

京都大学 - RIETI 共催シンポジウム
新型コロナウイルス感染症対策の文理融合研究－ウィズコロナ社会の展望

新型コロナウイルスに対する新たな抗体検出法の開発と
ながはまコホートをを用いた大規模抗体調査
～第二期調査の進捗報告～

京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター・センター長
パスツール研究所・京都大学国際共同研究ユニット ディレクター
松田 文彦

COVID-19感染症対策における社会・生命科学融合研究の意義

- COVID-19のパンデミック対策には、正確な感染者数を把握することが不可欠である。そのためには、感染者を迅速かつ正確に特定するためのアッセイ法の開発が重要である。
- また、Social Capitalと関連する情報（行動・活動、社会的ネットワーク、他者への信頼など）を用いて、COVID-19の流行と個人の行動変容との関連性を知ることも重要である。
- このような包括的な研究を行うためには、学際的な研究グループを立ち上げ、専門性を補完し合う質の高い研究が必要である。

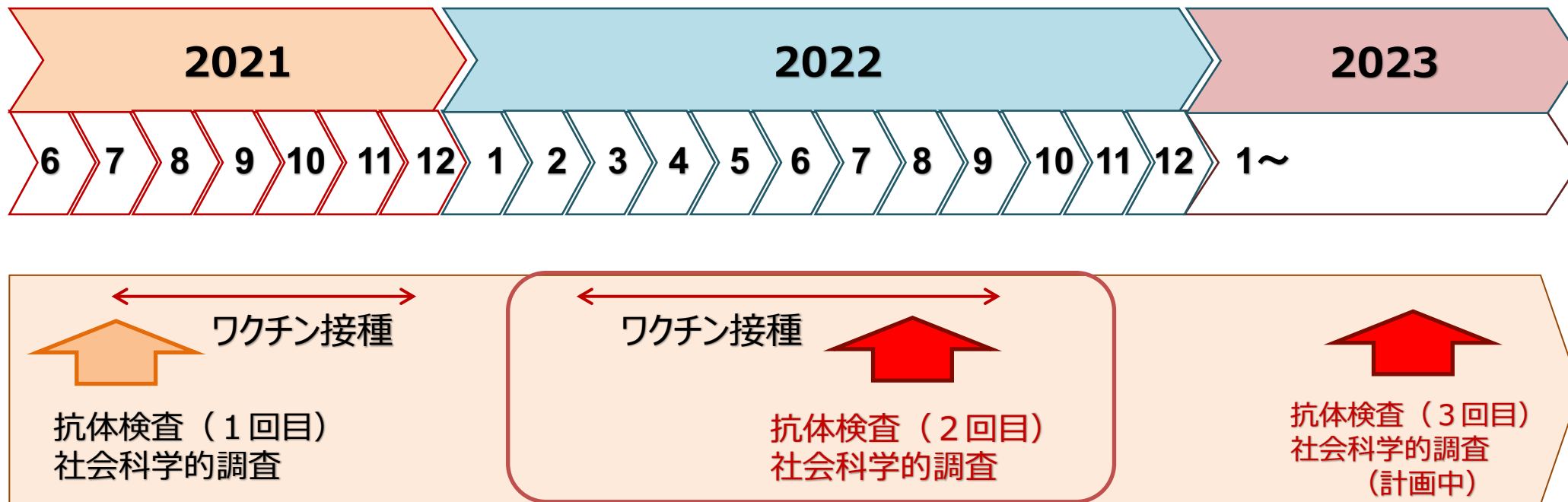
COVID-19のみならず今後起こりうる新興・再興感染症の対策において、本研究の成果をエビデンスに基づくアドバイスや政策提言に活用することを最終目標とする。

COVID-19感染症対策の社会・生命科学融合研究の概要

1. 京都大学、RIETI、パスツール研究所からなる国際共同研究を組織し、SARS-CoV-2感染およびCOVID-19発症と医学的因子および社会科学的因子との関連性を総合的に検討。
2. パスツール研究所のWhite博士らが確立した高感度抗体検査を利用。
3. RIETIが作成した質問票による社会科学的調査を実施。
4. 京都大学病院の医療従事者600名とながはまコホート参加者1,100名（第二期調査）に対し、抗体検査を実施。
5. 将来の免疫学的研究のために、ながはまコホートの1,100人の血液からPBMCライブラリーを作成。
6. 医学・生命科学データと社会科学データの統合的な解析を実施。

ながはまコホート第二回目の抗体検査・社会科学的調査の概要

- **ながはまコホート参加者**（1,100名）に第二回目の抗体検査を実施
- 第一期のながはまコホートの抗体検査は唾液を用いて実施したが、第二期は検出感度向上のため採血をおこない**血清**で測定
- **社会科学的調査**も同時に実施し、**感染と行動・活動**あるいは今回の拡大時における**行動変容**を調査



研究参加者の概要とワクチン接種回数・種類

参加者数と性別

検体採取日	性別		合計
	男	女	
2022/8/20	94	188	282
2022/8/21	82	185	267
2022/8/27	59	129	188
2022/8/28	41	77	118
2022/9/03	86	162	248
合計	362	741	1,103

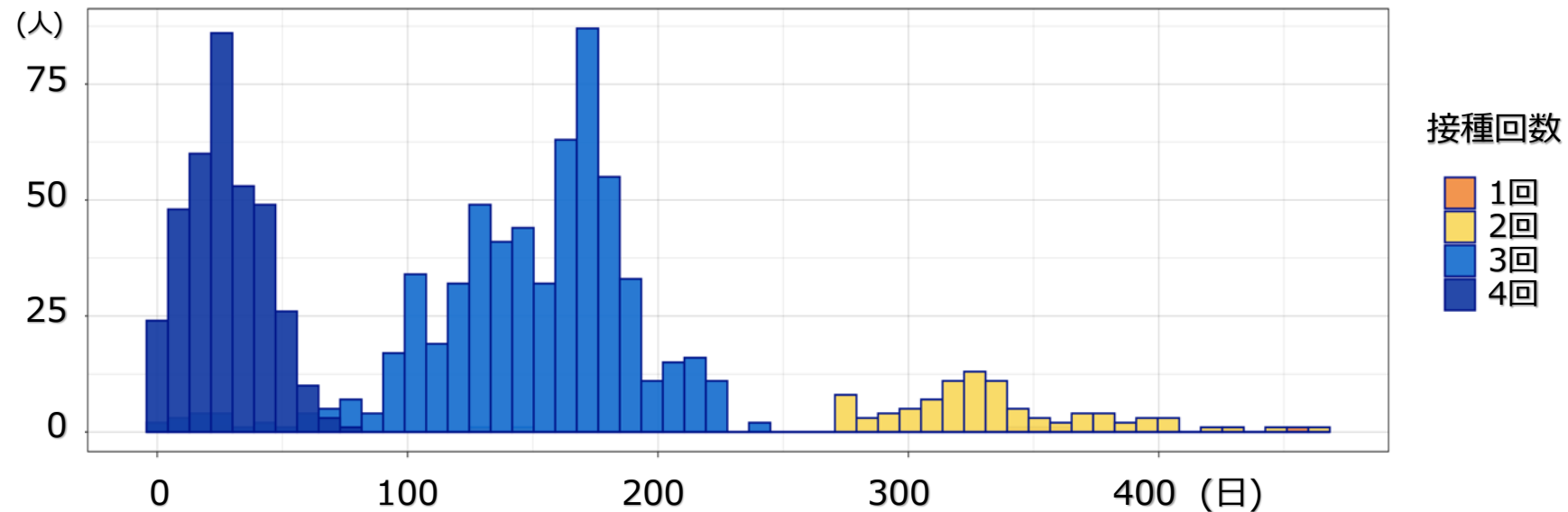
ワクチン接種回数とワクチンの種類

	1回	2回	3回	4回	合計	
Pfizer-BioNTech	944	937	486	216		
Moderna	115	115	472	144		
Novavax	1	0	1	0		
合計	1,060	1,052	959	360		

