

新型コロナウイルス感染症における IgGFc-binding protein の役割(仮説)

小林研介 堤 寛

Kensuke KOBAYASHI¹, Yutaka TSUTSUMI²

医療法人社団小林医院¹, つつみ病理診断科クリニック²

※本稿は 2020 年 7 月 20 日時点の情報に基づいて書かれたものです。

生体は、病原体の多様性(大きさ, 侵入部位, 増殖場所, 増殖速度, 毒性など)に対応した免疫反応を起こす。今年世界を一変させた新型コロナによる病態は, 不思議な現象が多く, 免疫学的に十分解明されていない。既存の自然免疫と獲得免疫では, 説明できない側面が多くみられる。

筆者らは, 大腸杯細胞に免疫グロブリン G (Immunoglobulin G : IgG) の Fc 部分に結合する分泌タンパク (IgG Fc-binding protein : IgGFcBP) の存在を見出し, 多くの臓器の粘膜にも分布することを報告するとともに, 遺伝子レベルでも分子構造を解析した。新型コロナウイルスで起こっている説明不能の現象に対して, この IgGFcBP の存在・概念を介して説明可能と思われる点があることに気づいたので, 以下に粘膜面における IgG の役割に関する仮説を述べたい。

IgGFcBP の特徴

IgGFcBP (別称 FcγBP) は, 粘液細胞内のムチン含有顆粒に分布する IgGFc 結合性分泌タンパクであり, その結合活性は, 凝集 IgG や免疫複合体に対して高まる。ヒト, サルなどの霊長類に存在し, ウサギ, ラットには認められない^{1,2)}。ヒトでの分布をみると, 小腸, 大腸, 気管支腺, 鼻粘膜, 顎下腺などの粘液細胞に認められるが, 結膜

や正常胃粘膜には分布しない。IgGFcBP は胆汁, 鼻汁, 唾液, 痰, 腸液に分泌されており³⁾, 血清中にもこの分子は存在する⁴⁾。遺伝子 *FCGBP* から分子構造を解析したところ, 二重繰返し構造を有し, 腸粘膜の杯細胞粘液を特徴づけるムチンコアタンパクである MUC2 や prepro-von Willebrand 因子とホモロジーのあるシステイン残基を多く含む巨大分子(アミノ酸数 5,382)だった⁵⁾。通常の分泌タンパクと同様に N 結合型糖鎖を保有するが, MUC2 などのムチンタンパクと異なり O 結合型糖鎖を持たない。腸内腔では IgGFcBP は MUC2 タンパクと結合している。

IgGFcBP が示す IgGFc 結合性は, ヒトの免疫細胞の細胞膜上に発現する Fc 受容体分子や黄色ブドウ球菌や G 型溶連菌が細胞壁に保有する protein A ないし protein G と同様である。最大の違いは, IgGFcBP が分泌タンパクである点であり, その生物学的意義はたいへん興味深い。

機能が働くためには, 抗原に対する IgG と IgGFcBP が結合することが必要で, first defense である分泌型 IgA などでの防御ができず, 上皮細胞が傷害され, 病原体に侵入された際の second defense として働くことが想定される⁶⁾。



推定される IgGFcBP の 2つの機能

① 上皮細胞傷害時に、粘膜面に漏れ出た IgG に病原体が結合し、さらに大きい分子である IgGFcBP と結合することによって管腔内へと排出されやすい形となって、効果的に抗原侵入を防ぐ。粘液細胞が生理的にアポトーシスに陥った際に、IgGFcBP が間質や内腔に漏れ出て IgG と結合する可能性もある。

② 同時に IgGFcBP は、粘膜内に進入した病原体に対して、IgG の補体結合性と競合することにより、貪食細胞の活性化や補体を介する組織破壊を阻止し、過剰反応しないように制御する³⁾。



SARS-CoV-2感染時に想定される IgGFcBP の役割

風邪症状を引き起こすコロナウイルス(風邪コロナ)である HCoV-OC43, HCoV-HKU1 と SARS-CoV, CoV-2 は、同じベータコロナウイルス属 B 系統に属する。風邪コロナは主に冬季に世界中で流行しており、多くの人が5〜6歳までに一度は罹患し、抗体を持っている。SARS-CoV-2 (以下、CoV2)の流行前に保存されていた検体の約半数に CoV2 のタンパク質を認識する T 細胞の免疫記憶が成立していた報告があり^{7,8)}、多数の人に風邪コロナに対する交差免疫があると想定される。

上皮細胞の ACE2(angiotensin-converting enzyme-2)をレセプターとして侵入し、上皮細胞を破壊・増殖した CoV2 は、粘膜で好中球、マクロファージ、リンパ球によって最初に認識され、自然免疫の攻撃を受ける。自然免疫反応が強くなると、インターフェロンやサイトカインによる発熱などの症状を呈する。同時に、風邪コロナに対する IgG(IgG①)は、侵入した CoV2 と交差反応があるため、その Fab 部分で結合し、さらに IgGFcBP と Fc 部分で結合する。CoV2 は死滅しないもののコーティングされる結果、ウイルス活性と増殖が制限されて粘液とともに外界に排除される。排除されずに粘膜に侵入した CoV2 は、IgG①で捕獲され、IgGFcBP に結合する結果、貪食細胞の

