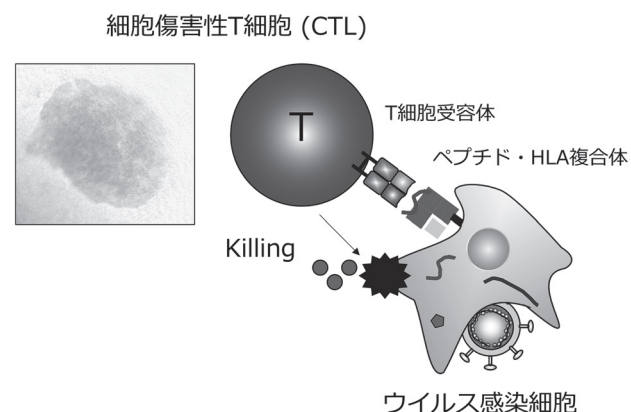


図1 CTLのウイルス感染細胞に対する抗ウイルス活性
細胞傷害性 T 細胞はウイルス感染細胞上に提示されたウイルス抗原由来のペプチド/HLA 複合体を認識することで活性化し、ウイルス感染細胞を殺傷することによりウイルスの排除に重要な役割を果たしている。

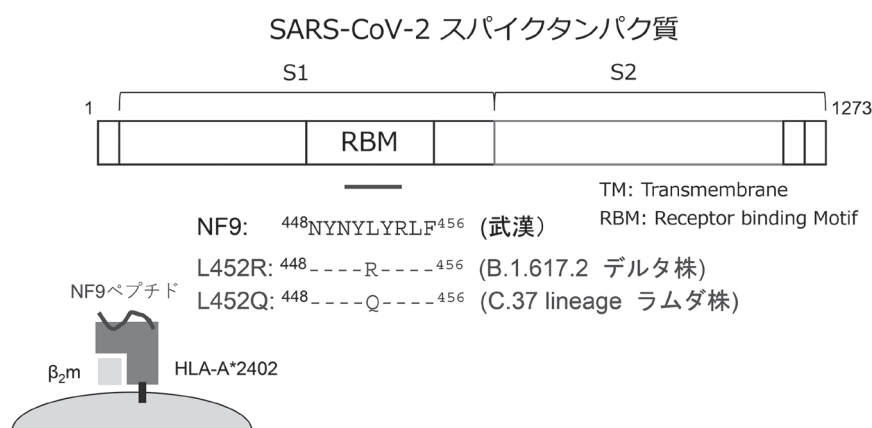


図2 スパイクタンパク質由来で HLA-A*24:02 に提示される NF9 ペプチドの配列とその抗原内に認められる変異

SARS-CoV-2 スパイクタンパク質由来の抗原で、HLA-A*24:02 に提示される NF9 エピトープは免疫原性の高い抗原の1つであるが、そのエピトープ部位にはデルタ株で認められる L452R ならびにラムダ株で認められる L452Q の変異が存在していた。

調べたところ、カリフォルニア州で報告されたイプシロン株とインドで見つかったデルタ株において NF9 抗原の 5 番目に L から R の変異 (L452R) を見出した。COVID-19 回復者から誘導した NF9 特異的 T 細胞を用いて L452R を含む変異ペプチド NF9-5R (NYNYR~~Y~~RRLF) に対する T 細胞の認識を調べたところ、T 細胞の認識能が顕著に低下することが明らかになった¹⁴⁾。また NF9 特異的 T 細胞応答は HLA-A*24:02 陽性のワクチン接種者においても優位に誘導されることが明らかになったが、デルタ株の L452R に加えて南米大陸諸国で伝播したラムダ株が有する L452Q を含む変異ペプチド NF9-5Q (NYNYQ~~Y~~RRLF) に対しても認識能が低下することが明らかになった¹⁵⁾。以上から、これらの変異は HLA-A*24:02 拘束性 T 細胞応答からの逃避変異になりうる可能性が示唆された。しかしながら、これまでのところ、HIV 感染症のように、T 細胞応答が選択圧として働き、感染者内でウイルス変異が選択されたという直接的な報告はない。HIV-1 感染症が慢性疾患であるのに比べて、SARS-CoV-2 は主に急性感染症であることや、ウイルス複製当たりの変異獲得頻度などの違いによると考えられる。ただ、南アフリカにおいて免疫機能が減弱化した HIV-1 感染者で SARS-CoV-2 変異が蓄積するなどの報告 (<https://ssrn.com/abstract=4014499>) や、HIV-1 が流行し続けるアフリカ地域でオミクロン株が生まれたことを考えると、細胞性免疫が選択圧として働く新たな変異株が出現する可能性が想定される。それらに備えて、早期に変異株の捕捉とそれらに対するヒト T 細胞の認識をリアルタイムに検証する新たな免疫監視システムの構築が急務である。

