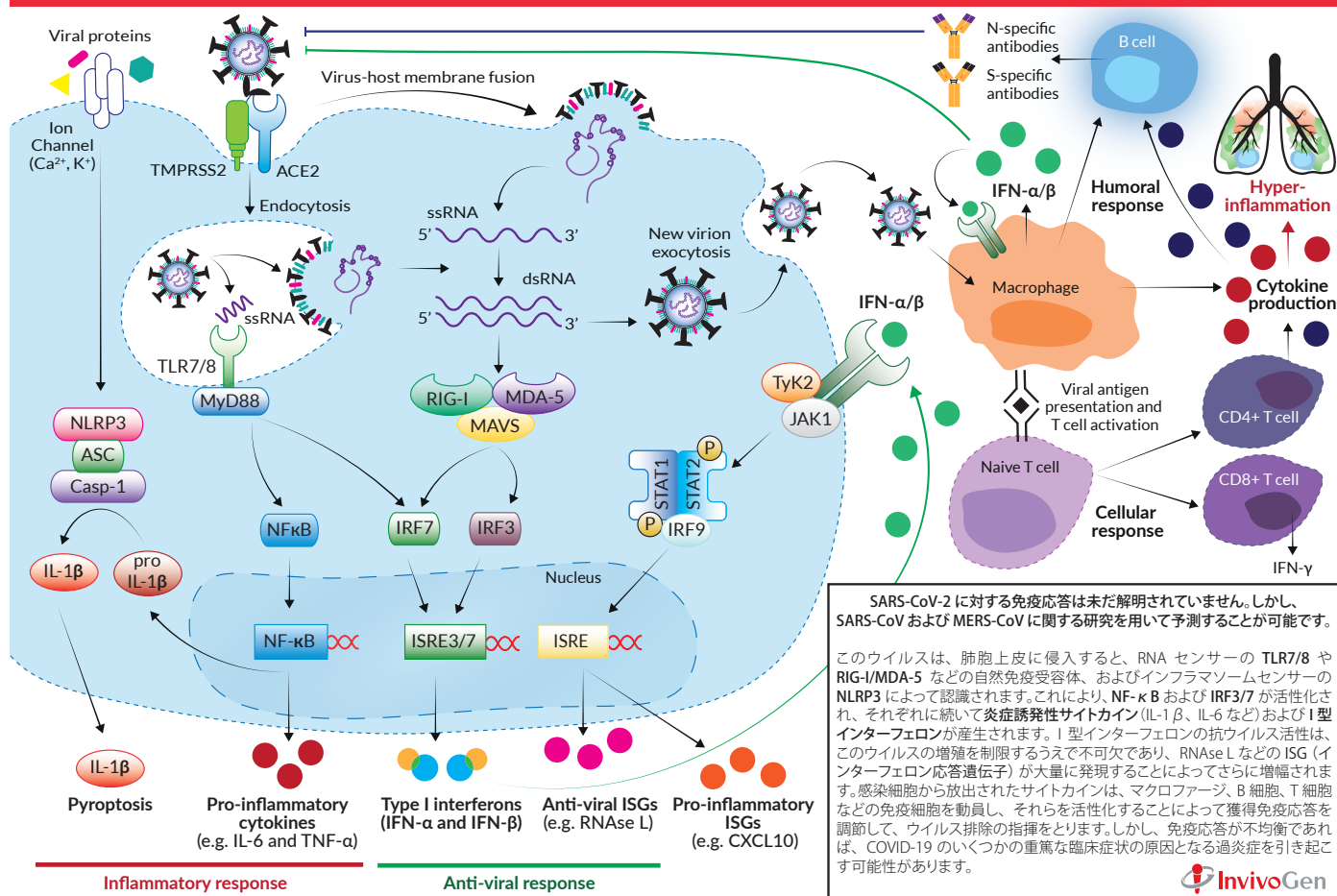


Predicted immune responses to SARS-CoV-2

現在進行している COVID-19 のパンデミック(世界的大流行)は新型 β -コロナウイルスを原因とするものであり、このウイルスは国際ウイルス分類委員会によって「SARS-CoV-2」と命名されました。遺伝的および臨床的データが急速に明らかになりつつあり、これまでに知られていた2種類の高病原性ヒト β -コロナウイルスである SARS-CoV および MERS-CoV と類似性が強いことが示唆されています。SARS-CoV-2 は、SARS-CoV と約 79%、MERS-CoV とは約 50% の配列同一性を有し [1]、これらのウイルスと同様のメカニズムで細胞に侵入する [2] ことに加え、重症例で過炎症を誘発する傾向がある [3] ことも共通しています。現在のところ、SARS-CoV-2 に対する宿主の免疫応答に関する知見は非常に限定的です。しかし、これらの既知のウイルスに関して蓄積された臨床データおよび実験データに基づき、宿主免疫系がこのウイルスにどのように対処するのか、そして、そのような宿主応答をこのウイルスがどのように回避するのかを予測することができます [4]。

