

(特集 COVID-19)SARS-CoV-2と免疫応答

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-07-13 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 加藤, 秀人, 柳沢, 直子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032842

特集 COVID-19

SARS-CoV-2 と免疫応答

東京女子医科大学医学部微生物学免疫学教室

カトウ ヒデヒト ヤナギサワ ナオコ
加藤 秀人・柳沢 直子

(受理 2020年12月7日)

COVID-19 Pandemic

SARS-CoV-2 and Immunological Response

Hidehito Kato and Naoko Yanagisawa

Department of Microbiology and Immunology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, Tokyo, Japan

Viruses require host cellular machinery for protein translation and replication. Upon proliferation, virions damage the cells and are released from the infected cells prior to infecting other cells. Acute inflammation is observed when host cells are damaged by infection. Receptors for SARS-CoV-2 on cells are distributed more widely than those specific for other viruses, resulting in a wide range of symptoms such as rhinitis, pneumonia, and enteritis. Typically, RNA viruses, including SARS-CoV-2, demonstrate high frequencies of gene mutations. Antigenic modulation due to genetic mutations in the spike protein causes cytokine storms due to strong activation of the innate immune system. This is similar to the phenomenon previously observed in highly pathogenic avian influenza. The proportion of severely ill patients due to COVID-19 varies from country to country. Factors that are responsible for the severity of the disease include antibody-dependent enhancement (ADE), BCG (Bacille de Calmette et Guérin) vaccination, and HLA (Human leukocyte antigen) type. ADE and HLA types may also contribute to the protective effect during an immune reaction including vaccine response against SARS-CoV-2.

Keywords: spike protein, ACE2, ADE, BCG, HLA

はじめに

ウイルスは細菌とは異なり自己増殖できないため、細胞に侵入（感染）し感染細胞の複製酵素等を利用して自身を複製し増殖する。増殖した後、細胞を傷害して細胞外に脱出し近隣の細胞に再感染したり、唾液や糞便、血液等を媒介として他の個体に感染したりする。増殖性が強いと細胞の障害も強くなり、これをウイルス毒性と呼ぶ。慢性感染では多く

の細胞は急性の障害を受けず、ウイルス遺伝子は感染細胞のDNAに挿入されたり（プロウイルス）、染色体外にエピソームとして保持されたりして、活性化刺激により再びウイルスが産生されるまで感染細胞の分裂と同調する。ヒトの遺伝子の少なくとも8%はプロウイルスやその残骸であると考えられている。Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)はコロナの呼称の由来となった

Corresponding Author: 加藤秀人 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学医学部微生物学免疫学教室
kato.hidehito@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.91.1_2

Copyright © 2021 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

特徴的な Spike Protein の変異により抗原性が変化したため、新型と呼ばれるが、常識を逸脱した特殊なウイルスではなく、生体は通常の免疫応答を行うことにより収束に向かうと考えられる。本稿では、SARS-CoV-2 の構造のみならず重症化を抑制する因子や、ワクチン開発の現状と問題点についても解説する。

ウイルスの特徴

ウイルスは自己増殖ができない微小粒子であり、巨大ウイルスが発見^{1)~3)}されるまでは電子顕微鏡でしか観察されないとされていた。一般的に、細菌の大きさが1~2 μm であるのに対しウイルスは0.038~1 μm であり、網目サイズが5 μm の一般的な不織布マスクはどちらも通過してしまうといわれている。最近の研究では、0.1 μm の SARS-CoV-2 は布マスクや不織布マスクを着用することでウイルスの吸い込み量を20~40% 減少させることができ、N95 マスクにおいては80~90% まで減少させることが分かった⁴⁾。

ウイルスの分類・命名機関である国際ウイルス分類委員会 (International Committee on Taxonomy of Viruses : ICTV) によると2019年現在、168の科 (families), 103の亜科 (subfamilies), 1,421の属 (genera), 68の亜属 (subgenera), 6,590の種 (species) に分類され⁵⁾、一つの種には複数のタイプ (血清型) が存在する。ヒトに風邪症状を引き起こすウイルスのうち一番多いのはピコルナウイルス科 (Family Picornaviridae) のライノウイルス (Rhinovirus) であるが、その中でも110種類のタイプがある。一般的に、ライノウイルスやその他多くのウイルス感染の症状は軽微であり、エボラウイルス (*Ebolavirus*) やエイズウイルス (*human immunodeficiency virus* : HIV), 狂犬病ウイルス (*Rabies lyssavirus*) のように致命的な感染を引き起こすウイルスは、ウイルス全体からすると極わずかである。ウイルス感染によって生じる症状は、ウイルスの感染部位 (ウイルス受容体発現部位) に依存する。例えば、狂犬病ウイルスの受容体は、ニコチン型アセチルコリン受容体であるため、神経細胞が障害されることによる神経症状 (伝達障害) であり、HIV の受容体は CD4 分子であるため、ヘルパー T 細胞を傷害することによる免疫不全を呈する。ウイルス受容体は、種によって発現部位と発現頻度が異なるため、ウイルス感染の特徴は種特異性と組織特異性である。しかしながら、細菌と同じように非特異的受容体を使用す