6. おわりに

新型コロナウイルスという新たな病原体に対する細胞性免疫応答の理解には、これまでの HIV/AIDS 研究で長年培われていた経験や研究の積み重ねが大きく貢献していると実感している。実際に、われわれも参画している HIV-1 若手研究者を主体としたコンソーシアム (G2P-Japan: The Genotype to Phenotype Japan) が世界的に優れた多くの研究成果を発信しており、エイズ研究者による顕著な成果が見られている。ウイルスの進化とともにヒト免疫がそれらに対してどのように応答するか研究を続けることは、今後新たなパンデミックが起きた場合にも大きな経験となり、これからの地道な研究の積み重ねがワクチン開発の新たな発展に繋がると期待して現在も研究を続けている。

利益相反: 本研究において開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Kiepiela P, *et al*: CD8+ T-cell responses to different HIV proteins have discordant associations with viral load. *Nat Med* 13: 46–53, 2007.
- 2) Motozono C, *et al*: Impact of intrinsic cooperative thermodynamics of peptide-MHC complexes on antiviral activity of HIV-specific CTL. *J Immunol* 182: 5528–5536, 2009.
- 3) O'Brien SJ, *et al*: HLA and AIDS: a cautionary tale. *Tr Mol Med* 7: 379–381, 2001.
- 4) Chen H, *et al*: TCR clonotypes modulate the protective effect of HLA class I molecules in HIV-1 infection. *Nat Immunol* 13: 691–700, 2012.
- 5) Goulder PJ, *et al*: HIV and SIV CTL escape: implications for vaccine design. *Nat Rev Immunol* 4: 630–640, 2004.
- 6) Milicic A, *et al*: CD8+ T cell epitope-flanking mutations disrupt proteasomal processing of HIV-1 Nef. *J Immunol* 175: 4618–4626, 2005.
- 7) Yokomaku Y, *et al*: Impaired processing and presentation of cytotoxic-T-lymphocyte (CTL) epitopes are major escape mechanisms from CTL immune pressure in human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 78: 1324–1332, 2004.
- 8) Kawashima Y, *et al*: Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. *Nature* 458: 641–645, 2009.
- 9) Moore CB, *et al*: Evidence of HIV-1 adaptation to HLA-restricted immune responses at a population level. *Science* 296: 1439–1443, 2002.
- 10) Rydzynski Moderbacher C, *et al*: Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell* 183: 996–1012 e1019, 2020.
- 11) Peng Y, *et al*: An immunodominant NP105-113-B*07:02 cytotoxic T cell response controls viral replication and is associated with less severe COVID-19 disease. *Nat Immunol* 23: 50–61, 2022.
- 12) Grifoni A, *et al*: Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* 181: 1489–1501 e1415, 2020.
- 13) Tarke A, *et al*: Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4(+) and CD8(+) T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. *Cell Rep Med* 2: 100355, 2021.
- 14) Motozono C, *et al*: SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. *Cell Host Microb* 29: 1124–1136 e1111, 2021.
- 15) Kimura I, *et al*: The SARS-CoV-2 Lambda variant exhibits enhanced infectivity and immune resistance. *Cell Rep* 38: 110218, 2022.

1) Kiepiela P, *et al*: CD8+ T-cell responses to different HIV