

3. COVID-19 の病態・免疫

飯田 俊, 鈴木 忠樹

国立感染症研究所 感染病理部

2019年12月に中国・武漢からCOVID-19の第一報が報告されて以来、SARS-CoV-2の流行は世界中に拡大し、公衆衛生上の重大な問題となっている。現在COVID-19に対する治療法の開発が進められているが、いずれも効果は限定的なものにとどまり、より有効な治療薬やワクチンの開発が望まれている。感染症に対する効果的な治療薬やワクチンの開発には、病態への十分な理解が欠かせない。特に、感染症と病原体との因果関係や、病態形成機構を解明する過程では、病理学的な解析が重要な役割を担う。これまでの病理学的な解析により、COVID-19の病変の主座は呼吸器にあること、呼吸器以外にも多彩な病変が形成されることが明らかになってきた。また、COVID-19では、宿主の免疫応答が病態の悪化に寄与することを示す報告が次第に集積してきており、MIS-C/MIS-Aという新たな概念が確立されつつある。本稿では、COVID-19の病態に関して病理学的見地から概観するとともに、COVID-19における免疫について、感染防御と病態形成という二つの側面に焦点を当てて概説する。

はじめに

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019; COVID-19) は、severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) を原因病原体とする新興感染症である。2019年12月に中国・武漢から「原因不明の肺炎」として最初の症例が報告されて以降、SARS-CoV-2の流行は世界中へ急速に拡大した。2020年11月時点で191の国・地域から6,200万人以上の感染者が報告されており、うち死者数は140万人以上に達し、世界的に公衆衛生上の重大な問題となっている。我が国では2020年1月に初めて感染者が報告され、累積感染者数は既に14万人を上回り、死者数は2,000人を超えている。感染症の制圧には、その感染症に対する特異的な治療薬やワクチンの開発が重要である。COVID-19においても、流行当初から既存薬を中心に

治療薬候補が探索されてきたが、いずれもその効果は限定的であり、より効果的な治療薬の開発が求められている。

新興感染症に対する効果的な治療薬やワクチンの開発には、病態への理解が不可欠である。特に、臓器・組織における病原体の局在の解明を通じて疾患と病原体との関係を明らかにするとともに、臓器・組織に生じた形態学的変化の解析により病態の発生機序を理解することが重要である。しかし、ウイルス学的検査や画像診断のみでは、病原体の体内局在や組織変化を詳細にとらえることは不可能であり、COVID-19の発病機構および重症化機構を理解するためには、患者の組織検体を用いた病理学的な解析が必須である。またCOVID-19では、病態形成において宿主の免疫応答が重要な役割を果たしていることが徐々に明らかになりつつあり、より詳細な病態解明にはウイルスと免疫との相互作用に関する理解も必須と考えられる。

本稿では、まずCOVID-19における肺炎やその他の病態について、主に病理解剖を通じて明らかにされた病理学的特徴を交えながら概説した後、COVID-19における免疫の概要について触れる。

COVID-19の病態

1. COVID-19肺炎の病態

COVID-19における最も主要な病態が肺炎である。重症肺炎では急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress

