

〔論文〕

新型コロナウイルス感染症 COVID-19とインフルエンザの 複合感染

Mixed Infection of COVID-19 and Influenza

佐藤 敬

SATOH Kei

青森中央学院大学看護学部

はじめに

2022年秋のわが国においては、新型コロナウイルス感染症（以下 COVID-19）が第8波を迎え、加えて、季節性インフルエンザの同時流行が起こると予測されていた。季節性インフルエンザは世界的流行を繰り返しており、特にオーストラリアでは、冬期間にあたる2022年5月から6月にかけてインフルエンザと COVID-19 の同時流行が発生していた¹⁾。したがって、わが国におけるインフルエンザ冬期間流行の可能性が高く、その場合、COVID-19 との同時流行が避けられないと予測された。また、ベルギー、イタリア、ノルウェー、スペイン4か国における2020年春のデータ分析の結果、インフルエンザとの同時流行によって、COVID-19 の感染率が2～2.5倍に上昇すると報告されていた²⁾。

実際には、厚生労働省の新型コロナ・インフル同時流行対策タスクフォース（2022年12月23日）において、COVID-19 の感染は高レベルで続いており、医療提供体制に関しては、病床使用率の上昇と救急搬送困難事案の増加が報告されている³⁾。インフルエンザに関しては、例年の同時期に比べて低頻度であるものの増加傾向にあり、COVID-19 との同時流行の状態に入ったと判断されている。

COVID-19 とインフルエンザの同時流行は医療体制の大きな負担となり、結果として感染症のみならず、医療全般に支障をきたすことが危惧された。さらに、両者の複合感染の発生も以前から報告されており、それにより重症化に至る可能性も指摘されていることから、2種類のワクチンの同時接種も推奨された。

一般に、ウイルス感染症では、他のウイルスの感染、増殖を抑制する干渉（interference）という現象が知られており⁴⁾、それを凌駕して複合感染が起こるのならば、その機構を明らかにすることは免疫学的にも、感染症臨床においても重要なテーマであるといえる。また、特にインフルエンザとの複合感染の実態を明確にすることは、今後も起こると思われるウ

イルス感染症パンデミックの対策にも生かされるべき重要な課題である。このような観点から、以下 COVID-19 とインフルエンザとの複合感染を中心に考察を試みた。

1. COVID-19 とインフルエンザの発生状況

最初に、わが国における 2022 年秋から 2023 年春までの、COVID-19 とインフルエンザの発生状況を表 1 にまとめた。厚生労働省は COVID-19 とインフルエンザそれぞれについて別個に、別の指標で公表しているため、両感染症の発生数を単純に比較することはできないが、それぞれの時間的推移を理解することはできる。インフルエンザは 2020 ～ 2021 年、2021 ～ 2022 年の冬期間には流行がみられなかったが、2022 年 12 月 19 ～ 25 日に流行期に入ったと判断され、その後増え続け、2023 年 3 月に入って減少に転じている。COVID-19 に関しては、2022 年 9 月 26 日から全数届出の見直しが行われたが、従来と別な方法による総数把握が継続されており、表 1 の期間内での比較は妥当といえる。この間、12 月にはピークを迎え、2023 年に入ってからは減少している。

表 1. 新型コロナウイルス感染症 COVID19 とインフルエンザの状況

COVID-19		インフルエンザ	
年月日	新規陽性者数 7 日間移動平均	期間	定点当たり報告数
2022/09/30	42,740	2022/09/19~25	78
2022/10/31	41,067	2022/10/24~30	153
2022/11/30	102,278	2022/11/21~27	535
2022/12/31	156,350	2022/12/19~25	6,103
2023/01/31	53,167	2023/01/23~29	51,219
2023/02/28	12,524	2023/02/20~26	55,873
2023/03/31	6,816	2023/03/20~26	31,760
2023/04/30	10,406	2023/04/17~23	12,291

厚生労働省公表資料による。COVID-19 は記載年月日における新規陽性者数の 7 日間移動平均で、インフルエンザ患者数は記載の 1 週間における報告数を示す。

表 1 のデータをもとに考察すると、ピークはずれているものの、両感染症の同時流行が起こったことは間違いない。また、特に年明けにみられたインフルエンザの増加にともなって COVID-19 が減少しているが、これが両ウイルス間の相互関係を反映した可能性は否定できない。

