

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年12月1日

Science:

ウイルス干渉により、トリプルデミックが抑制される可能性はあるのか？

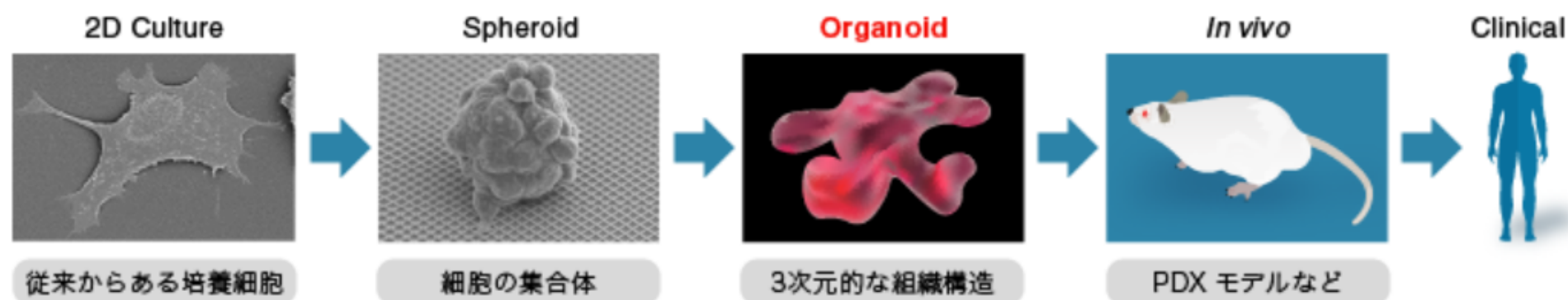
【松崎雑感】

昔から、あるウイルスが流行していると、ほかのウイルスは流行しないという「ウイルス干渉」仮説が言われていました。私自身は懐疑的だったのですが、今回のScienceの記事で、結構ありそうなことかなと思い直しました。ただ、ウイルスの流行にはたくさんの因子が絡んでいます。コロナとインフルエンザの「同時感染」のニュースが喧伝されていましたが、どうも、それはレアケースで、基本的には、ダブル、あるいはトリプルパンデミックは起きないように思います。が、どうでしょうか…。

【用語説明】オルガノイドとは | MBLライフサイエンス

オルガノイドとは

オルガノイド (Organoid) とは試験管の中で幹細胞から作るミニチュアの臓器です。幹細胞のもつ自己複製能と分化能を利用して自己組織化させることで3次元的な組織様構造として形成されます。



これまでの培養細胞やスフェロイドに比べ、オルガノイドは解剖学的・機能的に生体内の器官に近い特徴を有し、正常組織由来のオルガノイドや疾患組織由来のオルガノイドの構築も可能です。

そのため研究の応用範囲は多岐にわたります。発生学・生理学・進化学などの基礎研究に留まらず、疾患の病態理解や薬効・毒性・薬物動態などの創薬研究に使われています。また、オルガノイドを移植に用いた再生医療への応用研究も始まっています。

ウイルス干渉により、トリプルデミックが抑制される可能性はあるのか？

Cohen J. **Will viral interference hold off the tripledemic?**. *Science*. 2022;378(6622):814-815. doi:10.1126/science.adf8989

専門家は、ウイルス干渉によってウイルス増殖が妨げられるという知見が増えていると語った

三重の脅威 = トリプルデミック。ウイルスの巨大台風。北半球で、マスク着用、三密防止などのコロナ向け感染対策が緩和されたため、新型コロナ、インフルエンザ、RSウイルスの同時流行のおそれと言う懸念情報が、保健当局、臨床医、科学者から発信されている。

しかし、疫学および実験データによれば、新型コロナウイルスと他のウイルスが相互干渉して、増殖抑制が起きるようだという知見が得られている。これはやや安堵する情報である。

複数のウイルス流行が衝突しても、同時に、すべてのウイルス種が感染の大波をもたらして、医療崩壊が起きるという事はなさそうだと考える専門家グループがいる。

セントジュード小児研究病院のウイルス学者リチャード・ウェビー氏は「インフルエンザなどの呼吸器系ウイルスは、共存することがむずかしいのだ。同時流行する可能性は少ない」と語った。

