

新型コロナウイルス感染症が重症化するメカニズム

岸和田市図書館友の会 杉原 富人

新型コロナウイルスに感染した患者の多くは、無症状か軽症です。でも、20%程度の人は重症化し、場合によっては死亡します。いかにして、なぜ、何によって重症化するのか？ 世界中の学者がその謎を解き明かすために、様々な論文を発表しています。

今回は、それらの諸論文で明らかにされたことを参考にして、私なりに生物学の立場から、作業仮説も交えて「重症化するメカニズム」の解明を試みてみました。わかりやすく書いたつもりですが、難しいと思う方もいるでしょう。でも、わからない部分は無視しながら読み進めれば、何となくわかった気がしてくると思います。ぜひお読みください。

1 新型コロナウイルスは、いかにして重症化するのか？

(1) 新型コロナウイルスのヒトへの感染メカニズム

新型コロナウイルスには、宿主細胞であるヒト細胞に効率よく侵入できる分子的な仕組みがあります。

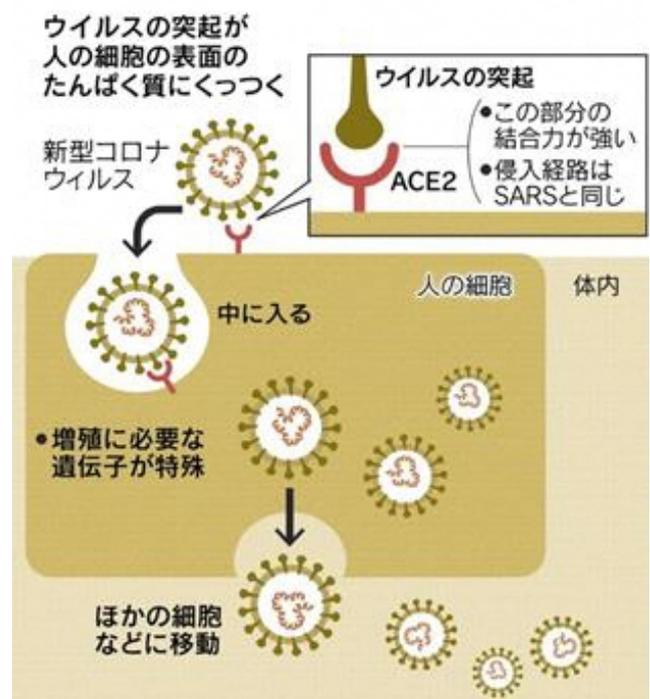
図1を見てください。新型コロナウイルスの表面には突起状のスパイクタンパク質がありますね。それを、宿主細胞の入り口として使用されるACE2受容体に「鍵と鍵穴」のようにして、ぴったりと結合させるのです。

すると、ヒト細胞の細胞膜にあるタンパク質の分解酵素「TMPRSS2」や「FURIN（フーリン）」が、ウイルスのスパイクタンパク質を適切な位置で切断し、ウイルスと細胞の融合を助けます。そのようにしてヒト細胞に感染するのです。

