

太陽グラントソントン

エグゼクティブ・ニュース

テーマ：新型コロナウイルス感染症：基礎的知識から治療法まで

執筆者：東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野教授 森尾 友宏氏

要旨（以下の要旨は3分10秒でお読みいただけます。）

昨年（2019年）12月に中国武漢市から発生した新型コロナウイルスは、その後広く世界に蔓延し、今や世界の感染者数は2千万人、死者では70万人を数えます。以前流行したサーズやマーズの感染者数が1万人未満だったのに比べると、驚異的な感染力です。

我が国でも、コロナ対策として3密を避ける取り組みが繰り返されていますが、肝心のコロナウイルスについては今一つ正確な理解が欠けているように思われます。今回は、東京医科歯科大学大学院で免疫や感染症に対する研究に取り組まれ、この分野での豊富な見識をお持ちの森尾友宏教授に、新型コロナウイルスについての基礎的な知識から治療法に至るまでを広く解説して頂きます。

まず、ウイルスは細菌でも細胞でもありません。直径も細菌の1/10以下と小さく、他の生物に感染して自己複製することから、生物と無生物の境界とも称されます。ウイルスは人類より遥かに古くから存在し、人類のDNAの約4割はウイルスとその類似配列で占められています。ウイルスは悪いイメージで捉えられていますが、実は私達の免疫系を改変・改良する役割も果たして来ました。

新型コロナウイルスは、従来の6つのコロナウイルス（サーズ、マーズ等）に加わった7つ目のウイルス（「SARS-Cov-2」）で、よく使われる「COVID-19」はウイルス名ではなく、感染症の名前です。中国のサーズや中東のマーズは、コウモリやハクビシン、ラクダが媒介したと見られますが、新型コロナウイルスはサーズの子孫ではなく、コウモリに感染したウイルスが独立して人への感染性を獲得したようです。

新型コロナウイルス感染症の40-50%は無症状です。ただ、無症状でも感染力があります。味や匂いが分からない感覚異常が最初の症状のこともあります（約10%）、発症すると発熱等の症状を呈します。嘔吐、下痢などの消化器症状も認めます（約15%）。新型コロナウイルスは、無症状や軽症の人が多いことと、発症前から感染力を有していることが特徴で、このために感染者を見つけにくく、伝播を防ぎにくいのです。発症から1週間程で呼吸が苦しくなったりして、発症者の20%位は入院が必要になります。更に有症状者では、発症から10日位で約10%が重症化し、その場合は人工呼吸器や人工肺（エクモ）が必要になります。重症化の因子では、高齢等の年齢、糖尿病や呼吸器疾患、高血圧などのほか、喫煙や肥満も重要な要因です。なお、日本人の発症率は欧米に比べ明らかに低くなっています。

人の免疫には、先天的な自然免疫と後天的な獲得免疫があります。自然免疫には、ウイルスの侵入を感知しインターフェロンを作って、ウイルスにかかりにくくする働きがあり、獲得免疫には、ウイルスに感染した細胞を殺し、再感染を予防する抗体を作る作用があります。新型コロナウイルスで無症状や軽症の人は、通常免疫反応を起こしているものと予想されます。一方、重症者では、インターフェロンの作り方が悪く自然免疫系の反応が抑えられて、初期段階でのウイルス排除がうまくいかず、様々な炎症を起こすようになります。

新型コロナウイルスに対する予防薬や抗ウイルス薬の開発では、各国で全力を尽くした研究が進んでいます。抗ウイルス薬では、回復期間を短縮するレムデシビルがあり、免疫作用薬では、デキサメサゾンが人工呼吸器装着患者の死亡率を2/3に下げるとされます。ワクチンでは、遺伝子操作技術を用いて新しいワクチンを作る試みがなされ、モデルナ（アメリカ）、ファイザー（同）、アストラゼネカ（イギリス）、メルク（ドイツ）などのほか、日本からはアンジェスも参加しています。ワクチンの場合、有効性の他に安全性も必要で、効果が高くリスクが最小となるワクチンが求められます。

今回のパンデミック（世界的な大流行）で、何よりも健康の大切さが再認識された気がします。東京医科歯科大学小児科グループも、ロックフェラー大学の国際共同研究に加わり研究成果をあげています。人類が感染症を何とか制御できるようになってからまだ100年程度に過ぎず、今後も感染症や免疫に関する研究が継続されるようにと願っています。