連絡先

〒162-8640

東京都新宿区戸山1-23-1

国立感染症研究所 感染病理部

TEL: 03-5285-1111

FAX: 03-5285-1150

E-mail: tksuzuki@nih.go.jp

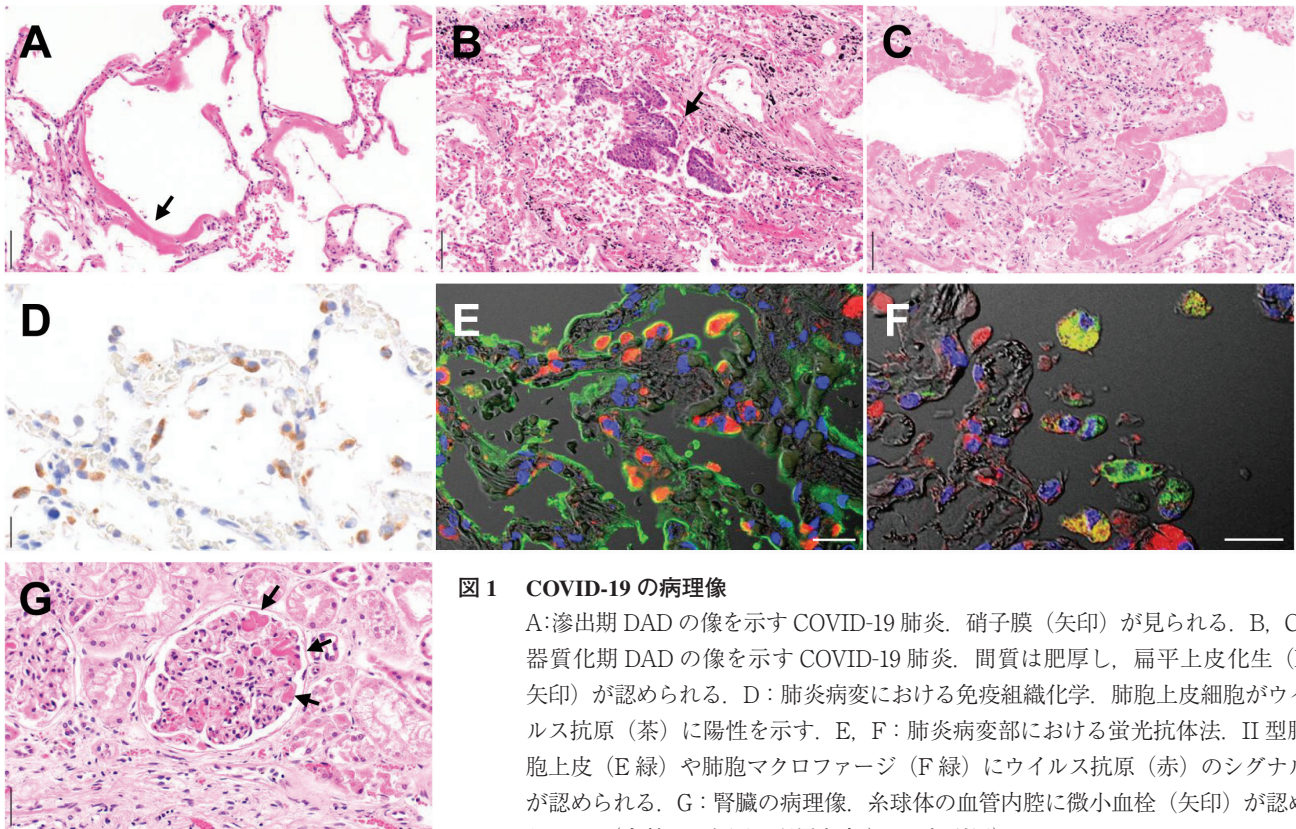


図1 COVID-19の病理像

A: 滲出期 DAD の像を示す COVID-19 肺炎. 硝子膜 (矢印) が見られる. B, C: 器質化期 DAD の像を示す COVID-19 肺炎. 間質は肥厚し, 扁平上皮化生 (B 矢印) が認められる. D: 肺炎病変における免疫組織化学. 肺胞上皮細胞がウイルス抗原 (茶) に陽性を示す. E, F: 肺炎病変部における蛍光抗体法. II 型肺胞上皮 (E 緑) や肺胞マクロファージ (F 緑) にウイルス抗原 (赤) のシグナルが認められる. G: 腎臓の病理像. 糸球体の血管内腔に微小血栓 (矢印) が認められる. (文献 2 より図の配置を変えて一部引用).

syndrome;ARDS) を呈することがあり, 時に致命的となる. SARS-CoV-2 の受容体はアンジオテンシン変換酵素 2 (angiotensin-converting enzyme 2; ACE2) であるが, II 型肺胞上皮をはじめとする気道上皮細胞の表面には, ACE2 が発現している. SARS-CoV-2 は, スパイクタンパク質の S1 ドメイン内に存在する receptor-binding domain (RBD) を介して ACE2 に結合し, 気道上皮細胞に感染すると考えられている¹⁾.

