

3. 新型コロナウイルス特異的 T 細胞の懸念すべき変異株に対する 抗原認識機構

本園 千尋

熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター 感染予防部門 感染免疫学分野

細胞傷害性 T 細胞 (CTL) は様々なウイルスの感染制御に重要な役割を果たしている。CTL はウイルス感染細胞を認識し、それらを殺傷することでウイルスを排除する。最近の研究により CTL が COVID-19 の感染制御にも重要な役割を果たしていることが明らかになってきている。しかしながら、ウイルス側も進化を続けており、T 細胞による細胞性免疫がウイルス抗原変異に対して応答性を維持出来るか否かについて依然として不明な点が多い。我々は、懸念すべき変異株であるデルタ株のスパイクタンパク質の L452R 変異がウイルスの感染性を高め、T 細胞の認識から逃れることを明らかにした。一方で、その後に出現したオミクロン BA.1 株が有する抗原の N 末端近傍の G446S 変異は、ウイルス感染細胞の抗原提示能を高めることで、逆に、T 細胞の抗ウイルス活性増強に寄与することを見出した。このように、ウイルスに対する T 細胞応答を抗原特異的 T 細胞レベルで明らかにすることによって、新たなウイルス / 変異株に対する T 細胞応答を予測することが可能になり、T 細胞を標的とした新たなワクチンならびに免疫療法の開発に発展すると期待される。

1. はじめに

2019 年に突如出現した SARS-CoV-2 によるパンデミックに対して、わずか 1 年あまりで中和抗体の誘導を主目的とした SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に対するワクチン開発が進み、ワクチン接種によって新型コロナウイルスの感染防御ならびに重症化軽減などの著しい効果を発揮し、ウイルス感染症に対するワクチン研究に大きな進歩をもたらした。その一方で、ウイルス側も進化を続けている。実際に、ワクチンによって誘導した中和抗体から逃避する「懸念すべき変異株」が世界各地で流行し、特に液性免疫を担っている中和抗体からの免疫逃避が依然として大きな問題となっている。SARS-CoV-2 に対する細胞性免疫の重

要性もパンデミック当初より示唆されていたものの、その実験系の複雑性から中和抗体に比べるとその研究スピードが大きく遅れており、パンデミックから 4 年を経過した現在において、ようやく細胞性免疫が新型コロナウイルスの感染制御に重要であることを示すデータが蓄積してきている。本稿では、最近明らかになってきた SARS-CoV-2 に対する細胞性免疫の感染制御における役割ならびに T 細胞の変異株に対する抗原認識機構について、我々の最新の知見も加えながら解説していく。

2. ヒト T 細胞の抗原認識機構

細胞傷害性 T 細胞 (CTL) は様々なウイルスの感染制御に重要な役割を果たしている。CTL はウイルス感染細胞表面の HLA (human leukocyte antigen: ヒト白血球抗原) クラス I 分子に提示されたウイルスタンパク質由来の抗原ペプチド (エピトープ) を認識し、それらを殺傷することでウイルスを排除する (図 1)。中和抗体はウイルス粒子の外側のタンパク質に結合するのに対して、CTL は細胞内のウイルスタンパク質由来の抗原を異物として認識する特徴を有している。またその抗原ペプチドを提示する HLA 分子は、ヒトゲノムで最も多型性に富む領域にコードされており、一人ずつ異なったアレルの組み合わせで構

連絡先

〒 860-0811

熊本市中央区本荘 2-2-1

熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター

感染予防部門 感染免疫学分野

TEL: 096-373-6824

FAX: 096-373-6825

E-mail: motozono@kumamoto-u.ac.jp

ウイルス特異的CD8陽性T細胞

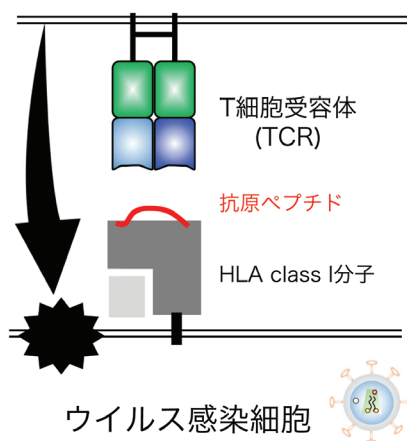


図1 T細胞の抗原認識機構

T細胞はT細胞受容体（TCR: T cell receptor）を介してHLA class I分子に提示されたウイルスタンパク質由来の抗原ペプチドを認識し、感染細胞を殺傷する

成されている。そのうえ、個々のHLAアレルによって抗原ペプチドを結合する領域の構造が異なるため、HLA分子ごとに提示できる抗原ペプチドの配列（コードするタンパク質の領域やその長さなど）が違っている。このため、ウイルスに対するT細胞の応答の特性はHLAアレルに依存する（HLA拘束性）^{1,2)}。実際にHIV-1感染症においては、AIDSの病態とHLAアレルに相関があることが知られており、HLA-B27やHLA-B57などはAIDS発症遅延と関連する³⁾。またそれらのHLA拘束性T細胞のうち、一部の抗原特異的T細胞応答がHIV感染細胞に対して高い抗ウイルス活性を有しており⁴⁾、機能的な抗原特異的T細胞がHLAアレルとAIDS病態との相関を説明する要因の一つとして考えられている。