テーマ：新型コロナウイルス感染症：基礎的知識から治療法まで

東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野教授 森尾 友宏

はじめに

現在猛威を振るっている新型コロナウイルス感染症。ウイルス感染症は身近な感染症ですが、ウイルスやウイルスに対する免疫については、中々学ぶ機会がないものです。ここでは、今回の新型コロナウイルス感染症について、他のウイルス感染症の違いにも目を向けて、今後の予防法や治療法についても概説したいと思います。

1. ウイルスとは

私達が時々かかる風邪や胃腸炎の多くはウイルスによるものです。よく知られた風邪ウイルスにライノウイルス（1年中感染の恐れのあるウイルス）があります。冬場にはインフルエンザウイルスにかかることも稀ではありません。今回の新型コロナウイルス感染症を契機に、「ウイルス」そのものに注目が集まっています。

ウイルスは、細菌でも細胞でもありません。直径も細菌の10分の1以下と小さい存在です。よく、生物なのか、生物でないのかという議論を聞くことがあります。生物と無生物の境界、などという言われ方もしますが、生物とは異なる特性があります。例えば、ウイルスは単独では生存できません。他の生物の細胞を利用して（細胞に感染して）、自己を複製させる感染性のある構造物です。ウイルスは遺伝情報を担う核酸(DNA<デオキシリボ核酸>かRNA<リボ核酸>)と、それを覆うタンパク質から成り立っています。

ウイルスの歴史はとても古いものです。生物界は細菌、古細菌、真核生物（核をもつ生物）から成り立っているとされています。古細菌という言葉は聞いたことがないかもしれませんが、ここでは一旦、そんなものもあるのか、と思って下さい。ウイルスはこのように生物界が3つに分かれる前から存在したという説（ウイルス・ファースト説）もあります。ウイルスは、従って人類より遙かに長い歴史をもち、人類に感染症をもたらし、また人類と共存してきた存在です。私達の遺伝情報（設計図）は、それぞれの細胞の核に折りたたまれて存在する核酸（その中のDNA）に書き込まれています。ウイルスは私達のDNAの中にも入りこんでおり、40%前後がウイルスやウイルス類似配列で占められているとされています。ウイルスが私達の遺伝情報に影響を与えることによって、人類（や哺乳類）は進化し、例えば胎盤はウイルスの侵入によって形成されるようになったことがわかってきました。ウイルスは私達の免疫系（身体を護る仕組み）も改変、改良してきました。これもウイルスと生物が共存するため、生物の進化に大きく貢献しています。ただ今回の新型コロナウイルスのこともあり、皆さんにはとてもイメージの悪い存在なのではと思います。



2. コロナウイルスと新型コロナウイルス

昨2019年12月に中国武漢の海鮮市場に関連して多数の原因不明の肺炎感染者が発生しました。ウイルスを分離して、その特徴を解析することによって、このウイルスは新しいタイプのコロナウイルスであることが明らかになりました。また人に感染して病気を引き起こすことがわかりました。今まで知られている6つのコロナウイルスに加わった、7番目のコロナウイルスになります。最終的には「SARS-CoV-2」（Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2）と命名されています。日本語訳では「重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2」という名称になります（以下、「新型コロナウイルス」と

言います)。このウイルスによる感染症を「COVID-19」と呼んでいます。従って、よく使われている「COVID-19」はウイルスの名前ではなく、感染症の名前です。

コロナウイルスは幅広く人に感染するリボ核酸を持つRNAウイルスで、様々な哺乳類や鳥類にも感染します。人では呼吸器感染症、消化管感染症、肝炎、神経系感染症などを引き起こすことが知られています。

他の6種類のコロナウイルスのうち、4つは229E, OC43, NL63, HKU1とそれぞれ命名されています。これらのウイルスは、健康な人に感染すると、いわゆる「風邪」症状を呈するようなもので、免疫が極めて弱っている人を除き、重症化することは稀です。