接種回数	1回	2回	3回	4回	合計	
	02/2021~	08/2021~	12/2021~	05/2022~		
0	-	-	-	-	43	43
1	PB	-	-	-	7	7
2	PB	PB	-	-	77	93
	M	M	-	-	16	
3	PB	PB	PB	-	256	598
	PB	PB	M	-	245	
	M	M	PB	-	17	
	M	M	M	-	80	
4	PB	PB	PB	PB	164	360
	PB	PB	PB	M	47	
	PB	PB	M	PB	50	
	PB	PB	M	M	97	
	M	M	PB	PB	2	
合計					1,101	

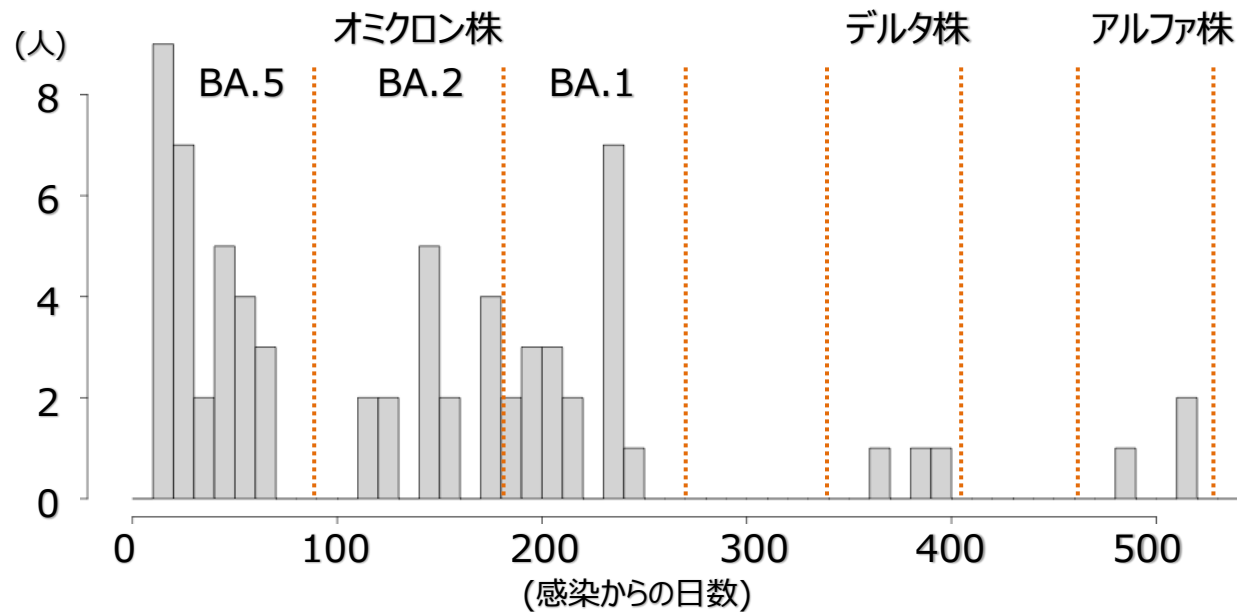
年齢層別のワクチン接種回数と接種からの経過日数の分布

年齢層	接種回数					合計
	0	1	2	3	4	
40~49	13	0	40	161	4	218
50~59	24	4	33	252	23	336
60~69	5	1	18	148	208	380
70~79	1	1	2	34	110	148
80~	0	1	0	3	15	19
合計	43	7	93	598	360	1,101



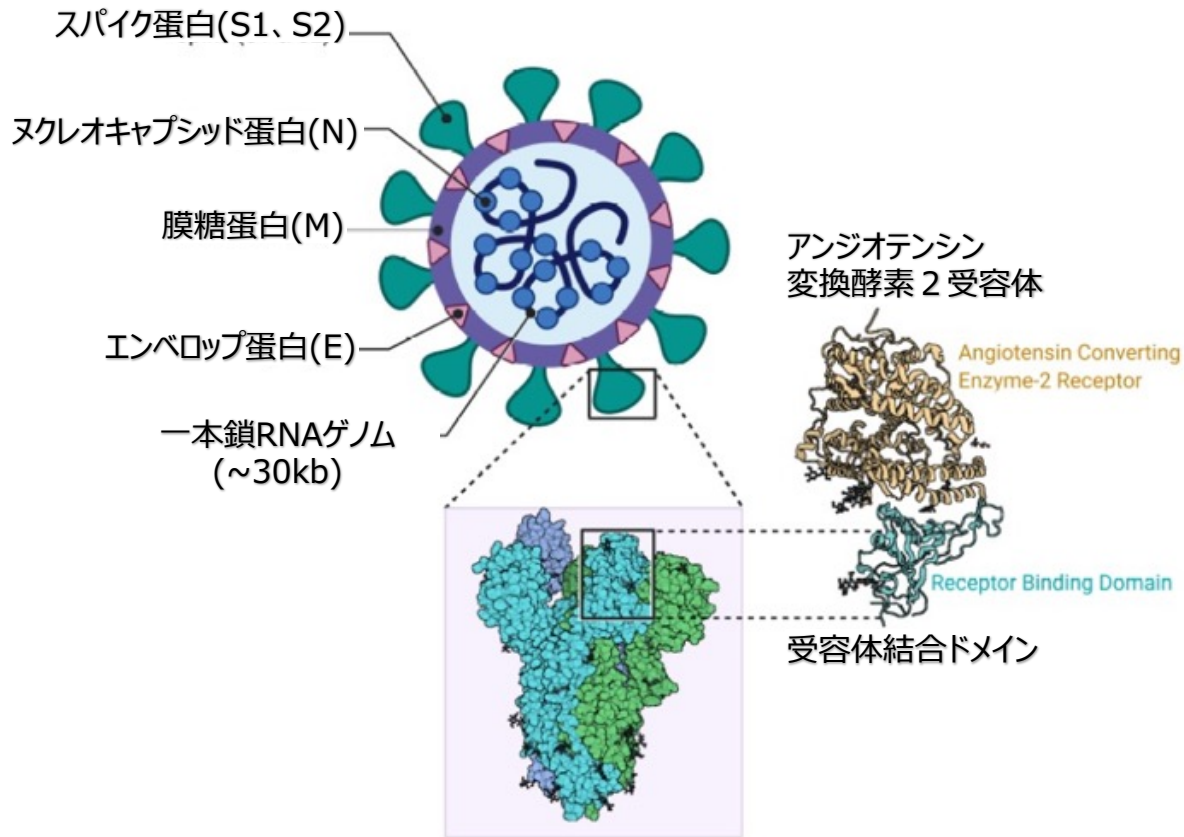
自己申告に基づいたSARS-CoV-2感染者の概要

年齢層	感染歴あり	感染歴なし	不明・言いたくない	合計
40	20	192	6	218
50	28	301	7	336
60	16	358	6	380
70	4	138	6	148
80	0	19	0	19
Total	68	1,008	25	1,101



