

# 新型コロナウイルスの重症化を防ぐ T 細胞を同定

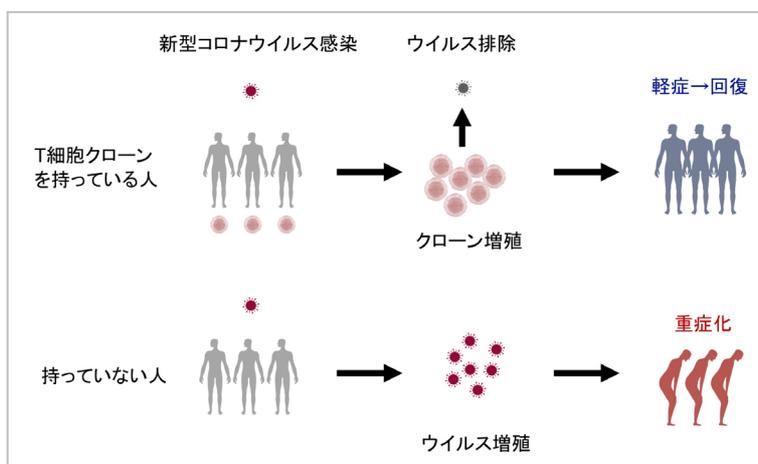
キーワード：新型コロナウイルス感染症、重症化、ワクチン、細胞性免疫、T 細胞

## 【研究成果のポイント】

- ◆ 軽症で回復した COVID-19 患者で共通して増加している T 細胞(※1)クローン(※2)の存在を明らかにした。
- ◆ 新型コロナウイルスを認識するヘルパーT 細胞受容体(※3)の構造を初めて明らかにした。
- ◆ この T 細胞は変異株に対しても応答可能であり、今後のブースターワクチン抗原として有用である。

## ❖ 概要

大阪大学微生物病研究所山崎晶教授(免疫学フロンティア研究センター・感染症総合教育研究拠点兼任)らの研究グループは、新型コロナウイルスを認識するヘルパーT 細胞受容体の構造を初めて明らかにしました。山崎教授らの研究グループは、回復患者で共通して増加している T 細胞クローンを同定し、この T 細胞を持っている人は重症化しにくいことを見出しました。さらに、このクローンが持つ T 細胞受容体の結晶構造を明らかにし、認識する抗原ペプチド配列をスパイクタンパク質の中に同定しました。この T 細胞は現在猛威を奮っている全ての変異株に反応できることから、本抗原部位は、今後の変異株に対して重症化を防ぐ今後のブースター抗原として有用であることが示されました。



## ❖ 研究の背景

新型コロナウイルス始めとする病原体の排除には、抗体による液性免疫とT細胞を中心とする細胞性免疫の双方が必要であり、ワクチンはT細胞を効率よく活性化することも重要です。ところが、ウイルスに直接結合して阻害する中和抗体に比べて、T細胞応答の解析は遅れていました。どのような受容体を持つT細胞クローンがウイルス排除に有用なのか？また、ウイルス抗原のどの部分が有効な細胞性免疫を誘導できるのか？といった点は不明でした。

## ❖ 研究の内容

山崎教授らの研究グループはまず、20人の回復患者から採取した末梢血を様々な新型コロナウイルス抗原で刺激し、活性化したT細胞だけを集めました。この細胞を、一細胞レベルでT細胞受容体(TCR)の配列とmRNAの発現を同時に測定できる技術(一細胞TCR&RNAシークエンス)を用いて解析しました。mRNA発現データをもとにT細胞サブセットを分類したところ、抗体産生に必須なT細胞集団である濾胞ヘルパーT細胞(Tfh細胞、※4)は、#8のクラスター(四角で囲った領域)に集まることがわかりました(図1)。

