



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 6 年 8 月 26 日

岡 山 大 学

持続感染を伴う新型コロナ後遺症の予防法並びに治療法の検討 ～ワクチンと抗ウイルス薬の同時併用には症状回復の効果が期待される～

◆発表のポイント

- ・明らかになりつつある新型コロナ後遺症^(注1)のさまざまな潜在的寄与因子には、宿主内残留ウイルスによる持続感染が直接的あるいは間接的に関与しています。
- ・ワクチン並びに抗ウイルス薬による新型コロナ後遺症の予防効果並びに治療効果を、細胞免疫学的知見に基づく宿主内免疫応答の数理モデル^(注2)を用いて検討しました。
- ・後遺症患者の宿主内残留ウイルスは、ワクチン接種により一時的な増加を示し、症状悪化のリスクが示されました。
- ・一方、抗ウイルス薬との同時併用は、そのリスクを最小限に抑え、ワクチン接種による抗体産生が、1年以上継続する大幅な残留ウイルスの抑制を導きました。
- ・ワクチンと抗ウイルス薬の同時併用は、後遺症回復の効果が望める治療法として期待されます。

岡山大学異分野基礎科学研究所の墨智成准教授らは、細胞免疫学的知見に基づく宿主内免疫応答の数理モデルを用いて、ワクチン並びに抗ウイルス薬による新型コロナ後遺症の予防効果を明らかにするとともに、ワクチンと抗ウイルス薬の同時併用が、後遺症の回復に有効である可能性を見出しました。また、ワクチン追加接種の間隔が2年以上離れると、ワクチンによって誘導される免疫応答に必要な宿主内抗体量が不十分になり、追加接種による十分な抗体産生が見込めない可能性が、シミュレーション実験により示されました。本研究成果は8月9日、「*Frontiers in Immunology*」にオンライン掲載されました。

本研究成果は、ワクチン接種計画を立てるうえで参考となる知見であり、また、今回提案した既存のワクチンおよび抗ウイルス薬の同時併用は、コロナ後遺症の比較的安価な治療法として利用することが可能です。担当医による適切な指導の下、新型コロナ感染症の予後改善に貢献する可能性が期待されます。

◆研究者からのひとこと

2022年に提案した数理モデルをベースに、ワクチン接種を考慮出来るようにアップデートして、宿主内残留ウイルスによる持続感染を伴う後遺症患者に対するワクチン接種の効果を調べました。ワクチン接種直後にウイルス量が一時的に急上昇する様子を観測したときは、少し怖さを感じると同時に、ワクチン接種が後遺症の「回復」にも「悪化」にもつながるという臨床報告の意味を理解しました。本研究で提案した「ワクチンと抗ウイルス薬の同時併用」は、症状悪化のリスクを最小限に抑えたいという考えに基づくものです。担当医の適切な指導の下、後遺症に悩まされている患者の方々の方々の少しでも助けになれば幸いです。



墨准教授



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

新型コロナウイルス感染症は、急性期から回復後も何らかの長引く症状に悩まされるケースが多々あり、新型コロナウイルス後遺症と呼ばれています。徐々に明らかになりつつある後遺症への潜在的な寄与因子として、

1. ウイルスリザーバーにおける持続感染による慢性炎症
2. 持続ウイルスによる修復されていない組織損傷の影響
3. 持続ウイルスによる腸内細菌叢のバランス異常と、その結果生じる微生物の転座によって引き起こされる全身に及ぶ慢性炎症
4. 持続感染に起因する免疫調節異常下での、他の潜伏ウイルスの再活性化

などが挙げられており[参考文献：1～3]、これらは全て直接的あるいは間接的に、残留ウイルスによる持続感染[参考文献：4]による影響を受けることが分かってきました。しかしながら、治療のための特効薬などはまだ開発されておらず、症状を緩和する対症療法が行われています。そのため、まずは病状発症の予防が後遺症対策として重要であり、事前のワクチン接種および発症時の抗ウイルス薬投与は、後遺症予防に有効であることが報告されています。しかしながらその作用機序並びに持続感染への影響について、十分な知見は得られていませんでした。

