

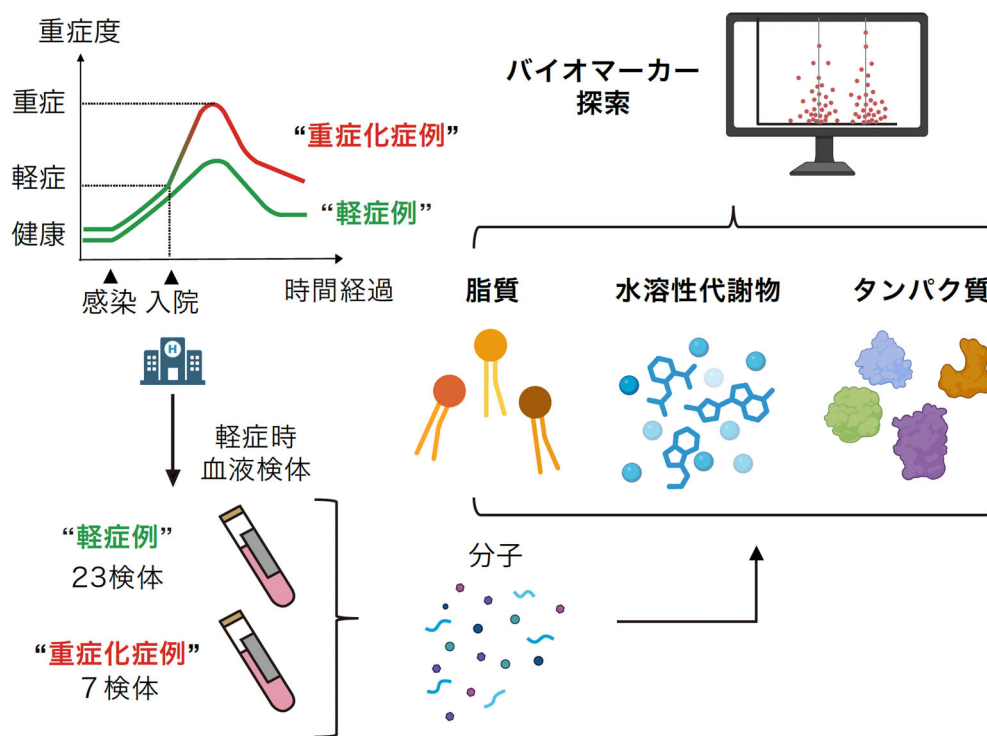
COVID-19 重症患者の予測マーカー新規候補

国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究センター 脂質生命科学研究部の鈴木知之 特任研究員、進藤英雄 テニユアトラック部長は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）罹患患者さんの重症化前の血液検体を用いて、複数の分子種にわたって網羅的分析を行い、重症化に関わるバイオマーカー候補を提示しました。本研究結果によって、重症化に至る病態の一端が明らかになるとともに、集中的治療が必要な方の早期発見への貢献が期待されます。

この研究成果は、2026 年 7 月 23 日午前 3 時（米国東部夏時間）PLOS One 誌に掲載されました。

【研究成果のポイント】

- 依然、COVID-19 罹患患者の年間死亡症例数は約 3 万人と、重症例治療と重症化予測は重要である
- COVID-19 罹患患者の重症化前血液検体を用いて複数の分子種の網羅的分析^{*1}を行った
- 日常診療での検査項目では、C 反応性蛋白^{*2}と好中球数が後に重症化する患者で上昇していた
- 網羅的分析によって、計 60 分子のマーカー候補を挙げ、新規候補分子も提示した
- 初期の免疫応答に重要なインターフェロンにおいて重症化に関連するサブタイプ^{*3}を明らかにした



<図：研究の全体像>

【概要】

背景

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、世界保健機関から 2020 年に緊急事態宣言が終了され、社会状況は COVID-19 出現前に戻りつつあります。しかし、依然として COVID-19 罹患者数や重症例、死亡症例数は多く、特に死亡症例数は日本で年間当たり約 3 万人と、これはインフルエンザよりも多く、新規治療薬開発と重症化症例の早期発見の重要性は変わりません。

COVID-19 の重症化の特徴の 1 つに、体内で強い炎症反応が起こることがあります。この炎症は「サイトカインストーム」と呼ばれ、細胞死を誘導することで、病状を悪化させ生命を脅かします。COVID-19 の治療薬であるトシリズマブやバリシチニブはこの炎症を抑制する効果を有しますが、投与時期によって効果が変わり、感染後早期の投与では特に効果が高いことが報告されています。そこで重症化を早期に検出する分子を見つけるため、以下の研究を行いました。