るウイルスも存在する。この特徴 (種特異性) のため、実験動物感染モデルを作成するには、対象となる実験動物にヒトウイルスを数週間から数か月の間感染し続けなくてはならない {馴化 (adaptation)}。SARS-CoV-2 は、in vitro ではサル腎細胞株、in vivo ではハムスターへの感染が確認されている⁶⁾。ヒトと同じ感染経路と症状を呈する動物としては、アカゲザルとカニクイザル、アフリカミドリザルが知られている^{7)~9)}。

ウイルスの分類

ウイルスは遺伝子タイプにより DNA ウイルスと RNA ウイルスに分類され、それぞれ一本鎖 (single strand : ss) と二本鎖 (double strand : ds) に分けることができる。ssRNA ウイルスは+極性を持つものと、-極性を持つものに分けられ (Table 1)⁵⁾、+RNA は mRNA として直接ウイルスタンパクを合成できるのに対し、-RNA は+RNA に転写した後でないとウイルスタンパクを合成することはできない。ウイルスは、感染細胞由来のエンベロープを持つものと持たないものに分類される。エンベロープはウイルスが感染した細胞の細胞膜であるため、ウイルスはエンベロープの遺伝情報を持たない。ウイルス遺伝子は、カプシドと呼ばれるタンパクにより守られており、カプシドは正20面型 (icosahedral) とらせん型 (helical) に分類される。SARS-CoV-2 のカプシドはらせん型である。

SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 はコロナウイルス科に属するウイルスで、ICTV によりウイルス名を SARS-CoV-2、疾患名を COVID-19 と命名された¹⁰⁾。コロナウイルスは α, β, γ, δ に分類され、α と β コロナウイルスは感染者の10~30% に気道・腸管感染を引き起こす。一般的な風邪症状を引き起こすウイルスのうち15~30% を占め、インフルエンザウイルスが4位なのに対しコロナウイルスはライノウイルスに次いで2位である。

コロナウイルス属のウイルスは感染細胞由来のエンベロープに包まれた+極性の ssRNA ウイルスである。エンベロープは主要な3種類の糖タンパク質 (Spike Protein, Envelope Protein, Membrane Protein) を保有し、C型インフルエンザウイルスと同様の Hemagglutinin esterase (HE) も少数ながら存在する (Figure 1)。インフルエンザウイルスとの構成上の相違点は、ssRNA の極性と分節・非分節 (インフルエンザウイルス : -鎖, 分節, コロナウイルス :

Table 1. Taxonomy of virus⁹⁾.

Nucleic acid	Naked or enveloped	Capsid	Family and major diseases			
DNA	ss	Naked	Parvoviridae Erythema infectiosum			
			Icosahedral	Adenoviridae Gastroenteritis	Papillomaviridae Papilloma	
	Herpesviridae Herpes	Hepadnaviridae HB				
	ds	Enveloped	Complex	Poxviridae Variola		
Rhabdoviridae Rabies				Orthomyxoviridae Influenza	Arenaviridae Lassa fever	
RNA	ss (-)	Helical	Paramyxoviridae Measles/Mumps/RS	Filoviridae Ebola virus disease	Bunyaviridae CCHF/SFTS	
			Coronaviridae SARS/MERS/COVID-19			
	ss (+)	Spherical	Flaviviridae DF/JE/YF			
			Togaviridae Rubella	Retroviridae AIDS/ATL		
	ds	Naked	Icosahedral	Caliciviridae HE/IG (Noro)	Picornaviridae polio/HA/Rhino	
				Reoviridae IG (Rota)		

Virus-derived RNA dependant RNA polymerase is utilized for mRNA synthesis complementary to the genome in single-strand (-)RNA virus. Complex capsids include helical and icosahedral structures.

ss, single-stranded; ds, double-stranded; CCHF, Crimea-Congo Hemorrhagic Fever; SFTS, severe fever with thrombocytopenia syndrome; JE, Japanese encephalitis; YF, Yellow fever; RS, respiratory syncytial; IG, infectious gastroenteritis; HA, HB, HE, hepatitis A, B, E; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; COVID-19, coronavirus disease 2019; ATL, adult T-cell leukemia-lymphoma. SARS, severe acute respiratory syndrome; MERS, middle east respiratory syndrome; DF, dengue fever.