SARS-CoV-2の複数の抗原を高感度・特異度で検出するアッセイ系の構築

RNAワクチンはスパイク蛋白を用いている



Cascella, M. et al. (2021)

カテゴリー	略称	組み換え蛋白抗原
SARS-CoV-2	S1	三量体スパイク蛋白
SARS-CoV-2	S2	スパイク蛋白S2サブユニット
SARS-CoV-2	RBD	スパイク蛋白受容体結合ドメイン
SARS-CoV-2	E	膜・エンベロップ融合蛋白
SARS-CoV-2	N	ヌcleoキャプシッド蛋白
HCoV-229E	229E	スパイク蛋白
HCoV-HKU1	HKU1	スパイク蛋白
HCoV-NL63	NL63	スパイク蛋白
HCoV-OC43	OC43	スパイク蛋白

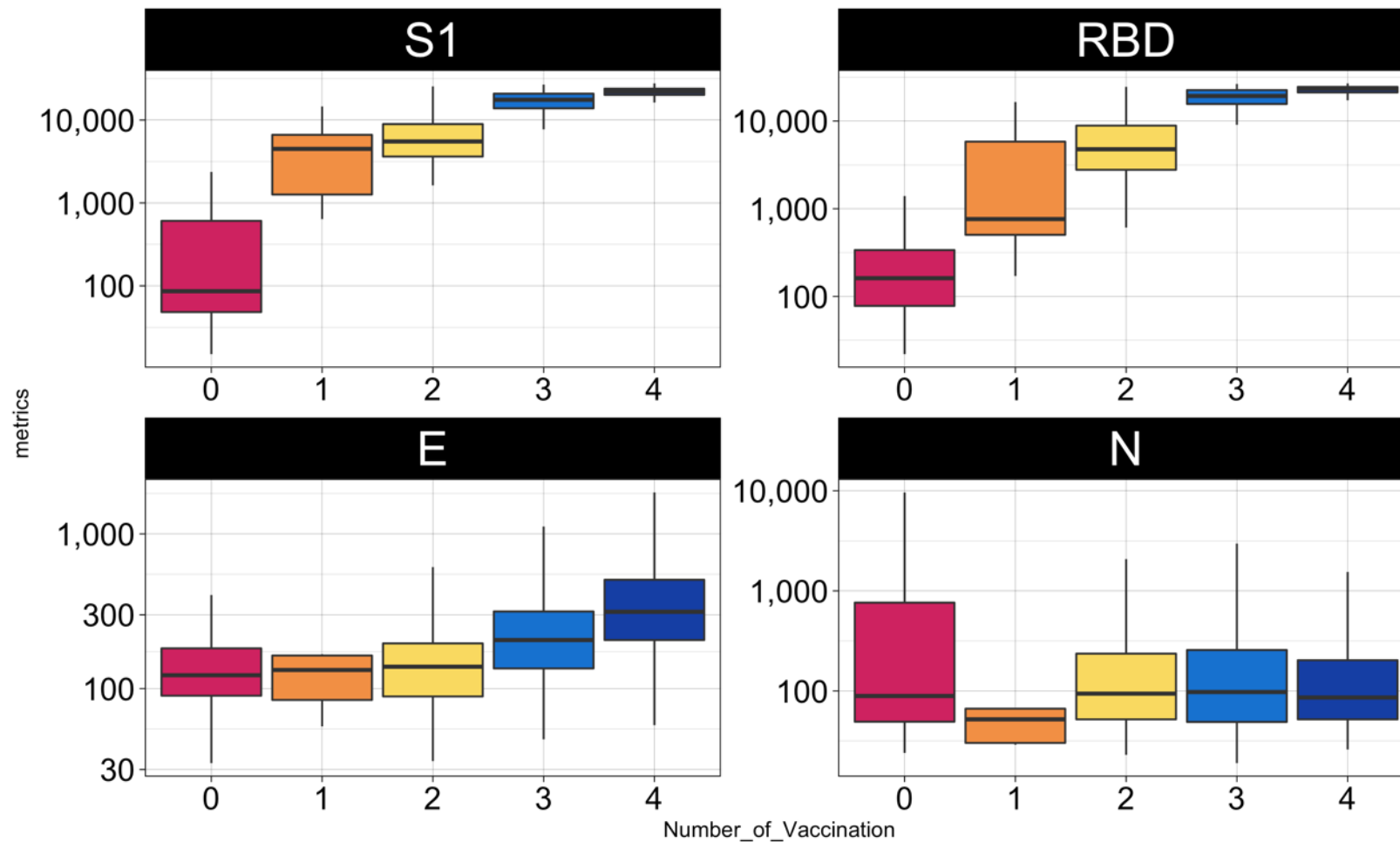
今回の抗体検査は、スパイク蛋白の3種のエピトープとヌcleoキャプシッド蛋白、エンベロップ蛋白に対する抗体を検出できる



