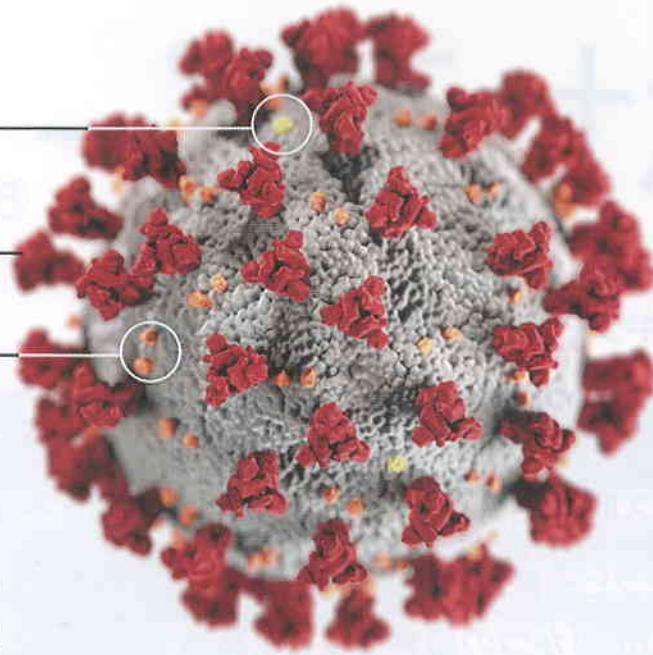


E protein

S protein

M protein



COVID-19



参照: [https://static.dezeen.com/uploads/2020/05/coronavirus-covid-19-illustration-cdc-medical-illustrator-dan-higgins\\_dezeen\\_2364\\_col\\_0.jpg](https://static.dezeen.com/uploads/2020/05/coronavirus-covid-19-illustration-cdc-medical-illustrator-dan-higgins_dezeen_2364_col_0.jpg)

# COVID-19ウイルスに対する ナチュラルキラー(NK)細胞活性と森林セラピー

NPO法人 森林セラピーソサエティ 理事長 瀬上 清貴

(医師、医学博士、愛知医大 客員教授、元東京大学大学院非常勤講師、慶應義塾大学医学部非常勤講師)

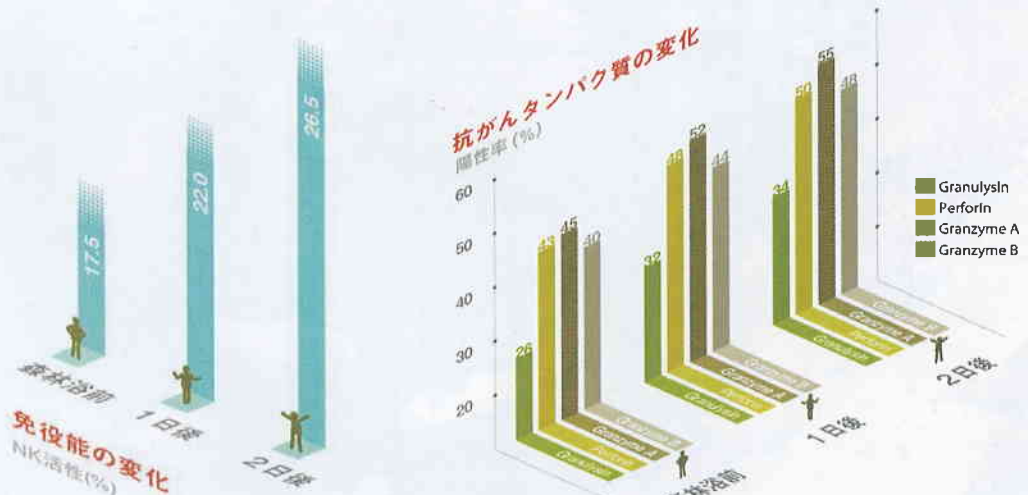
NIH NCBI/NLM (米  
国立衛生研究所国立医学図書  
館)の新型コロナウイルス感染症  
に関する研究情報ホームページに  
は、COVID-19に関する研究  
論文・症例報告が約2万件掲載さ  
れており、その中には、NK細胞  
に言及した20の研究論文・症例報  
告があります(2020年6月2  
日の時点)。その内14編は、CO  
VID-19の重症者ではNK細胞