2. 複合感染の定義

複数の病原体による感染は決して稀ではなく、特に呼吸器ウイルス感染症に細菌感染が

重なって重症化することは臨床的にも重視されなければならない。このように、種類を問わず、複数の病原体による感染が複合感染 (mixed infection) であり、そのうち、同時に感染する場合は重複感染 (coinfection)、時間差をもって感染する場合は重感染 (superinfection) と呼ばれる。実際には、感染時期を特定することは必ずしも容易でないため、両者を明確に区別するのは難しいことも多いと思われ、特に臨床的には、これらの用語が峻別されているとは言い難い。したがって、以下の考察においては、特に区別する必要がない場合には、複合感染という用語で統一した。また、複合感染はウイルス、細菌、真菌、寄生虫など、さまざまな病原体の組み合わせがあり得るが、ここではウイルスによる複合感染に限って考察する。

3. ウイルス感染における干渉

複合感染を考えるにあたって、その成立に重要と考えられる干渉についてまとめておく。

(1) ウイルス干渉の定義

ウイルス間の干渉は、「一つのウイルスの感染または増殖が、同じ宿主における他のウイルスの存在によって影響される現象」と定義される^{5,6)}。干渉は異種ウイルス間、または、病原性や血清学的特性が異なる同種のウイルス間で認められる場合 (heterotypic interference と呼ばれる) があり得る。しかしながら、獲得免疫とは異なる概念であり、一つのウイルスに対する抗体が、もう一つのウイルスの感染または増殖を抑制する場合は異種免疫 (heterologous immunity) と定義され、干渉とは区別される。

(2) ウイルス干渉の機構

① インターフェロン (interferon, IFN)

感染免疫において重要な IFN の発見は、干渉 (interference) をもたらす因子として 1957 年に報告されている⁷⁾。その後の研究によって、干渉の機構が徐々に明らかにされてきたが、それらは、IFN を中心とする自然免疫の関与を除外することによって、明らかにされてきた。IFN は免疫担当細胞だけでなく、多くの細胞によって産生され、ウイルスの複製を抑制するため⁸⁾、ウイルス感染局所において短時間に作動する免疫機構とみなされる。IFN は、ウイルス感染に伴って産生が高まり、他のウイルスの感染、増殖を抑制するという点で、干渉の主役であることは間違いない。また、当然のことながら、IFN の産生は次に獲得免疫としての異種免疫の作動へと続くが、上にも述べたとおり、獲得免疫は干渉の概念には含まれない。

② 受容体を介する干渉

一つのウイルスの感染が、別のウイルスの受容体に影響することは以前から知られている。ヒトヘルペスウイルス 7 (突発性発疹の原因ウイルス) とヒト免疫不全ウイルス (human

immunodeficiency virus, HIV) はいずれも、CD (cluster of differentiation) 4 と呼ばれる細胞の表面に存在するタンパク質に結合して T 細胞 (T リンパ球) に侵入することから、どちらが先に感染しても、CD4 のダウンレギュレーション (発現低下) を起こしてもう一方の感染に抑制的に働くと報告されている^{9,10)}。因みに、同じく突発性発疹を起こすヒトヘルペスウイルス 6 は、T 細胞の CD4 のアップレギュレーション (発現上昇) を起こして HIV 感染を促進することが知られている¹¹⁾。

COVID-19 の病原ウイルスである SARS-CoV-2 の受容体として機能する angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) はインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼによるダウンレギュレーションを受けることが知られている¹²⁾。また、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼは細胞表面のシアル酸を分解することによって、ヘマグルチニンを介するウイルスの侵入を抑制することも報告されている¹³⁾。しかしながら、これらは培養細胞を用いた研究成果であり、実際のインフルエンザ患者における意味や、臨床的に SARS-CoV-2 をはじめとする他ウイルスの感染に影響するか否かは検証されていない。

③ RNA interference (RNAi)

RNAi は二本鎖 RNA による遺伝子発現抑制機構であり、多くの動植物において観察されるウイルス由来の抗ウイルス機構の一つと位置付けられるとともに、遺伝子発現を制御する実験手法として広く用いられている¹⁴⁾。哺乳類においても同様の機構が存在することは間違いないものの、実際に抗ウイルス機構として機能しているかについては、必ずしも明確にされていない。これは、IFN による抗ウイルス機構が中心となることで、RNAi の役割を覆い隠している可能性が指摘されてきた。近年になって、哺乳類の細胞における RNAi の役割を明確にした実験的報告もみられ^{15,16)}、RNAi が作動することは間違いないと考えられるが、生体レベルでの役割やヒトのウイルス感染における意義は今後の課題と思われる¹⁷⁾。

