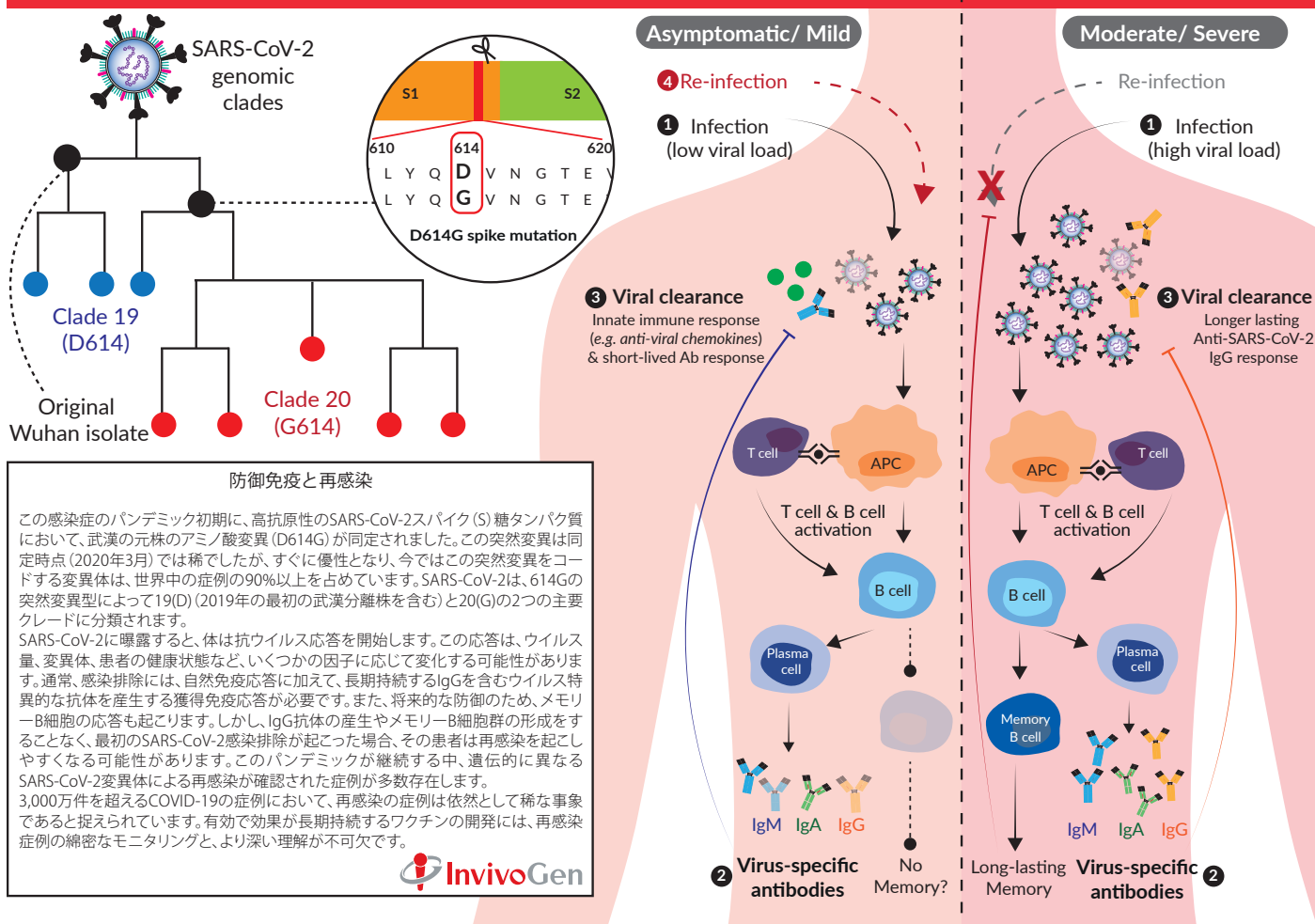


Re-infection and what it means for long-term immunity and vaccine development

COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) についての理解は途切れることなく進んでいます。しかし、「SARS-CoV-2 感染の後、防御免疫は生じるのか?」、「その防御免疫はどのくらい続くのか?」など、いくつかの重要な問いに対する答えはまだ得られていません。SARS-CoV-2 による再感染が起こり得ることを示すエビデンスが徐々に増えてきており、このことは、免疫の強さが十分ではない、もしくはすべての人で免疫が長期間持続されるわけではないことを示しています [1]。そのため、SARS-CoV-2 に対する有効なワクチン開発の理解を深めていくには、再感染が起こる条件を解明することが不可欠です [1]。

Can immunity end the SARS-CoV-2 pandemic?



