



COVID19 Pandemic に関する科学的考察

東京理科大学名誉教授
ソウル国立大学客員教授
村上康文

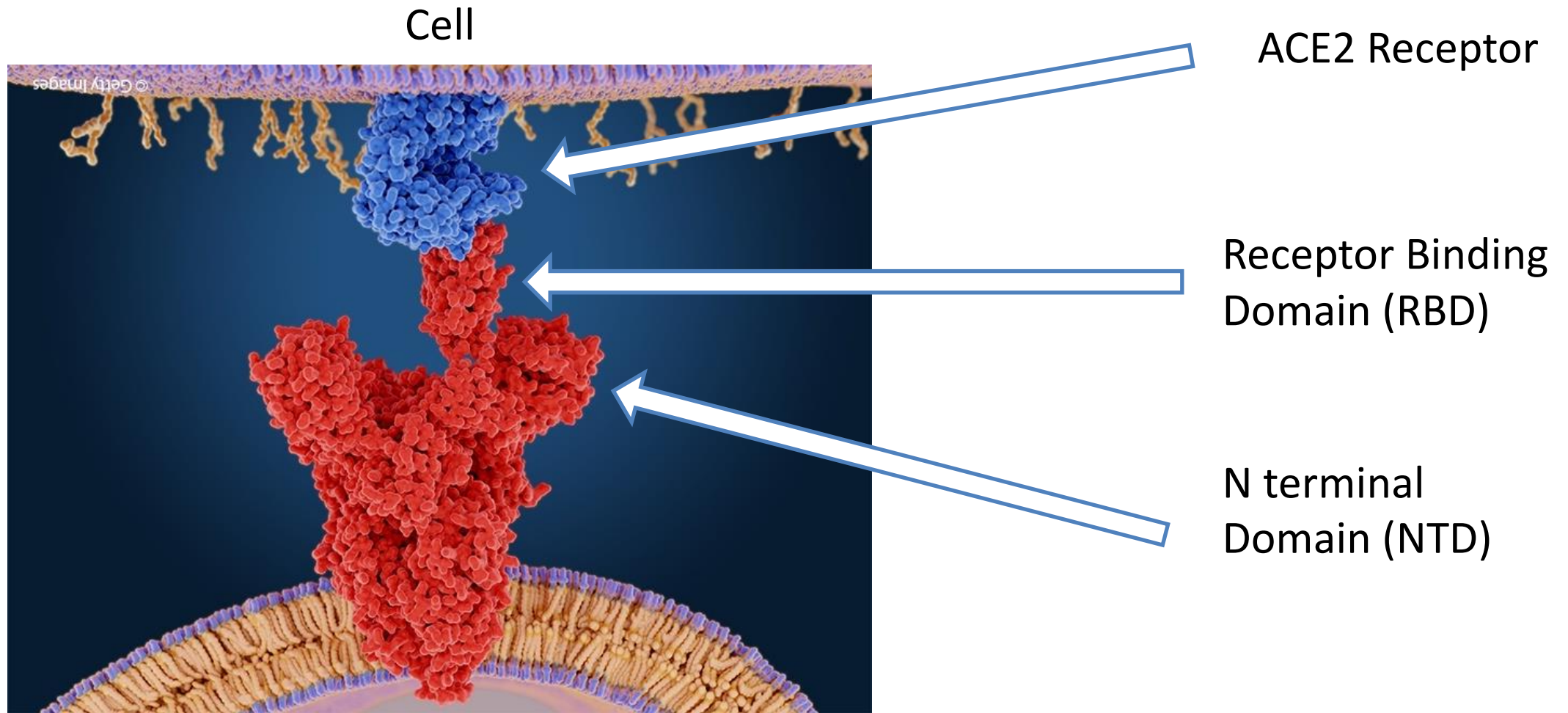
COVID19パンデミックの今後の展開

- オミクロン型の位置づけを理解することが重要
 - 高い免疫回避能力を持つ
 - 高い感染力を持つ
 - 上気道感染が主体で重症化率が低い
 - 軽症であるため感染後の免疫形成が不十分な傾向がある
- オミクロンの今後の変異の方向は？
 - より感染力が高まり病原性も高まる傾向になるものと多くの科学者が予想している
 - これはワクチン接種を大規模に行ったことに起因する
 - 接種者に好んで感染するように変異していく