抗体の有無を何重にもチェックできるのでデータの信頼性が高い

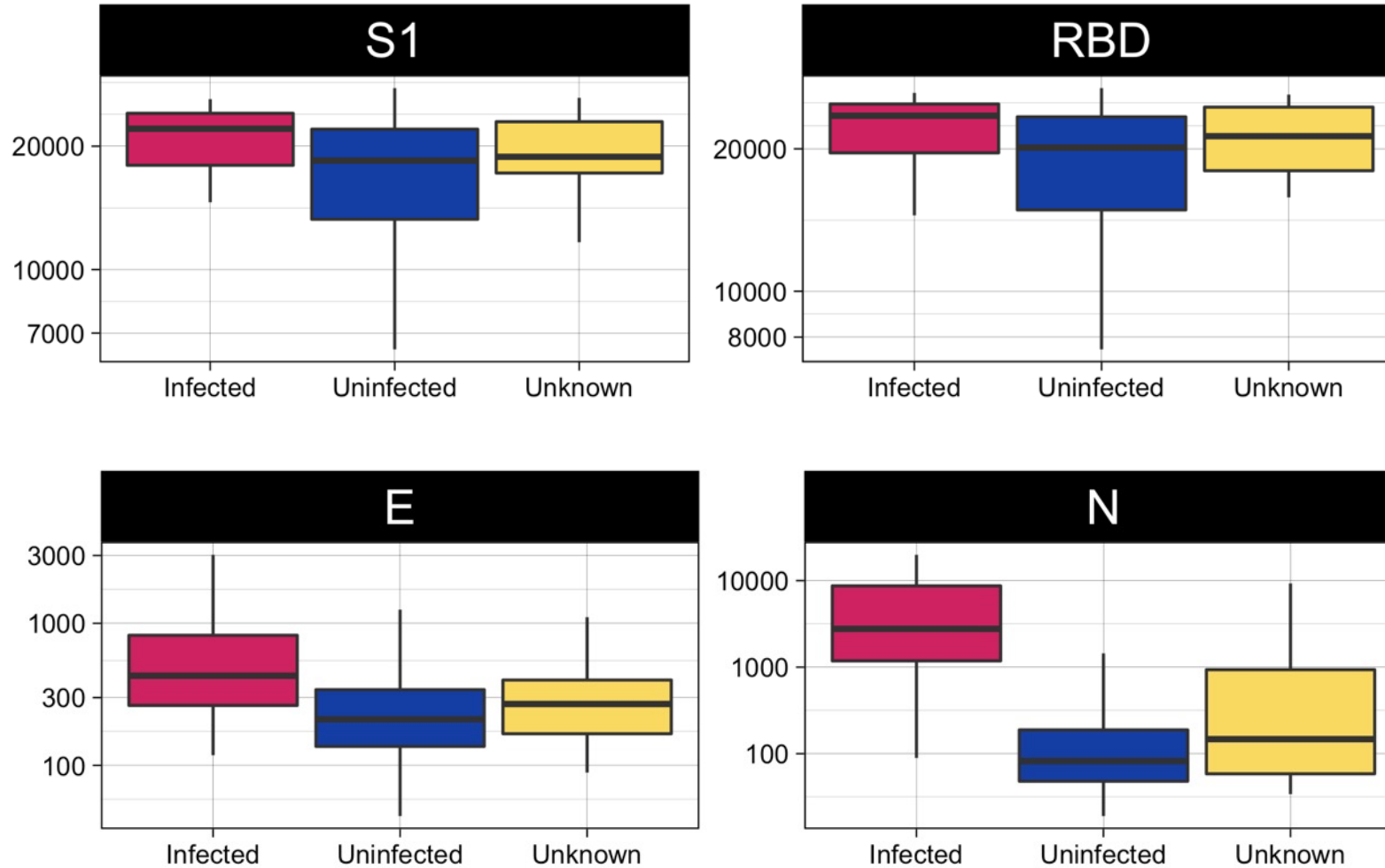
Michael White and colleagues in MedRxiv,
<https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20093963>

ワクチン接種回数とIgG抗体価の関係



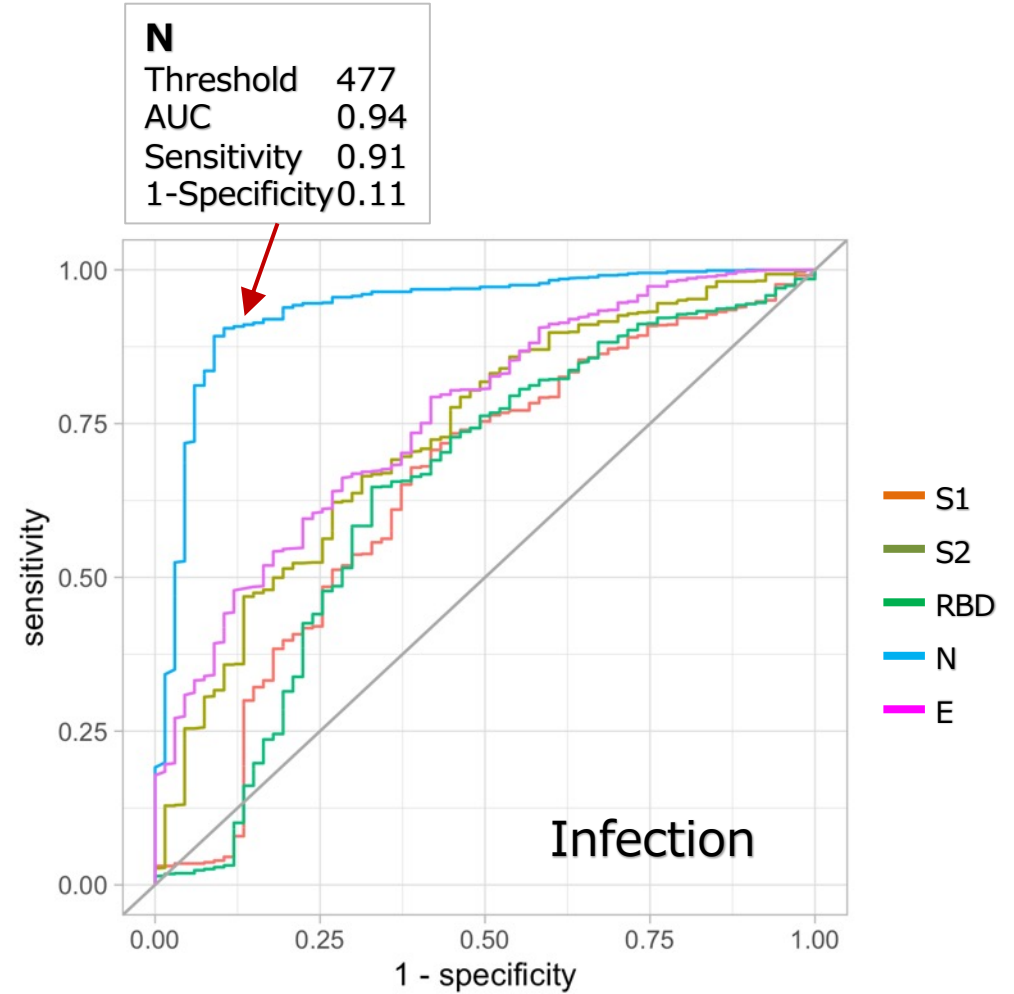
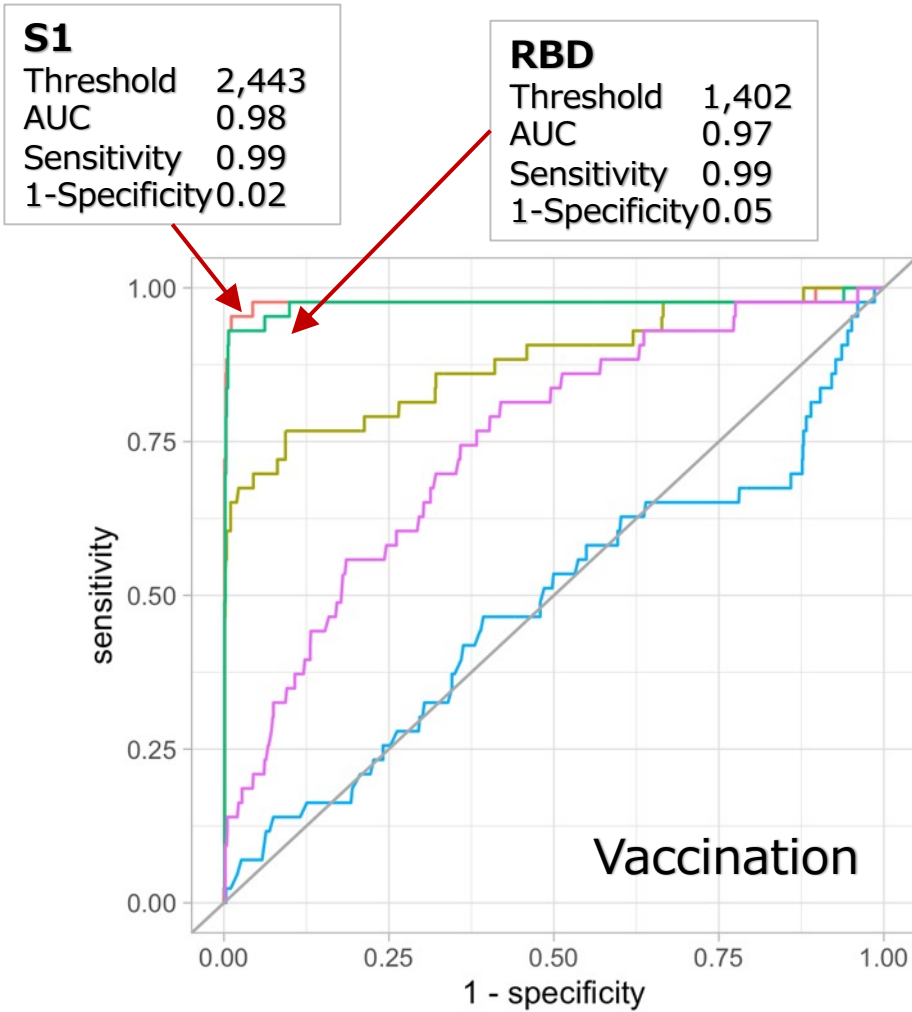
抗S抗体、抗RBD抗体とワクチン接種回数に強い関連が見られた