④ その他の因子

細胞表面に CD8 を発現している CD8⁺ T 細胞 (T リンパ球) は細胞傷害性 T 細胞とも呼ばれ、樹状細胞などの抗原提示細胞からウイルス抗原の情報を受けてウイルス感染細胞を破壊するとともに、IFN- γ を分泌することで抗ウイルス作用を発揮する¹⁸⁾。一例として、ウイルスは VIPR (viral proteins interfering with antigen presentation) と呼ばれる抗原提示を抑制するタンパク質を発現することが知られている¹⁹⁾。これを従来の概念によるウイルス干渉の分子機構に含めるか否かは即断できないが、結果的には、共通抗原を持ったウイルスに対する heterotypic interference をもたらす可能性は考えられる。(この文献 19 の内容は抗原提示の阻害を解説したもので、一見タイトルがウイルス干渉を示唆するものの、“interference” の意味は干渉を示すものではないと考えられる。)

実験的なウイルス複合感染モデルにおけるウイルス増殖の動態学的回析の結果では、増

殖の速いウイルスが他のウイルスの感染を抑制し、増殖の遅いウイルスは干渉を受け、単に“resource competition”を原因として重視する報告も認められる²⁰⁾。

4. ウイルス複合感染の臨床研究

(1) ウイルス複合感染の診断

ウイルス感染症は、病原体の特定が困難な場合も多く、特にウイルス－ウイルス相互作用の観点から、複数ウイルスの感染症において、一方のウイルスが検出されない例も多いと推測される。実際に、COVID-19 とインフルエンザの同時流行のような場合には、複合感染の可能性を考慮した臨床研究が数多く実施され、インフルエンザ以外にも、さまざまな組み合わせによる複合感染が報告されている²¹⁾。

(2) COVID-19 とインフルエンザ

COVID-19 パンデミックの比較的早い時期には、武漢におけるデータの解析結果から、ウイルス複合感染は認められないと報告されている²²⁾。他方、SARS-CoV-2 と他のウイルスの複合感染の報告も多数みられ、インフルエンザウイルスの他に、RS (respiratory syncytial) ウイルス、アデノウイルス、ライノウイルスなどが主なものとなっている^{21,23-27)}。これらの報告では、COVID-19 におけるウイルス複合感染は 8.4-30.5% の頻度で認められているが、報告によって、症例数や患者集団、調査期間などがさまざまであり、結論としては、SARS-CoV-2 と他のウイルスの複合感染が決して少なくないといえる。

その中で、約 1 年間にわたって調査した我が国からの報告²⁶⁾では、COVID-19 患者における複合感染のうち、ウイルス複合感染が最も高い頻度になっている。この報告でも指摘している通り、ウイルス感染症の流行に季節性がみられることから、短期間の調査では実体を反映しない可能性があり、この報告²⁶⁾では、インフルエンザウイルスの複合感染が最も多くなっている。これは、RS ウイルスやライノウイルスの複合感染が高頻度であることを示した他の報告と異なり、ウイルス感染の季節性変化を含めた結果と考えられる。言い換えると、インフルエンザの流行期間には、COVID-19 との複合感染が多いことを示唆している。

複数の COVID-19 登録データベースのメタ分析の結果²⁷⁾では、ウイルス複合感染の頻度は 3% で、RS ウイルス、インフルエンザ A ウイルス、ライノウイルス、インフルエンザ B ウイルスの順に頻度が高かったという。ウイルスに限らず、なんらかの複合感染がある場合には死亡率の上昇が認められている。

また、2019 年から 2022 年までほぼ 3 年間の世界 22 か国の調査データを分析した報告²⁸⁾によると、多くの国において、COVID-19 の流行がインフルエンザ感染の低下を伴っており、一部の国の地域ごとのデータからは、両者の発生地域が異なっていることが明らかにされている。この結果は、国あるいは地域レベルでのウイルス干渉の反映であることを強く示