2. SARS-CoV-2に対するヒト細胞性免疫の解析

細胞性免疫応答の解析には、T細胞画分が含まれる末梢血単核球（PBMCs）が必要である。ウイルス感染者ならびにワクチン接種者から採血した血液から密度勾配遠心分離によってPBMCsを分離した後、実験を行うまで液体窒素タンクで凍結保存する。抗原特異的T細胞の解析については、各ドナーのHLAアレルを明らかにしておく必要がある。このようにT細胞の解析には、血清・血漿を用いた中和抗体の実験に比べると、手間と時間、コストが掛ってしまう一面がある。経験的にPBMCsの質（細胞数や生存率）が実験結果に大きく影響するため、良い成果を得るためには、細胞を良い状態で保存することが必要不可欠である。またドナーの採血量にも限りがあるため、最小限の細胞で最大限の成果を得るための実験計画ならびにそれを確実に実行するための実験技術・経験も必要になる。

ウイルスに対する全体のT細胞応答の解析には、ウイルスタンパク質由来のオーバーラップペプチドを用いてIFN- γ ELISpotや活性化マーカー（CD69やCD137など）の発現上昇を指標とした解析が行われている。COVID-19においても、当初、これらの解析によってSARS-CoV-2に対するT細胞応答は重症度と相関することが明らかになってきた^{5,6)}。しかしながら、これらの解析方法は、網羅的に様々な領域の抗原に応答するT細胞応答の頻度を解析することが出来る一方で、T細胞の質的な機能の違いについては明らかにすることが出来ない。より高解像度でのT細胞の機能解析には、HLA拘束性ならびに免疫原性の高いT細胞抗原の同定し、抗原特異的なT細胞応答レベルで解析することで、はじめて、新型コロナウイルスに対するT細胞の感染制御への役割を解析することが可能になる。

3. 細胞性免疫のSARS-CoV-2に対する感染制御

パンデミック当初よりSARS-CoV-2に対するT細胞応答は重症度と相関することが示された^{5,6)}。COVID-19非感染者においてもSARS-CoV-2タンパク質由来のオーバーラップペプチドに対する応答が認められることも明らかになっており、これは、感染前に、SARS-CoV-2に交差反応するT細胞がすでに存在していたことを示唆している^{6,7)}。1つの仮説として、風邪コロナウイルスに対する記憶T細胞がSARS-CoV-2に対して交差反応性を有する可能性が考えられており、ヒトT細胞がもともと有する交差反応性が広くコロナウイルスの制御ならびに重症化抑制に働く可能性が示唆された。その仮説を実証するように、2023年にHLA-B15がCOVID-19の無症状化と相関することが

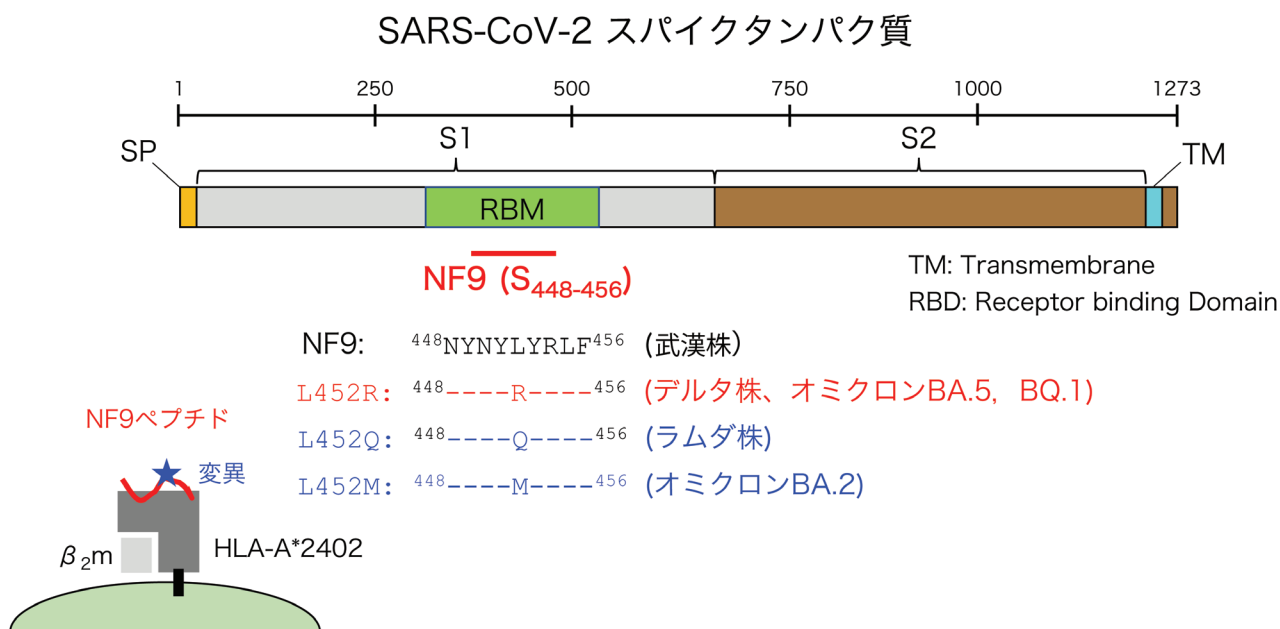


図2 スパイクタンパク質由来 NF9 の配列とその抗原内に認められる変異

NF9 の 5 番目には R, Q, M などの変異が認められる

明らかになった⁸⁾。このことは、HLA-B15 拘束性 T 細胞がウイルスの感染制御に直接関係することを強く示唆している。著者らは、HLA-B*15:01 拘束性でスパイクタンパク質由来の NQK-Q8 (NQKLIANQF) 特異的 T 細胞が高頻度で検出されることを見出し、それらは風邪コロナウイルスである HKU1-CoV ならびに OC43-CoV 由来で 8 番目が 1 アミノ酸のみ異なる NQK-A8 (NQKLIANAF) に対して交差反応性を有していることを発見した。さらにプレパデミックの検体でも検証を行い、どちらの抗原にも認識を示す T 細胞が HLA-B*15:01 陽性のドナーにおいて高頻度で存在していた。以上から、風邪コロナウイルスに交差反応性を示す HLA-B15 拘束性 T 細胞が新型コロナウイルスの感染制御に重要な役割を果たす可能性が示された。最近では重症化の COVID-19 患者を対象とした SARS-CoV-2 特異的 T 細胞を利用した免疫療法の開発も進められており⁹⁾、今後、T 細胞を標的とした新たなワクチンならびに免疫療法の開発が進むと期待されている。