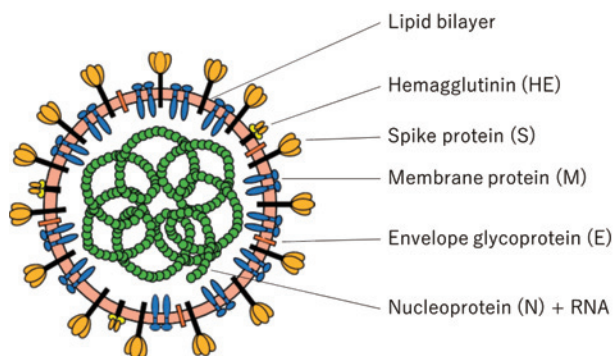


Figure 1. Structural diagram of SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 is a + ssRNA virus, in which the RNA is covered with a helical capsid. The envelope derived from the infected cell consists of three major glycoproteins, namely, spike protein (S), an envelope protein (E), and membrane protein (M), and a small number of haemagglutinin esterases (HE), similar to those observed in type C influenza virus.

+鎖, 非分節) および構成タンパクの種類 (感染細胞が異なる)である。一般的にRNAウイルスは突然変異による塩基置換が起こりやすく、遺伝子情報は

絶え間なく変化する。分節型 ssRNA と非分節型 ssRNA では、非分節型 ssRNAの方が抗原シフト (分節同士の入れ替え)による変異のない分ウイルス変異は少ないといえる。SARS-CoV-2はコロナの呼称の由来となった特徴的な Spike Proteinの変異により抗原性が変化した¹¹⁾¹²⁾。さらに、強力な interferon (IFN)抑制遺伝子を持つ¹³⁾ため増殖しやすく、スペイン風邪や高病原性鳥インフルエンザ感染症と同様に自然免疫系の強力な活性化に伴うサイトカインストームが生じる^{14)~18)}傾向があるようだ。SARS-CoV-2は、Spike Proteinと宿主細胞に発現する angiotensin converting enzyme (ACE) 2が結合した後、感染細胞表面の transmembrane protease/serine (TMPRSS) 2の作用により細胞内に侵入する (Figure 2)¹⁹⁾²⁰⁾。したがって、コロナウイルスの感染には ACE2と TMPRSS2の同時発現が必要²¹⁾であり、それらの分子は、ヒトインフルエンザウイルスの受容体およびプロテアーゼの発現が上部気道の上皮細胞に限定されるのに対し、鼻腔、気管支、肺実質、食道、回腸、大腸、前立腺、角膜の広範囲に発