活性化や補体結合による組織破壊は最小限にとどめられる。

IgG①の防御が十分でない場合、風邪コロナに対する T 細胞の免疫記憶があれば、二次応答により交差 IgG(IgG②)が早期に産生され、粘膜が高度に破壊される前に同様の機序によって粘膜からの CoV2 排除が起こる。感染から 10〜14 日たてば、CoV2 に対する中和抗体を含んだ IgG(IgG③)が産生される。中和抗体によって CoV2 は死滅し、全身症状はおさまる。粘膜局所では、CoV2 は IgG③と IgGFcBP によってコーティングされ、活性を失って排除される。

自然免疫の低下がある場合や、風邪コロナに対し記憶免疫がなく、IgGFcBP 機序でウイルスを排除できなかった場合には、粘膜局所の破壊がすすみ、IgGFcBP が欠乏する。そして、IgG③が産生されても IgGFcBP 機序が働かず、ウイルスは管腔内へと排除されない。CoV2 と IgG 複合体は、Fc 部分で IgGFcBP にブロックされないため、組織破壊を助長するとともに、マクロファージに貪食され、サイトカインストームや抗体依存性感染増強(antibody-dependent enhancement: ADE)を引き起こす。増殖した CoV2 は、血管をはじめとする多くの臓器に発現している ACE2 を介して細胞内に取り込まれ、臓器傷害を生じる。



IgGFcBP 機序で COVID-19 に みられる現象を説明する

1. 獲得免疫では抗体の動態が説明できない

重症の人は軽症の人と比較して CoV2 に対する抗体量が多い。若年者は高齢者より、中和抗体の抗体価が低い。全体の 30% は低レベルの抗体しか持たない。8% は抗体がまったくなく、その多くは 40 歳以下だったとの報告もある⁹⁾。

無症状者や軽症者では、粘膜内での自然免疫と IgG①単独、または IgG①と IgG②が働いて免疫複合体の Fc 部分が IgGFcBP によってブロックされる。そのため、マクロファージと T 細胞から B 細胞へのシグナル伝達が少なく、IgG③産生が少ない。IgG③が少なくても、IgGFcBP 機序によって CoV2 は排除される。CoV2 感染者でも自然免疫と IgG①だけで CoV2 を排除できれば無症状にとど

まり、獲得免疫は成り立たない。ウイルス量が多くなれば重症となり、免疫反応も強く誘導され、抗体が多く産生される。重症患者では、すでに抗体量が多いので回復者血漿療法では回復しにくい可能性がある。

2. 二次感染時期と PCR 結果に乖離がある

他者への伝搬(二次感染)の多くは症状発現前と症状がでて1週間以内であり、無症状者は有症状者よりも伝染力が弱いと報告されている。IgG②は、感染7日以内の早期に産生がはじまる。IgG①単独またはIgG②が少ない時期には、CoV2は洗い流されているだけなので、量は減るものの感染力のあるCoV2が存在する。IgG②が増えると、CoV2はIgGFcBPを含む多量の粘液にコーティング・排出されて感染力は落ちる。IgG③が産生され始めれば、感染力を失う。PCR陽性の場合、分解されたRNAの断片(感染力を失ったウイルス)を拾っている可能性がある。

3. 最初に感染した部位によって予後が異なる

初感染部が鼻粘膜、口腔粘膜であれば臭覚味覚障害、上気道であれば風邪症状、腸管であれば消化器症状、末梢気道粘膜であれば肺炎が主体となる。肺傷害が生命に一番影響を与える。鼻・口、上気道の場合、マイクロアスピレーションにより気道粘膜にCoV2が侵入しても、初感染粘膜で記憶T細胞による二次対応によりIgG②が増えているので、早期にウイルスは排出される。そのため、臭覚味覚障害だけの人は、重症例が少ないと考えられる。一方、無症状者でも肺CTでスリガラス様病変(サイレント肺炎)を認めることがある。IgGFcBPが十分に働くとCoV2結合IgGのFc部分がIgGFcBPでブロックされているため、オプソニン作用が少なく、組織傷害が少ないため症状がでにくい。

肥満者や施設の高齢者が重症となる理由は、次のように想定される。IgGFcBPと結合したCoV2は気管支内腔へと流れでるが、これらの人は粘液が外界へ排出されにくいいため、気管支内で伝播されやすくなるのではないであろうか。CoV2は、腸では大量のIgGFcBPでコーティングされ、次々と管腔に排出されるために感染力が弱まる。PCR検査では便に大量のウイルスRNAを認める