4. ウイルスの CTL からの免疫逃避

上述したように、COVID-19 においても T 細胞の重要性が明らかになってきているが、ウイルス側も進化を続けており、ウイルスによる T 細胞からの免疫逃避の懸念も残っている。特にウイルスの T 細胞からの免疫逃避については慢性ウイルス感染症である HIV-1 感染症で多くの研究成果が蓄積されている。HIV-1 は変異性の高いウイルスであり、特定の HLA アリルと相関性のある HIV 変異が多く同定されている。その変異の一部には T 細胞抗原

内に位置しているものがあり、ウイルスがそれらの変異を獲得することによって、抗原と HLA 分子との結合、ならびに抗原ペプチド/HLA 複合体と T 細胞受容体 (TCR: T cell receptor) との相互作用を低下させることにより、直接的に CTL の認識から逃れていることが明らかになっている¹⁰⁾。また抗原内だけでなくその周辺領域に位置する変異についても、ウイルス感染細胞内でのウイルスタンパク質の分解や抗原のプロセッシングを変化させることで抗原の生成を低下させることにより、間接的に CTL からの認識を逃れる分子機序も明らかになっている^{11,12)}。さらには T 細胞による選択圧によって生体内で選択された HIV-1 の逃避変異が集団レベルで蓄積していることも明らかになっている^{13,14)}。

5. 新型コロナウイルスの感染性を高め、細胞性免疫から逃避する SARS-CoV-2 スパイクタンパク質 L452R 変異の同定

我々は日本での第 2 波の時期から、九州大学病院、熊本大学病院、九州医療センター、都立駒込病院の協力のもと COVID-19 回復者の検体を用いて、SARS-CoV-2 に対する T 細胞応答についての研究を続けてきた。その過程で、世界でも高頻度で、且つ、日本人の約 6 割が保有している HLA-A*24:02 に提示される免疫原性の高い SARS-CoV-2 スパイクタンパク質由来の抗原 NF9/A24 (S₄₄₈₋₄₅₆: NYNYLYRLF) を同定することに成功した。大変興味深いことに、NF9 の配列はスパイクタンパク質の Receptor binding Domain (RBD) に位置していた。RBD はヒト ACE2 (アンジオテ

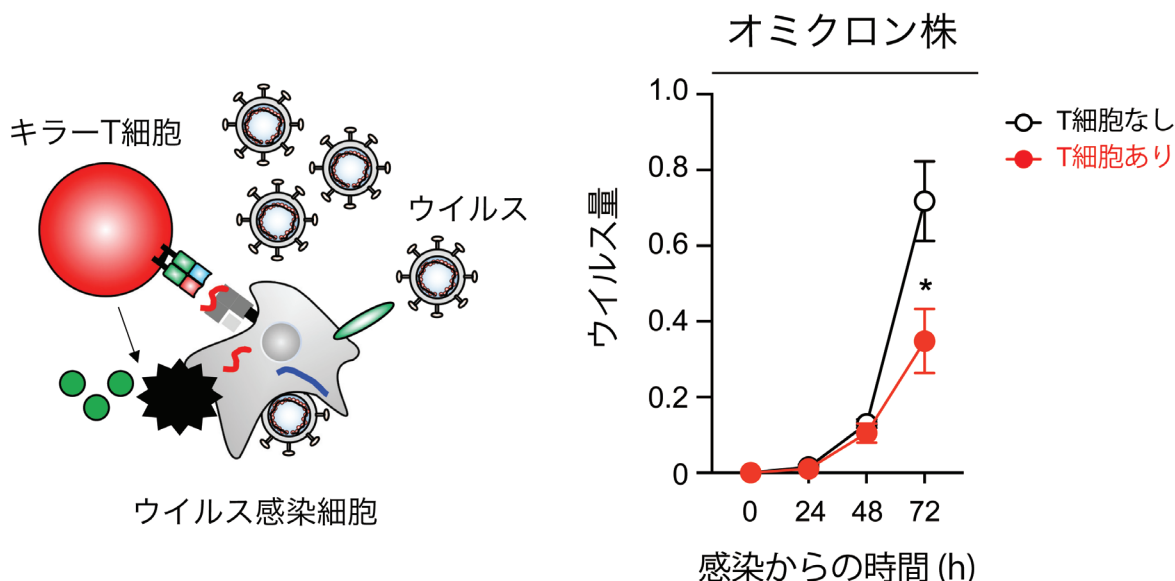


図3 T細胞の抗ウイルス機能評価系

T細胞によるウイルスの複製阻害効果を定量する方法

ンシン変換酵素 II, 新型コロナウイルスの受容体) との結合に重要で、且つ、中和抗体からの標的となる領域であり、SARS-CoV-2 変異株の間で非常に変異性の高い領域である。そこで NF9 の抗原部位に変異がないか注意深く調べたところ、当時、カリフォルニア州で報告されたイプシロン株とインドで見つかったデルタ株において、NF9 抗原の 5 番目に L から R の変異 (L452R) を見出した (図 2)。この変異は、後に Omicron BA.5 や BQ.1 株にも認められており、変異株によって選択される特徴的な変異の一つである。COVID-19 回復者から誘導した NF9/A24 特異的 T 細胞を用いて L452R 含む変異ペプチド NF9-5R (NYNYRYRLF) に対する T 細胞の認識を調べたところ、T 細胞の認識能が顕著に低下することが明らかになった¹⁵⁾。それだけでなく、L452R 変異は、スパイクタンパク質と ACE2 との結合を高めることによって、細胞融合、感染性を高め、結果として、ウイルスの増殖能を高めるといったウイルス側にとって有利な変異であることが明らかになった。つまり、L452R 変異はウイルスの感染性を高め、且つ、細胞性免疫から逃避する「宿主にとって好ましくない変異」の代表例であった。この研究成果には、筆者を含め、大学院生時代から同じ領域で切磋琢磨してきた同年代の若手ウイルス学研究者で構成される G2P-Japan コンソーシアム (The Genotype to Phenotype Japan) が大きく貢献している。

SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の T 細胞からの免疫逃避については、2022 年に世界で高頻度な HLA の一つである HLA-A*02:01 に拘束される抗原特異的 T 細胞でも起きていることが発表された¹⁶⁾。しかしながら、これまでのところ、HIV 感染症のように、T 細胞応答が選択圧と

して働き、感染者内でウイルス変異が選択されたという直接的な報告はない。HIV-1 感染症が慢性疾患であるのに比べて、SARS-CoV-2 は主に急性感染症であることや、ウイルス複製当たりの変異獲得頻度などの違いによって考えられる。また、CD8 陽性 T 細胞には、HLA-A アリルだけでなく、HLA-B ならびに HLA-C アリルがあることに加え、CD4 陽性 T 細胞も存在する。さらに COVID-19 回復者では、スパイクタンパク質以外のウイルスタンパク質、特にヌクレオカプシドに対して強い T 細胞応答が起こることが報告されている^{6,17)}。そのため、新型コロナウイルスの変異株で蓄積したスパイクもしくはその他のウイルスタンパク質の変異が、ワクチンならびに感染によって誘導される広範な T 細胞応答から完全に逃避することは考えにくい。しかしながら、その一方で、すべての T 細胞の抗ウイルス機能は一律ではないことも考慮しなければならない。実際に HIV 感染症においても、上述したように、ある特定の抗原特異的 T 細胞応答がウイルス量の低下と相関することが知られており、この場合、HIV-1 がこれらの T 細胞応答から逃避する逃避変異を獲得することによって、HIV 感染者の予後に大きな影響を与える。実際に、我々のデータでも HLA-A*24:02 陽性のワクチン接種者のうち、我々が同定した NF9/A24 特異的 T 細胞の応答がスパイク領域で顕著に高い T 細胞応答を示すドナーも存在している (未発表データ)。もしこのようなドナーが L452R を有する変異株に感染した場合、どのような T 細胞応答が新たにドミナントな T 細胞応答として誘導されるのか、感染後の病態と相関するか否かなど、今後も、HLA アリルと COVID-19 の病態との相関性に加え、ワクチンもしく

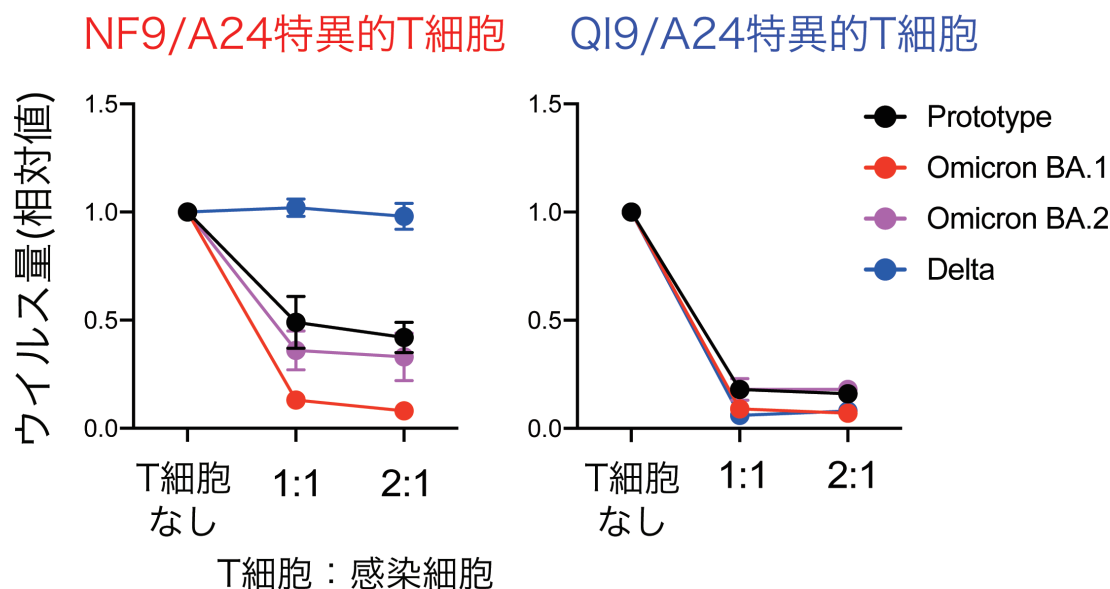


図4 T細胞によるウイルス複製阻害効果

NF9/A24 特異的 T 細胞はオミクロン BA.1 株に対して高い抗ウイルス活性を示した
(Nat Communication 13:5440, 2022 Fig.4 を改変)