人類集団の免疫状態を考察することが重要

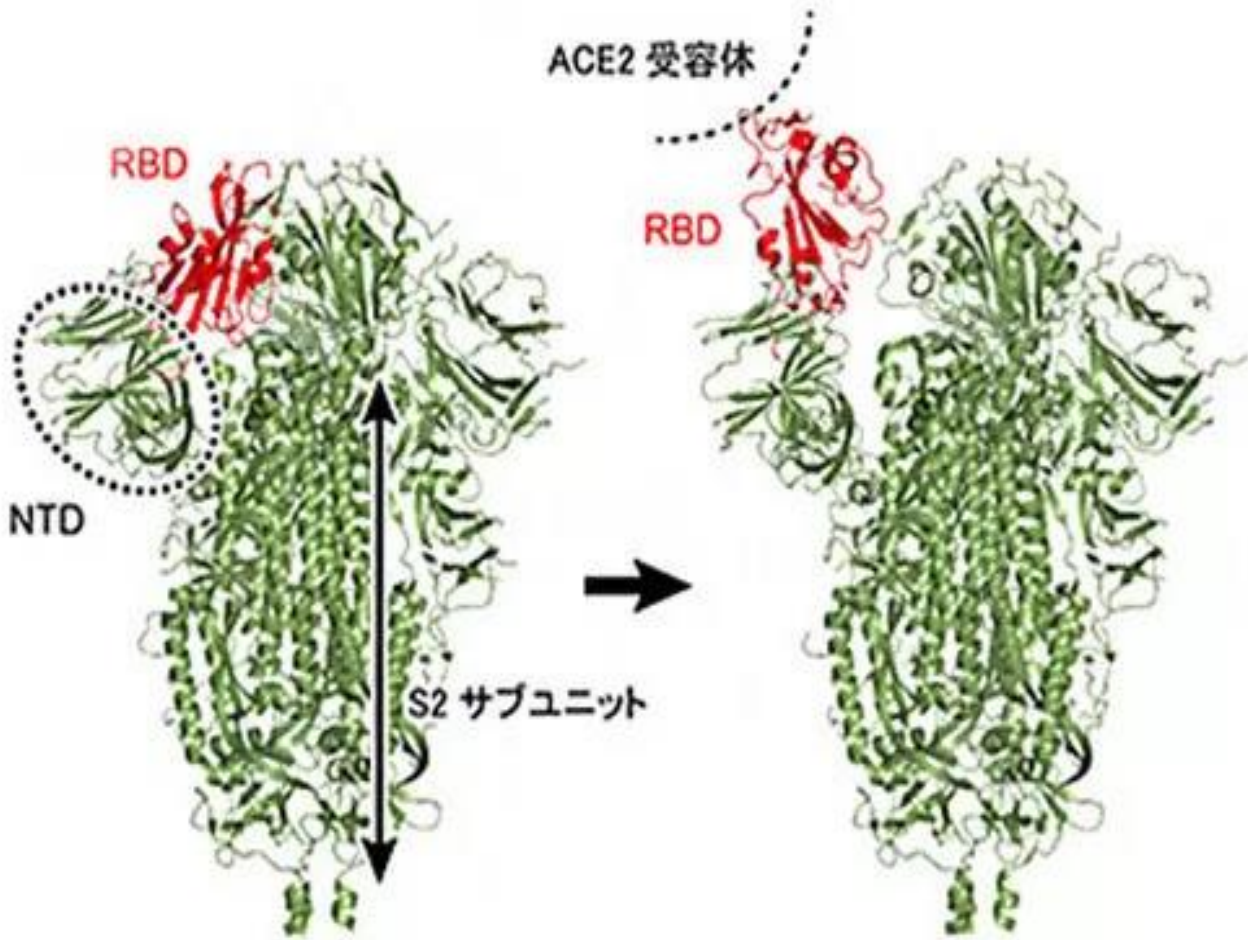
- パンデミックの展開を考察する上で大多数の人々がどのような抗体を保有しているかが決定的に重要
- 特にコロナウイルスのように突然変異が多いRNA型のウイルスでは突然変異の方向が人々の免疫状態の影響を強く受けることになる
- ワクチン接種を大規模に行った国では同じパターンの均一化された抗体を接種者が保有している