自己申告に基づいた感染歴とIgG抗体価の関係



感染者において抗N抗体の強い上昇が見られた

ROC曲線を用いた判定基準の設定



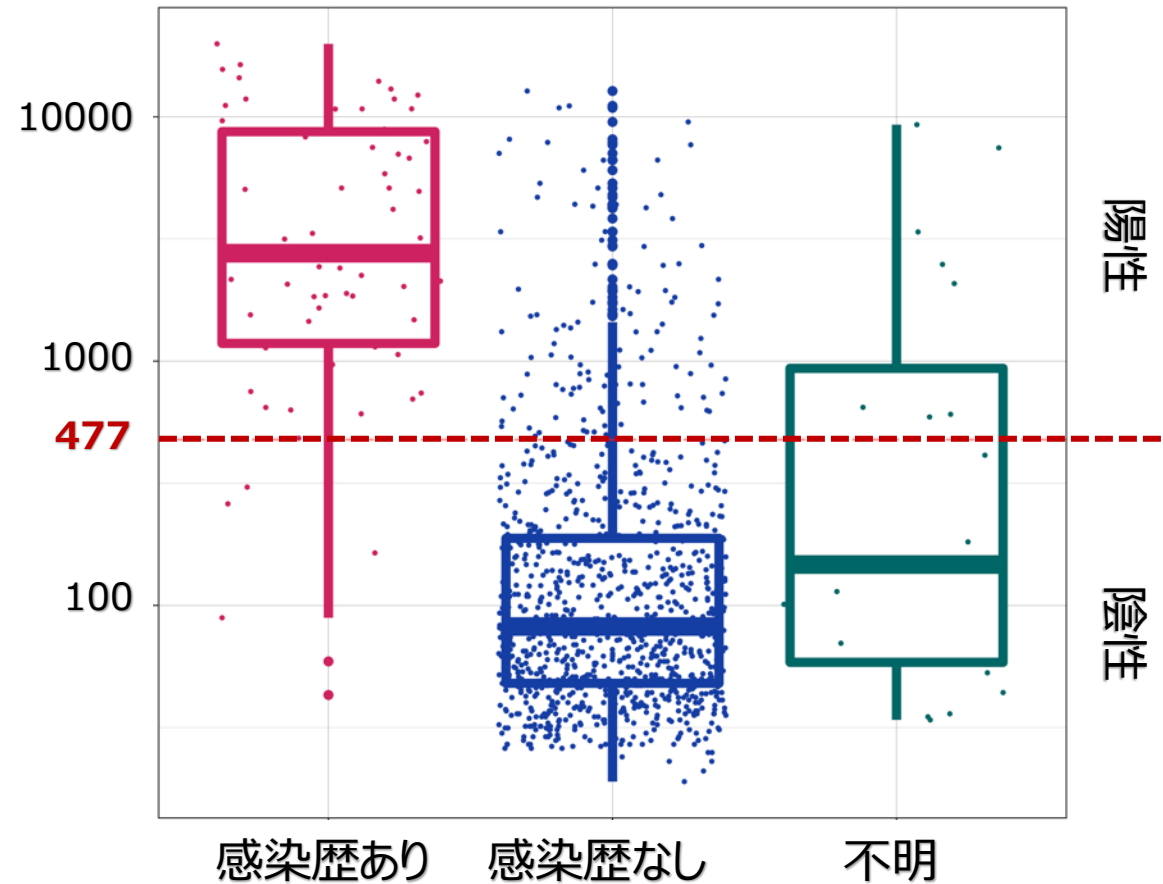
抗N抗体量にもとづくSARS-CoV-2感染判定

感染歴*	抗N蛋白抗体	
	陽性	陰性
あり	62	6
なし	107	901
不明**	10	15
合計	179	922

*自己申告による

**わからないまたは言いたくない

接種回数	感染者/該当者 (%)
0	14/43 (32.6)
1	1/7 (14.3)
2	17/93 (18.3)
3	105/598 (17.6)
4	42/360 (11.7)
合計	179/1,101 (16.3)