唆している。

(3) 複合感染の重症化

種々の病原体による複合感染のメタ分析の結果²¹⁾では、ウイルス以外の病原体を含め、なんらかの複合感染がある COVID-19 患者において、死亡率の上昇が認められているが、ウイルスに限定した分析データが示されていないことから、ウイルス複合感染においては差が無かったものと推測される。COVID-19 に限らず、一般にウイルスの複合感染が重症化に至るか否かの調査結果は、必ずしも一致していない²⁸⁾。COVID-19 に関しても、報告によっては、単独感染例と複合感染例の間で重症化に差がないとの結果もみられ、上にも述べた我が国の調査結果²⁶⁾では、インフルエンザをはじめ、他のウイルスの複合感染による重症化率の上昇は認められていない。一方、1年以上にわたって20万を超える症例について検討したUKからの報告²⁹⁾では、COVID-19 と他のウイルスの複合感染による重症化例や死亡例の増加が示されている。特にインフルエンザとの複合感染における死亡率は、COVID-19 単独の場合の2倍以上となっている。複合感染による重症化に関する報告は一律でなく、これにはウイルス変異株やワクチン接種の影響も大きいと推測されるが、臨床的あるいは公衆衛生学的には、重症化に至るという予測の下に対策を講じることが重要といえる。

(4) 実験的ウイルス複合感染

SARS-CoV-2 とインフルエンザウイルスの複合感染についての動物実験は、ヒトのインフルエンザウイルス感染モデル動物の確立が必須の条件になる^{30,31)}。その中の一例としてゴールデンハムスターのモデル実験では、SARS-CoV-2 とインフルエンザ A (H1N1) ウイルスの複合感染により肺炎が重症化することが証明されている³¹⁾。特にこの報告においては、インフルエンザウイルスの先行感染が SARS-CoV-2 の肺組織内ウイルス価（ウイルス量）を低下させるとともに、インフルエンザウイルス価を上昇させるという結果が注目される。また、組織学的に両ウイルスの同一細胞内での共存はマクロファージに限って観察され、しかもきわめて稀であることも示されている。

同様にゴールデンハムスターにおける SARS-CoV-2 とインフルエンザウイルスの重複感染実験において Kinoshita ら³²⁾は、肺炎の重症化を観察しているが、両ウイルスの細胞内共存は観察されず、いずれのウイルスの複製に対しても重複感染の影響は認められていない。

SARS-CoV-2 の受容体であるヒトの *angiotensin-converting enzyme 2* を発現させたトランスジェニック・マウスにおける複合感染実験では、SARS-CoV-2 に対する中和抗体の低下が認められ、重症化の一因とされている³³⁾。

実験的にも、複合感染が必ずしも重症化に至るものではないことを示唆する報告³⁴⁾が認められる。それによると、培養細胞におけるインフルエンザウイルスとの複合感染に伴う

SARS-CoV-2 の複製抑制に加え、ゴールデンハムスターの複合感染でも、SARS-CoV-2 複製低下を認めている。ゴールデンハムスターにおける実験では、5 日目には肺の SARS-CoV-2 の消失が報告されている。インフルエンザウイルスの複製に関しては、単独感染の場合との差が認められていない。

5. ウイルス複合感染の成立

干渉を中心としたウイルス間の相互作用を凌駕して複合感染が起こるならば、その背景や機序が重要な課題といえる。特に実際の臨床例においては、上にも述べたように、検出の問題もあり、複合感染の機序に関するこれまでの成果の大部分は実験的な研究によっている。その中で、特に SARS-CoV-2 とインフルエンザウイルスとの複合感染に関連する点について以下に述べる。

(1) 欠陥干渉粒子

欠陥干渉粒子(defective interfering particle, DI 粒子)はゲノムの一部が欠損したウイルスで、それ自体では感染を維持できないため、ヘルパー・ウイルスとの重複感染に依存して感染を維持することができる^{35,36)}。したがって、欠陥干渉粒子と呼ばれているものの、干渉作用に欠陥があるという意味であり、実態は複合感染を起こす因子と解釈できる。DI 粒子は、ヘルパー・ウイルスの複製機構を阻害することになるため、抗ウイルス機構としての臨床応用も検討されており、さらには、抗腫瘍効果も注目されている^{36,37)}。