他の2種類は比較的最近になって人への感染が問題になったものです。1つは「SARS コロナウイルス」(SARS-CoV)で、コウモリやハクビシンなどが媒介したと考えられています。これによる重症感染症はSARS(サーズ)と名付けられました。2002年11月に、中国広東省で最初の患者がみつき、その後アジアやカナダに拡大し、2003年7月に終息宣言が出るまで8,000人を超える症例が報告されています。その致死率は9.6%でした。もう1つはMERSウイルス(MERS-CoV)で、2012年に中東で重症肺炎のアウトブレイクをもたらしたものです。こちらは、MERS(Middle East Respiratory Syndrome: マーズ)と呼称され、日本語訳は「中東呼吸器症候群」となっています。2019年11月までに2,500人近い患者が発生し、致死率は34%と極めて高い感染症ですが、実はまだ終息していません。このウイルスはラクダが媒介したとされています。

今回の新型コロナウイルスは、これらの6種類のコロナウイルスの中では、上記のサーズに最も近いのですが、その遺伝情報を調べると、サーズの直接の子孫ではなく、コウモリなどに感染していたウイルスが独立して、人への感染性を獲得したものと考えられています。研究所でのウイルス研究から、誤って外に出たものというような噂が流されていますが、科学的にはコウモリ(あるいはその他の媒介動物)からの伝播を示唆する有力な証拠が数多く報告されています。



3. 新型コロナウイルス感染症の特徴

(1) ウイルスの侵入

新型コロナウイルスは、ウイルスが作るタンパクを利用し、ACE2という酵素を介して侵入します。このタンパクは、上気道(のどや鼻)に多く存在していますが、口の中の上皮や舌の上皮にも豊富に存在しています。こういうところから、新型コロナウイルスが感染するのです。また、新型コロナウイルスでは、他のコロナウイルスに比べてACE2酵素への結合力が4倍強いこともわかってきました。

(2) 感染症の症状

新型コロナウイルスに感染した場合の症状について述べますと、まず40-45%の方が無症状のままで経過するとされています。この比率は無症状者を捕まえないといけないので、正確には判定しがたく、検査態勢によって増減があります。日本の今年(2020年)4月までのデータでは10%程度が無症状とされていました。今後さらに広範にウイルス検査を行うようになると、その割合が高くなることが予想されます。たとえ無症状でもウイルスの陽性者は、感染伝播の点からも大きな問題になります。多くの患者さんで認められるのは、全身倦怠感、発熱、咳、咽頭痛、鼻汁、頭痛などです。症状を呈した方の中では、約30-60%程度が味覚異常や嗅覚異常(味がわかりにくい、匂いがわかりにくいなど)を呈します。味覚異常や嗅覚異常が最初の症状のこともあります(10%程度)。嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振などの消化器症状は15%程度です。

今回の新型コロナウイルスの特徴は、今までのサーズやマーズと異なり、またインフルエンザとも異なり、無症状の人や軽症の人が多いことです。そして、発症前から感染

力を有していることです。無症状の方を捕まえることは難しく、効果的な予防手段や治療手段なしに押さえ込むのが難しい感染症です。

(3) 症状の経過と重症者

では、感染者の症状はどのような経過を辿るのでしょうか？海外からの報告になりますが、感染すると未だ無症状であっても発症の2-3日前から、他の人にうつす危険性があります。他人への感染の44%は無症状期間という報告もされています。多くの方は軽症で熱や呼吸器症状だけで終わりますが、発症から1週間程度で咳がひどくなったり、呼吸が苦しくなったり、発熱が続いたりして、最終的に入院が必要となる方が20%程度です。

更に発症から10日ぐらいで、7-10%ぐらいの患者さんは重症化して、人工呼吸器で呼吸の補助が必要になったり、さらに重症の場合には、ECMO（エクモ）という体外式膜型人工肺が必要になったりします。この機械があれば、肺で酸素交換をしなくても、血液に常に酸素を補給して、身体全体に酸素を巡らせることが可能になります。なお現在の、夏以降の流行では、重症者が少なくなっている印象があります。

「重症」の定義はどうなっているのでしょうか？日本では、人工呼吸器を装着する必要があったものや、ICU（集中治療室）管理が必要となったもの、などと定義されています。重症者では、血栓症や心筋梗塞のような症状を呈したり、腎臓にダメージを来したりすることもあります。

重症化するリスク因子として、年齢もその要素です。60歳以上では死亡率の上昇は顕著であり、日本では60代、70代、80代の死亡率は、それぞれ今年4月の時点で1.5%、5.6%、11.9%とされています。また心血管疾患、糖尿病、慢性呼吸器疾患、高血圧、がんなどにかかっていることも高リスクとなります。加えて喫煙や肥満も重要な因子とされています。