<研究成果の内容>

本研究では、先行研究において細胞免疫学的知見に基づき開発した免疫応答の数理モデル[参考文献：4]をベースに、新たに免疫記憶細胞を考慮した数理モデルを開発し、ワクチン接種および抗ウイルス薬投与における新型コロナウイルス後遺症の予防効果並びに治療効果を、シミュレーション実験により検討しました。その結果、事前のワクチン接種および発症時の抗ウイルス薬の投与における持続ウイルスによる宿主内ウイルス共存状態への影響は、ほとんど観測されませんでした。一方、急性期におけるウイルス産生量の大幅な抑制が、ワクチン接種および抗ウイルス薬投与において観測されました。これらの結果から、臨床研究により報告されているこれらによる予防効果は主に、急性期のウイルス産生量を低く抑える効果に帰着し、例えばウイルスによる組織損傷におけるダメージの抑制に有効であることが示唆されました。

次に、感染後の残留ウイルスによる持続感染を伴う新型コロナウイルス後遺症患者（感染発症後180日経過時）に対する抗ウイルス薬投与およびワクチン接種によるウイルス量の変化を調べました。その結果、抗ウイルス薬は一時的なウイルス量の減少を導くことはできますが、その効果は限定的で、治療前の元のウイルス共存平衡へ速やかに戻ってしまうことが明らかとなりました（図1a）。一方、ワクチン接種は抗ウイルス薬とは様相が大きく異なり、急激なウイルス量の一時的上昇を示した後、治療前のウイルス共存平衡のウイルス量を大きく下回り、その減少効果は1年以上継続することが明らかとなりました（図1b）。臨床研究による報告では、後遺症患者に対するワクチン接種は、症状が回復する場合もあれば、悪化する場合も報告されています。今回、ワクチン接種後に観測された一時的なウイルス量の増大は、症状の悪化に關与する可能性が示唆されます。そこで、悪化のリスクを最小限に抑えるために、ワクチンと抗ウイルス薬の同時併用を試みました。すると、ワクチ

PRESS RELEASE

ン接種のみで観測されたウイルス量の増加を十分低く抑制し、ほぼ同様な長期に及ぶウイルス量の減少を導くことができました（図 1b）。以上から、ワクチンと抗ウイルス薬の同時併用は、症状悪化のリスクを最小限に抑え、ウイルス量が十分低く抑えられている期間に、症状の回復が期待出来るコロナ後遺症の有効な治療法としての可能性が、シミュレーション実験により示唆されました。