新型コロナウイルス肺炎(以下  
COVID-19とします。)との  
関係でナチュラルキラー細胞(以  
下NK細胞とします。)に注目が  
集まり始めています。森林セラ  
ピーではNK細胞数とNK細胞活  
性が高められるという研究(李卿  
本会理事、日本医大による発見。  
図1・2)が国際的な追研究で認  
知されたことにより、COVID  
-19の予防に森林セラピーが有効  
なのかどうかを知りたいという声  
も多くなりました。その声にお応  
えすることが本稿の目的です。こ  
こでは感染初期の免疫機能に関し  
て述べることで、重症化などと  
免疫に関する医療に関する話題は  
避けることとします。

\*

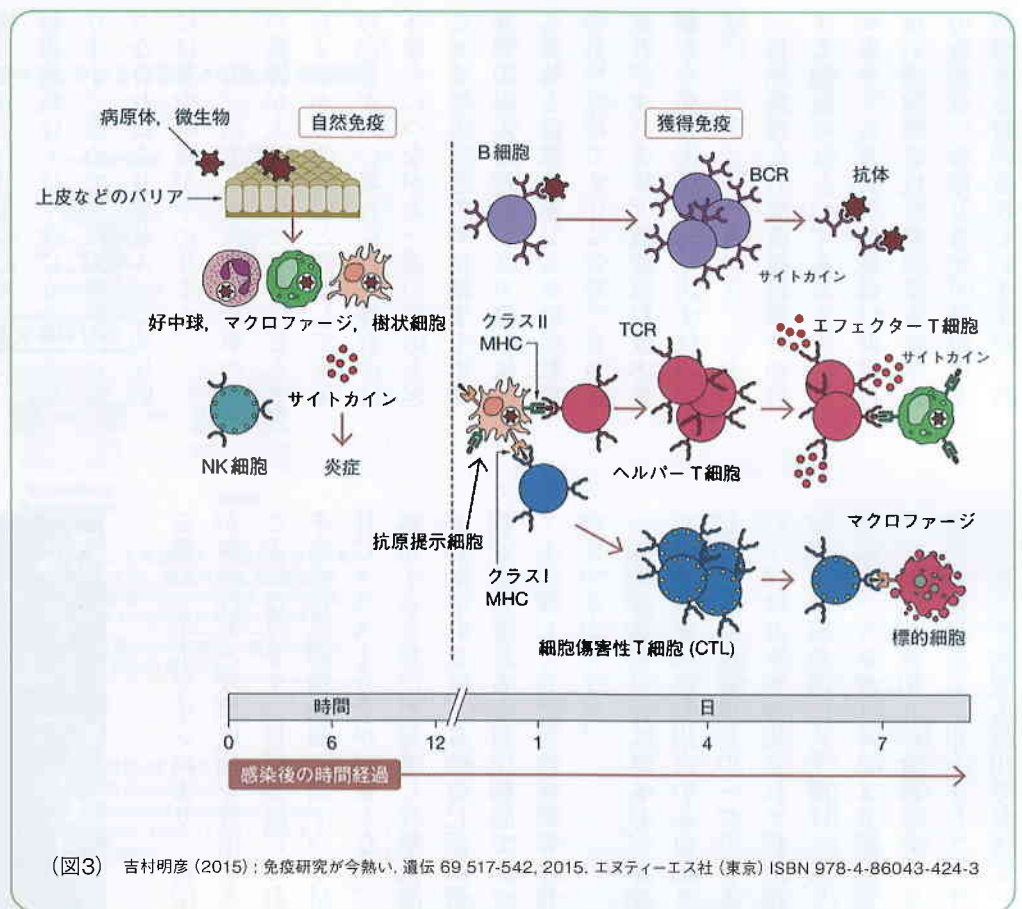
(図1・2)