日本での死亡率は現時点で3%弱です。欧米に比して、死亡率が必ずしも低いわけではありませんが、発症率については明らかに低いとされています。

(4) これからウイルスはどんどん変異していかないのか？

新型コロナウイルスを形成するRNAウイルスは、DNAウイルスに比べて変異しやすい（姿を変えて、免疫から逃れやすくなる）と言われていています。実際にRNAウイルスであるインフルエンザウイルスは、そのようなウイルスであることが知られていて、免疫を作る、免疫を持続するという点からは厄介です。ただし、新型コロナウイルスは、RNAウイルスの中では変異を起こしにくいウイルスであることが知られています。

4. 新型コロナウイルスに対する免疫

ウイルス感染症に際しては、私達の身体は精密な仕組みを基に、ウイルスに反応し、最終的に排除しようとします。そして、特定のウイルスに対しては、「免疫」を獲得することになります。同じウイルスに二回目に出会った時に、免疫を担当する細胞がそれを覚えていて（免疫記憶）、すぐに免疫系が反応して、ウイルスを排除する機構です。



(1) 自然免疫と獲得免疫

少しややこしい話ですが、お付き合いください。免疫系には自然免疫（先天的に体内に備わる免疫機能）と獲得免疫（後天的に獲得される免疫機能）があります。自然免疫に関係する細胞としては皮膚や口や腸などを覆う上皮細胞や、マクロファージ（異物を食べる細胞）、自然の殺し屋であるナチュラルキラー(NK)細胞などがあります。樹状細胞という細胞も自然免疫系の細胞です。一方、獲得免疫に関わる細胞には、抗体を作る

B細胞、ウイルス感染細胞を殺すキラーT細胞や免疫全体の司令塔となるヘルパーT細胞があります。

さて、自然免疫は、免疫の最前線に位置します。ウイルスが侵入してくると、侵入をうける上皮細胞やその周りにいる免疫細胞は、細胞内にある検知器（細胞内センサー）を用いてウイルスの存在を感知します。この細胞内センサーは、ウイルスのおおざっぱな特徴を見分けることができます。たとえばDNAウイルス、RNAウイルスなどの区別をします。ウイルスを感知するとインターフェロンを作ります。このインターフェロンには、ウイルスにかかりにくくなるという作用があります。また、インターフェロンは自然免疫系の細胞に作用して、獲得免疫が発動するように促します。

獲得免疫が動くと、B細胞が働いて抗体を作るようになり、この抗体の一部はウイルスを中和する（増殖を抑え再感染を予防する）ような作用をもちます。B細胞は、感染症を制御したあとは記憶B細胞として、終生身体の中に残ることが知られています。ヘルパーT細胞は、B細胞に抗体を作るように指示したり、キラーT細胞はウイルス感染細胞を殺したりします。これらのT細胞もまた記憶T細胞として身体に長く残ることが知られています。T細胞はウイルスを排除するのに、とても大切な免疫細胞です。

(2) 新型コロナウイルスに対する免疫

それでは新型コロナウイルスでは、患者さんにどのような免疫反応が起きているのでしょうか？何か特徴があるのでしょうか？無症状の方、軽症の方は、通常の真っ当な免疫反応を起こしているものと予想されます。

重症者では何が起きているのでしょうか？1つの特徴として、インターフェロンの生成が悪いことが知られています。この結果、自然免疫系の反応が抑えられて、初期段階でのウイルスの排除がうまくいかず、ウイルスの増殖が進んでいくようです。樹状細胞の数も減るとされていて、獲得免疫系に橋渡しできません。自然免疫系の反応が遅くなり、最終的に大量のウイルスに晒（さら）されて、不完全な免疫で戦うことになり、肺の上皮が損傷されたりするのでは、と考えられています。また、獲得免疫系ではB細胞やT細胞の数が減るとされています。これによって抗体生成が弱められ、キラーT細胞がうまく働かず、最終的なウイルスの排除が難しくなります。