香港大学公衆衛生学部の疫学専門家ベン・カウリング氏は「ウイルスには他のウイルスを寄せ付けない性質があるようだ。この3月にオミクロン株が香港で大流行したが、その時ほかの呼吸器系ウイルスは検出されなくなった。しかし4月にオミクロンがおさまると、他のウイルスがまた検出されるようになった」と語った。

ウイルスの相互干渉状態を明らかにすることは簡単なことではなかった。呼吸器系ウイルスと言っても、コロナ、ライノ、アデノ、RSV、インフルエンザなどが代表的だが、そのほかにも多くのウイルスが存在するからである。

しかし、最近、**オルガノイド**と言う幹細胞由来の小組織を使って、実験室で複数のウイルスが感染している人々を洗い出すテクノロジーが開発された。

この手法により、ウイルスに感染したときに生体が分泌するインターフェロンと言う化学物質が、ウイルス干渉を引き起こす原因であることが分かってきた。

ある呼吸器系ウイルスが流行すると、多くの人々が他のウイルス感染を防ぐ働きのあるインターフェロンを分泌するようになり、一時的にいわゆる「集団免疫」が形成される。

「基本的には、ウイルスが感染するとインターフェロンが分泌されるため、それ以外のウイルスが感染しがたい状態が作られる」とエール大学の免疫学者エレン・フォクスマン氏は語った。彼女は新型コロナウイルスと他のウイルスの呼吸系組織における干渉を実験的に研究している。

いわゆる風邪を起こすライノウイルスが流行すると、インフルエンザAの流行が抑えられる。

RSVはライノウイルスやメタニューモウイルスの流行を抑制する。インフルエンザAはインフルエンザBの流行を抑制する。

「ウイルス干渉という現象は人の健康にとって大きな意味を持つ」とラバル大学のウイルス学者で、ウイルス干渉に関するレビューの共著者ガイ・ボイヴァン氏は述べた。

しかし多くのウイルスが流行している時期に確実にウイルス干渉が起きるかどうかはまだ明らかになっていない。

ニカラグアでの2117名の家族調査によれば、この2月にインフルエンザと新型コロナウイルスが同時流行したという。

これについて、「ウイルス干渉が制限された」とする専門家のプレプリント論文が発表されている。この論文の共同研究者ミシガン大学のオーブリー・ゴードン氏は「ウイルス干渉は、ウイルスの流行に若干の影響を与えるだけではないかと思う。人々の集団免疫レベル、前回の流行がいつ起きていたか、そしてワクチン免疫の状態がウイルスの流行の主な決定因子だろう」と語った。

鶏の卵から得られたヒント

1957年、ロンドンのNational Institute for Medical Researchの二人のウイルス学者が、動物実験で、あるウイルスが他のウイルスの増殖をおさえる決定的メカニズムを発表した。

アリック・イサーク氏とジーン・リンデマン氏は、鶏卵の膜に不活化されたインフルエンザウイルスを接種すると、その膜に生きたインフルエンザウイルスが感染できなくなるというよく知られたウイルス学上の謎のメカニズムを研究した。

彼らは、鶏の胚がインターフェロンと言う化学物質を分泌していることを突き止めた。これがウイルス干渉をもたらす原因であることが分かった。

特定の病原体を攻撃する抗体は、過去の感染記憶により産生されるが、このインターフェロンは、どのような病原体に遭遇しても迅速に封じ込める効果を持つ自然免疫を担っている。

その10年後に、ヒトに感染する異種のウイルス間で干渉が起きることが大きな注目を浴びた。

ソビエトのAcademy of Medical Sciencesの免疫学者マリーナ・ヴォロシロワ氏は、ポリオワクチンとして投与された弱毒化されたポリオウイルスが、ヒトの腸管で増殖しないために必要な免疫が獲得できない事例が時々出現していることに注目した。

彼女は、腸管内の病原性のないエンテロウイルスがポリオウイルスの増殖を阻んでいたことを発見した。彼女は、これをうけて、弱毒エンテロウイルスを含んだワクチンを投与する大規模なフィールドトライアルを実施した。このワクチンは、腸管内の病原体を抑制しただけでなく、驚くことに、多くの呼吸器系ウイルスの増殖も抑制した。

