

# 論 文 内 容 要 旨

## Neutralizing Type I Interferon Autoantibodies in Japanese Patients with Severe COVID-19

(本邦における抗 I 型インターフェロン中和抗体と  
COVID-19 重症化の関連)

The Journal of Clinical Immunology, 2022, in press.

主指導教員：岡田 賢教授

(医系科学研究科 小児科学)

副指導教員：工藤 美樹教授

(医系科学研究科 産科婦人科学)

副指導教員：川口 浩史准教授

(医系科学研究科 小児科学)

江藤 昌平

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

COVID-19 は SARS-CoV-2 による感染症で、約 80%の症例は軽症以下であるが、約 20%の例で重症化し、約 5%が集中治療を要する最重症例となる。重症化前の適切なトリアージが臨床上の課題であり、重症化を予測する因子の確立が求められている。本症の最大の重症化因子は年齢(高齢)であり、性別(男性)、心血管疾患、慢性閉塞性肺疾患などが重症化の要因となる。一方、これらのリスク因子がないにも関わらず重症化をきたす症例が存在する。それらの患者を対象に、感染初期の免疫応答に重要な働きを示す I 型インターフェロン(IFN: IFN- $\alpha/\beta$ , IFN- $\omega$ などが該当)に着目した研究が行われており、1) COVID-19 最重症例のうち約 5%程度で、TLR3, IRF7, TLR7 などの I 型 IFN に関連する遺伝子異常が同定されること(Zhang Q, et al. *Science*, 2020)(Asano T, et al. *Sci Immunol.*, 2021)、2) I 型 IFN に対する中和抗体が COVID-19 重症化の重要な因子となりうること(Bastard P, et al. *Science*, 2020)(Bastard P, et al. *Sci Immunol.*, 2021)などが示されている。実際、一般集団における I 型 IFN 中和抗体の保有率は 0.33%、COVID-19 軽症～中等症患者では 0%であるのに対して、COVID-19 最重症例では 10.2%と高く、その重症化への影響が示唆される。また、高齢者や男性で本中和抗体の保有率が高いことも示されている。これらの報告は欧米を中心とした海外からの報告であり、本邦での実態調査が必要と判断し、本研究を計画した。

## I. COVID-19 症例における抗 I 型 IFN 抗体の検出

本邦で 622 例の COVID-19 症例を収集し、重症度を 4 段階(最重症:集中治療例、重症:肺炎に対して酸素投与例、中等症:肺炎あるが酸素投与不要例、軽症:肺炎を認めない軽症状例)に分けて、後方視的に以下の検討を行った。I 型 IFN として、IFN- $\alpha 2$  と IFN- $\omega$  を用いた。

- ① ELISA 法により抗 I 型 IFN 自己抗体を測定し、最重症例の 5.9%、重症例の 1.7%、中等症例の 0.9%、軽症例の 3.8%で同抗体を検出した。
- ② ISRE レポーター遺伝子アッセイを用いて I 型 IFN 中和抗体を測定した。I 型 IFN 高濃度条件下(10ng/mL)では、最重症例の 5.9%、重症例の 2.1%、中等症例の 0.9%、軽症例の 0%で同中和抗体を検出した。COVID-19 症例のうち 50 歳以上の 3.6%、50 歳以下の 0%、男性の 3.4%、女性の 0.5%が同中和抗体を保有していた。より生理的な低濃度条件下(100pg/mL)では、最重症例の 10.6%、重症例の 2.6%、中等症例の 0.9%、軽症例の 1.0%で同中和抗体を検出した。全体の症例をみると、最重症例、高齢、男性で I 型 IFN 中和抗体の保有率は有意に高く、海外の報告と矛盾しなかった。中和抗体保有に伴う重症化の Odds 比は 13.5 (10ng/mL 条件下)、12.7 (100pg/mL 条件下)であった。また、中和抗体保有例では非保有例に比べて血清中の IFN- $\alpha 2$  濃度が有意に低下していた。
- ③ I 型 IFN シグナル伝達系の障害を評価するには、I 型 IFN 中和抗体の測定が理想的である。一方、同中和抗体の測定は煩雑で有り、多数例の解析には ELISA 法による抗 I 型 IFN 自己抗体の測定が望ましい。そこで、自己抗体の有無により中和抗体の存在を予測すると、抗 IFN- $\alpha 2$  抗体に関しては、10ng/mL 条件下で感度 50%、特異度 99.3%で相関係数-0.307(P 値<0.0001)、100pg/mL 条件下で感度 40%、特異度 99.3%で相関係数-0.199(P 値<0.0001)と負の相関を認めた。そのため、ELISA 法で抗 IFN- $\alpha 2$  抗体を測定することで、一般集団での COVID-19 重症化のリスクを予測できると考えた。一方で IFN- $\omega$  では感度が低く、相関関係を確認できなかった。

## II. 一般集団での I 型 IFN に対する自己抗体の検出

本邦の一般集団 3,456 名を対象に ELISA 法で抗 IFN- $\alpha$ 2 抗体を測定し、保有率は 0.087% であった。ELISA 法の感度を加味すると、一般集団における IFN- $\alpha$ 2 に対する中和抗体の保有率は 0.17-0.22% と予測された。

本研究により、本邦でも COVID-19 最重症例、高齢、男性で I 型 IFN 中和抗体の保有率が高く、同中和抗体の保有が重症化に寄与すると判断した。同中和抗体の測定により COVID-19 重症化を予測できる可能性があることを示すことができた。