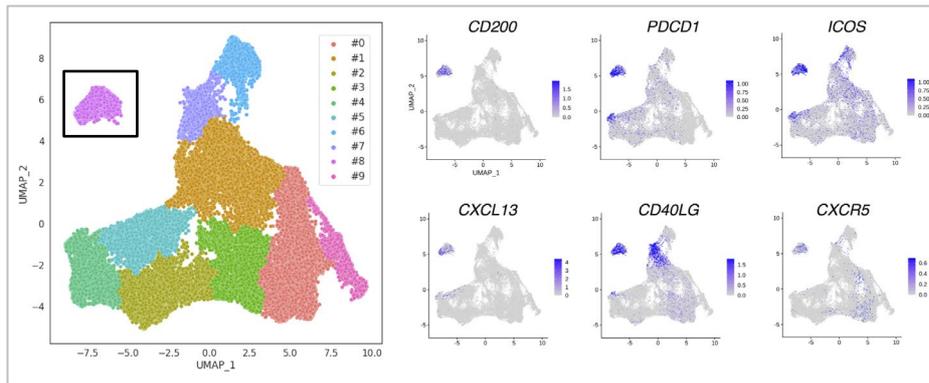


図 1)mRNA の発現による T 細胞の分類。Tfh 細胞は紫色で表示された細胞集団。

この中には1735個のTfh細胞が検出され、そのTCR配列も同定されました。これらの配列をpublicデータベースを用いて解析したところ、未感染者に比べて、感染回復患者で増加しているクローンが同定されました。これらのクローンのTCRを細胞株に発現させてTCRが結合する抗原を探索したところ、スパイクタンパク質であることがわかりました。その中でも、最近の変異株(アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ株)でも保存されている領域をエピトープ(※5)として認識することが判明しました(図2)。

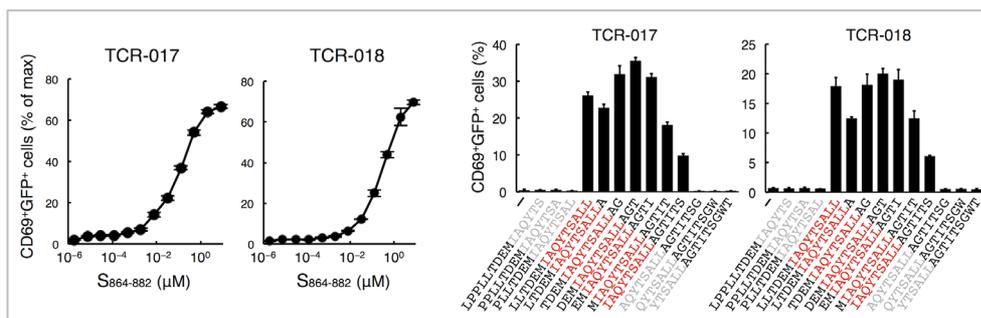


図 2)感染者で増加している T 細胞クローンの TCR が認識するスパイクタンパク質のアミノ酸配列(赤字)。

このうち最も増殖していたクローンタイプ(※6)の TCR の結晶構造を決定し、その構造解析から、抗原認識に必須の領域がわかりました(図3)。

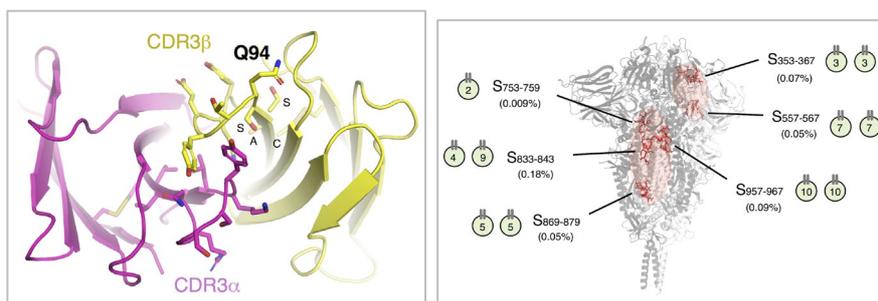


図 3)重症化を防ぐ T 細胞受容体の構造と認識する抗原部位

この情報を元に、機能的な TCR 配列をコホートデータベースで解析したところ、このクローンは重症患者では変動しないにも関わらず、軽症で回復した患者内で有意に増殖していたことがわかりました(図4)。以上から、これらの T 細胞クローンを持っている人は重症化しづらいと考えられ、重症度予測に役立つと期待されます。また、この T 細胞が認識する S タンパク質の領域は変異株にも有効なブースターワクチン抗原として有用である可能性が示されました。