DI 粒子は種々の DNA ウイルス及び RNA ウイルス感染において認められており³⁵⁾、インフルエンザ³⁸⁾、severe acute respiratory syndrome (SARS)³⁹⁾ も含まれる。DI 粒子による抗ウイルス作用には、IFN が関与しており、その際、細胞内の retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I) をはじめとする pattern recognition receptors による DI 粒子のゲノムの認識が重要な役割を果たしている^{36,40,41)}。また、RIG-I による DI 粒子ゲノムの認識はアポトーシスや免疫機構の活性化などにより、抗腫瘍効果を発揮することが実験的に認められ、重要な知見といえるが³⁵⁾、抗腫瘍作用に関しては文献^{42,43)} を挙げるにとどめる。

(2) ウイルス複合体形成

インフルエンザウイルスと RS ウイルスの組み合わせではあるが、ヒト肺由来の培養細胞株における複合感染実験の結果、両ウイルスの複合体(ハイブリッド粒子)の形成が観察されている⁴⁴⁾。これによって、抗インフルエンザウイルス中和抗体の免疫反応を回避し、また、インフルエンザウイルス受容体を欠く細胞への侵入が可能となることが示されており、他のウイルスの複合感染に際しても同様の現象が起こる可能性が指摘されている。このハイブリッド粒子は、構造、ゲノム、機能のすべて面で両ウイルスの特徴を備えていると報告されており⁴³⁾、DI 粒子とは異なると考えられる。

まとめ

ウイルスの複合感染をめぐる研究成果はいまだ十分整理されていないといえる。本総説でも述べたように、ウイルス干渉における IFN の役割は大きいものの、それは特異的な獲得免疫へとつながる機構でもあり、免疫と干渉との境界は明確でなく、その点の課題は、IFN の機能の分子機構において境界が明確でないことにあると考えられる。IFN の発見は免疫学やウイルス学などにおいてきわめて重要な成果の一つであるのは間違いないが、それによって、干渉という現象が過大に評価されるべきでないと考えられる。また、一例として DI 粒子はヘルパー・ウイルスと複合感染を起こすものの、その結果としての両ウイルスの振る舞いや、細胞や生体に及ぼす影響は一律ではない。このように、ウイルス間の相互作用は多様で、干渉はその中の一部に過ぎないものと理解される。一方で、臨床研究や動物実験の結果からは、細胞内に複数のウイルスが検出される例は稀で、細胞レベルでは干渉が機能していることを反映した結果とも考えられ、さらに臨床的には、複合感染が細胞レベルか生体レベルかの区別は現実的ではないといえる。著者の私見では、ウイルス間の相互作用^{4,29)}として整理していくことが妥当に思われるが、相互作用が多様であることに鑑みると、今後の大きな課題である。

本総説の主題である COVID-19 とインフルエンザの複合感染に限ると、2023 年春の時点の結論としては、わが国の直前の冬期間において両者の同時流行が起こったことは間違いない。その間の、複合感染による重症化などの問題を明確にしていくことが重要といえる。

謝辞

ご校閲いただいた中根明夫博士（弘前医療福祉大学保健学部教授、弘前大学医学研究科特任教授）に深謝する。

文献

- 1) インフルエンザとの同時流行を想定した第 8 波対策の課題についての疫学的検討. 99 回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料、2022.9.14.
- 2) de Celles MD, Casalegno J-S, Lina B, Opatowski L. 2020. Influenza may facilitate the spread of SARS-CoV-2. *medRxiv* doi.org/10.1101/2020.09.07.20189779.
- 3) 直近の感染状況及び医療提供体制の状況. 第 4 回新型コロナ・インフル同時流行対策タスクフォース、2022.12.23.
- 4) DaPalma T, Doonan BP, Trager NM, Kasman LM. 2010. A systematic approach to virus-virus interactions. *Virus Res* 149: 1-9. doi:10.1016/j.virusres.2010.01.002.
- 5) 新型コロナウイルス感染症対策の基本的対処方針. 新型コロナウイルス感染症対策本部、令和 3 年 11 月 19 日（令和 5 年 2 月 10 日変更）.
- 6) Escobedo-Bonilla DM. 2021. Virus interference: history, types and occurrence in crustaceans.

