

# コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2024年4月13日

Science:

ロングコロナの治療法：潜伏ウイルスの駆除トライアルに希望

## 【松崎雑感】

ロングコロナが、急性感染後も体内に潜伏するウイルス（あるいはウイルス蛋白）によって引き起こされているという仮説を基に、研究が進んでいます。

抗ウイルス薬治療の効果を見るトライアルが進行中です。

最新の研究状況を分かりやすく解説するScience誌は、とてもためになると痛感しています。

## ロングコロナの治療法：潜伏ウイルスの駆除トライアルに希望

Couzin-Frankel J. *Lessons in persistence*. *Science*. 2024;384(6692):150-154. doi:10.1126/science.adp7205

昨年9月のある月曜日の朝、シェリー・ヘイデンはカリフォルニア大学サンフランシスコ校の地下駐車場に車を停めた。彼女はイグニッションのスイッチを切り、携帯電話の赤い録画ボタンを押して、カメラを見つめた。「さあ…」ヘイデンは長いダークブロンドの髪を青い瞳で縁取りながら言った。「この世からおさらば……」

3年以上前の2020年の夏、ヘイデンはコロラド州の家族を訪ねているときにCOVID-19に感染しました。それ以来、彼女はこの病気の残酷な後遺症ロングコロナに悩まされており、圧倒的な疲労感、思考困難、息切れ、胃腸合併症、頭痛などがつづいていました。治療法は見つかっていません。今年の初め、ラブラドル・レトリバーが近くに横たわっている実家で、ヘイデンは毎晩自殺しようと考えていたことを告白しました。「毎晩、寝る前に親友にパスワードをメールで送っていました」と彼女は言います。「まもなく私は死ぬと」

しかし、カリフォルニア大学サンフランシスコ校で、ヘイデンは、ロングコロナの臨床トライアルに参加することで、将来の希望を見出しました。彼女は建物の自動ドアを通り抜けて、ゴールデンゲートブリッジと太平洋を見下ろすパノラマビューの輸液室に向かいました。そこで、彼女はモノクローナル抗体研究の患者3号となり、ロングコロナの人々が、可能性のある治療トライアルに参加できたのです。

ロングコナは厄介な敵ですが、今回の臨床試験は新たな治療法を生み出すことを目的としています。SARS-COV-2ウイルスの生物学的性質を標的にした最初の研究であり、ヘイデン氏も加わったものを含め、その多くが「患者の症状の背後にはSARS-COV-2ウイルスが残っているのではないか」という重要な問題に焦点を当てています。

多くの研究によると、ロングコナの人の中には、SARS-COV-2Gが体内に残留している人々がいることが示されています。ウイルスは腸や血液の「リザーバー」に存在しています。今、科学者たちは、そのウイルスを一掃することで、病状が改善するかどうかを研究しているのです。

トライアルの多くは小規模で、被検者の数も多くはありません。モノクローナル抗体試験には、わずか30人の患者が含まれ、その3分の2が実薬、3分の1がプラセボ治療となります。

しかし、すべての治験参加者は、医師が掘り起こしたいと願うロングコナに関する手がかりを持っているはずです。たとえアプローチがうまくいかなかったとしても、治験を通じて得られた知識は科学を前進させる可能性があります。

「一朝一夕に実現する事ではありません」と、2020年にロングコナの研究を開始し、抗体試験の設計に携わったカリフォルニア大学サンフランシスコ校の感染症専門医スティーブン・ディークス氏は言います。「しかし、その兆しがあるのです」

ディークスは、ロングコロナが体に及ぼす影響を「混沌と騒乱」と表現し、現在のトリアルがもたらす成果について慎重な立場をとっている。「私たちは世界を変えるつもりはありません」と彼は言います。これは、ロングコロナに対する科学者の理解が発展途上にあることを反映しているのです。