森林セラピーではNK細胞数と  
NK細胞活性が高められるという  
研究(李2005)原図を一部改変  
(本会HP)  
ここで「抗がんタンパク質」とま  
とめているものが、本文中で説明  
しているNK細胞から放出される  
「攻撃成分」のこと



およびキラーT細胞の総数と機能が著しく減少していることに関する研究報告で、2編が治療後に回復した患者でNK細胞およびキラーT細胞数が回復したことについての症例報告でした。NK細胞の減少など免疫系が弱っている人では、より重症化するという研究もありました。しかし、NK細胞がCOVID-19の感染を防御するということについて明確に言及している研究論文はまだありません。獲得免疫系が弱められる中で、自然免疫であるNK細胞の数や機能の変化に注目するべきだとする研究や症例報告が多くなってきました。

そこで、ここでは読者層が一般の方であることを想定して、COVID-19の免疫学的特性とNK細胞に関してこれまで分かっている正しい事実を基に、大胆に科学的類推も加えて解説を試みたいと思います。(よってこの内容に関して引用する場合は、混乱を回避するため著者の文責のものであることを明示して頂きますようお願いいたします。)



(図3) 吉村明彦 (2015) : 免疫研究が今熱い, 遺伝 69 517-542, 2015, エヌティーエス社 (東京) ISBN 978-4-86043-424-3

免疫とは、私たちの身体を守ってくれるように生まれついて備わった力のことです。その力を免疫力とも言います。一般に免疫と言くと一度罹った感染症にはかかりにくくなることとか、最近では腫瘍細胞を自然にやっつけてくれ

る力などと理解されているようです。機能から分けると自然免疫と獲得免疫の2種類となります。後者の獲得免疫のことを思い浮かべることが多いようですので、獲得免疫から紹介しましょう。(図3)

ヒトの免疫系は偉大です。体液系や血液系にはある特定の免疫細胞が有り、周りを流れて接触する細胞、腫瘍塊からはがれて血液中に流れ出してきた腫瘍細胞、細胞断片、ウイルスあるいは大型の粒子の表面を常に撫でまわして、突起状の立体構造から同じDNA由来の細胞かであるか否かをサーチする役割を担っています。サーチにより、対象が自己と認識できない場合には、非自己アラム物質(ある種のサイトカイン)を放出して、別の免疫細胞を呼集します。マクロファージや樹状細胞は取りついて「食べる」ことでその成分タンパク質の基本構造としてのペプチドをT細胞など別の免疫細胞に提示し、非自己を認識することになります。異物表面のスクランにより立体的構造の特徴を探り出す役割を持った特定の免疫細胞は、その特徴を過去の何億の構造記憶からサーチし、その記憶に紐付けて記憶されている異物排除に効果的な抗体と呼ばれるタンパク質の設計コードを引き出します。それに合わせたmRNAを産生・放出して他の免疫細胞に抗体の設計コードを引き継ぎます。この一連

の機能が免疫記憶と呼ばれています。この免疫記憶に基づき、サイトカインで動員されてきた別の免疫細胞がその異物に特有の抗体を大量に産生・分泌します。標的異物は抗体に取りつかれて凝集し、構造変異や破壊が起こり、他の免疫細胞により吸収消化されるなどして、排除されていきます。このように何種類もの免疫細胞群が役割分担の下、有機的に連携して異物排除という目的を達成します。