その後、感染したウイルスは、ヒト細胞のタンパク質合成システムを乗っ取り、エネルギーを使い、さらに代謝系を利用してウイルスの構成成分を複製して子ウイルスを産出、

図1 ヒト細胞への感染

新型コロナウイルスが人の細胞に侵入するときの特徴



増殖します。

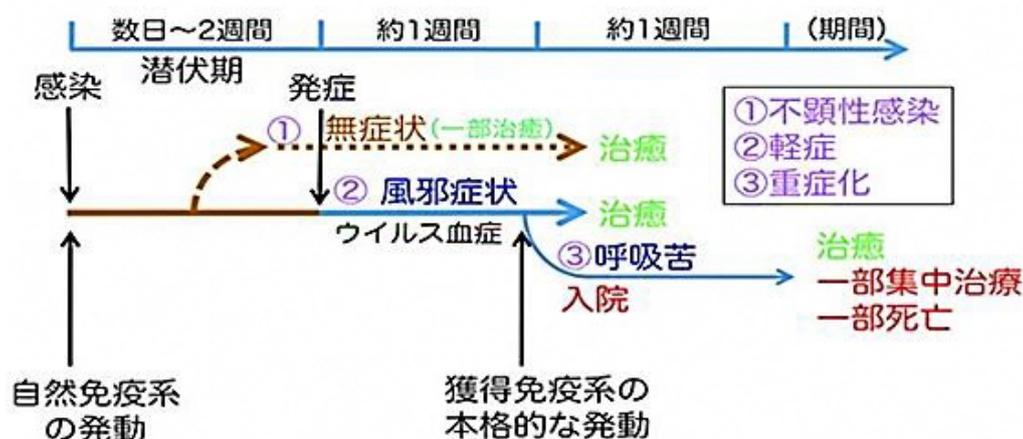
つまり、このウイルスは、宿主細胞の力を借りて、宿主細胞に子ウイルスの合成をしてもらうのです。わずか数時間で、1個の宿主細胞に子ウイルスを数万個形成させることができます。その新しいウイルスが新たな健康な細胞に感染します。