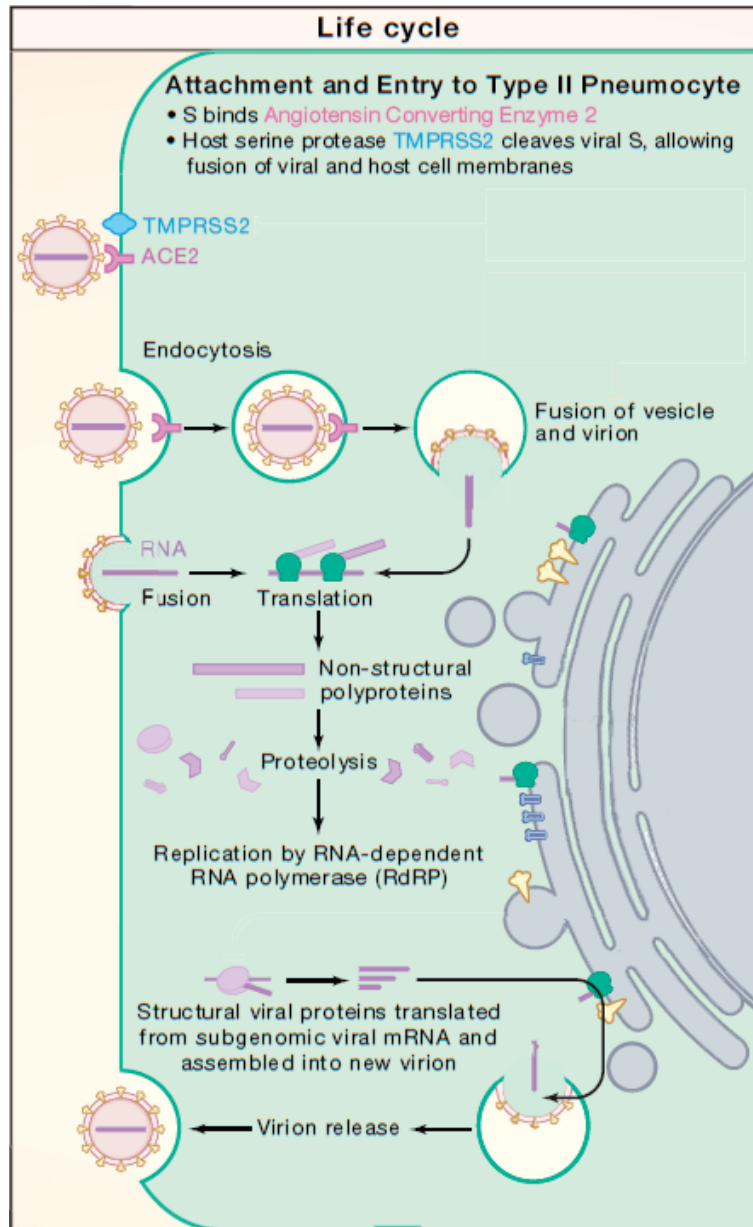


Figure 2. Life cycle of the coronavirus.

The spike protein binds to the ACE2 enzyme on the plasma membrane of type 2 pneumocytes and intestinal epithelial cells. After binding, the spike protein is cleaved by a host membrane serine protease, TMPRSS2, facilitating viral entry. Modified from reference 20.

現する²²⁾。そのため、自然免疫系の活性化に伴う発熱はインフルエンザと共通であるが、鼻炎や肺炎、腸炎といった広範囲な症状を呈する。

ウイルス干渉 (interference)

一種類のウイルスに感染すると、他のウイルスには感染しづらくなるウイルス干渉と呼ばれる現象は古くから知られており、ウイルス干渉の原因究明の結果、他のウイルスの増殖を抑制する物質が発見されIFNと命名された²³⁾。現在のType I IFNである。ウイルス干渉が起きる原因は、最初のウイルス感染

による自然免疫の活性化によって産生されたType I IFNが次に感染したウイルスの増殖を抑制するほかに、最初に感染したウイルスが、感染細胞の増殖・転写系酵素を消費してしまうために、増殖系酵素の奪い合いが生じる可能性も考えられている。インフルエンザウイルスとコロナウイルスの競合では、+RNAと-RNAの違いにより、直接タンパク合成のできる+RNAを持つコロナウイルスが勝利すると推測されるとともに、IFN抑制遺伝子を持つか持たないかでも勝利するウイルスは違ってくる。近年、

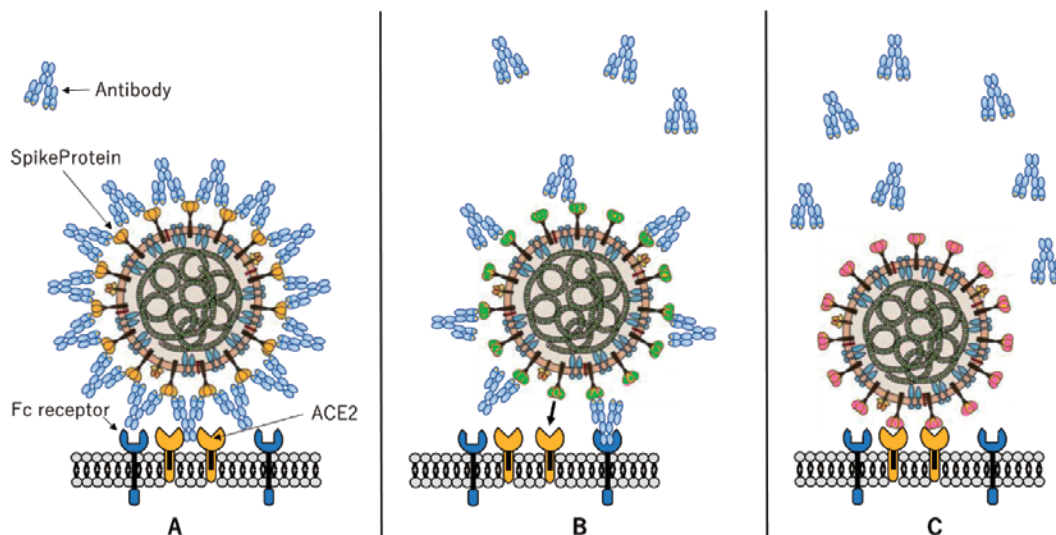


Figure 3. Fc-dependent antibody-dependent enhancement (ADE) hypothesis in SARS-CoV-2 infection.

Antibody-dependent enhancement (ADE) hypothesis.