Predicted host immune responses to SARS-CoV-2



VIRAL RECOGNITION BY THE INNATE IMMUNE SYSTEM

ウイルス感染に対する防御の第一線は、RNA ウイルスゲノムとその複製中間体を認識する、Toll-like 受容体 (TLR) や RIG-I-like 受容体 (RLR) を含む一連のパターン認識受容体 (PRR) です。エビデンスによれば、このウイルスが肺上皮に進入すると、エンドソーム一本鎖 (ss) RNA センサーの TLR7/8 と、細胞質内二本鎖 (ds) RNA センサーの RIG-I/MDA-5 によって感知されることが示唆されています。これらのセンサーは、ウイルスを認識すると、それぞれアダプタータンパク質である MyD88 と MAVS を動員し、下流のシグナル伝達を誘導します。これによって、最終的には、転写因子 IRF3/7 と NF- κ B の活性化と、それに続く I 型インターフェロン (IFN- α と IFN- β) および炎症誘発性サイトカイン (IL-6、TNF- α など) の産生が起こります [5]。さらに、このウイルスはインフラマソームセンサーである NLRP3 を活性化し、その結果、高炎症性サイトカイン IL-1 β の分泌とピロトーシス (炎症性形態の細胞死) の誘導を引き起こすと考えられています。実際、SARS-CoV は、E タンパク質や 3a タンパク質などのウイルスタンパク質の作用を介して NLRP3 インフラマソームの形成を誘導することが、これまでに示されています [6, 7]。しかし、このウイルスの認識メカニズムを全容解明するには未だ長い道のりがあります。

TYPE I IFN RESPONSE

I型インターフェロン応答の誘導は、疾患の初期段階において宿主内でのウイルス増殖を制限するうえで不可欠です。I型インターフェロンは、ウイルスの複製を制限する直接的な抗ウイルス作用を媒介し、自然免疫応答および獲得免疫応答を調節します。それらは、マクロファージを含む多様な細胞上に発現される受容体に結合し、JAK/STAT シグナル伝達経路を活性化します。このシグナル伝達により、STAT1/2/IRF9 複合体の形成と、抗ウイルス酵素 RNase L などの大量のインターフェロン応答遺伝子 (ISG) や炎症誘発性ケモカイン CXCL10 の誘導が引き起こされます [8, 9]。

SARS-CoV や MERS-CoV を含む多くのウイルスは、I型インターフェロンによって組織化された抗ウイルス応答を回避するために複数の戦略を発達させています [10]。そのような回避戦略には次のものが含まれます。

- **Avoidance:** ウイルスは、それ自体またはその副産物が宿主に認識されないように遮蔽しています。SARS-CoV と MERS-CoV は、その複製プロセスの間、二重膜小胞 (DMV) 内にウイルス中間産物 (dsRNA など) を隠します [11, 12]。
- **Suppression of IFN induction:** ウイルスタンパク質は、宿主センサー機構またはその下流シグナル伝達分子を能動的に阻害し、インターフェロンの発現開始を阻止します。MERS-CoV の膜 (M) および nsp4a は、それぞれ IRF3 の RIG-I 誘発性の活性化および MDA-5 の活性化を抑制することが知られています [13, 14]。さらに、このウイルスのプロテアーゼである Plpro は、感染細胞でデユビキチナーゼ (DUB) 活性を持ち、また SARS-CoV および MERS-CoV の両方において IRF3 活性化に対する阻害活性があることが示されています [15-17]。
- **Suppression of IFN signaling:** ウイルスは、インターフェロンシグナル伝達カスケードを直接遮断できます。SARS-CoV の nsp1 および nsp6 は、それぞれ STAT1 のリン酸化および STAT1/2/IRF9 複合体の転座を遮断し、感染細胞内の抗ウイルス状態の活性化とインターフェロン応答の増強を妨げることが示されています [18, 19]。