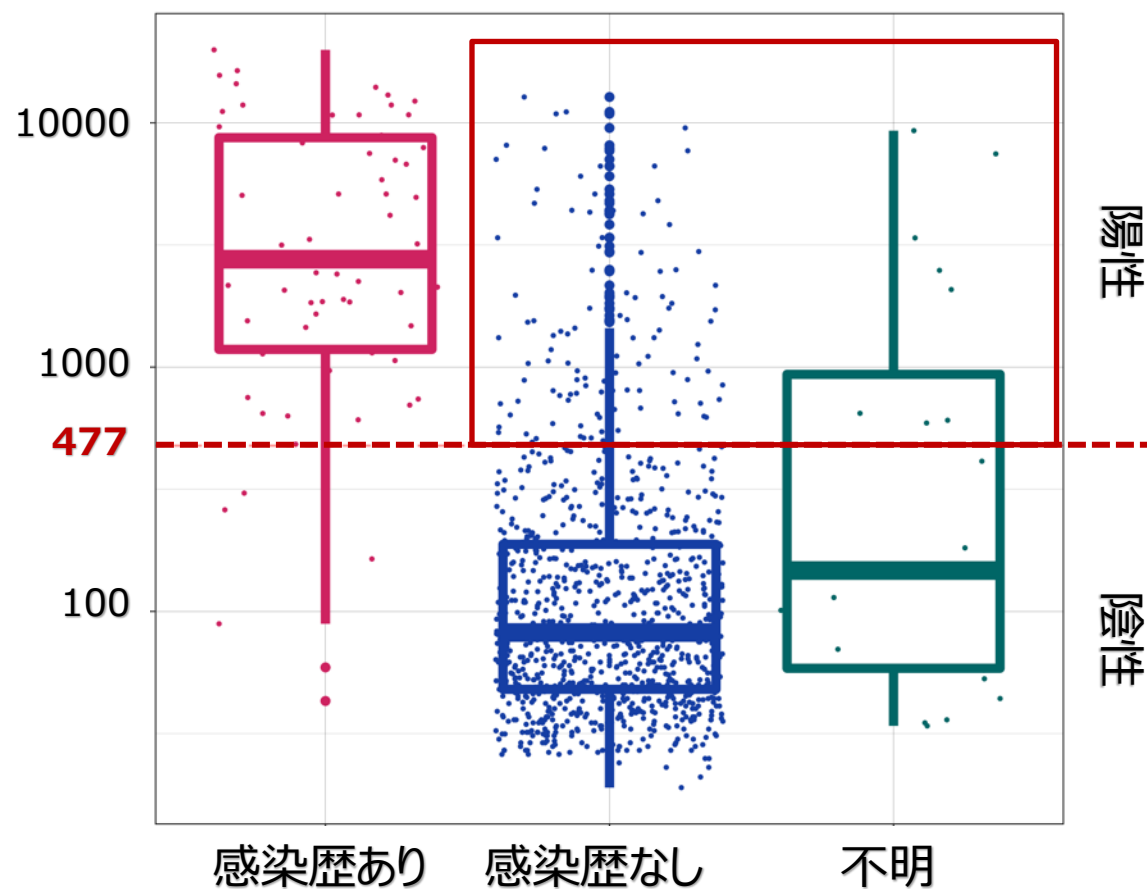
抗N抗体量にもとづくSARS-CoV-2感染判定

感染歴*	抗N蛋白抗体	
	陽性	陰性
あり	62	6
なし	107	901
不明**	10	15
合計	179	922

*自己申告による

**わからないまたは言いたくない

接種回数	感染者/該当者 (%)
0	14/43 (32.6)
1	1/7 (14.3)
2	17/93 (18.3)
3	105/598 (17.6)
4	42/360 (11.7)
合計	179/1,101 (16.3)



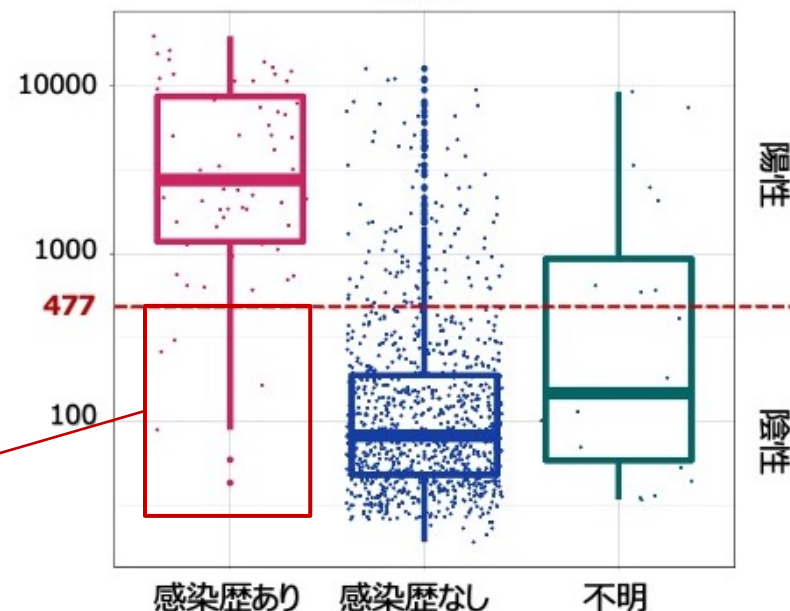
抗N抗体量にもとづくSARS-CoV-2感染判定

感染歴*	抗N蛋白抗体	
	陽性	陰性
あり	62	6
なし	107	901
不明**	10	15
合計	179	922

*自己申告による

**わからないまたは言いたくない

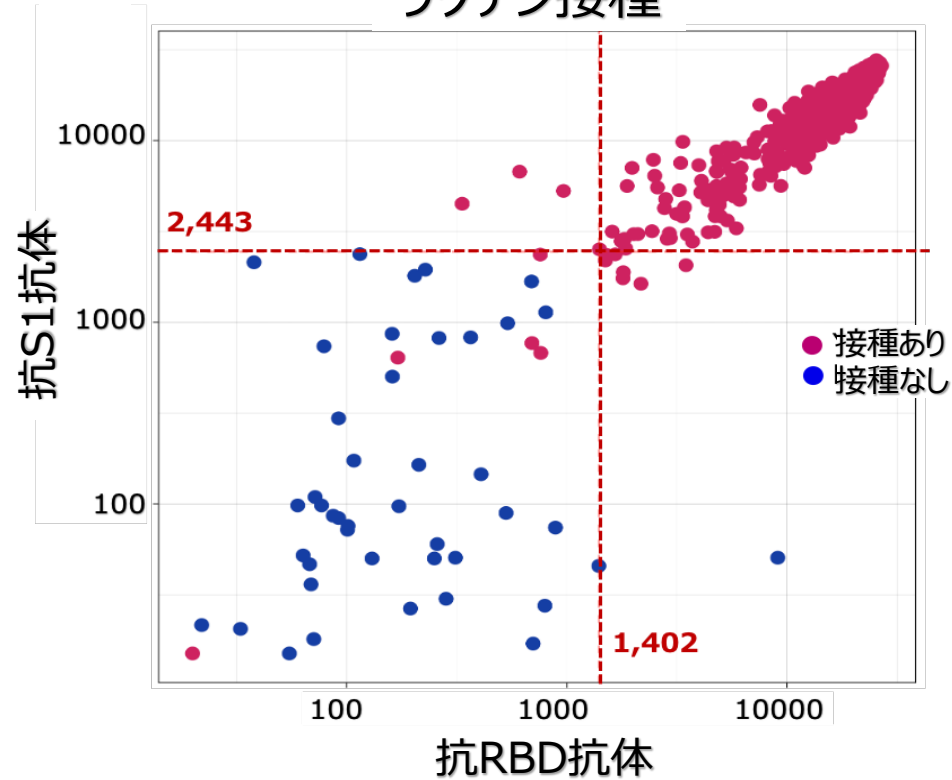
感染歴があるにも拘らず抗N抗体陰性



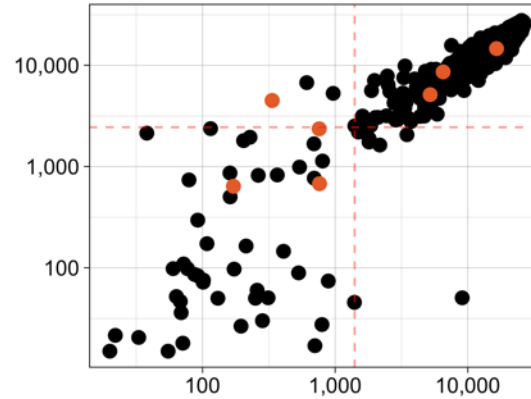
年齢	性別	接種回数	接種後 経過日数	感染歴	感染後 経過日数	抗体価		
						抗N抗体	抗S1抗体	抗RBD抗体
67	女	4	23	Yes	385	305	21,437	23,255
46	男	3	170	Yes	484	261	15,111	20,348
65	女	4	10	Yes	155	164	19,158	14,767
50	女	0	-	Yes	361	89	296	92
77	女	4	56	Yes	186	59	21,045	21,339
42	女	2	333	Yes	214	43	5,138	5,573