A. Specific antibodies targeting viral surface proteins (yellow) bind to and neutralize the virus. This promotes viral entry into host phagocytes and blocks their attachment to the cell surface viral receptor.

B. Interplay of the cell surface Fc receptor with the viral epitope-bound antibodies promotes viral infection of the target cells (ADE). Incomplete binding of the mutated viral ligand (green) to antibodies promotes exposure of the viral epitopes to the cell surface receptors, leading to enhanced invasion of the virus to the target cells.

C. Viral infection is mediated by host cell surface receptors. Mismatched antibodies are incapable of blocking viral epitopes (pink), thereby accelerating subsequent infection.

インフルエンザウイルス感染とライノウイルス感染の干渉が観察された²⁴⁾。ライノウイルスと同じ+ssRNA ウイルスである SARS-CoV-2 の流行も同様の干渉が起きると予想される。実際、日本では2019年の冬にインフルエンザは流行せず、代わりにCOVID-19が流行した。

重症化を制御する因子

1. 抗体依存性感染増強 (antibody-dependent enhancement : ADE)

ADE はワクチン接種後の重症化や、別タイプ(血清型) ウイルスの2次感染後の重症化を説明するために立てられた仮説である^{25)~27)}。最初にわかりやすい例で説明する。血清型(抗原型)が2種類以上存在するウイルスにおいて、最初に1型ウイルスに感染し免疫が成立した後に2型ウイルスに感染すると重症化することが知られている。1型ウイルスに感染し中和抗体が産生されると2度目に同じ1型ウイルスに感染しても、ウイルス抗原は中和抗体により完全に中和されるため感染は成立しない(**Figure 3-A**)が、2度目に感染したウイルスが2型であった場合、1型と2型では抗原性が少し違うため、中和抗体

は、2型ウイルスを完全には中和できず、ウイルス抗原が露出してしまふ(**Figure 3-B**)。ウイルスに弱く結合した抗体は、感染細胞のFc受容体に結合してウイルスと細胞を接近させるため、ウイルス抗原と細胞上のウイルス受容体が結合する頻度が、通常の感染の場合より多くなる(**Figure 3-B**)。結果、免疫が成立した後に抗原性の少しだけ違うウイルスに感染した場合は重症化する。SARS-CoV-2感染の際は、TMPRSS2がウイルスのエンベロープに作用することで細胞膜との融合(脱殻)が生じる。中和抗体がSpike Proteinに強固に結合している場合(**Figure 3-A**)、ウイルスが貪食されてもTMPRSS2はSpike Proteinに作用することができず、脱殻は生じない。それに対し変異Spike Proteinの場合は、前述の機構(**Figure 3-B**)により、ACE2とTMPRSS2がそれぞれSpike Proteinに作用して感染(脱殻)が成立する。現在主流を占めているADE仮説の原理は、ウイルスを認識する非特異的な分子{leukocyte immunoglobulin (Ig) like receptor (LILR)}やFc受容体から、抗ウイルス作用のあるType I IFN抑制シグナルや、抑制性サイトカインである inter-

leukin (IL)-10 発現シグナルが伝達されるために、抗ウイルス効果が抑制されウイルス増殖が増加するというものである。SARS-CoV-2 において、80 種類の Spike Protein 自然変異および人工変異バリエーションの抗原性を分析したところ、中和抗体の反応性が変化していることが分かった²⁸⁾。各国で変異型のタイプが異なる²⁹⁾³⁰⁾ことを加味すると、ADE により重症化が異なることが推測される。

2. Bcille de Calmmette et Guerin (BCG) : 自然免疫系活性化による抑制

1990 年アフリカにおいて、小児の結核による死亡率を低減させる目的で BCG 接種が実施されたが、結核以外にもウイルス性肺炎による死亡率をも減少させることが判明した³¹⁾。これが発端となり、2011 年に Trained Immunity 仮説が提唱され³²⁾、多くの研究が実施された。その結果 2016 年には、BCG 接種はエピジェネティック（塩基配列の変化を伴わず継承される遺伝子発現あるいは細胞表現型の変化）により、自然免疫系システムが侵入した異物に素早く反応することが判明し³³⁾、2018 年には、BCG 接種が黄熱ウイルスワクチン株による感染を抑制できることが実験的に証明された³⁴⁾。BCG の繰り返し刺激により IL-1 β をコードするクロマチンがほどけ、産生されやすくなっている (Trained Immunity) ことが示唆される³⁵⁾。IL-1 β は抗ウイルス効果のある Type I IFN の産生を誘導するため³⁶⁾、不特定のウイルス増殖を抑制していると推測される。これらの研究は SARS-CoV-2 パンデミック以前の研究のため、SARS-CoV-2 を対象としていないが、近年の疫学的調査と合わせて考えると Trained Immunity による SARS-CoV-2 感染の重症化抑制の可能性は高いと思われる。BCG は生ワクチンであるため、15 歳頃までは生体内で増殖し続け Trained Immunity 状態を保つと思われるが、それ以降 Trained Immunity 状態が継続されるかは不明である。高齢者で重症者が多いことは、BCG 接種による Trained Immunity が、高齢により無効化された結果なのかもしれない。疫学的調査でも、BCG ワクチン中の生菌数の多い日本株やロシア株をワクチンとして用いている国では、100 万人あたりの SARS-CoV-2 による死者数が少ない傾向がみられる^{37)~39)}。さらに「後ろ向き観察研究」では BCG 接種率が 10% 増えると、コロナウイルス感染による死亡率が 10.4% 減少すると報告されている⁴⁰⁾。免疫力低下およびステロイド治療中の者を除外した「前向き臨床研究」では、65 歳以上の BCG