COVID-19 における肺炎では, ARDS を反映した組織像であるびまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage; DAD) の所見が特徴的である²⁾. 一般的に, DAD の組織像は時間経過とともに滲出期から器質化期, 更に線維化期へと変化する. COVID-19 においても同様に, 発症早期では滲出期が多く, 発症から時間が経過した例では線維化期が多くなる傾向にある³⁾. COVID-19 肺炎の大きな特徴として, これらの病期の異なる病変が同一個体の肺葉内に同時に存在することがあげられる. 剖検肺組織においても, 比較的早期の病変から後期の病変まで, 様々な病期の病変が観察されることが多い. このことから, 肺内の全ての部位に同時にウイルス感染が生じて病変が形成されていくのではなく, 肺内でウイルス感染が徐々に拡大していき, 最終的に呼吸不全につながるような広大な病変の形成に至ることが示唆される. COVID-19 肺炎における代表的な病理学的所

見は, 以下の通りである (図 1).

- ①滲出期: 肺胞壁に沿った硝子膜の形成が特徴的であり, 肺胞壁には炎症細胞浸潤が見られる. この段階では, 器質化滲出物による肺胞腔の閉塞や, 間質の線維化は見られない.
- ②器質化期: 病変が進行すると硝子膜の器質化が見られるようになり, 肺胞腔内には器質化滲出物の充満やマクロファージの浸潤が認められる. また, 肺胞上皮細胞の剥離や扁平上皮化生, II 型肺胞上皮細胞の過形成が見られ, 肺胞壁には線維芽細胞の増生や形質細胞を主体とする炎症細胞浸潤が認められる. 更に, うっ血や肺胞腔内の出血といった所見を伴うことがある.
- ③線維化期: 更に病変が進行すると, 間質における線維芽細胞の増生, 膠原線維の沈着により, 肺胞腔の閉塞, 肺胞構造の改変に至る.

免疫蛍光法や免疫組織化学による解析では, 肺胞上皮にウイルス抗原の陽性シグナルが認められ, SARS-CoV-2 は肺胞上皮に感染していると考えられている²⁾. ウイルス抗原陽性の肺胞上皮は, 炎症細胞浸潤や硝子膜形成に乏しく形態的に正常に近い領域において多く認められたことから, COVID-19 では肺胞上皮へのウイルス感染が先行し, その後の免疫応答によって炎症等の組織変化が生じたものと考えられる. また, 肺胞マクロファージにもウイルス抗

表1 COVID-19において報告されている呼吸器外の病態

神経	頭痛	心臓	たこつぼ心筋症	
	めまい		心筋障害・心筋炎	
	脳症		不整脈	
	Guillain-Barré症候群		心原性ショック	
	味覚障害		心筋虚血	
	筋肉痛		急性肺性心	
	嗅覚障害		内分泌	高血糖
	脳卒中		糖尿病性ケトアシドーシス	
腎臓	急性腎障害	血栓塞栓症	深部静脈血栓症	
	タンパク尿		肺塞栓症	
	血尿		カテーテル関連血栓症	
肝臓	トランスアミナーゼ高値	皮膚	点状出血	
	ビリルビン高値		網状皮斑	
消化管	下痢	紅斑	凍瘡様皮疹	
	嘔気・嘔吐	蕁麻疹		
	腹痛	小水疱		
	食思不振			

(文献4に基づき作製)

原の陽性シグナルが認められたが、細胞内でのウイルス複製を伴った感染であるのか、あるいはウイルスに感染した肺胞上皮やウイルス粒子を貪食しただけであるのかは明らかになっていない。

2. 肺炎以外の COVID-19 の病態

臨床的あるいは病理学的に詳細な解析が進むにつれ、COVID-19 では心血管、腎臓、消化器、中枢神経などにも障害を来すことが徐々に明らかとなってきた⁴⁾。これら呼吸器以外の臓器において SARS-CoV-2 が検出されたとの報告もあるが、一方で、ウイルス以外の構造物をウイルスと誤認しているのではないかとの指摘もある⁵⁾。また、後述のように、宿主の免疫応答が諸臓器の障害を来すことが次第に解明されつつある。従って、これらの病態がウイルス感染による直接的な組織障害であるのか、あるいは免疫応答を介した間接的な機序であるかについては、今後更なる検討が必要と考えられる。現時点で確定的なのは、「COVID-19 は呼吸器ウイルス感染症であり、その病態の主座は呼吸器にある」ということのみである。