ワクチン接種と抗S1抗体および抗RBD抗体の血中濃度

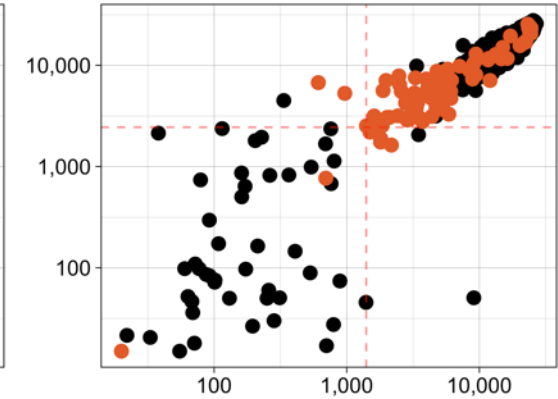
ワクチン接種



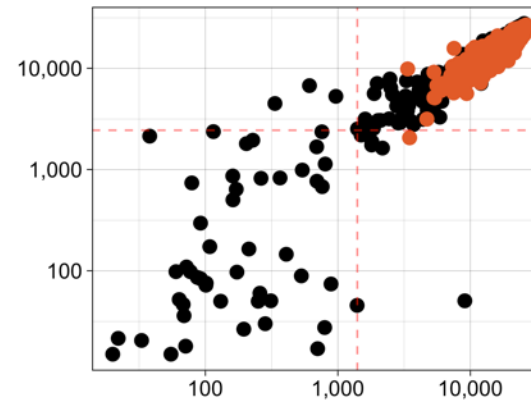
1回接種 (n=7)



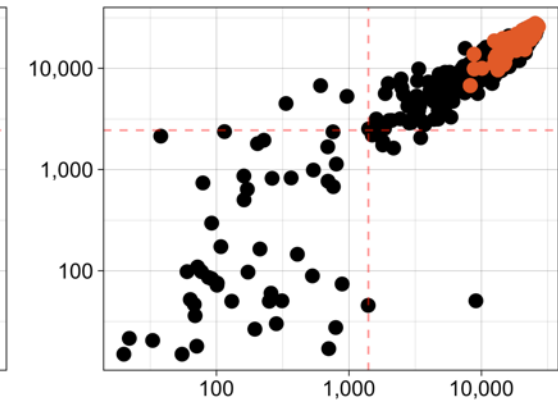
2回接種 (n=93)



3回接種 (n=598)



4回接種 (n=360)

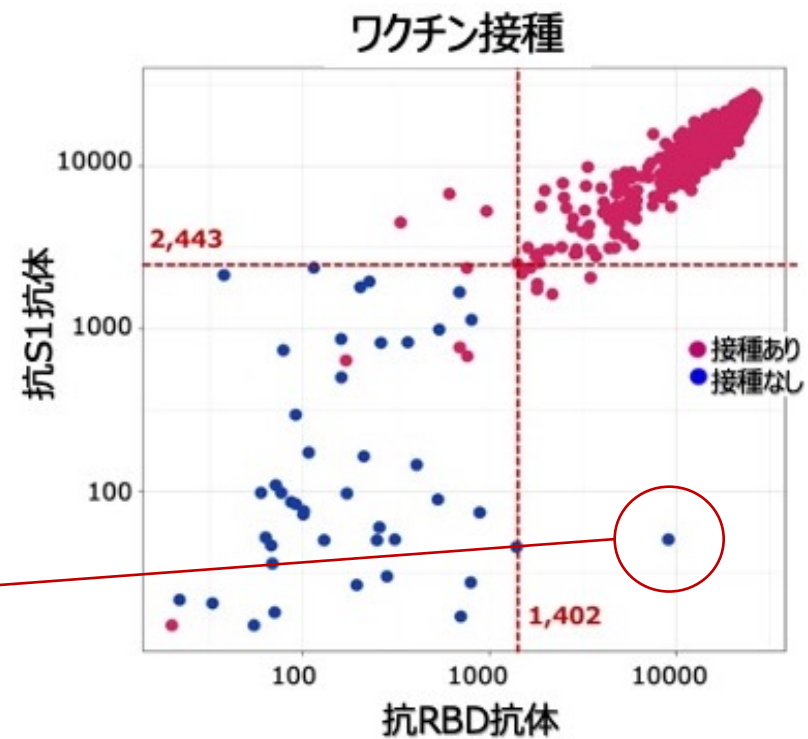


接種歴	抗体価 (RBD/S1)			
	+/+	+/-	-/+	-/-
あり	1,043	7	3	5
なし	0	1	0	42

ワクチン接種と抗S1抗体および抗RBD抗体の血中濃度

接種歴	抗体価 (RBD/S1)			
	+/+	+/-	-/+	-/-
あり	1,043	7	3	5
なし	0	1	0	42

ワクチン未接種ながら抗RBD抗体陽性
→ 不顕性感染疑い (抗N抗体陽性)

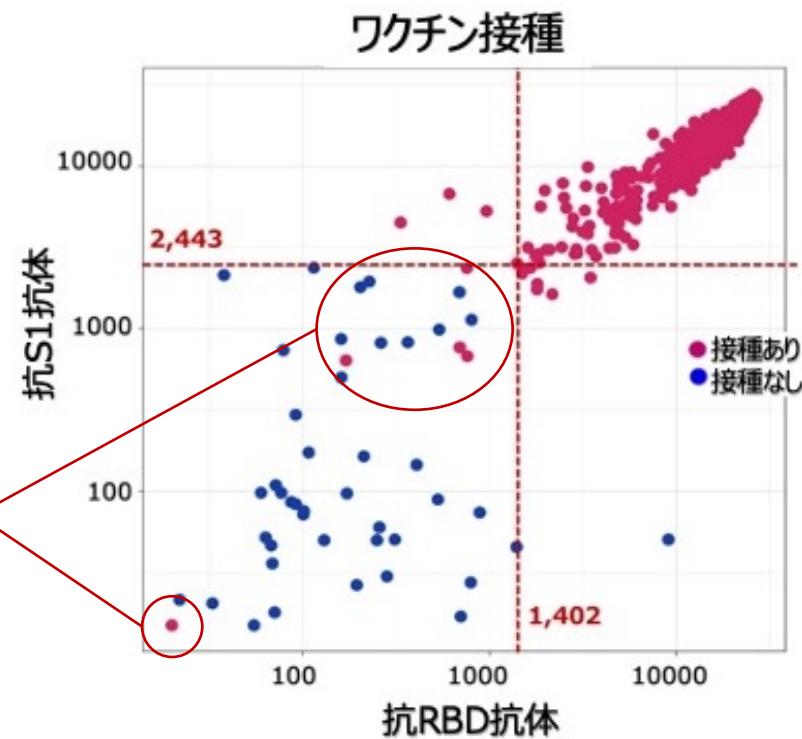


年齢	性別	接種回数	接種後 経過日数	感染歴	感染後 経過日数	抗体価		
						抗N抗体	抗S1抗体	抗RBD抗体
60	女	0	-	No	-	1,564	51	9,077