すなわち、新型コロナウイルスの「毒性」は、ヒト細胞へ感染し複製する中で広範な各種細胞に損傷を与えることから生じるのです。

(2) COVID-19 発症および診断マーカーの時間経過：

新型コロナウイルスの発症から治癒あるいは重症化に至る経過には、奇妙なパターンがあります。図2を見てください。

図2 COVID-19全体の経過と免疫系

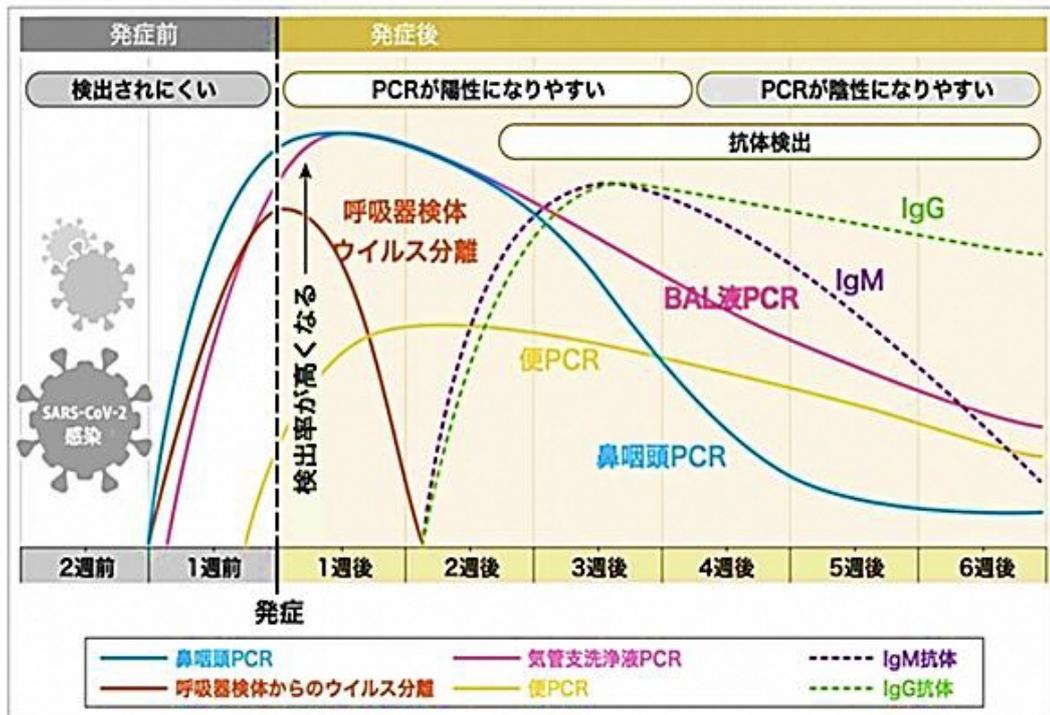


患者は最初の1週間ほど、かぜの症状、ひどい人ならインフルエンザのような症状を経験します。そして大体7日目には、これらの患者は少しだけ症状がマシになったと感じるようです。ところが、7~10日目には、軽症と重症化の明暗が分かります。軽症の患者はそのまま快方に向かいますが、重症化する患者は少しだけ気分がよくなったあと、突然悪化します（新型コロナウイルスの潜伏期間は平均5.1日、通常3~7日、最大14日）。この期間中の典型的な臨床診断マーカーの変化を、次ページの図3で整理しています。

ウイルスの排泄期間（PCR検査が陽性の期間）は8~37日間、平均値は生存者で20日でした。重症の患者はウイルス量が多く、ウイルス排出期間も長い傾向があります。死亡例では死亡するまで排泄が続きます。このように、ウイルスの量が多いことが疾患の重症度と予後の有用なマーカーである可能性が示唆されています。

また、PCR検査で陰性化（2回連続して陰性）した後でも、5~13日後に再び陽性化する事例も報告されています。PCR検査での偽陰性は考えにくく、回復患者の一部は一定期間ウイルスキャリア状態にある可能性もあります。さらに、再感染した複数の症例が報告されています。このように、PCR検査は、感染者追跡の決め手になります。

図 3. 新型コロナウイルス臨床診断マーカーの時間経過



(3) 新型コロナウイルス重症化の3段階

新型コロナウイルスが上気道細胞へ感染してから、ウイルスがヒト細胞に接着・融合・侵入し、その後どのように進行するのか、その事象は3段階にまとめられるようです。その概要を整理してみましょう。

- ① 感染後無症状の時期： 上気道感染した初期段階では症状はありませんが、感染者はウイルスを放出しています。
- ② 有症化する場合： 下気道感染し症状が顕在化した感染者の 90%には間質性肺炎が見られます。
- ③ 重症化する場合： 下気道感染者の中の一部が有症化してから 7~10 日で重症化します。過剰なサイトカインの放出 (サイトカインストーム)、血管内に侵入に続く血栓形成、さらに多臓器不全に至る。

※ サイトカインストームとは、免疫細胞がウイルスと戦うために作るサイトカインが制御不能となって放出され続け、自分の細胞まで傷つけてしまう現象。いわゆる「免疫機能の暴走」です。

肺の線維化や心損傷など重篤かつ後遺症をもたらすのは、新型コロナウイルスが誘導する過剰な免疫応答の結果です。サイトカイン (細胞から放出されるタンパク質の総称であり、細胞間の情報を伝達する役割を持つ。) がもたらす免疫の暴走に加えて、新型コロナウイルスが各臓器に直接および損傷が複合した結果、重症化が進行するという見方が広がってきています。

2 なぜ、感染者の多くは「無症状か軽症」なのに、20%が重症化するのか？

ヒトに備わっている免疫力は、大きく分けると①自然免疫と②獲得免疫に区分できます。その仕組みを示したのが図4です。

では、新型コロナウイルスが重症化に至る過程の中で、それと闘う免疫力（生体防御システム）はどのように作動するのでしょうか？ その基本を整理しておきましょう。

(1) 自然免疫

自然免疫（先天性免疫とか非特異的免疫とも言われる）とは、受容体を介して侵入してきた病原体や、異常になった自己の細胞をいち早く感知し、それを排除する仕組みです。生体防御の最前線にある仕組みとも言えるでしょう。