はウイルス感染によって誘導された T 細胞が新たな変異株に対して応答可能なのかについて解析を継続して進めていく必要がある。

6. ワクチン誘導型 T 細胞の抗ウイルス活性を高める SARS-CoV-2 スパイクタンパク質 G446 変異の同定

パンデミック以後、mRNA ワクチンの普及によって新型コロナウイルスの感染防御ならびに重症化軽減などの著しい効果を発揮し、ウイルス感染症に対するワクチン研究に大きな進歩をもたらした。その一方で、ウイルス側も進化を続けており、懸念すべき変異株がワクチンによって誘導した中和抗体の認識から免疫逃避することが明らかになっていった。我々は、ワクチンで誘導された細胞性免疫応答が様々な変異株に対して認識能を維持できるか否か明らかにするため、HLA-A*24:02 陽性の日本人ワクチン接種者において優位に誘導される抗原の同定を行った。その結果、二種類のスパイクタンパク質由来の抗原である NF9/A24 (S₄₄₈₋₄₅₆: NYNYLYRLF) と QI9/A24 (S₁₂₀₈₋₁₂₁₆: QYIKWPWYI) に対して特異性を持つ T 細胞が優位であることを明らかにした。我々は、T 細胞の抗ウイルス活性を評価する新たな実験系として、ウイルス感染細胞と T 細胞を共培養し、ウイルスの増殖抑制を指標とした実験系を樹立した (図 3)。この実験系を用いて解析を行った結果、NF9/A24 特異的 T 細胞はオミクロン BA.1 株のみに対して顕著に強いウイルス増殖抑制能を示した (図 4)。その一方で、QI9/A24 特異的 T 細胞はどのウイルス株にも同等の抗ウイルス活

性を示した。これまで新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の変異は免疫逃避と関係すると考えられてきたが、本研究では、逆に、新型コロナウイルス変異株の一部の変異は T 細胞の抗ウイルス活性を高めることを発見した¹⁸⁾。

次に、その分子メカニズムを調べるため、TCR のウイルス抗原変異に対する認識について詳細に調べたところ、オミクロン株 BA.1 株のみが有する「G446S 変異」(T 細胞抗原の近傍に位置する変異)が標的細胞の抗原提示能を増強することによって NF9 特異的 T 細胞から認識されやすくなっていることを見出した。さらに抗原のプロセッシングに関わる様々な酵素の阻害剤を用いた実験から、G446S という変異はペプチドの N 末端側の切断に重要な TPPII (Tripeptidyl peptidase II) によって効率的に切断を受けることで、細胞表面上における抗原量が上昇した結果、T 細胞の抗ウイルス活性が増強した可能性が示唆された (図 5)。特筆すべきことに、単純にウイルスタンパク質由来のオーバーラップペプチドを使った T 細胞活性化試験では、本研究で同定したウイルス感染細胞のみで起こる抗原提示増強効果は明らかにすることが出来ない。このことから、T 細胞応答の全体像を明らかにするための網羅的な解析に加えて、個々の抗原特異的 T 細胞の抗ウイルス活性を定量する解析も組み合わせることによって、包括的に T 細胞の機能を評価する必要がある。また本研究成果は、G446S のように抗原提示能を高める変異をワクチン抗原に導入することで、抗原のプロセッシング / 抗原提示の増強