THE OCCURRENCE OF RE-INFECTION

1例目の「真の」再感染は2020年8月に公表されましたが、全世界で3,000万を超えるCOVID-19の症例において、再感染症例は稀な事象として見なされています。現在までの報告件数は30件未満です(/covid-19-reinfection-tracker/)。しかし、再感染が現在認識されているよりも一般的な事象かどうかを知るには、さらに多くの情報が必要となります。したがって、ウイルス排出の長期持続によりSARS-CoV-2陽性が長期継続する症例と、真の再感染の症例とを区別することが不可欠となります。CDC(米国疾病予防管理センター)などの世界の保健機関は、確実に再感染症例を特定するための一連のガイドラインを確立しようと動き始めています。具体的には、CDCは「SARS-CoV-2再感染における判断基準での確定には、初回感染の確認に加えて、2つの異なる期間にウイルスが検出され、再感染の発生可能性が高いと結論付けるために必要な遺伝子配列決定データを取得することが必要になるだろう」と述べています[2]。したがって、再感染が疑われる場合、2回の感染がSARS-CoV-2の異なる変異体によって引き起こされたことを確認することが極めて重要です。

SARS-COV-2 VARIANTS

2020年11月現在、配列決定への桁外れの取り組みにより170,000以上ものSARS-CoV-2ゲノムが得られ、パンデミックの抑制に最も重要な進化傾向がわかってきました[3]。SARS-CoV-2配列は、特定の遺伝子型を特徴とするいくつかの異なるクレードに分類されています。最も明確な型の1つは、SARS-CoV-2スパイク(S)タンパク質の最初に報告された突然変異であるD614Gです。この変異は、おそらくスパイクタンパク質と宿主細胞受容体ACE2との結合親和性を高めることによって、ウイルスの感染力を促進すると考えられています[4,5]。パンデミックの初期に、D614Gという突然変異をコードする変異体は世界中であつという間に優性となり、現在では感染の90%以上を占めています(GISAID、2020)。D614G型のSARS-CoV-2は19(D)と20(G)の2つの主要クレードに分類されます。19(D)には2019年の最初の武漢分離株が含まれ、20(G)にはG614変異体由来の変異体が含まれており、その数は増え続けています。さらに、スパイク、ヌクレオカプシド(R203KおよびG204R)、非構造タンパク質(ORF1abおよびNSP3など)における他の突然変異を特徴とする、さまざまなサブクレードが出てきています[3]。これらの変異の意味は未だよく理解されておらず、それらがウイルス適応性と宿主免疫応答に及ぼす影響を読み解くための研究が求められています。最近では、クレード20(G)に由来する2つの新しい欧州型サブクレードが報告されました。これは、2つのスパイクタンパク質のさらなる突然変異、A222VおよびS477Nによって定義されます[6]。SARS-CoV-2について多くの突然変異が報告されていますが、それらの大多数は重要ではなく、ウイルスの病原性または感染性、あるいはその両方に影響を与えないことを覚えておくことが重要です。

DISEASE SEVERITY AND RE-INFECTION

再感染については、既知の「通常の風邪」の原因となるコロナウイルス(例:hCoV-OC43やhCoV-HKU1)で十分に報告されており、防御免疫の期間は推定で45週間とされています[7]。SARS-CoV-2再感染の報告例は、包括的な検査が、特にパンデミックの初期には行われなかったため、かなり過小評価されていると思われる。しかし、ここでの重要な問いは、「どのような人がSARS-CoV-2に再感染しやすいのか?」ということです。

現在までに、(出版済みまたは印刷前の投稿論文で報告された)再感染と確認された症例は、香港[8]、ブラジル[9]、ベルギー[10-11]、オランダ[12]、米国[13-15]、インド[16-17]、カタール[18]、エクアドル[19]、および韓国[20]で特定されています。興味深いことに、症例間には共通点と相違点の両方があり、大部分が比較的若く、免疫の正常な人です。1回目と2回目の感染間の重症度の変化は均一ではなく、再感染時のほうが軽度の症状だった人と、より重篤な症状だった人の両方がいます。ウイルス量、その人の全体的な健康状態の変化、抗体依存性感染増強(ADE)の発生[21]、SARS-CoV-2の変異体間の違いなどの変数はすべて、再感染の重症度に影響を与えることが考えられます。再感染の報告例の多くは、1回目と2回目の感染を引き起こすウイルス株間で、ゲノムにかなりの数の違いがあることを強調しています。

興味深いことに、ウイルス株を分類すると、再感染例の大部分は、変異体が異なるクレードに属していることがわかります。たとえば、エクアドルでの再感染の報告例では、患者はクレード20のG614変異体に最初は感染しましたが、2回目の感染は、最初の武漢分離株(D614スパイク)の子孫であるクレード19由来の変異体によるものでした[19]。