(1,331 株) 接種は安全で、ウイルスによる呼吸器感染症に対する予防効果が確認されている⁴¹⁾。一方で、BCG が日本・ロシア株かデンマーク株かは記載されていないものの、1955~82 年は BCG 接種が実施され、82 年以降は結核蔓延地域からの移民にのみ BCG 接種が行われているイスラエルにおいて、1979~81 年生まれ(39~41 歳)の 3,064 名と、1983~85 年生まれ(35~37 歳)の 2,809 名において SARS-CoV-2 陽性率を比較した結果、BCG 接種の効果は確認できなかったとの報告もある⁴²⁾。WHO は、BCG の COVID-19 重症化予防効果は十分に証明されておらず、臨床的関連性は不明だとして、COVID-19 の重症化を予防するための BCG 接種を推奨していない⁴³⁾。

3. ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) : 抗原提示能による制御

ウイルスが細胞に感染すると、その抗原はペプチドに分解され抗原提示細胞の主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex : MHC, ヒトでは HLA) に提示され、ウイルス抗原特異的細胞傷害性 T 細胞 (Tc) が活性化して自己 MHC 上に抗原を提示している細胞を傷害する (MHC 拘束性)。ウイルス抗原に対する Tc 活性の強弱は MHC のタイプに依存するため、異なる MHC タイプが、ウイルス感染症の重症化を左右している可能性がある。HLA-B35 を保持している HIV 感染者は、HLA-B35 拘束性 Tc の誘導ができないため、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) 発症が早いことが知られており、HLA-B35 と HIV 抗原ペプチドの相性が悪い (HLA-B35 の抗原提示力が弱い) ことを示している⁴⁴⁾。逆に AIDS 発症が遅い患者は HLA-B57、-B27 との相関がある⁴⁵⁾⁴⁶⁾。SARS-CoV の感染においても、HLA-B*4601, HLA-B*0703, HLA-DR B1*1202⁴⁷⁾, HLA-Cw*0801⁴⁸⁾ など、多数の HLA 多型が感受性と相関していることが報告されている。SARS-CoV-2 感染と HLA 感受性との相関は現在調査中で、まだ結果は出ていない。

SARS-CoV-2 ワクチン開発の現状と問題点

WHO によると、2020 年 10 月 19 日現在、臨床試験を実施している COVID-19 ワクチン候補は 42 種類あり、そのうち 10 種類が最終段階の phase 3 である (Table 2)⁴⁹⁾。ワクチンの種類は、ウイルスベクターワクチン、RNA ワクチン、DNA ワクチン、組み換えタンパクワクチン、不活化ワクチンである。このうち、ウイルスベクター、RNA、DNA ワクチン

Table 2. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines in phase 3 compiled by WHO (October 19, 2020) ⁴⁹⁾.

COVID-19 Vaccine developer/manufacturer	Vaccine platform	Type of candidate vaccine	Number of doses	Timing of doses	Route of administration
Sinovac	Inactivated	Inactivated	2	0, 14 days	IM
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0, 21 days	IM
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0, 21 days	IM
University of Oxford/AstraZeneca	Non-Replicating Viral Vector	ChAdOx1-S	1		IM
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	1		IM
Gamaleya Research Institute	Non-Replicating Viral Vector	Adeno-based (rAd26-S+rAd5-S)	2	0, 21 days	IM
Janssen Pharmaceutical Companies	Non-Replicating Viral Vector	Ad26COVS1	2	0, 56 days	IM
Novavax	Protein subunit	Full length recombinant SARS CoV-2 glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M	2	0, 21 days	IM
Moderna/NIAID	RNA	LNP-encapsulated mRNA	2	0, 28 days	IM
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	RNA	3 LNP-mRNAs	2	0, 28 days	IM