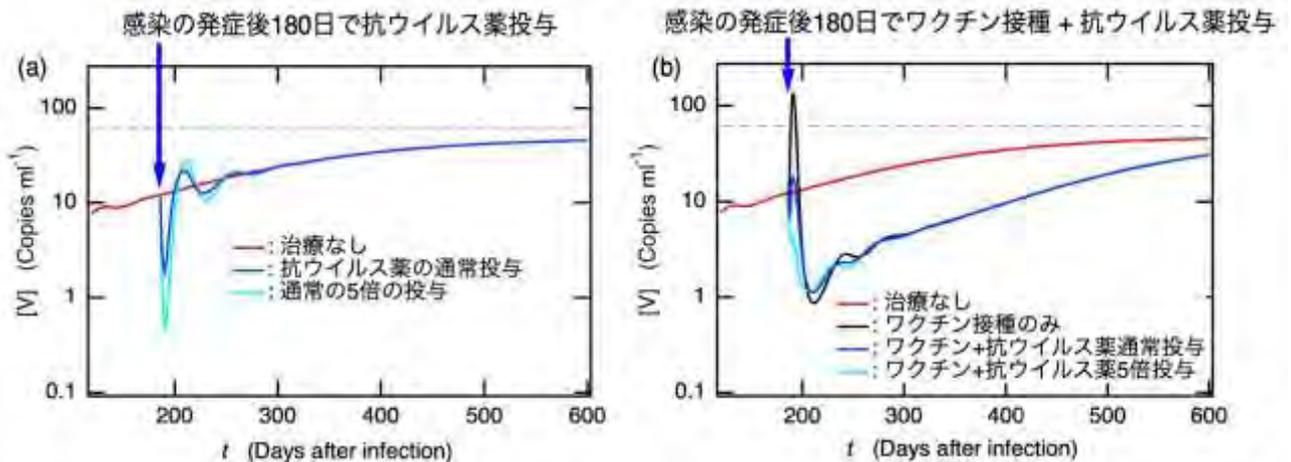


図 1. 残留ウイルスによる持続感染を伴う新型コロナ後遺症患者に対する抗ウイルス薬投与およびワクチン接種による影響。(a) ウイルス感染による発症後 180 日に抗ウイルス薬を通常投与した場合のウイルス量の変化（青線。比較のため、治療なし（赤線）と通常の 5 倍の量の抗ウイルス薬を投与した場合（水色の線）も示す。(b) ウイルス感染による発症後 180 日に、ワクチンのみを接種した場合（黒線）、ワクチン接種と通常量の抗ウイルス薬を投与した場合（青線）、ワクチン接種と通常の 5 倍量の抗ウイルス薬を投与した場合（水色の線）におけるウイルス量の変化。(a) と (b) 共に水平の波線はウイルス検出限界を示す。

<社会的な意義>

コロナ後遺症により、多くの患者が長引く症状に悩まされ、場合によっては仕事を続けられないケースもあり、世界的な社会問題となっています[参考文献: 5]。後遺症への潜在的な寄与因子は少しずつ明らかになり、残留ウイルスによる持続感染による影響も議論されるようになりましたが、いまだ有効な治療法は開発されていません。本研究では、細胞免疫学的知見に基づく免疫応答の数理モデルを開発し、コロナ後遺症に対するワクチン接種および抗ウイルス薬による予防効果並びに治療効果を詳細に分析しました。予防法の観点では、ワクチン追加接種の間隔が 2 年以上離れると、ワクチンによる新たな抗体産生に關与する免疫応答に必要な宿主内抗体量が不十分なため、追加接種による十分な抗体産生が見込めないことが、シミュレーション実験により示唆されました。本知見は、ワクチン接種計画の指針になるといえます。一方、治療法として、ワクチンと抗ウイルス薬の同時併用は、症状悪化のリスクを抑え、ウイルス量を長期に渡り抑制することで、症状回復を促進する効果が期待でき、有効な治療法としての可能性が、シミュレーション実験により示されました。これらの知見は、担当医による適切な指導の下、新型コロナ感染症の予後改善に貢献することが期待されます。



PRESS RELEASE

■参考文献

1. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science* (2022) 375:1122–. doi:10.1126/science.abm8108
2. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchillage DJ, Boyton RJ. The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol* (2023) 23:618–634. doi:10.1038/s41577-023-00904-7
3. Wong AC, Devason AS, Umama IC, Cox TO, Dohnalová L, Litichevskiy L, Perla J, Lundgren P, Etwebi Z, Izzo LT, et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. *Cell* (2023) 186:4851–4867.e20. doi:10.1016/j.cell.2023.09.013
4. Sumi T, Harada K. Immune response to SARS-CoV-2 in severe disease and long COVID-19. *iScience* (2022) 25:104723. doi:10.1016/j.isci.2022.104723
5. 岡山大学プレスリリース「新型コロナ後遺症による長引く症状が就労へ与える影響を調査」
https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id1259.html

■論文情報等

論文名： Vaccine and antiviral drug promise for preventing post-acute sequelae of COVID-19, and their combination for its treatment

掲載誌： *Frontiers in Immunology*

著者： Tomonari Sumi, Kouji Harada

DOI： 10.3389/fimmu.2024.1329162

URL： <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1329162/full>

■研究資金

本研究は、公益財団法人岡山工学振興会の学術研究助成および独立行政法人日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金（JP20K05431, JP22H01888, JP22K12245）の助成を受け実施しました。