臨床試験は、腫瘍の大きさ、脳病変、血球数などの客観的な測定値に左右されることがよくあります。ロングコロナにはこれらのマーカーがないため、治療が効いているかどうかを判断するのが難しくなります。数値化できない症状だけに頼ると、時間の経過とともに予測不能に変化するという困難さがあります。

そのため、医師は進歩する科学とともに働き、発見を試験に織り込んでいきます。また、これらの試験では、治療法だけでなく、血液中などからロングコロナの痕跡を探し出し、今後の研究の指針となる可能性があります。プレッシャーは計り知れません。

ハイデンは、自殺を考えたが、自分が参加している裁判の結果を待つ間、躊躇しているという仲間の患者を知っています。しかし、彼女は初めて、答えが間近に迫っていることに希望を抱いています。

**パンデミックの初期から**、一部の研究者は、この新しいウイルスが慢性疾患を引き起こすのではないかと懸念していました。

2020年4月、スタンフォード大学の感染症専門医であるUpinder Singh氏は、ウイルス感染後に発症すると考えられている原因未解明の慢性疾患である筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)をチームで研究していましたが、コロナパンデミック以降、同僚とともに急性COVID-19の臨床試験を行っていました。

ある土曜日の午後患者を登録事務のために同席していた同僚が彼に、新型コロナ感染後にME/CFSが発症する可能性があるかと思いませんかと質問したのです。

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の感染者数の多さに圧倒されたSingh氏は、その質問にこう答えたという。「『そんなことがおきるはずはないだろう』と思ったのを覚えています。私は『そうでなければいいのですが』と言いました」1年も経たないうちに、スタンフォード大学はロングコロナ・クリニックを設立し、Singh氏は患者のケアに没頭しました。最近の推計によると、米国では少なくとも1,700万人、他の国ではさらに数百万人がロングコロナに罹患していると言います。

ロングコナは、新型コロナ感染後に最初に発生する症状ではありませんが、このウイルスに感染した時期と、原因ウイルスが明らかであることで、他に代えがたい研究の機会を提供します。

ロングコナ症状が出現して間もなく、科学者たちはその微生物学的特徴を精査し始め、罹患した成人と子供の免疫系の異常と血液凝固機能障害を詳細に記録しました。

SARS-CoV-2の遺伝子を剖検検体で検索したところ、ウイルス成分が死後も体内に存在していることが明らかになりました。2020年4月から2021年3月にかけて、COVID-19に感染し、そのほとんどがCOVID-19で死亡した44人を対象に実施された剖検では、感染後数カ月経過後も、肺、消化管、神経系、筋肉など、全身のウイルスRNAが検出されました。

同様の所見は、ロングコナの人々の血液、消化管、および便から得られました。「ウイルスの構成成分が多くの臓器に存在しているため、様々な結果をもたらす可能性があると思います」と、ジョンズ・ホプキンス大学のウイルス学者であるダイアン・グリフィンは語っています。

グリフィン博士は長年にわたりRNAウイルスの研究に熱心に取り組んでおり、SARS-CoV-2もその一例でした。キャリアの早い段階で、彼女はそのようなウイルスは体内に残らないという当時の科学の「常識」を支持していました。

これは、エプスタイン・バーウイルスやヘルペスウイルスなどの特定のDNAウイルスとは異なり、RNAウイルスは通常、複製を自己中断して細胞内に何年も休眠状態を装って潜むことはできないと考えられているためです。

グリフィンは、感染した細胞を殺して死滅させるか、免疫系によって消去されるかのどちらかだと考えました。

しかし、その時、彼女は予期せぬ事態に遭遇しました。まず、マウスの脳炎の原因となるRNAウイルスが神経細胞内に残っていることを発見しました。

その後、1980年代にザンビアで研究をしていたとき、感染から3カ月後に検査を受けた子どもの半数以上の血液や尿から、麻疹由来のウイルスRNAが検出されたことに驚きました。