ひとつの分子が、多種類の異物、病原体の分子に反応することができます。でも、特定の病原体に繰り返し感染しても、自然免疫能が増強することはありません。

ここで活躍している免疫担当細胞は、主に「好中球」や「マクロファージ：大食細胞」、「樹状細胞」といった食細胞です。

日常的に体内をパトロールしているリンパ球の一種である「NK（ナチュラル・キラー）細胞」は、ウイルス感染細胞を見つけて殺します。このように感染直後から、「好中球」や「マクロファージ」、「NK細胞」が活躍します。見知らぬ相手に立ち向かう様々な免疫細胞が連携して、とりあえず私達の身体を守ってくれているのです。

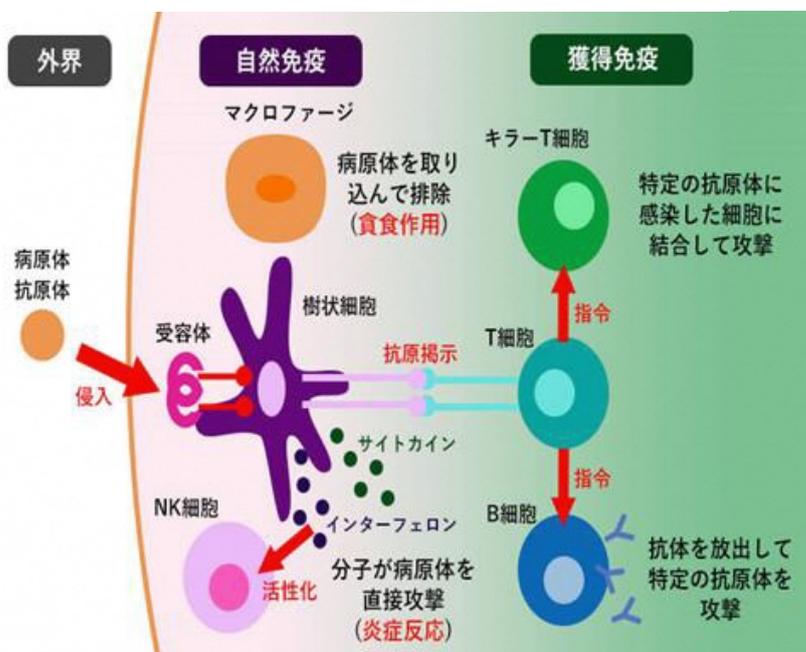
ウイルス感染の場合、インターフェロンという抗ウイルス物質を「マクロファージ」や「プラズマサイトイド樹状細胞」が鼻粘膜や肺の細胞にやってきて作ります。これはウイルス感染に対して、周辺の細胞に抵抗性を持たせることになります。これらのインターフェロンやサイトカインによって、熱が出たり、身体がだるいなどの症状がでるのです。

(2) 獲得免疫

獲得免疫（後天的免疫とか特異的免疫とも言われる）とは、感染した病原体を特異的に見分け、それを記憶することで、同じ病原体に出会った時に効果的に病原体を排除できる仕組みです。自然免疫に比べると、応答までにかかる時間は長く、図2で見たように、本格的な発動までに約1週間かかります。

ここで活躍している免疫担当細胞は、主に「T細胞（キラーT細胞、ヘルパーT細胞など）」

図4 自然免疫と獲得免疫



や「B細胞」といったリンパ球です。

この時成立した免疫は、感染から治癒後も「メモリー（記憶）細胞」として保持されま
す。次の機会に同じウイルスに遭遇したときは、この時に育成された免疫記憶細胞がすぐに
増殖を始めます。「特異的B細胞」が抗体を作り、「特異的キラーT細胞」もすばやく増えま
すので、2度目に感染し症状が出たとしても、軽くすむということになります。ワクチンも
この原理を応用しています。

（3）自然免疫の重要性

現在、新型コロナウイルスに対抗するため、ワクチンの開発が急ピッチで進められ、臨床
試験中ですが、同時に新型コロナウイルスと戦うための他の戦略も模索されています。例え
ば、「新型コロナウイルスの蔓延を減らすためには、**自然免疫を活性化することが有効である**
」という興味深い戦略が提唱されているのです。