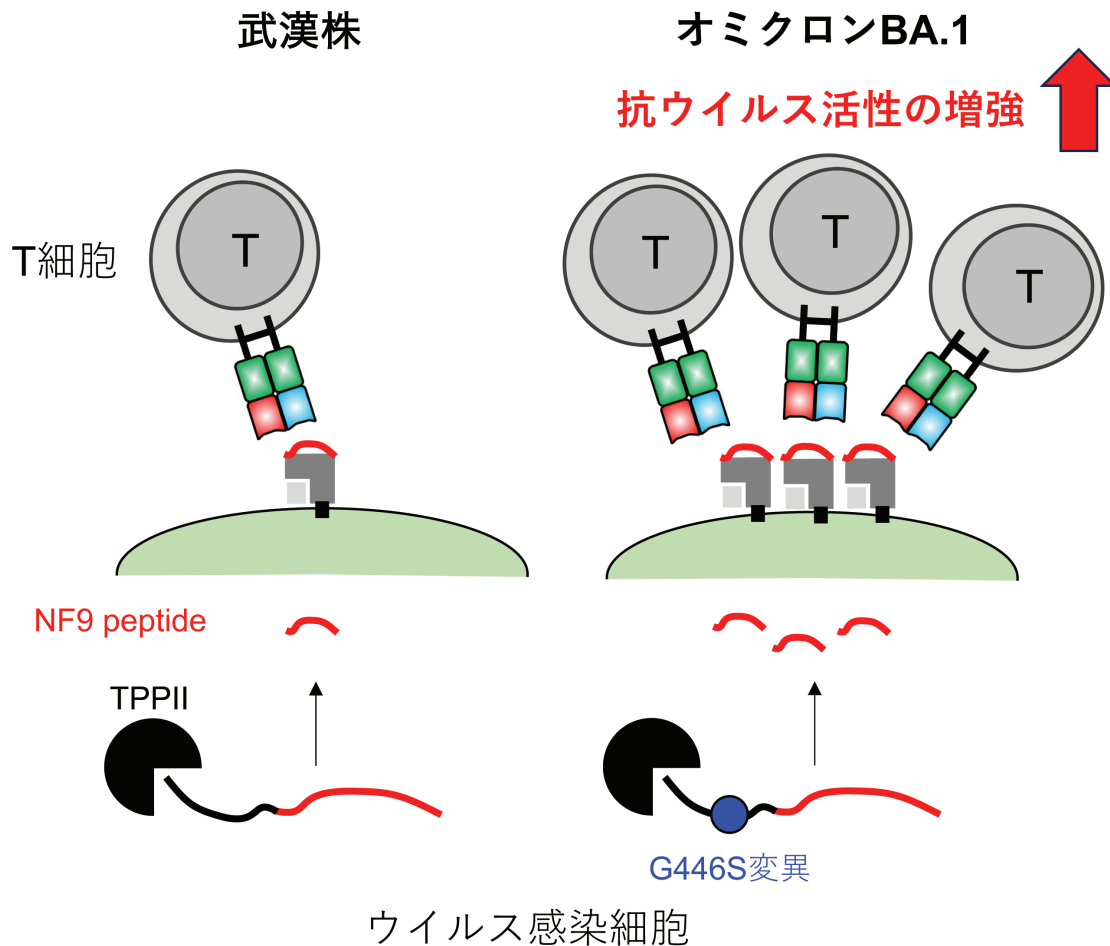


図5 G446S変異による抗原提示能増強効果

抗原提示能の増強によりT細胞が高い抗ウイルス機能を示した

という観点から、抗ウイルス活性に優れたT細胞を合理的に誘導する新たなワクチンの開発にも貢献すると期待される。

本研究によって、ワクチンで誘導された二種類の抗原特異的T細胞がそれぞれ異なる応答性を示すことが明らかになった。特に、変異性の高い抗原に対するT細胞の抗ウイルス機能は、変異ウイルス株によって影響を受けやすい。例えば、ワクチン誘導型のNF9/A24特異的T細胞はL452Rによってデルタ株に対して抗ウイルス活性を示さない一方で、オミクロンBA.1株に対してはG446S変異の効果によって逆に抗ウイルス機能が増強する。しかしながら、G446Sを持たないオミクロンBA.2株ではその増強効果は消失する。その後、出現したOmicron BA.5株は、L452Rを有するため、デルタ株と同様にNF9特異的T細胞応答は誘導されないと予想される(図6)。その一方で、配列が変異株間で保存されているQI9/A24に特異的なT細胞は、どの株に対しても同等の抗ウイルス活性を示すと考えられる。このように、新型コロナウイルスに対するT

細胞応答を抗原特異的T細胞レベルで明らかにすることによって、新たな変異株に対するT細胞応答を予測することが可能になり、ウイルス変異株の配列モニタリングに加えて、T細胞の抗原、HLA拘束性、抗原特異的T細胞応答に関する実験データも蓄積していくことで、新たな変異株に対するT細胞応答を予測する、新たなヒト免疫監視システムの構築、ならびにT細胞を標的とした新たなワクチンや免疫療法の発展に寄与すると期待される。

7. おわりに

新型コロナウイルスという新たな病原体に対する細胞性免疫応答の理解には、これまでの様々なウイルスに関する研究領域で長年培われていた経験や研究の積み重ねが大きく貢献していると実感している。特に、筆者の所属する熊本大学には、HTLV-1の発見から現在のHTLV-1/HIV-1に関する最新のヒトレトロウイルス研究に至るまで、共同研究者を含む多くの先生方の研究業績が蓄積しており、それらに支えられて、新型コロナウイルスに対する細胞性免

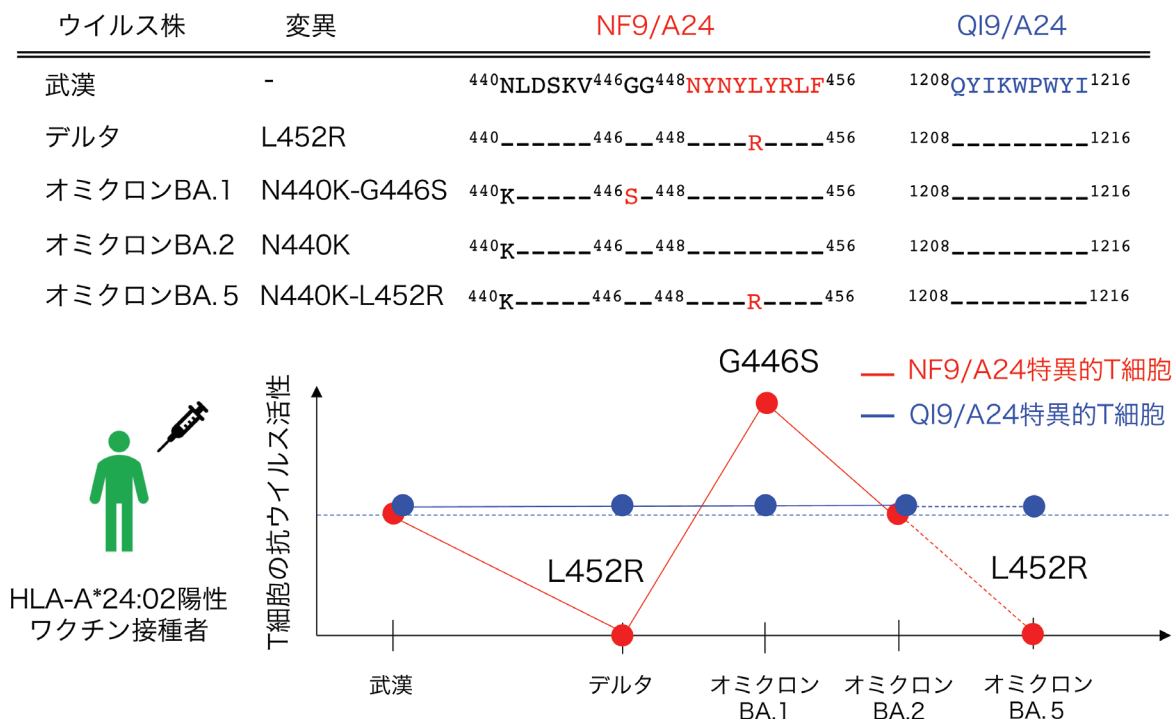


図6 T細胞の変異株に対する抗ウイルス活性

NF9/A24 特異的 T 細胞は変異株によって抗ウイルス活性が異っていた

疫の研究も遂行出来たと考えている。このように、ウイルスの進化と共にヒト免疫がそれらに対してどのように応答するか研究を続けることは、今後、新たなパンデミックが起きた場合に大きな財産となることを再認識した。この歴史的な研究の繋がりを意識しながら、次世代のウイルス感染症領域の研究者の育成し、今後も地道に基礎研究の積み重ねることによって、新たに出現するかもしれない未知の病原体に対するワクチンの開発ならびに新たな免疫療法の発展に繋がると信じて、現在も研究を続けている。