グリフィンは、麻疹ウイルスが体内に存在し続けることは、一種の永久予防接種のように作用し、一般的に有益であると考えました。

麻疹は、感染すると生涯にわたる免疫を獲得する数少ないウイルスの1つであると彼女は指摘します。

しかし、麻疹は数十年後にまれな神経学的合併症を引き起こすこともあり、これは脳内の潜伏ウイルスによって引き起こされると考えられています。この持続性の諸刃の効果は、「他の多くのRNAウイルスにも当てはまるかもしれません」とグリフィンと言う。

ロングコロナ患者においても、新型コロナウイルスが体内に潜伏していることが明らかになっています。

例えば、ブリガム・アンド・ウィメンズ病院では、ハーバード大学の化学者デイビッド・ウォルト氏らが、研究室で開発した超高感度検査で、ロングコロナ患者37人の血液サンプルを調査しました。そのうちの24人で、SARS-CoV-2由来のタンパク質を発見しました。

少なくとも1カ月前にCOVID-19から回復した26人では、ウイルスの痕跡は見つからなかったと、ウォルト氏のチームは2022年9月にClinical Infectious Diseases誌に報告しました。



今年2月、Nature誌に掲載された論文によると、英国で行われた大規模なコミュニティ研究では、感染後30日以上経過しても鼻や喉にウイルスが持続している人は、12週以降にLong Covidの症状を報告する可能性が50%高いことが報告されています。

ロングコロナの治療を追い求めている人にとって、このような発見は魅力的です。SARS-CoV-2感染はおそらくロングコロナを引き起こすため、科学者たちはウイルスの体内残留が症状の持続をもたらしているのだらうと推論しています。

体内の組織に含まれるウイルスやウイルスのRNAは、慢性炎症などの免疫反応を引き起こしたり、免疫細胞に他の異常を引き起こしたりする可能性があります。(免疫反応が異常になると、そもそもウイルスを除去するのが難しくなる人もいます。また、持続性ウイルス自体が症状を引き起こす可能性があり、たとえば、ウイルスが腸内に残留すると胃腸の合併症を引き起こす可能性があります。

「ウイルスが体内に潜在していることがロングコロナの特質なら、免疫系の機能不全なども、それで説明可能と考えられます」と、カロリンスカ研究所とインペリアル・カレッジ・ロンドンの小児免疫学者であるペッター・ブロディンと言う。

# 残存するウイルスに狙いを定めて

ロングコロナを引き起こす可能性のある新型コロナウイルスあるいはその成分蛋白質除去を目指したトライアルが進められています。

TREATMENT	Description	Lead institution	Number of participants	Anticipated results
Paxlovid	Antiviral approved for acute COVID-19	Yale University	100	2024
		Stanford University	155	2024
		Karolinska Institute	220	2024
		Duke University (RECOVER)	900	2025
AER002	Monoclonal antibody for SARS-CoV-2 infection	University of California San Francisco (UCSF)	30	2024
Larazotide	Experimental treatment for celiac disease, tightens gut junctions	Massachusetts General Hospital	48	2025
Ensitrelvir	Antiviral approved in Japan for acute COVID-19	UCSF	40	2025
Truvada/Selzentry	Antivirals approved for HIV infection	Icahn School of Medicine at Mount Sinai	90	Late 2025/early 2026

関節リウマチ治療薬バリシチニブなどの免疫調節治療による免疫機能障害を標的とするトライアル、あるいは残留するウイルスを直接攻撃するトライアルなどもあります。

BRODIN氏は、その1つである抗ウイルス薬パクスロビドのLONG COVIDトライアルを実施しています。彼の試験は、このパクスロビドを用いた治療法の少なくとも4つの試験のうちの1つです。

米国国立衛生研究所(NIH)が資金提供するRECOVERコンソーシアムが運営する最大のもので、900人が参加します。ブローディン氏は、約200人の成人を対象に、15日間のパクスロビドがプラセボよりも優れているかどうかを調べたいと考えています。彼のトライアルは、シンが主導した別の裁判とイェール大学の3番目のトライアルとともに、今年後半に結果を共有することを目指しています。