COVID-19からの回復には、抗SARS-CoV-2抗体の産生が関連していますが、それらが長期的な免疫を付与するかどうかは依然として明らかにされていません[14,22]。多くの再感染例では、1回目の感染後に抗体検査が実施されませんでした。データが取得された人で見ると、十分な中和IgG応答は1回目の感染後には得られず、2回目の感染後に初めて得られたことが示唆されます[8,19]。通常、SARS-CoV-2感染に対する即時型宿主応答は、自然免疫系によって支配され、それに次いで、初期の抗体応答が起こります。高力価のウイルス特異的IgM、IgA、およびIgG抗体の産生は、症状発現の3~4週間後にピークに達し、その後減少します。一部の患者ではIgM値とIgA値は症状発現の2カ月後にベースラインレベルに達しましたが、IgG値はほとんどの患者において、最長3カ月まで高値を維持していました。興味深いことに、COVID-19に対する抗体応答の強さと持続性は、病気の重症度と関連しているようです。無症状または軽度の感染の患者では、免疫の持続期間が短いことが特に注目されています[22]。このことは、これらの患者では中和抗体応答がわずかしか起こらず、自然免疫および初期の抗体応答によってウイルスが効果的に排除されたことを示唆しています。したがって、このような患者は再感染しやすい可能性があります。より重症度が高いCOVID-19症例では、高力価の中和抗体が検出されており、重要なことに、免疫の正常な人の再感染例はこれまで報告されていません。

CONCLUSION

ほとんどの人ではSARS-CoV-2に対して有効な免疫応答が得られ、再感染症例は依然として稀であると考えられています。しかし、無症状/軽症のCOVID-19症例におけるウイルス排除抗体応答は、かなり急速に(<90日)減弱することが報告から示唆されています。その結果、これらの人は再感染しやすい可能性があります。したがって、有効かつ長期持続するワクチンの戦略を開発するには、SARS-CoV-2に対する宿主免疫応答についての理解を深める必要性がなお強く求められています。

REFERENCES:

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Reinfection with SARS-CoV: considerations for public health response: ECDC; 2020
2. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases (CDC), Common Investigation Protocol for Investigating Suspected SARS-CoV-2 Reinfection, 2020, Updated Oct. 27, 2020
3. Rochman, N.D. et al. 2020. Ongoing Adaptive Evolution and Globalization of Sars-Cov-2. bioRxiv
4. Korber, B. et al. 2020. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. Cell
5. Plante, J.A. et al. 2020. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. Nature
6. Hodcroft, E.B. et al. 2020. Emergence and spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. medRxiv
7. Edridge, A.W.D. et al. 2020. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. Nat Med
8. To, K.K. et al. 2020. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. Clin Infect Dis
9. de Brito, C.A.A. et al. 2020. Second Episode of COVID-19 in Health Professionals : Report of Two Cases. Int Med Case Rep J 13, 471-475.
10. Van Elslande, J. et al. 2020. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. Clin Infect Dis
11. Selhorst, P. et al. 2020. Symptomatic SARS-CoV-2 re-infection of a health care worker in a Belgian nosocomial outbreak despite primary neutralizing antibody response. medRxiv
12. Mulder, M. et al. 2020. Reinfection of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient: a case report. Clin Infect Dis
13. Tillett, R.L. et al. 2020. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. Lancet Infect Dis
14. Goldman, J.D. et al. 2020. Reinfection with SARS-CoV-2 and Failure of Humoral Immunity: a case report. medRxiv
15. Larson, D. et al. 2020. A Case of Early Re-infection with SARS-CoV-2. Clin Infect Dis. doi: 10.1093/cid/ciaa1436
16. Gupta, et al. 2020. Asymptomatic Reinfection in Two Healthcare Workers from India with Genetically Distinct Sars-cov-2. OSF Preprints. September 15. doi:10.31219/osf.io/4fmg.
17. Shastri, J. et al, 2020. Whole Genome Sequencing Confirmed SARS-CoV-2 Reinfections Among Healthcare Workers in India with Increased Severity in the Second Episode. SSRN preprint. doi: 10.2139/ssrn.3688220
18. Abu-Raddad, L.J. et al. 2020. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. medRxiv
19. Prado-Vivar, B. et al. 2020. COVID-19 Re-Infection by a Phylogenetically Distinct SARS-CoV-2 Variant, First Confirmed Event in South America. SSRN. 2020 3 September 2020. doi:10.2139/ssrn.3686174
20. Lee, J.S. et al. 2020. Evidence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reinfection After Recovery from Mild Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis
21. Wu, F. et al. 2020. Antibody-dependent enhancement (ADE) of SARS-CoV-2 infection in recovered COVID-19 patients: studies based on cellular and structural biology analysis. medRxiv
22. Seow, J. et al. 2020. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. Nat Microbiol.