従来、**自然免疫反応**は長期的に持続しない、また、自然免疫系は免疫記憶を保持しない、
と考えられてきました。従って、感染症に立ち向かう新しい仕組みの開発は、**獲得免疫系**に
着目した取り組みが行われてきたのです。

しかし、様々な研究によって、**感染やワクチン接種によって自然免疫系も長期にわたって
活性化され、他の病原体感染からも守られる**ということが示されてきました。例えば、弱毒
化ポリオウイルスワクチンを用いた経口ポリオワクチン（OPV）摂取は、インフルエンザウ
イルスによる死亡を減少させ、単純ヘルペスウイルス感染症に対する治療効果を発揮し、さ
らに癌細胞を破壊する腫瘍溶解効果もみられたのです。これは、OPV中の弱毒化ウイルス
が他の病原菌に対しても広範囲にわたって効果を発揮するというを示しています。この
現象は**訓練免疫**として知られています。

※ このような広範囲にわたる効果は、OPV中の弱毒化ウイルスが、「エピジェネティックな再プ
ログラム化によって自然免疫を長期にわたって活性化したため」と考えられている。

（4）「無症状・軽症」と「重症化」の分かれ道とサイトカインストーム

すでに見たように、新型コロナウイルスに感染後、高齢者を中心に約 15%は重症肺炎と
なり、約 5%は致死的な**急性呼吸窮迫症候群（ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome）**
になります。また、血管炎や**血栓症**、脳梗塞、心筋障害などを合併するとともに、急性腎機
能不全などの多臓器不全を合併することが多いようです。さらに、心臓血管疾患、高血圧、
糖尿病、慢性肺疾患、慢性腎疾患などの基礎疾患や、加齢、肥満などが重症化リスク要因と
して報告されています。

この時、自己免疫による**サイトカインストーム**が、肺をはじめとした複数の臓器で炎症を
引き起こし、患者自身を死に至らしめると考えられています。

※ **サイトカインストーム**とは、免疫細胞がウイルスと戦うために作るサイトカインが制御不能と
なって放出され続け、自分の細胞まで傷つけてしまう現象。

免疫システムの暴走や、酸素不足と広範囲に及ぶ炎症は、腎臓、肝臓、心臓、脳、その他
の臓器にもダメージを与え、血液凝固異常が過剰に起こることになり、全身状態の悪化や血

栓形成に繋がります。

今のところ、新型コロナウイルスが重症化する可能性は SARS よりも低いのですが、重症化の過程はよく似ています。このため、持病のない健康な若者が**急性呼吸窮迫症候群（ARDS）**で亡くなる理由は、自身の免疫攻撃によるサイトカインストームの結果で生じることが多いと考えられています。

一方、感染しても「無症状か軽症」で経過する患者では、**自然免疫**の受容体である「**PRRs: Pattern Recognition Receptors**」と呼ばれている分子が活性化され、自然免疫が活性化されることが明らかになっています。それは、抗ウイルス活性を有するタイプ1インターフェロン（INF）が産生されることによって、「マクロファージ（大食細胞）」や「好中球」などの自然免疫細胞を活性化し、ウイルスを排除すると考えられます。

ただし、軽症患者であっても、損傷を受けた組織のダメージが原因となる後遺症が比較的長期間続く症例も報告されており、注意が必要です。

残された問題は、サイトカインストームが起こる人と起こらない人がいるのはなぜか？ どのような人に起こるのか？ ですが、これらの問題は残念ながらまだわかっていません。

ただ、サイトカインストームは高齢者や基礎疾患のある人で起こりやすいことが経験的にわかっています。そこからわかるのは、サイトカインストームを起こさないためには免疫力を健全に保つことが重要だということ。やはり、栄養バランスがとれた食事や、適度な運動と睡眠、過剰なストレスを避け無理をせず楽しく暮らすこと等が大切なのです。