パクスロビドは、急速に複製するウイルスを標的としており、ロングコロナの症例に残留するウイルスに有効かどうか明らかになっていません。この不確実性を考えると、より多様な治療法を試したいと考える人もいます。

1人はマウントサイナイ医科大学のデビッド・プリーノ氏で、同大学とイェール大学の同僚とともに、HIVの治療薬として承認されている、ウイルスの迅速な複製を必要としない2つの広域抗ウイルス薬、TRUVADAとSELZENTRYを研究する予定です。

マサチューセッツ総合病院の小児呼吸器科医であるラエル・ヨンカー氏は腸内のウイルスが血液中に浸出して他の組織に移動するのを防ぎたいと考えています。

急性COVID-19の炎症性疾患を持つ小児では、ララゾチドという薬が腸内膜の細胞接合部を硬化させ、SARS-COV-2のスパイクタンパク質が血液中に入るのを阻止し、症状を緩和したといえます(ララゾチドはセリアック病でも研究されています)。現在、ヨンカー氏は、LONG COVIDと血液中の検出可能なスパイクタンパク質を持つ48人の若者を、数少ない小児LONG COVID試験の1つに登録しています。

さらに別の戦略として、残留ウイルスに結合して排除するように設計されたモノクローナル抗体を投与する方法が考えられています。

2023年10月、この戦術に関する小さいながらも興味深いレポートが『THE AMERICAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE』に掲載されました。この論文では、最初の感染から数か月後にロングコロナ状態となった3名の患者に、再感染に対する治療と予防を目的としてCOVID-19モノクローナル抗体を投与したところ、ロングコロナの症状が軽快し、2年後には全壊したことと言う予想外の結果がもたらされました。

「みんなとても興奮しました」と、ヘイデンはロングコロナの患者コミュニティについて語ります。「全員、ロングコロナが治ったのです」

**ディークスは、**パンデミックが始まったばかりの頃に研修を終えたマイケル・ペルソという名のエネルギッシュな感染症専門医が実施した抗体試験で、少なくともこの勝利の反響を期待しています。COVID-19以前は、2人の医師は別のウイルスであるHIVの研究に没頭していましたが、最近では、その歴史からの教訓を念頭に置いています。

ディークスにとって、HIVの流行が医師としての最初の大きな経験でした。彼が医学部に入学したのは1980年代半ばで、そのウイルスが害を及ぼすメカニズムは「まったく知られていなかった」と彼は言いました。しかし、その後、状況は改善しました。

科学者たちは、血液中のHIVウイルスのコピー数が予後と一致していることを発見しました。これらのコピーを数えることができ、ウイルス量と呼ばれるこの1つの数字がすべてを変えました。「薬がどれだけ効いているかを正確に教えてくれます」とディークスは言う。企業が参入し、新薬が登場し、HIV感染は死の病から治療可能な疾患に変化しました。

同様の客観的指標が「ロングコロナでも見つかる事を願っています」とディークス氏は言います。HIVとSARS-CoV-2は大きく異なると彼は認めており、後者で同じような成功を収めるのはそれほど簡単ではないと考えています。

しかし、肝心なのは客観的指標です。「私たちにはバイオマーカーが必要です」と、ペンシルベニア大学(ペンシルベニア大学)のウイルス学者であるサラ・チェリーは述べました。それなしでは「トライアルを実施するのは非常に困難です」。

患者にとって、客観的指標がわかると、疾患の実在性の証明 = バリデーションができるという別の利点があります。

ロングコロナが実在の疾患であると言う科学的証拠が膨大にあるにもかかわらず、「一部の医師は、ロングコロナは心因性であると信じ続けています」と、フルニエ研究所の感染症専門医で、この症候群を研究・治療しているドミニク・サルモンは語っています。

患者は、自分の病気の測定可能な指標を切望しています。ウォルトが最初の血液検査の成果を明かしたとき、「まだ承認されていない検査を求める親や患者からのメールが殺到しました」。最初の1週間で、70,000人がプレプリントをダウンロードしました。