はウイルス感染を模倣したもので、自然免疫系も刺激すると同時に細胞性免疫を活性化する type 1 helper T cell (Th1) および液性免疫を活性化する follicular helper T cells (Tfh) も誘導できる。それに対し組み換えタンパクと不活化ワクチンは、Tfh は誘導できるが自然免疫系も Th1 も誘導しにくい。アジュバントとともに投与する必要がある。このうち、ウイルスベクターワクチンはいずれも複製遺伝子欠損株なので、ウイルス増殖による感染細胞の細胞死は生じない。しかし、組み換えタンパクは合成されるので、Th1 の誘導も可能となり、ウイルス感染に最も近く、効果が期待される。アストラゼネカ社のワクチンは、ヒト血清中に抗チンパンジーアデノウイルス抗体が存在しない理由で、チンパンジーアデノウイルスを用いている⁵⁰⁾。カンシノ社のウイルスベクターワクチンは、生体内で抗体に排除されることの少ないヒト 5 型アデノウイルスベクター（遺伝子治療において一般的に使用されているウイルスベクター）を使用している⁵¹⁾。このベクターは 2014 年にエボラワクチンとして最初に使用され、安全性および免疫原性は中国およびシエラレオネで実証されている。両者とも試験結果は良好⁵⁰⁾⁵¹⁾である。

臨床試験が終了してワクチンが市販されるようになって、前述したように HLA と抗原との相性やウイルスの抗原性の違いによる ADE の惹起により、ワクチンが効く人や効かない人、かえって増悪する人が出現する可能性を留意すべきである。

おわりに

SARS-CoV-2 は構造的にも他のコロナウイルスと差異はなく、通常の免疫応答が惹起されることも確認されている⁵²⁾。ウイルスの構造と性質における詳細な研究がなされており、ワクチン実用化への期待が高まる。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) **La Scola B, Audic S, Robert C et al:** A giant virus in amoebae. *Science* **299**: 2033, 2003
- 2) **Philippe N, Legendre M, Doutre G et al:** Pandoraviruses: amoeba viruses with genomes up to 2.5 Mb reaching that of parasitic eukaryotes. *Science* **341**: 281–286, 2013
- 3) **Takemura M:** Morphological and taxonomic properties of *Tokyo*virus, the first *Marseilleviridae* member isolated from Japan. *Microbes Environ* **31** (4): 442–448, 2016
- 4) **Ueki H, Furusawa Y, Iwatsuki-Horimoto K et al:** Effectiveness of Face Masks in Preventing Airborne Transmission of SARS-CoV-2. *mSphere* **5** (5): e00637-20, 2020. doi: 10.1128/mSphere.00637-20
- 5) **International Committee on Taxonomy of Viruses:** Virus Taxonomy: 2019 Release. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (Accessed October 10, 2020)
- 6) **Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M et al:** Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci USA* **117** (28): 16587–16595, 2020
- 7) **Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN et al:** Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature* **585**: 268–272, 2020