8. 文献

- 1) Kiepiela P., Ngumbela K., Thobakgale C., Ramduth D., Honeyborne I., Moodley E., Reddy S., de Pierres C., Mncube Z., Mkhwanazi N., Bishop K., van der Stok M., Nair K., Khan N., Crawford H., Payne R., Leslie A., Prado J., Prendergast A., Frater J., McCarthy N., Brander C., Learn G. H., Nickle D., Rousseau C., Coovadia H., Mullins J. I., Heckerman D., Walker B. D., Goulder P. CD8+ T-cell responses to different HIV proteins have discordant associations with viral load. *Nat Med* 13:46-53, 2007.
- 2) Motozono C., Yanaka S., Tsumoto K., Takiguchi M., Ueno T. Impact of intrinsic cooperative thermodynamics of peptide-MHC complexes on antiviral activity of HIV-specific CTL. *J Immunol* 182:5528-36, 2009.
- 3) O'Brien S. J., Gao X., Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med* 7:379-81, 2001.
- 4) Chen H., Ndhlovu Z. M., Liu D., Porter L. C., Fang J. W., Darko S., Brockman M. A., Miura T., Brumme Z. L., Schneidewind A., Piechocka-Trocha A., Cesa K. T., Sela J., Cung T. D., Toth I., Pereyra F., Yu X. G., Douek D. C., Kaufmann D. E., Allen T. M., Walker B. D. TCR clonotypes modulate the protective effect of HLA class I molecules in HIV-1 infection. *Nat Immunol* 13:691-700, 2012.
- 5) Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S. I., Dan J. M., Grifoni A., Hastie K. M., Weiskopf D., Belanger S., Abbott R. K., Kim C., Choi J., Kato Y., Crotty E. G., Kim C., Rawlings S. A., Mateus J., Tse L. P. V., Frazier A., Baric R., Peters B., Greenbaum J., Ollmann Saphire E., Smith D. M., Sette A., Crotty S. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell* 183:996-1012 e19, 2020.
- 6) Peng Y., Felce S. L., Dong D., Penkava F., Mentzer A. J., Yao X., Liu G., Yin Z., Chen J. L., Lu Y., Wellington D., Wing P. A. C., Dominey-Foy D. C. C., Jin C., Wang W., Hamid M. A., Fernandes R. A., Wang B., Fries A., Zhuang X., Ashley N., Rostron T., Waugh C., Sopp P., Hublitz P., Beveridge R., Tan T. K., Dold C., Kwok A. J., Rich-Griffin C., Dejnirattisa W., Liu C., Kurupati P., Nassiri I., Watson R. A., Tong O., Taylor