スパイクタンパク質の構造



SARS-CoV-2 virion

スパイクタンパク質がアップ型構造になると受容体への結合が強化される



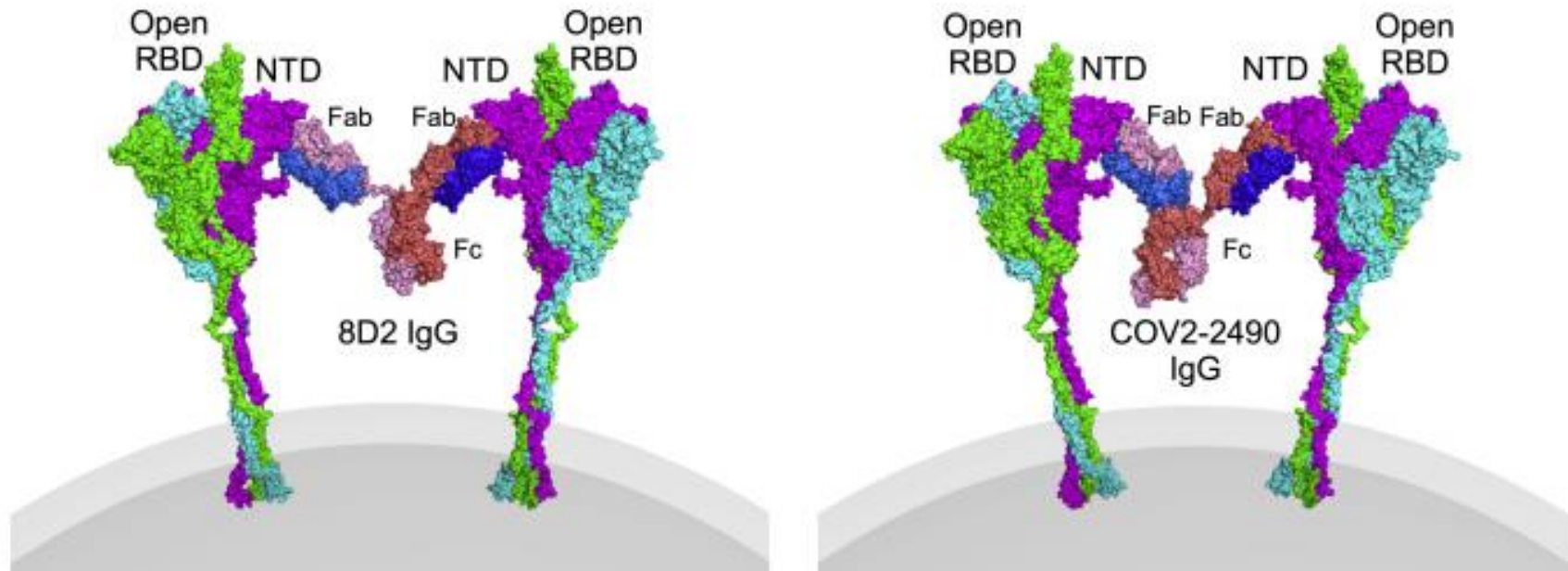
Down Type Structure

Up Type Structure

理化学研究所のスーパーコンピュータ富岳による計算結果

大阪大学荒瀬教授の研究グループがNTD抗体による 感染増強現象をCellに発表

D



Cell, VOLUME 184, ISSUE 13, P3452-3466.E18, JUNE 24, 2021

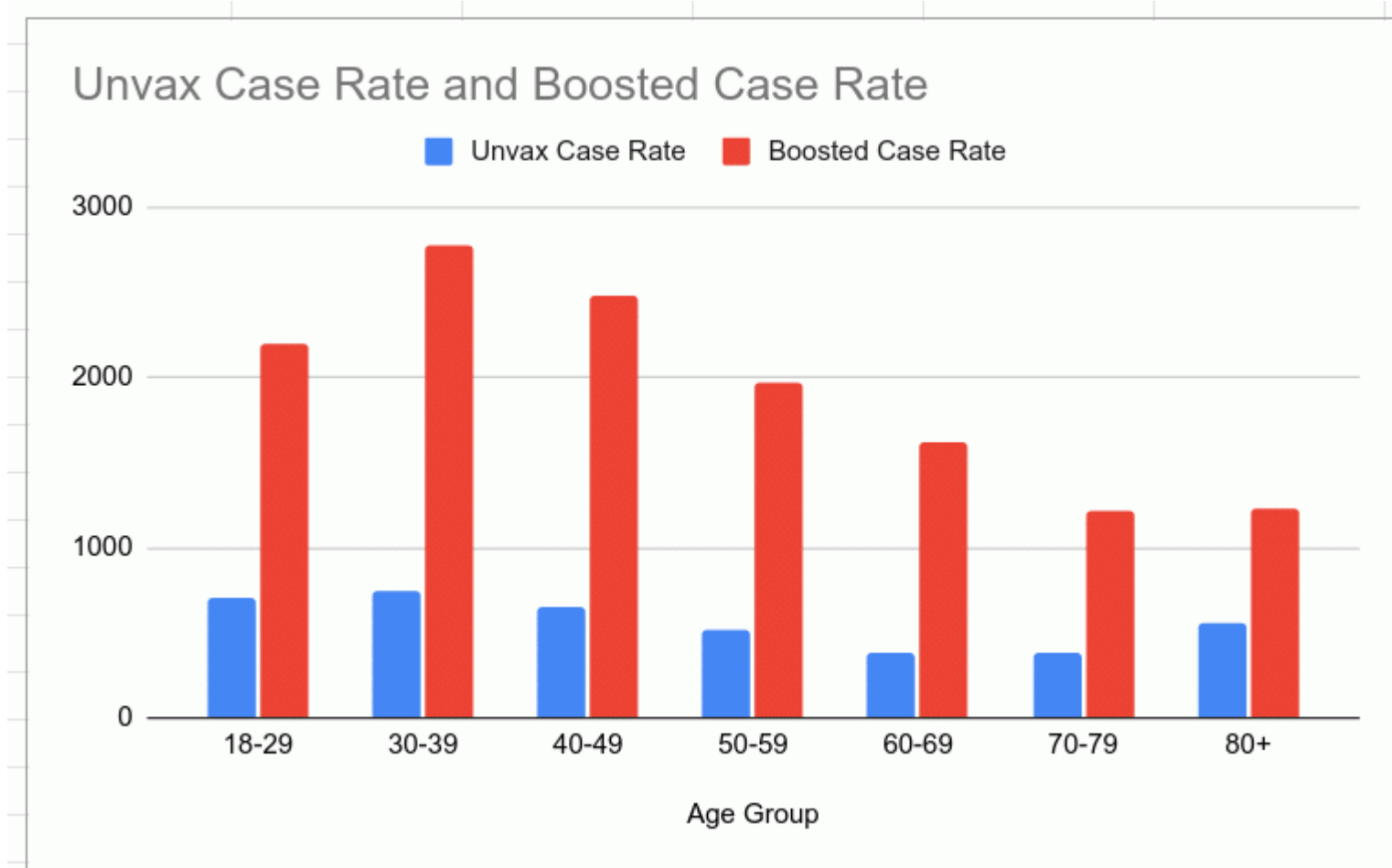
An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies

スパイクタンパク質のNTD部分に対する抗体はスパイクタンパク質の構造変化を促進し感染を増強する。この段階でRBDに結合する抗体があれば感染できない。

mRNA型ワクチン接種者がオミクロンに感染した時 におきる現象

- オミクロン型ではRBD領域に多数の変異があるため武漢型スパイク抗原で誘導された抗体（ワクチン接種者の抗体）では中和できない。
- 一方でNTD部分には変異が少ないためNTD抗体は増強される
- この現象はワクチン接種者がオミクロンに感染しても同様におきる

ワクチン接種者の方が感染しやすい現象は 既に英国でおきている



UKHSA Vaccine Surveillance Report
のデータから2022年3月に作成され
たグラフ。

出典: UK will HIDE Vaccinated Cases and Deaths
Just as I predicted EXACTLY A MONTH AGO