研究・成果

国立国際医療センター病院（研究当時、国立国際医療研究センター病院）に入院され、臨床試験にご参加いただいた COVID-19 罹患患者さんの血液検体を用いて、分子の網羅的解析を行いました。特に、上述した目的のため、のちに重症化する患者さんの重症化前の検体に注目しました。

まず、日常診療で測定される検査項目を調べたところ、重症化群の患者血液検体では重症化前にも関わらず、C 反応性蛋白と好中球数の上昇を認めました。どちらの項目も重症化後に上昇することは知られていますが、重症化前に有意な上昇を示した報告は多くありません。

続いて網羅的解析を行いました。測定対象分子種は、血液中の脂質（主にリン脂質^{*4} や脂質メディエーター^{*5}）、水溶性代謝物、タンパク質です。統計解析の結果、脂質 12 種、水溶性代謝物 4 種、タンパク質 44 種の計 60 種の分子を重症化予測マーカー候補として挙げることができました。例えば軽症例との分別力の高い上位 3 分子は、サイトカインの CCL7, CCL8^{*6}、水溶性代謝物のスレオニンでした。前者 2 分子はサイトカインで、患者さんが重症化する前に血中ではすでに炎症が起きていたことを示しています。後者のスレオニンは必須アミノ酸の 1 種です。他にも新規予測マーカー候補分子として DNASE1L2（細胞内の DNA を切断する酵素）や脂質では LPS 20:0（リゾホスファチジルセリン）が挙げられました。しかし、これら分子の本疾患での重症化メカニズムや関与は不明であり、機能解明が待たれます。

また、初期の免疫応答に重要なインターフェロンを、今回同定した重症化予測マーカー候補と比較したところ、サブタイプのレベルでのパターン変動を示すことができました。インターフェロンを用いた臨床試験も組まれています。その種類や投与時期によって結果に一貫性が認められておらず、今回の研究によってその一端を説明できると考えています。

展望

本研究の幅広い分子種の測定によって重症化メカニズム解明のため貴重な知見を提供でき、重

症化する患者を早期発見するための予測マーカー候補を挙げることができました。ただ、今回の研究は初期株での感染で、かつ患者もワクチン未接種の方であり、現在とは異なる状況で実施されたため、臨床応用するには今後の検証が不可欠です。さらに実臨床に応用するためには検査法の開発が課題になると考えられます。

【発表者・研究者等情報】

国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究センター 脂質生命科学研究部

氏名 鈴木 知之 特任研究員

氏名 進藤 英雄 テニユアトラック部長

【論文情報】

雑誌名：PLOS One

題 名：Molecular signature of COVID-19 prior to its exacerbation by multi-omics survey

著者名：Tomoyuki Suzuki, Yoshihiro Kita*, Keisuke Yanagida, Kenji Maeda, Tomomi Hashidate-Yoshida, Hiroki Nakanishi, Takayo Ohto-Nakanishi, Junko Terada-Hirashima, Yoshie Tsujimoto, Masayuki Hojo, Hiroaki Mitsuya, Takao Shimizu, Hideo Shindou* (*：責任著者)

DOI: 10.1371/journal.pone.0352423

URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0352423>

【研究助成】

本研究は、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」および「革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域、国立健康危機管理研究機構開発費、武田科学振興財団の支援を受けています。

【用語解説】

*1 網羅的解析

分析対象を絞らず、できるだけ多くの成分を同時に解析する手法です。

*2 C 反応性蛋白

正式名称は C-Reactive Protein で、体内で炎症や組織の損傷が起こると増加するタンパク質です。

*3 サブタイプ

構造や機能が類似したタンパク質のグループ内での個々のタンパク質のことです。

*4 リン脂質

分子内にリン酸エステルを含む脂質で、両親媒性の性質を持ち、細胞膜の構成成分です。

*5 脂質メディエーター

生理活性を持つ脂質のことで、細胞間の情報伝達など多様な生理機能を発揮します。

*6 CCL7, CCL8

どちらもサイトカインの一種で、主にマクロファージや単球などの細胞から放出され、炎症部位への免疫細胞の遊走を促進します。

【お問い合わせ先】

《研究に関すること》

国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所 脂質生命科学研究部

氏名 進藤 英雄

電話 03-3202-7181

《取材に関すること》

国立健康危機管理研究機構 広報管理部

E-mail: press@jihs.go.jp

<https://www.jihs.go.jp/>