

令和 6年 4月 5日

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 横田 格 殿

### 助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 : 940 千円	
研究代表者 : 長岡 健太郎	所属 : 学術研究部 医学系	職位 : 准教授
研究題目 : COVID-19 感染早期免疫応答の解明と画像診断法の確立		

#### 研究概要

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の重症例では、SARS-CoV-2 感染による下気道の炎症・微小血管障害による呼吸不全が起きる。SARS-CoV-2 下気道感染早期の胸部 CT 画像では、スリガラス影(GGO)や器質化肺炎様(OP-like)の陰影などの様々な画像所見がみられ、GGO の範囲が予後と相関することが知られるが、その病態生理について未解明な点が少なくなかった。こうした背景の中、当院入院患者の検討で、広範な GGO を呈する症例ではウイルス血症(RNAemia)が多くみられ、SARS-CoV-2 の血管侵襲を反映しうることが示された [Nagaoka et al. Eur Radiol. 2023;33:4713-4722.]。また、COVID-19 感染早期の CT 所見と免疫応答の関連性を検証したところ、GGO を呈する患者群では OP-like を呈する患者群と比較して SARS-CoV-2 への血清中和活性が低下して可能性が示された。本研究では、SARS-CoV-2 の血管侵襲性、中和活性を含む免疫応答と COVID-19 画像所見の関連性に着目し、感染早期における新たなターゲット同定と重症度予測法の確立を目指すこととした。

#### 成果要約

第 3-5 波の COVID-19 入院患者について、CT 主要画像パターンと COVID-19 感染初期の主要な免疫応答免疫因子 (IL-6、IFN- $\alpha$  やウイルス中和活性値)との関連性を検証したところ、GGOs 群では血清 IFN- $\alpha$  値の上昇がみられたのに対し、OP 群ではウイルス中和活性亢進が顕著であること、両群に共通して血清 IL-6 値上昇がみられることなどが明らかとなった [論文 1]。さらに、対象を第 6 波の入院患者に拡張同様の検証を行ったところ、第 6 波では OP を呈する患者が著しく減少しており (第 3-5 波 20% vs 第 6 波 2%;  $p=0.007$ )、GGOs 群において IFN- $\alpha$  値の上昇がみられないなどの、流行期による相違が明らかとなった。また、呼吸不全と感染早期免疫応答との関連性を別途解析したところ、第 3-5 波までは IFN- $\alpha$  が呼吸不全と最も強く関連していたことが明らかとなった [論文 2]。

これらから、COVID-19 発症早期における GGOs と OP は、異なる免疫反応を反映した画像所見であり、GGOs が SARS-CoV-2 血管侵襲性を反映し、呼吸不全発症予測に寄与し、OP はウイルス中和抗体の立ち上がりを反映し、予後良好な画像指標であることが明らかとなった。一方、OP については、オミクロン株感染例では稀な画像パターンであり、この要因の一端として、SARS-CoV-2 オミクロン株感染で IFN- $\alpha$  との関連性が変化していたことが明らかとなった。

<p>研究成果 発表状況</p>	<p>【雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況】</p> <p>論文 1. <b>Nagaoka K*</b>, Kawasuji H, Takegoshi Y, Murai Y, Kaneda M, Kimoto K, Tani H, Niimi H, Morinaga Y, Noguchi K, and Yamamoto Y. Dominant CT Patterns and Immune Responses during the Early Infection Phases of Different SARS-CoV-2 Variants. Viruses, 2023;15, 1304.</p> <p>論文 2. <b>Nagaoka K*</b>, Kawasuji H, Murai Y, Kaneda M, Ueno A, Miyajima Y, Fukui Y, Morinaga Y, and Yamamoto Y. Circulating Type I Interferon Levels in the Early Phase of COVID-19 Are Associated With the Development of Respiratory Failure. Front Immunol. 2022;13:844304.</p> <p>新聞掲載. 「教えて! 富山のドクター 新型コロナウイルス感染の後遺症対策」 北日本新聞 11月7日(火)掲載. ※研究成果の一部を引用</p> <p>※他、論文 1 編投稿中</p>		
<p>経費の 執行状況</p>	<p style="text-align: center;">区 分</p> <p>【物品費】 実験用品</p> <p>【旅費】 国内学会発表</p> <p>【謝金】 なし</p> <p>【その他】 ・論文掲載費 2 編</p> <p style="text-align: right;">合計</p>	<p style="text-align: center;">執行額 (円)</p> <p>13,929 円</p> <p>35,180 円</p> <p>890,891 円</p> <p>940,000 円</p>	<p style="text-align: center;">備 考</p>