Product	Description	Quantity	Cat. Code
Alum and Emulsions			
AddaS03™	AS03 -like squalene-based adjuvant	10 ml	Vac-as03-10
AddaVax™	Squalene-Oil-in-water	10 ml	vac-adx-10
Adju-Phos® adjuvant	Aluminium phosphate gel	250 ml	vac-phos-250
Alhydrogel® adjuvant 2%	Aluminium hydroxide gel (Alum)	250 ml	vac-alu-250
CFA	Complete Freund's Adjuvant	10 ml	vac-cfa-10
IFA	Incomplete Freund's adjuvant	10 ml	vac-ifa-10
Quil-A® adjuvant	Purified triterpenoid saponin	1 g	vac-quil
COVID-19-Related Antibodies			
Anti-Spike-RBD-hIgG1 (CR3022)	Recombinant monoclonal human IgG1 antibody against Spike RBD	100 µg	srbd-mab1
Anti-Spike-RBD-hIgG1-HRP (CR3022)	Recombinant monoclonal human IgG1 antibody against Spike RBD, conjugated to HRP (available upon request)	100 µg	srbd-mab1-hrp
Anti-Spike-RBD-hIgG1NQ (CR3022)	Recombinant monoclonal human IgG1NQ antibody against Spike RBD, non-glycosylated	100 µg	srbd-mab12
Anti-Spike-RBD-hIgM (CR3022)	Recombinant monoclonal human IgM antibody against Spike RBD	100 µg	srbd-mab5
Anti-Spike-RBD-hIgA1 (CR3022)	Recombinant monoclonal human IgA1 antibody against Spike RBD	100 µg	srbd-mab6
Anti-Spike-RBD-mIgG2a (CR3022)	Recombinant monoclonal mouse IgG2a antibody against Spike RBD	100 µg	srbd-mab10
Anti-Spike-RBD-mIgG1e3 (CR3022)	Recombinant monoclonal mouse IgG1e3 antibody against Spike RBD	100 µg	srbd-mab15
Anti-CoV2RBD-c1-hIgG1	SARS-CoV-2 Spike RBD monoclonal human IgG1 antibody (Clone H4)	100 µg	cov2rbdc1-mab1
Anti-CoV2RBD-c2-hIgG1	SARS-CoV-2 Spike RBD monoclonal human IgG1 antibody (Clone B38)	100 µg	cov2rbdc2-mab1
Anti-CoV-N-hIgG1	SARS-CoV nucleocapsid monoclonal human IgG1 antibody (Clone CR3018)	100 µg	covn-mab1
Anti-hIL6R-To-hIgG1	Recombinant monoclonal human IgG1 antibody against IL-6R (Tocilizumab)	100 µg	hil6rto-mab1
Anti-hIL6R-To-hIgG1NQ	Recombinant monoclonal human IgG1NQ antibody against IL-6R (Tocilizumab)	100 µg	hil6rto-mab12
Anti-hIL6R-To-hIgA2	Recombinant monoclonal human IgA2 antibody against IL-6R (Tocilizumab)	100 µg	hil6rto-mab7
COVID-19-Related Cells			
HEK-Blue™ hACE2 cells	SEAP reporter HEK293 cells expressing human ACE2	3-7 x 10 ⁶ cells	hkb-hace2
A549-hACE2-hTMPRSS2a cells	ACE2 & TMPRSS2 expressing A549 cells	3-7 x 10 ⁶ cells	a549-hace2tpsa
A549-hACE2 cells	ACE2 expressing A549 cells	3-7 x 10 ⁶ cells	a549-hace2
HEK-Blue™ ISG cells	Interferon Regulatory Factor (IRF)-inducible SEAP reporter HEK293 cells	3-7 x 10 ⁶ cells	hkb-isg-1
HEK-Blue™ IL-6 cells	Human IL-6 SEAP reporter HEK293 cells	3-7 x 10 ⁶ cells	hkb-hil6
HEK-Blue™ IL-1β cells	Human and murine IL-1β cytokines SEAP reporter HEK 293 cells	3-7 x 10 ⁶ cells	hkb-il1b
HEK-Blue™ TNF-α cells	Human TNF-α SEAP reporter HEK 293 cells	3-7 x 10 ⁶ cells	hkb-tnfdmyd

InvivoGen's products are for research use only, and not for clinical or veterinary use.

COVID-19-RELATED PRODUCTS

- COVID-19-Related Genes
- COVID-19-Related Antibodies
- COVID-19-Related Proteins
- COVID-19-Related Inhibitors
- COVID-19-Related Cell Lines
- Other COVID-19-Related Products

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

INVIVOGEN ASIA

Email: tech.hk@invivogen.com

TEL : +852-36223480 / FAX : +852-36223483