ワクチン接種と抗S1抗体および抗RBD抗体の血中濃度

接種歴	抗体価 (RBD/S1)			
	+/+	+/-	-/+	-/-
あり	1,043	7	3	5
なし	0	1	0	42

ワクチン接種済みであるが抗S1抗体、抗RBD抗体ともに陰性
 → 接種回数が少なく（1回または2回）かつ接種から時間が経過している



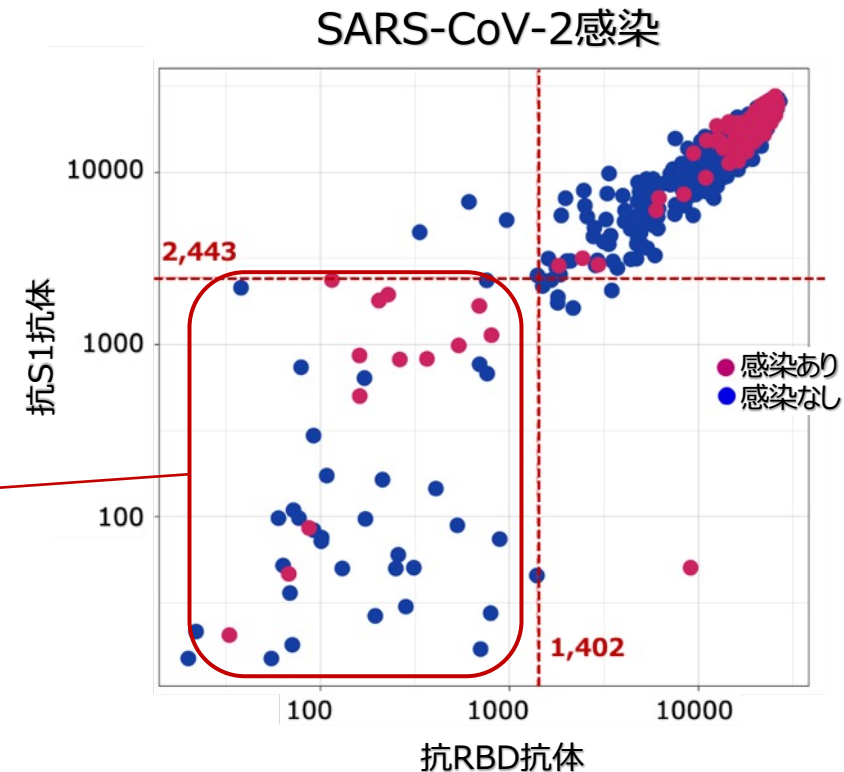
年齢	性別	接種回数	接種後経過日数	感染歴	感染後経過日数	抗体価		
						抗N抗体	抗S1抗体	抗RBD抗体
54	女	1	351	-	-	52	2,357	758
73	女	2	421	-	-	23	767	695
52	女	1	356	-	-	66	677	762
83	女	1	434	-	-	31	638	171
69	男	2	298	-	-	94	15	20

SARS-CoV-2感染と抗S1抗体および抗RBD抗体の血中濃度

	抗RBD/S1抗体		合計
	+ / +, + / -, - / +	- / -	
抗N抗体 (+)	166	13	179
抗N抗体 (-)	888	34	922
Total	1,054	47	1,101

感染者のうち、抗S1抗体と抗RBD抗体の両方が陰性はすべてワクチン未接種者 (13/14)

年齢	性別	接種回数	感染歴	感染後 経過日数	抗体価		
					抗N抗体	抗S1抗体	抗RBD抗体
54	女	0	あり	118	9,635	2,368	115
50	女	0	なし	-	7,859	1,800	204
59	女	0	あり	141	3,334	502	162
56	女	0	あり	26	2,730	1,675	692
54	女	0	あり	158	2,126	1,947	228
51	女	0	あり	141	1,836	825	366
50	女	0	あり	231	1,133	863	161
56	男	0	なし	-	902	21	33
50	男	0	なし	-	802	47	68
56	女	0	なし	-	774	1,133	803
57	女	0	あり	20	751	819	263
45	男	0	なし	-	737	86	87
47	女	0	不明	-	591	987	539



抗体検査と社会科学的調査の研究（第二回目）の成果

1. 末梢血を用いることで、スパイク蛋白（SおよびRBD）、核蛋白（N）に対する抗体を感度よく測定することが可能となった。
2. その結果今回の被験者集団1,101名中179名（約16.3%）がウイルス感染でしか得られない抗N抗体陽性であった。そのうち感染を自覚している人（62人）の約2倍（117人）に感染歴があることが明らかになり、これらの「不顕性感染者」によってウイルスが拡散している可能性が示唆された。一方で、感染歴があるにもかかわらず抗N抗体陰性が6名いた。
3. 参加者全員の末梢血単核球ライブラリの構築に成功した。感染者やワクチン接種者と非感染者やワクチン未接種者で免疫細胞（BおよびTリンパ球）のレパートリーの違いや、免疫学的記憶に関する新たな解析を計画中である。
4. ワクチン接種を受けずに感染した人の大多数（13/14）は、感染後に十分な抗S1抗体および抗RBD抗体を獲得できなかった。また、ワクチン接種者にも十分な抗体が得られていない人が少数存在した。何が原因しているのかをPBMCライブラリを活用して解析する予定である。

今後の研究方針と実施計画

1. パスツール研究所で新たにSARS-CoV-2の変異種（オミクロン株）などに対応する抗体検査試薬が開発中である。これを用いることで、ワクチン接種者が新たな変異株に対しても防御能力を有するか否かの判定が可能となる。
2. 第三回目の抗体検査を実施することで、同じ末梢血の測定結果の時系列での比較が可能となる。また、集団免疫がどの程度獲得されたかを知ることが可能で、今後のCOVID-19対策に資するエビデンスに基づくデータの創出が可能となる。
3. COVID-19に対する警戒感が緩んでいる中で、医療従事者や地域住民の意識の変化や行動変容を再調査し、2021年春夏（高病原性のアルファ・デルタ株の流行期）、2022年夏（高感染性・低病原性のオミクロン株の流行初期）と比較することは極めて重要である。

第三回目の抗体検査・社会科学的調査を2023年夏に実施し、三回の調査・測定を合わせた時系列解析を行い、政策提言につながる成果の創出を試みる。



Michael White



Anavaj Sakuntabhai



Miki Nagao
(Dept. Lab. Med.)



Masaki Yamamoto
(Dept. Lab. Med.)



Makoto Yano



Haruhiko Ando



Toshiki Eri



Fumihiko Matsuda



Takahisa Kawaguchi
(Cntr. Genomic Med.)



Kazuya Setoh



Yasuhiko Yoshida



Shigeru Hirota



Le financement participatif pour la coopération franco-japonaise pour la lutte contre la COVID-19

Collaboration de l'Institut Pasteur et de l'Université de Kyoto pour les tests de détection d'anticorps de très haute précision



music securities



京都大学
KYOTO UNIVERSITY