- 8) **Muñoz-Fontela C, Dowling WE, Funnell SGP et al:** Animal models for COVID-19. *Nature* **586**: 509–515, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2787-6
- 9) **Rockx B, Kuiken T, Herfst S et al:** Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science* **368**: 1012–1015, 2020
- 10) **Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses:** The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* **5**: 536–544, 2020
- 11) **Konno Y, Kimura I, Uriu K et al:** SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is increased by a naturally occurring elongation variant. *Cell Rep* **32**: 108185, 2020, doi: 10.1016/j.celrep.2020.108185
- 12) **Kobasa D, Jones SM, Shinya K et al:** Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature* **445**: 319–323, 2007
- 13) **Wrapp D, Wang N, Corbett KS et al:** Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* **367**: 1260–1263, 2020
- 14) **Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA et al:** Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* **181**: 281–292.e6, 2020
- 15) **Ishikawa T:** Clinical Preparedness for Cytokine Storm Induced By the Highly Pathogenic H5N1 Influenza Virus. *J Pharmacogenom Pharmacoproteomics* **3** (6): 1000e131, 2012, doi: 10.4172/2153-0645.1000e131
- 16) **Beigel JH, Farrar J, Han AM et al:** Avian influenza A(H5N1)infection in Humans. *N Engl J Med* **353**: 1374–1385, 2005
- 17) **Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV et al:** Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* **310**: 77–80, 2005
- 18) **Imai Y, Kuba K, Neely GG et al:** Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell* **133**: 235–249, 2008
- 19) **Oberfeld B, Achanta A, Carpenter K et al:** Snapshot: COVID-19. *Cell* **181**: 954–954.e1, 2020
- 20) **Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al:** SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **181**: 271–280.e8, 2020
- 21) **Matsuyama S, Nao N, Shirato K et al:** Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **117** (13): 7001–7003, 2020
- 22) **Sungnak W, Huang N, Bécavin C et al:** SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* **26**: 681–687, 2020
- 23) **Isaacs A, Lindenmann J:** Virus interference. I. the interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **147**: 258–267, 1957
- 24) **Wu A, Mihaylova VT, Landry ML:** Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study. *Lancet Microbe* **1**: e254–e262, 2020, doi: 10.1016/S2666-5247(20)30114-2
- 25) **Takada A, Kawaoka Y:** Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and in vivo implications. *Rev Med Virol* **13**: 387–398, 2003
- 26) **Taylor A, Foo S-S, Bruzzone R et al:** Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections. *Immunol Rev* **268**: 340–364, 2015
- 27) **Smatti MK, Al Thani AA, Yassine HM:** Viral-Induced Enhanced Disease Illness. *Front Microbiol* **9**: 2991, 2018
- 28) **Li Q, Wu J, Nie J et al:** The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell* **182**: 1284–1294.e9, 2020
- 29) **Forster P, Forster L, Renfrew C et al:** Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci USA* **117** (17): 9241–9243, 2020
- 30) **Genomic epidemiology of novel coronavirus —Global subsampling.** 2020. <https://nextstrain.org/ncov/global> (Accessed October 10, 2020)
- 31) **Kristensen I, Aaby P, Jensen H:** Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *BMJ* **321**: 1435–1438, 2000
- 32) **Mihai GN, Jessica Q, Jos WM van der M:** Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe* **9**: 355–361, 2011
- 33) **Netea MG, Joosten LAB, Latz E et al:** Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science* **352** (6284): aaf1098, 2016
- 34) **Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B et al:** BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe* **23**: 89–100.e5, 2018
- 35) **Khader SA, Divangahi M, Hanekom W et al:** Targeting innate immunity for tuberculosis vaccination. *J Clin Invest* **129** (9): 3482–3491, 2019
- 36) **Aarreberg LD, Wilkins C, Ramos HJ et al:** Interleukin-1 β Signaling in Dendritic Cells Induces Antiviral Interferon Responses. *mBio* **9** (2): e00342-18, 2018
- 37) **Miyasaka M:** Is BCG vaccination causally related to reduced COVID-19 mortality? *EMBO Mol Med* **12**: e12661, 2020, doi: 10.15252/emmm.202012661
- 38) **Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K et al:** Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced mortality for COVID-19. *medRxiv* 2020, doi: 10.1101/2020.03.24.20042937
- 39) **Akiyama Y, Ishida T:** Relationship between COVID-19 death toll doubling time and national BCG vaccination policy. *medRxiv* 2020, doi: 10.1101/2020.04.06.20055251
- 40) **Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C:** BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc Natl Acad Sci USA* **117** (30): 17720–17726, 2020
- 41) **Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsilika M, Moorlag**

- S et al:** Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly. *Cell* **183**: 315–323.e9, 2020
- 42) **Hamiel U, Kozer E, Youngster I:** SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA* **323** (22): 2340–2341, 2020
- 43) **World Health Organization:** Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. 2020. [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-(bcg)-vaccination-and-covid-19) (Accessed October 10, 2020)
- 44) **Tomiyama H, Miwa K, Shiga H et al:** Evidence of presentation of multiple HIV-1 cytotoxic T lymphocyte epitopes by HLA-B*3501 molecules that are associated with the accelerated progression of AIDS. *J Immunol* **158**: 5026–5034, 1997
- 45) **Kawashima Y, Pfafferoth K, Frater J et al:** Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. *Nature* **458**: 641–645, 2009
- 46) **Murakoshi H, Akahoshi T, Koyanagi M et al:** Clinical Control of HIV-1 by Cytotoxic T Cells Specific for Multiple Conserved Epitopes. *J Virol* **89** (10): 5330–5339, 2015
- 47) **Keicho N, Itoyama S, Kashiwase K et al:** Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe acute respiratory syndrome in the Vietnamese population. *Human Immunol* **70**: 527–531, 2009
- 48) **Chen YMA, Liang S-Y, Shih Y-P et al:** Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003. *J Clin Microbiol* **44** (2): 359–365, 2006
- 49) **World Health Organization:** Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (Accessed October 10, 2020)
- 50) **Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK et al:** Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* **396**: 467–478, 2020
- 51) **Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H et al:** Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* **395**: 1845–1854, 2020
- 52) **Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI et al:** Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* **181**: 1489–1501.e15, 2020