

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15482

研究課題名（和文）新規治療法を目指したSARS-CoV-2感染病態における制御性T細胞の寄与の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the contribution of regulatory T cells to the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection for novel therapeutics.

研究代表者

浦木 隆太 (URAKI, Ryuta)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・研究所・ウイルス感染動態研究部 上級研究員

研究者番号：70843027

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、制御性T細胞に焦点を当て、ウイルス学・免疫学的視点から制御性T細胞のSARS-CoV-2感染後の病態発現・予後への寄与の解明を目指した。一過性に制御性T細胞を除去したマウスもしくは野生型マウスに、非致死量のマウス馴化SARS-CoV-2を感染させたところ、野生型マウスと比べ、一過性に制御性T細胞を除去したマウスでは著しい体重減少並びに生存率の低下が観察された。しかしながら、感染後のマウス呼吸器におけるウイルス量に、両群間で大きな差は認められず、病態の違いはウイルス量ではなく宿主応答の違いに起因することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SARS-CoV-2感染後の病態や予後における制御性T細胞の寄与の解明は予防や治療の新規開拓や、他の呼吸器慢性疾患がSARS-CoV-2感染の予後に与える影響の推測に役立つことが期待される。そのため、宿主の免疫応答のブレーキの要である制御性T細胞が、SARS-CoV-2感染後の病態発現・予後に影響を与えることを明らかにしたことの学術的・社会的意義は高い。

研究成果の概要（英文）：In this research project, we focused on regulatory T (Treg) cells and aimed to elucidate their contribution to the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection from a virological and immunological perspective. We infected Treg-depleted or wild-type mice with a sublethal dose of mouse-adapted SARS-CoV-2. Compared to wild-type mice, Treg-depleted mice showed significant weight loss and decreased survival rates. However, no significant differences in viral load were observed in the respiratory tracts of the two groups after infection, suggesting that the differences in pathology were due to host responses rather than viral load.

研究分野：ウイルス学

キーワード：SARS-CoV-2 マウスモデル 制御性T細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) によるパンデミックが発生してから一年半以上が経過し、このウイルスによる犠牲者は世界で 450 万人を超え、日本国内でも 1 万 5 千人以上に上っている。驚異的なスピードで治療法やワクチンが実用化されたものの、感染後の病態や予後に関する知見は十分とは言えない。

SARS-CoV-2 に感染した患者の約 1 割程度は中～重症化し、最悪の場合、肺の機能不全やそれに付随する多臓器不全などによって死に至る。SARS-CoV-2 感染後の宿主応答については、ヒトの検体やモデル動物を用いた研究から解析されつつあるが、個々の細胞が病原性発現や予後に及ぼす影響についての知見は限定的である。

重症化した患者の肺組織では T 細胞が過剰に活性化されていることが報告されている。一方で、T 細胞の 1 種である「制御性 T 細胞」のマスター転写因子である FoxP3 の誘導が阻害されること、つまり、制御性 T 細胞の誘導が阻害されることも明らかになっており、感染によって活性化した T 細胞の過剰な反応を抑制する恒常性が破綻していることが示唆されている。

制御性 T 細胞は自己免疫寛容や自己免疫疾患に大きく関与する細胞として発見されたが、現在では、病原体感染、癌、アレルギー、移植片拒絶、梗塞に伴う炎症など様々な疾患に関与することが報告されている。近年、制御性 T 細胞の新たな機能として、組織修復機能が示唆されており注目されている。また、制御性 T 細胞を選択的に除去する薬剤としてイマチニブが、制御性 T 細胞を人工的に誘導できる薬剤として CDK8/19 阻害剤 AS2863619 が報告され、臨床応用への開発研究も行われている (Akamatsu M. et al., *Science Immunology*, 2019)。しかし、制御性 T 細胞を標的とした SARS-CoV-2 感染症やその他のウイルス感染症に対する治療法は未だ確立されていない。