COVID-19 との関連が指摘されている肺炎以外の病態は多岐にわたるが(表1)、ここでは血栓症、腎機能障害、心筋障害について述べる。

2-1. COVID-19 における血栓症

重症 COVID-19 において合併頻度が比較的高いと考えられる病態の一つに、血栓症があげられる。米国からの報

告によると、14 例の COVID-19 剖検例のうち 5 例において肺に微小血栓が認められ、そのうち 1 例では腎臓にも血栓が確認されたという⁶⁾。また英国における 9 例の剖検例に関する報告では、9 例全てにおいて何らかの臓器に血栓が見出され、内訳は肺が 8 例 (89%)、心臓が 5 例 (56%)、腎臓が 4 例 (44%) であった⁷⁾。このように COVID-19 では様々な臓器に血栓症を生じ得るが、特に肺における血栓形成の頻度が高いことが報告されている。

肺血栓症の病理学的所見について、COVID-19 剖検例の肺と、ARDS を併発したインフルエンザ A 型(H1N1pdm09)剖検例の肺との間で比較した研究によると、両者に共通して DAD の像が確認された一方、COVID-19 にのみ血管内皮障害、広範な血栓形成を伴った微小血管障害の所見が認められ、COVID-19 における血栓症と血管内皮障害との関連性が示唆された⁸⁾。血管内皮には ACE2 が発現していることから、内皮細胞へのウイルス感染が血管内皮障害の一因である可能性も指摘されているが⁹⁾、血管内皮細胞へのウイルス感染については相反する報告⁵⁾もあり、いまだ確定的ではない。

2-2. COVID-19 における腎機能障害

腎機能障害も重症 COVID-19 における合併頻度が比較的高い病態の一つである。COVID-19 患者における急性腎障害 (acute kidney injury; AKI) の発生率は中国では 5-15%¹⁰⁾、米国では入院患者の 37% と報告されている¹¹⁾。また、AKI を併発した際の死亡率は 60-90% に達し¹⁰⁾、予

後不良である。

COVID-19 剖検例における腎臓の病理所見を解析した中国からの報告によると、近位尿細管上皮の刷子縁の消失や空胞変性、壊死、近位尿細管の拡張といった、近位尿細管障害を示唆する所見が様々な程度で認められたという¹²⁾。その他の病理所見として、尿管内の円柱、糸球体の微小血栓などがあげられているが、血管炎や間質性腎炎の所見は認められなかった¹²⁾。近位尿細管上皮は SARS-CoV-2 の受容体である ACE2 を発現しており、免疫蛍光法では近位尿細管上皮にウイルス抗原の陽性シグナルが認められたことから¹²⁾、SARS-CoV-2 が腎臓に感染している可能性が示唆されるが、尿からのウイルス分離の報告は現時点でわずかであり¹³⁾、確定的ではない。

2.3. COVID-19 における心筋障害

中国からの報告によると、入院加療を要した COVID-19 患者 416 名のうち 82 名 (19.7%) において心筋障害を示唆する所見として血中心筋逸脱酵素の上昇が認められ、心筋障害群の死亡率は非障害群と比較して有意に高かったとのことである¹⁴⁾。また、ドイツにおける COVID-19 から回復した患者を対象とした研究では、回復者 100 名のうち 78 名 (78%) の心臓 MRI に何らかの異常所見が認められ、60 名 (60%) では炎症を示唆する所見が認められた¹⁵⁾。

剖検例を解析した欧州および米国からの報告によると、21 例のうち 3 例 (14%) において心筋組織へのリンパ球浸潤や心筋の障害といった心筋炎の所見が認められた¹⁶⁾。その他の病理所見として、マクロファージの浸潤、軽度な心外膜炎、微小血栓などがあげられている¹⁶⁾。少数の症例において心筋にウイルスを検出したとの報告もある一方で¹⁷⁾、相反する結果も報告されており¹⁸⁾、血管内皮細胞や近位尿細管細胞と同様に心筋細胞へのウイルス感染についても確定的ではない。