- Front Immunol* 12:674216. doi:10.3389/fimmu.2021.674216.
- 7) Isaacs A, Lindenmann J. 1957. Virus interference: I. The interferon. *Proc Royal Soc Lond. Ser. B* 147: 258-267.
 - 8) Pestka S, Krause CD, Walter MR. 2004. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev* 202:8-32.8
 - 9) Lusso P, Secchiero P, Crowley RW, Garzino-Demo A, Berneman ZN, et al. 1994. CD4 is a critical component of the receptor for human herpesvirus 7: interference with human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:3872-3876.
 - 10) Lisco A, Grivel JC, Biancotto A, Vanpouille C, Origgi F, et al. 2007. Viral interactions in human lymphoid tissue: human herpesvirus 7 suppresses the replication of CCR5-tropic human immunodeficiency virus type 1 via CD4 modulation. *J Virol* 81:708-717.
 - 11) Lusso P, De Maria a, Malnati M, Lori F, DeRocco SE, et al. Induction of CD4 and susceptibility to HIV-1 infection inn human CD8+ T lymphocytes by human herpesvirus 6. *Nature* 349:533-535.
 - 12) Liu X, Yang N, Tang J, Liu S, Luo D, et al. 2014. Downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 by the neuraminidase protein of influenza A (H1N1) virus. *Virus Res* 185:64-71. doi.org/10.1016/j.virusres.2014.03.010.
 - 13) Huang I-C, Li W, Sui J, Marasco W, Choe H, et al. 2008. Influenza A virus neuraminidase limits viral superinfection. *J Virol* 82:4834-4843. doi:10.1128/JVI. 00079-08.
 - 14) Ahlquist P. 2002. RNA-dependent RNA polymerases, viruses, and RNA silencing. *Science* 296:1270-1273. doi:10.1126/science 1069132.
 - 15) Maillard PV, Ciaudo C, Marchais A, Li Y, Jay F, et al. 2013. Antiviral RNA interference in mammalian cells. *Science* 342: doi:10.1126/science.1241930.
 - 16) Li Y, Lu J, Han Y, Fan X, Ding S-W. 2013. RNA interference functions as an antiviral immunity mechanism in mammals. *Science* 342: doi:10.1126/science.1241911.
 - 17) Burgess DJ. 2013. Antiviral RNAi in mammals. *Nat Rev Genetics* 14:doi:10.1038/nrg3616.
 - 18) Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. 2018. *Cellular and molecular immunology*. Elsevier, Philadelphia, USA.
 - 19) Yewdell JW, Hill AB. 2002. Viral interference with antigen presentation. *Nat Immunol* 3:1019-1025.
 - 20) Pinky L, Dovrovolny HM. 2016. Coinfections of the respiratory tract: viral competition for resources. *PLoS ONE* doi:10.1371/journal.pone.0155589.
 - 21) Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. 2020. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and mata-analysis. *J Infect* 81:266-275. doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046.
 - 22) Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, et al. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.

Lancet 395:507-513, 2020.