免疫記憶があれば、当初のスキーンから抗体の産生までに至る時間はほんの一瞬です。おそらく血液が全身を2周している間には抗体の産生が全身で始まっているのではないのでしょうか。また、リンパ節や腸管、脾臓など色々な場所で静かに貯蔵されていた免疫細胞群が大量に動員されてきます。このシステムが獲得免疫と呼ばれるものです。一度でも体内に侵入してきた異物に対する反応はこのように素早く劇的なものです。

COVID-19ウイルス本体の外側はエンベロープと呼ばれる膜構造で覆われています。その膜はリン脂質分子が表裏を合わせて2重に並んだ中に、膜貫通性のある

糖タンパク質が突起状に配列した膜となっています。その膜の構造は細胞膜と基本的には同じです。糖タンパク質の突起状構造は免疫記憶になじみます。ただ、突起状の糖タンパク質の分子構造が変わり易いという特性を有しています。構造変異すれば免疫記憶に基づく獲得免疫はもはや役に立たなくなります。改めて免疫記憶を作り出さなければなりません。この反応には多少時間がかかります。

一方、過去に侵入された事のない異物が入ってきた場合はどうでしょうか。非自己と認識しても免疫記憶が無い場合には、特有の抗体産生につながる一連の反応を起こせません。その時活躍するのが、異物の侵入に対して真っ先に反応し異物を排除するシステムとしての自然免疫です。この時、2つの流れが生じます。直接攻撃反応と新たな免疫記憶を作り出す反応です。

自然免疫として直接攻撃を担当する細胞のひとつであるナチュラルキラー（NK）細胞は、非常に強い細胞障害性を発揮する攻撃成分を産生・分泌します。普段はその機能を封印されていますが、あ



る種のサイトカインにより、封印が解かれると攻撃成分を放出することになります。自己認識にはおそらく自己細胞表面に出ているMHCクラスI分子が対象となり、感知すると自己と認識し攻撃機能が抑制されます。この自己認識機能が障害されると自己細胞であっても攻撃し、自己免疫疾患等の発病につながります。

細胞障害のメカニズムは、感染細胞や腫瘍細胞に出会い非自己と認識すると攻撃成分の一つであるパーフォリンが放出されて標的細胞の細胞膜表面に穴を開け、入り込んだグランザイムにより細胞質や核などが細切れに分解されます。また細胞自死（アポトーシス）を引き起こす物質も放出されます。

アポトーシスを起こすと標的細胞内に存在するウイルスや毒性物質等も細かく分解されるので害が外へ出てこないという利点があります。

このパーフォリンやグランザイムに関する新発見が5月22日のScience誌に発表されました。[Supramolecular attack particles are autonomous killing entities released from cytotoxic T cells]という論文です。少し難しくなりますが、そのポイントは次の通りです。NK細胞と機能的に似たキラーT細胞では、パーフォリンとグランザイムなどの攻撃成分がウイルス殻（カプシド）のような形状のタンパク質から成る膜に包み込まれた111nmの超分子攻撃

粒子(SMAP)を作ります。これが詰まった小胞体はFasリガンドという突起状の糖タンパク質が膜の外側に張り出していて、標的細胞膜にあるFasという受容体と結合します。この受容体はリガンドとの結合を契機にアポトーシスに至る化学反応を引き起こすのです。一方小胞体からは攻撃成分であふれるSMAPが標的細胞の膜表面上で分泌されます。至近距離でSMAPから出たパーフォリンが膜に穴を開け、グランザイムが内容物を細かく分解するという過程は先に記した通りです。