COVID-19 の免疫

1. SARS-CoV-2 に対する免疫応答

SARS-CoV-2 に対する免疫応答について様々な観点から研究が進められているが、ここでは液性免疫と細胞性免疫について概観する。

液性免疫では抗体が中心的な役割を果たすが、他の感染症と同様、COVID-19 においても抗体の産生が誘導されることが明らかになっている。SARS-CoV-2 感染者の多くは、発症後 1-2 週間を経て血清中の IgM、IgG が陽性となる¹⁹⁾。IgM や IgG の産生に先行して、発症後 1 週間以内にスパイクに対する IgA が誘導されるとの報告²⁰⁾もあるが、これは通常知られる免疫グロブリンの動態と異なるため、更なる検証が必要である。また、無症候例や軽症例を中心に血清抗体価の経時的な低下が報告されているが²¹⁾、SARS-CoV や、季節性コロナウイルスの一種である HCoV-229E

でも同様の現象が報告されており、SARS-CoV-2 に特異的な現象ではないと考えられている。抗体価の低下が SARS-CoV-2 に対する感染防御に与える影響についても未解明であり、長期間にわたる追跡研究が必要と考えられる。

回復期の COVID-19 患者血清を解析した研究によると、SARS-CoV-2 感染によって誘導される抗体はスパイクタンパク質 (S 抗原) やヌクレオカプシドタンパク質 (N 抗原) を抗原とするものが中心であり、その他に ORF8 や ORF9b、NSP5 に対する抗体も誘導される²²⁾。これらのうち、SARS-CoV-2 に対する中和抗体は、S 抗原を認識するものが中心と考えられている²³⁾。興味深いことに、COVID-19 の重症度と中和抗体価との間に正の相関関係を指摘する報告²⁴⁾がある一方で、両者の間に有意な関係は認められないという研究結果も報告されている²⁵⁾。

液性免疫と同様に、細胞性免疫についても重要性を示唆する知見が集積しつつある。重症 COVID-19 患者の末梢血における CD4⁺ T 細胞や CD8⁺ T 細胞の減少^{26, 27)}や、COVID-19 の重症度と T 細胞応答との間の相関関係を示唆する研究結果^{28, 29)}などが報告されている。細胞性免疫では、液性免疫と比較してより多様なウイルス抗原が標的となっており、S 抗原や N 抗原の他、NSP3 や NSP4、ORF8 等に対する免疫応答が確認されている³⁰⁾。

現在、ワクチンの有効性の検証には、ELISA 等による S 抗原結合抗体価の測定や、中和試験による中和抗体価の評価が多く用いられている。しかし、SARS-CoV-2 の感染・発症予防との相関関係を証明された免疫学的代替指標は、現時点で存在しない³¹⁾。SARS-CoV-2 に対する感染防御機構の解明と並行して、このような免疫学的代替指標の探索がワクチン開発の観点からは重要と考えられる。

2. COVID-19 の病態形成と免疫との関わり

SARS-CoV-2 と免疫との関係について、主に感染防御の観点から述べてきたが、免疫そのものが COVID-19 の重症化に関与する可能性が指摘されている。

SARS-CoV-2 の流行早期から、小児において川崎病に類似した症状を呈する COVID-19 患者の存在が、欧米を中心に報告されてきた³²⁻³⁴⁾。症状は比較的多彩であるが、心機能障害やショック、腹痛といった非呼吸器症状が特徴的であり、血液検査では CRP など炎症性マーカーの上昇が認められた。報告が蓄積するに従い、全身に生じた炎症が疾患の本態であることが次第に解明され、このような病態は multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) と呼ばれるようになった³⁵⁾。最近では成人でも同様の病態を生じることが明らかになりつつあり、multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) と命名されている³⁶⁾。MIS-C や MIS-A の病態については未解明な点が多いものの、体内からのウイルス排除の遅延やインターフェロン応答の遅延により、過剰な免疫反応が引き起こされるという説が提

唱されている³⁵⁾。重要な点は、MIS-CやMIS-Aでは全身の諸臓器にウイルス感染が生じて組織障害が生じるのではなく、あくまで全身性の炎症反応により病態が形成されるということである。