- 23) Wu Q, Xing Y, Shi L, Li W, Gao Y, et al. 2020. Coinfection and other clinical characteristics of COVID-19 in children. *Pediatrics* 146:e20200961. doi:10.1542/peds.2020-0961,
- 24) Kondo Y, Miyazaki, Yamashita R, Ikeda T. 2020. *BMJ Case Rep* 13:e236812. doi:10.1136/bcr-2020-236812.
- 25) Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. 2020. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* 323:2085-2086. doi:10.1001/jama.2020.6266.
- 26) Ishiguro T, Kobayashi Y, Shimizu Y, Uemura Y, Isono T. 2021. Frequency and significance of coinfection in patients with COVID-19 at hospital admission. *Intern Med* 60:3709-3719, 2021. doi:10.2169/internalmedicine.8021-21,
- 27) Takahashi E, Watanabe S, Hasegawa H, Kawada Y. 2023. Are twindemics occurring? *Influenza Other Resp Viruses* 17:e13090. doi.org/10.1111/irv.13090.
- 28) Kumar N, Sharma S, Barua S, Tripathi BN, Rouse BT. 2018. Virological and immunological outcomes of coinfections. *Clin Microbiol Rev* 31: e00111-17. doi.org/10.1128/CMR.00111-17.
- 29) Swets MC, Russell CD, Harrison EM, Docherty AB, Lone N, et al. 2022. SARS-CoV-2 coinfection with influenza virus, respiratory syncytial virus, or adenovirus. *Lancet* 399:1463-1464. doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00280-X.
- 30) Iwatsuki-Horimoto K, Nakajima N, Ichiko Y, Sakai-Tagawa Y, Noda T, et al. 2018. Syrian hamster as an animal model for the study of human influenza virus infection. *J Virol* 92: e01639-17. doi.org/10.1128/JVI.01639-17.
- 31) Zhang AJ, Lee AC-Y, Chan JF-W, Liu F, Li C, et al. 2021, Coinfection by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and influenza A (H1N1) pdm09 virus enhances the severity of pneumonia in golden Syrian hamsters. *Clin Infect Dis* 72:e978. doi:10.1093/cid/ciaa1747.
- 32) Kinoshita T, Watanabe K, Sakurai Y, Nishi K, Yoshikawa R, et al. 2021. Co-infection of SARS-CoV-2 and influenza virus causes more severe and prolonged pneumonia in hamsters. *Sci Rep* 11:21259. doi.org/10.1038/s41598-021-00809-2.
- 33) Kim E-H, Nguyen T-Q, Casel MAB, Rollon R Kim S-M, et al. 2022. Coinfection with SARS-CoV-2 and influenza A virus increases disease severity and impairs neutralizing antibody and CD4⁺ T cell responses. *J Virol* 96:e01873-21, doi:10.1128/jvi.01873-21.
- 34) Oishi K, Horiuchi S, Minkoff JM, tenOever BR. 2022. The host response to influenza A virus interferes with SARS-CoV-2 replication during coinfection. *J Virol* 96:e0076522. doi:10.1128/jvi00765-22.
- 35) Salas-Benito JS, De Nova-Ocampo MD. 2015. Viral interference and persistence in mosquito-borne flaviviruses. *J Immunol Res* 2015: 873404. doi.org/10.1155/873404.
- 36) Yang Y, Lyu T, Zhou R, He X, Ye K. et al. 2019. The antiviral and antitumor effects of defect-

- ive interfering particles/genomes and their mechanisms. *Front Microbiol* 10: 1852. doi:10.3389/fmicb.2019.01852.
- 37) Liu LW, Nishikawa T, Kaneda Y. 2016. An RNA molecule derived from sendai virus DI particles induces antitumor immunity and cancer cell-selective apoptosis. *Mol Ther* 24:135-145. doi:10.1038/mt.2015.201.
- 38) Kupke SY, Riedel D, Frensing T, Zmora P, Reichl U. 2019. A novel type of Influenza A virus-derived defective interfering particle with nucleotide substitutions in its genome. *J Virol* 93: e01786-18. doi:10.1128/JVI.01786-18.
- 39) Raman S, Brian DA. 2005. Stem-loop IV in the 5' untranslated region is a cis-acting element in bovine coronavirus defective interfering RNA replication. *J Virol* 79:12434 -12446. doi:10.1128/jvi.79.19.12434-12446.2005.
- 40) Yoshida A, Kawabata R, Honda T, Sakai K, Ai Y, et al. 2018. A single amino acid substitution within the paramyxovirus Sendai virus nucleoprotein is a critical determinant for production of interferon-beta-inducing copyback-type defective interfering genomes. *J Virol* 92:e02094-17. doi:10.1128/JVI.02094-17.
- 41) 佐藤 敬 . 2023. SARS-CoV-2 の免疫回避に関する考察—パターン認識受容体 RIG-I による自然免疫の回避を中心に—. 青森中央学院大学研究紀要 36 号 :101-110.
- 42) Yount JS, Kraus TA, Horvath CM, Moran TM, Lopez CB. 2006. A novel role for viral-defective interfering particles in enhancing dendritic cell maturation. *J Immunol* 177: 4503-4513. doi:10.4049/jimmunol.177.7.4503.
- 43) Shekarian T, Valsesia-Wittmann S, Brody J, Michallet MC, Depil S, et al. 2017. Pattern recognition receptors: immune targets to enhance cancer immunotherapy. *Ann Oncol* 28:1756-1766. doi:10.1093/annonc/mdx179.
- 44) Haney J, Vijaykrishnan S, Streetley J, Dee K, Goldfarb DM, et al. 2022. Coinfection by influenza A virus and respiratory syncytial virus produces hybrid virus particles. *Nat Microbiol* 7:1879-1890.