REFERENCES:

1. Lu, R. et al. 2020. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395, 565-574.
2. Hoffmann, M. et al. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*
3. Huang, C. et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497-506.
4. Prompetchara, E. et al. 2020. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 38, 1-9.
5. Lim, Y.X. et al. 2016. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases* 4
6. Chen, I.Y. et al. 2019. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroprotein 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. *Front Microbiol* 10, 50.
7. Nieto-Torres, J.L. et al. 2015. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology* 485, 330-339.
8. Cheung, C.Y. et al. 2005. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol* 79, 7819-7826.
9. Schneider, W.M. et al. 2014. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol* 32, 513-545.
10. Kindler, E. et al. 2016. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response. *Adv Virus Res* 96, 219-243.
11. Knoops, K. et al. 2008. SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS Biol* 6, e226.
12. Oudshoorn, D. et al. 2017. Expression and Cleavage of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus nsp3-4 Polyprotein Induce the Formation of double-membrane Vesicles That Mimic Those Associated with Coronaviral RNA Replication. *mBio* 8
13. Lui, P.Y. et al. 2016. Middle East respiratory syndrome coronavirus M protein suppresses type I interferon expression through the inhibition of TBK1-dependent phosphorylation of IRF3. *Emerg Microbes Infect* 5, e39.
14. Niemeyer, D. et al. 2013. Middle East respiratory syndrome coronavirus accessory protein 4a is a type I interferon antagonist. *J Virol* 87, 12489-12495.
15. Frieman, M. et al. 2009. Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF-kappaB signaling. *J Virol* 83, 6689-6705.
16. Yang, X. et al. 2014. Proteolytic processing, deubiquitinase and interferon antagonist activities of Middle East respiratory syndrome coronavirus papain-like protease. *J Gen Virol* 95, 614-626.
17. Li, S.W. et al. 2016. SARS Coronavirus Papain-Like Protease Inhibits the TLR7 Signaling Pathway through Removing Lys63-Linked Polyubiquitination of TRAF3 and TRAF6. *Int J Mol Sci* 17
18. Wathelet, M.G. et al. 2007. Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: role of nsp1 and rational design of an attenuated strain. *J Virol* 81, 11620-11633.
19. Kopecky-Bromberg, S.A. et al. 2007. Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. *J Virol* 81, 548-557.
20. Chen, G. et al. 2020. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*
21. Diao, B. et al. 2020. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *medRxiv*

For more information, please visit : www.invivogen.com

USA : TEL : 858 457 5873 / FAX : 858 457 5843 • EUROPE : TEL : +33 (0)5.62.71.69.39 / FAX : +33 (0)5.62.71.69.30
HONK KONG : TEL : +852-36223480 / FAX : +852-36223483



宿主のインターフェロン応答が、ウイルスによって直接的に、または他の間接的な手段によってダウンレギュレーションされると、炎症誘発性サイトカインの不均衡な産生と炎症性細胞の浸潤が起こり、結果として COVID-19 がより重症化する場合があります。

IMMUNOPATHOLOGY OF SARS-CoV-2

COVID-19 の免疫病理学は、SARS および MERS 感染症で見られるものと非常に似ています。最近の研究により、サイトカインレベル (IL-6、IL-10、TNF α など) の上昇とリンパ球減少症 (CD4+ および CD8+ T 細胞の著しい減少) が COVID-19 の重症度と相関することが見出されました [3, 20]。T 細胞数の減少に加えて、生き残った T 細胞も機能不全のように見えます [21]。COVID-19 のより重篤な症例では、この無秩序な免疫応答がサイトカインストームを引き起こし、結果として肺の病状や呼吸困難の悪化、そして不良な臨床転帰 (死亡など) のリスクを高めることにつながることがあります。したがって、このような患者に対しては、抗ウイルス剤単独による治療は、壊滅的なサイトカインストームおよび肺の破壊をくい止めるには十分ではないと考えられます。そのため、このウイルスが宿主によってどのように認識され、どのウイルス因子が COVID-19 における免疫調節不全の原因であるのかについての理解を深める研究をさらに進めることが、ワクチンによって防御免疫応答を形成させるのに役立つ必要不可欠な洞察を提供することでしょう。