- C. A., Kumar Sharma P., Sun B., Curion F., Revale S., Garner L. C., Jansen K., Ferreira R. C., Attar M., Fry J. W., Russell R. A., Consortium Combat, Stauss H. J., James W., Townsend A., Ho L. P., Klenerman P., Mongkolsapaya J., Srean G. R., Dendrou C., Sansom S. N., Bashford-Rogers R., Chain B., Smith G. L., McKeating J. A., Fairfax B. P., Bowness P., McMichael A. J., Ogg G., Knight J. C., Dong T. An immunodominant NP105-113-B*07:02 cytotoxic T cell response controls viral replication and is associated with less severe COVID-19 disease. *Nat Immunol* 23:50-61, 2022.
- 7) Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S. I., Mateus J., Dan J. M., Moderbacher C. R., Rawlings S. A., Sutherland A., Premkumar L., Jadi R. S., Marrama D., de Silva A. M., Frazier A., Carlin A. F., Greenbaum J. A., Peters B., Krammer F., Smith D. M., Crotty S., Sette A. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 181:1489-501 e15, 2020.
 - 8) Augusto D. G., Murdolo L. D., Chatzileontiadou D. S. M., Sabatino J. J., Jr., Yusufali T., Peyser N. D., Butcher X., Kizer K., Guthrie K., Murray V. W., Pae V., Sarvadhavabhatla S., Beltran F., Gill G. S., Lynch K. L., Yun C., Maguire C. T., Peluso M. J., Hoh R., Henrich T. J., Deeks S. G., Davidson M., Lu S., Goldberg S. A., Kelly J. D., Martin J. N., Vierra-Green C. A., Spellman S. R., Langton D. J., Dewar-Oldis M. J., Smith C., Barnard P. J., Lee S., Marcus G. M., Olgin J. E., Pletcher M. J., Maier S., Gras S., Hollenbach J. A. A common allele of HLA is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature* 620:128-36, 2023.
 - 9) Papadopoulou A., Karavalakis G., Papadopoulou E., Xochelli A., Bousiou Z., Vogiatzoglou A., Papayanni P. G., Georgakopoulou A., Giannaki M., Stavridou F., Vallianou I., Kammenou M., Varsamoudi E., Papadimitriou V., Giannaki C., Sileli M., Stergiouda Z., Stefanou G., Kourlaba G., Gounelas G., Triantafyllidou M., Siotou E., Karaglani A., Zotou E., Chatzika G., Boukla A., Papalexandri A., Koutra M. G., Apostolou D., Pitsiou G., Morfesis P., Doumas M., Karampatakis T., Kapravelos N., Bitzani M., Theodorakopoulou M., Serasli E., Georgolopoulos G., Sakellari I., Fylaktou A., Tryfon S., Anagnostopoulos A., Yannaki E. SARS-CoV-2-specific T cell therapy for severe COVID-19: a randomized phase 1/2 trial. *Nat Med* 29:2019-29, 2023.
 - 10) Goulder P. J., Watkins D. I. HIV and SIV CTL escape: implications for vaccine design. *Nat Rev Immunol* 4:630-40, 2004.
 - 11) Milicic A., Price D. A., Zimbwa P., Booth B. L., Brown H. L., Easterbrook P. J., Olsen K., Robinson N., Gileadi U., Sewell A. K., Cerundolo V., Phillips R. E. CD8+ T cell epitope-flanking mutations disrupt proteasomal processing of HIV-1 Nef. *J Immunol* 175:4618-26, 2005.
 - 12) Yokomaku Y., Miura H., Tomiyama H., Kawana-Tachikawa A., Takiguchi M., Kojima A., Nagai Y., Iwamoto A., Matsuda Z., Ariyoshi K. Impaired processing and presentation of cytotoxic-T-lymphocyte (CTL) epitopes are major escape mechanisms from CTL immune pressure in human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 78:1324-32, 2004.
 - 13) Kawashima Y., Pfaffert K., Frater J., Matthews P., Payne R., Addo M., Gatanaga H., Fujiwara M., Hachiya A., Koizumi H., Kuse N., Oka S., Duda A., Prendergast A., Crawford H., Leslie A., Brumme Z., Brumme C., Allen T., Brander C., Kaslow R., Tang J., Hunter E., Allen S., Mulenga J., Branch S., Roach T., John M., Mallal S., Ogwu A., Shapiro R., Prado J. G., Fidler S., Weber J., Pybus O. G., Klenerman P., Ndung'u T., Phillips R., Heckerman D., Harrigan P. R., Walker B. D., Takiguchi M., Goulder P. Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. *Nature* 458:641-5, 2009.
 - 14) Moore C. B., John M., James I. R., Christiansen F. T., Witt C. S., Mallal S. A. Evidence of HIV-1 adaptation to HLA-restricted immune responses at a population level. *Science* 296:1439-43, 2002.
 - 15) Motozono C., Toyoda M., Zahradnik J., Saito A., Nasser H., Tan T. S., Ngare I., Kimura I., Uriu K., Kosugi Y., Yue Y., Shimizu R., Ito J., Torii S., Yonekawa A., Shimono N., Nagasaki Y., Minami R., Toya T., Sekiya N., Fukuhara T., Matsuura Y., Schreiber G., Genotype to Phenotype Japan Consortium, Ikeda T., Nakagawa S., Ueno T., Sato K. SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. *Cell Host Microbe* 29:1124-36 e11, 2021.
 - 16) Dolton G., Rius C., Hasan M. S., Wall A., Szomolay B., Behiry E., Whalley T., Southgate J., Fuller A., consortium Covid- Genomics UK, Morin T., Topley K., Tan L. R., Goulder P. J. R., Spiller O. B., Rizkallah P. J., Jones L. C., Connor T. R., Sewell A. K. Emergence of immune escape at dominant SARS-CoV-2 killer T cell epitope. *Cell* 185:2936-51 e19, 2022.
 - 17) Ishii H., Nomura T., Yamamoto H., Nishizawa M., Thu Hau T. T., Harada S., Seki S., Nakamura-Hoshi M., Okazaki M., Daigen S., Kawana-Tachikawa A., Nagata N., Iwata-Yoshikawa N., Shiwa N., Suzuki T., Park E. S., Ken M., Onodera T., Takahashi Y., Kusano K., Shimazaki R., Suzaki Y., Ami Y., Matano T. Neutralizing-antibody-independent SARS-CoV-2 control correlated with intranasal-vaccine-induced CD8(+) T cell responses. *Cell Rep Med* 3:100520, 2022.
 - 18) Motozono C., Toyoda M., Tan T. S., Hamana H., Goto Y., Aritsu Y., Miyashita Y., Oshiumi H., Nakamura K., Okada S., Ueda K., Kitamatsu M., Kishi H., Ueno T. The SARS-CoV-2 Omicron BA.1 spike G446S mutation potentiates antiviral T-cell recognition. *Nat Commun* 13:5440, 2022.

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

I have no potential conflicts of interest to declare.

SARS-CoV-2-specific T cell recognition toward emerging variants

Chihiro MOTOZONO

Division of infection and immunity, Joint Research Center for Human Retrovirus infection, Kumamoto University

Cytotoxic T lymphocytes (CTLs) play an important role in the control of various viral infection. CTLs recognize a complex of HLA (human leukocyte antigen) class I molecule and epitope peptide derived from viral protein on the cell surface via T cell receptors and can destroy virally infected cells. It is becoming evident that SARS-CoV-2 specific T cells play a crucial role in the control of COVID-19. We characterized T cells specific for various SARS-CoV-2 variants and identified that a L452R mutation in the Delta spike protein evades HLA-A*24:02-restricted T cell responses and increases virus infectivity. In contrast, HLA-A*24:02-restricted T cells strongly suppresses Omicron BA.1 replication due to a G446S mutation, located just outside the N-terminus of the cognate epitope, in the Omicron BA.1 variant via enhanced antigen processing and presentation of the epitope. These data indicate that T cell specific for antigens derived from variable regions is highly susceptible for the mutation and its location. The detail analysis of antigen-specific T cell responses toward variants provides better insights for the rational design of vaccine antigens or immunotherapy to induce efficient cellular immunity against new emerging viruses/variants.