が、ノロウイルスのように糞口感染があるとは聞かない。CoV2の死骸(感染力を失ったウイルス)を感知している可能性が高い。

4. PCR 検査が再度陽性になる人がいる

軽症者の多くでは、IgGFcBP機序によってCoV2は完全に死んではいないものの、ウイルスは除去される。しかし、IgG③が十分できていない場合、PCR陰性でもウイルスが局所に残っている可能性がある。局所で再増殖してウイルス量が多くなれば、再発してもおかしくない。これらの例では免疫機能は働いているので、ふたたび免疫応答が強まれば、同じ機序で治まるであろう。PCRが再度陽性となるのは若年者に多く、特異的なIgM、IgG抗体価が低かったとの報告もこの仮説を裏づける¹⁰⁾。

5. 若年者で発症、重症化が少ない。不顕性感染が多い

若年者では自然免疫が強く働いていると考えられる。20歳以下では、風邪コロナ罹患からの期間が短く、学校など集団生活で風邪コロナに接触する機会が多く、記憶免疫が強い可能性がある。IgG①やIgG②が強く働くため軽症が多く、IgG①が十分あれば不顕性感染となる。加齢によって、粘膜でのACE2の発現量やIgGFcBPの分泌量、性状が変わってくることも想定される。

6. 東アジアで罹患率が低く、重症者が少ない理由

BCG接種により自然免疫が強い説、生活習慣の違いによる説、CoV2と同系のコロナウイルスが地域的に流行したことがあり交差免疫がある説などがある。最後の説では、本機序の役割を想定すると解釈しやすい。

7. スーパースプレッダーの存在をIgGFcBP機序で説明する

コロナウイルスに対する交差免疫をまったく持たない、社交的でよくしゃべる人がスーパースプレッダーとなるかもしれない。IgG③ができるまで、ウイルスはIgGFcBPでコーティングされず増殖が抑制されないため、裸のCoV2排出が続く。たとえマスクをしていても、ウイルス自体は小さいのでマスクをすり抜けて拡散する。ウイルスがIgGFcBPと結合していれば、ムチンに埋もれた巨

大分子はマスクによって拡散が防がれる。

以上、IgGFcBP 機序を想定して COVID-19 の病態の謎を説明した。CoV2 が、インフルエンザウイルスと比較して症状発現に時間がかかること、風邪コロナウイルスと交差反応があること、全身に播種すると ADE を生じやすいこと、ACE2 が血管など多くの臓器に分布することが重要と思われる。



IgGFcBP 機序で説明される 他の病態

IgGFcBP 機序が成因に関係している可能性がある現象を列記してみる。

- ・無症状の病原性大腸菌の保菌者がいること
- ・開発途上国で旅行者は下痢をするが地元の人ではないこと
- ・インフルエンザの予防注射を繰り返している人

は、罹患率は少ししか低下しないが、軽い感冒症状や軽症で終わる(重症化しない)こと

- ・未熟児に新生児壊死性腸炎が多いこと
- ・ヘリコバクターピロリは胃粘膜の腸上皮化生の部位に存在しないこと
- ・杯細胞減少が特徴である潰瘍性大腸炎で炎症が持続すること



おわりに

ここに提唱した仮説に基づいて考えると、“役なし IgG”といわれている IgG のなかには、交差抗体として IgGFcBP と共同して働き生体防御に役立っているものがあるかもしれない。自然免疫、獲得免疫のみならず、IgGFcBP 機序を加えて解釈すれば、感染予防、血漿療法治療の時期、ワクチンの効果、副作用の理解、研究などに役立てるのではと期待される。

文献/URL

- 1) Kobayashi K et al. Identification of IgG Fc binding site in human intestinal epithelium. J Immunol 1989;143:2567-74.
- 2) Kobayashi K et al. The molecular configuration and ultrastructural locations of an IgG Fc binding site in human colonic epithelium. J Immunol 1991;146:68-74.
- 3) Kobayashi K et al. Distribution and partial characterization of IgG Fc binding protein in various mucin producing cells and body fluids. Gut 2002;51:169-76.
- 4) Kobayashi K et al. Detection of Fcγ binding protein antigen in human sera and its relation with autoimmune diseases. Immunol Lett 2001;79:229-35.
- 5) Harada N et al. Human IgGFc binding protein (FcγBP) in colonic epithelial cells exhibits mucin-like structure. J Biol Chem 1997;272:15232-41.
- 6) 小林研介, 日比紀文. 腸管上皮細胞における IgGFc レセプター. 医学のあゆみ 1997 ; 182 : 411-5.
- 7) Grifoni A et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Cell 2020;181:1489-501. e15.
- 8) Braun J et al. Presence of SARS-CoV-2 reactive T cell in COVID-19 patients and healthy donors. doi. org/10.1101/2020.04.17.20061440
- 9) Wu F et al. Neutralizing antibody responses to SARS-Cov-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. doi. org/10.1101/2020.03.30.20047365
- 10) Chen L et al. Clinical characteristics of recurrent-positive coronavirus disease 2019 after curative discharge a retrospective analysis of 15 cases in Wuhan China. doi. org/10.1101/2020.07.02.20144873

* * *