さらにNK細胞には抗ウイルス活性として、他の免疫系を導入するインターフェロングamma(IFN $\gamma$ )などを放出する機能があります。

抗体による異物排除の作用に比べると極めて微力ですが、侵入ウイルスや流れる腫瘍細胞が少量であれば大きな力を発揮します。

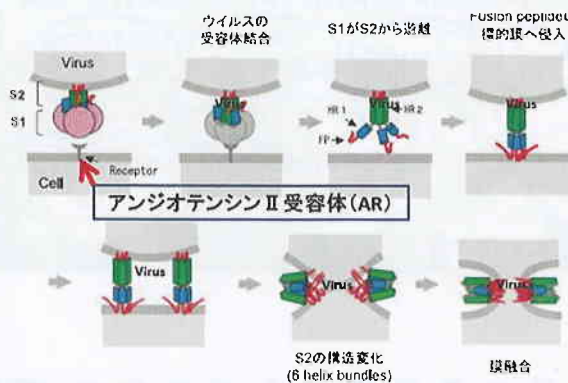
COVID-19ウイルスへの感染は基本的に気道粘膜細胞で起こります。その粘膜細胞でもリンパ球が免疫機能に大きな役割を担っています。粘膜に特有な粘膜関連

リンパ組織もあります。ただ、血中のリンパ球とは部分的にそれぞれ少し異なった構造機能となっています。NK細胞の場合は抗ウイルス活性を持つIFN $\gamma$ 産生を欠き、代わりに周囲の非免疫担当細胞に作用し、抗菌物質を産生させるインターロイキン22を分泌する特性を持つNK22細胞に変わります。パーフォリンやグランザイムなどの攻撃成分による細胞障害性が基本的機能となっています。気道粘膜細胞に出ているアンジオリ

エンシン変換酵素2(ACE2)受容体と結合したCOVID-19ウイルスをNK22細胞が攻撃すると感染した細胞も同時に傷害を受けることとなります。初期感染の防止には有効と思われる。SMAPを作る機能があるかどうかは分かりません。それでもNK細胞の持つ自然免疫に期待が集まるゆえんです。(図4)

COVID-19ウイルスが血中を単独で流れる場合はどうでしょうか。ウイルスの直径は125nm

COVID-19の侵入経路として、アンジオテンシンII受容体との結合、細胞膜融合型侵入形態が明らかとなった。



この侵入力は特異的で強力であり、ARの発現量に応じて、ウイルス侵入量が増加する。ARは血管上皮、脳細胞にも発現している。

このアンジオテンシンII受容体は、細胞が障害される環境下で多く発現してくる。喫煙者の気道粘膜細胞や肺胞上皮に非喫煙者の数十倍の密度で存在する。電子タバコ、マリファナでも同様の密度に増加する。

喫煙者は感染し易く、増殖量が多くなる傾向にある。気道奥から肺胞細胞へ感染が進むと、肺胞細胞が一気に崩壊し、ガス交換ができなくなり、人工肺が必要となる。

(図4)

Taguchiらの研究及び作図に基づき、著者が最近の知見に合わせた説明文を挿入(基本図の引用: Ami Y, et al and Taguchi F (2008) Co-infection of respiratory bacterium with SARS coronavirus induces an exacerbated pneumonia in mice. Microbiol. Immunol. 52: 118-127及び田口文博(2009): コロナウィルスの細胞侵入機構. ウィルス 59 215-222, 2009)

\*

ですからSMAPと同じ位の大きさです。ウイルスの量が少ない時期に、SMAPがうまくぶつかればウイルスは溶解されることになりましょう。あるいは小胞体から直接放出される攻撃成分により遠隔からの攻撃となるのでしょうか。その場合はウイルスの膜に穴が開けられる可能性は低くなることでしょう。ウイルスの量が多ければ初期免疫では対応し切れなくなり、感染が全身へと拡大していくこととなります。

森林セラピーを2泊3日で体験した被検者でNK細胞が増量し、かつパーフォリンやグランザイム等の攻撃成分が増量を示し、NK活性が高まったという実験結果を李卿が2005年に発表して以来、世界中で追試が行われ論文が報告されたことで、森林セラピーによるNK活性の増加は科学的に裏付けられたと言えます。よって、日頃から森林セラピーを行っている方々には、COVID-19ウイルスが侵入してきた際に、NK細胞がより多く動員され、初期の感染を抑制できるのではないかと可能性を否定できないでいます。