このように自然免疫系も獲得免疫系も不十分な中で、ウイルスを排除しようと戦うと、様々な炎症を起こすようになります。

5. 新型コロナウイルスに対するワクチン開発、抗ウイルス薬開発

新型コロナウイルスに対する予防薬の開発、抗ウイルス薬の開発については、科学の進歩を反映して、各国で全力を尽くした研究が進んでいます。簡単に紹介したいと思います。

(1) 抗ウイルス薬

既に治療薬として承認されたものとして、エボラ出血熱などのために開発されたレムデシビルがあります。回復までの期間を短くすることが知られていますが、生存率については更に症例数が必要かもしれません。アビガンは新型インフルエンザに対する薬として開発され、発熱や咳嗽の期間を短縮するという報告があります。しかしながら、日本では現時点で未だ有効性を示すデータが得られていません。

(2) 免疫系に作用する薬

新型コロナウイルスでは、ウイルスを排除できない時に生じる免疫系の過剰反応（炎症発生など）が問題になります。これに対して、重症者には過剰免疫を抑えるような薬が使われています。デキサメサゾン、人工呼吸器装着患者の死亡率を2/3に下げるとされています。またその他、トシリズマブ、カナキヌマブ、アナキンラなどが使われており、炎症を抑えるステロイドの吸入薬も効果があるのではとされています。

(3) 抗体

ウイルスを中和するような抗体を患者に注入できれば、いきなり獲得免疫の一部を自分のものにすることができます。その点で、回復した患者さんから抗体を集めて治療する試みがされています。

(4) ワクチン

ワクチンは、新型コロナウイルスを予防するものです。今回は遺伝工学的手法（人為的な遺伝子操作技術）を用いて、今までとは異なるタイプのワクチンを製造しようとしており、現在用いられているインフルエンザワクチンや麻疹（はしか）に対するワクチンなどとは、作られ方が全く異なります。

会社としてはモデルナ（アメリカ）、ファイザー（同）、ジョンソンエンドジョンソン（同）、アストラゼネカ（イギリス）などがフロントランナーになり、その他、メルク（ドイツ）、中国系企業などが続き、また日本からもアンジェスが参入しています。

ワクチンでは、もちろんのこと有効性と安全性が大切です。有効性の指標として、実際には感染予防に繋がったデータが必要です。安全性の面では、副反応がゼロのワクチンはありませんが、効果とリスクのバランスは極めて重要です。効果が高く(有効性)、そしてリスクが最小限となる(安全性)ワクチンが生き残ることになると思われます。

6. おわりに

今回のパンデミック(世界的な大流行)で、人と人の繋がりや国際協調の大切さ、科学・特に基礎科学の大切さ、そして何よりも健康の大切さが再認識されたように思います。私達（東京医科歯科大学小児科グループ）もアメリカ・ロックフェラー大学が主催する COVID Human Genetic Effort (CHGE)という国際共同研究に加わり、重症化に関する遺伝子、疾患抵抗性に関する遺伝子について研究しています。続々と研究成果があたりつつあります。

これからまた新しい感染症、地震、噴火、洪水、飢饉など様々な災害が生物を襲うことになると思います。無駄と思えても大惨事に対して、効率の高い備えをしておくことは、大切と思われます。人類が感染症を何とか制御できるようになってから、まだ100年程度しか経過していません。これからも感染症に対する研究、感染症に対する免疫についての研究が継続されるように、と願っています。

以 上

執筆者紹介

森尾 友宏(もりお ともひろ) 1958年 静岡県生まれ

東京医科歯科大学大学大学院 発生発達病態学分野教授。医学博士

<学歴・職歴>

1983年 東京医科歯科大学 医学部医学科卒業
1989年 東京医科歯科大学大学院 医学研究科修了(医学博士)
1994年 ハーヴァード大学医学部、ボストン小児病院 免疫学部門 instructor
2003年 東京医科歯科大学大学大学院 発生発達病態学分野 助(准)教授
2014年 東京医科歯科大学大学大学院 発生発達病態学分野 教授
2017年 東京医科歯科大学 研究担当筆頭副理事、医学部医学科長(～2020年)
2019年 東京医科歯科大学 医学部付属病院難病診療部長
2020年 東京医科歯科大学 副学長・副理事

<学会等>

日本小児科学会、日本小児感染症学会、日本血液学会、日本再生医療学会、日本造血細胞移植学会など

<主要研究>

「原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究」(厚生労働省)ほか