

## 東京医科大学医学、リキッドバイオプシーを用いた COVID-19 における重症化予測因子の同定

東京医科大学医学総合研究所の落谷孝広教授と東京慈恵会医科大学エクソソーム創薬研究講座の藤田雄講師、同内科学講座呼吸器内科の桑野和善教授、同感染症科の保科斉夫講師、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校の松崎潤太郎博士研究員、および国際スペースメディカル株式会社らの共同研究チームは、がん診断などに用いられるリキッドバイオプシーの手法である血液中のエクソソームや核酸を解析することにより、COVID-19 における新しい重症化予測因子を同定致しました。同定されたエクソソームや血液中核酸は、予測バイオマーカーとしての役割だけでなく、これらを応用した新規治療法開発や病態解明が期待されます。

### 【研究の背景】

リキッドバイオプシーとは、血液中に流れるデオキシリボ核酸(DNA)やリボ核酸(RNA)のこと、エクソソームなどを解析することにより、低侵襲にがんの超早期診断や抗がん剤の選択に役立つとされています。血液中のこれらの情報は、がん患者だけでなく、感染症に罹患された方においても、早い段階から健常者との違いを示すことが報告されており、我々はこの血液中エクソソームや核酸の違いを解析することで COVID-19 の重症化の予測ができないかと考えました。

### 【本研究で得られた結果・知見】

今回、同研究チームは、2020年3月から5月に東京慈恵会医科大学附属病院に新型コロナウイルス PCR 検査にて陽性となり入院した42名の COVID-19 の患者さんを対象としました。そのうち、入院時に WHO 重症度分類にて既に重症であった11名を除外し、残りの入院時に軽症であった31名を解析対象とし、コントロールサンプルとして10名の健常者血清を用いて合計41サンプルを解析しました。31名の COVID-19 の患者さんのうち、入院後の経過にて9名が集中治療で人工呼吸器の治療が必要となる重症化イベントを認め、残りの22名が軽症のままで退院されました。この31名(軽症22+重症化9名)の COVID-19 患者さんの入院時の血液サンプルと健常者10名の血清を用いて、特に血液中 RNA およびエクソソームタンパク質に着目し、COVID-19 患者の重症度の早期予測バイオマーカーとして3つの異なる

グループ、を見出しました。

(1)抗ウイルス応答関連エクソソームタンパク質

・・・エクソソーム COPB2、PRKCB など

(2)凝固関連エクソソームタンパク質および RNA

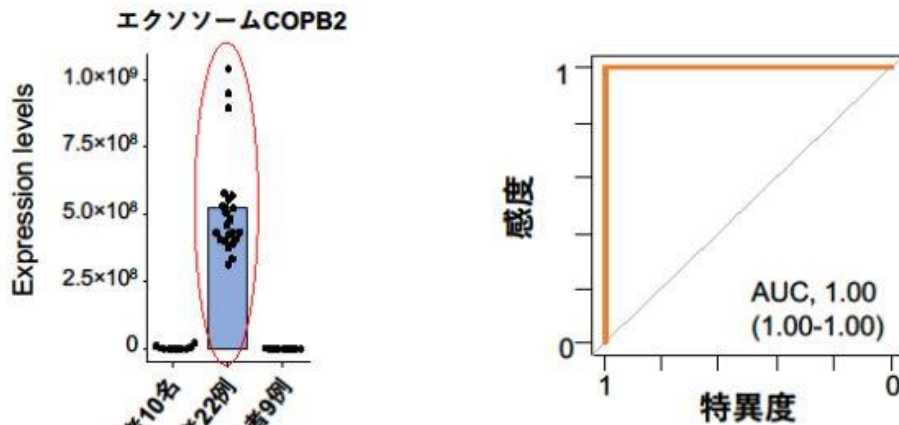
・・・エクソソーム MFAP4、ECM1、CAPN、FGG、CD147 など

・・・RNA として CDKN2B.AS1 (long-non coding RNA)など

(3)肝障害関連 RNA

・・・microRNA-122-5p(microRNA)、SNORD33 (small nucleolar RNA)など

これらのマーカーの中で、抗ウイルス応答関連エクソソームタンパク質である COPB2(golgi-ER trafficking に重要な COPI vesicle の構成要素)は、本研究コホートにおいて COVID-19 患者の重度化に対する最も優れた予測能を有していました(AUC=1.0, 感度・特異度共に 100%)。つまり入院時(コロナ陽性判定時)において、エクソソーム COPB2 の血液中のレベルが高い COVID-19 患者は、重篤なイベントを経験することなく病気を克服できる可能性があります(図 1)。