免疫による病態形成として、抗体依存性増強 (antibody dependent enhancement; ADE) と呼ばれる概念も重要である³⁷⁾。ADEとは、その名の通りウイルス抗原に対する抗体が、感染症の病勢を悪化させるという現象である。ADEの発生機序は2種類に大別される。一つは、ウイルスを結合した抗体がFc受容体との結合を介し、単球やマクロファージへのウイルス取り込みや、細胞内でのウイルス増殖を促進するというものである。もう一つは、ウイルスへの抗体の結合によって生じた免疫複合体が、免疫担当細胞のリクルートや炎症性サイトカインの分泌促進、補体の活性化を惹起し、過剰な免疫応答を誘導するというものである。いずれもウイルス抗原に対する抗体が感染症の病勢を悪化させるものであるが、後者はウイルスの増殖を必要としないことから、ワクチン接種により生じる可能性が指摘されている。更に、SARS-CoVもしくはMERS-CoV感染動物モデルでは、一回感染後の再感染ないしワクチン接種後の感染により、enhanced respiratory disease (ERD) と呼ばれる好酸球浸潤を伴った病態悪化が生じることが知られており、ワクチン接種に関連するADEとERDは、ワクチン関連病態悪化 (vaccine-associated enhanced disease; VAED) として、これらのコロナウイルスワクチン開発の最大の障壁と考えられている^{38, 39)}。SARS-CoV-2ワクチン接種によりVAEDが生じるかは現時点で不明であるが、SARS-CoV-2ワクチン開発においても、本事象の発生に十分に注意し、感染動物モデル等での更なる検証が必要であろう。

おわりに

2019年12月に中国・武漢から流行が始まったCOVID-19は、当初「原因不明の肺炎」として報告されたが、その後の研究によりSARS-CoV-2が原因病原体であることが解明された。更に研究が進むにつれ、肺炎以外にも血栓症、腎機能障害、心筋障害をはじめ、全身の諸臓器に様々な病態を呈することや、宿主の免疫応答により諸臓器に障害を来すことが明らかになりつつある。しかし、病態の発生機序については依然として不明な点が多く、特に肺炎以外の病態については、ウイルスが直接関与しているのか否かという点について議論が分かれている。

COVID-19の病態解明の過程において病理学が果たした役割は大きく、病理解剖によって多くの貴重な知見がもたらされた。一方、免疫学な解析は、SARS-CoV-2に対する感染防御機構のみならず、COVID-19の病態形成機構に関しても明らかになりつつある。今後、病理学・免疫学の観点からCOVID-19の病態が詳細に解明され、有効な治療薬

やワクチンの開発へと発展することを期待したい。

謝辞

本稿で紹介した我々の研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 (課題番号JP20fk0108104, JP20fk0108082, JP20fk0108058) の支援を受けて実施されたものです。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。

参考文献

- 1) Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D: Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 181: 281-292.e6, 2020.
- 2) Adachi T, Chong JM, Nakajima N, Sano M, Yamazaki J, Miyamoto I, Nishioka H, Akita H, Sato Y, Kataoka M, Katano H, Tobiume M, Sekizuka T, Itokawa K, Kuroda M, Suzuki T: Clinicopathologic and Immunohistochemical Findings from Autopsy of Patient with COVID-19, Japan. *Emerg Infect Dis*. 26: 2157-2161, 2020.
- 3) Barisione E, Grillo F, Ball L, Bianchi R, Grosso M, Morbini P, Pelosi P, Patroniti NA, De Lucia A, Orengo G, Gratarola A, Verda M, Cittadini G, Mastracci L, Fiocca R: Fibrotic progression and radiologic correlation in matched lung samples from COVID-19 post-mortems. *Virchows Arch*. doi:10.1007/s00428-020-02934-1, 2020.
- 4) Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW: Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 26:1017-1032, 2020.
- 5) Dittmayer C, Meinhardt J, Radbruch H, Radke J, Heppner BI, Heppner FL, Stenzel W, Holland G, Laue M: Why misinterpretation of electron micrographs in SARS-CoV-2-infected tissue goes viral. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(20)32079-1, 2020.
- 6) Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, Najafian B, Deutsch G, Lacy JM, Williams T, Yarid N, Marshall DA: Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*. 396:320-332, 2020.
- 7) Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, Thursz M, Manousou P, Corbett R, Goldin R, Al-Sarraj S, Abdolrasouli A, Swann OC, Baillon L, Penn R, Barclay WS, Viola P, Osborn M: Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 1:e245-e253, 2020.
- 8) Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D: Pul-