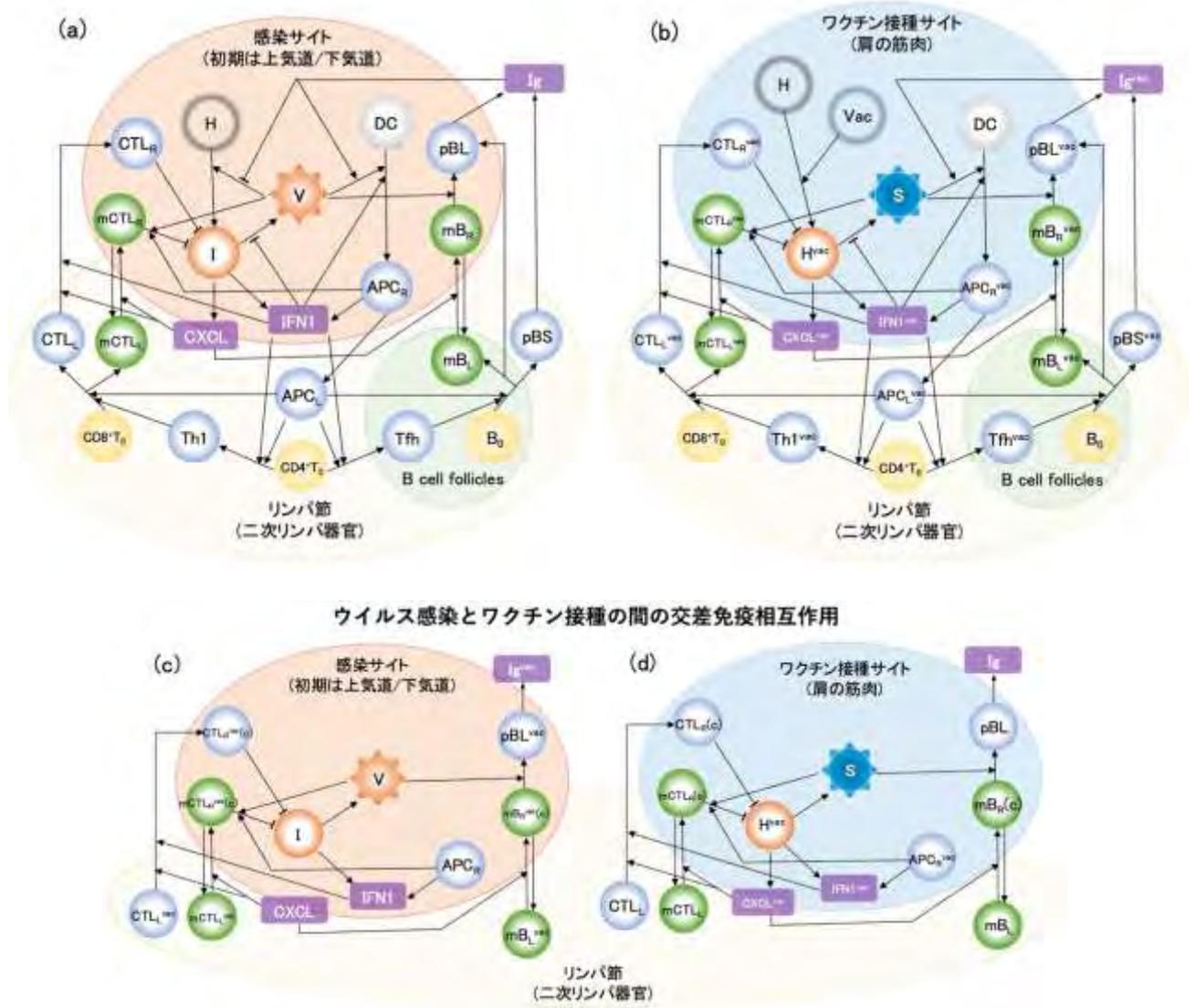
■補足・用語説明

注1：新型コロナ後遺症（Long COVID）

新型コロナウイルス感染症から回復した後にも、さまざまな症状（後遺症）が見られる場合があり、WHOでは「新型コロナに感染し、少なくとも2カ月以上持続し、他の疾患による症状として説明がつかないもの」と定義している。症状としては咳嗽、倦怠感、臭覚・味覚障害などがあり、複数の症状を訴えるケースもある。

PRESS RELEASE

注2：免疫応答の数理モデル



(a) ウイルス感染時の感染部位およびリンパ節での免疫応答。(b) ワクチン接種時のワクチン接種サイト (肩の筋肉) とリンパ節での免疫応答。(c) と (d) ワクチン接種で生成した免疫記憶細胞がウイルス感染時に働く場合 (c) とウイルス感染で生成した免疫記憶細胞がワクチン接種時に働く場合 (d) の免疫交差相互作用。

<お問い合わせ>
岡山大学異分野基礎科学研究所
准教授 墨 智成 (すみ ともなり)
(電話番号) 086-251-7837