本研究コホートにおいてCOVID-19患者の重症化に対する最も優れた予測能を有していました (AUC=1.0, 感度・特異度共に100%)。

図1 エクソソームCOPB2を用いたCOVID-19重症化早期予測

抗ウイルス応答関連エクソソーム蛋白質は、軽症者で統計学的に有意に高発見のグループ。その中で、COPB2は最も良好な結果であった。

一方で、(2)凝固関連マーカーや(3)肝障害関連 RNA に関して、これまでの研究においても凝固能や肝障害の程度が、すでに COVID-19 の重症化予測因子として多数報告されています。つまり今回の解析結果は、これまでの COVID-19 患者の臨床背景を反映していることがわかりました。さらに、臨床現場で測定される凝固機能を反映する D-ダイマーや肝逸脱酵素 ALT と比較しても、凝固関連エクソソームタンパク質および RNA や肝障害関連 RNA は、それぞれ優れた予測能を有していました。

このようにリキッドバイオプシーによる COVID-19 患者の早期重症化予測研究から、エクソソーム COPB2 などの(1)抗ウイルス応答関連エクソソームタンパク質、が高い患者さんは重症化せず、一方で(2)凝固関連エクソソームタンパク質および RNA や(3)肝障害関連 RNA、が高い患者さんは重症化する可能性が示唆されました(図 2)。これらは機能的なエクソソーム成分が、COVID-19 の重症化病因の潜在的な原因および緩和剤にもなり得ることを示唆しています。

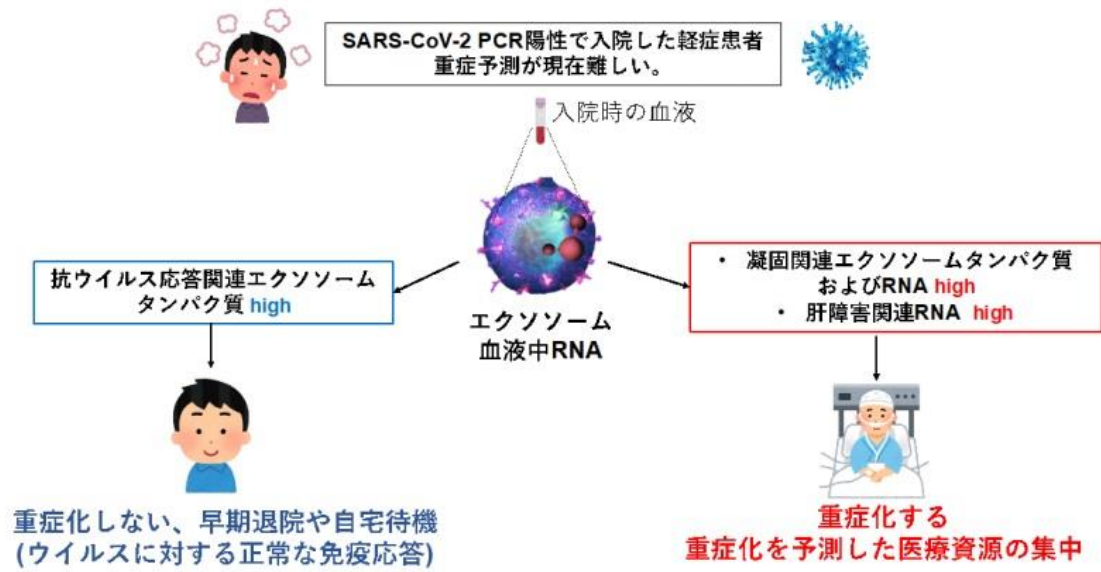


図2 Liquid biopsyによるエクソソームおよび血液中RNAを用いたCOVID-19重症化早期予測

研究成果発表資料

[https://www.tokyo-med.ac.jp/news/2020/1012\\_175135002503.html](https://www.tokyo-med.ac.jp/news/2020/1012_175135002503.html)

編訳 JST 客観日本編集部