- monary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 383:120-128, 2020.
- 9) Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H: Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 395:1417-1418, 2020.
 - 10) Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V: The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 97:824-828, 2020.
 - 11) Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD, Northwell C-RC, Northwell Nephrology C-RC: Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 98:209-218, 2020.
 - 12) Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, Yi F, Yang HC, Fogo AB, Nie X, Zhang C: Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 98:219-227, 2020.
 - 13) Sun J, Zhu A, Li H, Zheng K, Zhuang Z, Chen Z, Shi Y, Zhang Z, Chen SB, Liu X, Dai J, Li X, Huang S, Huang X, Luo L, Wen L, Zhuo J, Li Y, Wang Y, Zhang L, Zhang Y, Li F, Feng L, Chen X, Zhong N, Yang Z, Huang J, Zhao J, Li YM: Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerg Microbes Infect.* 9:991-993, 2020.
 - 14) Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C: Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 5:802-810, 2020.
 - 15) Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, Shchendrygina A, Escher F, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM, Vehreschild M, Nagel E: Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* doi:10.1001/jamacardio.2020.3557, 2020.
 - 16) Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry MC, Bois MC, Lin PT, Maleszewski JJ, Stone JR: Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehaa664, 2020.
 - 17) Schurink B, Roos E, Radonic T, Barbe E, Bouman CSC, de Boer HH, de Bree GJ, Bulle EB, Aronica EM, Florquin S, Fronczek J, Heunks LMA, de Jong MD, Guo L, du Long R, Lutter R, Molenaar PCG, Neeffjes-Borst EA, Niessen HWM, van Noesel CJM, Roelofs J, Snijder EJ, Soer EC, Verheij J, Vlaar APJ, Vos W, van der Wel NN, van der Wal AC, van der Valk P, Bugiani M: Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe.* doi:10.1016/S2666-5247(20)30144-0, 2020.
 - 18) Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, De Cobelli F, Tresoldi M, Cappelletti AM, Basso C, Godino C, Esposito A: Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J.* 41:1861-1862, 2020.
 - 19) Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Fu Y, Ge S, Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z: Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 71:2027-2034, 2020.
 - 20) Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, Negrini D, Zuin S, Cosma C, Faggian D, Matricardi P, Plebani M: IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. *Clin Chim Acta.* 507:164-166, 2020.
 - 21) Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, Hu JL, Xu W, Zhang Y, Lv FJ, Su K, Zhang F, Gong J, Wu B, Liu XM, Li JJ, Qiu JF, Chen J, Huang AL: Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 26:1200-1204, 2020.
 - 22) Jiang HW, Li Y, Zhang HN, Wang W, Yang X, Qi H, Li H, Men D, Zhou J, Tao SC: SARS-CoV-2 proteome microarray for global profiling of COVID-19 specific IgG and IgM responses. *Nat Commun.* 11:3581, 2020.
 - 23) Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, Zhou Y, Du L: Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 17:613-620, 2020.
 - 24) Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S, Pickering S, Steel KJA, Hemmings O, O'Byrne A, Kouphou N, Galao RP, Betancor G, Wilson HD, Signell AW, Winstone H, Kerridge C, Huettner I, Jimenez-Guardeno JM, Lista MJ, Temperton N, Snell LB, Bisnauthsing K, Moore A, Green A, Martinez L, Stokes B, Honey J, Izquierdo-Barras A, Arbane G, Patel A, Tan MKI, O'Connell L, O'Hara G, MacMahon E, Douthwaite S, Nebbia G, Batra R, Martinez-Nunez R, Shankar-Hari M, Edgeworth JD, Neil SJD, Malim MH, Doores KJ: Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol.* 5:1598-1607, 2020.
 - 25) RydyznskiModerbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, Belanger S, Abbott RK, Kim C, Choi J, Kato Y, Crotty EG, Kim C, Rawlings SA, Mateus J, Tse LPV, Frazier A, Baric R, Peters B, Greenbaum J, Ollmann Saphire E, Smith DM, 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 e1019, 2020.
 - 26) Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q: Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 130: 2620-2629, 2020.
 - 27) Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, Li W, Tong