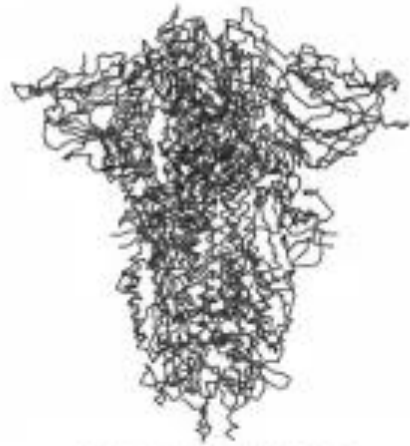
News Letter by Igor Chudov
Mar 18 2022

抗原原罪の証明がCellに掲載された

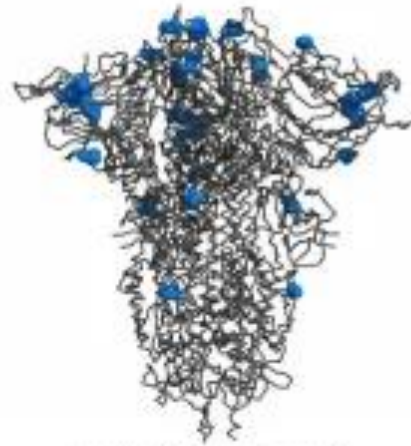
- 抗原原罪とは最初にある抗原で免疫してしまうと変異型ウイルスに感染しても最初に免疫した抗原に対する抗体だけが誘導されて変異型ウイルスに対する抗体ができない現象
- ワクチン接種者においては武漢型コロナウイルスに対する抗体はできるがオミクロンに対応する抗体はできない
- このことは今後開発されるであろうオミクロン型ワクチンの意味がないことを示している
- Cell Volume 185, Issue 6, 17 March 2022, Pages 1025-1040.e14

Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination

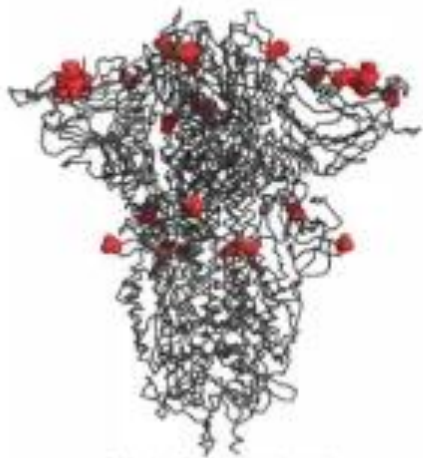
抗原原罪について



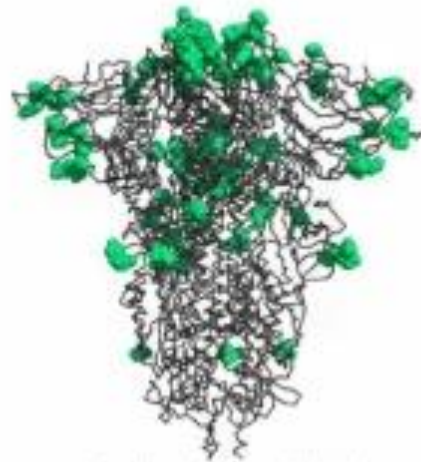
Wuhan (0 mutations)



beta (9 mutations)



Delta (9 mutations)



Omikron (32 mutations)

抗原原罪とは最初に免疫した抗原と共通の部分がある抗原で再度免疫してもできる抗体は共通部分に限られるという現象

オミクロン型では変異が多数存在するが(右下の緑の部分)共通の部分がたくさん残っているためその部分の抗体しかできず中和抗体はできにくい

ADEによって単球がダメージを受けるという論文が Natureに掲載された


- Nature, Article, Published: 06 April 2022
 - Title: FcγR-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation
- オプソニン化された新型コロナウイルスに抗体が結合することによってウイルスがFcγR (Fc受容体、IgGのFc配列がFc受容体に結合する) によって細胞内に取り込まれることが判明
- 単球はその後死滅してしまい結果的に免疫抑制を誘導する

FcγR-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation

[Caroline Junqueira](#) , [Ângela Crespo](#), ... [Judy Lieberman](#)  [+ Show authors](#)

[Nature](#) (2022) | [Cite this article](#)

64k Accesses | 1 Citations | 919 Altmetric | [Metrics](#)

 We are providing an unedited version of this manuscript to give early access to its findings. Before final publication, the manuscript will undergo further editing. Please note there may be errors present which affect the content, and all legal disclaimers apply.