2. 研究の目的

SARS-CoV-2 感染後の病態や予後における制御性 T 細胞の寄与の解明は予防や治療の新規開拓や、他の呼吸器慢性疾患が SARS-CoV-2 感染の予後に与える影響の推測に役立つことが期待される。そのため、新たな治療戦略の開発を目指す上で、宿主の免疫応答のブレーキの要である制御性 T 細胞と SARS-CoV-2 感染後の病態発現・予後の関連性を明らかにすることの学術的・社会的意義は非常に大きい。

本研究では、免疫抑制能を有する制御性 T 細胞に焦点を当て、ウイルス学・免疫学的視点から制御性 T 細胞の SARS-CoV-2 感染後の病態発現・予後への寄与の解明を目指し、制御性 T 細胞を標的とした治療法の開発の糸口を模索する。

3. 研究の方法

- 1) 当研究室で樹立したマウス馴化 SARS-CoV-2 を野生型マウスもしくは制御性 T 細胞を一過性に除去したマウスに感染させ、感染後の制御性 T 細胞を含めた免疫細胞の割合を検証する。

- 2) 制御性 T 細胞を一過性に除去したマウスと野生型マウスにマウス馴化 SARS-CoV-2 を感染させ、感染後の病態や呼吸器におけるウイルス量を測定・比較する。
- 3) 2)で病態に差があった場合、細胞の移入によって病態の改善もしくは悪化が再現可能か検証する。

4 . 研究成果

- 1) 当研究室で樹立したマウス馴化 SARS-CoV-2 を野生型マウスもしくは制御性 T 細胞を一過性に除去したマウスに感染させた。その結果、野生型マウスでは、感染 2~5 日後にかけて制御性 T 細胞の割合や好中球の割合が増加することを明らかにした。また、増加した制御性 T 細胞では、複数の活性化マーカーの発現が上昇していることを確認した。
制御性 T 細胞を一過性に除去したマウスでは、制御性 T 細胞は除去されているため検出されないが、野生型マウスと同様好中球の割合が増加していた。また、T 細胞の中でも活性化した Foxp3-T 細胞の割合が増加していた。
- 2) 制御性 T 細胞を一過性に除去したマウスと野生型マウスに、複数の dose でマウス馴化 SARS-CoV-2 を感染させ、感染後の病態を比較した。その結果、野生型マウスが死亡するウイルス量を接種した場合、制御性 T 細胞を一過性に除去したマウスも同様に死亡し、生存率や体重減少率に大きな違いは観察されなかった。
そこで、野生型マウスで非致死量のウイルスを接種したところ、野生型マウスでは緩やかな体重減少が見られたのに対し、制御性 T 細胞を一過性に除去したマウスでは著しい体重減少と生存率の低下が観察された。これらの結果から、制御性 T 細胞が SARS-CoV-2 感染後の生体防御に寄与していることが示唆された。
さらに、同一条件における呼吸器におけるウイルス量を測定・比較したところ、野生型マウスもしくは制御性 T 細胞を一過性に除去したマウスの間で、感染 2 日後並びに 5 日後の呼吸器ウイルス量に違いはなかった。このことから、マウスにおける病態の違いはウイルス量ではなく、ウイルス感染によって引き起こされる宿主応答の違いに起因していることが示唆された。
- 3) 非致死量のウイルス感染時に野生型マウスおよび制御性 T 細胞を一過性に除去したマウスで病態に差が見られたので、野生型マウスの脾臓より CD4T 細胞を分離し、制御性 T 細胞を一過性に除去したマウスに移入した。移入したマウスにおける SARS-CoV-2 感染後の病態について検証を行ったがマウス N 数が十分でなく、効果について結論は出なかった。

本研究から、制御性 T 細胞は SARS-CoV-2 感染後の病態悪化の抑制に寄与していることが示唆された。どのような作用機序で制御性 T 細胞が SARS-CoV-2 感染後の生体防御に寄与しているかについて今後の検証課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 浦木隆太
2. 発表標題 RNAウイルスの病原性解析と新規予防法の開発
3. 学会等名 第55回日本ウイルス学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浦木隆太
2. 発表標題 新興・再興ウイルス感染症に対するワクチンの効果を増強する方法の開発
3. 学会等名 第3回日本医学会連合Rising Star リトリート（招待講演）
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------