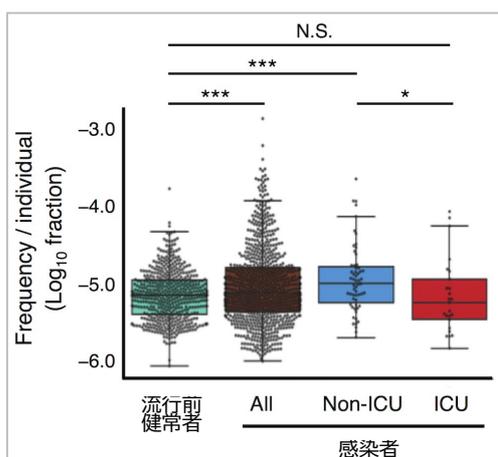


図 4)今回同定されたクロナタイプのデータ解析。流行前健康者に比べ、軽症者(Non-ICU)では増殖しているが、重傷者(ICU)では軽症者と同レベルであった。

新型コロナウイルスは新興感染症でありそのタンパク質を認識するのは人類にとって初めてであるにもかかわらず、このクロナタイプが幅広い個人間で共有されている理由の1つとして、交差反応する抗原の存在、つまりすでにヒトの間に存在するウイルスや細菌を抗原として認識することが予想されます。そこで、このエピトープに似た配列を探索したところ、類似の季節性コロナウイルスには存在しませんでした。1種類の口腔常在細菌、2種類の腸管常在細菌が交差反応する抗原を持っていることが判明しました。実際、これらの抗原は新型コロナウイルスに反応する T 細胞を活性化できることも示されました。この常在細菌が、新型コロナウイルスに対する応答の個人差を規定する一因である可能性が示され、その保有率は地域差の説明や今後の重症度予測に寄与することが期待されます。

#### ❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

T 細胞に抗原を提示する HLA には個人差があり、このことが普遍的なワクチン抗原のデザインを難しくしています。ところが、今回同定した S タンパク質内のエピトープ S864-882 は、日本人のみならず、多くの人種の様々な HLA に提示され得ることが明らかとなり、HLA ハプロタイプを選ばない「promiscuous(universal)エピトープ」であることもわかりました。今後のブースター抗原としての活用が期待されます。

#### ❖ 特記事項

**Journal:** *The Journal of Experimental Medicine (JEM)* online October 15

**Title:** “Identification of conserved SARS-CoV-2 spike epitopes that expand public cTfh clonotypes in mild COVID-19 patients”

**Authors:** Xiuyuan Lu, Yuki Hosono, Masamichi Nagae, Shigenari Ishizuka, Eri Ishikawa, Daisuke Motooka, Yuki Ozaki, Nicolas Sax, Yuichi Maeda, Yasuhiro Kato, Takayoshi Morita, Ryo Shinnakasu, Takeshi Inoue, Taishi Onodera, Takayuki Matsumura, Masaharu Shinkai, Takashi Sato, Shota Nakamura, Shunsuke Mori, Teru Kanda, Emi E. Nakayama, Tatsuo Shioda, Tomohiro Kurosaki, Kiyoshi Takeda, Atsushi Kumanogoh, Hisashi Arase, Hironori Nakagami, Kazuo Yamashita, Yoshimasa Takahashi, Sho Yamasaki

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)革新的先端研究開発支援事業・創薬基盤推進研究事業・新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業・新型コロナウイルス(COVID-19)感染症に対するワクチン開発の支援を受け、大阪大学、国立感染症研究所、東京品川病院、KOTAI バイオテクノロジー社、の共同研究チームによって実施されました。

## ❖ 用語説明

### ※1 T細胞

免疫応答の司令塔的役割を担うリンパ球。病原体由来の抗原を特異的に認識し、抗体産生を誘導するヘルパーT細胞、ウイルス感染細胞やがん細胞を直接排除する細胞障害性活性を持つキラーT細胞に大きく分かれる。

### ※2 クローン

T細胞は遺伝子再構成によって一つ一つ異なるT細胞抗原受容体を発現している。単一の受容体ペアを発現するT細胞をクローンと呼び、感染に伴ってこれらのクローンは増殖し、効果的な免疫応答を担う。

### ※3 T細胞受容体

T Cell Receptor(TCR)。T細胞の表面に存在し、ウイルスや細菌のタンパク質などを抗原として認識する。T細胞受容体が抗原を認識することが起点となって細胞内にシグナルが伝達され免疫系が活性化する

### ※4 濾胞ヘルパーT細胞(Tfh細胞)

ヘルパーT細胞の中でも、T細胞の集合場所からB細胞が集まる濾胞に移動してB細胞の働きを調節できるように変化したサブセット

### ※5 エピトープ

抗原受容体が認識するペプチド配列。T細胞はMHCに提示されるエピトープを認識する。

### ※6 クロノタイプ

T細胞クローン(※2参照)間ではすべてのT細胞が同じ抗原を認識するT細胞受容体を持つ。これをT細胞受容体の「型」をクロノタイプという。

#### 【山崎教授のコメント】

パンデミックを受けて様々な研究機関が迅速に協調し、最新の1細胞解析手法と従来のバルク配列解析、コホートデータベースを組み合わせることで、防御に寄与するT細胞クローンとその抗原を迅速に同定する方法論を樹立することができました。将来起こり得る未知の感染症や、T細胞が関与するその他の疾患にも活用可能な普遍的プラットフォームになることが期待されます。