（5）「無症状か軽症」患者での免疫交差反応の可能性

一般の風邪もウイルス感染によって引き起こされます。その中には新型コロナウイルスもあります。その新型コロナウイルスに反応する「**T細胞**」が、新型コロナウイルスに対しても反応し記憶している（**免疫交差反応**）ことを示す論文が報告されています。つまり、かつてコロナウイルスによる風邪に感染していたことが、今回の新型コロナウイルスに対しても免疫機能を発揮しているのではないかということです。多くの感染者が「無症状か軽症」で済む要因の1つになっている可能性があります。

また、**自然免疫**における**訓練免疫（Trained Immunity）**のことも注目されています。自然免疫にも**獲得免疫**における免疫記憶と似た能力があるのです。それが**訓練免疫**と呼称されています。（あくまでも抗原非特異的である）。

日本を含む BCG 接種国や地域では、単位人口あたりの新型コロナウイルス発症数や死亡数が少ない。その原因の1つが BCG 接種ではないかという可能性が指摘されています。BCG は自然免疫の強力な刺激効果を有しており、BCG 接種は結核以外の感染症にも有効であることが示されています。例えば BCG により幼児の死亡率が下がるなどです。

つまり、BCG 接種によって自然免疫が訓練され、結核菌以外の感染症に対する自然免疫反応も増強されると考えられている訳です。このような現象が新型コロナウイルス感染にも当てはまれば、上述した「獲得免疫における風邪コロナウイルスとの免疫学的交差反応」と合わせて、新型コロナウイルス感染による重症化の抑制や、集団免疫閾値低減化に関与している可能性があります。

3、新型コロナウイルスは何によって重症化するのか？

(1) 新型コロナウイルスの「毒性」

冒頭のところで、新型コロナウイルスを受け入れる ACE2 受容体のことを説明しましたね。その ACE2 受容体が肺以外の組織にも発現しています。さらに、内皮損傷および血栓性炎症、免疫応答の調節障害、および ACE2 関連経路の不応答が、すべて新型コロナウイルスによるこのような肺外症状に寄与している可能性があると言われています。これらの報告から、ウイルス感染組織の直接的な損傷が傷害のメカニズムとして考えられます。

繰り返しになりますが、新型コロナウイルスの「毒性」は、ヒト細胞への感染による（自己目的化した）複製の結果生じます。それらが広範な各種細胞に損傷を与えるのです。そして、もう一つ明らかになった要因も紹介しましょう。

(2) 重症化の契機としての好中球細胞外トラップ (NET) 形成：

図 5. 好中球細胞外トラップ (NET)



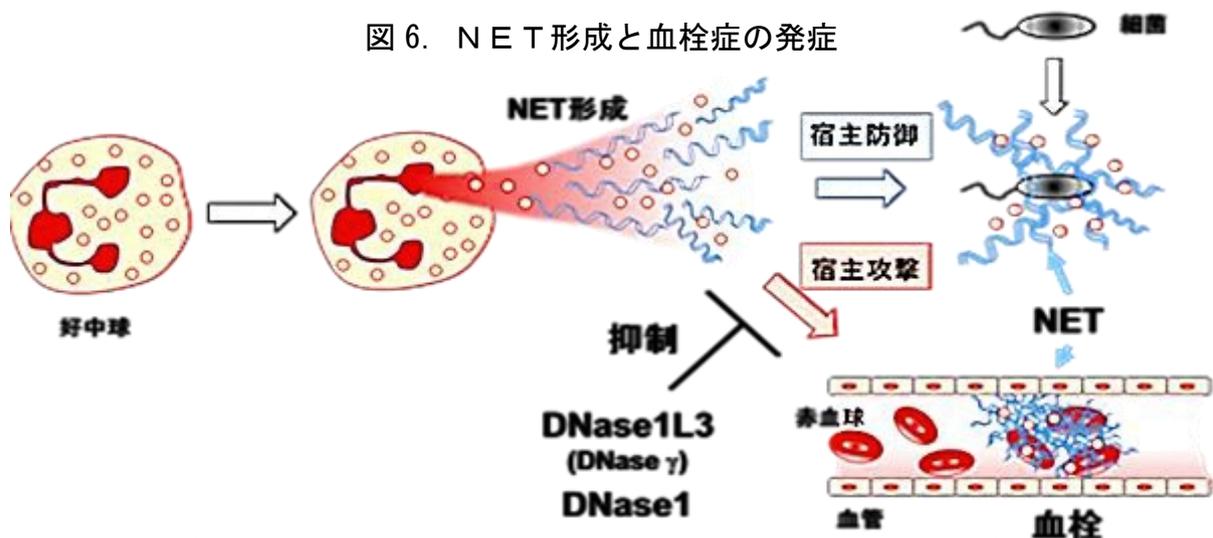
Colorized scanning electron micrograph of human neutrophils (orange) with NETs (brown) after co-culture with *Helicobacter pylori* (green). VOLKER BRINKMANN