Abstract

SARS-CoV-2 can cause acute respiratory distress and death in some patients¹. Although severe COVID-19 disease is linked to exuberant inflammation, how SARS-CoV-2 triggers inflammation is not understood². Monocytes and macrophages are sentinel cells that sense invasive infection to form inflammasomes that activate caspase-1 and gasdermin D (GSDMD), leading to inflammatory death (pyroptosis) and release of potent inflammatory mediators³. Here we show that about 6% of blood monocytes in COVID-19 patients are infected with SARS-CoV-2. Monocyte infection depends on uptake of antibody-opsonized virus by Fcγ receptors. Vaccine recipient plasma does not promote antibody-dependent monocyte infection. SARS-CoV-2 begins to replicate in monocytes, but infection is aborted, and infectious virus is not detected in infected monocyte culture supernatants. Instead, infected cells undergo inflammatory cell death (pyroptosis) mediated by activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes, caspase-1 and GSDMD. Moreover, tissue-resident macrophages, but not infected epithelial and endothelial cells, from COVID-19 lung autopsies have activated inflammasomes. These findings taken together suggest that antibody-mediated SARS-CoV-2 uptake by monocytes/macrophages triggers inflammatory cell death that aborts production of infectious virus but causes systemic inflammation that contributes to COVID-19 pathogenesis.

要旨の赤線部分がポイント。最初の赤線の下にワクチン接種者の血清ではこの現象がおきなかったという一文があるが、そのデータは示されていない。原理的にはこの現象は抗体によって誘導されるためワクチン接種によって誘導された抗体ではより明確におきるはずであるが、接種後時間が経過したサンプルで形だけ実験してその結果は示さず、この述べたものと思われる。現在の状況を考えるとこの一文がなければ掲載されなかったものと思われる。同様の内容は東大医科研のグループによっても示されている。

mRNA型ワクチンは免疫を持続的に抑制する

- 出典

- Food and Chemical Toxicology Volume 164, June 2022, 113008
- Innate immune suppression by SARS-CoV-2 mRNA vaccinations: The role of G-quadruplexes, exosomes, and MicroRNAs

- Highlight

- Suppression of type I interferon responses results in impaired innate immunity.
- The mRNA vaccines potentially cause increased risk to infectious diseases and cancer.
- [SARS-CoV-2 mRNAワクチンによる自然免疫の抑制 \(alz hacker.com\)](#) この論文の紹介記事

mRNA型ワクチンは免疫を抑制することが多くの科学者によって指摘されるようになってきた。帯状疱疹、梅毒、結核そしてサル痘のような人から人への感染がまれとされるものまで感染拡大してきたこともその証拠である。

今後の予想される展開

- 低接種率の国では感染者が増えて集団免疫が形成されパンデミックは収束していく(エンデミックに変化)
- ワクチン接種率が高い先進国ではワクチンによる抗原原罪および免疫抑制効果により集団免疫は形成されない
 - 接種者の方がより感染しやすくなり感染拡大が周期的におきる
 - オミクロンおよびその変異型による再感染が繰り返される
 - 再感染を繰り返すごとに単球が減少し免疫抑制がさらに進む
 - 日和見感染や癌の発生リスクが高まり超過死亡が増えていく
 - この現象はワクチンでは防げない(むしろ悪化する)