「『私はロングコロナにかかっています』と言い、それを示す科学論文を持っていることは非常に貴重です」と、ボストン地域に住む18歳のマシュー・ダンは語りました。

彼はロングコロナに2年間かかっていると言います。彼は現在、ヨンカーの研究室で研究インターンとして、この症候群を研究しています。ダンは1年近く寝たきりでしたが、2023年6月に高校を卒業することができました。彼の健康レベルは、まだ病気になる前の「60%から70%」程度しかいないと推定しています。

ウイルスの検出自体が臨床トライアルのバイオマーカーになるかもしれないという希望はあるが、ロングコロナの患者で測定するのは一筋縄ではいかないのです。

「バイオマーカーの最良の供給源は採取が容易な血液です」とチェリーは言うが、血液にはSARS-COV-2はほとんど含まれていません。そのため、科学者たちは別な方法で検出を試みるようになります。

血液中のウイルスRNAがその一つです。NIHのパクスロビド試験などでは、ウォルトの検査を使って微量のウイルスタンパク質を測定しています。ウォルトは最近、シモアと呼ばれるこの技術を、彼が共同設立した会社にライセンス供与し、何千人ものロングコロナ患者と健康な人々でテストしました。

これまで分かったことは、これらの患者の約20%が検出可能なウイルスを持っていることです。しかし、今のところ、血中のSARS-COV-2の存在は客観的指標としては不十分です。ロングコロナとなっていない人でも、持続性ウイルスが存在することがあるためです。

SARS-COV-2がたくさん存在している検体であっても、問題があります。腸細胞はCOVID-19ウイルスが結合する受容体であふれており、いくつかの研究でウイルスが持続していることが報告されています。

しかし、血液とは異なり、腸細胞は「もろく、培養ではうまく生き残れない」ため、科学者は腸細胞培養を成功させて、その機能を調べる必要があると、マウントサイナイの消化器病専門医で粘膜免疫学者のサウラブ・メハンドルは言う。また、ウイルスに感染していない組織サンプルを採取するリスクもあるとMEHANDRU氏は指摘します。

CHERRY氏らは、新型コロナによる慢性腸内感染のマウスモデルを開発し、ヒトの糞便サンプル中のウイルスを研究して、ウイルスがどの細胞に隠れているのか、どの程度一般的であるか、どのように検出するのが最善なのかを検討中です。



ウイルス成分検出法の改善と免疫系の分析により、臨床データの不確実性が解消される可能性があります。現在、LONG COVIDの患者の中には、ある月にウイルスが検出されても、次の月には検出されない人もいますし、多くの患者はまったくウイルスに感染していません。

現在の技術では、ウイルスを捕まえるうえで必要な感受性が低い場合や、ウイルスやウイルスのRNAが神経や脳などのアクセスできない組織に隠れている場合は検出できません。

また、ロングコロナに感染した人の中には、ウイルスをクリアしたにもかかわらず、ウイルスが引き起こした異常な免疫反応に苦しみ続ける人がいます。

さらに、別の可能性もあります。おそらく、残留ウイルスがなくとも、ロングコロナとなっている人々もいる可能性もあるのです。

ペンシルベニア大学の微生物学者MAAYAN LEVY氏は、「患者によって病気は異なるのでしょうか」と疑問を呈し、多くの患者でウイルスが「見落とされているのではないか?」と疑問を呈する。

分からないことだらけであるため、ウイルスの持続性を標的としたトライアルでさえ、ウイルスが検出された患者のみを対象としたトライアルはほとんどありません。(YONKERの小児科試験は例外です。その代わりに、試験全体を通してできる限り測定し、他の方法で治療法の効果を調べます。

ブローディン氏は、パクスロビドの効果を客観的に測定しやすくするために、画像で心臓や肺の損傷の存在が診断された重症のロングコロナ患者にパクスロビドの研究を限定しています。また、患者の免疫系をモニタリングし、治療前後の免疫細胞を分析しています。