主に新型コロナウイルスの発症初期に、自然免疫を担う「好中球」は、ウイルスに対して「最後の切り札」を使います。細胞死により、自身の DNA やヒストンおよび顆粒にあるミエロペルオキシダーゼなどの殺菌タンパク質を投網のように病原体に投げつけるのです。その様子を示したのが左の図 5 です。まさに「自爆作戦」ですね。

この投網のような構造物を「好中球細胞外トラップ (NET)」と呼びます。

それによってウイルスは退治されます。ところが、この結果生じた NET が、血栓を形成することになるのです。その仕組みを示したのが図 6 です。

図 6. NET 形成と血栓症の発症



この NET が、ウイルス疾患や、サイトカインストームが起こるような条件で様々な微小血管内で誘導され、強い局所炎症が持続する原因になることが知られています。

これが新型コロナウイルス感染症が重症化する原因になるということが、多くの論文で指摘されています。その論拠をまとめておきましょう。

- ① フィブリンの分解物であり、血栓形成指標である「D-ダイマー」の血中濃度と、重症化との相関は、この NET 形成からの血栓症の可能性を強く示唆しています。また、肺だけでなく、心臓や腎臓障害が頻発することもこれで説明可能です。
- ② 加えて、NET が発生することにより、IL-1 β と IL-6 の刺激回路ができて、NET 局所の炎症が拡大することも知られており、重傷者が IL-6 の高値を示し、この IL-6 に対する抗体が症状を抑えることができる点も説明できます。
- ③ さらに COVID-19 が問題になる前から、川崎病のような血管炎、あるいは**急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)** も NET との相関が示唆されてきました。

4 結論

以上の内容を踏まえると、現時点では「重症化のメカニズム」は、以下のように結論付けることができます。

新型コロナウイルスが重症化するのは、サイトカインストームに加えて、ウイルスが各臓器に直接およぼす損傷が複合した結果であり、その鍵メカニズムとして NET 形成が作動します。

一方、新型コロナウイルス感染防止のための科学的方策は、「発症患者を追跡する」のではなく、図 3 でも見たように、PCR 検査によって「新型コロナウイルスを追跡する」ことです。言わば、「Go to PCR」を具体化することが決め手になります。

【付記】

- 本稿は冒頭で述べた通り、世界各国の学者が発表された約 20 の各種論文等を引用あるいは参考にしてまとめました。本来、それらの引用文献等を紹介すべきですが、紙面の関係上省略させていただいています。引用文献等を知りたい方は、図書館を通じて連絡いただければ紹介させていただきます。
- WHO（世界保健機関）は新型コロナウイルスを **SARS-CoV-2** と命名し、また SARS-CoV-2 で引き起こされるウイルス感染症を、「2019 年新型コロナウイルス感染症 **COVID-19 (coronavirus disease 2019)**」と命名していますが、本稿では一般になじみのある「新型コロナウイルス(感染症)」という表記を使用しています。

記 2020 月 9 月 28 日