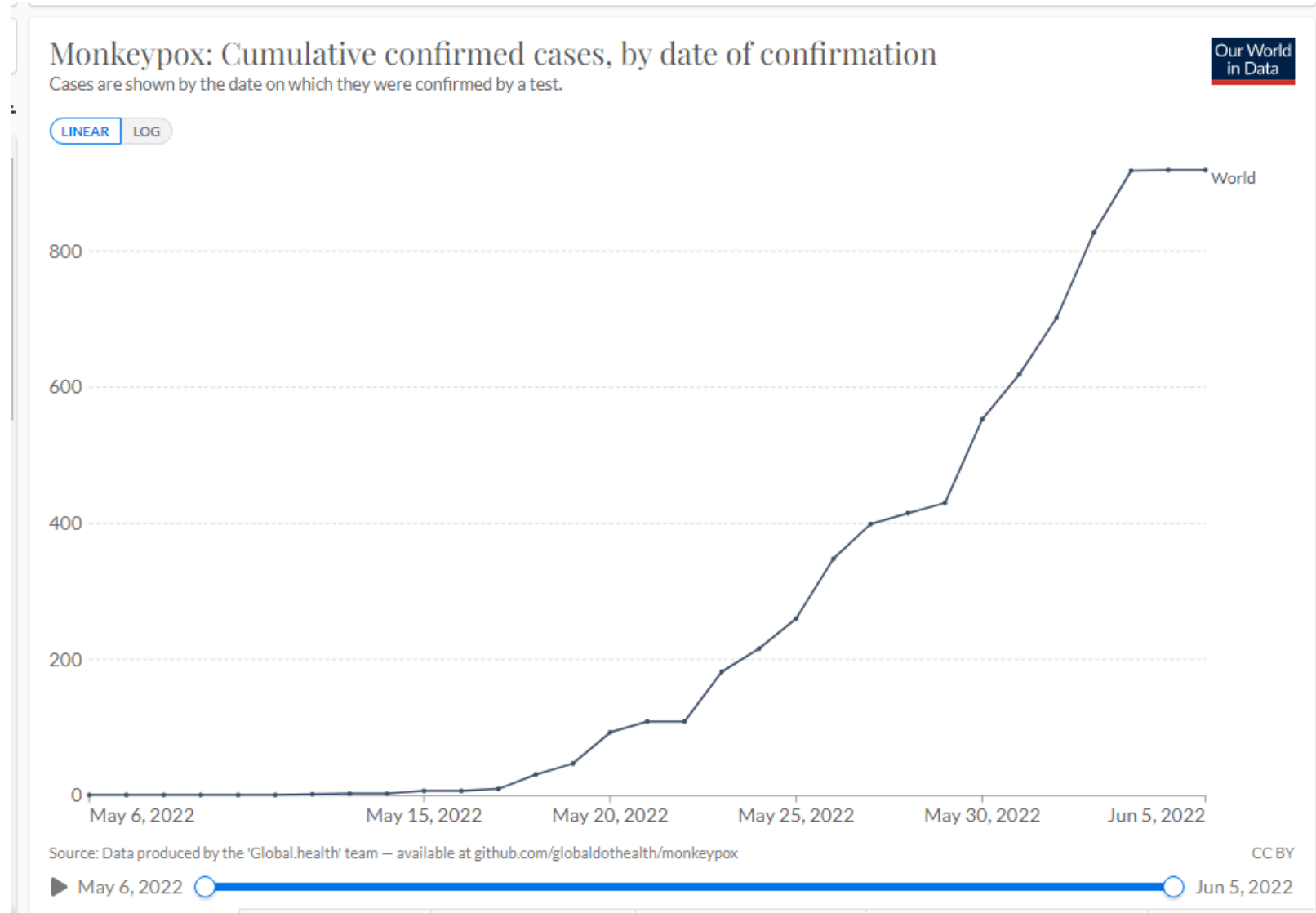
結論：オミクロン型に有効なIgYが 唯一のsolutionになる

- 現行のワクチンは武漢型のスパイクタンパク質を抗原としているためにオミクロン以降には有効性が低下しており実質的には効果なし
- 先進国の多くでは国民の70～80%が現行ワクチンを接種済みであるためオミクロン型ワクチンを追加接種してもオミクロン対応の抗体は誘導されず武漢型抗体だけができるしまう。
 - 抗原原罪という現象
- 結局、われわれのIgYが最も有力な解決手段となる

最近の進歩

- 免疫方法を改良したことによって抗体の中和活性が上昇した
 - 従来品の5倍から10倍に上昇
- 免疫抑制が拡大した状況においてはサル痘の感染拡大が第二のパンデミックとして予想される
- そのためにOMRではサル痘に対する中和活性を有するIgYの作成に着手した。
- サル痘の中和抗体についてもWhonizにライセンスする意向である