彼女のチームは、インターフェロンレベルが増加することにより呼吸器系ウイルスの感染が防止されることを明らかにした。

ウイルスの衝突

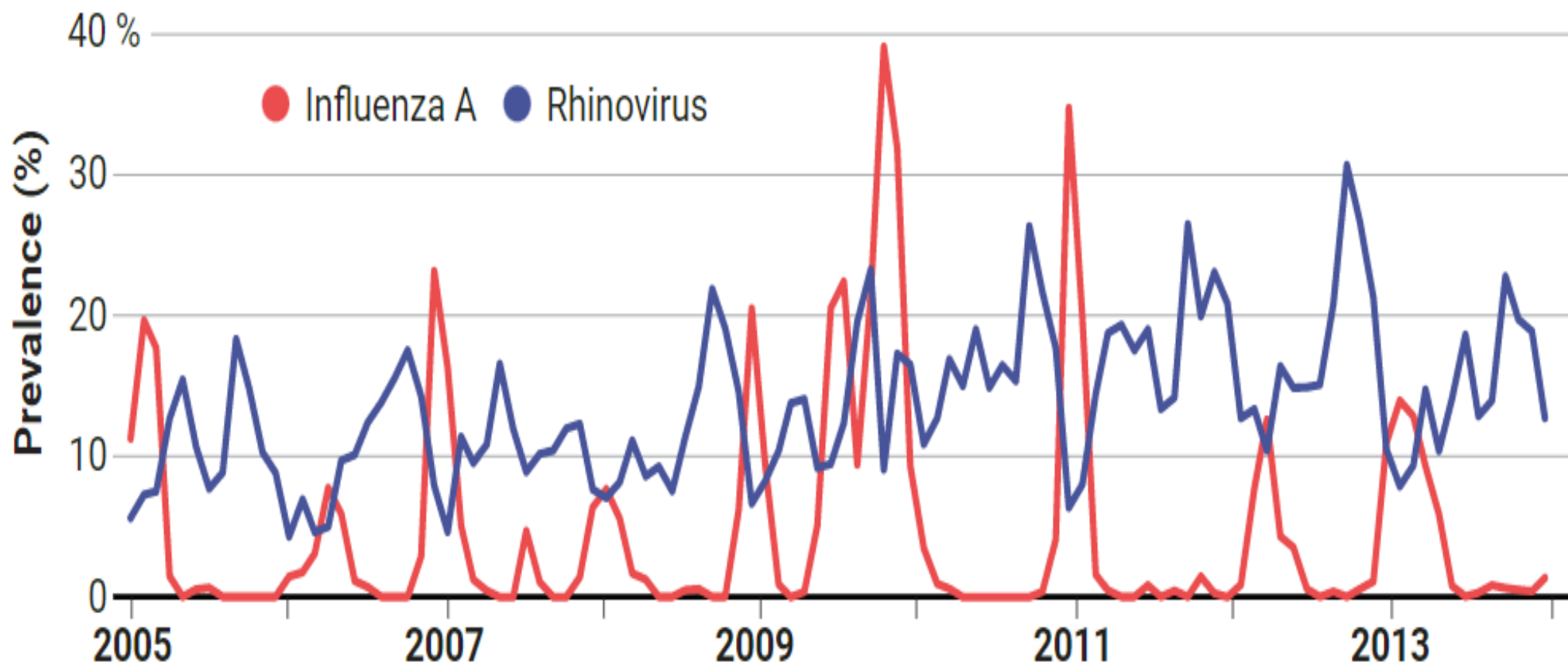
スコットランドで呼吸器症状のある人々を検査したところ、インフルエンザAとライノウイルスが交互に相手を抑制していることが分かった。(グラフ)

しかしこの知見を追試している研究はほとんどない。「ウイルス学の論文の」95%は一種類のウイルスだけを論じたものである」とグラスゴー大学のウイルス学者パブロ・ムルシア氏は述べている。

インフルエンザウイルス流行がRSV、パラインフルエンザウイルス流行を押しとどめたという報告は時々発表されるが、交絡因子の調整が不十分であり、解釈を困難にしている。

例えば、あるウイルス感染のために具合が悪いため登校しない子どもたちはほかのウイルスには感染しないのか、どのウイルスで具合が悪くなっているかを知るには、ウイルス培養をする必要があるのではないかなどの批判があり、それにこたえることは最近まで非常に困難だったわけである。

スコットランドにおけるインフルエンザAウイルスとライノウイルスの流行状況



2009年のインフルエンザパンデミック（「新型インフルエンザ」）は、豚から新たなインフルエンザ株H1N1が発生したわけだが、この時にウイルス干渉の研究がきっかけとした足場を得て行われた。