**臨床試験が進む一方で**、研究者たちは1、2年前と同じフラストレーションを感じています。この分野研究は「孤独」だとプTREEノ氏は述べ、研究者と研究資金の足りなさを嘆いています。「関心の低さにいつもがっかりしています」と。

HIVと同様に、もし製薬会社からの投資があれば大きな後押しとなるでしょう。しかし、投資をどれだけ早く回収できるかがわからず、多くの人は投資に踏み切ることには消極的だと、フランスでモノクローナル抗体と抗ウイルス薬の臨床試験を推進してきたサルモン氏は述べています。

開発当初は存在していたが、現在すでに地球上から消え去ったCOVID-19変異株を治療するために製造した大量のモノクローナル抗体薬が使われないままになっています。それでは、過去にこれらの変異株に感染した結果ロングコロナとなった人々の治療に使うべきではないのかと指摘されています。「成功の可能性がほとんどないとしても、こうした試験を開始することは重要です」とサーモンは述べています。

そして、期待した成果が得られなかったとしても、それはさらなる投資を促進する効果があると研究者達は強調しています。

「そのうち（トライアル）の1人が本塁打を打つ可能性はゼロではない。しかしまったく著明な成果が出なかったとしても、それまでの研究が無意味だったということにはならない」とペルソは言う。「少しでも効果のありそうな知見が得られたなら、その理由を突き止めるためにさらに研究を進めることが必要です」。

「私たちは、ロングコロナの複雑さに対応した研究を行う必要があります」とプトリノー氏も同意します。

今年、HIV抗ウイルス薬、モノクローナル抗体、免疫系を調節し凝固異常を標的とする治療法の試験を計画しているとのこと。

そして、それは壮大な計画の始まりに過ぎません。2026年までに、治療の組み合わせをテストするための試験ネットワークを立ち上げる予定とのことで、ロングコロナ、そして最終的にはME/CFSやその他の感染後症候群のために「このインフラを作る必要がある」と彼は言います。

ロングコロナを患っている人のために、この症候群の症状の不安定さ、多臓器にわたる障害を解決する必要があります。

メイン州の田舎町で、コール・ライリーは、ある火曜日の午後、ホームスクーリングを受けた9歳の息子ジャクソンの理科の授業の一環として、巨大な手作りの火山を準備します。

ジャクソンは、2020年初頭、5歳のとき、州内で最初のCOVID-19症例でした。以前は元気な男の子でしたが、現在は喘息、セリアック病、関節痛、吐き気、激しい倦怠感などの体調不良を患っており、医師はこれらすべてが新型コロナウイルスによって引き起こされたと考えています。

2023年8月、ジャクソンは血液中にSARS-CoV-2のスパイクタンパク質が確認された後、ヨンカーの試験に登録しました。(最初の2回の血液検査は陰性で、ウイルスの持続性の気まぐれな性質が浮き彫りになりました)

「あなたの子供がジャクソンのような苦痛を経験するのを見るのは耐え難いことです」とライリーは言います。

「ジャクソンに『お母さん、今日は歩けない』って言われると何も手につかなくなってしまうのです」

ライリーは、ジャクソンが実薬治療を受けたのか、プラセボの錠剤を投与されたのかは知らないが、いずれにせよ、この試験は「私が探していたものだった」と言い、希望の光だと語った。

ヘイデンと同じように感じている人々はアメリカ中に居ます。長い点滴の日の後、彼女は庭に座り、2番目のビデオを録画しました。ライリーと同じく、ヘイデンも実薬群に割り付けられたのかプラセボ群に割り付けられたのか知らされていない。それでも、「私の血管に入ったこのマジカルな薬剤は、今、ロングコロナを追い出そうとしているのかもしれない」と彼女はカメラに語った。緑が彼女を包み込み、太陽が輝き、良い一日だった。「さあ、どんな結果が出るでしょうか!」と彼女は叫び、ふさわしい言葉で録音を締めくくりました。「乞うご期待!」と。