サル痘の感染拡大状況



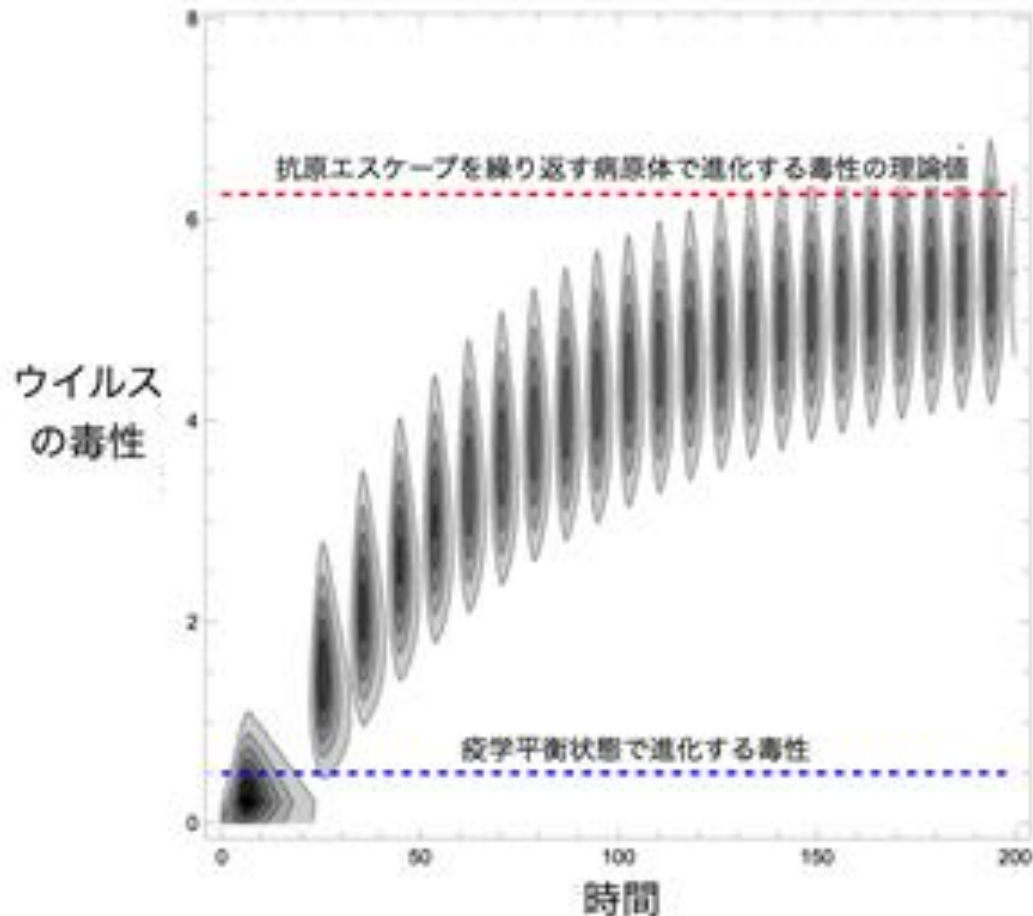
COVID19の今後の展開

- ウイルスの感染力はより高くなる傾向に
 - BA1より感染力の高いBA4,5が既に登場
- ウイルスの病原性は高くなっていくものと多くの科学者が予想している
 - ワクチン接種を大規模に進めたため共通の抗体を大多数が保有。
 - この状態では毒性は高くなっていくことが示されている
 - 論文タイトル
Antigenic escape selects for the evolution of higher pathogen transmission and virulence
 - 掲載誌
Nature Ecology and Evolution
DOI : <https://doi.org/10.1038/s41559-021-01603-z>

免疫回避型変異とは

- 抗体ができやすい部位や細胞性免疫ができやすい部位が変異して免疫応答ができなくなる変異
 - 免疫システムには免疫寛容という現象があり、ヒトのタンパク質と同じ構造の外来タンパク質は免疫系が認識できなくなっている。
 - 抗体ができるのはヒトタンパク質と異なる部分であるが、そこが変異していくのが免疫回避型変異
- オミクロンではスパイクタンパク質のRBD部分(受容体結合領域)に変異が生じたためにヒト抗体は結合できなくなっている

免疫回避型変異と毒性の変化



- 数理モデルで調べてみると、このような病原体では、普通の病原体で進化する感染力や病原性のレベルを大きく超えて、宿主にとってより重篤な症状をもたらす方向へ、進化の行き先がシフトする一般的傾向があることが分かりました。

武漢型からアルファ型、 β 型、デルタ型への変化はこのシミュレーション通りとなっている