- Q, Yi J, Zhao L, Xiong L, Guo C, Tian J, Luo J, Yao J, Pang R, Shen H, Peng C, Liu T, Zhang Q, Wu J, Xu L, Lu S, Wang B, Weng Z, Han C, Zhu H, Zhou R, Zhou H, Chen X, Ye P, Zhu B, Wang L, Zhou W, He S, He Y, Jie S, Wei P, Zhang J, Lu Y, Wang W, Zhang L, Li L, Zhou F, Wang J, Dittmer U, Lu M, Hu Y, Yang D, Zheng X: Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 55:102763, 2020.
- 28) Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, Rawlings SA, Sutherland A, Premkumar L, Jadi RS, Marrama D, de Silva AM, Frazier A, Carlin AF, Greenbaum JA, Peters B, Krammer F, Smith DM, Crotty S, Sette A: Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 181:1489-1501 e1415, 2020.
 - 29) Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, Chng MHY, Lin M, Tan N, Linster M, Chia WN, Chen MI, Wang LF, Ooi EE, Kalimuddin S, Tambyah PA, Low JG, Tan YJ, Bertoletti A: SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 584:457-462, 2020.
 - 30) Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB: SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*. 396:1595-1606, 2020.
 - 31) Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z: Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 20:615-632, 2020.
 - 32) Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, Delacourt C, Iriart X, Ovaert C, Badier-Meunier B, Kone-Paut I, Levy-Bruhl D: SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill*. 25, 2020.
 - 33) Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, Roguski K, Wallace B, Prezzato E, Koumans EH, Lee EH, Geevarughese A, Lash MK, Reilly KH, Pulver WP, Thomas D, Feder KA, Hsu KK, Plipat N, Richardson G, Reid H, Lim S, Schmitz A, Pierce T, Hrapcak S, Datta D, Morris SB, Clarke K, Belay E, California MISCRIT: COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 69:1074-1080, 2020.
 - 34) Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, Ramnarayan P, Fraisse A, Miller O, Davies P, Kucera F, Brierley J, McDougall M, Carter M, Tremoulet A, Shimizu C, Herberg J, Burns JC, Lyall H, Levin M, Group P-TS, Euclids, Consortia P: Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 324:259-269, 2020.
 - 35) Rowley AH: Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 20: 453-454, 2020.
 - 36) Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, Lee EH, Paneth-Pollak R, Geevarughese A, Lash MK, Dorsinville MS, Ballen V, Eiras DP, Newton-Cheh C, Smith E, Robinson S, Stogsdill P, Lim S, Fox SE, Richardson G, Hand J, Oliver NT, Kofman A, Bryant B, Ende Z, Datta D, Belay E, Godfred-Cato S: Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 69:1450-1456, 2020.
 - 37) Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ: Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol*. 5:1185-1191, 2020.
 - 38) Haynes BF, Corey L, Fernandes P, Gilbert PB, Hotez PJ, Rao S, Santos MR, Schuitemaker H, Watson M, Arvin A: Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med*. 12, 2020.
 - 39) Su S, Du L, Jiang S: Learning from the past: development of safe and effective COVID-19 vaccines. *Nat Rev Microbiol*. doi:10.1038/s41579-020-00462-y, 2020.

Pathology and Immunology of COVID-19

Shun IIDA, Tadaki SUZUKI

Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases

Since the first case of COVID-19 was reported from Wuhan, China in December 2019, SARS-CoV-2 has been spreading globally and has become major public health concern. At present, development of specific treatment for COVID-19 is in progress and several countermeasures have been subjected to clinical trials. However, efficacy of these countermeasures is limited. For development of effective medicines or vaccines against infectious diseases, it is mandatory to elucidate its etiology and pathogenesis by means of pathological analysis. Pathological studies revealed that the COVID-19 mainly affects respiratory tracts although other organs are also involved. In addition, immunological studies demonstrated that host immune response may exacerbates COVID-19 through systemic inflammation. In this review, we would like to overview pathology and immunology of COVID-19.