

令和2年度“オール近大”新型コロナウイルス感染症 対策支援プロジェクト研究報告書

企画題目	基礎疾患を有する患者における COVID-19 重症化関連因子の探索
研究者所属・氏名	研究代表者：藤田 貢

1. 研究、開発・改良、提案目的・内容

1. 背景

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は一本鎖 RNA を遺伝情報としてもつウイルスであり、気道粘膜上皮に感染することで肺炎をきたす。その呼吸器感染症である新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は基礎疾患を有する患者で重症化しやすいことが知られる。ポストコロナ時代においては、SARS-CoV-2 の易感染性予測因子あるいは重症化予測因子を同定し、COVID-19 重症化を未然に防くことが重要課題のひとつである。

先だって我々は呼吸器疾患にかかる近大研究コア・プロジェクトチームを結束し、“特発性肺線維症” (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) 急性増悪予測因子の同定を試みている。IPF は肺組織の線維化が緩徐に進行する難治性疾患であり、しばしば致死率の高い“急性増悪”をきたす。これらの予後予測因子解析のために、我々は気管支肺胞洗浄液を継続採取している。

IPF 急性増悪を惹起するメカニズムの全容はいまだ不明であるものの、コロナウイルスを含む多種微生物感染の関与が示唆されている (George PM. *Lancet Respir.* 15:S2213, 2020)。また IPF 急性増悪と COVID-19 重症化のリスクファクター (加齢や喫煙など) とにはかなりの重複がみられる (Moore BB. *Ann Am Thorac Soc.* 12:S186, 2015)。そこで我々は、安定時の IPF 症例を“基礎疾患を有する症例”のモデルケースとして、また IPF 急性増悪の症例を“COVID-19 により重症化した可能性のある症例”のモデルケースとしてそれぞれ解釈することで、現在実施中の IPF 研究プラットフォームが COVID-19 重症化の要因解明にも展開・応用しうると考え、本研究課題を提案・実施した。

2. 目的

IPF 急性増悪にかかわる呼吸器感染性ウイルスには SARS-CoV-2 以外にも、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルス、RS ウイルス、サイトメガロウイルス等が知られる (Moore BB. *Ann Am Thorac Soc.* 12:S186, 2015)。これらはいずれも DNA あるいは RNA のいずれかを遺伝情報 (ゲノム) として保持している。そこで本研究では、IPF 症例を“呼吸器基礎疾患を有する症例”のモデル集団として設定し、上気道下気道内でのウイルスゲノム DNA/RNA を重篤症状発症の前後に測定することで、当該集団における呼吸器症状悪化にかかわる呼吸器感染性ウイルスの同定、および IPF 重症化への SARS-CoV-2 の寄与度を検討することにした。具体的には以下指標を主たる目的として設定した。

1. IPF 安定時のウイルス不顕性感染の頻度
(≡ 基礎疾患を有する症例での SARS-CoV-2 不顕性感染の頻度)
2. IPF 急性増悪におけるウイルス感染の寄与度 (特に SARS-CoV-2)
3. COVID-19 関連 IPF 急性増悪にかかわるウイルス分布および量の変化
(≡ [主目的] 基礎疾患を有する症例での COVID-19 重症化を示唆する要因)

2. 研究、開発・改良、提案経過及び成果

これまでに 26 例の IPF 症例より気管支肺胞洗浄液由来の検体採取を行った。これらの検体から DNA および RNA を抽出し、下気道検体中に存在する細菌叢解析を継続する。加えて SARS-CoV-2、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルス、RS ウイルス、サイトメガロウイルス等のゲノム DNA/RNA 検査も併せて行う。

COVID-19 重症化メカニズムのひとつとして、サイトカインストームと呼ばれる免疫過剰反応の関与が示唆されている (Vaninov N. *Nat Rev Immunol.* 20:277, 2020)。サイトカインとは各種細胞から分泌される生理活性蛋白質の総称で、主に感染症において病原性微生物排除のために各種免疫細胞から分泌され、さまざまな細胞・組織に反応して生理的反応を惹起する。本研究では網羅的サイトカイン解析のため、マルチプレックスサイトカイン測定系を行うこととしており、上記気管支肺胞洗浄液より液性成分を採取し、本解析に供する。現時点では測定用プレートの準備が完了している (富士フィルム和光純薬に業務委託)。

解析は令和 3 年度 3 月中旬より開始しており、令和 4 年度上旬に解析完了の予定である。

3. 本研究と関連した今後の研究、開発・改良、提案計画

令和 4 年度上旬にビッグデータ解析が完了する予定である。解析結果は論文・学会など各種媒体を通じて随時発表予定である。

4. 研究成果の発表等

発 表 機 関 名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
未定	国際英文誌	

5. 開発・改良、提案課題の成果発表等

日本呼吸器学会、日本免疫学会等で発表予定