当時、人類は、この新たなインフルエンザ株に対してほとんど免疫を持っておらず、世界中に、冬期間以外にも広く流行した。しかし、スウェーデンとフランスの研究チームが極めて感度の高いPCR検査を用いて、ウイルスの遺伝子配列を調査した結果、これらの国では、夏の終わりのライノウイルスの流行によって、夏でも流行し得るこのインフルエンザ流行のピークが秋の終わりまで遅らされたことが分かった。

より最近では、ムルシア氏のチームが、グラスゴーのNational Health Serviceのケアを受けている36000人の鼻腔と咽頭検体にPCR検査を行い11種類のウイルス種の感染状況を9年間にわたって調査したという大規模で長期間かつ包括的研究が発表された。

このデータによれば、ライノウイルスとインフルエンザAはグラフに示したように、交互に流行を繰り返していた。したがって、この二種のウイルスの間には「ネガティブなインタラクション」が観察されたわけである。これは2019年に [*Proceedings of the National Academy of Sciences*](#) に発表されている。

その翌年、フォクスマン氏のチームが、エール・ニューヘブン病院システムの13000人の呼吸器検体について10種のウイルスをPCRで測定した結果、干渉が起きていることを明らかにした。

2016年から2019年に7%の検体からライノウイルスあるいはインフルエンザAが検出されたが、これら1911検体中両方のウイルスが検出されたのはわずか12検体に過ぎなかった。これは予想を大幅に下回る結果だった。

ムルシア氏は「エレン・フォクスマン氏の論文は素晴らしい。彼女の知見はわれわれのものと似ているが、まったくわれわれと独立の研究によって得られたという事が賞賛に値する」と述べた。

この論文で、フォクスマン氏はインターフェロンが因果関係のカギを握っていると述べている。

彼女のチームが気管支上皮細胞から作成した気管支オルガノイドは、ヒトの気管支と同じく、インターフェロン分泌を含む免疫機能を持っていた。

ライノウイルスの感染したオルガノイドは、あとから添加されたインフルエンザAウイルスの増殖をほとんど抑制した。ライノウイルス感染によって、インターフェロン産生遺伝子が高度に発現したことが研究で明らかにされている。

オルガノイドにインターフェロン産生をブロックする薬剤を添加すると、インフルエンザAウイルスの増殖がおきたのである。

注意深く待つ

現在、ウイルス干渉研究者達は、次にどのような呼吸器系ウイルスが世界中に流行するのかを注意深く監視している。

「新型コロナウイルスとどのウイルスが干渉するのか。今のところ有力な疫学データはない」とムルシア氏は語る。これまでマスクと三密防止でウイルス同士の混ざり合うチャンスがほとんどなかった。

「このパンデミックの3年間、コロナ以外の呼吸器ウイルスはほとんど流行しなかった」とボイヴァン氏は語った。さらに、新型コロナウイルスは、インターフェロン産生阻害機能など、インターフェロンから身を守る性質を沢山備えるように変異した。これにより、他のウイルスの干渉を受けにくくなっている可能性がある。

フォクスマン氏はさらに、オルガノイドモデル研究から、ライノウイルスが新型コロナウイルス増殖を抑制する機能があることを見出したという。ボイヴァン氏のチームはインフルエンザAと新型コロナウイルスがともに相手の細胞を抑制する機能を持っていることを報告している。

新型コロナウイルスと他のウイルスの干渉関係を明らかにするためには、数シーズンにわたり、前向きコホート調査が必要である。

カウリング氏は香港でいくつかの比較的小規模な研究を実施中である。感染の有無にかかわらず定期的に採血と呼吸器検体の採取が続けられる。彼は「道は遠い」と言う。

カウリング氏は「香港ではマスクをする人々が多いため、呼吸器感染症がまだそれほど多くないから」と付け加えた。

これらの研究者は共通して、大規模な住民調査を行うための資金が不足していると嘆く。それでも、彼らは、新型コロナと他の呼吸器系ウイルスのたたかいに関する最上のデータは間もなく明らかになるだろうと信じている。

「今度の冬は、人々がコロナ前に近い交流パターンに戻る最初のシーズンとなるだろう。きっと何らかのシグナルが現れるはずだ」とムルシア氏は述べた。

多くの種類のウイルスが3年ぶりに「一堂に会する」この冬はウイルスの干渉作用が十分観察できるだろう。そして、干渉作用が起きたなら、この冬のトリプルパンデミックは避けられるかもしれないと彼は考えている。